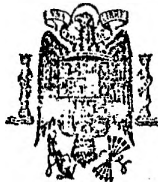


- 5 DIC. 1978

19 ES	11	465358	10 AI
21	22	FECHA DE PRESENTACION	
		22.12.77	

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



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 PAIS
31 NUMERO	FECHA
753.980	23.12.76
855.841	30.11.77
	Estados Unidos
	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD	01 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7C	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 4 $\alpha$ -ACETO XIAZETIDIN-2-ONA

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Street - Indianápolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
Gary Allen Koppel, estadounidense; Robin Grey Cooper, británico.

73 TITULAR (ES)

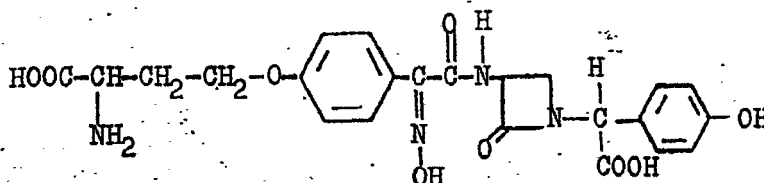
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de nuevos compuestos de 3β-amino ó 3β-acil-amino-4α-acetoxi-azetidionona que son útiles antibacterianos para el control de las bacterias gram-negativas productoras  
 5 de β-lactamasa y otros patógenos o son útiles intermediarios en la preparación de dichos antibióticos, cuyo procedimiento se caracteriza por calentar una tiazolidin-azetidionona con acetato mercurico en presencia de ácido acético, seguido de hidrólisis.

10 Esta invención se refiere a antibióticos de β-lactama. En particular, se refiere a antibióticos de β-lactama monocíclicos que son 3β-acilaminoazetidín-2-onas.

15 Las penicilinas y las cefalosporinas son antibióticos de β-lactama muy conocidos, que son compuestos bicíclicos que contienen un sistema de anillos fusionados. En las penicilinas, el anillo de β-lactama de 4 miembros está fusionado a un anillo de tiazolidina mientras que en las cefalosporinas, el anillo de β-lactama está fusionado a un anillo de dihidrotiazina. Los compuestos antibacterianos de β-lactama  
 20 monocíclicos son menos conocidos. El antibiótico de β-lactama monocíclico nocardicina ha sido descubierto recientemente y ha sido descrito en la patente belga nº 830.934 y por H. Aoki y colaboradores, 15 Conferencia Intercientífica sobre Agentes Antimicrobianos y Quimioterapia, Abst. nº 97, Septiembre 1975.

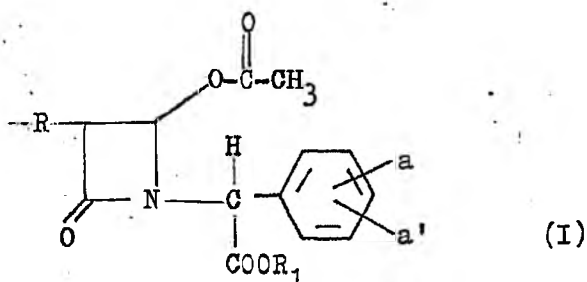
25 La nocardicina responde a la siguiente fórmula estructural:



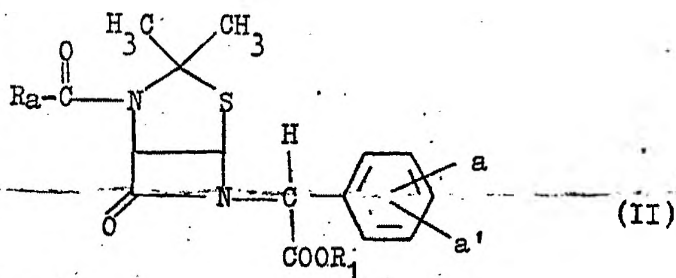
1           A la vista de la importancia de los antibióticos de  
β-lactama en el tratamiento de las enfermedades infecciosas,  
los microbiólogos y químicos han dedicado un esfuerzo consi-  
derable al descubrimiento y puesta a punto de otros antibió-  
5           ticos de β-lactama que sean activos contra un espectro más  
amplio de microorganismos o que sean más eficaces que los an-  
tibióticos actualmente existentes.

Los compuestos de β-lactama-azetidionona monocíclicos  
con un grupo acetoxi en la posición 4 eran desconocidos an-  
10           teriormente.

Esta invención proporciona un procedimiento para la pre-  
paración de un compuesto de 4α-acetoxiazetidín-2-ona de fórmu-  
15           mula:

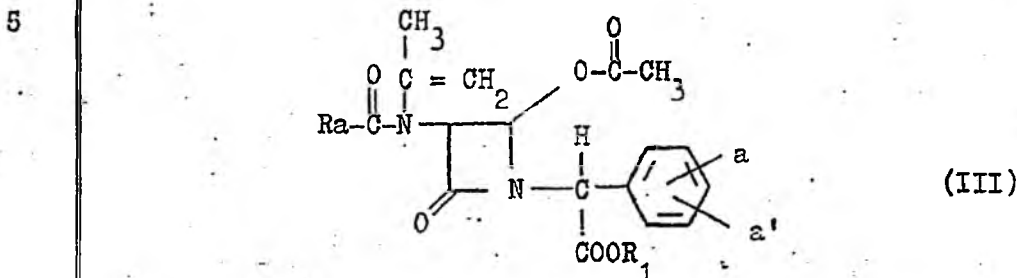


20           donde R es un grupo amino o acilamino; R<sub>1</sub> es hidrógeno o un  
grupo protector del ácido carboxílico y a y a' son indepen-  
dientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, amino protegido, amino-  
metilo o amino-metilo protegido; cuyo procedimiento consiste  
25           en calentar un compuesto de tiazolidin-azetidionona de fórmu-  
la:

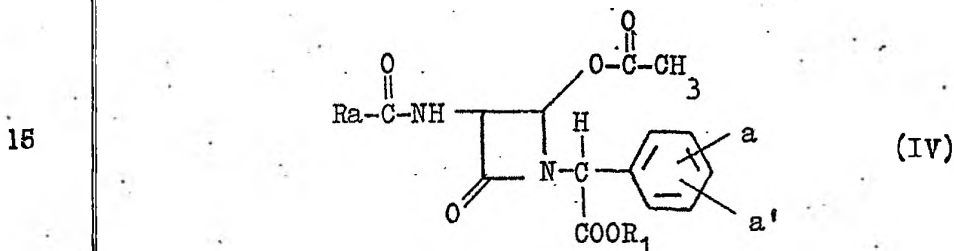


30

1 donde Ra es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, bencilo o fenoximetilo y R<sub>1</sub>; a y a' son los definidos anteriormente, con acetato mer-  
cúrico en presencia de ácido acético, para formar una amida  
de N-propenil-4α-acetoxiazetidín-2-ona de fórmula

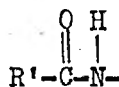


10 donde Ra, R<sub>1</sub>, a y a' son los definidos anteriormente; hidro-  
lizar la amida de 4α-acetoxiazetidín-2-ona para formar una  
4α-acetoxiazetidín-2-ona de fórmula



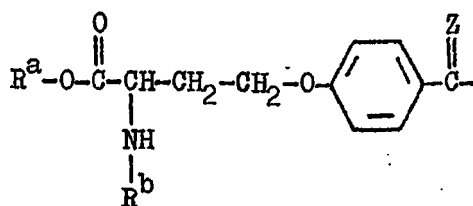
20 donde Ra, R<sub>1</sub>, a y a' son los definidos anteriormente; si se  
desea escindir por métodos convencionales el grupo acilo de  
la posición 3 para formar un compuesto de fórmula I donde R  
es amino; si se desea, reacilar el compuesto de 3-amino-4α-  
azetidín-2-ona así obtenido por métodos convencionales y op-  
cionalmente separar los grupos protectores del carboxi, hi-  
droxi o amino.

25 Cuando en la fórmula anterior R es un grupo acilamino,  
es preferiblemente un grupo de fórmula:



30 donde R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianometilo, bromometilo, cloro-  
metilo, fenilo o un grupo de fórmula:

1



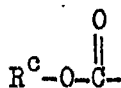
5

donde

R<sup>a</sup> es hidrógeno, bencilo, difenilmetilo o 4-metoxibencilo;

R<sup>b</sup> es hidrógeno o un grupo protector del amino de fórmula

10

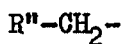


donde R<sup>c</sup> es t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, 4-nitrobencilo, ciclopentilo o ciclohexilo y

15

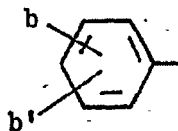
Z es = O o =N-OZ', donde Z' es hidrógeno, acetilo, cloroacetilo, trifenilmetilo o p-metoxibencilo;

o R' es un grupo de fórmula



donde R'' es un grupo fenilo de fórmula

20

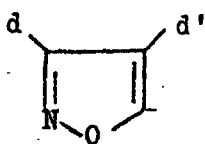


donde b y b' son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino o aminometilo;

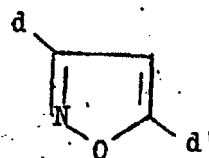
25

o R'' es tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo o un grupo isoxazolilo de fórmula

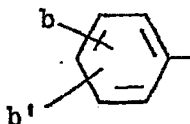
30



o

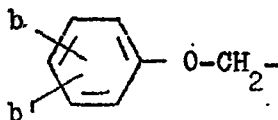


1 donde d es hidrógeno, metilo o un grupo de fórmula



5 donde b y b' tienen los significados definidos anteriormente y d' es hidrógeno, metilo o cloro;

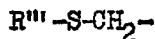
o R' es un grupo fenoximetilo de fórmula



10

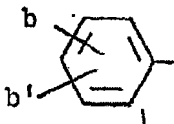
donde b y b' tienen los significados definidos anteriormente;

o R' es un grupo de fórmula



15

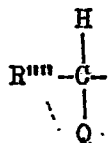
donde R''' es un grupo de fórmula



20

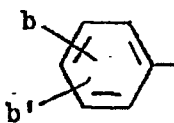
donde b y b' son los definidos anteriormente, 4-piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo;

o R' es un grupo de fórmula



25

donde R'''' es un grupo fenilo de fórmula



30

donde b y b' son los definidos anteriormente, tienilo

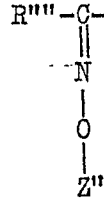
1

o furilo y

Q es amino, hidroxilo, carboxi,  $-SO_3H$ , o  $-NH-SO_3H$  o cualquiera de estos grupos en forma protegida;

o R' es un grupo de fórmula

5



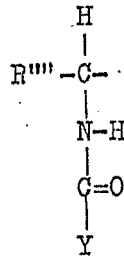
donde R''' tiene el significado dado anteriormente y Z''

10

es hidrógeno, acetilo o metilo;

o R' es un grupo de fórmula

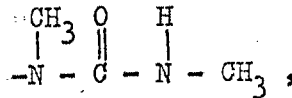
15



donde R'''' es el definido anteriormente e

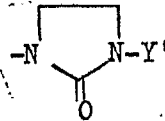
Y es un grupo dimetilureido de fórmula

20



un grupo imidazolidin-2-ona de fórmula

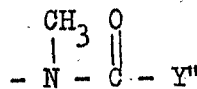
25



donde Y' es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcanoli-  
lo  $C_2-C_4$  o metanosulfonylo;

o un grupo N-metilacilo de fórmula

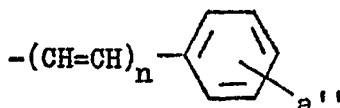
30



donde Y'' es alquilo  $C_1-C_4$  o un grupo de fórmu-

1

la



5

donde  $n$  es 0 ó 1 y  $a''$  es hidrógeno, nitro o cloro.

El grupo fenilo representado en la definición anterior por la fórmula

10



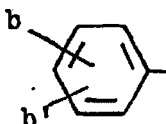
15

representa fenilo, 4-hidroxifenilo, 4-(tetrahidropiran-2-il-oxi)fenilo, 4-benciloxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3-bromofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-etilfenilo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 4-aminofenilo, 3-aminofenilo, 3-amino-4-metilfenilo, 2-aminometilfenilo, 4-aminometilfenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3-etoxi-4-hidroxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-cloro-2-aminometilfenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo, 3-metil-4-aminofenilo y grupos fenilo sustituidos similares.

20

25

El grupo fenilo representado en la definición anterior por la fórmula:



30

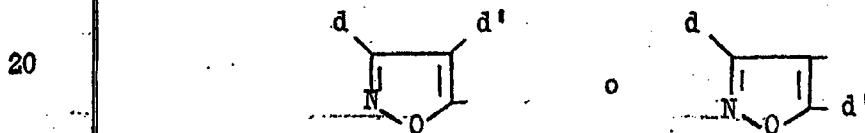
representa fenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-bromofenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo,

1 fenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo,  
4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-hidroxifenilo, 4-ami-  
5 nofenilo, 4-aminometilfenilo, 3-metil-4-aminofenilo, 2,6-di-  
metoxifenilo, 3-bromo-4-metoxifenilo y grupos fenilo susti-  
tuidos similares.

Son ilustrativos de los grupos protectores del amino  
definidos en la fórmula I anterior por la fórmula  $R^C-O-\overset{||}{C}$ -  
el t-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, bencil-  
10 oxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, ciclopentiloxicar-  
bonilo y ciclohexiloxicarbonilo.

En el sentido utilizado aquí, el término tienilo se re-  
fiere a 2-tienilo y 3-tienilo; tiazolilo se refiere a 2-tia-  
zolilo y 5-tiazolilo; tetrazolilo se refiere a 1-tetrazolilo  
15 y 2-tetrazolilo; tiadiazolilo se refiere a 1,3,4-, 1,2,5- y  
1,2,4-tiadiazol-5-ilo y oxadiazolilo se refiere a 1,3,4-oxa-  
diazolilo.

Son ejemplos de grupos isoxazolilo representados en la  
fórmula I anterior por

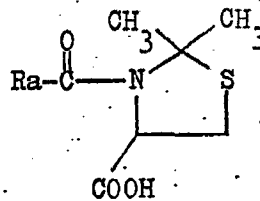


25 el grupo 3-metilisoxazol-5-ilo, 3,4-dimetilisoxazol-5-ilo,  
4-cloroisoxazol-5-ilo, 3-fenil-4-cloroisoxazol-5-ilo, 3-(4-  
clorofenil)isoxazol-5-ilo, 3-(2-clorofenil)isoxazol-5-ilo,  
3-(2-clorofenil)-4-metilisoxazol-5-ilo, 3-(2,6-diclorofenil)-  
isoxazol-5-ilo, 3-(2,6-diclorofenil)-4-metilisoxazol-5-ilo,  
isoxazol-5-ilo, 3-(2,4-dimetilfenil)-4-metilisoxazol-5-ilo,  
3-(2,6-dimetilfenil)-4-cloroisoxazol-5-ilo, 3-(4-metoxifenil)-  
30 isoxazol-5-ilo, 3-(2,6-dimetoxifenil)-4-cloroisoxazol-5-ilo,

1 3-(3-cloro-4-hidroxifenil)-4-metilisoxazol-5-ilo, 3-metil-5-  
cloroisoxazol-4-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 3-fenilisoxa-  
zazol-4-ilo, 3-(4-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo, 3-(2-  
5 clorofenil)-5-cloroisoxazol-4-ilo, 3-(2,6-dimetoxifenil)-5-  
metilisoxazol-4-ilo e isoxazoles similares.

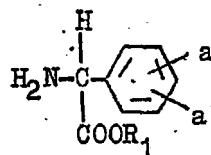
Los compuestos de fórmula I pueden caracterizarse como  
antibióticos de  $\beta$ -lactama monocíclicos o como azetidín-2-onas  
que están sustituidas en la posición 1 con un grupo  $\alpha$ -carboxi-  
bencilo o un grupo  $\alpha$ -carboxi-bencilo sustituido y en la po-  
10 sición 3 con un grupo  $\beta$ -amino o  $\beta$ -acilamino y que también  
están sustituidas en la posición 4 con un grupo acetoxi.

La tiazolidín-azetidínona de partida representada por  
la fórmula II se prepara por el siguiente método. Se hace  
reaccionar L-cisteína con acetona seca a la temperatura de  
15 reflujo para formar el ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidincarbo-  
xílico. El producto se acila con un cloruro de acilo en pre-  
sencia de óxido de propileno para formar el ácido 3-acil-2,2-  
dimetil-4-tiazolidincarboxílico representado por la siguien-  
te fórmula:

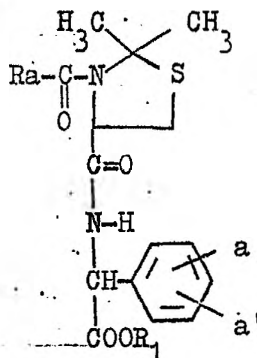


donde Ra es el definido anteriormente.

25 El ácido tiazolidincarboxílico se copula con un éster  
de una fenilglicina representada por la fórmula:



1 donde a, a' y R<sub>1</sub> son los definidos aquí, para formar la amida representada por la siguiente fórmula:



15 La reacción de copulación se lleva a cabo preparando primero el éster activo del ácido tiazolidincarboxílico formado con 1-hidroxibenzotriazol (HBT). Después el éster activo se hace reaccionar con el éster de fenilglicina en presencia de dicitclohexilcarbodiimida.

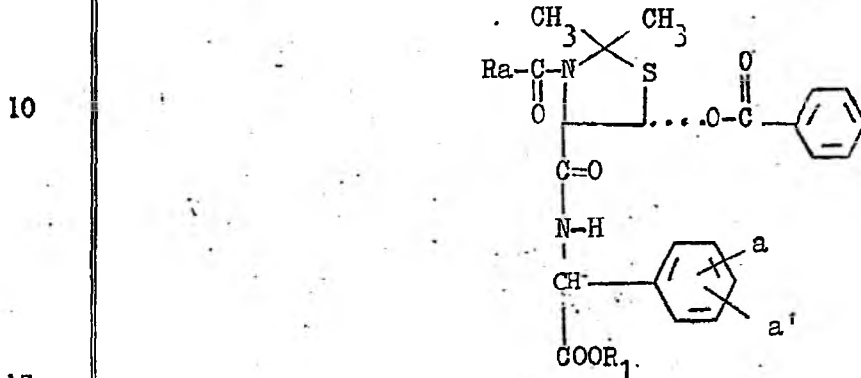
20 Los ésteres de fenilglicina que pueden utilizarse para formar las amidas anteriores son, por ejemplo, fenilglicinato de bencilo, fenilglicinato de 4-metoxibencilo, 4-metoxifenilglicinato de bencilo, 4-clorofenilglicinato de bencilo, 3,4-dimetilfenilglicinato de bencilo, 4-hidroxifenilglicinato de bencilo, fenilglicinato de 2,2,2-tricloroetilo, 3-cloro-4-hidroxifenilglicinato de 4-metoxibencilo, 4-t-butilfenilglicinato de bencilo, 4-aminofenilglicinato de bencilo y 3,4-diclorofenilglicinato de 2,2,2-tricloroetilo. Cuando el éster de fenilglicilo está sustituido con un grupo funcional reactivo que puede interferir con la reacción de copulación deseada (N-acilación), por ejemplo un grupo OH fenólico o un grupo amino, estos grupos son bloqueados durante la reacción de amidación y en las reacciones subsiguientes del proceso. El grupo amino puede ser bloqueado con el grupo t-butiloxi-

25

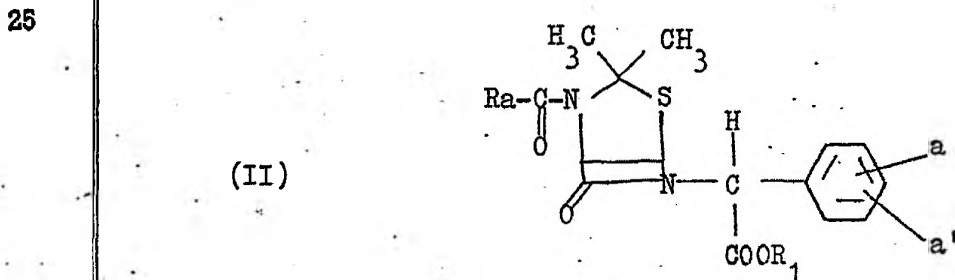
30

1 carbonilo (t-BOC) o con el grupo benciloxycarbonilo. Un sustituyente hidroxifenólico es bloqueado mejor con el grupo bencilo o con el grupo tetrahidropirano.

5 La tiazolidinamida de la fórmula anterior se calienta después a la temperatura de reflujo en un disolvente hidrocarbonado como benceno o tolueno con peróxido de benzoilo para formar el derivado 5 $\alpha$ -benzoato representado por la fórmula



El benzoato se hace reaccionar en cloruro de metileno a unos 0°C con cloruro de hidrógeno para formar el correspondiente compuesto 5 $\alpha$ -clorado por sustitución de la función benzoato. La 5 $\alpha$ -cloroamida se hace reaccionar con hidruro sódico en condiciones anhidras en un disolvente hidrocarbonado halogenado, como cloruro de metileno, a una temperatura comprendida entre 0°C y unos 30°C para efectuar una ciclación intramolecular y formar la tiazolidin-azetidín-2-ona sustituida representada por la siguiente fórmula



1 Por comodidad, los compuestos de la fórmula anterior se  
denominarán aquí como derivados de tiazolidin-azetidionona.  
Estos compuestos se denominan formalmente ésteres de ácido  
2-*acil*-3,3-dialquil-7-oxo- $\alpha$ -(fenil sustituido)-4-tia-2,6-  
5 diazabicyclo [3,2,0]heptan-6-acético.

Los compuestos de fórmula I se preparan por el procedi-  
miento antes indicado. La reacción de la tiazolidin-azetidi-  
nona con acetato mercúrico se lleva a cabo en ácido acético  
o en un codisolvente inerte con ácido acético. Pueden utili-  
zarse codisolventes como tetrahidrofurano, dioxano, dimetil-  
formamida o dimetilacetamida. Se emplea un gran exceso de  
ácido acético mientras que se utiliza entre 1 y 3 moles de  
acetato mercúrico por mol de la tiazolidin-azetidionona. Pre-  
feriblemente se emplean de 1,5 a 2,0 moles de acetato mercú-  
rico por mol de material de partida.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente en ácido  
acético, calentando a una temperatura comprendida entre 25 y  
75°C. Una vez completada la reacción, se filtra la mezcla pa-  
ra separar los compuestos de mercurio insolubles y se evapo-  
ra el filtrado. Después el producto se extrae del residuo con  
un disolvente orgánico no miscible con agua, como acetato de  
etilo. El producto, una N-propenilamida de la fórmula III an-  
terior, no necesita ser purificado para hidrolizar la amida.  
La hidrólisis se lleva a cabo mejor entre 15 y 55°C en un di-  
solvente miscible con agua, por ejemplo tetrahidrofurano, em-  
pleando ácido clorhídrico diluido, por ejemplo entre 2 y  
10 % de ácido clorhídrico. También puede emplearse ácido sul-  
fúrico diluido o ácido fosfórico diluido. Alternativamente,  
la hidrólisis se lleva a cabo en tetrahidrofurano acuoso,  
preferiblemente tetrahidrofurano acuoso al 50 %, con acetato

1       mercurico. Preferiblemente se emplea una cantidad de acetato  
mercurico igual en peso a la cantidad de N-propenilamina. La  
hidrólisis puede realizarse a una temperatura comprendida en-  
tre 15 y 45°C y preferiblemente entre 20 y 25°C.

5       Una vez completada la hidrólisis de la N-propenilamida,  
se evapora la mezcla de reacción y el residuo conteniendo el  
producto se disuelve en un disolvente no miscible con agua  
como acetato de etilo y la solución se lava con una base di-  
luida como bicarbonato sódico para eliminar las trazas de  
10       ácido. El producto, un éster de 1-[α-(carboxi)-bencil o ben-  
cil sustituido]-3β-acilamido-4α-acetoxi-azetidín-2-ona repre-  
sentado por la fórmula IV anterior se recupera de la solu-  
ción lavada y puede ser purificado de nuevo por cromatogra-  
fía sobre gel de sílice.

15       Las 3β-amino-4α-acetoxiazetidín-2-onas se preparan a  
partir del producto de hidrólisis 3β-acilamido-4α-acetoxi por  
N-desacilación por métodos convencionales; por ejemplo, por  
reacción con pentacloruro de fósforo en presencia de piridi-  
na para formar el acilimidocloruro intermedio; por reacción  
20       con metanol para formar el acilimido-éter e hidrólisis del  
éter.

25       Las 3β-acilaminoazetidín-2-onas representadas por la  
fórmula I donde R es un grupo acilamino de fórmula  
$$\text{R}'-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{H}}{\text{N}}$$
  
se preparan por acilación de los compuestos del nú-  
cleo 3β-amino. La acilación se lleva a cabo por los métodos  
normalmente empleados en el campo de las cefalosporinas y  
penicilinas. La acilación se lleva a cabo mejor con un deri-  
vado activo del ácido carboxílico R'-COOH. Los derivados ac-  
30       tivos de estos ácidos son los haluros de acilo como los clo-

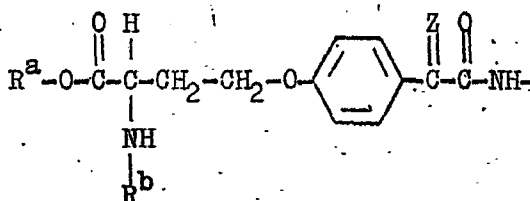
1 ruros o bromuros, las azidas y los anhídridos mixtos formados  
con cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloro-  
formiato de isobutilo. Asimismo, la acilación puede llevarse  
5 a cabo con el ácido carboxílico libre con un agente de con-  
densación como dicitclohexilcarbodiimida, como se describe  
en la patente estadounidense 3.218.318. La acilación se lle-  
va a cabo preferiblemente por el método del haluro de ácido  
10 por el método del anhídrido mixto. La acilación a través de  
los haluros de acilo puede llevarse a cabo en un disolvente  
acuoso o no acuoso, en presencia de un aceptor de haluro de  
hidrógeno como bicarbonato sódico, una amina terciaria como  
trietilamina o piridina o un óxido de alquileo como óxido  
de propileno u óxido de butileno. El método de acilación con  
el anhídrido mixto se realiza en condiciones anhidras en pre-  
15 sencia de trietilamina.

Los ácidos carboxílicos  $R'-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$  empleados en la síntesis de los compuestos de fórmula I son fácilmente asequibles de fuentes comerciales o por métodos de preparación conocidos.

20 Durante la preparación de los compuestos de fórmula I, todos los grupos funcionales reactivos, como los grupos amino, hidroxilo o carboxilo, están protegidos con un grupo de bloqueo adecuado. En la preparación de los compuestos aquí descritos pueden emplearse numerosos grupos protectores del carboxilo, hidroxilo y amino que se utilizan en el campo de las penicilinas y cefalosporinas para la protección de dichos grupos durante las reacciones químicas. Por ejemplo, el grupo amino puede ser protegido con el grupo t-butiloxicarbonilo o  
25 con el grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; el grupo hidroxilo  
30

1 puede ser protegido con el grupo benciloxicarbonilo o con un  
grupo benciloxicarbonilo sustituido, por ejemplo 4-nitroben-  
cilocarbonilo o con el grupo protector formado por reac-  
5 ción del grupo hidroxilo con éter metilvinílico; y los sustitu-  
yentes que son ácidos, como los grupos carboxi, sulfo o sul-  
famino, pueden ser protegidos con un grupo de bloqueo del  
ácido carboxílico adecuado, por ejemplo, un éster como un  
grupo bencilo o bencilo sustituido, por ejemplo 4-nitrobenci-  
10 lo, 4-metoxibencilo ó 2,4,6-trimetilbencilo, el grupo éster  
difenilmetilo, los grupos ésteres trihaloetílicos, por ejem-  
plo 2,2,2-tricloroetilo u otros grupos adecuados de bloqueo  
de los ácidos carboxílicos. Estos grupos de bloqueo para los  
grupos funcionales antes definidos están seleccionados entre  
15 los considerados como grupos de bloqueo funcionales que son  
fácilmente escindidos después de la reacción.

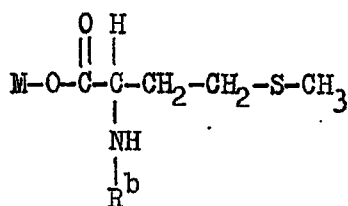
Los compuestos de azetidín-2-ona representados por la  
fórmula I donde R es un grupo acilamino de fórmula



25 se preparan por acilación de un compuesto del núcleo de 3β-  
aminoazetidín-2-ona con el ácido 4-(3-carboxi-3-aminopropoxi-  
fenilglioxílico esterificado y protegido en el grupo amino  
o con la oxima o la oxima protegida del mismo. Este ácido y  
su oxima u oxima protegida se preparan por el siguiente mé-  
todo.

30 Se convierte en el éster trimetilsilílico una sal de  
D-metionina protegida en el grupo amino, de fórmula:

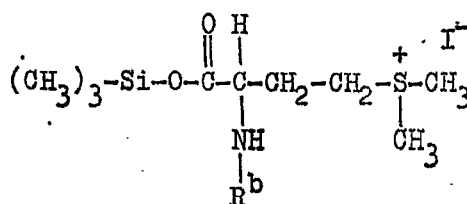
1



5

por ejemplo, la sal donde M es dicitclohexilamonio y R<sup>b</sup> es el definido anteriormente, y se alquila sobre el átomo de azufre con un yoduro de alquilo o bencilo, por ejemplo yoduro de metilo y el yoduro de alquilsulfonio de fórmula

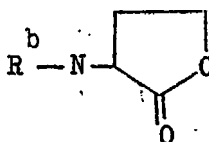
10



15

se hace reaccionar en un disolvente inerte con t-butóxido potásico para formar la lactona de la D-homoserina cíclica protegida en el grupo amino de fórmula

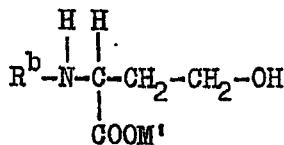
D-



20

La lactona se hidroliza con un hidróxido de metal alcalino para formar la sal metálica alcalina de D-homoserina protegida en el grupo amino de fórmula

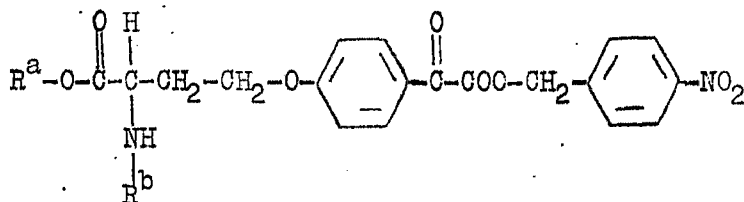
25



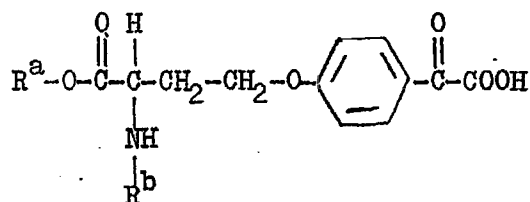
30

donde M' es sodio o potasio y esta última se convierte en un éster lábil a los ácidos, v.g. el éster difenilmetílico. La D-homoserina esterificada se copula después con el éster p-nitrobencílico del ácido 4-hidroxifenilgloxílico con una trialquil- o triaril-fosfina, preferiblemente trifenilfosfi-

1 na, y azodicarboxilato de dietilo para formar el diéster pro-  
tegido en el amino de fórmula:



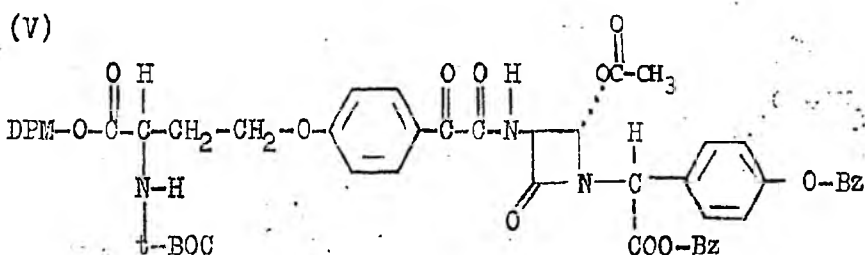
10 El grupo éster p-nitrobencílico es selectivamente deses-  
terificado por reducción, con lo que el otro éster R<sup>a</sup>, que  
está seleccionado entre los grupos éster lábiles a los áci-  
dos, permanece prácticamente intacto. Por ejemplo, el grupo  
éster p-nitrobencílico se separa por reducción con sulfuro  
15 sódico mientras que el grupo éster R<sup>a</sup>, que puede ser un gru-  
po sensible a los ácidos como el grupo difenilmetilo, se man-  
tiene intacto en las condiciones de reducción. El producto  
de la desesterificación selectiva, el ácido fenilgloxílico,  
es representado por la fórmula



25 El ácido fenilgloxílico esterificado y protegido en el  
grupo amino se convierte en un éster activo que se utiliza  
para acilar un compuesto del núcleo de 3β-aminoazetidín-2-  
ona. Después de la acilación, la α-cetoacilamida intermedia  
se convierte en la oxima biológicamente activa. Por ejemplo,  
el ácido 4-[3-(t-butiloxicarbamido)-3-(difenilmetoxicarbo-  
nil)propoxi]-fenilgloxílico se convierte en el éster activo  
formado con 1-hidroxibenzotriazol empleando dicitclohexilcar-  
bodiimida como agente condensante y el éster se copula con  
30 1-[α-(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3β-amino-4α-ace-

1 toxiazetidín-2-ona para formar la 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-  
4-benciloxibencil]-3 $\beta$ -[4-(3-t-butiloxicarbamido)-3-(difenil-  
metoxicarbonil)propoxi] fenilglioxilamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-  
2-ona representada por la siguiente fórmula:

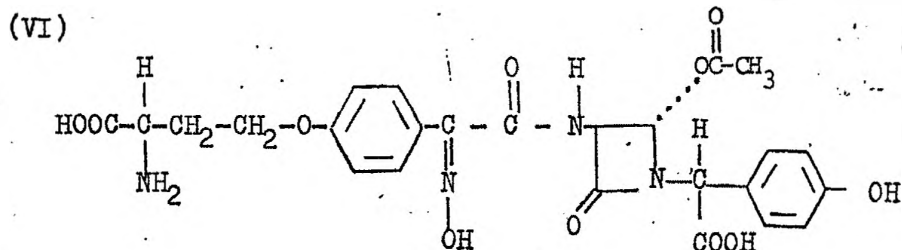
5



10 donde DPM = difenilmetilo, t-BOC = t-butiloxicarbonilo y  
Bz = bencilo.

15 La  $\alpha$ -cetoamida anterior se convierte después en el de-  
rivado de oxima con hidrocloreuro de hidroxilamina en presen-  
cia de una base débil como bicarbonato sódico y el grupo  
t-BOC, los grupos DPM y bencilo se separan para formar el  
antibiótico de fórmula I dada a continuación:

15



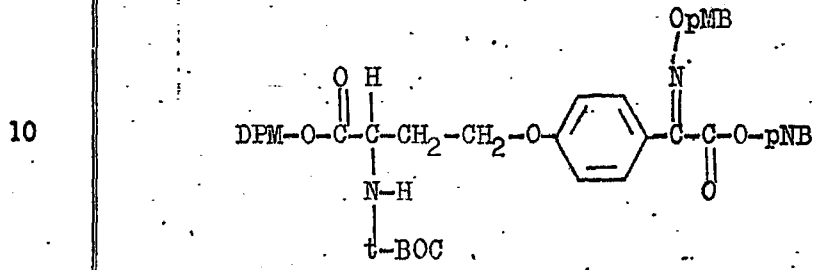
20

25

30

Alternativamente, la cadena lateral de nocardicina pue-  
de ser sintetizada formando primero la oxima protegida del  
éster del ácido 4-hidroxifenilglioxílico y después copulando  
el éster de oxima con el fragmento de D-homoserina esterifi-  
cado y protegido en el grupo amino, seguido de desesterifica-  
ción selectiva del éster de ácido glioxílico. Por ejemplo,  
el 4-hidroxifenilglioxilato de p-nitrobencilo se hace reaccio-  
nar con hidrocloreuro de hidroxilamina y la oxima se hace  
reaccionar con t-butóxido potásico, seguido de bromuro de

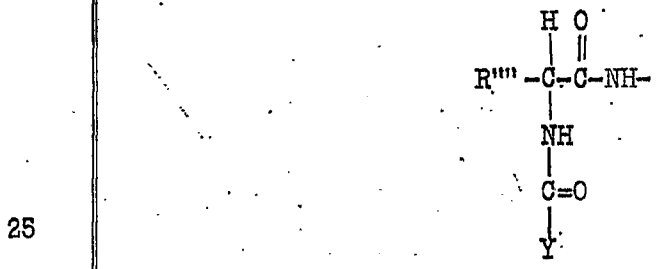
1 p-metoxibencilo para formar la O-(p-metoxibencil)oxima. El  
fragmento de oxima se copula después por el método antes des-  
crito con D-3-(t-butiloxicarbamido)-3-(difenilmetoxicarbonil  
5 propanol (una D-homoserina protegida en el amino y esterifi-  
cada) para formar la O-(p-metoxibencil)oxima de D-4-[3-(t-bu-  
tiloxicarbamido)-3-(difenilmetoxicarbonil)propoxi]fenilglio-  
xilato de p-nitrobencilo representado por la fórmula



donde DPM = difenilmetilo, t-BOC = t-butiloxicarbonilo,  
pMB = p-metoxibencilo y pNB = p-nitrobencilo.

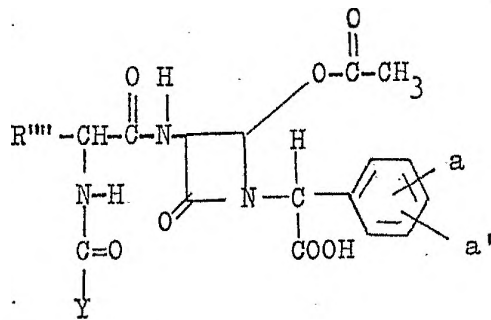
15 Después el grupo éster p-nitrobencílico se separa por  
reducción química, por ejemplo con cinc y un ácido o por re-  
ducción electrolítica para formar el ácido carboxílico li-  
bre para la acilación del núcleo 3β-amino.

20 Son ejemplos de las azetidín-2-onas de fórmula I donde  
R es



los indicados en la siguiente tabla, que responden a la si-  
guiente fórmula estructural:

1



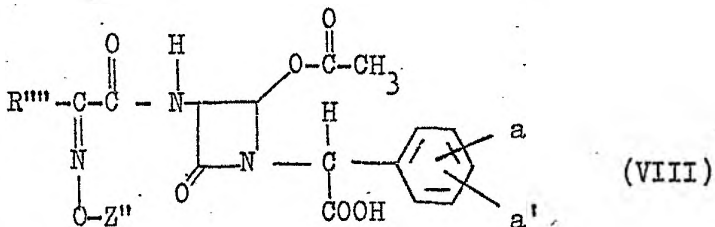
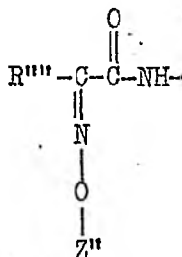
(VII)

5

	R'''	Y	a	a'
	fenilo	$-\text{N}(\text{CH}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	H
10	fenilo	$-\text{N}(\text{CH}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3$	4-OH	H
	2-tienilo	$-\text{N}(\text{CH}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$	H	H
15	2-furilo	$-\text{N}(\text{CH}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	3-OH
	4-hidroxifenilo	$-\text{N}(\text{CH}_3)\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_3$	H	H
	fenilo		4-OH	3-Cl
20	fenilo		H	H
	2-tienilo	$-\text{NHC}(\text{O})=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}\text{Ø}$	4-OH	3-CH <sub>3</sub>
25	2-furilo	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_3$	H	H
	fenilo	$-\text{NHC}(\text{O})-\text{Ø}$	H	3-NH <sub>2</sub>

30

1 En la siguiente tabla se ilustran ejemplos de los com-  
 puestos antibióticos de fórmula I donde R es un grupo de fór-  
 mula



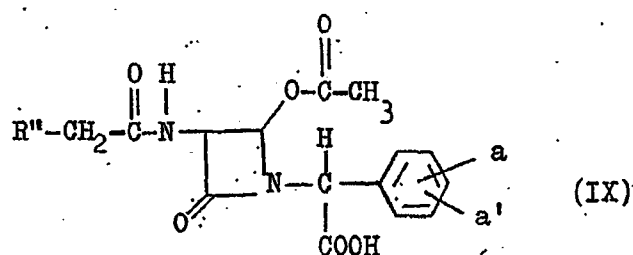
15

R''''	Z''	a	a'
fenilo	H	H	H
fenilo	CH <sub>3</sub>	4-OH	H
fenilo	CH <sub>3</sub>	H	H
fenilo	H	4-OH	H
fenilo	H	4-OH	3-Cl
20	2-tienilo	CH <sub>3</sub>	H
2-tienilo	H	4-OH	H
2-tienilo	CH <sub>3</sub>	4-Cl	H
2-tienilo	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H
2-tienilo	CH <sub>3</sub>	4-nitro	H
25	2-furilo	H	4-OH
2-furilo	CH <sub>3</sub>	4-OH	H
2-furilo	CH <sub>3</sub>	H	H
2-furilo	CH <sub>3</sub>	4-OH	3-Cl
2-furilo	H	4-Br	H
30	2-furilo	CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>

1) acetoxi

1 Las  $\alpha$ -oximino- y  $\alpha$ -metoximino sustituido-azetidín-2-onas  
 pueden presentarse en la configuración sin o anti y la prepa-  
 ración antes descrita puede conducir a mezclas de ambas confi-  
 guraciones. La configuración preferida es la sin.

5 En la siguiente tabla se encuentra una lista de ejemplos  
 de los compuestos de fórmula I donde R es el grupo  
 $R''-CH_2-C(O)-NH-$ , donde se hace referencia a la siguiente fór-  
 mula estructural



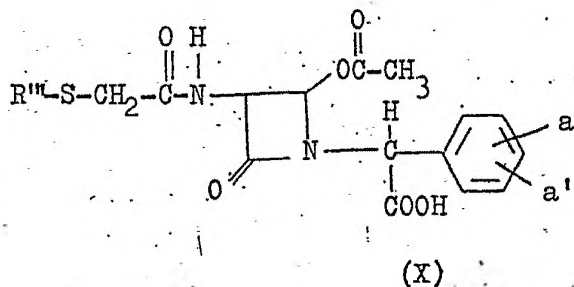
15

<u>R''</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
fenilo	H	H
4-hidroxifenilo	4-OH	H
fenilo	4-OH	H
fenilo	3-OH	H
2-tienilo	H	H
20 2-tienilo	4-OH	H
2-tienilo	4-OH	3-Cl
2-furilo	H	H
2-furilo	4-NH <sub>2</sub>	H
25 tiazol-4-ilo	H	H
isotiazol-5-ilo	3-Br	H
oxazol-5-ilo	H	H
oxazol-5-ilo	4-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
oxazol-5-ilo	4-OH	H
30 1H-tetrazol-1-ilo	H	H

	<u>R''</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
1	1H-tetrazol-1-ilo	4-NH-CH <sub>2</sub>	H
	isoxazol-4-ilo	H	H
5	3-metil-4-cloroisoxazol-5-ilo	4-OH	H
	3-(2-clorofenil)-isoxazol-4-ilo	H	H
	3,4-dicloroisoxazol-5-ilo	4-OH	3-Cl
	3-cloro-4-metilisoxazol-5-ilo	H	H
10	3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	4-OCH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>

En la siguiente tabla se incluyen ejemplos de los compuestos de fórmula I donde R es el grupo acilamino R'''-S-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, con referencia a la siguiente fórmula estructural:

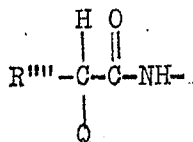
15



	<u>R'''</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
20	fenilo	H	H
	fenilo	4-OH	H
	fenilo	4-Cl	H
	3,4-diclorofenilo	4-OH	3-OCH <sub>3</sub>
25	3,5-diclorofenilo	4-OH	3-Cl
	3-metil-4-hidroxifenilo	4-OH	H
	4-piridilo	H	H
	4-piridilo	H	3-OH
	4-piridilo	3-Cl	H
30	4-piridilo	4-Br	H

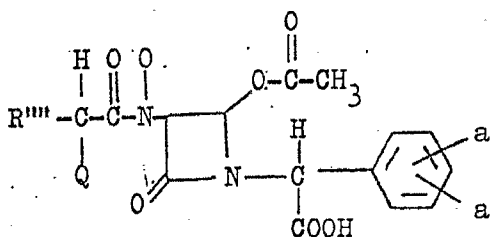
	<u>R'''</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
1	4-piridilo	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OH
	2-tiazolilo	4-OH	H
	1,3,4-tiadiazol-2-ilo	H	H
5	1,3,4-tiadiazolil-2-ilo	4-OH	3-Cl
	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	H	H
	1,3,4-oxadiazol-2-ilo	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>

A continuación se da una lista de ejemplos de los compuestos representados por la fórmula I donde R es un grupo de fórmula



con referencia a la siguiente fórmula estructural

(XI)



	<u>R''''</u>	<u>Q</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
	fenilo	NH <sub>2</sub>	H	H
	fenilo	NH <sub>2</sub>	4-OH	H
	fenilo	NH <sub>2</sub>	4-OH	3-Cl
	fenilo	NH <sub>2</sub>	4-Cl	H
25	2-tienilo	NH <sub>2</sub>	4-OH	H
	2-furilo	NH <sub>2</sub>	4-OH	H
	2-tienilo	NH <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>
	fenilo	OH	4-OH	H
	fenilo	COOH	H	H
30	fenilo	SO <sub>3</sub> H	4-OH	3-OH

	<u>R<sup>m</sup></u>	<u>Q</u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
1	2-tienilo	COOH	H	H
	4-hidroxifenilo	NH <sub>2</sub>	H	H
	4-hidroxifenilo	COOH	4-OH	3-Cl
5	2-furilo	SO <sub>3</sub> H	H	2-OCH <sub>3</sub>
	3-cloro-4-hidroxi- fenilo	OH	4-OH	H
	2-tienilo	OH	4-Cl	H
	2-tienilo	-SO <sub>3</sub> H	4-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H
10	4-clorofenilo	OH	4-OH	3-CH <sub>3</sub>

15 Las 3β-acilaminoazetidín-2-onas representadas por la fórmula I donde R<sub>1</sub>, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y Z' son hidrógeno, a y a' son distintos de hidroxí protegido, amino protegido o aminometilo protegido y Q es distinto de un radical protegido, son an antibióticos útiles que inhiben el crecimiento de los microorganismos patógenos. Estos compuestos son resistentes a la inactivación por las β-lactamasas y presentan actividad contra las bacterias gram-negativas que proliferan estos enzimas, por ejemplo proteus, pseudomonas, enterobacter esp., serratia y klebsiella.

20 Los compuestos se administran parenteralmente, por ejemplo subcutánea, intramuscular o intravenosamente, preferiblemente en forma de una sal no tóxica farmacéuticamente aceptable.

25 Las azetidínonas esterificadas, amino-protegidas, oxima-protegidas e hidroxí-protegidas representadas por la fórmula I son útiles como intermediarias en la síntesis de los compuestos antibióticos.

30 Los antibióticos de azetidín-2-ona representados por la fórmula I contienen un grupo ácido carboxílico ácido que for-

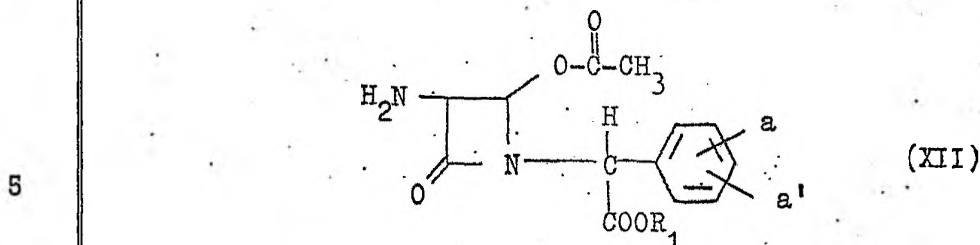
1 ma sales con bases adecuadas. Las sales farmacéuticamente  
aceptables incluyen las sales de metales alcalinos como las  
de sodio, potasio o litio; la sal cálcica y sales formadas  
5 con aminos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo monoeta-  
nolamina, dietanolamina, procaína, ciclohexilamina, diciticlo-  
hexilamina, dibencilamina, abietilamina, trimetilamina o  
trietilamina.

Las  $3\beta$ -acilaminoazetidín-2-onas de fórmula I donde Q es  
un grupo amino pueden formar sales de adición de ácido, por  
10 ejemplo hidroccloruros o hidrobromuros. Análogamente, cuando  
un sustituyente a o a' y b o b' del grupo fenilo es amino,  
pueden prepararse sales de adición de ácidos de los antibió-  
ticos.

Además, se observará que los grupos  $3\beta$ -amino y  $3\beta$ -acil-  
15 amino que contienen un sustituyente  $\alpha$ -amino en la cadena la-  
teral (Q = NH<sub>2</sub>) pueden formar sales intramoleculares (zwitter-  
iones) cuando R<sub>1</sub> es hidrógeno.

Los compuestos de núcleo de  $3\beta$ -aminoazetidín-2-ona re-  
presentados por la fórmula I cuando R es un grupo amino son  
20 intermediarios útiles en la preparación de los antibióticos  
de  $3\beta$ -acilaminoazetidín-2-ona. Como se ha descrito anterior-  
mente en esta memoria, cuando el grupo fenilo del sustituyen-  
te  $\alpha$ -carboxibencilo de la posición 1 del anillo de azetidín-  
2-ona está sustituido con grupos hidroxilo o amino, estos gru-  
25 pos están preferiblemente bloqueados con un grupo de bloqueo  
adecuado durante la síntesis, por ejemplo durante la N-acila-  
ción o N-desacilación. Estos compuestos cíclicos que contie-  
nen los grupos bloqueados citados así como los ésteres de  
los compuestos cíclicos también son valiosos productos inter-  
30 medios. A continuación damos una lista de estos compuestos

1 cíclicos haciendo referencia a la siguiente fórmula:



<u>R<sub>1</sub></u>	<u>a</u>	<u>a'</u>
H	H	H
H	4-OH	H
bencilo	4-benciloxi	H
bencilo	4-Cl	H
DEM <sup>1</sup>	H	2-Cl
pNB <sup>2</sup>	4-O-pNB	3-Cl
pNB	4-benciloxi	3-CH <sub>3</sub>
H	4-OH	3-Br
pNB <sup>3</sup>	2-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub> O
H	2-Cl	6-Cl
pNB	4-NH-BZ <sup>4</sup>	H
bencilo	2-CH <sub>2</sub> NHBz	H

- 20
- 1) difenilmetilo
  - 2) p-nitrobencilo
  - 3) p-metoxibencilo
  - 4) benciloxicarbonilo.

25 Los grupos protectores del ácido carboxílico representados por R<sub>1</sub> en la fórmula I son ésteres carbonados comúnmente utilizados para proteger o bloquear temporalmente la función ácido carboxílico en otros antibióticos de β-lactama como las penicilinas y las cefalosporinas. Entre los ejemplos de estos grupos éster podemos citar los grupos haloal-

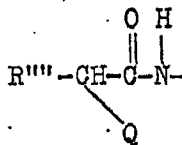
30

1 quilo como tricloroetilo y tribromoetilo; los grupos bencilo  
y bencilo sustituido como p-nitrobencilo, p-metoxibencilo,  
3,5-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo; difenilmetilo  
(benzhidrilo), 4-metoxidifenilmetilo o t-butilo. Los métodos  
5 para separar estos grupos éster son muy conocidos y están  
descritos en la bibliografía.

Como se ha indicado anteriormente, el sustituyente R  
3-amino ó 3-acilamino en la fórmula I está en configuración  
β. El grupo sustituyente 4-acetoxi es situado en la configu-  
10 ración α en el procedimiento aquí descrito.

El grupo α-carboxibencilo o α-carboxi-bencilo sustitui-  
do que se encuentra en el átomo de nitrógeno del anillo de  
azetidín-2-ona (posición 1) puede estar en configuración D  
o L y se prefiere la configuración D. El procedimiento para  
15 la preparación del núcleo de 3β-amino-4α-acetoxiazetidín-2-  
ona aquí descrito proporciona la configuración D preferida  
cuando la fenilglicina empleada en el procedimiento está en  
configuración D.

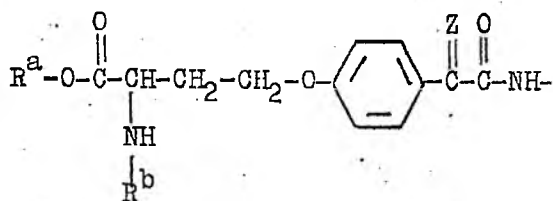
20 Análogamente, los compuestos de fórmula I donde R es el  
grupo acilamino



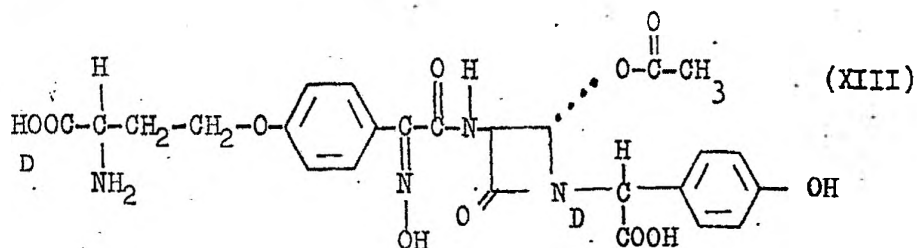
25 pueden estar en configuración D o L. Se prefieren los compues-  
tos descritos en la configuración D.

Algunos de los compuestos de fórmula I se prefieren so-  
bre otros. Un grupo preferido es el representado por la fór-  
mula I cuando R es un grupo acilamino de fórmula

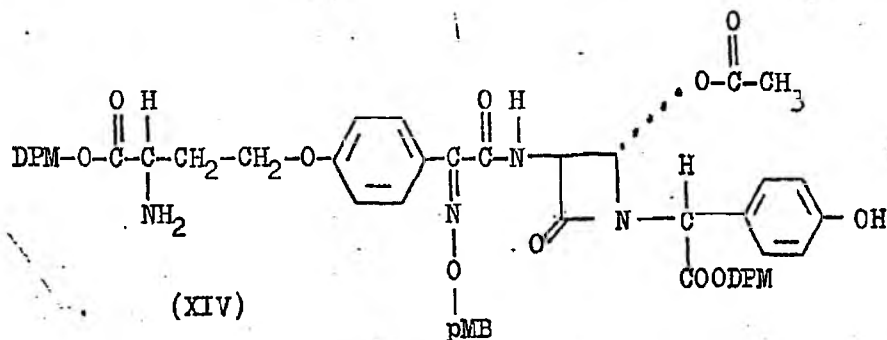
30



Entre estos compuestos se prefieren aquellos donde  $R^a$  y  $R^b$  son hidrógeno, Z es el grupo hidroximino,  $a$  es 4-hidroxil y  $a'$  es hidrógeno. Un compuesto especialmente preferido es la 4 $\alpha$ -acetoxinocardicina representada por la fórmula



Un intermediario preferido útil en la preparación de la 4 $\alpha$ -acetoxinocardicina anterior es el representado por la fórmula



Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son los representados cuando R es benzoilamino, fenilacetilamino o fenoxiacetilamino. Estos compuestos son productos del procedimiento aquí indicado para la síntesis de las 4-acetoxiazetidín-2-onas sustituidas y pueden ser utilizados en la síntesis del núcleo de 3-amino-4-acetoxiazetidín-2-ona como se ha descrito anteriormente.

1 Los siguientes ejemplos se incluyen para describir mejor los compuestos y el procedimiento de esta invención.

Preparación 1

5 Preparación del éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-  
dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicclo-

[3.2.0]heptan-6-acético

10 Se calienta a la temperatura de reflujo durante unas 17 horas una suspensión de 100 g de L-cisteina en 2 litros de acetona seca. Después la mezcla de reacción se deja enfriar a unos 30°C, se filtra la cisteina que no ha reaccionado y el producto de reacción, ácido 2,2-dimetil-4-tiazolidin-carboxílico, cristaliza del filtrado. Mediante filtraciones sucesivas se obtienen tres masas de producto. El peso combinado de producto es 83 g.

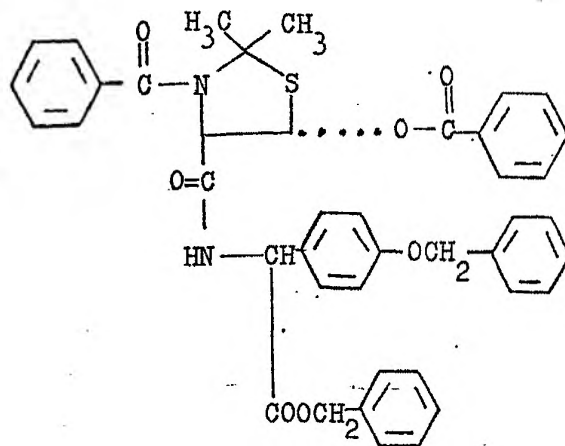
15 A una suspensión de 16 g (100 milimoles) del producto en 300 ml de acetona seca se añaden 21 ml de óxido de propileno. A continuación se añaden gota a gota 11,6 ml (100 milimoles) de cloruro de benzoilo con intensa agitación. La temperatura de la mezcla de reacción asciende lentamente desde unos 25°C a unos 33°C. Al cabo de 1 hora se ha disuelto la totalidad de la tiazolidina y la solución reaccionante comienza a enfriarse. Cuando la temperatura ha descendido a 30°C, se evapora la solución reaccionante para dar un residuo sólido blanco. El sólido se disuelve en acetona y se diluye con hexano para cristalizar el producto. El producto, ácido 3-benzoil-2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico, se filtra y seca. El producto seco pesa 18,7 g.

20  
25  
30 A una solución de 48 g (181 milimoles) de ácido 3-benzoil-2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxílico, preparado por el procedimiento descrito antes, en 1,5 litros de tetrahidro-

1 furano se añaden 27,8 g (181 milimoles) de 1-hidroxibenzo-  
triazol seguido de 37,4 g (181 milimoles) de dicitclohexilcar-  
bodiimida. La mezcla se agita durante 30 minutos a la tempe-  
5 ratura ambiente. La mezcla de reacción se convierte en una  
suspensión espesa como resultado de la precipitación de dici-  
clohexilurea. A esta suspensión espesa se añaden 63 g (181  
milimoles) de D-4-benciloxifenilglicinato de bencilo y la mez-  
cla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante  
unas 2 horas. Se filtra la mezcla de reacción para separar la  
10 dicitclohexilurea, se evapora el filtrado a presión reducida  
y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución se  
lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5 %, agua, solu-  
ción acuosa de bicarbonato sódico y finalmente agua. La so-  
lución lavada se seca, se trata con carbón y se evapora a se-  
15 quedad a presión reducida para dar 107 g (rendimiento: 99 %)  
de N-[ $\alpha$ -(D-4-benciloxifenil)acetato de bencilo]-3-benzoil-  
2,2-dimetil-4-tiazolidincarboxamida.

Se disuelven 107 g (0,18 moles) del éster de tiazolidin-  
carboxamida anterior en 4 litros de benceno y se añaden a la  
20 solución 175 g (0,72 moles) de peróxido de benzoilo. Después  
la solución se calienta a la temperatura de reflujo durante  
4,5 horas y a continuación se enfría a la temperatura ambien-  
te. La mezcla de reacción se vierte en una columna rellena  
de gel de sílice y la columna se eluye con benceno. El exceso  
25 de peróxido de benzoilo atraviesa inicialmente la columna y  
si se continúa la elución con benceno, se recoge el producto.  
Se evapora el eluato a presión reducida para dar el producto,  
N-[ $\alpha$ -(D-4-benciloxifenil)acetato de bencilo]-3-benzoil-2,2-dimetil-4-  
30 tiazolidincarboxamida-5 $\alpha$ -benzoato en forma de aceite. El pro-  
ducto se obtiene cristalino en éter dietílico.

1 El producto anterior está representado por la siguiente  
fórmula estructural



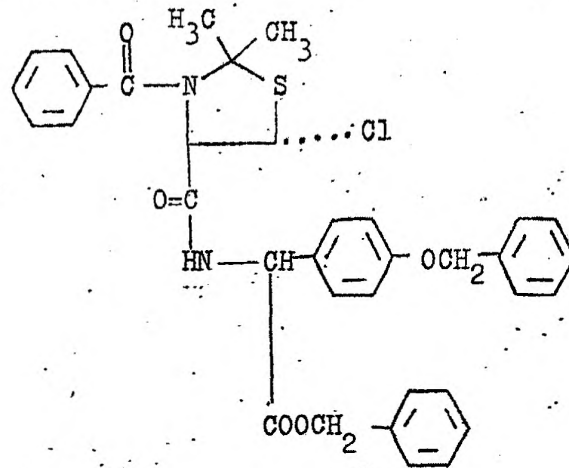
RMN (T60, CDCl<sub>3</sub>): 2,16 (s, 2CH<sub>3</sub>), 5,08 y 5,16 (2s, 2CH<sub>2</sub>),  
5,13 (s, CH), 5,54 (d, CH), 6,54 (s, CH) y 6,83-8,16 (m, H  
aromático y NH) delta.

15 Se enfría a una temperatura de 0°C una solución de  
25,5 g (35,8 milimoles) del 5α-benzoato de tiazolidin-4-car-  
boxamida en 1 litro de cloruro de metileno seco y se hace bor-  
botear cloruro de hidrógeno a través de la solución fría du-  
rante 2 horas aproximadamente. Transcurrido este tiempo, un  
20 cromatograma en capa fina desarrollado con benceno/acetato  
de etilo 7:3 en volumen indica que la reacción es completa.  
Se evapora el cloruro de metileno a presión reducida dando  
el producto en forma de espuma. Esta espuma se disuelve en  
acetato de etilo y la solución se lava con una solución acuo-  
25 sa diluida de bicarbonato sódico y con salmuera y, después  
de lavada, se seca sobre sulfato magnésico, se trata con car-  
bón y se evapora a sequedad a presión reducida. El producto,  
N-[α-(D-4-benciloxifenil)acetato de bencilo]-3-benzoil-2,2-  
dimetil-5α-cloro-4-tiazolidincarboxamida, representado por la  
30 fórmula siguiente, se obtiene en una cantidad de 22,4 g de

1

espuma blanca.

5



10

RMN (T60, CDCl<sub>3</sub>): 2,12 (s, CH<sub>3</sub>), 2,26 (s, CH<sub>3</sub>), 5,08 y 5,16 (2s, 2CH<sub>2</sub>), 5,16 (s, CH), 5,44 (d, CH), 5,83 (s, CH) y 6,08-7,5 (m, 2OH, H aromático y NH) delta.

15

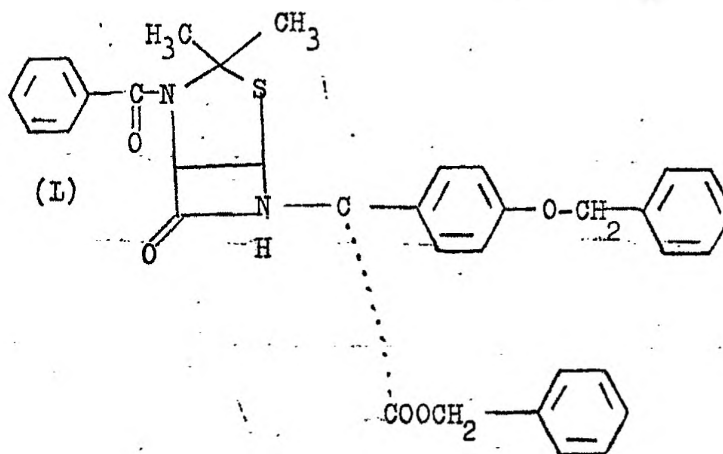
A una solución de 22,4 g (35,8 milimoles) de la 5 $\alpha$ -cloro-4-tiazolidincarboxamida en 800 ml de cloruro de metileno y 200 ml de dimetilformamida se añaden 1,72 g de hidruro sódico (50 % en aceite, 35,8 milimoles). La mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 50 minutos aproximadamente, transcurridos los cuales la cromatografía en capa fina (benceno/acetato de etilo 7:3) indica que la reacción es completa. Se añaden 2 ml de ácido acético a la mezcla de reacción para destruir cualquier exceso de hidruro sódico y la mezcla de reacción se vierte en ácido clorhídrico al 5 %. Se separa la fase orgánica y se lava con ácido clorhídrico al 5 % y con agua antes de secar sobre sulfato magnésico. El extracto seco se trata con carbón, se filtra y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se disuelve en unos 30 ml de acetato de etilo. Al permanecer en reposo cristalizan 10,1 g (cosecha 1) del producto, éster benílico del áci-

25

30

1 do 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-  
2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptano-6-acético. Se filtran los  
cristales y el filtrado se trata con éter de petróleo hasta  
5 el punto de turbidez. Manteniendo en reposo y con agitación,  
cristalizan 5,5 g (cosecha 2) de producto adicional. El ma-  
terial de la segunda cosecha se filtra y el filtrado se eva-  
pora a sequedad para dar nuevo producto en forma de espuma.  
Esta espuma se trata con una mezcla de acetato de etilo y  
alcohol etílico para dar 2,2 g de producto cristalino adicio-  
10 nal (cosecha 3).

Un análisis del espectro de resonancia magnética nu-  
clear (T-60) de las masas cristalinas anteriores pone de ma-  
nifiesto que la cosecha 1 es el isómero D del producto ci-  
clado representado por la fórmula indicada a continuación,  
15 la cosecha 2 es el isómero L mientras que la cosecha 3 es una  
mezcla de los dos isómeros.



25 RMN (T60,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,70 (s,  $\text{CH}_3$ ), 1,91 (s,  $\text{CH}_3$ ), 5,08 y  
5,16 (2s,  $2\text{CH}_2$ ), 5,45 (s, CH), 5,52 (m,  $2\text{CH}$ ) y 6,83-7,67 (m,  
19H, H aromático) delta.

30 La tiazolidin-azetidinona anterior también se prepara

1 a partir de la 5 $\alpha$ -clorotiazolidin-carboxamida y la base diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno(DBU) de la siguiente forma.

5 Se enfría a una temperatura de unos 0°C una solución de 1,01 g (1,6 milimoles) de la 5 $\alpha$ -cloro-4-tiazolidin-carboxamida en la configuración D en 50 ml de cloruro de metileno. A la solución fría se añaden 0,243 g (1,6 milimoles) de DBU. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas a 0°C y después se lava con ácido clorhídrico al 5 % y con salmuera y a continuación se seca sobre sulfato magnésico. Se evapora la solución para dar una mezcla cruda del producto de reacción. La mezcla se cristaliza en benceno/éter de petróleo y se filtran los cristales. El espectro infrarrojo del producto presenta un pico de absorción a 1775 cm<sup>-1</sup> para el carbonilo de  $\beta$ -lactama mientras que el espectro de resonancia magnética nuclear y el dicromismo circular indican que el material es ópticamente puro.

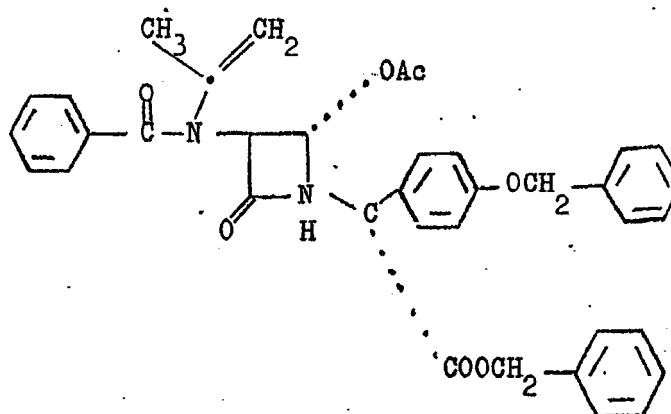
15 EJEMPLO 1

Preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxycarbonil)-4-benciloxibencil]-  
20 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona

25 Se agita una suspensión de 300 mg (0,505 milimoles) de éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]heptan-6-acético en 25 ml de ácido acético y se tratan con 240 mg (0,75 milimoles) de acetato mercuríco. La mezcla de reacción se calienta en un baño de vapor durante 10 minutos, se añaden otros 100 mg de acetato mercuríco y se continúa calentando durante 5 minutos. Se filtra la mezcla de reacción para separar el acetato mercurioso insoluble y después se evapora a sequedad. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con una solución acuosa diluída de bicarbona-

30

1 to sódico y con salmuera, se seca y después se evapora a se-  
quedad para dar 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-  
3-(N-propenilbenzamido)-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2 representada  
5 por la siguiente fórmula



15 El producto se disuelve en 50 ml de tetrahidrofurano y  
se añaden 5 ml de ácido clorhídrico al 5 %. Después de agi-  
tar durante 15 minutos a la temperatura ambiente, se evapora  
la solución a sequedad a presión reducida y el residuo se  
disuelve en acetato de etilo. La solución en acetato de eti-  
lo se lava con una solución acuosa diluída de bicarbonato só-  
dico y con agua y se seca y evapora a sequedad. El residuo  
20 se cromatografía sobre una placa de capa fina de gel de sí-  
lice preparativa empleando benceno/acetato de etilo 7:3 en  
volumen para desarrollar y obtener 144 mg del producto de  
hidrólisis, 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 $\beta$ -  
benzamido-4- $\alpha$ -acetoxiazetidina-2.

25 EJEMPLO 2

30 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, se  
prepara la 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3 $\beta$ -  
fenoxiacetamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2-ona con el éster bencí-  
lico del ácido 2-fenoxiacetil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-bencil-  
oxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptan-6-acético.

EJEMPLO 3

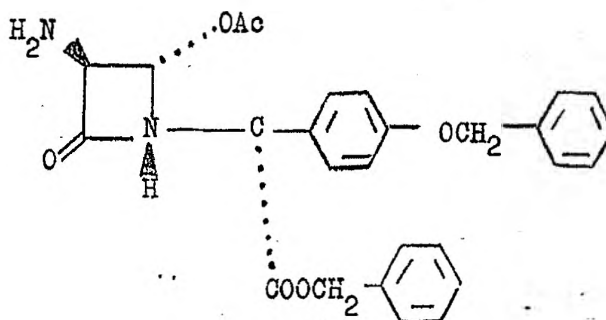
Preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-  
3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona

A una solución de 250 mg (0,432 milimoles) de 1-[ $\alpha$ -(ben-  
cilocarbonil)-4-benciloxibencil]-3 $\beta$ -benzamido-4- $\alpha$ -acetoxi-  
azetidínona-2, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1  
anterior, en 50 ml de benceno seco se añaden 132 mg (0,64 mi-  
limoles) de pentacloruro de fósforo y 50 mg (0,64 milimoles)  
de piridina. La mezcla se calienta a una temperatura de unos  
65°C durante 2 horas con agitación. Después se realiza un  
cromatograma en capa fina sobre la mezcla de reacción y se de-  
muestra la conversión del material de partida en el correspon-  
diente imidocloruro.

Se evapora la mezcla de reacción a presión reducida y  
se añaden 50 ml de alcohol metílico seco al residuo. La so-  
lución en alcohol metílico se agita a la temperatura ambiente  
durante unos 30 minutos. La cromatografía en capa fina de la  
solución muestra una nueva mancha.

Se evapora la solución a presión reducida y al residuo  
se añaden 20 ml de agua y 20 ml de tetrahidrofurano y la so-  
lución resultante se agita a la temperatura ambiente durante  
unos 20 minutos. Se evapora el tetrahidrofurano de la solu-  
ción y el concentrado acuoso se suspende con acetato de etí-  
lo. El pH de la suspensión se ajusta a 7 y se separa la capa  
de acetato de etilo. Esta última se seca y después se evapo-  
ra a presión reducida para dar 210 mg de una mezcla producto  
de reducción. El espectro de resonancia magnética nuclear  
(T-60) de la mezcla producida indica que contiene aproxima-  
damente 60 % del producto de N-desacilación deseado, 1-[ $\alpha$ -(ben-

1 ciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3-β-amino-4-α-acetoxiazetidina-2, representado por la siguiente fórmula estructural:



El producto crudo se purifica por cromatografía preparativa en capa fina sobre placas de capa gruesa de gel de sílice para dar 62 mg del producto y 60 mg de material de partida recuperado.

15 EJEMPLO 4

Preparación de 1-[α-(carboxi)-4-hidroxibencil]-3β-(D-mandelamido)-4α-ácetoxiazetidina-2-ona

20 A una solución de 1-[α-(p-nitrobenciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3β-amino-4α-acetoxiazetidina-2-ona en tetrahydrofurano, mantenida a 0-5°C, se añaden piridina y cloruro de O-formilmandeloilo. Se agita la mezcla en frío durante unas 2 horas y después se evapora. Se agrega agua al residuo y el producto de acilación se extrae con acetato de etilo. El extracto se lava con agua, ácido diluido y de nuevo con agua, se seca y después se evapora para dar el producto de N-acilación esterificado, 1-[α-(p-nitrobenciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-3β-(O-formilmandelamido)-4α-acetoxiazetidina-2-ona. El éster se desesterifica con cinc y ácido acético, para separar el grupo 4-benciloxi y formar el compuesto del título.

25

30

EJEMPLO 5

Preparación de 1-[ $\alpha$ -(carboxi)-4-hidroxi-bencil]- $\beta$ -[2-[4-(3-carboxi-3-aminopropoxi)fenil]-2-hidroxi-iminoacetamido]-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona

A una solución de 32 mg de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]- $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona en unos 5 ml de cloruro de metileno seco se añaden 36 mg de ácido 4-(3-difenilmetoxicarbonil-3-t-butiloxicarbamidopropoxi)fenilglioxílico. La mezcla se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno y se añaden 14 mg de dicitclohexilcarbodiimida. Inmediatamente la solución adquiere un color amarillo oscuro. Al cabo de 10 minutos la solución se vuelve amarillo claro y precipita dicitclohexilurea. Un cromatograma en capa fina de la mezcla realizado sobre placas de gel de sílice con benceno/acetato de etilo 7:3 en volumen indica que la reacción es completa. Se filtra la mezcla de reacción y el filtrado se evapora a sequedad.

El producto de acilación se purifica sobre placas preparativas de capa gruesa (gel de sílice) para dar 41 mg del producto intermedio purificado.

Este producto se hace reaccionar con hidrocioruro de hidroxilamina en tetrahidrofurano acuoso que contiene piridina para formar el derivado hidroximino. La oxima se hace reaccionar con ácido trifluoracético en anisol para separar el grupo t-BOC protector del amino y el grupo éster difenilmetílico de la cadena lateral. Después de tratar con el ácido, la mezcla de reacción se evapora a sequedad y el residuo se tritura fuertemente con éter dietílico. El producto insoluble, sal trifluoracetato de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]- $\beta$ -[2-[4-(3-carboxi-3-aminopropoxi)fenil]-2-hidroxi-

1 iminoacetamido]-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, se filtra y se se-  
ca.

5 La sal se disuelve en clóruo de metileno seco y se tra-  
ta con una solución de un exceso de cloruro de aluminio y  
anisol en nitrometano para separar ambos grupos éster bencí-  
lico. La mezcla de reacción se apaga con agua y el pH se  
ajusta a 8,0 aproximadamente con bicarbonato sódico. La so-  
lución se lava con acetato de etilo y después se cromatogra-  
10 fía sobre Sephadex. El compuesto del título se obtiene en  
forma de sal disódica por evaporación del eluato.

El curso de la reacción de desbencilación se sigue por  
cromatografía en capa fina sobre gel de sílice empleando áci-  
do acético/acetona 4:1 en volumen para desarrollar.

#### EJEMPLO 6

15 Preparación de 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxbencil]-  
3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona

20 Se agita a la temperatura ambiente durante unas 18 ho-  
ras una solución de 4 g de ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo-  
 $\alpha$ -(4-hidroxfenil)-4-tia-2,6-diazabíciclo[3.2.0]heptan-6-acé-  
tico y 5 g de difenildiazometano en 500 ml de tetrahidrofuo-  
rano seco. La mezcla de reacción se evapora a presión reduci-  
da a sequedad y el residuo se disuelve en acetato de etilo.  
El producto, éster difenilmetílico del ácido 2-benzoil-3,3-  
25 [3.2.0]heptan-6-acético, cristaliza de la solución. Se obtie-  
nen 3,5 g del éster difenilmetílico.

30 A una suspensión de 1 g del éster difenilmetílico en  
aproximadamente 100 ml de ácido acético se añade con agita-  
ción 1 g de acetato mercuríco. La mezcla de reacción se ca-  
lienta en el baño de vapor durante 10 minutos aproximadamente

1 con agitación continua. Se filtra la mezcla de reacción para  
separar la materia insoluble y se evapora a presión redu-  
cida a sequedad. La mezcla producida en la reacción que se  
5 obtiene como residuo se disuelve en acetato de etilo y la so-  
lución se lava con una solución acuosa diluída de bicarbonato  
sódico y con salmuera y después se seca y evapora a sequed-  
dad para dar 1,1 g de 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxi-  
bencil]-3-(N-propenilbenzamido)-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2.

10 Se disuelven 650 mg del éster difenilmetílico de la pro-  
penil-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2-ona en 50 ml de agua y se añaden  
50 ml de tetrahidrofurano y 650 mg de acetato mercúrico. La  
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente aproxi-  
madamente durante alrededor de 1 hora. Se evapora la mezcla  
de reacción a sequedad a presión reducida y el residuo que  
15 contiene el producto de hidrólisis se disuelve en acetato de  
etilo. La solución en acetato de etilo se lava con una solu-  
ción acuosa diluída de bicarbonato sódico y agua y después se  
seca y evapora a sequedad. El espectro de resonancia magné-  
tica nuclear (T60) indica que ha tenido lugar la hidrólisis  
20 completa del grupo N-propenilo. Se obtienen 600 mg del pro-  
ducto, 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxibencil]-3 $\beta$ -ben-  
zamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2, que se utiliza sin purificar-  
lo más como se describe a continuación.

25 A una solución de 510 mg del éster 2-difenilmetílico de  
4 $\alpha$ -acetoxiazetidina preparado como se ha descrito antes en  
40 ml de tetrahidrofurano seco se añaden 2 ml de dihidropi-  
rano y una pequeña cantidad catalítica de ácido p-toluensul-  
fónico. La mezcla de reacción se agita alrededor de la tem-  
peratura ambiente durante 17 horas aproximadamente. Un cro-  
30 matograma en capa fina de gel de sílice indica la presencia

1 de material de partida y del producto deseado, el éter tetra-  
hidropiránfilico formado con el grupo 4-hidroxibencilo. Con  
agitación continua, se agregan a la mezcla de reacción alre-  
5 dedor de 0,5 g de carbonato sódico. Después de agitar durante  
15 minutos, se evapora el tetrahidrofurano disolvente y el  
residuo se disuelve en acetato de etilo. La solución en ace-  
tato de etilo se lava con bicarbonato sódico y con agua y  
después se seca y evapora a sequedad. El material de partida  
y el producto contenidos en el residuo se separan en una pla-  
10 ca cromatográfica de gel de sílice empleando tolueno/acetato  
de etilo 7:3 en volumen como eluyente. Se obtienen 280 mg  
del producto, 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-tetrahidropira-  
niloxibencil]-3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2 y 178 mg  
de material de partida recuperado.

15 A una solución de 78,5 mg (0,38 milimoles) de pentaclo-  
ruro de fósforo y 29,9 mg (0,38 milimoles) de piridina en  
20 ml aproximadamente de cloruro de metileno seco se añaden  
con agitación, a la temperatura ambiente y bajo nitrógeno,  
168 mg (0,26 milimoles) del éster difenilmetílico del éter  
20 tetrahidropiránfilico de 4 $\alpha$ -acetoxiazetidina-2-ona. La mezcla  
de reacción se agita a la temperatura ambiente bajo nitrógeno  
y periódicamente se toma una parte alícuota de la mezcla de  
reacción y se cromatografía en placas cromatográficas de ca-  
pa fina empleando benceno/acetato de etilo 7:3 como eluyen-  
25 te. Después de 1 hora aproximadamente, la cromatografía en  
capa fina muestra solamente trazas de material de partida y  
una nueva mancha correspondiente al iminocloruro. Se evapora  
el cloruro de metileno y al concentrado se añaden 30 ml de  
30 alcohol metílico seco. La solución de alcohol metílico se  
agita durante 2 horas aproximadamente alrededor de la tem-

1 peratura ambiente. Después se evaporará el metanol y se añaden  
al residuo 20 ml de agua y 20 ml de tetrahidrofurano. La so-  
lución acuosa se agita durante 1 hora aproximadamente, alre-  
5 dedor de la temperatura ambiente y después se evapora la so-  
lución para separar el tetrahidrofurano. El concentrado acuoso  
se extrae con acetato de etilo y el extracto se seca y evapo-  
ra a sequedad. El producto obtenido como residuo crudo se pu-  
rifica por cromatografía sobre gel de sílice para dar 81 mg  
de 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxi-bencil]-3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -  
10 acetoxiazetidín-2-ona.

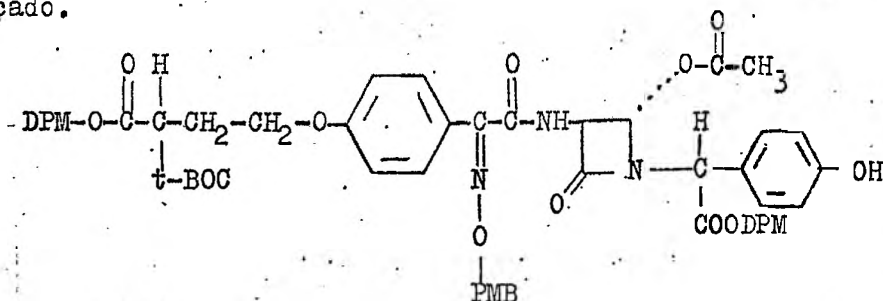
#### EJEMPLO 7

##### Preparación de 4 $\alpha$ -acetoxinocardicina

15 A una solución de 300 mg (0,65 milimoles) del éster di-  
fenilmetílico del núcleo de 4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, prepa-  
rado como se ha descrito en el ejemplo anterior, y 435 mg  
(0,65 milimoles) de O-(4-metoxibencil)oxima del ácido 4-[3-  
(difenilmetoxicarbonil)-3-(t-butiloxicarbamido)propoxi]fenil-  
glioxílico en unos 25 ml de cloruro de metileno seco, mante-  
nido aproximadamente a la temperatura ambiente bajo nitrógeno,  
20 se agregan 135 mg (0,65 milimoles) de dicitclohexilcarbodiimi-  
da. La mezcla de reacción se agita alrededor de la temperatu-  
ra ambiente bajo nitrógeno durante unas 2 horas. Se filtra la  
mezcla de reacción y el filtrado se evapora a sequedad. El  
residuo se cromatografía sobre una placa cromatográfica pre-  
25 parativa de gel de sílice, empleando tolueno/acetato de eti-  
lo 1:1 en volumen como eluyente para obtener 391 mg del pro-  
ducto acilado, la oxima derivada de la 4 $\alpha$ -acetoxinocardicina  
con un grupo amino protegido con t-butiloxicarbonilo, pro-  
tegida con el éster bis-dibenzhidrónico y protegida con el  
30 grupo 4-metoxibencilo, representada por la fórmula dada a

1 continuación. El espectro de RMN del producto (T-60) muestra  
trazas de impurezas. El producto se purifica de nuevo en el  
mismo sistema cromatográfico, dando 332 mg de producto puri-  
ficado.

5



10

El éster bis-difenilmetílico protegido de la 4α-acetoxi-  
nocardicina de la fórmula anterior se trata con 12 ml de áci-  
do trifluoroacético conteniendo 24 gotas de anisol, aproxima-  
damente a la temperatura ambiente, durante 3 minutos. Se eva-  
pora la mezcla de reacción a sequedad y el residuo se tritu-  
ra fuertemente con éter dietílico para dar 157 mg de la sal  
trifluoroacetato de 4α-acetoxinocardicina.

15

20

RMN: DMSO (D<sub>6</sub>), D<sub>2</sub>O (Referencia trimetilsilano): 1,95  
(s, -C(O)CH<sub>3</sub>), 2,31 (t, CH<sub>2</sub>), 4,15 (t y d, -CH-CH<sub>2</sub>), 4,74  
(d, -CH-), 5,20 (s, -CH-), 5,88 (d, -CH-) y 6,66-7,52 (H aro-  
mático) delta.

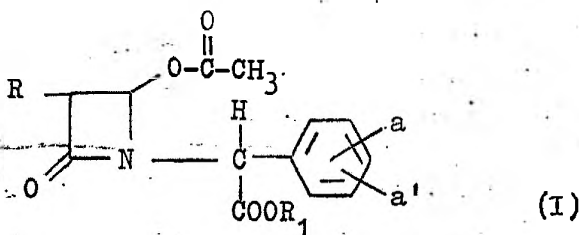
En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

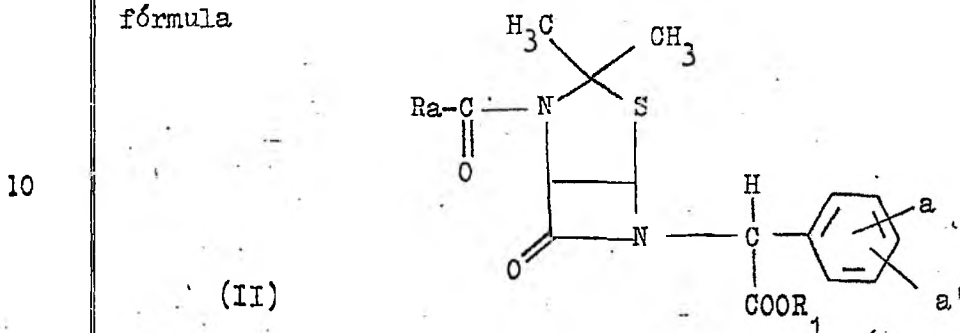
25

1. Un procedimiento para la preparación de un compues-  
to de 4α-acetoxiazetidín-2-ona de fórmula

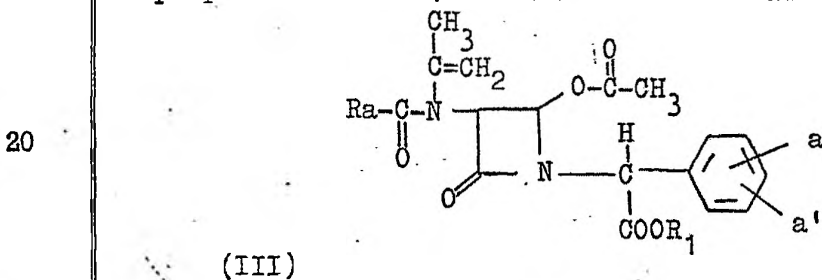
30



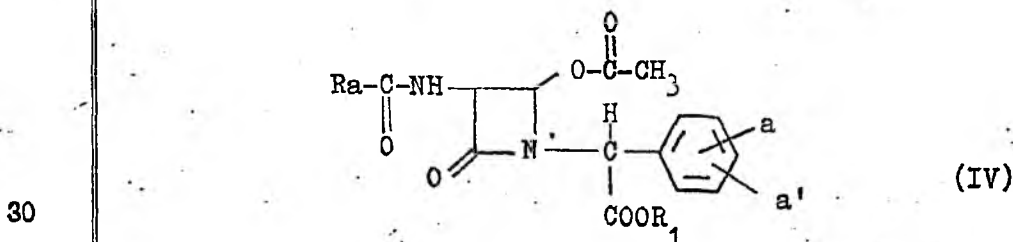
1 donde R es un grupo amino o acilamino; R<sub>1</sub> es hidrógeno o un  
grupo protector del ácido carboxílico y a y a' son indepen-  
dientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido,  
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino, amino protegido, aminome-  
5 tilo o aminometilo protegido; cuyo procedimiento se caracte-  
riza por calentar un compuesto de tiazolidin-azetidionona de  
fórmula



15 donde Ra es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, fenilo, bencilo o fenoximetilo  
y R<sub>1</sub>, a y a' son los definidos anteriormente, con acetato  
mercúrico en presencia de ácido acético para formar una  
N-propenilamida de 4α-acetoxiazetidion-2-ona de fórmula



25 donde Ra, R<sub>1</sub>, a y a' son los definidos anteriormente; hidro-  
lizar la amida de 4α-acetoxiazetidion-2-ona para formar una  
4α-acetoxiazetidion-2-ona de fórmula:



1 donde  $R_a$ ,  $R_1$ ,  $a$  y  $a'$  son los definidos anteriormente; si se  
desea, escindir por métodos convencionales el grupo acilo  
de la posición 3 para dar un compuesto de fórmula I donde  
R es amino; si se desea, reacilar el compuesto de 3-amino-4 $\alpha$ -  
5 azetidín-2-ona así obtenido y opcionalmente separar los gru-  
pos protectores del carboxi, hidroxi o amino.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-  
terizado porque la tiazolidín-azetidínona se calienta a una  
temperatura de 25° a 75°C.

10 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2,  
caracterizado porque la tiazolidín-azetidínona se calienta  
con 1,5 a 2,0 moles de acetato mercuríco por mol de dicha  
tiazolidín-azetidínona.

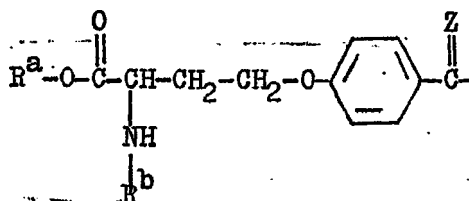
15 4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivin-  
dicaciones 1 a 3, caracterizado porque la N-propenilamida de  
la 4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona se hidroliza con acetato mercurí-  
co en un disolvente acuoso.

20 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindi-  
caciones 1 a 4 para la preparación de un compuesto de fórmu-  
la I donde R es un grupo acilamino de fórmula:



donde R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianometilo, bromometilo, cloro-  
metilo, fenilo o un grupo de fórmula

25

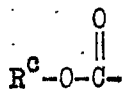


30

donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, bencilo, difenilmetilo o 4-  
metoxibencilo;

1

$R^b$  es hidrógeno o un grupo protector del amino de fórmula



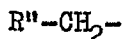
5

donde  $R^c$  es t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, 4-nitrobencilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

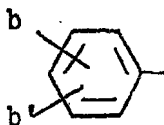
Z es  $\neq O$  o  $=N-OZ'$ , donde  $Z'$  es hidrógeno, acétilo, cloroacetilo, trifenilmetilo o p-metoxibencilo;

o  $R'$  es un grupo de fórmula

10



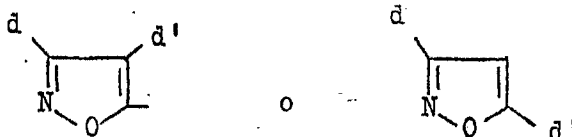
donde  $R''$  es un grupo fenilo de fórmula



15

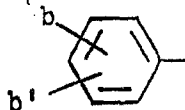
donde b y b' son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , amino o aminometilo o  $R''$  es tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo o un grupo isoxazolilo de fórmula

20



donde d es hidrógeno, metilo o un grupo de fórmula

25

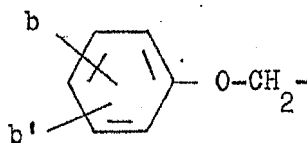


donde b y b' tienen los significados dados anteriormente y d' es hidrógeno, metilo o cloro;

30

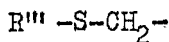
o  $R'$  es un grupo fenoximetilo de fórmula

1



5

donde b y b' tienen el significado dado anteriormente;  
o R' es un grupo de fórmula



donde R''' es un grupo de fórmula

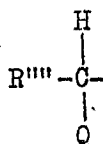
10



donde b y b' son los definidos anteriormente, 4-piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo;

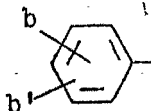
o R' es un grupo de fórmula

15



donde R''' es un grupo fenilo de fórmula

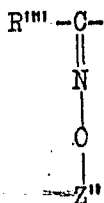
20



donde b y b' son los definidos anteriormente, tienilo o furilo; y Q es amino, hidroxilo, carboxilo, -SO<sub>3</sub>H o -NH-SO<sub>3</sub>H o cualquiera de estos grupos en forma protegida.

25

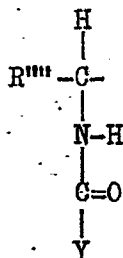
o R' es un grupo de fórmula



30

donde R''' tiene el significado dado anteriormente y Z'' es hidrógeno, acetilo o metilo;

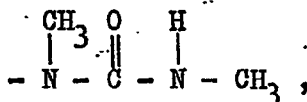
1 o R' es un grupo de fórmula



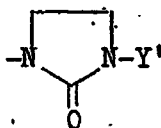
5

donde R''' es el definido anteriormente e Y es un grupo dimetilureido de fórmula

10

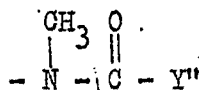


un grupo imidazolidin-2-ona



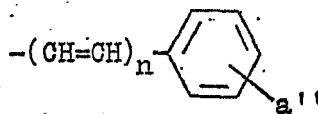
15

donde Y' es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o metanosulfonilo; o un grupo N-metilacilo de fórmula



20

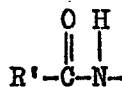
donde Y'' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o un grupo de fórmula



donde n es 0 ó 1, y a'' es hidrógeno, nitro o cloro.

25

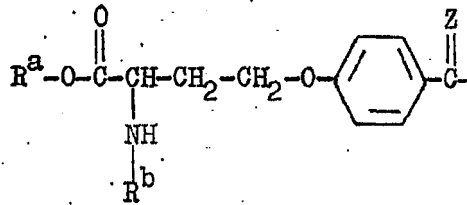
6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4 para la preparación de un compuesto de fórmula I donde R es un grupo acilamino de fórmula:



30

donde R' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianometilo, bromometilo, clorometilo, fenilo o un grupo de fórmula:

1

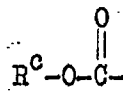


5

donde R<sup>a</sup> es hidrógeno, bencilo, difenilmetilo o 4-metoxibencilo;

R<sup>b</sup> es hidrógeno o un grupo protector del amino de fórmula

10

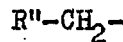


donde R<sup>c</sup> es t-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, bencilo, 4-nitrobencilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

Z es =O o =N-OH;

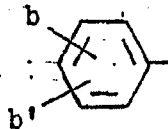
15

o R<sup>t</sup> es un grupo de fórmula



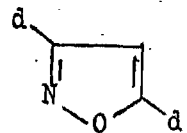
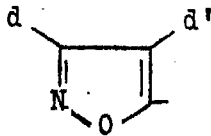
donde R'' es un grupo fenilo de fórmula

20



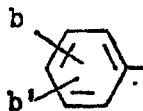
donde b y b' son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, amino o aminometilo; o R'' es tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo o un grupo isoxazolilo de fórmula

25



donde d es hidrógeno, metilo o un grupo de fórmula

30



1 donde b y b' tienen los significados dados anteriormen-  
te y d' es hidrógeno, metilo o cloro;

o R' es un grupo fenoximetilo de fórmula

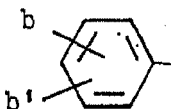


donde b y b' tienen el significado definido anteriormen-  
te;

o R' es un grupo de fórmula

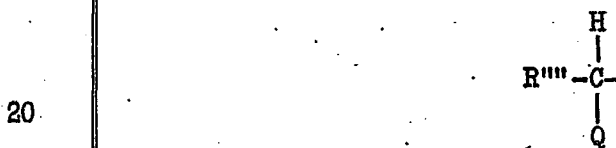


donde R''' es un grupo de fórmula

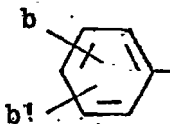


15 donde b y b' son los definidos anteriormente; 4-piridi-  
lo, tiazolilo, tiadiazolilo u oxadiazolilo;

o R' es un grupo de fórmula



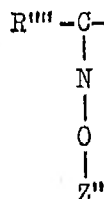
donde R'''' es un grupo fenilo de fórmula



25 donde b y b' son los definidos anteriormente,  
tienilo o furilo y

Q es amino, hidroxilo, carboxi,  $-SO_3H$ , o  $-NH-SO_3H$ , o  
cualquiera de estos grupos en forma protegida;

1 o R' es un grupo de fórmula

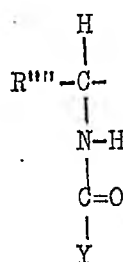


5

donde R''' tiene el significado dado anteriormente y Z'' es hidrógeno, acetilo o metilo;

o R' es un grupo de fórmula

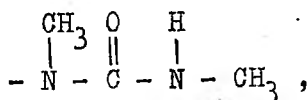
10



donde R''' es el definido anteriormente.e.

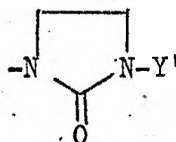
15

Y es un grupo dimetilureido de fórmula:



un grupo imidazolidin-2-ona

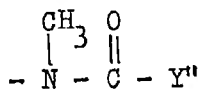
20



donde Y' es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o metanosulfonilo;

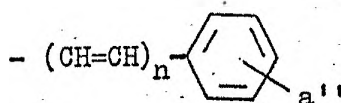
o un grupo N-metilacilo de fórmula

25



donde Y'' es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o un grupo de fórmula

30



1                    donde n es 0 ó 1 y a" es hidrógeno, nitro o cloro.

5                    7. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-  
3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por ca-  
lentar el éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-  
oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]hep-  
tan-6-acético con acetato mercurico en presencia de ácido acé-  
tico, seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso.

10                    8. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-  
3 $\beta$ -fenoxiacetamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado  
por calentar el éster bencílico del ácido 2-fenoxiacetil-  
3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicy-  
clo [3.2.0]heptan-6-acético con acetato mercurico en presencia  
15 de ácido acético, seguido de hidrólisis con ácido clorhídri-  
co acuoso.

20                    9. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-benciloxibencil]-  
3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por calen-  
tar el éster bencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo-  
 $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptan-6-  
acético con acetato mercurico en presencia de ácido acético,  
seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso y hacer  
25 reaccionar la 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona resultan-  
te con pentacloruro de fósforo en piridina, seguido de hi-  
drólisis.

30                    10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(carboxi)-4-hidroxibencil]-3 $\beta$ -(D-mandela-  
mido)-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por calentar el  
éster p-nitrobencílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-

1        oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-  
6-acético con acetato mercurico en presencia de ácido acéti-  
co, seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico acuoso; ha-  
cer reaccionar la 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona re-  
5        sultante con pentacloruro de fósforo en piridina, seguido de  
hidrólisis; hacer reaccionar la 3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-  
2-ona así obtenida con cloruro de O-formilmandeloilo y sepa-  
rar los grupos protectores del carboxi y del hidroxí.

10        11. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para  
la preparación de 1-[ $\alpha$ -(benciloxicarbonil)-4-bencilobencil]-  
3 $\beta$ -[2-[4-(3-difenilmetoxicarbonil-3-t-butiloxicarbamidopropo-  
xi)fenil]-glioxilamido]-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracteri-  
zado por calentar el éster bencilico del ácido 2-benzoil-3,3-  
15        dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-benciloxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo -  
[3.2.0]heptan-6-acético con acetato mercurico en presencia de  
ácido acético, seguido de hidrólisis con ácido clorhídrico  
acuoso; hacer reaccionar la 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-  
2-ona resultante con pentacloruro de fósforo, seguido de hi-  
drólisis y hacer reaccionar la 3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-  
20        2-ona así obtenida con ácido 4-(3-difenilmetoxicarbonil-3-  
t-butiloxicarbamidopropoxi)fenilglioxílico.

25        12. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxibencil]-  
3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por ca-  
lentar el éster difenilmetílico del ácido 2-benzoil-3,3-dime-  
til-7-oxo- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-  
heptan-6-acético con acetato mercurico en presencia de ácido  
acético, seguido de hidrólisis con acetato mercurico acuoso.

30        13. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(difenilmetoxicarbonil)-4-hidroxibencil]-

1 3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por calen-  
tar el éster difenilmetílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-  
7-oxo- $\alpha$ -(4-hidroxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hepta-  
5 no-6-acético con acetato mercúrico en presencia de ácido acé-  
tico, seguido de hidrólisis con acetato mercúrico acuoso y  
hacer reaccionar la 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona re-  
sultante con pentacloruro de fósforo en piridina, seguido de  
hidrólisis.

10 14. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la  
preparación de 1-[ $\alpha$ -(carboxi)-4-hidroxibencil]-3 $\beta$ -[2-[4-(3-  
carboxi-3-aminopropoxi)fenil]-2-hidroxiiminoacetamido]-4 $\alpha$ -  
acetoxiazetidín-2-ona, caracterizado por calentar el éster  
difenilmetílico del ácido 2-benzoil-3,3-dimetil-7-oxo- $\alpha$ -(4-  
15 hidroxifenil)-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-acético  
con acetato mercúrico en presencia de ácido acético, seguido  
de hidrólisis con acetato mercúrico acuoso; hacer reaccionar  
la 3 $\beta$ -benzamido-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona resultante con pen-  
tacloruro de fósforo en piridina seguido de hidrólisis; ha-  
cer reaccionar la 3 $\beta$ -amino-4 $\alpha$ -acetoxiazetidín-2-ona así ob-  
20 tenida con la O-(4-metoxibencil)oxima del ácido 4-(3-difenil-  
metoxicarbonil-3-(t-butiloxicarbamido)propoxi)fenilgloxíli-  
co y separar los grupos protectores del carboxi, hidroxí y  
amino..

25 15. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la patente de invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 4 $\alpha$ -  
ACETOXIAZETIDIN-2-ONA

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta que cincuenta y sie  
te páginas mecanografiadas.

Madrid, 22 Diciembre 1977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



5

10

15

20

25

30