

20 NOV. 1978



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | |
|-----------------------|---------|
| NUMERO | 462.787 |
| FECHA DE PRESENTACION | 29.9.77 |

ⓐ A1

PATENTE DE INVENCIÓN

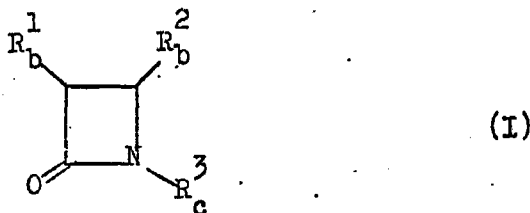
| | | |
|---|--|--|
| 60) PRIORIDADES: | | |
| 61) NUMERO | 62) FECHA | 63) PAIS |
| 40893/75 | 6.10.75 | G. Bretaña |
| 94/76 | 2.1.76 | " |
| 21507/76 | 25.5.76 | " |
| 25746/76 | 21.6.76 | " |
| 64) FECHA DE PUBLICIDAD | 65) CLASIFICACION INTERNACIONAL | 66) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D;A61K | 452.132 |
| 67) TITULO DE LA INVENCIÓN | | |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE 3-ACILAMINO-2-AZETIDINONA" | | |
| 68) SOLICITANTE (S) | | |
| FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE | | |
| No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón | | |
| 69) INVENTOR (ES) | | |
| Takashi Kamiya, Masashi Hashimoto, Osamu Nakaguti, Teruo Oku, Yoshiharu Nakai e Hidekazu Takeno | | |
| 70) TITULAR (ES) | | |
| | | |
| 71) REPRESENTANTE | | |
| D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ | | (P.- 67.087) |

POOR
QUALITY

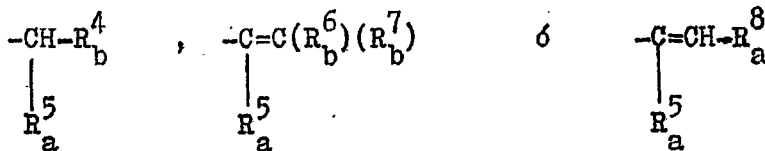
1 Esta invención se refiere a procedimientos de
preparación de compuestos de 2-azetidionona que tienen acti-
vidades antimicrobianas.

5 Más particularmente, esta invención proporciona
procedimientos de preparación de compuestos de 3-acilamino-
-2-azetidionona, particularmente compuestos de carboxi-2-
-azetidionona que llevan alcoholo, sustituidos en posición
1-, y sustituidos en posición 3-, o disustituidos en las
10 posiciones 3,4-, que tienen actividad antimicrobiana con-
tra diversos microorganismos patógenos, y son útiles como
antibióticos para el tratamiento de infecciones microbianas
en mamíferos, incluyendo seres humanos y animales.

15 Los compuestos objeto de esta invención, los
compuestos de 2-azetidionona, se representan por medio de la
fórmula siguiente



20 en donde R_b^1 es acilamino,
 R_b^2 es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralquénilo,
o un residuo de un nucleófilo,
25 R_c^3 es un grupo de la fórmula



30 en la cual R_b^4 es arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo, o un

1

grupo heterocíclico,

 R_a^5 es carboxi o su derivado, R_b^6 es alcohol o tioalcohol heterocíclico,

5

 R_b^7 es tioalcohol heterocíclico, y R_a^8 es ariltio, y

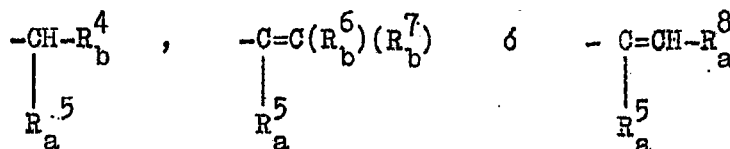
10

en las definiciones de los grupos anteriores, cualesquiera de los restos alcano, areno y heterocíclico puede tener posible(s) sustituyente(s),

siempre que,

cuando R_b^2 sea hidrógeno,entonces R_c^3 es un grupo de la fórmula

15



20

en la cual R_b^4 es fenilo que lleva un grupo alcanosulfonemido sustituido en N o no sustituido, o aroilalcoxi, naftilo, alcohol, ariltioalcohol

25

un grupo heterocíclico, y

R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido anteriormente.

30

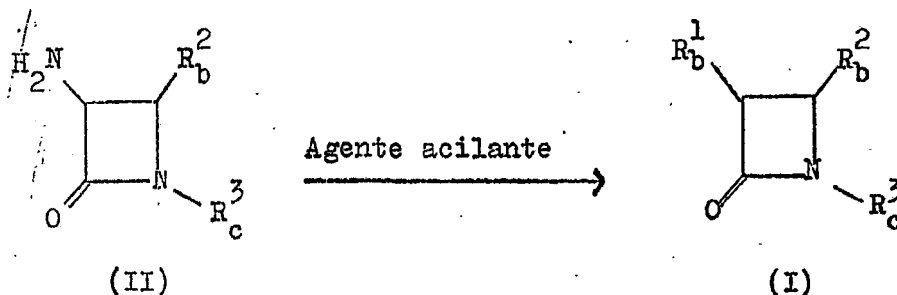
Con respecto al compuesto de la fórmula (I) anterior, ha de entenderse que puede haber uno o más pares estereoisómeros, tales como isómeros ópticos y/o geométri-

1 cos, debidos a la presencia de átomo(s) de carbono asimétrico(s) y/o de doble(s) enlace(s) en esa molécula, y estos isómeros están también incluidos en el campo del compuesto objeto de la invención, (I).

5 Esquemas de reacción de los procedimientos de preparación de los compuestos objeto de esta invención.

Según esta invención, los compuestos objeto (I) pueden prepararse por procedimientos que se ilustran en el siguiente esquema para mayor conveniencia.

10



15

en donde R_b^1 , R_b^2 y R_c^3 son como se han definido antes.

Con respecto al procedimiento anterior, han de indicarse los puntos siguientes.

20

1.- En las fórmulas anteriores ha de advertirse que cada grupo de R_b^6 y R_b^7 , están unidos al mismo átomo de carbono.

25

2.- En las definiciones de los grupos de las fórmulas de los procedimientos antes citados, los restos de alcano, areno y heterociclo pueden tener al menos un sustituyente adecuado, cuyo detalle se concretará en las descripciones siguientes.

30

3.- Hay que advertir que los compuestos objetos (I) que pueden prepararse por el Procedimiento ilustrado anteriormente pueden incluir su derivado o sal farmacéuticamente aceptable en las funciones carboxilo y amino.

1 Los ejemplos de los derivados del grupo carboxi-
lo incluyen las amidas de ácido, los ésteres incluyendo el
carboxi protegido, el nitrilo y similares, de los que son
ejemplos adecuados los que siguen.

5 a) Las amidas de ácido incluyen amida de ácido,
N-alcohol-amida de ácido (por ej. N-metilamida de ácido,
N-etilamida de ácido, etc), N,N-dialcohol-amida de ácido
(por ej. N,N-dimetilamida de ácido, N,N-dietilamida de áci-
do, N-etil-N-metilamida de ácido, etc), N-fenilamida de
10 ácido, amida de ácido con pirazol, imidazol o 4-alcoholimida-
zol, y similares.

15 b) Los ésteres incluyen: ésteres de sililo
ésteres alifáticos, ésteres que contienen un grupo aromáti-
co o heterocíclico, y ésteres con un compuesto N-hidroxila-
do.

Los ésteres de sililo adecuados incluyen los és-
teres de trialcohol-sililo (por ej. trimetil-sililo, trietil-
sililo, etc.) y similares.

20 Ejemplos adecuados de ésteres alifáticos com-
prenden:

los ésteres alifáticos saturados o insaturados,
cíclicos o acíclicos, de los que los ésteres acíclicos pue-
den ser ramificados tales como los ésteres de alcohol (por
ej. de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-bu-
25 tilo, octilo, nonilo, undecilo, etc.); los ésteres de alque-
nilo (por ej. de vinilo, 1-propenilo, alilo, 3-butenilo,
etc); ésteres de alquinilo (por ej. de 3-butinilo, 4-penti-
nilo, etc); ésteres de cicloalcohol (por ej. ciclopentilo,
ciclohexilo, cicloheptilo, etc); y similares.

30 Ejemplos adecuados de los ésteres que contienen

1 un anillo aromático incluyen, por ejemplo, los ésteres de
arilo (por ej. fenilo, toluilo, xililo, naftilo, indanilo,
dihidroantrilo, etc); los ésteres de aralcoholo (por ej.
5 bencilo, fenetilo, etc); los ésteres de ariloxialcoholo
(por ej. fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, etc);
los ésteres de ariltioalcoholo (por ej. feniltiométilo,
feniltioetilo, feniltiopropilo, etc); los ésteres de areno-
sulfínalcoholo (por ej. bencenosulfínmetilo, benceno-
sulfínletilo, etc.); ésteres de aroilalcoholo (por ej.
10 de fenacilo, toluoiletilo, etc); y similares.

Ejemplos adecuados de ésteres que contienen un
anillo heterocíclico incluyen: ésteres heterocíclicos, és-
teres de heterociclo-alcoholo, etc, en los que el éster
heterocíclico adecuado incluye los ésteres de un grupo he-
15 terocíclico saturado o insaturado, monocíclico o de anillos
condensados, de 3 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 he-
teroátomos tales como oxígeno, azufre y nitrógeno (por ej.
piridilo, piperidinilo, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropirani-
lo, quinoleílo, pirazolilo, etc), y similares, y los ésteres
20 de alcoholo-heterocíclico adecuados incluyen, por ejemplo,
los ésteres antes citados de grupo alcoholo sustituido por
un grupo heterocíclico (por ej. metilo, etilo, propilo,
etc), y similares.

Ejemplos adecuados de ésteres con un compuesto N-hi-
25 droxilado incluyen los ésteres con N,N-dialcoholhidroxilami-
na (por ej. N,N-dimetilhidroxilamina, N,N-dietilhidroxil-
amina, N,N-dipropilhidroxilamina, etc.), ésteres con aldóxi-
ma o cetoxima (por ej. propanaloxima, butanaloxima, acetoxi-
ma, etc.), ésteres con N-hidroxiimida (por ej. N-hidroxi-
30 limida, N-hidroxisuccinimida, etc.) y similares.

1 En los ésteres de sililo, los ésteres alifáticos, los ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico y los ésteres con un compuesto N-hidroxilado citados antes, el resto de estos ésteres puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes apropiados, tales como
5 alcoholo (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, etc.), cicloalcoholo (por ej. ciclopropilo, ciclohexilo, etc.), alcoxi (por ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, etc), alcanciloxi
10 (por ej. acetoxi, propioniloxi, pivaloiloxi, etc), alcoholitio (por ej. metiltio, etiltio, propiltio, etc.), alcancosulfinilo (por ej. metanosulfinilo, etanosulfinilo, propanosulfinilo, etc.), alcancosulfonilo (por ej. mesilo, etanosulfonilo, etc), fenilazo, halógeno (por ej. cloro, bromo,
15 flúor, etc), ciano, nitro, etc.

Más concretamente, los ejemplos de éstos están ilustrados por los ésteres de mono (ó di ó tri)halcoalcoholo, (por ej. clorometilo, bromometilo, diclorometilo, 2,2,2-
-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo,
20 etc), ésteres de cianoalcoholo (por ej. cianometilo, cianoetilo, etc), ésteres de mono (ó di, tri, tetra ó penta)halcofenilo (por ej. 4-clorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,4,5-
-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, etc), ésteres de alcoholo sustituido por cicloalcoholo (por
25 ej. 1-ciclopropiletilo, etc), y similares.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en las funciones carboxilo y amino de los compuestos objeto son los siguientes:

Ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable
30 en el carboxilo es una sal con una base tal como una base

1 inorgánica, es decir una sal de metal alcalino (por ej. sal
de sodio, sal de potasio, etc); una sal de metal alcalino-
térreo (por ej. una sal de calcio, una sal de magnesio,
etc), sal de amonio, una base orgánica (por ej. metilami-
5 na, trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, piridi-
na, etanolamina, dietanolamina, N,N-dimetilanilina, etc),
un aminoácido (por ej. glicina, alanina, serina, ácido as-
pártico, arginina, lisina, etc), y similares.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables
10 en el amino es una sal con un ácido, tal como un ácido
inorgánico (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico,
ácido sulfúrico, etc), un ácido orgánico (por ej. ácido
fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico,
ácido láctico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico,
15 ácido p-toluensulfónico, etc), y similares.

Explicación detallada de diversos sustituyentes.

En las descripciones siguientes se explicarán
con detalle y se aclararán diversos grupos de los definidos
antes, y los ejemplos adecuados de los mismos.

20 1) Resto de acilo del acilamino R_b^1 ,

En los acilamino anteriores, ha de entenderse
que el resto de acilo se deriva de un ácido carboxílico or-
gánico, sulfónico orgánico, y fosfórico orgánico, y, con
más detalle, dicho resto de acilo puede ser un grupo acilo
25 alifático, aromático, aralifático, heterocíclico y hetero-
cíclicoalifático, de los que se dan ejemplos a continua-
ción.

Acilo alifático, tal como:

30 alcanóilo, (por ej. formilo, acetilo, propionilo,
butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloilo,

- 1 -lauroilo, palmitoilo, etc.);
alquenoilo (por ej. acrilóilo, metacrilóilo,
crotonoilo, isocrotonoilo, etc.),
alcoholoxalilo (por ej. metiloxalilo, etiloxali-
5 lo, propiloxalilo, isopropiloxalilo, etc.),
alcanosulfonilo (por ej. mesilo, etanosulfonilo,
propanosulfonilo, butanosulfonilo, etc),
alquenosulfonilo (por ej. etilensulfonilo, pro-
penosulfonilo, etc.),
10 alcoxicarbonilo (por ej. metoxicarbonilo, etoxi-
carbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxi-
carbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, etc),
dialcoholfosforilo (por ej. dimetilfosforilo,
dietilfosforilo, diisopropilfosforilo, etc.), y similares.
15 Acilo aromático, tal como:
aróilo (por ej. benzoilo, toluoilo, xiloilo,
naftoilo, ftaloilo, etc),
ariloxialilo (por ej. feniloxalilo, toluiloxali-
lo, naftiloxalilo, etc),
20 arenosulfonilo (por ej. bencenosulfonilo, toluen-
sulfonilo, xilensulfonilo, naftalensulfonilo, etc),
diarilfosforilo (por ej. difenilfosforilo, etc);
y similares.
Acilo aralifático, tal como:
25 aralcanoilo (por ej. fenilacetilo, toluilacetilo,
xililacetilo, naftilacetilo, bifenilacetilo, fenilpropioni-
lo, toluilpropionilo, naftilpropionilo, 2-metil-3-fenilpro-
pionilo, 2-metil-2-fenilpropionilo, 2-metil-3-naftilpropio-
nilo, fenilbutirilo, naftilbutirilo, fenilvalerilo, toluil-
30 valerilo, naftilvalerilo, difenilacetilo, difenilpropionilo,

- 1 etc),
- aralcohiloxalilo (por ej. benciloxalilo, fenetiloxalilo, fenilpropiloxalilo, etc),
- aralcanosulfonilo (por ej. fenilmesilo, toluilmesilo, naftilmesilo, feniletanosulfonilo, naftiletanosulfonilo, fenilpropanosulfonilo, fenilbutanosulfonilo, etc),
- 5 aralquenosulfonilo (por ej. feniletilensulfonilo, toluiiletilensulfonilo, naftiletilensulfonilo, fenilpropensulfonilo, naftilpropensulfonilo, fenilbutensulfonilo, etc),
- 10 aralcoxicarbonilo (por ej. benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, fenilpropoxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, etc),
- diaralcohilfosforilo (por ej. dibencilfosforilo, etc), y similares.
- 15 Acilo heterocíclico, tal como:
- heterociclo-carbonilo que contiene un grupo de 3 a 10 miembros, monocíclico o de ciclos condensados, que tiene heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ej. aziridincarbonilo, azetidincarbonilo, pirrolcarbonilo, 2H-pirrolcarbonilo, imidazolcarbonilo, pirazolcarbonilo, piridincarbonilo, pirazincarbonilo, piperidincarbonilo, piperaziñcarbonilo, pirimidincarbonilo, piridazincarbonilo, triazolcarbonilo, tiazolincarbonilo, triazincarbonilo, pirrolidincarbonilo, imidazolidincarbonilo, oxirancarbonilo, furoilo, pirancarbonilo, tenoilo, morfolincarbonilo, furazancarbonilo, oxazolcarbonilo, isoxazolcarbonilo, tiazolcarbonilo, tiadiazolcarbonilo, oxdiazolcarbonilo, indolcarbonilo, 3H-indolcarbonilo, isoindolcarbonilo, indolizincarbonilo, 1H-indazolcarbonilo, purin-
- 20
- 25
- 30

- 1 -carbonilo, benzimidazolcarbonilo, benzotriazolcarbonilo, quinoleincarbonilo, isoquinoleincarbonilo, naftiridincarbonilo, quinoxalincarbonilo, quinazolincarbonilo, benzofuran-
carbonilo, cromencarbonilo, isobenzofurancarbonilo, benzo-
5 tiofencarbonilo, xantencarbonilo, benzoxazolcarbonilo, ben-
zisoxazolcarbonilo, benzotiazolcarbonilo, etc.),
heterociclo-oxalilo (por ej. tieniloxalilo, fu-
riloxalilo, piridiloxalilo, puriniloxalilo, tetrazolil-
oxalilo, etc.), y similares.
- 10 Heterociclo-acilo alifático, tal como:
heterociclo-alcanoilo (por ej. tienilacetilo, furilacetilo, piridilacetilo, (piridil-1-óxido)acetilo, pirrolilacetilo, imidazolilacetilo, pirazolilacetilo, tri-
azolilacetilo, tetrazolilacetilo, oxazolilacetilo, oxadi-
15 azolilacetilo, tiazolilacetilo, tiazolinilacetilo, tiadi-
azolilacetilo, morfolinilacetilo, piranilacetilo, pirroli-
dinilacetilo, pirrolinilacetilo, tienilpropionilo, furilpro-
pionilo, piridilpropionilo, imidazolilpropionilo, oxazolil-
propionilo, oxadiazolilpropionilo, tiazolilpropionilo, tia-
20 diazolilpropionilo; benzotienilacetilo, benzoxadiazolil-
acetilo, benzotiazolilacetilo, benzoxazolilacetilo, benzisoxa-
zolilacetilo, benzotriazolilacetilo, indolilacetilo, puri-
nilacetilo, purinilpropionilo, indolilpropionilo, etc.);
heterociclo-alcoholoxalilo (por ej. tieniloxal-
ilo, furfuriloxalilo, piridilmetiloxalilo, tetrazolilmetil-
25 oxalilo, tiadiazolilmetiloxalilo, etc.).
- En el resto de acilo ilustrado anteriormente,
el resto de hidrocarburo alifático, el resto de hidrocar-
buro aromático y el resto heterocíclico del acilo según se
ha ilustrado antes, pueden tener uno o más sustituyentes
30 adecuados, tales como alcoholilo (por ej. metilo, etilo,

1 -propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pen-
tilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, etc.), alque-
nilo (por ej. vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo,
butenilo, etc), arilo (por ej. fenilo, toluilo, xililo,
5 mesitilo, naftilo, metilnaftilo, etc.), mono- o dialcohol-
amino (por ej. metilamino, etilamino, isopropilamino,
butilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), arilamino,
(por ej. anilino, toluidino, xilidino, naftilamino, etc.),
aralcoholamino (por ej. bencilamino, fenetilamino, difenil-
10 metilamino, etc.), alcoxi (por ej. metoxi, etoxi, propoxi,
isopropoxi, butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi,
etc.), ariloxi (por ej. fenoxi, toluiloxi, xililoxi, nafto-
xi, etc.), aralcoxi (por ej. benciloxi, fenetiloxi, fenil-
propoxi, fenilbutoxi, difenilmetoxi, etc), alcoholtio
15 (por ej. metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, bu-
tiltio, isobutiltio, pentiltio, isopentiltio, neopentiltio
etc.), ariltio (por ej. feniltio, toluiltio, xililtio, naf-
tiltio, etc), aralcoholtio (por ej. benciltio, fenetiltio,
fenilpropiltio, fenilbutiltio, difenilmetiltio, etc.), al-
20 canosulfonamido (por ej. mesilamino, etanosulfonamido, pro-
panosulfonamido, etc.), alcanoilamino (por ej. formilamino,
acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino,
etc), carbamoíl, N-alcoholcarbamoíl (por ej. N-metilcar-
bamoíl, N-etilcarbamoíl, N-propilcarbamoíl, N-isopropil-
25 carbamoíl, N-butilcarbamoíl, N-isobutilcarbamoíl, etc.),
carbazolilo, N-alcoholcarbazolilo (por ej. N-metilcarbazo-
lilo, N-etilcarbazolilo, N-propilcarbazolilo, N-isopropil-
carbazolilo, etc.), alcoxiimino (por ej. metoxiimino, etoxi-
imino, propoxiimino, etc), hidroxilo, hidroximino, carbo-
30 xilo, nitro, halógeno, sulfo, ciano, mercapto, amino, imino,

1 y sus combinaciones.

5 Y los restos de alcano y areno de los sustituyentes antes citados pueden tener también uno o más grupos funcionales adecuados, tales como amino, mono- ó di-alcoholamino (por ej. metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, etc.), hidroxilo, carboxilo, nitro, halógeno, sulfo, ciano y similares. Los grupos amino, imino, hidroxilo, hidroximino, mercapto y carboxilo de estos sustituyentes citados antes pueden estar
10 protegidos por medio de grupos protectores convencionales.

Ejemplos adecuados de estos grupos protectores de amino e imino pueden ser alcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, clorometoxicarbonilo, bromoetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo, etc.), aralcoxicarbonilo sustituido o no sustituido (por ej. benciloxicarbonilo, fenetiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, nitrobenciloxicarbonilo, bromobenciloxicarbonilo, metoxibenciloxicarbonilo, dinitrobenciloxicarbonilo, etc.), alcanoilo halogenado (por ej. trifluoroacetilo, etc), aralcoholo sustituido o no sustituido (por ej. bencilo, difenilmetilo, tritilo, bromobencilo, nitrobencilo, etc), ariltio sustituido o no sustituido (por ej. feniltio, nitrofeniltio, dinitrofeniltio, etc), alcoholideno sustituido o no sustituido (por ej. etileno, isopropilideno, 2-carboxiisopropilideno, etc), o su 1-alquenoil teutómero (por ej. 2-metoxicarbonil-1-metilvinilo, etc), aralcoholideno (por ej. bencilideno, salicilideno, etc), y similares.

30 Ejemplos adecuados de grupos protectores de

1 hidróxilo, hidroxiiimino y mercapto pueden ser los mismos
grupos protectores de amino e imino citados antes, y además
pueden ser alcanofilo sustituido o no sustituido (por ej.
acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo,
5 bromoacetilo, dicloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.),
arofilo sustituido o no sustituido (por ej. benzofilo, to-
luofilo, xilofilo, nitrobenzofilo, bromobenzofilo, salicilofilo,
etc.), aroilmético (por ej. fenacilo, etc.) y similares.

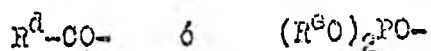
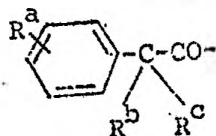
Ejemplos adecuados del grupo protector de car-
boxilo pueden ser un éster, tal como un éster de sililo,
10 éster alifático, ésteres que contienen un grupo aromático
o heterocíclico, ésteres con un compuesto N-hidroxilado,
y cuyos ejemplos concretos son los mismos dados en la expli-
cación del éster del compuesto (I), etc, citados antes.

15 Un ejemplo concreto preferido del resto de
acilo así explicado anteriormente puede ser bromoacetilo,
dicloroacetilo, glicolofilo, glicilo, fenilglicolofilo, fenil-
glicilo, 2-hidroxiiimino-2-fenilacetilo, 2-hidroxiiimino-2-
-(4-hidroxifenil)acetilo, 4-hidroxifenilglicilo, N-(2,2,2-
20 -tricloroetoxicarbonil)-fenilglicilo, N-benciloxicarbonil-
piranilglicilo, 3,5-dinitrobenzofilo, azidoacetilo, 3-amino-
-3-fenilpropionilo, 2-bromo-2-fenilacetilo, metoxiacetilo,
2-(2-amino-2-carboxietoxi)acetilo, metiltioacetilo, 2-(2-
-amino-2-carboxietiltio)acetilo, fenoxiacetilo, naftoxi-
25 acetilo, feniltioacetilo, metoxibenzoílo, 4-metoxifeniloxa-
lilo, 4-hidroxifeniloxalilo, 5-metilisoxazolcarbonilo,
2-hidroxiiimino-2-(4-hidroxifenil)acetilo, 2-hidroxiiimino-2-
-(4-metoxifenil)acetilo, 2-(3-metilaminofenil)glicilo,
cianoacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)acetilo, 2-(2-imino-4-
30 -tiazolil-4-il)acetilo, 2-hidroxiiimino-2-4-(3-terc-butoxi

1 carbonilamino-3-metoxi-carbonilpropoxi) fenil/acetilo,
 2-hidroxiimino-2-/4-(3-ftalimido-3-metoxi-carbonilpropoxi)
 fenil/acetilo, 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonil
 5 propoxi)-fenilglioxiloflo, 4-(3-ftalimido-3-metoxicarbonil-
 propoxi)fenilglioxiloflo, 2-benzoiloxiimino-2-/4-(3-terc-
 -butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi) fenil/acetilo.
 4-/3-(4-metoxibenciloxicarbonil)-3-terc-butoxicarbonil-
 amino/fenilglioxiloflo, 2-/3-(3-amino-3-carboxipropoxi) fe
 nil/2-hidroxiiminoacetilo, 3-(3-amino-3-carboxipropoxi) fe
 10 nilglioxiloflo, y similares.

Más particularmente, ejemplos adecuados del
 acilo antes citado pueden ser ftalimido o un grupo de fór-
 mula

15



20

donde R^a es hidrógeno ó alcoxi, que puede estar sustituido
 por al menos un sustituyente seleccionado de amino
 y carboxilo,

R^b es hidrógeno o amino y R^c es hidrógeno, o bien

R^b y R^c están unidos entre sí formando oxo o hidroxi-
 imino,

25

R^d es ariloxialcoholo, heterociclo-alcoholo, arilo
 o aralcoxi en el que el resto de areno puede es-
 tar sustituido por al menos un sustituyente, y

30

R^e es alcoholo, y en las definiciones de los grupos
 anteriores, el amino, hidroxiimino y el carboxilo
 pueden estar protegidos por grupos protectores

1 adecuados, y cuyos ejemplos son los mismos dados antes.

 En cuanto a los grupos R^a , R^d y R^e de la fórmula anterior, los ejemplos adecuados son como siguen.

5 Como ejemplos adecuados de alcoxi como R^a , pueden citarse metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, pentiloxi, isopentiloxi, etc.

 Como ejemplos adecuados de ariloxialcoholo como R^d pueden citarse fenoximetilo, fenoxietilo, toluiloximetilo, xililoximetilo, naftoximetilo, etc.

10 Ejemplos adecuados del resto heterocíclico del heterociclo-alcoholo como R^d pueden ser los mismos descritos para el resto heterocíclico del heterociclo-alcoholo del acilamino citados antes, y como ejemplos adecuados del resto de alcoholo pueden citarse el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, etc.

 Ejemplos adecuados de alcoholo como R^e son los mismos que los dados en el resto de alcoholo para R^d .

20 En las definiciones de los grupos anteriores, los restos de alcano, areno y heterociclo pueden tener al menos un sustituyente adecuado, del que los ejemplos adecuados pueden ser los mismos dados en la explicación de los sustituyentes del acilamino citados.

25 2) Arilo R_b^2 y R_b^4 y resto de arilo del ariltio y ariltioalcoholo, R_b^4 .

 Los ejemplos adecuados de arilo y de dicho resto de arilo pueden ser fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, naftilo y similares, que pueden tener al menos un sustituyente adecuado. Los sustituyentes adecuados pueden ser los mismos que los dados en la explicación de los sustituyentes

30

1 de acilamino citados en el punto 1)-a); y además alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido, tal como alcanosulfonamido (por ej. mesilamino, etanosulfonamido, propanosulfonamido, etc), N-arilglioilalcanosulfonamido
5 (por ej. N-fenilglioilmesilamino, N-fenilglioiletanosulfonamido, N-toluilglioilpropanosulfonamido, N-naftilglioilmesilamino, etc), N-aroilaminoalcanosulfonamido (por ej. N-(benzamidoacetil)mesilamino, N-(ftalimidoacetil)mesilamino, N-(benzamidoacetil)etanosulfonamido,
10 do, N-(ftalimidoacetil)propanosulfonamido, N-(ftalimido-propionil)mesilamino, etc), aroilalcoxi (por ej. fenaciloxi, benzoiletoxi, benzoilpropoxi, toluoilmetoxi, toluoiletoxi, xiloilmetoxi, naftoilmetoxi, etc), y similares.

3) Aralqueno (R_b^2):

15 Ejemplos adecuados de dicho aralqueno pueden citarse el estirilo, cinamilo, toluilvinilo, xililvinilo, naftilvinilo, y similares, en los que el resto de arilo puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado.

20 Sustituyentes adecuados pueden ser los mismos que los dados en la explicación de sustituyentes de acilamino citados en el punto 1).

4) Un residuo de nucleófilo (R_b^2):

25 Un residuo de un nucleófilo como R^2 , R_a^2 , R_b^2 y R_h^2 puede incluir halógeno, un radical de N-nucleófilo, tal como un amino disustituido, azido, un radical de O-nucleófilo, tal como alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, un radical de S-nucleófilo, tal como alcohiltio, ariltio, aralcohiltio, heterociclo-tio y similares, en los que el resto
30 de arilo y heterociclo puede estar sustituido por al menos

1 un sustituyente adecuado.

Ejemplos adecuados de dicho amino disustituído pueden ser N,N-dialcoholamino (por ej. N-dimetilamino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N,N-dietilamino, N-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilamino, etc.); N-alcohol-N-arilamino (por ej. N-metil-anilino, N-etilanilino, N-propilanilino, N-isopropilanilino, N-metiltoluidino, N-etiltoluidino, N-propiltoluidino, N-metilxilidino, N-etilxilidino, N-metil-N-naftilamino, N-etil-N-naftilamino, N-propil-N-naftilamino, etc.); N-alcohol-N-aralcoholamino (por ej. N-bencil-N-metilamino, N-bencil-N-etilamino, N-bencil-N-propilamino, N-benzhidril-N-metilamino, N-benzhidril-N-etilamino, etc), y similares.

15 Halógenos adecuados pueden ser los mismos que los dados en la explicación de halógeno citada en el punto 4).

Ejemplos adecuados del resto de alcoholo del alcoxi y el alcoholitio pueden ser ilustrados mediante ejemplo por metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares.

Ejemplos adecuados del resto de aralcoholo del aralcoxi y el aralcoholitio pueden ser los mismos que los dados en la explicación del resto de aralcoholo citados en el punto 10).

Ejemplos adecuados del resto de arilo del ariloxi y el arilitio pueden ser los mismos que los dados en la explicación del resto de arilo del ariloxi citados en el punto 2).

1 Ejemplos adecuados del resto de heterociclo del heterociclo-tio pueden ser los mismos que los dados en la explicación del resto heterocíclico del heterociclo-acilo del acilamino citados en el punto 1).

5 5) Grupo heterocíclico (R_b^4) y resto heterocíclico del heterociclo-tioalcoholo (R_b^6 , y R_b^7):

Ha de entenderse que los ejemplos adecuados del grupo heterocíclico y el resto heterocíclico pueden ser los grupos heterocíclicos correspondientes a los dados en la explicación de los ejemplos de acilo heterocíclico y acilamino citados en el punto 1).

6) Alcoholo (R_b^6) y el resto de alcoholo del ariltioalcoholo (R_b^4) y el heterociclo-tioalcoholo (R_b^6 , y R_b^7):

15 Ejemplos adecuados de dicho alcoholo y dicho resto de alcoholo pueden citarse el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares, que pueden tener al menos un sustituyente adecuado.

20 El sustituyente adecuado puede ser el mismo que los dados en la explicación de los sustituyentes del acilamino citados en el punto 1).

7) Resto de alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído de fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído (R_b^4):

25 Ha de advertirse que el alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído adecuado puede ser el mismo que los dados para el sustituyente de arilo citado en el punto 2).

30 8) Resto de arilalcoxi de fenilo que lleva

1 aroilalcoxi (R_p^4):

Ha de indicarse que el aroilalcoxi adecuado puede ser el mismo que los dados en el sustituyente de arilo citado en el punto 2).

5 9) Un éster de carboxilo (R_a^5):

Ha de indicarse que el éster adecuado de carboxilo puede ser el mismo que los dados en la explicación del derivado de carboxilo en el compuesto (I) citados anteriormente.

10 10) Aralcohilo (R_p^4):

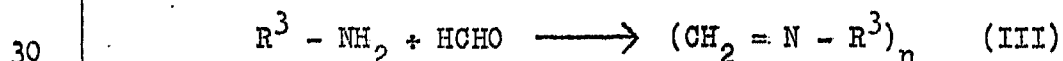
Como ejemplos adecuados del resto aralcohilo pueden citarse el bencilo, difenilmetilo, tritilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, 4-metilbencilo, 3,4-dimetilbencilo, 4-metilfenetilo, naftilmetilo, y similares, que opcionalmente pueden tener al menos un sustituyente adecuado. Y como ejemplos adecuados del sustituyente pueden citarse los mismos dados en la explicación de los sustituyentes del acilamino citados en el punto 1).

Compuestos de partida

20 Los compuestos de partida de esta invención incluyen compuestos conocidos y compuestos nuevos que puede prepararse, por ejemplo, por combinación opcionalmente apropiada de los procedimientos (a) a (d) y los procedimientos 1 a 15.

25 (a) Preparación del compuesto de partida (III):

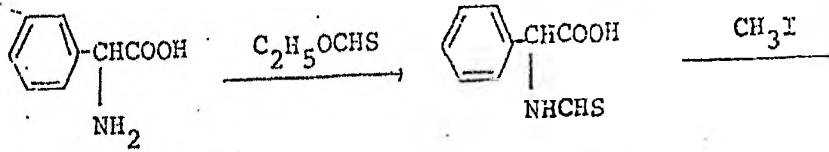
El material de partida (III) puede prepararse condensando un aminoácido de fórmula R^3-NH_2 con formaldehído, según el siguiente esquema:



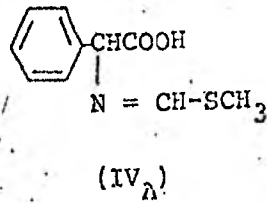
1 en donde R_c^3 es como se ha definido anteriormente, y
 n es un número entero de 1 a 3

(b) Preparación del compuesto de partida (IV_A)

5



10

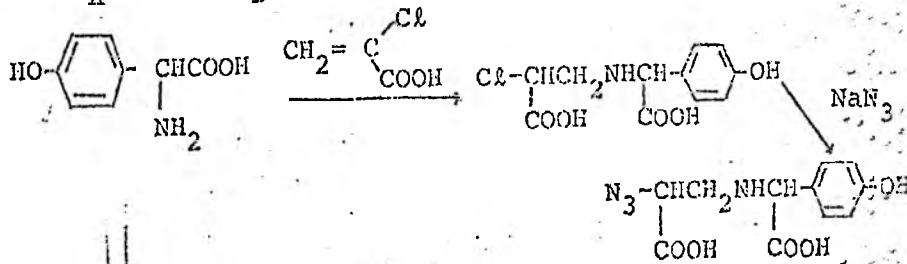


15

(c) Preparación de los compuestos de partida

(XIII_A) y (XIII_B)

20

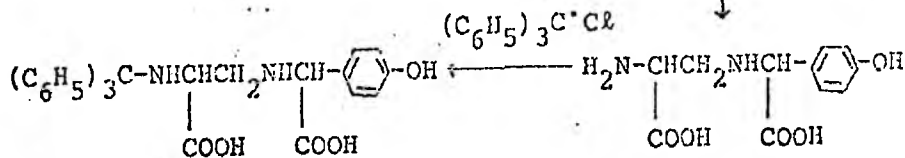


25

(XIII_A)

Reducción

30



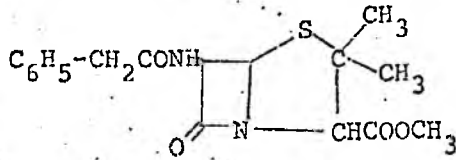
(XIII_B)

1

(d) Preparación del compuesto de partida

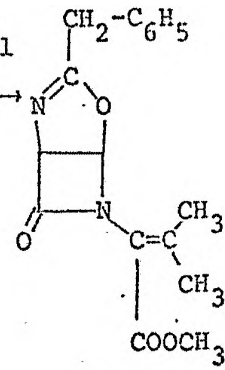
(XVIII_A):

5

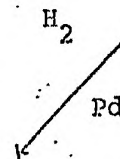


(1) *tert*-BuOCl

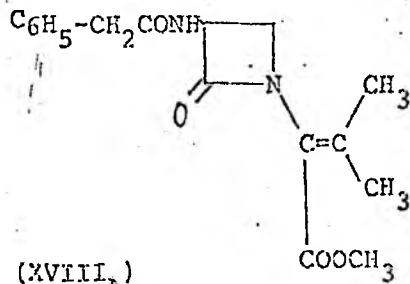
(2) NEt_3



10



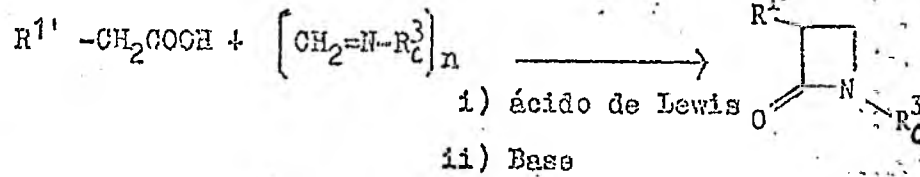
15



Modificación molecular en
DRUG DESIGN página 22-23,
1964, PUBLICADO POR LA AMERICAN
CHEMICAL SOCIETY)

(1) Procedimiento 1

20



25

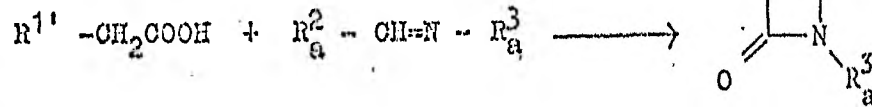
(II')

(III)

(I¹)

donde $\text{R}^{1'}$ es amino protegido, azido o halógeno, y R^3 y n son cada uno como se han definido antes.

30

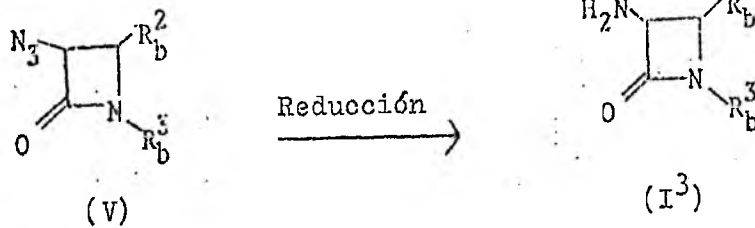
1 (2) Procedimiento 2

5

donde $R^{1'}$ es amino protegido, azido o halógeno,
 R_a^2 es arilo, aralquénilo, o un resto de nucleófilo,

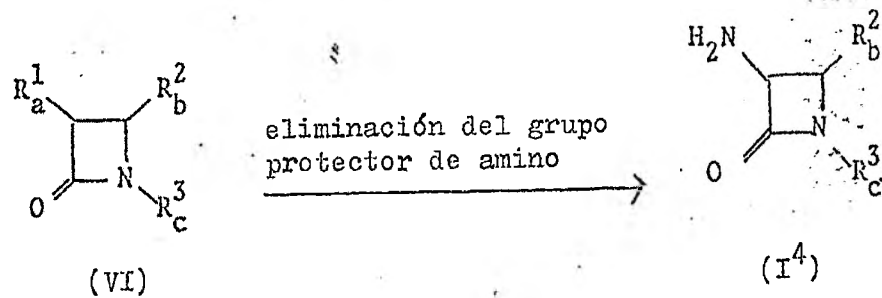
10 y

R_a^3 es un grupo de fórmula $-CH - R_a^4$ en el que R_a^4 es
 $\begin{array}{c} | \\ R_a^5 \end{array}$
 arilo y R_a^5 es carboxilo o su derivado.

15 (3) Procedimiento 3

20

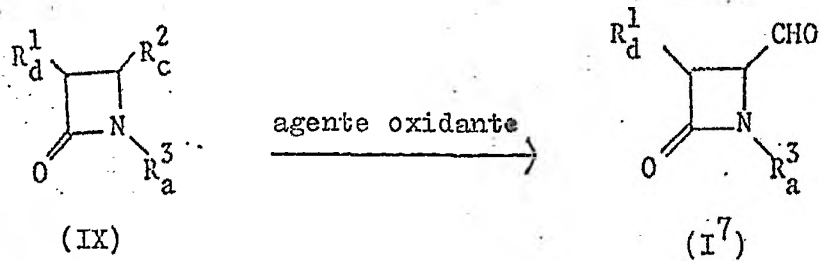
en donde R_b^2 y R_b^3 son como se han definido antes.

25 (4) Procedimiento 4

30

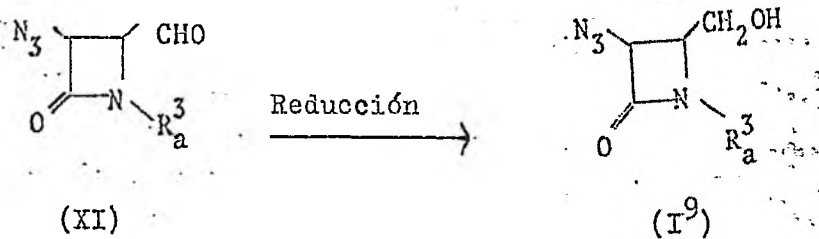
1 donde R_a^1 es un amino protegido, y R_b^2 y R_c^3 son como se han
definido antes.

5 (5) Procedimiento 5



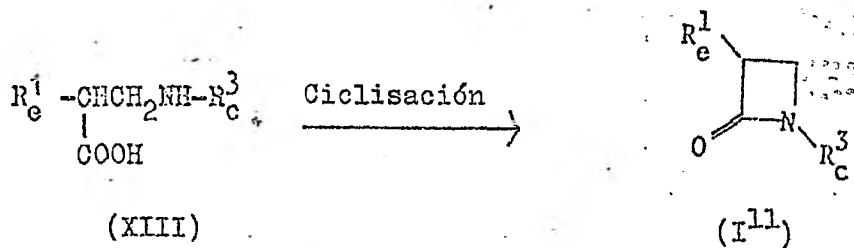
15 donde R_d^1 es acilamino o azido,
 R_c^2 es un grupo de fórmula $-CH=CH-R^{10}$, donde R^{10}
es arilo, y
 R_a^3 es como se ha definido antes.

15 (6) Procedimiento 6



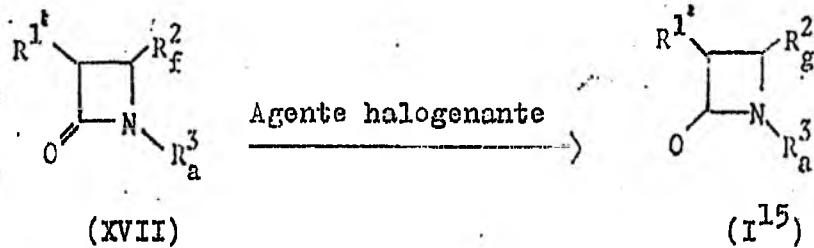
25 donde R_a^3 es como se ha definido antes.

25 (7) Procedimiento 7



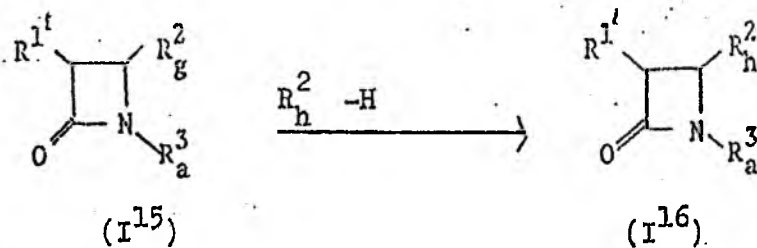
1 -donde R_e^1 es aralcoholamino, azido o halógeno, y
 R_c^3 es como se ha definido antes.

5 (8) Procedimiento 8



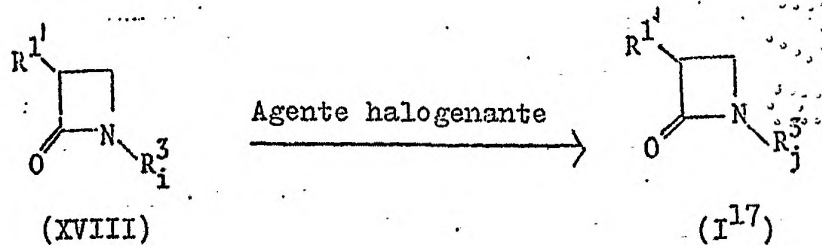
15 donde R_f^2 es un resto de un nucleófilo seleccionado de alco-
hilitio, aralcoholitio, ariltio y ticheterociclo,
 R_g^2 es halógeno, y R^1 y R_a^3 son como se han definido
antes.

15 (9) Procedimiento 9



25 donde R_h^2 es un resto de nucleófilo, excepto halógeno, y R^1 ,
 R_g^2 y R_a^3 son como se han definido antes.

25 (10) Procedimiento 10



1 donde R_i^3 es un grupo de fórmula
$$-C=C(R^{12})(R^{13})$$

$$|$$

$$R_a^5$$

5 donde R^{12} y R^{13} son, individualmente, alcoholo y R_a^5 es como se ha definido antes,

R_j^3 es un grupo de fórmula
$$-C=C(R_c^6)(R_c^7)$$

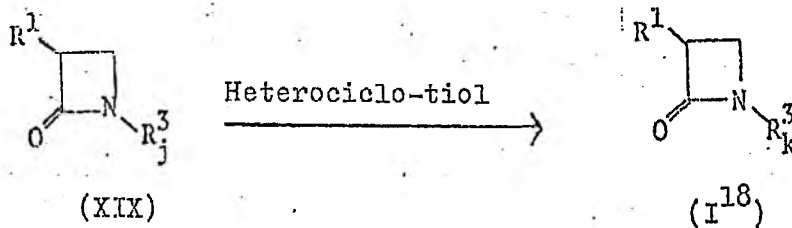
$$|$$

$$R_a^5$$

10 donde R_c^6 es alcoholo o haloalcoholo,
 R_c^7 es haloalcoholo, y
 R_a^5 es como se ha definido antes, y
 $R^{1'}$ es como se ha definido antes.

(11) Procedimiento 11

15



20

donde R_k^3 es un grupo de fórmula
$$-C=C(R_b^6)(R_b^7)$$

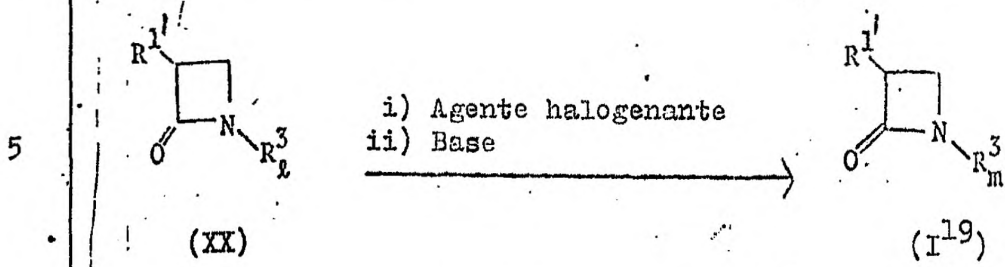
$$|$$

$$R_a^5$$

25 donde R_b^6 es alcoholo o tioalcoholo heterocíclico,
 R_b^7 es tioalcoholo heterocíclico, y
 R_a^5 es como se ha definido antes, y
 $R^{1'}$ y R_j^3 son como se han definido antes.

30

1 (12) Procedimiento 12



10 donde R_b³ es un grupo de fórmula

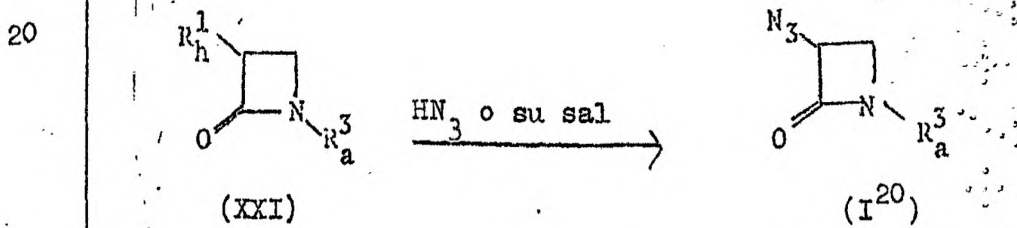
$$\begin{array}{c} -\text{CHCH}_2-\text{R}_a^8 \\ | \\ \text{R}_a^5 \end{array}$$

15 donde R_a⁵ y R_a⁸ son como se han definido antes,
R_m³ es un grupo de fórmula

$$\begin{array}{c} -\text{C}=\text{CH}-\text{R}_a^8 \\ | \\ \text{R}_a^5 \end{array}$$

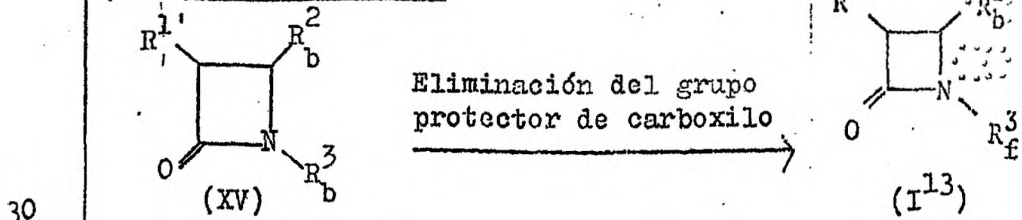
15 donde R_a⁵ y R_a⁸ son como se han definido antes, y
R^{1'} es como se ha definido antes.

20 (13) Procedimiento 13



25 donde R_h¹ es halógeno, y R_a³ es como se ha definido antes.

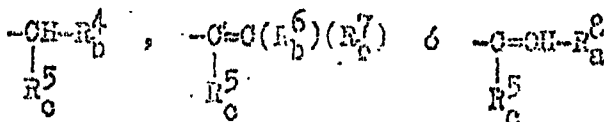
30 (14) Procedimiento 14



10078

POOR QUALITY

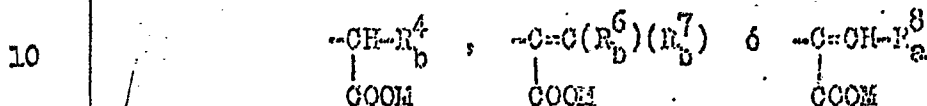
1 -donde R^1 y R_b^2 son cada uno como se ha definido antes y R_e^3 es un grupo de fórmula:



5

donde R_c^5 es carboxilo esterificado, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes,

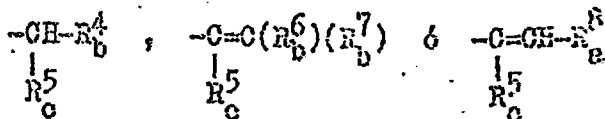
R_f^3 es un grupo de fórmula



10

donde M es hidrógeno o un catión orgánico o inorgánico, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, R^1 y R_b^2 son como se han definido antes, siempre que, cuando R_b^2 es hidrógeno, R_e^3 es un grupo de fórmula

15

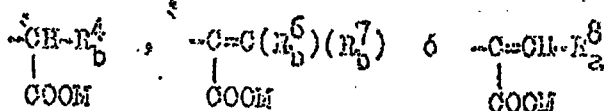


20

donde R_b^4 es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y R_c^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, y

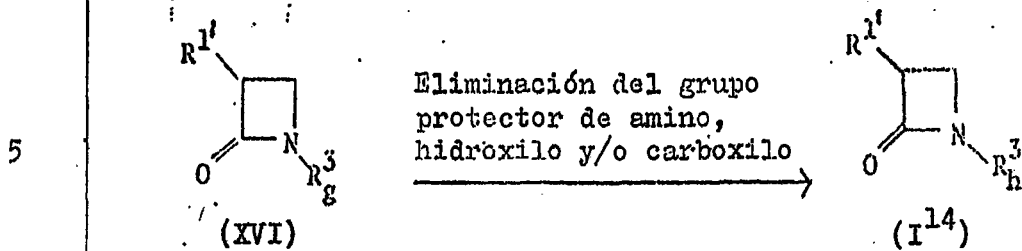
R_f^3 es un grupo de fórmula

25



30

donde R_b^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y R_b^6 , R_b^7 , R_a^8 y M son como se han definido antes.

1 (15) Procedimiento 15

10 donde R_g^3 es un grupo de fórmula

$$\begin{array}{c} -CH-R_d^4 \\ | \\ R_a^5 \end{array}$$

donde R_d^4 es aralcoholo que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino protegido, hidroxilo protegido y carboxilo protegido, y

R_a^5 es como se ha definido antes,

15 R_h^3 es un grupo de fórmula

$$\begin{array}{c} -CH-R_e^4 \\ | \\ R_a^5 \end{array}$$

20 donde R_e^4 es aralcoholo que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino, hidroxilo y carboxilo, y

R_a^5 es como se ha definido antes, y

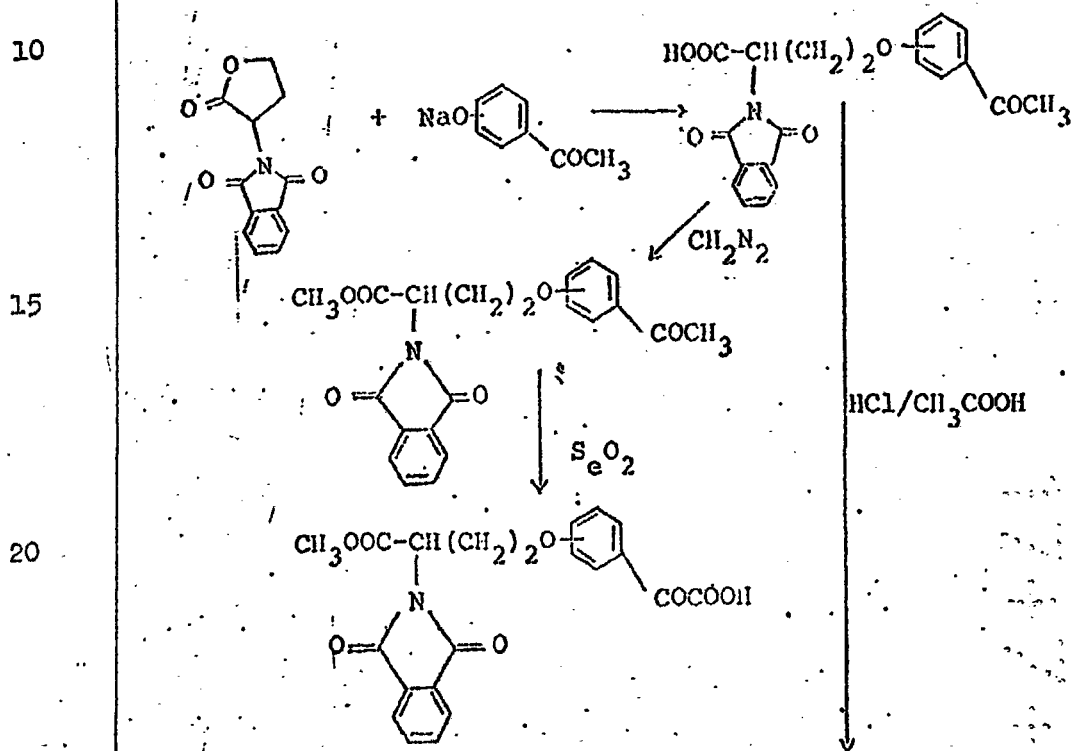
R_1' es como se ha definido antes.

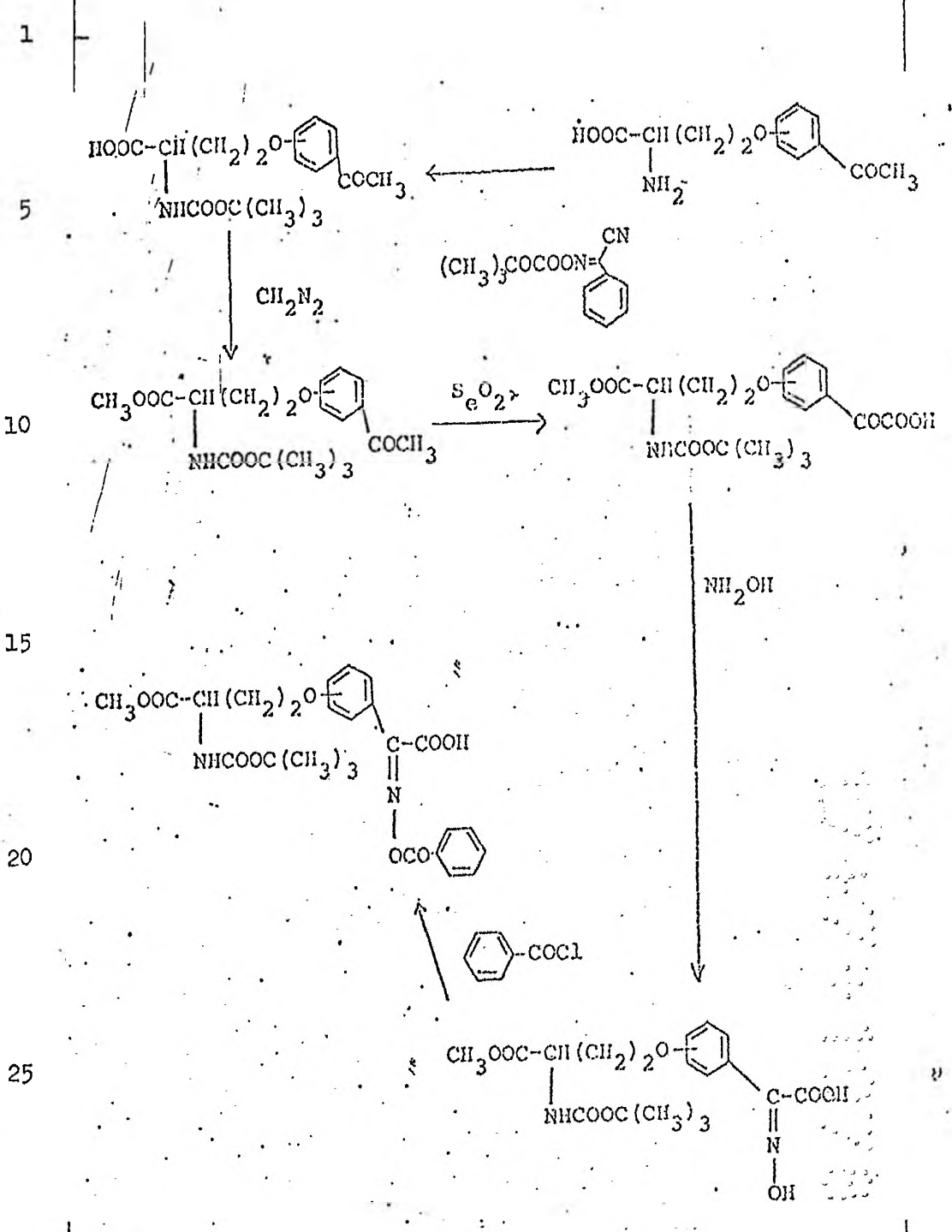
25 Específicamente algunos compuestos de partida pueden prepararse como sigue

30 Por ejemplo, el compuesto de partida utilizado en el ejemplo 1 se prepara con los procedimientos combinados de los procesos (a), 1, 3 (o 4) y 14, y el utilizado en el ejemplo 8 es por los procedimientos combinados de los procesos (b), 2, 8, 9 y 3. Además el compuesto de partida

1 usado en el Ejemplo 23 se prepara por los procedimientos
 combinados de los procedimientos 2, 3 (ó 4), 5 y 6, y el
 empleado en el ejemplo 18 es por el procedimiento combina-
 do de los procedimientos (d), 10, 11 y 3 (ó 4).

5 Adicionalmente, uno de los agentes acilantes
 a emplear en este invento puede prepararse por los métodos
 siguientes o por métodos similares a ellos.



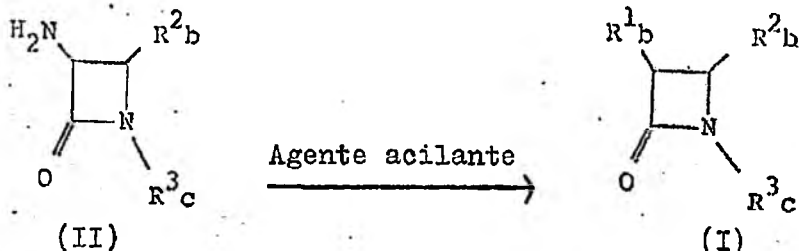


10078

1

Explicación detallada del procedimiento de esteinvento

5



10

Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I) haciendo reaccionar un compuesto de 3-amino-2-azetidinona (II) con un agente acilante.

15

En esta reacción, el compuesto (II) de 3-amino-2-azetidinona de partida puede usarse en forma activada, es decir un derivado activado de la función amina unido a la tercera posición del compuesto (II). Este derivado funcional activado incluye el isocianato o isotiocianato, la base de Schiff, la sal con un ácido (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc), y otros derivados reactivos convencionales tales como los formados por reacción con un compuesto de sililo (por ej. cloruro de trimetilsililo, etc), un compuesto de fósforo (por ej. oxiclóruo de fósforo, tricloruro de fósforo, etc) y similares.

20

25

Un agente acilante comprende un ácido orgánico tal como un ácido carboxílico orgánico, un ácido carbónico orgánico, un ácido carbámico orgánico, un ácido sulfónico orgánico, un ácido fosfórico orgánico, y similares, que corresponde a los que comprenden el resto de acilo de acilamino citados en el punto 1)-a), y una sal o un derivado reactivo del mismo. Más particularmente, dicho ácido orgánico es un ácido que comprende grupos acilo alifáticos,

30

1 aromáticos, aralifáticos, heterocíclico y heterocíclico-
alifático.

5 El derivado reactivo adecuado del ácido orgá-
nico antes mencionado incluye su anhídrido, éster, haluro
de ácido, amida, azida y similares. i) El anhídrido de
ácido puede ser un anhídrido mixto con un ácido tal como
ácido dialcohilfosfórico, aril-o-diaril-fosfórico, ácido
diaralcohil-fosfórico, ácido halo-fosfórico, ácido dialcohil-
10 fosforoso, ácido sulfúrico, ácido alcohil-carbónico, ácido
alifático carboxílico, ácido aromático carboxílico o anhí-
drido de ácido simétrico, y preferiblemente con un ácido
tal como ácido dietilfosfórico, ácido difenilfosfórico,
ácido dibencetilfosfórico, ácido etil-carbónico, ácido
15 terc-butil-carbónico, ácido tricloroetilcarbónico, ácido
piválico, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético,
ácido benzoico y similares. ii) El éster adecuado puede
ser un éster activado convencional tal como éster de alcohil-
lo sustituido (por ejemplo éster de cianometilo, éster de
metoximetilo, etc), éster olefínico (por ejemplo, éster
20 alílico, éster propargílico, etc), éster de arilo sustitui-
do (por ejemplo éster 4-nitrofenílico, éster 2,4-dinitro-
fenílico, éster pentaclorofenílico, etc), y un éster silí-
lico (por ejemplo éster trimetil silílico, éster dimetil-
-metoxi-silílico, etc), un éster con un compuesto de N-hi-
25 droxi, tal como acetoxima, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-
ftalimida, 1-hidroxi-6-clorobenzotriazol, etc., y simila-
res. iii) La amida de ácido puede ser una amida activada,
tal como pirazolida, imidazolida, 4-metilimidazolida, y
similares. iv) El haluro de ácido adecuado puede ser el
30 cloruro de ácido, el bromuro de ácido y similares.

1 -N,N-dietilanilina, etc);
N,N-dialcoholbencilamina (por ejemplo N,N-dimetilbencilami-
na, etc);
5 Un compuesto heterocíclico sustituido en N o no sustituido
(por ejemplo N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina,
dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, quinoleína, 1,5-
-diazabicyclo- $\overline{4,3,0}$ -5-noneno, 1,4-diazabicyclo- $\overline{2,2,2}$ octa-
no, 1,8-diazabicyclo- $\overline{5,4,0}$ -8-undeceno, etc.) y similares.

10 La reacción se efectúa usualmente en un disol-
vente convencional que no tenga un efecto perjudicial en
la reacción, por ej. agua, acetona, diclorometano, cloro-
formo, N,N-dimetilformamida y similares, y un agente de
condensación líquido puede usarse también como disolvente.

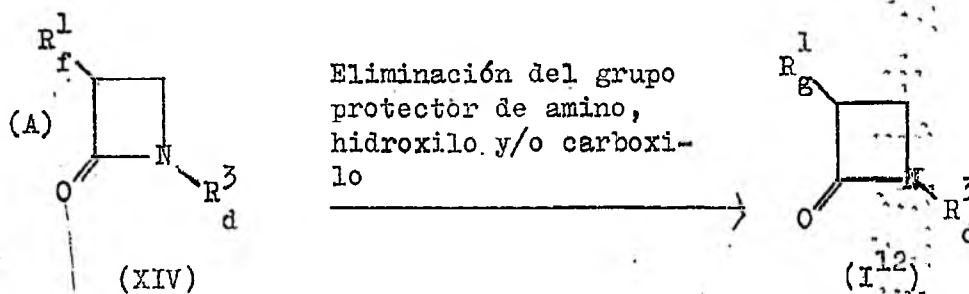
15 El tipo de agentes acilantes a emplear, tales
como un ácido libre, una sal o un derivado reactivo, se
elige usualmente según las clases de ácido y de disolvente
usado para la reacción específica.

20 En este procedimiento, incluyendo la reacción
y las operaciones de tratamiento posterior, pueden obtener-
se ocasionalmente subproductos, procedentes, por ejemplo,
de una reacción secundaria entre la función amino, amino
monosustituido, hidroxilo y/o mercapto del compuesto (II)
de partida, y el agente acilante, para obtener el compues-
to de 3-acilamino-2-azetidiona (I) que lleva el correspon-
25 diente sustituyente acilado. Ha de advertirse que estas
reacciones están comprendidas en el alcance del procedi-
miento de la presente invención.

30 Con respecto a los compuestos deseados de fór-
mula (I) preparados de acuerdo con el procedimiento del in-
vento, cuando los compuestos objeto así preparados son com

1 -puestos en los que el grupo acilamino para R_b^1 tiene al me-
 nos un grupo funcional seleccionado de amino protegido,
 hidroxil protegido y/o carboxil protegido, los compuestos,
 en los cuales el grupo aralcohilo para R_b^4 tiene al menos
 5 un grupo funcional se seleccionan de amino protegido, hi-
 droxil protegido y/o carboxil protegido y/o los compuestos,
 en los cuales R_a^5 es un grupo carboxil protegido (por ejem-
 plo carboxil esterificado), si se desea, estos compuestos
 pretendidos son sometidos a una reacción de eliminación
 10 de los grupos protectores del amino protegido, hidroxil pro-
 tegido y/o carboxil protegido para proporcionar los compues-
 tos, en los cuales el grupo acilamino para R_b^1 que tiene el
 grupo amino, hidroxil y/o carboxil correspondiente, los com-
 puestos, en los cuales el grupo aralcohilo para R_b^4 tiene
 15 el grupo amino, hidroxil y/o carboxil correspondiente, y/o
 los compuestos, en los cuales R_a^5 es el grupo carboxil co-
 rrespondiente, respectivamente.

El modo de dicha reacción de eliminación inclu-
 ye, por ejemplo la reacción como se muestra en lo siguién-
 20 te:

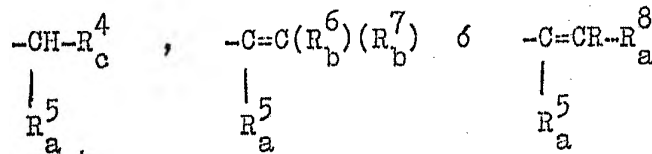


donde R_f^1 es acilamino que tiene al menos un grupo funcio-
 nal seleccionado de amino protegido, hidroxilo
 30 protegido y carboxilo protegido,

1

R_g^1 es acilamino que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino, hidroxilo y carboxilo, y R_d^3 es un grupo de fórmula

5

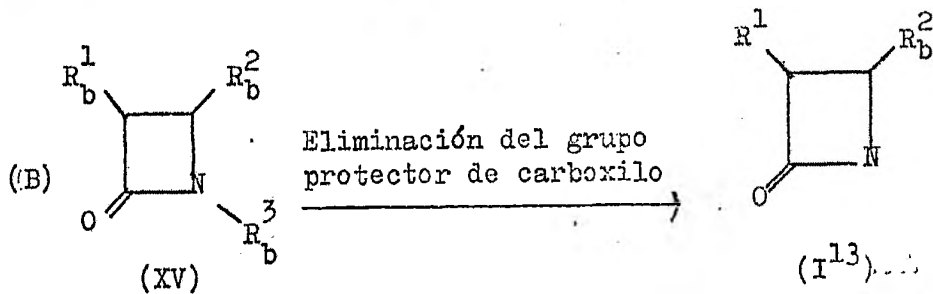


10

donde R_c^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, y

R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes.

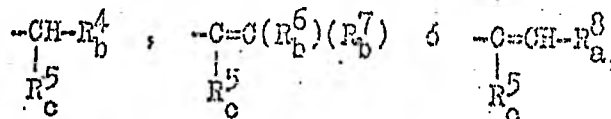
15



20

donde R_b^1 y R_b^2 son cada uno como se ha definido antes, y

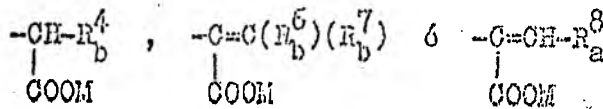
R_e^3 es un grupo de fórmula:



25

donde R_c^5 es carboxilo esterificado, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 es como se han definido antes,

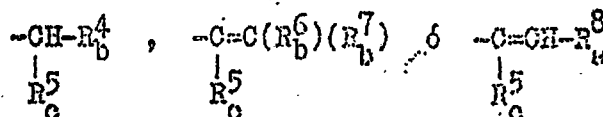
R_f^3 es un grupo de fórmula



30

1 donde M es hidrógeno o un catión orgánico o inorgánico, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, R^1 y R_b^2 son como se han definido antes, siempre que, cuando R_b^2 es hidrógeno, R_c^3 es un grupo de fórmula

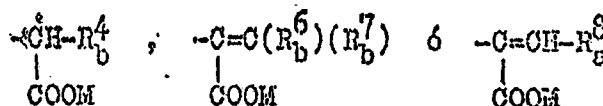
5



10

donde R_b^4 es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y R_c^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, y R_f^3 es un grupo de fórmula

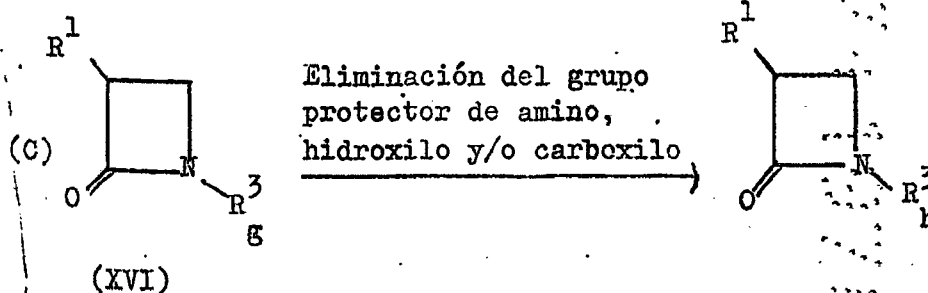
15



20

donde R_b^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y R_b^6 , R_b^7 , R_a^8 y M son como se han definido antes.

25



30

donde R_g^3 es un grupo de fórmula

$$\begin{array}{c} \text{--CH--R}_d^4 \\ | \\ \text{R}_a^5 \end{array}$$

1 donde R_d^4 es aralcoholo que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino protegido, hidroxilo protegido y carboxilo protegido, y R_a^5 es como se ha definido antes,

5 R_h^3 es un grupo de fórmula

$$\begin{array}{c} -CH-R_e^4 \\ | \\ R_a^5 \end{array}$$

10 donde R_e^4 es aralcoholo que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino, hidroxilo y carboxilo, y R_a^5 es como se ha definido antes, y R^1 es como se ha definido antes.

15 Resto de acilo del acilamino (R_f^1 y R_g^1):

En el grupo acilamino, ha de entenderse que los ejemplos adecuados de dicho resto acilo pueden ser los mismos que los dados en la explicación del resto de acilo de acilamino en el punto 1.

20 Ejemplos adecuados de la definición en las fórmulas XIV, XV, XVI, I¹², I¹³ y I¹⁴ antes mencionadas son como sigue:

Resto arilo de aralcoholo $\left[R_c^4, R_d^4 \text{ y } R_e^4 \right]$ y de ariltioalcoholo $\left[R_c^4 \right]$:

25 Ha de advertirse que ejemplos adecuados de dicho arilo pueden ser los mismos dados en la explicación del arilo en el punto 2) para el compuesto I.

Resto alcoholo de aralcoholo $\left[R_c^4, R_d^4 \text{ y } R_e^4 \right]$ y ariltioalcoholo $\left[R_c^4 \right]$:

30 Ha de advertirse que los ejemplos adecuados de dicho arilo pueden ser iguales que los dados antes en la explicación

1 de alcohol en el punto 6) para el compuesto I.

Grupo heterocíclico $\left[R_c^4 \right]$:

5 Ha de advertirse que los ejemplos adecuados de dicho grupo heterocíclico pueden ser iguales que los dados en la explicación del grupo heterocíclico en el punto 5) para el compuesto I.

Amino protegido, hidroxilo protegido y carboxilo protegido (R_f^1 y R_d^4):

10 Ha de entenderse que los ejemplos adecuados de cada uno de estos grupos protectores pueden ser los mismos que los dados en la explicación de los grupos protectores de amino, hidroxilo y carboxilo del acilamino citados en el punto 1), respectivamente.

15 Resto de alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido de fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido (R_c^4):

Ha de advertirse que el alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido adecuado puede ser el mismo que los dados para el sustituyente de arilo citado en el punto 2).

20 Resto de aroilalcoxi de fenilo que lleva aroilalcoxi (R_c^4):

Ha de indicarse que el aroilalcoxi adecuado puede ser el mismo que los dados en el sustituyente de arilo citado en el punto 2).

25 Resto de éster de carboxilo esterificado (R_c^5):

Ha de indicarse que el carboxilo esterificado adecuado puede ser el mismo que los dados en la explicación de ésteres en el compuesto (I).

1) Derivado de carboxilo (R_a^5 , R_b^5 y R_p^5):

30 Ha de indicarse que el derivado adecuado de

1 carboxilo puede ser el mismo que los dados en la explicación del derivado de carboxilo en el compuesto (I) citados anteriormente.

Catión M orgánico o inorgánico en el grupo R_f^3 .

5 Ejemplos adecuados del catión orgánico o inorgánico incluyen un catión metálico, tal como un catión de metal alcalino (por ej. catión sodio, catión potasio, etc), catión de metal alcalinotérreo (por ej. catión calcio, catión magnesio, etc); ión amonio; un ión de base orgánica (por ej. ión metilamonio, ión trimetilamonio, ión trietilamonio, ión dicitolohexilamonio, ión piridinio, ión 2-hidroxiethylamonio, ión bis(2-hidroxiethyl)amonio, ión N,N-dimetil-N-fenilamonio, etc.).

10

Los procedimientos A, B y C así definidos se explican con más detalle como sigue.

15

Procedimiento A

Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I^{12}), sometiendo un compuesto (XIV) a una reacción de eliminación de un grupo protector del mismo.

20

La reacción de eliminación del grupo protector del compuesto (XIV) se efectúa de modo convencional, tal como hidrólisis, y otro método convencional, por ej. reducción, un método usando una sal de metal tal como un halogenuro de metal, mercaptida de metal, cianuro de metal, tiocianato de metal y similares. Por medio de esta reacción se elimina un grupo protector de las funciones de amino protegido, hidroxilo protegido y/o carboxilo protegido en el acilamino (R_f^1) del compuesto (XIV), dando las respectivas funciones amino, hidroxilo y/o carboxilo, respectivamente.

25

30

1 La reacción de este procedimiento se efectúa eliminando el grupo sustituido sobre el grupo amino de modo convencional.

5 Un método adecuado para esta reacción de eliminación comprende la reducción e hidrólisis, un método combinado que comprende iminohalogenación e iminoesterificación seguidas de hidrólisis, y similares.

En los métodos anteriores, los ejemplos de reactivos adecuados a emplear son los siguientes.

10 (i) Para la hidrólisis referida al mismo significado que solvolisis, incluyendo, por ejemplo, acidolisis, alcoholisis, aminolisis, hidrozínolisis, etc, la hidrólisis se efectúa preferiblemente en presencia de un ácido o una base.

15 Un ácido adecuado es un ácido inorgánico (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc), un ácido orgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc), una resina ácida de cambio de iones, y similares.

20 Una base adecuada es una base inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo (por ej. hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, etc), hidróxido de amonio y similares; una base orgánica tal como un alcóxido o fenóxido del metal anterior (por ej. etóxido de sodio, metóxido de sodio, fenóxido de litio, una amina tal como mono-, di- ó triálcohil-
25 amina (por ej. metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, tri-
30

1 metilamina, trietilamina, etc), arilamina no sustituida,
o mono- o disustituida (por ej. anilina, N-metilanilina,
N,N-dimetilanilina, etc) o una base heterocíclica (por ej.
5 pirrolidina, morfolina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidi-
na, N,N-dimetilpiperazina, piridina, etc), hidrazinas (por
ej. hidrazina, metilhidrazina, etilhidrazina, etc.), una
resina básica de cambio de iones, y similares.

La hidrólisis se efectúa preferiblemente en con-
10 diciones algo más suaves, tales como enfriamiento o calen-
tamiento suave, y usualmente en cualquier disolvente que
no tenga un efecto perjudicial en la reacción, por ej.
agua, un disolvente hidrófilo tal como metanol, etanol,
propanol, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano,
15 dimetilsulfóxido, etc, o una mezcla de ellos. En el caso
en que los ácidos y bases antes citados son líquidos, pue-
den usarse también como disolventes.

(ii) Para la reducción:

La reducción se realiza de modo convencional,
incluyendo la reducción química y la reducción catalítica,
20 Agentes reductores adecuados a usar en la re-
ducción química son un metal (por ej. estaño, zinc, hierro,
etc) o una combinación de compuesto metálico (por ej. clo-
ruro de cromo, acetato de cromo, etc) y un ácido orgánico
o inorgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido
25 propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfóni-
co, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc).

Catalizadores adecuados a usar en la reducción
catalítica son los convencionales, tales como los catali-
zadores de platino (por ej. placa de platino, esponja de
30 platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de pla

1 tino o alambre de platino), catalizadores de paladio (por
ej. esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio
paladio sobre carbono, paladio coloidal, paladio sobre
5 sulfato de bario, paladio sobre carbonato de bario, etc),
catalizadores de níquel (por ej. níquel reducido, óxido de
níquel, níquel Raney, etc), catalizadores de cobalto (por
ej. cobalto reducido, cobalto Raney, etc), catalizadores
de hierro (por ej. hierro, reducido, hierro Raney, etc),
10 catalizadores de cobre (por ej. cobre reducido, cobre
Raney, cobre Ullman, etc), y similares.

La reducción se efectúa usualmente en un disol-
vente. Un disolvente adecuado a emplear puede ser, por
ej. agua, metanol, etanol, propanol, y otro disolvente
orgánico convencional o una mezcla de los mismos. Además,
15 en el caso en que los ácidos antes citados a emplear en la
reducción química sean líquidos, pueden usarse también
como disolventes. Además, un disolvente adecuado a usar
en la reducción catalítica puede ser, por ejemplo, el di-
solvente antes citado, y otro disolvente convencional, tal
20 como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, etc., o una
mezcla de ellos.

La reacción se efectúa preferiblemente en con-
diciones algo más suaves, tales como con enfriamiento o ca-
lentamiento suave.

25 (iii) En cuanto al método combinado:

En este procedimiento, cuando el grupo amino
protegido R_2^1 es una carboxamida orgánica, el enlace de car-
boxamida puede disociarse preferiblemente por medio de la
siguiente hidrólisis modificada. Es decir, el compuesto
30 (VI) se somete primero a iminohalogenación, iminoceterifi-

1 cación, y después hidrólisis.

La primera y segunda operaciones de este método se realizan preferiblemente en un disolvente anhidro a una temperatura más bien baja. Un disolvente adecuado para la primera operación (es decir, la iminohalogenación) es un disolvente polar aprótico, tal como diclorometano, cloroformo, éter dietílico, dioxano, etc. y para la segunda operación (es decir, iminoeterificación) es usualmente el mismo que los de la primera operación anterior. Lo más preferible es efectuar estas dos operaciones y la última operación (es decir la hidrólisis) en un sistema de una sola vez.

Los agentes de iminohalogenación adecuados incluyen un agente halogenante tal como un compuesto de fósforo (por ej. tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, etc), cloruro de tionilo, fosgeno, y similares.

Un agente iminoeterificante adecuado puede ser un alcohol, tal como un alcanol, por ej. metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etc), o el correspondiente alcanol que tiene alcoxi (por ej. metoxietanol, etoxietanol, etc), un tiol tal como alcanotiol (por ej. metanotiol, etanotiol, etc), y alcóxido o tiolato de metal tal como metal alcalino, metal alcalinotérreo (por ej. metóxido de sodio, etóxido de potasio, etóxido de magnesio, metóxido de litio, metanotiolato de potasio, etc), y similares. El producto de reacción así obtenido se hidroliza, si es necesario, de modo convencional.

La hidrólisis se realiza preferiblemente a

1 temperatura ambiente o con enfriamiento, y tiene lugar sim-
plemente vertiendo la mezcla de reacción en agua o un di-
solvente hidrófilo, tal como alcohol (por ej. metanol,
5 etanol, etc.) humedecido o mezclado con agua, y, si es ne-
cesario, con adición de un ácido o una base como se ha ilus-
trado anteriormente.

Procedimiento (B)

Este procedimiento se refiere a un método para
preparar un compuesto de carboxilo (I¹³), sometiendo un com-
10 puesto (XV) a una eliminación de un grupo protector del
carboxilo que hay en él.

Los métodos a emplear para esta reacción inclu-
yen la hidrólisis, la reducción y otros métodos convencio-
nales, por ejemplo usando una sal de metal, tal como un
15 halogenuro de metal, una mercaptida de metal, un cianuro
de metal, tiocianato de metal y similares.

La hidrólisis y la reducción se efectúan de modo
convencional.

Los reactivos, disolventes y demás condiciones
de reacción adecuadas (por ej. temperaturas, etc), a em-
20 plear en la hidrólisis y en la reducción son sustancialmen-
te los mismos que los dados en las explicaciones del Proce-
dimiento A, respectivamente, y hay que referirse a las co-
rrespondientes explicaciones en cuanto a los detalles de
25 los mismos.

Procedimiento (C)

Este procedimiento se refiere a un método para
preparar un compuesto (I¹⁴) sometiendo un compuesto (XVI)
a una reacción de eliminación de un grupo protector existen-
30 te en él.

1 La reacción de eliminación del grupo o grupos
protectores de amino, hidroxilo y/o carboxilo del grupo
R³_g del compuesto (XVI), se efectúa de modo convencional,
por ejemplo por hidrólisis, reducción y similares, cada
5 uno de los cuales es sustancialmente el mismo que los de
los Procedimientos A, con lo que los grupos protectores de
las funciones amino protegido, hidroxilo protegido y/o car-
boxilo protegido del grupo aralcohilo (R⁴_d) del compuesto
(XVI) se elimina para dar la correspondiente función ami-
10 no, hidroxilo y/o carboxilo, respectivamente.

El modo del procedimiento de reacción y los
ejemplos de los reactivos, disolventes y demás condiciones
de reacción (por ej. temperatura, etc) son sustancialmente
los mismos que los dados en el Procedimiento A, y corres-
10 pondientemente, los detalles han de referirse a las expli-
caciones dadas en el Procedimiento A.

Cada uno de los procedimientos de reacción de
los procedimientos anteriores puede aislarse y purificarse
de modo convencional y conocido para los expertos en la
20 técnica.

El compuesto (I) objeto de esta invención inclu-
ye un antibiótico útil para el tratamiento de infecciones
microbianas en animales y seres humanos, y un compuesto
intermedio útil para preparar los antibióticos útiles. Es
25 decir, los compuestos de 3-acilamino-2-azetidinona (I) tie-
nen actividad antimicrobiana contra varios microorganismos
patógenos, tal como se ilustran más adelante, y son útiles
como antibióticos para el tratamiento de infecciones micro-
bianas en animales y series humanos.

30 La actividad antimicrobiana de algunos compuestos

1 objeto representativos de esta invención, compuestos de
3-acilamino-2-azetidinona, frente a microorganismos pató-
genos, se dan en los siguientes valores de C.I.M. (concen-
tración inhibitoria mínima), determinados por un método
5 convencional.

| nº de ejemplo del compuesto objeto | Microorganismo | C.I.M. (ug/ml) |
|------------------------------------|------------------------|----------------|
| 10 49 | Escherichia coli | 0,25 |
| | Pseudomonas aeruginosa | 4 |
| 27 | Escherichia coli | 0,5 |
| 15 31 | Staphylococcus aureus | 3,75 |
| | Pseudomonas aeruginosa | 15 |
| | Escherichia coli | 15 |
| | Bacillus subtilis | 15 |
| 20 33 | Staphylococcus aureus | 60 |

Los compuestos (I) objeto de la presente inven-
ción pueden formularse para su administración de cualquier
modo conveniente, por analogía con otro antibiótico.

25 Así, la composición de la presente invención
puede usarse en forma de una preparación farmacéutica, por
ejemplo en forma sólida, semisólida o líquida, que contie-
ne el compuesto activo (I) objeto de la presente inven-
ción en mezcla con un excipiente farmacéutico orgánico o
30 inorgánico, o un excipiente adecuado para aplicación exter

1 na o por vía parenteral. El ingrediente activo puede mez-
clarse, por ejemplo, con los excipientes usuales, dando
tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones,
emulsiones, suspensiones acuosas, y otras formas adecua-
5 das para administración terapéutica. Los excipientes que
pueden usarse son glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina,
manitol, almidón en pasta, trisilicato de magnesio, tal-
co, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón
de patata, urea y otros excipientes adecuados para uso en
10 la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisól-
lida o líquida, y además agentes auxiliares, estabilizan-
tes, espesantes y colorantes, y perfumes. Las composicio-
nes de la presente invención pueden contener también agen-
tes protectores o bacteriostáticos, para mantener estable
15 la actividad del ingrediente activo en las preparaciones
deseadas. El compuesto activo (I) objeto de la presente
invención se incluye en la composición de la presente in-
vención en una cantidad suficiente para producir el efecto
terapéutico deseado en el proceso o estado de infección
20 bacteriana. Aunque la dosificación o la cantidad terapéu-
ticamente eficaz del compuesto (I) de la presente inven-
ción varía, y depende también de la edad y estado de cada
paciente individual a tratar, se administra generalmente
una dosis diaria de alrededor de 0,5 a 5 g, y preferible-
25 mente de 1 a 2 g/día del ingrediente activo.

Los ejemplos siguientes se dan con el fin de
ilustrar la presente invención.

Ejemplo 1

30 Se puso ácido 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-
-2-(2-tienil)acético (380 mg) en suspensión en diclorometano

1 no (15 ml), y se añadió a la suspensión bis(trimetilsilil)
acetamida (0,60 g) y N,N-dimetilformamida (0,25 ml). La
mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y
los materiales insolubles se separaron de la mezcla por
5 filtración, y el filtrado se le añadió bis(trimetilsilil)
acetamida (0,20 g), tras lo cual la mezcla se agitó duran-
te media hora para preparar una disolución en clorometano.
Por otro lado, se puso ácido 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-
-3-metoxicarbonilpropoxil)fenilglicófilico (0,440 g) en sus-
10 pension en diclorometano (10 ml), y se añadió a la suspen-
sión trietilamina (0,120 g) y N,N-dimetilbencilamina (dos
gotas). La mezcla se agitó un rato para disolverla, y se
le añadió una disolución en diclorometano (5 ml) que con-
tenía cloroformiato de etilo (0,125 g), gota a gota, a
15 -60°C y en el curso de 3 minutos, tras lo cual la mezcla
se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, y des-
pués a -20 a -15°C durante 20 minutos para disolverla. A
esta disolución se le añadió gota a gota la disolución en
diclorometano preparada anteriormente, a -60°C y en un
20 tiempo de 20 minutos, tras lo cual la mezcla se agitó a la
misma temperatura durante media hora, y después a -15°C du-
rante media hora. La agitación se continuó a 0°C durante
una hora, y a 20 a 25°C durante 1,5 horas más. La mezcla
de reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reduci-
25 da dando un residuo que se disolvió en bicarbonato de so-
dio acuoso. La disolución acuosa resultante se lavó con
éter dietílico, se ajustó su pH a 5,5 con ácido clorhídri-
co diluido, y después se lavó con acetato de etilo. El pH
de la disolución acuosa se ajustó a 5,5 con ácido clorhídri-
30 co diluido, y se sometió a extracción con acetato de etilo.

1 El extracto se evaporó hasta sequedad a presión reducida,
dando ácido 2-[3-{4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-
carbonilpropoxi)fenilglioxiloilamino}-2-oxo-1-azetidil]-
5 -2-(2-tienil)ácetico (0,100 g).

IR: \checkmark cm^{-1} (película): 3450 a 3300, 1760, 1730
1710, 1680 a 1660

10 RMN (TMS): δ ppm (CDCl_3): 1,41 (9H, s), 2,12 a
2,34 (2H, m), 3,30 a 4,18 (4H, m),
3,72 (3H, s), 4,36 a 4,51 (1H, m),
5,86 (1H, s ancho), 7,92 (1H, d, J=8Hz),
6,80 a 8,28 (7H, m).

15 Los compuestos siguientes (Ejemplos 2 a 11) se
obtuvieron haciendo reaccionar el correspondiente compuesto
que tiene un grupo amino con el correspondiente agente de
20 acilación, de modo sustancialmente igual al descrito en el
Ejemplo 1.

Ejemplo 2

20 2-[3-[4-{3-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-meto-
xibenciloxicarbonil)propoxi}-fenilglioxiloilamino]-2-oxo-
-1-azetidil]-2-(2-tienil)acetato de metilo.

IR: \checkmark cm^{-1} (película): 3450 a 3350, 1760, 1740,
1710, 1690, 1660.

25 RMN (TMS): δ ppm (CDCl_3): 1,40 (9H, s), 2,18 a 2,38
(2H, m), 3,34 a 4,20 (4H, m), 3,78 y
3,80 (3H, s), 4,40 a 4,60 (1H, m), 5,12
(2H, s), 5,36 a 5,43 (1H, m), 5,94
(1H, s), 7,91 y 8,03 (1H, d, J=8Hz),
30 6,78 a 8,40 (11H, m)

1. Ejemplo 3

Acido 2- $\left[\text{L-3-(D-N-benciloxicarbonil-2-fenilgli-} \right.$
 cinamido)-2-oxo-1-azetidini] $\left. \right]-2-(2\text{-tienil})\text{acético}$ (mezcla
 de formas L y D en la segunda posición del ácido acético).

5 Este compuesto se sometió a cromatografía en
 columna para aislar dichos isómeros, dando cada una de las
 formas L y D del compuesto anterior.

Forma L: IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3300, 2550,
 1740, 1715, 1670

10 RMN (TMS): \int_{ppm} (CD_3OD): 3,48 (2H, m),
 4,92 (1H, d, d, $J=2,5\text{Hz}$, 5Hz),
 5,04 (2H, s), 5,27 (1H, s),
 5,81 (1H, s), 6,92 a 7,56 (13H,
 m).

15 Forma D: p. de f. 159 a 163°C.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3320, 3250, 2600, 1740, 1705,
 1665

20 RMN (TMS): \int_{ppm} (CD_3OD): 3,14 (1H, d, d, $J=2,5\text{Hz}$,
 5Hz), 3,75 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 4,90 (1H,
 d, d, $J=2,5\text{Hz}$, 5Hz), 5,02 (2H, s), 5,28
 (1H, s), 5,80 (1H, s), 6,84 a 7,56
 (13H, m).

Ejemplo 4

25 3,3-bis(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-2-
 $\left[\text{2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-1-azetidini} \right]$ acrilato de
 metilo.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3350, 1770, 1720, 1670.

30

1 RMN (TMS): \int ppm (CDCl₃): 2,60 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,64, 3,66 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 3,86 (1H, t, J=5Hz), 4,54 (2H, s), 4,30, 4,66 (2H, AB-c, J=5Hz),
 5 5,24 a 5,42 (1H, m), 7,36 a 7,82 (5H, m), 7,96 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 5

10 3,3-bis(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-2- \int 2-oxo-3- \int 2-(2-tienil)acetamido \int -1-azetidini \int acrilato de metilo.

IR: ν cm⁻¹ (Nujol): 3400, 1760, 1720, 1680.

15 RMN (TMS): \int ppm (CDCl₃): 3,73 (6H, s), 3,85 (3H, s), 3,23 a 4,00 (2H, m), 4,62 (2H, s), 4,27, 4,73 (2H, AB-c, J=14Hz), 5,13 a 5,40 (1H, m), 6,93 a 7,33 (3H, m), 7,85 (1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 6

20 2- \int 4-metiltio-2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-1-azetidini \int -2-(4-benciloxifenil)acetato de metilo (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

IR: ν cm⁻¹ (película): 3300, 1770, 1750, 1670.

25 RMN (TMS): \int ppm (CDCl₃): 1,82 y 2,05 (3H, s cada uno), 3,60 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,40 a 4,98 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,30 y 5,35 (1H, s cada uno), 6,50 (1H, d, J=8Hz), 6,85 a 7,62 (14H, m).

Ejemplo 7

30 2-(4-metiltio-2-oxo-3- \int 2-(2-tienil)acetamido \int)-1-azetidini \int -2-fenilacetato de metilo \int mezcla de dos isó

1 meros trans, (a) y (b), en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina /.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3250, 1770, 1750, 1660.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3):

| 5 | Isómero (a) | Isómero (b) |
|----|--------------------------|---------------------|
| | 2,04 (3H, s) | 1,78 (3H, s) |
| | 3,76 (5H, s) | 3,76 (5H, s) |
| | 4,44 (1H, d, J=2Hz) | 4,53 a 4,84 (2H, m) |
| | 4,87 (1H, d, J=2Hz, 7Hz) | 5,35 (1H, s) |
| 10 | 5,30 (1H, s) | 6,63 (1H, d, J=7Hz) |
| | 6,63 (1H, d, J=7Hz) | 6,80 a 7,69 (8H, m) |
| | 6,80 a 7,69 (8H, m) | |

Ejemplo 8

15 2-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-3-{2-(2-tienil)acetamido}-1-azetidini]l-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3300, 1780, 1745, 1680.

20 RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,60 y 2,63 (3H, s cada uno), 3,65 (2H, s), 3,72 (3H, s), 5,05 a 5,90 (3H, m), 6,40 a 7,75 (9H, m).

Ejemplo 9

25 2-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-3-{2-(2-tienil)acetamido}-1-azetidini]l-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 1785, 1750, 1670.

30

1

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 2,65 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,78 (2H, s), 4,68 a 5,72 (2H, m), 5,34 y 5,54 (1H, s cada uno), 6,64 a 7,40 (8H, m).

5

Ejemplo 10

2-[4-metiltio-2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-1-azetidini]l-2-fenilacetato de metilo [mezcla de dos isómeros trans (a) y (b) en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina].

10

IR: $\nu_{cm^{-1}}$ (Nujol): 3290, 1785, 1770 (inflexión), 1760, 1665

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃):

15

| Isómero (a) | Isómero (b) |
|--------------------------|----------------------|
| 1,93 (3H, s) | 1,76 (3H, s) |
| 3,50 (2H, s) | 3,51 (2H, s) |
| 3,71 (3H, s) | 3,71 (3H, s) |
| 4,46 (1H, d, J=2Hz) | 4,73 a 4,88 (2H, m) |
| 4,90 (1H, c, J=2Hz, 6Hz) | 5,39 (1H, s) |
| 5,33 (1H, s) | 6,90 (1H, d, J=6Hz) |
| 6,90 (1H, d, J=6Hz) | 7,04 a 7,50 (10H, m) |

20

Ejemplo 11

7,04 a 7,50 (10H, m)

2-[4-metiltio-2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-1-azetidini]l-2-fenilacetato de bencilo [mezcla de dos isómeros trans (a) y (b) en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina].

25

IR: $\nu_{cm^{-1}}$ (película): 3300, 1770, 1740, 1670.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃):

30

| | Isómero (a) | Isómero (b) |
|---|----------------------|----------------------|
| 1 | 1,72 (3H, s) | 1,93 (3H, s) |
| | 3,53 (2H, s) | 3,50 (2H, s) |
| | 4,42 (1H, d, J=2Hz) | 4,41 (1H, d, J=2Hz) |
| 5 | 4,82 (1H, d, J=2Hz) | 4,85 (1H, d, J=2Hz) |
| | 5,16 (2H, s) | 5,18 (2H, s) |
| | 5,33 (1H, s) | 5,23 (1H, s) |
| | 7,23 a 7,33 (15H, m) | 7,23 a 7,33 (15H, m) |

Ejemplo 12

10 Se obtuvo 2- $\sqrt{3}$ -(N-mesil-N-fenilglioiloilamino)
 11 fenil $\sqrt{2}$ -(2-oxo-3-fenilglioiloilamino-1-azetidini)aceta
 12 to de metilo haciendo reaccionar 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidini)-
 13 2-(3-mesilaminofenil)acetato de metilo con cloruro de
 14 fenilglioiloilo, de modo sustancialmente igual al descri-
 15 to en el Ejemplo 1.

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3380, 1750, 1670.

16 RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 3,34 y 3,40 (3H, s cada
 17 uno), 3,71 y 3,75 (3H, s cada uno), 3,22
 18 a 3,90 (3H, m), 5,07 (1H, m), 5,65 y

19 Ejemplo 13 5,75 (1H, s), 7,3 a 8,3 (9H, m).

20 Se puso en suspensión ácido 2-(2,2-dicloroacetoxi-
 21 imino)-2-fenilacético (660 mg) en diclorometano (5 ml); y
 22 se añadió a la suspensión pentacloruro de fósforo (950 mg).
 23 tras lo cual la mezcla se agitó a temperatura ambiente du-
 24 rante 40 minutos. La mezcla de reacción se evaporó hasta
 25 sequedad bajo presión reducida dando un residuo, y después
 se le añadió benceno. El benceno se eliminó de la disolu-
 26 ción por destilación a presión reducida, dando un residuo
 27 del cloruro de ácido anterior, que se disolvió en dicloro-
 28
 29
 30

1 metano (5 ml). Esta disolución se añadió gota a gota a
 una disolución en diclorometano (10 ml) que contenía 2-(3-
 -amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-(feniltio)propionato de meti-
 5 lo (450 mg) y bis-(trimetilsilil)acetamida (3,25 g) a -27 a
 -20°C, en el curso de 5 minutos y con agitación. La agita-
 ción se continuó a -38 a -25°C durante 50 minutos más.

Se vertió agua (20 ml) en la mezcla de reac-
 ción, y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 8 con
 bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de dicloro-
 10 metano se separó de la mezcla anterior, se lavó con cuatro
 porciones de ácido clorhídrico diluido, bicarbonato de so-
 dio acuoso y agua (por separado), y después se secó sobre
 sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó de la diso-
 15 lución por destilación bajo presión reducida, dando un re-
 siduo que se sometió a cromatografía en columna sobre gel
 de sílice (15 g). Se efectuó la elución con cloroformo,
 y una mezcla de cloroformo y metanol (proporción en volu-
 men, 100:1), y se recogieron las fracciones que contenían
 un compuesto deseado. El disolvente se eliminó del produc-
 20 to de elución por destilación bajo presión reducida, dando
 2-[3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil]-
 -3-(feniltio)propionato de metilo (230 mg), p. de f. 163 a
 169°C.

IR: ν cm⁻¹ (Nujol): 3480, 1760, 1730, 1670.
 25 RMN (TMS): $\int_{\text{ppm}}^{\delta} (\text{CD}_3)_2\text{CO}$: 3,36 a 3,90 (4H, m),
 3,66 (3H, s), 4,50 (1H, m), 5,12 (1H,
 m), 7,2 a 7,7 (10H, m).

Los compuestos siguientes (Ejemplos 14 a 23)
 se obtuvieron haciendo reaccionar el correspondiente com-
 30 puesto que tiene un grupo amino con cloruro de 2-(2,2-dicloro

1 roacetoxiimino)-2-fenilacetilo, de modo sustancialmente
igual al descrito en el Ejemplo 13.

Ejemplo 14

2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido-2-oxo-
5 -1-azetidínil \int -3-(feniltio)acrilato de metilo.

IR: \int $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1750, 1710, 1660.

RMN (TMS): \int ppm \int (CD₃)₂CO \int : 3,76 (3H, s), 3,9
10 a 4,2 (2H, m), 5,40 (1H, m), 7,3 a 7,7
(10H, m), 8,49 (1H, d, J=8Hz)

Ejemplo 15

Eritro-2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-
-2-oxo-1-azetidínil \int -3-metoxi-3-fenilpropionato de metilo,
p. de f. 173 a 176°C (con descomp.).

15 IR: \int $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3300, 1725, 1665.

RMN (TMS): \int ppm \int (CD₃)₂CO \int : 3,27 (3H, s), 3,73
(3H, s), 3,6 a 3,7 (1H, m), 4,09 (1H,
t, J=6Hz), 4,61 (1H, d, J=5Hz), 4,89
20 (1H, d, J=5Hz), 5,24 (1H, d,d,d, J=3Hz
6Hz, 7Hz), 7,2 a 7,7 (12H, m), 8,25
(1H, d, J=7Hz), 10,73 (1H, s).

Ejemplo 16

2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-
-1-azetidínil \int -2-(2-tienil)acetato de metilo, p. de f.
25 174 a 178°C (con descomp.).

IR: \int $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3300, 1755, 1730, 1665.

RMN (TMS): \int ppm \int (CD₃)₂CO \int : 3,48 (1H, d,d, J=
2,5Hz, 6Hz), 3,98 (1H, t, J=6Hz), 5,1 $\frac{1}{2}$
30 (1H, m), 5,88 (1H, s), 6,93 a 7,83
(8H, m)

1

Ejemplo 17

2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-
-1-azetidínil \int -2-(1-naftil)acetato de metilo.

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3250, 1740, 1660.

5

Espectro de masas: m/e 431 (M^+).

Ejemplo 18

2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-
-1-azetidínil \int -3-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
metil)acrilato de metilo (mezcla de isómeros trans y cis).

10

Este compuesto se sometió a cromatografía en
columna para aislar dichos isómeros, dando cada uno de los
isómeros, cis y trans, del compuesto anterior.

Isómero trans: IR ν_{cm}^{-1} (película): 3300, 1760

15

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,22 (3H, s), 2,52 1730, 1670

3,70 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,62 a 3,92

(2H, m), 4,08 a 4,40 (2H, m), 4,08

a 4,40 (2H, AB-c, $J=14\text{Hz}$), 5,15 a

5,32 (1H, m), 7,04 a 7,56 (5H, m),

20

8,04 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

Isómero cis: IR ν_{cm}^{-1} (película): 3300, 1770,
1730, 1670.

25

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,08 (3H, s), 2,66

(3H, s), 3,70 (3H, s), 3,72 a 3,92

(2H, m), 4,36 (2H, s), 4,92 a 5,06

(1H, m), 7,24 a 7,52 (5H, m), 7,82

(1H, d, $J=6\text{Hz}$).

Ejemplo 19

30

3-(2-benzotiazoliltiometil)-2- \int 3-(2-hidroxiimi-
no-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil \int -3-metilacrilato

10078

**POOR
QUALITY**

1 de metilo (mezcla de isómeros trans y cis).

IR: ν cm^{-1} (película): 3250, 1760, 1720, 1670.

RMN (TMS): δ ppm (CDCl_3): 2,10 y 2,24 (3H, s cada uno), 3,66 y 3,68 (3H, s cada uno),

5

5,04 a 5,20 y 4,92 a 5,08 (1H, m cada uno), 7,22 a 7,80 (9H, m).

Ejemplo 20

Acido 2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil \int -2-(2-furil)acético.

10

IR: ν cm^{-1} (Nujol): 3300, 1755, 1735, 1710, 1660.

RMN (TMS): δ ppm (CD_3) $_2$ CO: 3,41 (1H, d,d, J=3Hz, 6Hz), 3,99 (1H, t, J=5Hz), 5,25 (1H, m), 5,75 (1H, s), 6,46 (1H, m), 6,58 (1H, d, J=3Hz), 7,3 a 7,7 (6H, m), 8,20 (1H, m).

15

Ejemplo 21

2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil \int -3-(4-hidroxifenil)propionato de metilo.

20

IR: ν cm^{-1} (Nujol): 3230, 1750, 1725, 1642

Ejemplo 22

D-2- \int 4-trans-estiril-3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil \int -2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

25

IR: ν cm^{-1} (película): 3350, 1770 a 1740, 1670.

Ejemplo 23

D-2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-4-hidroximetil-2-oxo-1-azetidínil \int -2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posición)

30

1 nes del anillo de azetidina).

Este compuesto se sometió a cromatografía en columna para aislar dichos isómeros, dando los isómeros (a) y (b).

5 Isómero (a): p. de f. 179 a 181,5°C.

Isómero (b): p. de f. 196 a 198°C.

Ejemplo 24

Se añadió hidrazina (un hidrato, 0,050 g) a una disolución en etanol (20 ml) que contenía una mezcla de isómeros cis y trans de 3-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-2-(2-oxo-3-ftalimido-1-acetidínil)acrilato de metilo (0,350 g), y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión reducida, dando un residuo que se disolvió en ácido clorhídrico diluido. La disolución acuosa se lavó con acetato de etilo, se ajustó su pH a 8,5 con bicarbonato de sodio, y después se sometió a extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y después se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, dando un residuo, que se disolvió en diclorometano (10 ml). A la disolución se le añadió gota a gota una disolución en diclorometano (5 ml) que contenía cloruro de 2-fenoxiacetilo (0,0612 g) a -15 a -10°C, y después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido, con agua, con bicarbonato de sodio acuoso al 5% y con agua, y después se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, dando un residuo oleoso (0,120 g), que se sometió a cromatografía

1 en columna sobre gel de sílice (4 g). Se efectuó la
 elución con cloroformo, y se recogieron las fracciones
 que contenían un compuesto deseado. Las primeras frac-
 ciones que contenían un isómero trans de 3-metil-3-(5-metil-
 5 -1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-2-[2-oxo-3-(2-fenoxiaceta-
 mido)-1-azetidínil]acrilato de metilo, se evaporaron has-
 ta sequedad bajo presión reducida, dando el mismo compues-
 to buscado (0,023 g). Del mismo modo se obtuvo una mezcla
 de isómeros cis y trans del compuesto buscado anterior
 10 (0,020 g) y después se obtuvo, de igual modo, un isómero
 cis del compuesto buscado anterior (0,027 g).

Isómero trans: IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CHCl_3): 3450, 1760,

1730, 1685.
 RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,27 (3H, s), 2,63 (3H,

15 s), 3,76 (3H, s), 3,64, 3,68 (1H,
 d, d, J=2Hz, 5Hz), 3,96 (1H, t, J=5Hz),
 4,06, 4,44 (2H, AB-c, J=14Hz), 4,56
 (2H, s), 5,22 a 5,38 (1H, m), 6,86 a
 7,40 (5H, m), 7,85 (1H, d, J=8Hz).

20 Isómero cis: IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (CHCl_3): 3450, 1755, 1725,
 1690.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,06 (3H, s), 2,62 (3H,

25 s), 3,81 (3H, s), 3,69, 3,73 (1H, d, d,
 J=2Hz, 5Hz), 3,90 (1H, t, J=5Hz),
 4,32 (2H, s), 4,36 (2H, s), 5,00 a
 5,08 (1H, m), 6,84 a 7,48 (5H, m)

Ejemplo 25

Se añadió hidróxido de sodio acuoso 0,1N (20 ml)
 a una disolución en acetona (15 ml) que contenía 2-(3-amino-
 30 -2-oxo-1-azetidínil)-3-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-

1 -iltiometil)acrilato de metilo (656 mg), enfriando con
hielo y con agitación. La mezcla se agitó a 10 a 15°C du-
rante 5 horas, y después se añadió a la mezcla bicarbonato
de sodio (200 mg). Se añadió a la mezcla, gota a gota, una
5 disolución en acetona (5 ml) que contenía cloruro de N-(2,
2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-fenilglicil (830 mg) a 0 a 5°C
con agitación, y después la mezcla se agitó a la misma
temperatura durante 2 horas. La acetona se eliminó de la
mezcla de reacción a presión reducida, dando una disolu-
10 ción acuosa que se sometió a extracción con acetato de eti-
lo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico diluido,
agua y bicarbonato de sodio acuoso al 5% por separado, y
después se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución
se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida dando un
15 residuo oleoso, que se sometió a cromatografía en columna
sobre gel de sílice (12 g). La elución se realizó con clo-
roformo, y se recogieron las fracciones que contenían un
compuesto deseado. El disolvente se eliminó del producto
de elución por destilación bajo presión reducida, dando
20 ácido 2-3- N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-2-fenilglicina-
mido -2-oxo-1-azetidínil 7-3-metil-3-(5-metil-1,3,4-tia-
diazol-2-iltiometil)acrílico (130 mg).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3250, 1760, 1720, 1700, 1670

25 RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 2,24 (3H, s), 2,66 (3H,
s), 3,56, 3,60 (1H, d,d, J=2Hz, 5Hz),
3,84 (1H, t), 3,98, 4,52 (2H, AB-c, J=
14Hz), 4,71 (2H, s), 4,88, 4,92 (1H,
d,d, J=2Hz, 5Hz), 7,28 a 7,48 (5H, m).

30

10078

1

Ejemplo 26

5

10

15

20

Se disolvió ácido 2- $\sqrt{3}$ - \int 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenilglioxiloilamino \int -2-
 -oxo-1-azetidínil \int 2-(2-tienil)acético (0,480 g) en metanol (3 ml), y se añadió a la disolución hidróxido de sodio acuoso 1N (2 ml), con enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó 7 horas a la misma temperatura, ajustando al mismo tiempo el pH a 9,0 a 9,5 con hidróxido de sodio acuoso 1N. Después de la reacción, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7,0 con ácido clorhídrico diluido, y se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida sobre un baño de agua. El residuo resultante se disolvió en una pequeña cantidad de agua, y el pH de la disolución acuosa se ajustó a 5,5 con ácido clorhídrico diluido, y después se lavó con acetato de etilo. El pH de la disolución acuosa se ajustó a 4,0 a 4,5 con ácido clorhídrico diluido, y después se sometió a extracción con acetato de etilo. Este extracto se evaporó hasta sequedad a presión reducida, dando ácido 2- $\sqrt{3}$ - \int 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-carboxipropoxi)fenilglioxiloilamino \int -2-oxo-1-azetidínil \int 2-(2-tienil)acético (0,350 g).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3400 a 3300, 1750, 1730, 1710, 1680 a 1660.

Ejemplo 27

25

30

Se añadió ácido 2- $\sqrt{3}$ - \int 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-carboxipropoxi)fenilglioxiloilamino \int -2-oxo-1-azetidínil \int 2-(2-tienil)acético (0,830 g) a una mezcla de benceno (4 ml) y anisol (1 ml), y se añadió a la mezcla ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml), enfriando con hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura 2,5 horas, y se

1 añadió éter dietílico (50 ml) a la mezcla de reacción,
 tras lo cual se continuó la agitación, enfriando con hie-
 lo, durante media hora. Los materiales insolubles se re-
 cogieron por filtración y se pusieron en suspensión en
 5 acetato de etilo (30 ml). La suspensión se agitó durante
 una hora, y después los materiales insolubles se recogie-
 ron por filtración, se lavaron con éter dietílico y después
 se secaron, dando ácido 2- β -3- β 4-(3-amino-3-carboxipropo-
 xi)fenilgliciloilamino β -2-oxo-1-azetidini β 7-2-(2-tienil)
 10 ácético (0,49 g).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3450 a 3300, 1740, 1680, 1650,
 1600.

RMN (TMSP): \int_{ppm} ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$): 2,28 a 2,54 (2H,
 m), 3,32 a 4,10 (3H, m), 4,20 a 4,38
 15 (2H, m), 5,00 a 5,12 (2H, m), 5,61 y
 5,67 (1H, s cada uno), 7,00 a 8,08
 (7H, m).

Ejemplo 28

20 Se disolvió ácido 2- β -3-(N-benciloxicarbonil-2-
 -fenilglicinamido)-2-oxo-1-azetidini β 7-2-(2-tienil)acético
 (0,19 g) en metanol (10 ml), y se añadió a la disolución
 paladio al 10% sobre carbón (0,15 g) como catalizador. La
 mezcla se sometió a reducción catalítica en una corriente
 de hidrógeno gaseoso, a temperatura y presión ordinarias.
 25 En un tiempo de 6,5 horas se absorbió en la mezcla un volu-
 men calculado de hidrógeno. El catalizador se separó de
 la mezcla por reacción por filtración, y el filtrado se
 evaporó hasta sequedad a presión reducida, dando un resi-
 30 duo oleoso que se pulverizó con acetato de etilo. El polvo

1 (0,09 g) obtenido se trató con una mezcla de acetonitrilo y agua (proporción en volumen, 20:1), dando ácido 2- β -
-(2-fenilglicinamido)-2-oxo-1-azetidínil- γ -2-(2-tienil)acé-
táico (0,02 g). P. de f. 199 a 215°C (con descomp.).

5 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Kujol): 3300, 1730, 1690.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CD₃OD): 3,10 (1H, d, d, J=2,5Hz,
5Hz), 3,86 (1H, t, J=5Hz), 4,90 (1H,
d, d, J=2,5Hz, 5Hz), 5,56 (1H, s), 4,98
10 (1H, s), 6,94 a 7,60 (3H, m).

Ejemplo 29

Se disolvió eritro-2- β -3-(2-hidroxiimino-2-fenil-
acetamido)-2-oxo-1-azetidínil- γ -3-metoxi-3-fenilpropionato
de metilo (810 mg) en acetona (4 ml), y se añadió gota a
15 gota a la disolución hidróxido de sodio acuoso 0,1 N (3,8
ml), enfriando con hielo y agitando. La agitación se con-
tinuó a igual temperatura durante 5 minutos. La acetona
se separó de la mezcla de reacción por destilación bajo
presión reducida, y se añadió agua (5 ml) a la disolución
acuosa restante. La disolución acuosa se lavó con acetato
20 de etilo, y su pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 3N.
La disolución se sometió a extracción con dos porciones
de 10 ml de acetato de etilo; y el extracto se lavó con
una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, y des-
25 pués se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se
separó de la disolución por destilación bajo presión redu-
cida, dando ácido 2- β -3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-
2-oxo-1-azetidínil- γ -3-metoxi-3-fenilpropiónico (65 mg),
p. de f. 71 a 85°C (con descomp.).

30

1 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3300 (ancha), 1750 (inflexión), 1720 (ancha), 1650.

5 RMN (TMS): δ_{ppm} $\text{[(CD}_3\text{)}_2\text{CO}]$: 3,27 (3H, s), 3,70 (1H, m), 4,10 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,56 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 5,20 (1H, m), 7,2 a 7,8 (m), 8,18 (1H, m).

10 Los compuestos siguientes (Ejemplos 30 a 45 se obtuvieron sometiendo el correspondiente compuesto que tiene un enlace de éster de metilo a hidrólisis, de modo sustancialmente igual que el descrito en el Ejemplo 29.

Ejemplo 30

Acido 2- $\text{[3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidil]-7-3-feniltiopropiónico}$.

15 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3250 (ancha), 2900 a 2700, 1730 (ancha), 1670 (ancha).

RMN (TMS): δ_{ppm} $\text{[(CD}_3\text{)}_2\text{CO}]$: 3,24 a 3,92 (4H, m), 4,53 (1H, m), 5,14 (1H, m), 7,15 a 7,8 (10H, m), 8,39 (1H, m).

Ejemplo 31

20 Acido 2- $\text{[3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidil]-7-2-(2-tienilacético)}$.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Kujol): 3350, 1755, 1700, 1650.

25 RMN (TMS): δ_{ppm} $\text{(CD}_3\text{OD)}$: 3,43 (1H, d, d, $J=2,5\text{Hz}$, 6Hz), 3,95 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 5,08 (1H, m), 5,84 (1H, s), 6,90 a 7,73 (8H, m).

Ejemplo 32

30 Acido 2- $\text{[3-[4-}\{3\text{-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-metoxibenciloxicarbonil)propoxi}\} \text{fenilglioxiloilamino]-7-2-oxo-1-azetidil]-7-2-(2-tienil)acético}$.

1 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3450 a 3300, 1760, 1730
1710, 1680 a 1660.

Ejemplo 33

5 Acido 2- γ -3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-
-oxo-1-azetidínil γ -2-(1-naftil)acético.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3250 (ancha), 2900 a 2700,
1730 (ancha), 1670
(ancha).

Ejemplo 34

10 Acido 2- γ -3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-
-oxo-1-azetidínil γ -3-feniltioacrílico, p.de f. 78 a 83°C
(con descomp.).

15 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1740, 1710, 1680 (ancha)
NMR (TMS): δ_{ppm} \int (CD₃)₂CO γ : 3,90 a 4,2 (2H, m)
5,40 (1H, m), 7,2 a 7,8 (11H, m), 8,5
(1H, d, J=8Hz).

Ejemplo 35

20 Acido 3-metil-3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio
metil)-2- γ -2-oxo-3-(2-fenoxiacetamido)-1-azetidínil γ acrí-
lico.

25 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3250, 1740, 1720, 1650
NMR (TMS): δ_{ppm} (CD₃OD): 2,28 (3H, s), 2,60 (3H,
s), 3,72, 3,76 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz)
3,90 (1H, t, J=5Hz), 4,16, 4,46 (2H,
AB-c, J=14Hz), 4,56 (2H, s), 5,08,
5,12 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 6,96 a
30 6,39 (5H, m).

1

Ejemplo 36

Acido 2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-
-2-oxo-1-azetidínil \int -3-metil-(5-metil-1,3,4-tiadiazol)-2-
iltiometil)acrílico.

5

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3300, 1740, 1720, 1660.

Ejemplo 37

Acido 3-(2-benzotiazoliltiometil)-2- \int 3-(hidrox-
imino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidínil \int -3-metilacríli
co.

10

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3250, 1740, 1720, 1660.

Ejemplo 38

Sal de dicitclohexilamina de ácido 3,3-bis(5-me
til-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-2- \int 2-oxo-3- \int 2-(2-tienil)
acetamido \int -1-azetidínil \int acrílico.

15

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3300, 1760, 1675, 1640-1620

RMN (TMS): δ_{ppm} (CD₃OD): 1,28 a 2,18 (10H, m), 2,68

(6H, s), 3,08 a 3,28 (2H, m), 3,52, 3,55

(1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 3,75 (1H, t, J=

20

5Hz), 3,76 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,98,

5,02 (1H, d, d, J=4Hz), 6,92 a 7,26 (3H,

Ejemplo 39

Acido 2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-
-oxo-1-azetidínil \int -3-(4-hidroxifenil)propiónico.

25

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3400, 1735, 1720, 1660.

Ejemplo 40

Acido 2-(4-benciloxifenil)-2- \int 4-metiltio-2-oxo-
-3-(2-fenilacetamido)-1-azetidínil \int ácetico (mezcla de dos

30

1 isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3300, 1760, 1740, 1670.

5 RMN (TMS): δ_{ppm} $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$: 1,22 y 1,89 (3H, s cada uno), 3,57 (2H, s), 4,51 a 5,03 (2H, m), 5,15 (2H, s), 5,30 (1H, s), 6,95 a 7,69 (14H, m), 8,10 (1H, d, J=8Hz).

10 Ejemplo 41

Acido 2-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-3-[2-(2-tienil)acetamido]-1-azetidínil]-2-fenilacético (mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

15 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1775, 1740, 1660.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CD_3OD) : 2,60 (3H, s), 3,72 (2H, s), 5,48 (1H, s), 5,66 (1H, d, J=4Hz), 6,14 (1H, d, J=4Hz), 6,68 a 7,60 (8H, m).

20 Ejemplo 42

Acido 2-[4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-3-[2-(2-tienil)acetamido]-1-azetidínil]-2-fenilacético (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

25 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1775, 1750, 1640.

30 RMN (TMS): δ_{ppm} (CD_3OD) : 2,60 (3H, s), 3,72 (2H, s), 5,10 (1H, d, J=2Hz), 5,42 (1H, s), 5,66 (1H, d, J=2Hz), 6,60 a 7,36 (8H, m).

1

Ejemplo 43

Acido 2-[4-metiltio-2-oxo-3-{2-(2-tienil)acetamido}-1-azetidini]l]-2-fenilacético (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

5

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3300, 1770, 1750, 1670.

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 1,82 y 2,05 (3H, s cada uno); 3,60 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,40 a 4,98 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,30 y 5,35 (1H, s cada uno), 6,50 (1H, d, J=8Hz), 6,85 a 7,62 (14H, m).

10

Ejemplo 44

Acido 2-[4-trans-estiril-3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-1-azetidini]l]-2-fenilacético.

15

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3250, 2600 a 2500, 1760, 1740, 1690.

Ejemplo 45

Acido 2-[3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-4-hidroximetil-2-oxo-1-azetidini]l]-2-fenilacético.

20

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3380, 3200, 1750, 1720, 1700 (inflexión), 1650.

25

Los compuestos siguientes (Ejemplos 46 y 47) se obtuvieron haciendo reaccionar un compuesto de 3-amino-2-azetidínona con ácido 2-(2,2-dicloroacetoxiimino)-2-fenilacético de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 13.

30

Ejemplo 46

D-2-[3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-

1 -4-fenil-1-azetidini] 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (configuración 3- α -4- α - del anillo de azetidina), p. de f. 209 a 211°C.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3270, 1765, 1735, 1645.

5 Ejemplo 47

'D-2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-4-fenil-1-azetidini] 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (configuración 3- β -4- β - del anillo de azetidina), p. de f. 191 a 192,5°C.

10 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3350, 3280, 1740, 1710, 1670.

$^1\text{H-NMR}$ (TMS): \int_{ppm} \int (CD₃)₂SO: 3,56 (3H, s), 4,95

(1H, d, J=6Hz), 5,28 (1H, s), 5,33

(1H, d, d, J=6, 8Hz), 6,48 a 7,56 (14H,

m), 9,40 (1H, d, J=8Hz), 9,54 (1H, s).

15 El compuesto siguiente (Ejemplo 48) se obtuvo sometiendo el correspondiente compuesto que tiene un enlace de éster de metilo a hidrólisis, de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 29.

20 Ejemplo 48

Acido 2- \int 3-(2-hidroxiimino-2-fenilacetamido)-2-oxo-4-fenil-1-azetidini] 2-(4-hidroxifenil)acético (isómero cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

25 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3260, 1735 (inflexión), 1710, 1650.

Ejemplo 49

30 Se obtuvo ácido 2- \int 3- \int 2- \int 4-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenil \int -2-hidroxiiminoacetamido \int 3-oxo-1-azetidini] 2-(2-tienil)acético haciendo reaccionar ácido 2-/3-

1 -amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-tienil)acético con ácido
2- / 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)
fenil /-2-benzoiloziiminoacético, de modo sustancialmente
5 igual al descrito en el Ejemplo 13, y separando después
los grupos protectores de amino y carboxilo de modo sustan
cialmente igual a los descritos en los ejemplos 26 y 27.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Kujol): 3400 (ancha), 1740, 1660 a
1640, 1610

10 RMN (TMSP): δ_{ppm} (D_2O): 2,38 a 2,48 (2H, m), 3,36
a 4,00 (3H, m), 4,08 a 4,28 (2H, m),
5,00 a 5,10 (1H, m), 5,60 y 5,68 (1H,
s), 6,98 a 7,59 (7H, m).

15

20

25

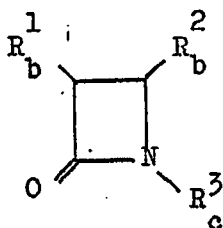
30

10078

REIVINDICACIONES

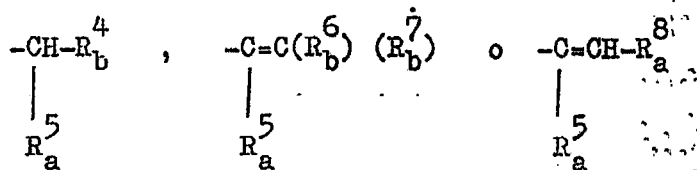
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1.^a.- Un procedimiento para preparar compuestos de 3-acilamino-2-azetidiona de fórmula



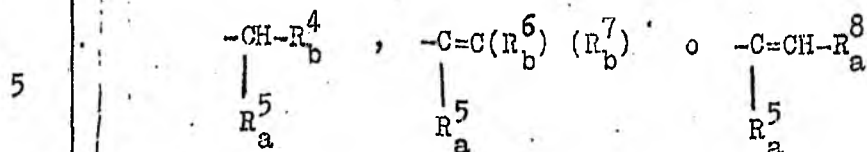
(I)

en la que R_b^1 es acilamino, R_b^2 es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralquenilo, o un residuo de un nucleófilo, R_c^3 es un grupo de la fórmula

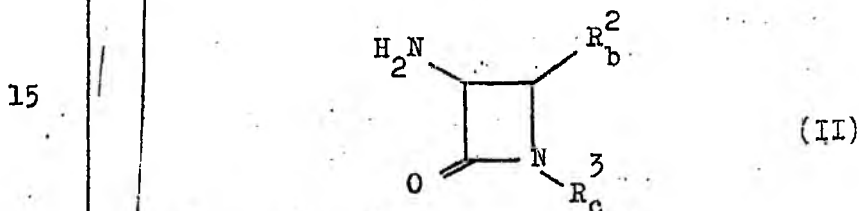


en las que R_b^4 es arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo, o un grupo heterocíclico, R_a^5 es carboxi o su derivado, R_b^6 es alcoholo o tioalcoholo heterocíclico, R_b^7 es tioalcoholo heterocíclico, y R_a^8 es ariltio, y en las definiciones de los grupos anteriores cualquiera de los restos alcano, areno y heterocíclico pueden tener posibles sustituyentes,

1 con la condición de que, cuando R_b^2 es hidrógeno, entonces R_c^3 es un grupo de la fórmula:



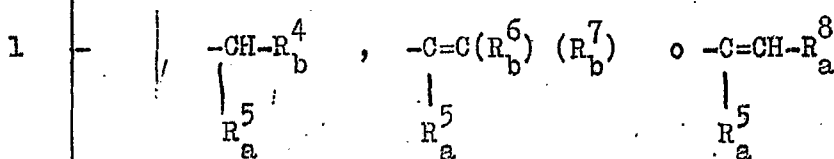
10 en la que R_b^4 es un grupo fenilo que lleva un alcanosulfona mido no sustituido o sustituido en N, o aralalcoxi, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, y R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son cada uno como se han definido anteriormente, que se caracterizan por hacer reaccionar compuestos de 3-amino-2-acetidinona de la fórmula:



20 en la que R_b^2 y R_c^3 son como se han definido anteriormente, con un agente de acilación, y si se desea, someter dicho producto resultante a una reacción de eliminación de los grupos protectores del amino protegido, hidroxí protegido y/o carboxi protegido.

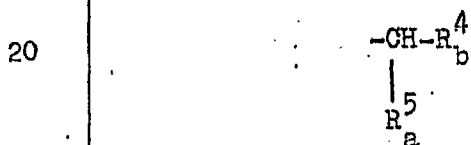
25 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en la que R_b^2 es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralqueno o un residuo de un nucleófilo seleccionado de alcoholito y tioheterocíclico.

30 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en donde R_b^2 es hidrógeno y R_c^3 es un grupo de la fórmula:



5 en la que R_b^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido no sustituido o sustituido en N, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico en el que los restos naftilo, alcoholo, arilo y heterocíclico pueden llevar al menos un sustituyente adecuado, R_a^5 es carboxi o un éster del mismo, R_b^6 es alcoholo o tioalcoholo heterocíclico, en donde el resto heterocíclico puede llevar al menos un sustituyente adecuado, R_b^7 es tioalcoholo heterocíclico, que puede llevar al menos un sustituyente adecuado, y R_a^8 es ariltio que puede llevar al menos un sustituyente adecuado.

15 4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, en donde R_b^2 es arilo, o un resto de un nucleófilo seleccionado del grupo de alcoholito o tiorheterocíclico, en el cual el grupo arilo y heterocíclico pueden estar sustituidos, y en donde R_c^3 es un grupo de la fórmula:



en la que R_b^4 es arilo que puede estar sustituido, y R_a^5 es carboxi o un éster del mismo.

25 5ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de 3-acilamino-2-azetidiona.

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

30

1

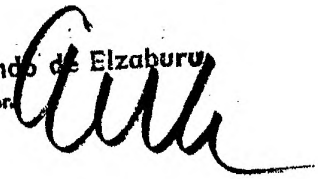
Esta Memoria consta de setenta y seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 17. JUL. 1978

P.A.

Fernando de Elzaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

10078

JL/.