

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	471.792	
22	23 FECHA DE PRESENTACION	
	17.7.78	

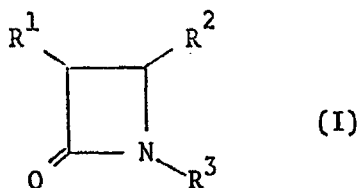
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		53 PAIS
51 NUMERO	52 FECHA	G. Bretaña
40893/75	6.10.75	"
21507/76	25.5.76	
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COTD/A61K	462.787
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE 2-AZETIDINONA"		
71 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón		
72 INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Masashi Hashimoto, Osamu Nakaguti, Teruo Oku, Yoshiharu Nakai e Hidekazu Takeno		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 69.492)

1 Esta invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de 2-azetidiona que tienen actividad antimicrobiana.

5 Más particularmente, esta invención proporciona procedimientos de preparación de compuestos de 2-azetidiona, particularmente compuestos de carboxi-2-azetidiona que llevan alcohol, sustituidos en posición 1-, y sustituidos en posición 3- o disustituidos en las posiciones 3,4-, que tienen actividad antimicrobiana contra 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-azetidiona, se representan por medio de la fórmula siguiente:



20 donde R<sup>1</sup> es amino, amino sustituido, hidroxilo sustituido, azido o halógeno,

25 R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidroximetilo, aralcoxiiminometilo, arilo, aralquenilo, formilo, carboxilo o un resto de nucleófilo, y

R<sup>3</sup> es un resto orgánico que lleva un grupo carboxilo, y en las definiciones de los grupos anteriores, los restos de alcano y areno pueden tener un posible sustituyente.

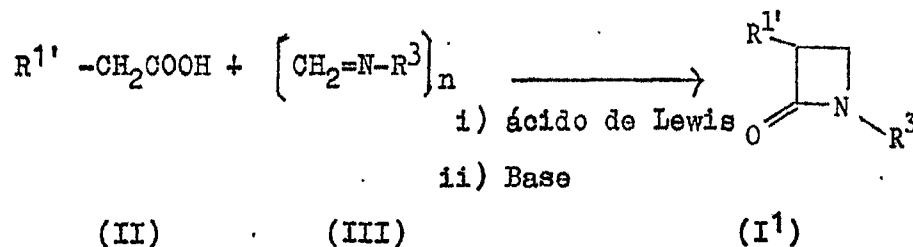
30 Con respecto al compuesto objeto de la fórmula (I)

1 anterior, ha de entenderse que puede haber uno o más pares  
estereoisómeros, tales como isómeros ópticos y/o geométricos,  
debidos a la presencia de átomo(s) de carbono asimétrico(s) y/o de  
5 dobles enlace(s) en esa molécula, y estos isómeros están también  
incluidos en el campo del compuesto objeto de la invención, (I).

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 los siguientes esquemas para mayor conveniencia, y, entre estos procedimientos ha de entenderse que los Procedimientos 1 a 10 son todos ellos fundamentales, y los restantes son modificados o alternativos.

15 (1) Procedimiento 1

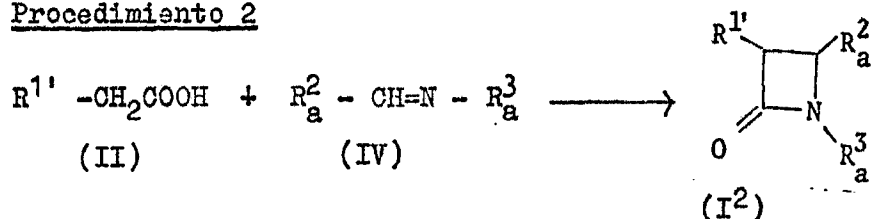


20 donde R<sup>1'</sup> es amino protegido, hidroxilo sustituido, azido o halógeno,

R<sup>3</sup> es un resto orgánico que lleva un grupo carboxilo, y

n es un número entero de uno a tres.

25 (2) Procedimiento 2



30 donde R<sup>1'</sup> es amino protegido, hidroxilo sustituido, azido o

1 halógeno,

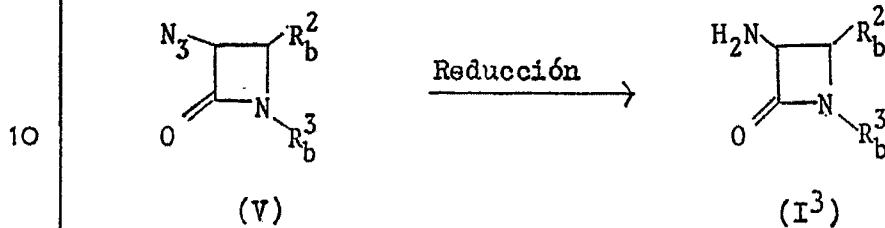
$R_a^2$  es arilo, aralquenilo o un resto de nucleófilo,

y

$R_a^3$  es un grupo de fórmula  $-\text{CH}-R_a^4$  en el que

5  $R_a^4$  es arilo y  $R_a^5$  es carboxilo o su derivado.

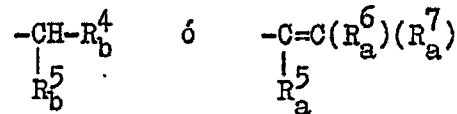
(3) Procedimiento 3



donde  $R_b^2$  es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralquenilo o un resto de nucleófilo, y

$R_b^3$  es un grupo de fórmula

15



donde  $R_b^4$  es arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico,

20

$R_b^5$  es carboxilo o un derivado del mismo, o alcoholo que tiene carboxilo o su derivado,

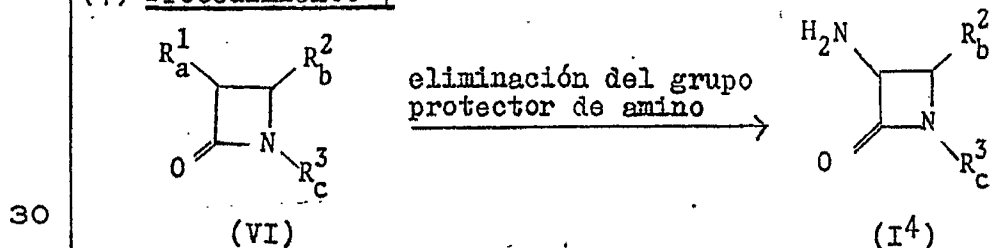
$R_a^6$  es alcoholo, haloalcoholo, ariltio o tioalcoholo heterocíclico,

$R_a^7$  es hidrógeno, haloalcoholo o tioalcoholo heterocíclico, y

25

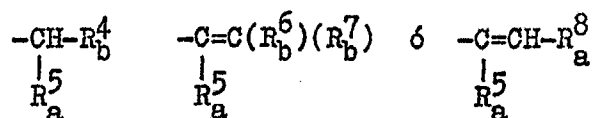
$R_a^5$  es como se ha definido anteriormente.

(4) Procedimiento 4



1 donde  $R_a^1$  es un amino protegido,

$R_c^3$  es un grupo de fórmula



5 donde  $R_b^6$  es alcoholo, haloalcoholo o tioalcoholo heterocíclico,

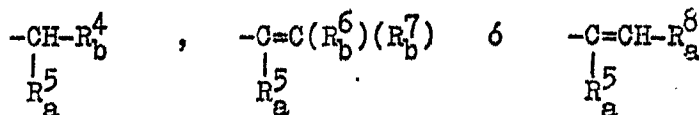
$R_b^7$  es haloalcoholo o tioalcoholo heterocíclico

$R_a^8$  es ariltio, y

$R_b^4$  y  $R_a^5$  son como se han definido antes, y

10  $R_b^2$  es como se ha definido antes,

siempre que, cuando  $R_b^2$  es hidrógeno,  $R_c^3$  es un grupo de fórmula

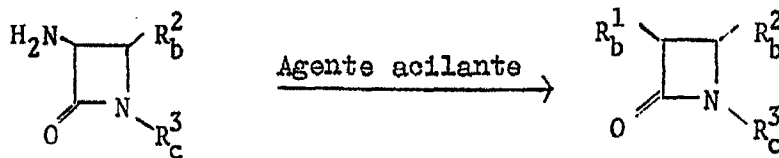


15

donde  $R_b^4$  es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido, 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

20

(5) Procedimiento 5



25

(VII)

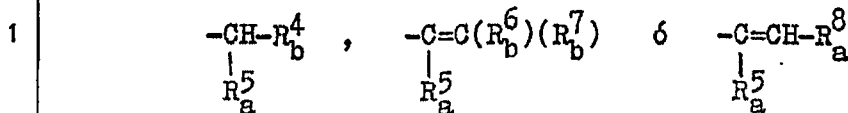
(I<sup>5</sup>)

donde  $R_b^1$  es acilamino, y

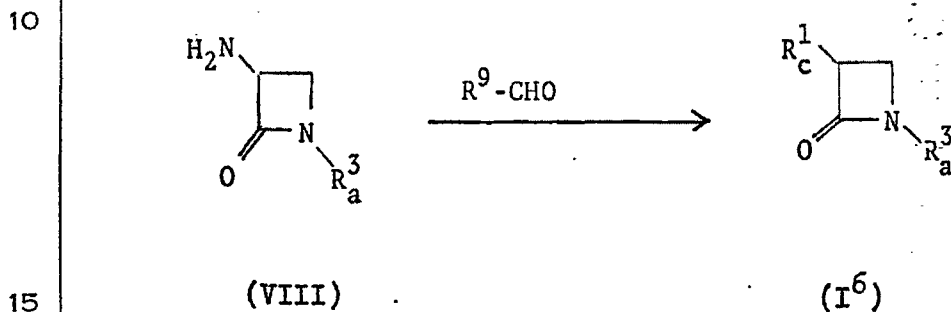
$R_b^2$  y  $R_c^3$  son como se han definido antes, siempre

que, cuando  $R_b^2$  es hidrógeno,  $R_c^3$  es un grupo de fórmula:

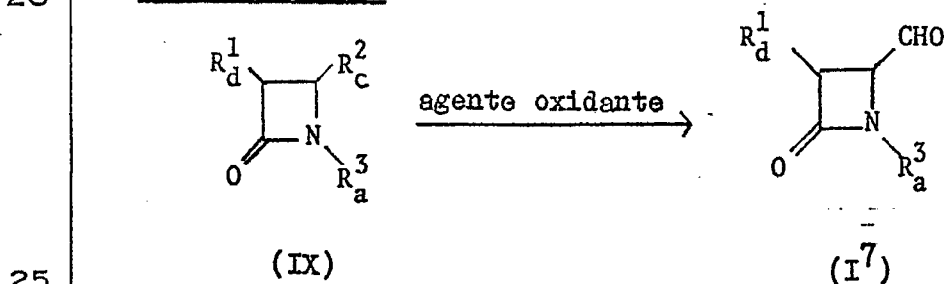
30



5 en el que  $R_b^4$  es fenilo que lleva alcanosulfonamido  
 / N-sustituído o no sustituido, ó aralcalcoxi, nafti-  
 lo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo hetero-  
 cíclico, y  
 $R_a^5$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes.

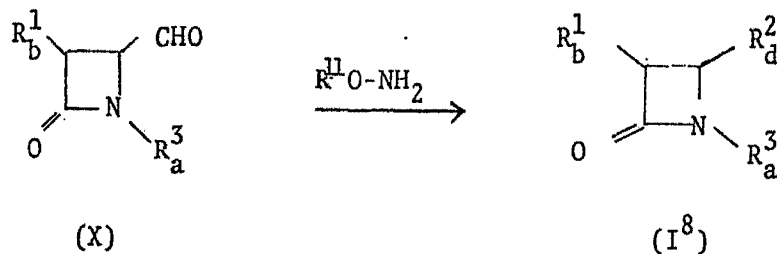
(6) Procedimiento 6

donde  $R_c^1$  es dialcoholamino-metilenamino o aralcoholidenamino,  
 $R^9$  es dialcoholamino o arilo, y  
 $R_a^3$  es como se ha definido antes.

20 (7) Procedimiento 7

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

30

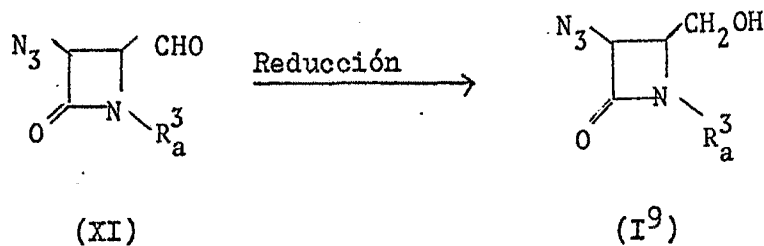
1 (8) Procedimiento 8

donde R<sup>11</sup> es aralcoholo,

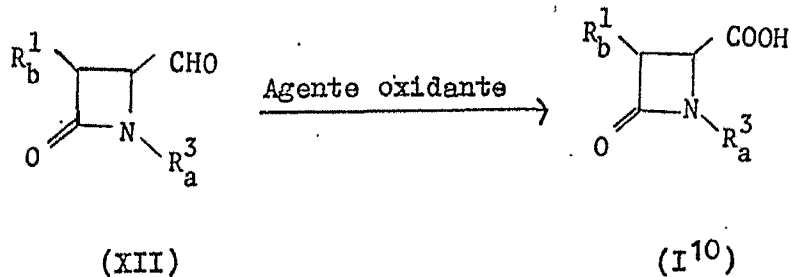
R<sub>d</sub><sup>2</sup> es un grupo de fórmula -CH=N-OR<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup>

es como se ha definido antes, y

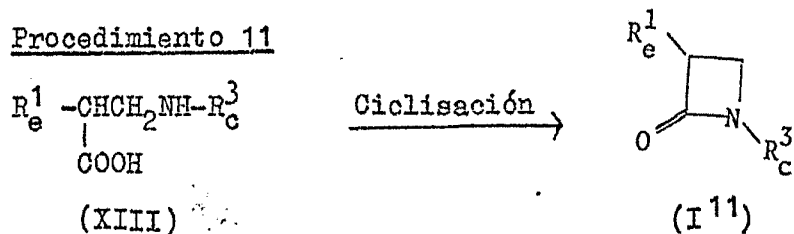
R<sub>b</sub><sup>1</sup> y R<sub>a</sub><sup>3</sup> son como se han definido antes.

10 (9) Procedimiento 9

donde R<sub>a</sub><sup>3</sup> es como se ha definido antes.

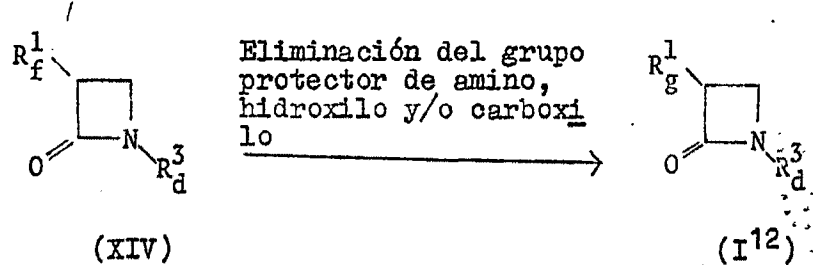
20 (10) Procedimiento 10

donde R<sub>b</sub><sup>1</sup> y R<sub>a</sub><sup>3</sup> son como se han definido antes.

30 (11) Procedimiento 11

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

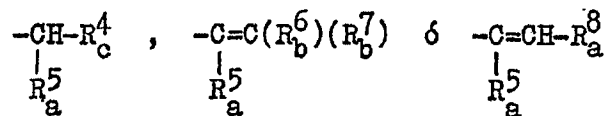
(12) Procedimiento 12



10 donde  $R_f^1$  es acilamino que tiene al menos un grupo funcional seleccionado de amino protegido, hidroxilo protegido y carboxilo protegido,

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

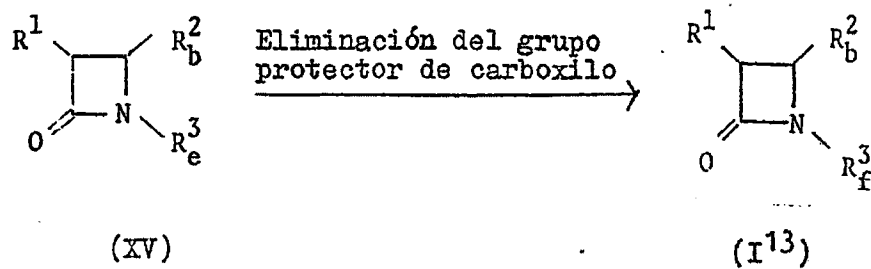
15  $R_d^3$  es un grupo de fórmula



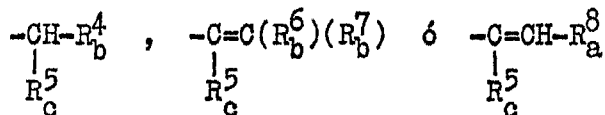
20 donde  $R_c^4$  es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi lo, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, y

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

(13) Procedimiento 13

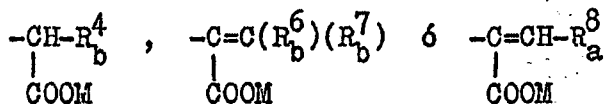


1 donde  $R_e^3$  es un grupo de fórmula:

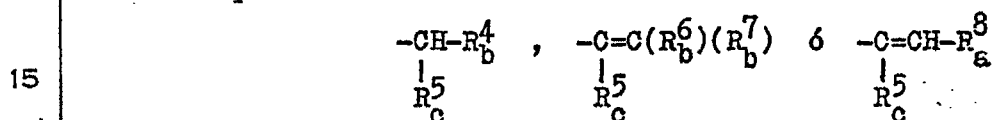


5 / donde  $R_c^5$  es carboxilo esterificado, y  $R_b^4$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes,

$R_f^3$  es un grupo de fórmula

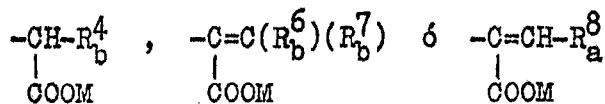


10 donde M es hidrógeno o un catión orgánico o inorgánico, y  $R_b^4$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes,  $R^1$  y  $R_b^2$  son como se han definido antes, siempre que, cuando  $R_b^2$  es hidrógeno,  $R_e^3$  es un grupo de fórmula

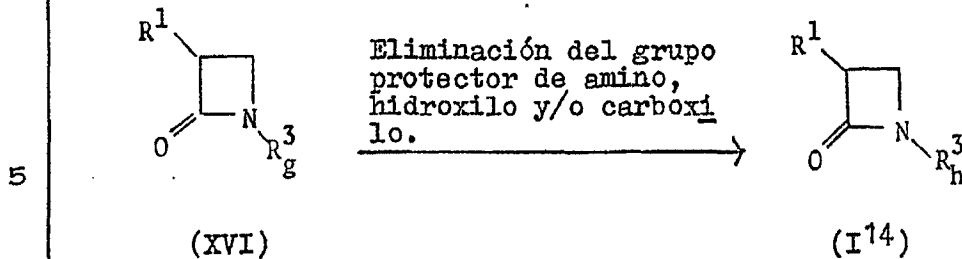


donde  $R_b^4$  es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y  $R_c^5$ ,  $R_b^6$ ,  $R_b^7$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes, y

20  $R_f^3$  es un grupo de fórmula



25 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 (14) Procedimiento 14

donde  $R_g^3$  es un grupo de fórmula

$$-\text{CH}-\text{R}_d^4$$

$$|$$

$$\text{R}_a^5$$

10 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

$$-\text{CH}-\text{R}_e^4$$

$$|$$

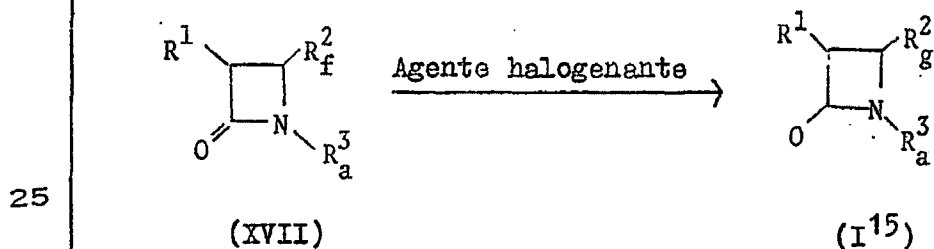
$$\text{R}_a^5$$

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

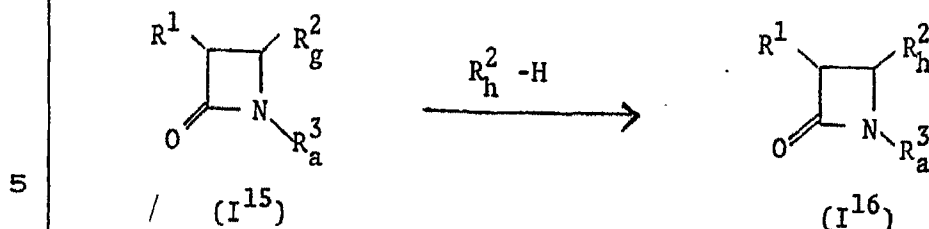
20  $R^1$  es como se ha definido antes.

(15) Procedimiento 15

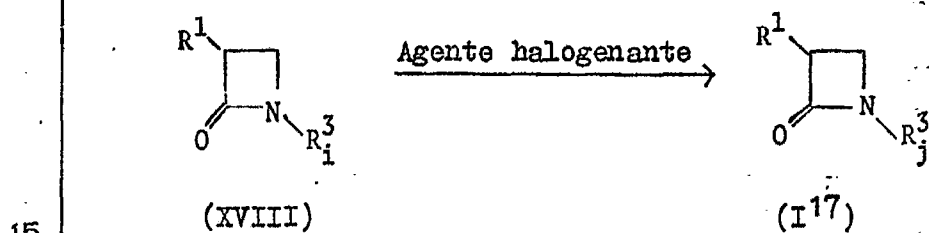


donde  $R_f^2$  es un resto de un nucleófilo seleccionado de alcoholito, aralcoholito, arilitio y tiorheterociclo,

30  $R_g^2$  es halógeno, y  $R^1$  y  $R_a^3$  son como se han definido antes.

1 (16) Procedimiento 16

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.

10 (17) Procedimiento 17

donde  $R_i^3$  es un grupo de fórmula 
$$-C=C(R^{12})(R^{13})$$
  
 $\quad\quad\quad |$   
 $\quad\quad\quad R_a^5$

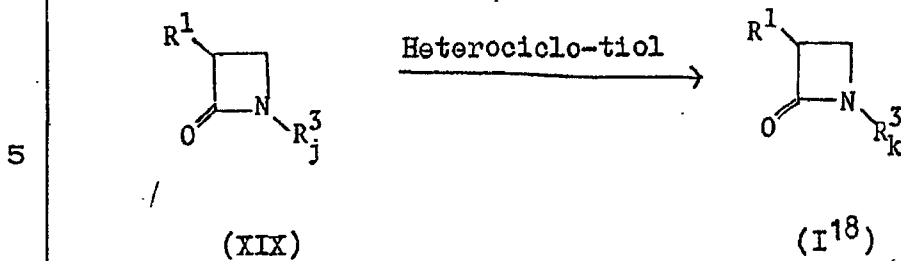
donde  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son, individualmente, alcoholo y  
 $R_a^5$  es como se ha definido antes,

20  $R_j^3$  es un grupo de fórmula 
$$-C=C(R_c^6)(R_c^7)$$
  
 $\quad\quad\quad |$   
 $\quad\quad\quad R_a^5$

donde  $R_c^6$  es alcoholo o haloalcoholo,  
 $R_c^7$  es haloalcoholo, y

25  $R_a^5$  es como se ha definido antes, y  
 $R^1$  es como se ha definido antes.

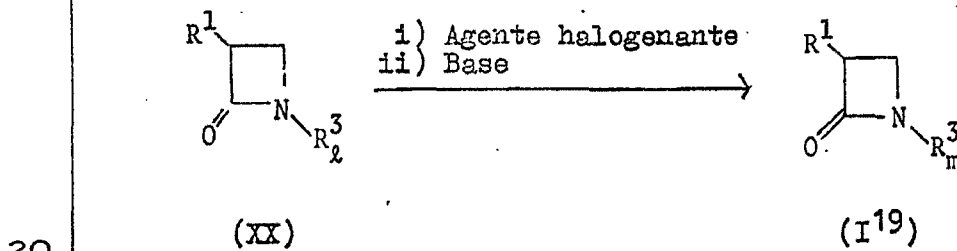
1 (18) Procedimiento 18



donde  $R_k^3$  es un grupo de fórmula  $-C=C(R_d^6)(R_d^7)$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad R_a^5$

10 donde  $R_d^6$  es alcohol o tioalcohol heterocíclico,  
 $R_d^7$  es tioalcohol heterocíclico, y  
 $R_a^5$  es como se ha definido antes, y  
 $R^1$  y  $R_j^3$  son como se han definido antes.

15 (19) Procedimiento 19

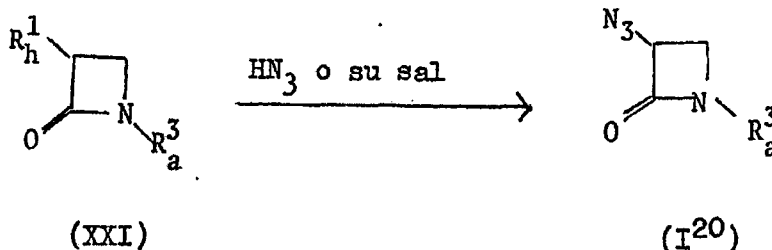


donde  $R_l^3$  es un grupo de fórmula  $-CHCH_2-R_a^8$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad R_a^5$

donde  $R_a^5$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes,

25  $R_m^3$  es un grupo de fórmula  $-C=CH-R_a^8$   
 $\quad \quad \quad |$   
 $\quad \quad \quad R_a^5$

donde  $R_a^5$  y  $R_a^8$  son como se han definido antes, y  
 $R^1$  es como se ha definido antes.

1 (20) Procedimiento 20

donde  $R_h^1$  es halógeno, y  $R_a^3$  es como se ha definido antes.

Con respecto a los Procedimientos (I) a (20) anteriores, han de indicarse los puntos siguientes.

- 10
1. En las fórmulas anteriores ha de advertirse que cada grupo de  $R_a^6$  y  $R_a^7$ ,  $R_b^6$  y  $R_b^7$ ,  $R_c^6$  y  $R_c^7$ ,  $R_d^6$  y  $R_d^7$ , y  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , están unidos al mismo átomo de carbono.
  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.
  3. Hay que advertir que los compuestos objetos (I) que pueden prepararse por los Procedimientos ilustrados anteriormente pueden incluir su derivado o sal farmacéuticamente aceptable en las funciones carboxilo y amino.
- 15
- 20

Los ejemplos de los derivados del grupo carboxilo incluyen las amidas de ácido, los ésteres, el nitrilo y similares, de los que son ejemplos adecuados los que siguen.

- 25
- 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 ácido, N-etil-N-metilamida de ácido, etc), N-fenilamida de ácido, amida de ácido con pirazol, imidazol o 4-alcoholimidazol, y si-
- 30

1 milares.

b) Los ésteres incluyen: ésteres de sililo, ésteres alifáticos, ésteres que contienen un grupo aromático o heterocíclico, y ésteres con un compuesto N-hidroxilado.

5 Los ésteres de sililo adecuados incluyen los ésteres de trialcóhilsililo (por ej. trimetilsililo, trietilsililo, etc.) y similares.

Ejemplos adecuados de ésteres alifáticos comprenden:

10 los ésteres alifáticos saturados o insaturados, cíclicos o acíclicos, de los que los ésteres acíclicos pueden ser ramificados tales como los ésteres de alcohilo (por ej. de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, octilo, nonilo, undecilo, etc.); los ésteres de alqueni-  
15 lo (por ej. de vinilo, 1-propenilo, alilo, 3-butenilo, etc); ésteres de alquinilo (por ej. de 3-butinilo, 4-pentinilo, etc); ésteres de cicloalcohilo (por ej. ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc); y similares.

Ejemplos adecuados de los ésteres que contienen un anillo aromático incluyen, por ejemplo, los ésteres de arilo (por ej. fenilo, toluilo, xililo, naftilo, indanilo, dihidroantrilo, etc); los ésteres de aralcohilo (por ej. bencilo, fenetilo, etc); los ésteres de ariloxialcohilo (por  
20 ej. fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, etc); los ésteres de ariltioalcohilo (por ej. feniltiomethyl, feniltioetilo, feniltiopropilo, etc); los ésteres de arenosulfinilalcohilo (por ej. bencenosulfinilmetilo, bencenosulfiniletilo, etc.); ésteres de aroilalcohilo (por ej. de fenacilo, toluo-  
25 letilo, etc); y similares.

30 Ejemplos adecuados de ésteres que contienen un

1 anillo heterocíclico incluyen: ésteres heterocíclicos, ésteres de heterociclo-alcoholo, etc, en los que el éster heterocíclico adecuado incluye los ésteres de un grupo heterocíclico saturado o insaturado, monocíclico o de anillos condensados, de 3 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos  
5 tales como oxígeno, azufre y nitrógeno (por ej. piridilo, piperidinilo, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiraniolo, quinolefílo, pirazolilo, etc), y similares, y los ésteres de alcoholo-heterocíclico adecuados incluyen, por ejemplo, los ésteres antes citados de grupo alcoholo sustituido por un grupo  
10 heterocíclico (por ej. metilo, etilo, propilo, etc), y similares.

Ejemplos adecuados de ésteres con un compuesto N-hidroxiado incluyen los ésteres con N,N-dialcoholhidroxilamina (por ej. N,N-dimetilhidroxilamina, N,N-dietilhidroxilamina, N,N-dipropilhidroxilamina, etc.), ésteres con aldoxima o cetoxima (por ej. propanaloxima, butanaloxima, acetoxima, etc.), ésteres con N-hidroxiimida (por ej. N-hidroxi-ftalimida, N-hidroxisuccinimida, etc.) y similares.

20 En los ésteres de sililo, los ésteres alifáticos, los ésteres que contienen un anillo aromático o heterocíclico y los ésteres con un compuesto N-hidroxiado citados antes, el resto de estos ésteres puede tener opcionalmente uno o más sustituyentes apropiados, tales como alcoholo (por ej.  
25 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), alcanoiloxi (por ej. acetoxi, propioniloxi, pivaloiloxi, etc), alcoholtilio (por ej. metiltio, etiltio, propiltio, etc.), alcanosulfínilo (por ej. metano-

30

1 sulfinilo, etanosulfinilo, propanosulfinilo, etc.), alcanosulfonilo (por ej. mesilo, etanosulfonilo, etc), fenilazo, halógeno (por ej. cloro, bromo, flúor, etc), ciano, nitro, etc.

5 Más concretamente, los ejemplos de éstos están ilustrados por los ésteres de mono (ó di ó tri)haloalcoholo, (por ej. clorometilo, bromometilo, diclorometilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, etc), ésteres de cianalcoholo (por ej. cianometilo, cianoetilo, 10 etc), ésteres de mono (ó di, tri, tetra ó penta)halofenilo (por ej. 4-clorofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, pentaclorofenilo, etc), ésteres de alcoholo sustituido por cicloalcoholo (por ej. 1-ciclopropiletilo, etc), y similares.

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

Ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable en el carboxilo es una sal con una base tal como una base inorgánica, es decir una sal de metal alcalino (por ej. sal de 20 sodio, sal de potasio, etc), una sal de metal alcalinotérreo (por ej. una sal de calcio, una sal de magnesio, etc), sal de amonio, una base orgánica (por ej. metilamina, trimetilamina, trietilamina, dicitclohexilamina, piridina, etanolamina, dietanolamina, N,N-dimetilanilina, etc), un aminoácido (por 25 ej. glicina, alanina, serina, ácido aspártico, arginina, lisina, etc), y similares.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en el amino es una sal con un ácido, tal como un ácido inorgánico (por ej. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido 30

1 sulfúrico, etc), un ácido orgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc), y similares.

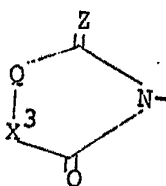
5 Explicación detallada de diversos sustituyentes.

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

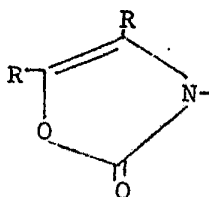
1) Amino sustituido, ( $R^1$ ).

10 Los grupos amino sustituidos incluyen acilamino, aralcoholamino, dialcoholaminometilenamino, aralcoholidenamino y similares, y se ilustran más concretamente a continuación.

Acilamino incluye un acilamino tal como acilamino alifático, un acilamino aromático, un acilamino aralifático, un acilamino heterocíclico y un acilamino alifático heterocíclico, y un acilamino representado por la fórmula:



donde Q es oxi o metileno sustituido por arilo,  $X^3$  es carbonilo o imino, y Z es oxo o metileno sustituido, siendo el sustituyente arilo, o un grupo heterocíclico, ó



30 donde R es arilo (por ej. fenilo, toluilo, xililo, naftilo, etc.)

1 a) Resto de acilo del acilamino.

En los acilamino anteriores, ha de entenderse que el resto de acilo se deriva de un ácido carboxílico orgánico, sulfónico orgánico, y fosfórico orgánico, y, con más de  
5 talle, dicho resto de acilo puede ser un grupo acilo alifático, aromático, aralifático, heterocíclico o heterocíclico-alifático, de los que se dan ejemplos a continuación.

Acilo alifático, tal como:

alcanoílo (por ej. formilo, acetilo, propionilo,  
10 butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, lauroílo, palmitoílo, etc.);

alquenoílo (por ej. acrilóilo, metacrilóilo, crotonoílo, isocrotonoílo, etc.),

alcoholoxalilo (por ej. metiloxalilo, etiloxalilo,  
15 propiloxalilo, isopropiloxalilo, etc.),

alcanosulfonilo (por ej. mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo, etc),

alquenosulfonilo (por ej. etilensulfonilo, propenosulfonilo, etc.),

20 alcoxicarbonilo (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, etc),

dialcoholfosforilo (por ej. dimetilfosforilo, dietilfosforilo, diisopropilfosforilo, etc.), y similares.

25 Acilo aromático, tal como:

aróilo (por ej. benzoílo, toluoílo, xiloílo, naftoílo, ftaloílo, etc),

ariloxialilo (por ej. feniloxalilo, toluiloxalilo, naftiloxalilo, etc),

30 arenosulfonilo (por ej. bencenosulfonilo, toluen-

1 sulfonilo, xilensulfonilo, naftalensulfonilo, etc),  
diarilfosforilo (por ej. difenilfosforilo, etc); y  
similares.

Acilo aralifático, tal como:

5 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, toluilva-  
10 lerilo, naftilvalerilo, difenilacetilo, difenilpropionilo,  
etc),

aralcoholoxalilo (por ej. benciloxalilo, fenetilo-  
xalilo, fenilpropiloxalilo, etc),

15 aralcanosulfonilo (por ej. fenilmesilo, toluilmesi-  
lo, naftilmesilo, feniletanosulfonilo, naftiletanosulfonilo,  
fenilpropanosulfonilo, fenilbutanosulfonilo, etc),

aralquenosulfonilo (por ej. feniletilensulfonilo,  
toluiletilensulfonilo, naftiletilensulfonilo, fenilpropensul-  
fonilo, naftilpropensulfonilo, fenilbutensulfonilo, etc),

20 aralcoxicarbonilo (por ej. benciloxicarbonilo, fe-  
netiloxicarbonilo, fenilpropoxicarbonilo, difenilmetoxicar-  
bonilo, etc),

diaralcoholfosforilo (por ej. dibencilfosforilo,  
etc), y similares.

25 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 azu-  
fre (por ej. aziridincarbonilo, azetidincarbonilo, pirrolcar-  
30 bonilo, 2H-pirrolcarbonilo, imidazolcarbonilo, pirazolcarbo-

1 nilo, piridincarbonilo, pirazincarbonilo, piperidincarboni-  
lo, piperazincarbonilo, pirimidincarbonilo, piridazincarboni-  
lo, triazolcarbonilo, tiazolincarbonilo, triazincarbonilo,  
pirrolidincarbonilo, imidazolidincarbonilo, oxirancarbonilo,  
5 furóilo, pirancarbonilo, tenóilo, morfolincarbonilo, furazan  
carbonilo, oxazolcarbonilo, isoxazolcarbonilo, tiazolcarbo-  
nilo, tiadiazolcarbonilo, oxadiazolcarbonilo, indolcarbonilo,  
3H-indolcarbonilo, isoindolcarbonilo, indolizincarbonilo,  
1H-indazolcarbonilo, purincarbonilo, benzimidazolcarbonilo,  
10 benzotriazolcarbonilo, quinoleincarbonilo, isoquinoleincar-  
bonilo, naftiridincarbonilo, quinoxalincarbonilo, quinazolin  
carbonilo, benzofurancarbonilo, cromencarbonilo, isobenzofu  
rancarbonilo, benzotiofencarbonilo, xantencarbonilo, benzo-  
xazolcarbonilo, benzisoxazolcarbonilo, benzotiazolcarbonilo,  
15 etc.),

heterociclo-oxalilo (por ej. tieniloxalilo, furilo  
xalilo, piridiloxalilo, puriniloxalilo, tetrazoliloxalilo,  
etc.), y similares.

Heterociclo-acilo alifático, tal como:

20 heterociclo-alcanoílo (por ej. tienilacetilo, furil  
acetilo, piridilacetilo, (piridil-1-óxido)acetilo, pirroli-  
lacetilo, imidazolilacetilo, pirazolilacetilo, triazolilace-  
tilo, tetrazolilacetilo, oxazolilacetilo, oxadiazolilacetilo,  
tiazolilacetilo, tiazolinilacetilo, tiadiazolilacetilo, mor-  
folinilacetilo, piranilacetilo, pirrolidinilacetilo, pirroli-  
25 nilacetilo, tienilpropionilo, furilpropionilo, piridilpropio-  
nilo, imidazolilpropionilo, oxazolilpropionilo, oxadiazolil-  
propionilo, tiazolilpropionilo, tiadiazolilpropionilo; ben-  
zotienilacetilo, benzoxadiazolilacetilo, benzotiazolilaceti-  
30 lo, benzoxazolilacetilo, benzisoxazolilacetilo, benzotriazo-

1 lilacetilo, indolilacetilo, purinilacetilo, purinilpropioni-  
lo, indolilpropionilo, etc.);

heterociclo-alcoholoxalilo (por ej. teniloxalilo,  
furfuriloxalilo, piridilmetiloxalilo, tetrazolilmetiloxali-  
5 lo, tiadiazolilmetiloxalilo, etc.).

1 / En el resto de acilo ilustrado anteriormente, el  
resto de hidrocarburo alifático, el resto de hidrocarburo  
aromático y el resto heterocíclico del acilo según se ha  
ilustrado antes, pueden tener uno o más sustituyentes adecua-  
10 dos, tales como alcoholo (por ej. metilo, etilo, propilo,  
isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopen-  
tilo, neopentilo, terc-pentilo, etc.), alqueno (por ej.  
vinilo, 1-propeno, alilo, isopropeno, buteno, etc.),  
arilo (por ej. fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, naftilo,  
15 metilnaftilo, etc.), mono- o dialcoholamino (por ej. metila-  
mino, etilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino,  
dietilamino, etc.), arilamino (por ej. anilino, toluidino,  
xilidino, naftilamino, etc.), aralcoholamino (por ej. benci-  
lamino, fenetilamino, difenilmetilamino, etc.), alcoxi (por  
20 ej. metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi,  
isopentiloxi, neopentiloxi, etc.), ariloxi (por ej. fenoxi,  
toluiloxi, xililoxi, naftoxi, etc.), aralcoxi (por ej. benci-  
loxi, fenetiloxi, fenilpropoxi, fenilbutoxi, difenilmetoxi,  
etc.), alcoholtilio (por ej. metiltio, etiltio, propiltio, iso-  
25 propiltio, butiltio, isobutiltio, pentiltio, isopentiltio,  
neopentiltio, etc.), ariltio (por ej. feniltio, toluiltio,  
xililtio, naftiltio, etc.), aralcoholtilio (por ej. benciltio,  
fenetiltio, fenilpropiltio, fenilbutiltio, difenilmetiltio,  
etc.), alcanosulfonamido (por ej. mesilamino, etanosulfona-  
30 mido, propanosulfonamido, etc.), alcanoilamino (por ej. for-

1 milamino, acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobu-  
tirilamino, etc), carbamoilo, N-alcoholcarbamoilo (por ej.  
N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N-propilcarbamoilo, N-  
isopropilcarbamoilo, N-butilcarbamoilo, N-isobutilcarbamoilo,  
5 lo, etc), carbazolilo, N-alcoholcarbazolilo (por ej. N-me-  
tilcarbazolilo, N-etilcarbazolilo, N-propilcarbazolilo, N-  
isopropilcarbazolilo, etc.), alcoximino (por ej. metoximi-  
no, etoximino, propoximino, etc), hidroxilo, hidroxiimino,  
carbamoilo, nitro, halógeno, sulfo, ciano, mercapto, amino,  
10 imino y sus combinaciones.

Y los restos de alcano y areno de los sustituyen-  
tes antes citados pueden tener también uno o más grupos fun-  
ciones adecuados, tales como amino, mono- o dialcoholamino  
(por ej. metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino,  
15 dimetilamino, dietilamino, etc.), hidroxilo, carboxilo, ni-  
tro, halógeno, sulfo, ciano y similares. Los grupos amino,  
imino, hidroxilo, hidroxiimino, mercapto y carboxilo de es-  
tos sustituyentes citados antes pueden estar protegidos por  
medio de grupos protectores convencionales.

20 Ejemplos adecuados de estos grupos protectores de  
amino pueden ser alcoxicarbonilo sustituido o no  
sustituido (por ej. metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propo-  
xicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, clorome-  
toxicarbonilo, bromoetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo,  
25 tricloroetoxicarbonilo, etc.), aralcoxicarbonilo sustituido  
o no sustituido (por ej. benciloxicarbonilo, fenetiloxicar-  
bonilo, difenilmetoxicarbonilo, nitrobenciloxicarbonilo, bro-  
mobenciloxicarbonilo, metoxibenciloxicarbonilo, dinitroben-  
ciloxicarbonilo, etc.), alcanoilo halogenado (por ej. tri-  
30 fluroacetilo, etc), aralcoholo sustituido o no sustituido

1 (por ej. bencilo, difenilmetilo, tritilo, bromobencilo, ni-  
trobencilo, etc), ariltio sustituido o no sustituido (por  
ej. feniltio, nitrofeniltio, dinitrofeniltio, etc), alcohi-  
lidenó sustituido o no sustituido (por ej. etileno, isopro-  
5 pilidenó, 2-carboxiisopropilidenó, etc), o su 1-alqueni-  
lo teutómero (por ej. 2-metoxicarbonil-1-metilvinilo, etc),  
aralcoholidenó (por ej. bencilidenó, salicilidenó, etc), y  
similares.

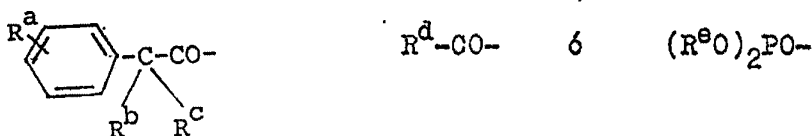
Ejemplos adecuados de grupos protectores de hidro-  
10 xilo, hidroximino y mercapto pueden ser los mismos grupos  
protectores de amino e imino citados antes, y además pueden  
ser alcanóilo sustituido o no sustituido (por ej. acetilo,  
propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, bromoacetilo,  
dicloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), aroílo sustituido  
15 o no sustituido (por ej. benzoílo, toluoílo, xiloílo, nitro-  
benzoílo, bromobenzoílo, saliciloílo, etc.), aroilmétilo  
(por ej. fenacilo, etc.) y similares.

Ejemplos adecuados del grupo protector de carboxi-  
lo pueden ser un éster, tal como un éster de sililo, éster  
20 alifático, ésteres que contienen un grupo aromático o hete-  
rocíclico, ésteres con un compuesto N-hidroxilado, y cuyos  
ejemplos concretos son los mismos dados en la explicación  
del éster del compuesto (I), etc, citados antes.

Un ejemplo concreto preferido del resto de acilo  
25 así explicado anteriormente puede ser bromoacetilo, diclo-  
roacetilo, glicoloílo, glicilo, fenilglicoloílo, fenilglici-  
lo, 2-hidroximino-2-fenilacetilo, 2-hidroximino-2-(4-hi-  
droxifenil)acetilo, 4-hidroxifenilglicilo, N-(2,2,2-tricloro-  
roetoxicarbonil)-fenilglicilo, N-benciloxicarbonilpiranil-  
glicilo, 3,5-dinitrobenzoílo, azidoacetilo, 3-amino-3-fenil-  
30

1 propionilo, 2-bromo-2-fenilacetilo, metoxiacetilo, 2-(2-amino-2-carboxietoxi)acetilo, metiltioacetilo, 2-(2-amino-2-carboxietiltio)acetilo, fenoxiacetilo, naftoxiacetilo, feniltioacetilo, metoxibenzoílo, 4-metoxifeniloxalilo, 4-hidroxi  
 5 feniloxalilo, 5-metilisoxazolcarbonilo, 2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetilo, 2-hidroxiimino-2-(4-metoxifenil)acetilo, 2-(3-mesilaminofenil)glicilo, cianoacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)acetilo, 2-(2-imino-4-tiazolil-4-il)acetilo, 2-hidroxiimino-2- $\lceil$ 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxi-  
 10 carbonilpropoxi)fenil $\rceil$ acetilo, 2-hidroxiimino-2- $\lceil$ 4-(3-ftalimido-3-metoxi-carbonilpropoxi)fenil $\rceil$ acetilo, 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)-fenilglioxiloílo, 4-(3-ftalimido-3-metoxicarbonilpropoxi)fenilglioxiloílo, 2-benzoiloxiimino-2- $\lceil$ 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenil $\rceil$ acetilo, 4- $\lceil$ 3-(4-metoxibenciloxi-carbonil)-3-terc-butoxicarbonilamino $\rceil$ fenilglioxiloílo, 2-  
 15  $\lceil$ 3-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenil $\rceil$ -2-hidroxiiminoacetilo, 3-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenilglioxiloílo, y similares.

Más particularmente, ejemplos adecuados del acilo  
 20 antes citado pueden ser ftalimido o un grupo de fórmula



25 donde  $\text{R}^a$  es hidrógeno ó alcoxi, que puede estar sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de amino y carboxilo,

$\text{R}^b$  es hidrógeno o amino y  $\text{R}^c$  es hidrógeno, o bien

$\text{R}^b$  y  $\text{R}^c$  están unidos entre sí formando oxo o hidroxii-  
 30 mino,

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

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

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

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

20 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  $R^d$ .

25 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 en el punto 1)-a).

b) Resto de aralcoholo de aralcoholamino:

30 Como ejemplos adecuados del resto de aralcoholo

1 del aralcoholamino pueden citarse el bencilo, difenilmetilo,  
trinitilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, 4-metilbenci-  
lo, 3,4-dimetilbencilo, 4-metilfenetilo, naftilmetilo, y si-  
milares, que opcionalmente pueden tener al menos un sustituy-  
5 yente 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)-a).

c) Dialcoholamino-metilenamino.

En el dialcoholamino-metilenamino, como ejemplos  
10 adecuados del resto de dialcoholamino pueden citarse N,N-  
dialcoholamino (por ej. dimetilamino, dietilamino, dipropi-  
lamino, di-isopropilamino, dibutilamino, dihexilamino, N-me-  
til-N-etilamino, N-propil-N-pentilamino, N-etil-N-hexilami-  
no, etc), polimetilenamino (por ej. etilenamino, trimetile-  
15 namino, tetrametilenamino, pentametilenamino, hexametilena-  
mino, heptametilenamino, octametilenamino, etc.), y simila-  
res.

d) Aralcoholidenamino.

En el aralcoholidenamino, como ejemplos adecuados  
20 del resto de aralcoholideno pueden citarse el bencilideno,  
toluilmetileno, xililmetileno, naftilmetileno, etc), que op-  
cionalmente pueden tener al menos un sustituyente adecuado,  
del que los ejemplos adecuados pueden ser los mismos que  
los dados en la explicación de los sustituyentes de acilami-  
no citados en el punto 1)-a).

25 2) Resto de acilo del acilamino ( $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1d}$ ,  
 $R^{1f}$  y  $R^{1g}$ ):

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

1 de acilamino en el punto 1)-a).

3) Hidroxilo sustituido ( $R^1$ ,  $R^{1'}$ ):

El hidroxilo sustituido incluye alcoxilo, aralco-  
xilo, ariloxilo, aciloxilo y similares, y se ilustra más con-  
cretamente en lo que sigue.

a) alcoxi:

En el alcoxi anterior, ha de entenderse que el res-  
to de alcoholo del alcoxi puede ilustrarse por el metilo,  
etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo,  
10 terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y simi-  
lares.

b) aralcoxi:

En el aralcoxi anterior, ha de entenderse que el  
resto de aralcoholo del aralcoxi puede ser el mismo dado en  
15 el aralcoholamino citado en el punto 1)-b).

c) ariloxi:

En el ariloxi anterior, ha de entenderse que el  
resto de arilo del ariloxilo puede ilustrarse por fenilo,  
toluilo, xililo, naftilo, etc., y el anillo de areno puede  
20 estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado, de  
los que los ejemplos adecuados pueden ser los mismos dados  
en cuanto al sustituyente del acilamino citado en el punto  
1)-a).

d) aciloxi:

En el aciloxi anterior, ha de entenderse que el  
resto de acilo del aciloxi puede ser el mismo que los dados  
en el resto de acilo del acilamino citados en el punto 1)-a).

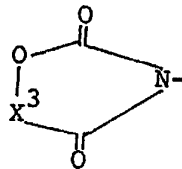
4) Halógeno ( $R^1$ ,  $R^{1'}$ ,  $R^{1e}$ ,  $R^{1h}$  y  $R^{2g}$ ):

Como ejemplos de halógeno adecuado pueden citarse  
30 el flúor, cloro, bromo, yodo y similares.

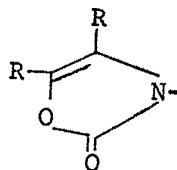
1 5) Amino protegido ( $R^{1'}$  y  $R^{1a}$ ):

En cuanto al amino protegido anterior, los ejemplos del grupo protector pueden ser acilo, tal como alcóxicarbonilo, dialcoholfosforilo, aralcoxicarbonilo, diaralcoholfosforilo, aralcoholamino y similares, de los que los ejemplos concretos son los mismos que los dados en la explicación del acilamino citados en el punto 1)-a), y, como ejemplos adicionales de dicho amino protegido, también son ejemplos los grupos específicos representados por la fórmula

10



15 donde  $X^3$  es carbonilo o imino (es decir 2,4,5-trioxo-oxazolidin-3-ilo y 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-4-ilo), 6



20 donde R son individualmente arilo, de los que son ejemplos adecuados los dados en la explicación de la definición de arilo citada en el punto 1)-a).

6) Dialcoholamino-metilenamino ( $R^{1c}$ ):

25 Hay que entender que los ejemplos adecuados del resto de dialcoholamino del grupo anterior pueden ser los mismos que los dados en el resto de dialcoholamino citados en el punto 1)-c).

7) Aralcoholidenamino ( $R^{1c}$ ):

30 Ha de entenderse que los ejemplos adecuados del resto de aralcoholideno del grupo anterior pueden ser los

1 mismos que los dados en el resto de aralcoholideno citados en el punto 1)-d).

8) Resto de aralcoholo del aralcoholamino ( $R^{1e}$ ), aralcoximino metil ( $R^2$ ), aralcoholitio ( $R^{2f}$ ), y aralcoholo  
5 ( $R^4$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$ ,  $R^{4d}$ ,  $R^{4e}$ ,  $R^{4g}$  y  $R^{11}$ ):

Ha de entenderse que los ejemplos adecuados del aralcoholo o el resto de aralcoholo de los grupos anteriores pueden ser los mismos que los dados en el resto de aralcoholo del aralcoholamino citados en el punto 1)-b).

10 9) Amino protegido, hidroxilo protegido y carboxilo protegido ( $R^{1f}$  y  $R^{4d}$ ):

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  
15 1)-a), respectivamente.

10) Arilo ( $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4g}$ ,  $R^{10}$  y  $R^{14}$ ) y resto de arilo del ariltio ( $R^{2f}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$  y  $R^{8a}$ ) y ariltioalcoholo ( $R^4$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{4g}$ ):

20 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 de acilamino citados en el punto 1)-a), y además alcanosulfonamido  
25 N-sustituído o no sustituído, tal como alcanosulfonamido (por ej. mesilamino, etanosulfonamido, propanosulfonamido, etc), N-arilglicoxiloilalcanosulfonamido (por ej. N-fenilglicoxiloilmesilamino, N-fenilglicoxiloiletanosulfonamido, N-toluilglicoxiloilpropanosulfonamido, N-naftilglicoxiloilmesila-  
30

1 mino, etc), N-aroilaminoalcanoilalcanosulfonamido (por ej.  
N-(benzamidoacetil)mesilamino, N-(ftalimidoacetil)mesilami-  
no, N-(benzamidoacetil)etanosulfonamido, N-(ftalimidoacetil)  
propanosulfonamido, N-(ftalimidopropionil)mesilamino, etc),  
5 aroilalcoxi (por ej. fenaciloxi, benzoiiletoxi, benzoilpropo-  
xi, toluoilmetoxi, toluoiiletoxi, xiloilmetoxi, naftoilmeto-  
xi, etc), y similares.

11) Aralquenilo ( $R^2$ ,  $R^{2a}$  y  $R^{2b}$ ):

Ejemplos adecuados de dicho aralquenilo pueden ci-  
10 tarse el estirilo, cinamilo, toluilvinilo, xililvinilo, naf-  
tilvinilo, y similares, en los que el resto de arilo puede  
estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado.

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

12) Un residuo de nucleófilo ( $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{2h}$ ):

Un residuo de un nucleófilo como  $R^2$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , y  
 $R^{2h}$  puede incluir halógeno, un radical de N-nucleófilo tal  
como un amino disustituido, azido, un radical de O-nucleófi-  
20 lo, tal como alcoxilo, ariloxilo, aralcoxilo, un radical de  
S-nucleófilo, tal como alcoholtilio, ariltio, aralcoholtilio,  
heterociclo-tio y similares, en los que el resto de arilo y  
heterociclo puede estar sustituido por al menos un sustituy-  
yente adecuado.

Ejemplos adecuados de dicho amino disustituido pue-  
den ser N,N-dialcoholilamino (por ej. N-dimetilamino, N-etil-  
-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N,N-dietilamino, N-  
-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilami-  
no, etc.); N-alcohol-N-arilamino (por ej. N-metilanilino,  
N-etilanilino, N-propilanilino, N-isopropilanilino, N-metil-  
30

1 toluidino, N-etiltoluidino, N-propiltoluidino, N-metilxili-  
dino, N-etilxilidino, N-metil-N-naftilamino, N-etil-N-nafti-  
lamino, N-propil-N-naftilamino, etc.); N-alcohol-N-aralcohi-  
lamino (por ej. N-bencil-N-metilamino, N-bencil-N-etilamino,  
5 N-bencil-N-propilamino, N-benzhidril-N-metilamino, N-benzhi-  
dril-N-etilamino, etc), y similares.

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

Ejemplos adecuados del resto de alcohol del alco-  
10 xi y el alcoholtio pueden ser los mismos que los dados en la  
explicación del resto de alcohol del alcoxi citados en el  
punto 3)-a).

Ejemplos adecuados del resto de aralcohol del  
aralcoxi y el aralcoholtio pueden ser los mismos que los da-  
15 dos en la explicación del resto de aralcohol del aralcohi-  
lamino citados en el punto 1)-b).

Ejemplos adecuados del resto de arilo del ariloxi  
y el ariltio pueden ser los mismos que los dados en la expli-  
cación del resto de arilo del ariloxi citados en el punto  
20 3)-c).

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)-a).

25 13) Grupo heterocíclico ( $R^4$ ,  $R^4_b$ ,  $R^4_c$  y  $R^4_g$ ) y res-  
to heterocíclico del heterociclo-tio ( $R^2_f$ ) y el heterociclo-  
tioalcohol ( $R^6$ ,  $R^6_a$ ,  $R^6_b$ ,  $R^6_c$ ,  $R^7$ ,  $R^7_a$ ,  $R^7_b$  y  $R^7_d$ ):

Ha de entenderse que los ejemplos adecuados del  
grupo heterocíclico y el resto heterocíclico pueden ser los  
30 grupos heterocíclicos correspondientes a los dados en la ex-

1 plicación de los ejemplos de acilo heterocíclico y acilamino  
citados en el punto 1)-a).

14) Alcohilo ( $R^{5b}$ ,  $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$ ) y  
el resto de alcohilo del alcohiltio ( $R^{2f}$ ), ariltioalcohilo  
5 ( $R^4$ ,  $R^{4b}$ ,  $R^{4c}$  y  $R^{4g}$ ) y el heterociclo-tioalcohilo ( $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  
 $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  y  $R^{7d}$ ):

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

El sustituyente adecuado puede ser el mismo que  
los dados en la explicación de los sustituyentes del acila-  
mino citados en el punto 1)-a).

15 15) Un radical orgánico que lleva un grupo carboxi-  
lo ( $R^3$ ):

Ha de entenderse que "radical orgánico que lleva  
el grupo carboxilo" incluye:

un radical de hidrocarburo aromático que lleva  
20 siempre el grupo carboxilo;

un radical de hidrocarburo alifático que lleva  
siempre el grupo carboxilo;

un radical de hidrocarburo aromático alifático, en  
el que el radical de hidrocarburo alifático lleva siempre el  
25 grupo carboxilo;

en cada grupo de los cuales el resto de hidrocar-  
buro alifático puede estar sustituido con al menos otro sus-  
tituyente adecuado distinto al grupo carboxilo, y un átomo  
de carbono opcional de dicho resto de hidrocarburo alifático  
30 puede sustituirse por un heteroátomo, y el resto aromático

1 puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado.

Ejemplos adecuados de los radicales indicados antes se explicarán a continuación con más detalle.

5 a) Con respecto al radical de hidrocarburo aromático que lleva siempre el grupo carboxilo, el resto de hidrocarburo aromático del mismo incluye el grupo arilo, cuyos ejemplos son fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, naftilo y similares, y dicho resto de hidrocarburo aromático puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado tal como se indica más adelante.

10 b) Con respecto al radical de hidrocarburo alifático que lleva siempre el grupo carboxilo, en el que un átomo de carbono opcional puede estar sustituido por un heteroátomo tal como oxígeno, azufre y nitrógeno, los ejemplos del resto de hidrocarburo alifático del mismo incluyen el alcohol (por ej. metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, etc); alqueni-  
15 lo (por ej. vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, 1- ó 2-metilpropenilo, pentenilo, etc);  
20

alquinilo (por ej. etinilo, propinilo, butinilo, 1- ó 2-metilpropinilo, pentinilo, etc).

Alcoxialcoholo (por ej. metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etc).

25 Alcoxialqueni-  
nilo, etc).

Alcoxialquinilo (por ej. metoxietinilo, etoxipropinilo, etc.).

30 Alcohilticoalcoholo (por ej. metiltiommetilo, etiltiommetilo, etiltioetilo, etc).

1 Alcohiltioalquenilo (por ej. metiltiovinilo, metil-  
tíopropinilo, etiltíopropinilo, etc), y  
alcohiltioalquinilo (por ej. metiltioetinilo, me-  
tíltiopropinilo, etc.).

5 El resto de hidrocarburo alifático citado que in-  
cluye alcoholo, alquenilo y alquinilo, puede estar sustitui-  
do por al menos un sustituyente adecuado tal como se muestra  
más adelante, y ha de entenderse que el número de carbonos  
de dicho resto de hidrocarburo alifático es de hasta 5, y  
10 preferiblemente 1-4, y más preferiblemente 1-3.

c) Con respecto al radical de hidrocarburo aromá-  
tico-alifático en el que el resto de hidrocarburo alifático  
lleva siempre el grupo carboxilo, su resto de hidrocarburo  
aromático-alifático incluye un resto de hidrocarburo alifá-  
15 tico sustituido por carbociclo aromático y un resto de hidro-  
carburo alifático sustituido por heterociclo aromático, y  
los ejemplos del resto de hidrocarburo alifático son los mis-  
mos que los ilustrados anteriormente (es decir alcoholo, al-  
quenilo y alquinilo) en los que un átomo de carbono opcional  
20 puede estar sustituido por un heteroátomo tal como oxígeno,  
azufre y nitrógeno; los detalles particulares de estos gru-  
pos se explican con más detalle a continuación.

1) Radical de hidrocarburo alifático sustituido  
por carbociclo aromático; en el que el resto de hidrocarburo  
25 alifático lleva siempre el carboxilo:

En este radical, el resto de hidrocarburo sustitui-  
do por carbociclo aromático incluye un resto de hidrocarburo  
aril-alifático, donde los ejemplos del resto de arilo y  
el resto de hidrocarburo alifático se ilustran más arriba,  
30 y los ejemplos adecuados de los mismos se dan a continuación:

1 aralcoholo (por ej. bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, fenil-  
propilo, fenilbutilo, fenilpentilo, toluilmetilo, toluileti-  
lo, toluilpropilo, xililmetilo, xililetilo, xililpropilo,  
mesitilmetilo, mesitiletilo, mesitilpropilo, naftilmetilo,  
5 naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, difenilmetilo, di-  
feniletilo, difenilpropilo, etc); aralquenilo (por ej. esti-  
rilo, cinamilo, fenilbutenilo, fenilpentenilo, toluilvinilo,  
toluilpropenilo, toluilbutenilo, xililvinilo, xililpropeni-  
lo, mesitilvinilo, naftilvinilo, naftilpropenilo, etc); y  
10 similares.

En los anteriores ejemplos del resto de hidrocar-  
buro aromático-alifático, un átomo de carbono opcional del  
resto de hidrocarburo alifático puede estar sustituido por  
un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre, etc., y sus ejem-  
15 plos son los siguientes:

ariloxialcoholo (por ej. fenoximetilo, fenoxieti-  
lo, toluiloximetilo, naftoxietilo, etc);

alcoxialcoholo sustituido por arilo (por ej.  $\alpha$ -me-  
toxibencilo,  $\alpha$ - ó  $\beta$ - metoxifenetilo,  $\alpha$ - ó  $\beta$ -etoxifenetilo,  
20  $\alpha$ - ó  $\beta$ -propoxifenetilo,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -metoxifenilpropilo,  $\alpha$ -,  
 $\beta$ - ó  $\gamma$ -etoxifenilpropilo, etc);

ariloxialquenilo (por ej. fenoxivinilo, fenoxipro-  
penilo, naftoxipropenilo, etc);

alcoxialquenilo sustituido por arilo (por ej.  $\alpha$ -  
25 ó  $\beta$ -metoxiestirilo,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  $\gamma$ -metoxicinamilo,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ó  
 $\gamma$ -etoxinamilo, etc);

ariltioalcoholo (por ej. feniltiometilo, feniltio-  
etilo, feniltiopropilo, feniltiobutilo, toluiltiometilo, to-  
luiltioetilo, xililtioetilo, xililtiopropilo, mexitiltiobu-  
30 tilo, naftiltiometilo, naftiltioetilo, naftiltiopropilo, etc);

1 ariltioalquenilo (por ej. feniltiovinilo, feniltio  
propenilo, feniltiobutenilo, toluiltiovinilo, xililtiopropeno-  
nilo, naftiltiovinilo, naftiltiopropenilo, etc.), y simila-  
res.

5 ii) Radical de hidrocarburo alifático sustituido  
por heterociclo aromático, en el que el resto de hidrocarburo  
alifático lleva siempre el carboxilo:

En este radical, el resto alifático sustituido por  
heterociclo aromático, resto de hidrocarburo alifático sus-  
10 tituido por heterociclo, incluyendo más particularmente un  
resto alifático sustituido por heterociclo monocíclico (pre-  
feriblemente de 5 a 6 miembros), y resto de hidrocarburo  
alifático sustituido por heterociclo de varios ciclos con-  
densados (preferiblemente de 9 a 10 miembros), conteniendo  
15 dicho heterociclo al menos un heteroátomo seleccionado de  
nitrógeno, oxígeno y azufre, y a continuación se dan ejem-  
plos adecuados de los mismos:

heterociclo-alcoholo, tal como tienilalcoholo (por  
ej. tienilmetilo, tieniletilo, tienilpropilo, tienilbutilo,  
20 ditienilpropilo, etc); furilalcoholo (por ej. furilmetilo,  
furiletilo, furilpropilo, difurilbutilo, etc); piridilalco-  
hilo (por ej. piridilmetilo, piridiletilo, piridilpropilo,  
etc); pirrolilalcoholo (por ej. pirrolilmetilo, pirrolileti-  
lo, etc), pirazinilalcoholo (por ej. pirazinilmetilo, pira-  
ziniletilo, etc), imidazolilalcoholo (por ej. imidazolilme-  
25 tilo, imidazoliletilo, etc), pirimidinilalcoholo (por ej.  
pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, etc); tiazolilalcoholo  
(por ej. tiazolilmetilo, tiazoliletilo, etc); oxazolilalco-  
hilo (por ej. oxazolilmetilo, oxazoliletilo, etc); tiadiazolilalcoholo  
30 (por ej. tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo,

1 etc); oxadiazolilalcoholo (por ej. oxadiazolilmetilo, oxa-  
diazoliletilo, etc.); isoxazolilalcoholo (por ej. isoxazo-  
lilmetilo, isoxazoliletilo, etc.); isotiazolilalcoholo (por  
5 ej. isotiazolilmetilo, isotiazoliletilo, etc); triazolilal-  
coholo (por ej. triazolilmetilo, triazoliletilo, etc); te-  
trazolilalcoholo (por ej. tetrazolilmetilo, tetrazolileti-  
lo, etc); indolilalcoholo (por ej. indolilmetilo, indolile-  
tilo, etc); purinilalcoholo (por ej. purinilmetilo, purini-  
letilo, etc); benzimidazolilalcoholo (por ej. benzimidazolil  
10 metilo, benzimidazoliletilo, etc); benzotriazolilalcoholo  
(por ej. benzotriazolilmetilo, benzotriazoliletilo, etc);  
quinolilalcoholo (por ej. quinolilmetilo, quinoliletilo,  
etc); benzofurilalcoholo (por ej. benzofurilmetilo, benzo-  
furiletilo, etc); benzotienilalcoholo (por ej. benzotienil-  
15 metilo, benzotieniletilo, etc); benzoxazolilalcoholo (por  
ej. benzoxazolilmetilo, benzoxazoliletilo, etc).

Heterociclo-alquenilo, tal como tienilalquenilo  
(por ej. tienilvinilo, tienilpropenilo, tienilbutenilo, etc);  
furilalquenilo (por ej. furilvinilo, furilpropenilo, etc);  
20 piridilalquenilo (por ej. piridilvinilo, piridilpropenilo,  
etc); isoxazolilalquenilo (por ej. isoxazolilvinilo, isoxa-  
zolilpropenilo, etc); isotiazolilalquenilo (por ej. isotia-  
zolilvinilo, isotiazolilpropenilo, etc); oxazolilalquenilo  
(por ej. oxazolilvinilo, oxazolilpropenilo, etc); oxadiazolilalquenilo  
25 (por ej. oxadiazolilvinilo, oxadiazolilpropeni-  
lo, etc.); tiazolilalquenilo (por ej. tiazolilvinilo, tiazolil-  
lilbutenilo, etc); tiadiazolilalquenilo (por ej. tiadiazolil-  
lilpropenilo, tiadiazolilbutenilo, etc); y similares.

En el anterior resto de hidrocarburo alifático  
aromático (incluyendo carbociclo aromático y heterociclo  
30

1 aromático) explicado antes, cada uno de los restos aromáti-  
cos y restos de hidrocarburo alifático puede estar sustitui-  
do por al menos un sustituyente adecuado, tal como se mues-  
tra a continuación.

5 Y ha de advertirse además que el número de átomos  
de carbono del resto de hidrocarburo alifático es de hasta  
6, y preferiblemente 1 a 4, más preferiblemente 1 a 3, y lo  
más preferible es que sea de uno, y en el caso de que el nú-  
mero de carbonos de dicho resto de hidrocarburo alifático  
10 sea uno (lo más preferible), el radical de hidrocarburo aro-  
mático-alifático, en el que el resto de hidrocarburo alifá-  
tico lleva siempre el carboxilo, puede representarse por la  
fórmula siguiente, por conveniencia:



donde  $\text{R}^{4f}$  es un radical aromático (incluyendo carbociclo aro-  
mático y heterociclo aromático),

20  $\text{R}^{5b}$  es carboxilo o sus derivados, o alcohol o que tiene  
carboxilo o sus derivados,

donde el significado del resto aromático tiene que referirse  
a la anterior explicación, y, más preferiblemente, el radi-  
cal orgánico que lleva carboxilo, representado por la fórmu-  
la:



donde  $\text{R}^{4g}$  es hidrógeno, arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo  
o grupo heterocíclico, y

$\text{R}^{5b}$  es como se ha definido antes.

30 Los arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo adecuados

1 son, individualmente, como se han definido antes.

Como sustituyente adecuado, tal como se indica en la explicación de los radicales en a), b) y c), pueden citarse los mismos dados en la explicación de los sustituyentes de acilamino citados en el punto 1)-a). Particularmente, en cuanto a radical c) anterior, los sustituyentes preferibles son como siguen.

Como sustituyente para el resto de hidrocarburo alifático (por ej. alcoholo, etc) pueden citarse alcoxi, alcoholitio y similares.

Como sustituyente para el resto de carbociclo aromático (por ej. arilo, etc), o resto de heterociclo aromático, pueden citarse el hidroxilo, mercapto, nitro, amino, halógeno, alcoholo, alcoxi, alcoholitio, aralcoxi, aralcoholitio, alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido, aroilalcoxi y similares. Ejemplos adecuados de alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido pueden ser los mismos dados en cuanto al sustituyente de arilo en el punto 10).

16) Resto de alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido de fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido ( $R^4$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$ ):

Ha de advertirse que el alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituido adecuado puede ser el mismo que los dados para el sustituyente de arilo citado en el punto 10).

17) Resto de aroilalcoxi de fenilo que lleva aroilalcoxi ( $R^4$ ,  $R^{4b}$  y  $R^{4c}$ ):

Ha de indicarse que el aroilalcoxi adecuado puede ser el mismo que los dados en el sustituyente de arilo citado en el punto 10).

18) Resto de éster de carboxilo esterificado ( $R^5c$ ):

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

19) Derivado de carboxilo ( $R^5$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$ ):

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

10 20) Haloalcohilo ( $R^6$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^7$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$  y  $R^{7c}$ ):

15 En el grupo anterior, los ejemplos adecuados de dicho haloalcohilo pueden ser preferiblemente mono-haloalcohilo (por ej. clorometilo, bromometilo, yodometilo, 1-bromometilo, 1-bromopropilo, 1-clorobutilo, 1-yodoetilo, 1-bromohexilo, etc.).

21) Cation M orgánico o inorgánico en el grupo  $R^{3f}$ :

20 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 dicitlohexilamonio, ión piridinio, ión 2-hidroxiethylamonio, ión bis(2-hidroxiethyl)amonio, ión N,N-dimetil-N-fenilamonio, etc.).

22) Dialcoholamino ( $R^9$ ).

30 Ha de indicarse que el dialcoholamino adecuado puede ser el mismo que los dados en la explicación del resto de dialcoholamino del dialcoholamino-metilenamino citado en el punto 6).

1 23) Arilo ( $R^9$ ).

Ha de indicarse que el arilo adecuado puede ser el mismo que los dados en la explicación del resto de arilo en el aralcoholiliden-amino citado en el punto 7).

5 24) s-nucleófilo ( $R^2$ ):

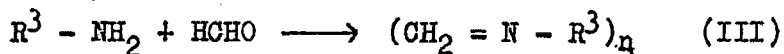
Ha de indicarse que el s-nucleófilo adecuado puede ser el mismo que los dados en el s-nucleófilo en el resto de nucleófilo citados en el punto 12).

Compuestos de partida

10 Los compuestos de partida de esta invención incluyen compuestos conocidos y compuestos nuevos, y se prepararon como sigue.

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

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



20 donde  $R^3$  y  $n$  son individualmente como se han definido anteriormente.

En esta preparación, algunos de los aminoácidos de fórmula  $R^3-NH_2$ , donde  $R^3$  es como se ha definido antes, son nuevos, y pueden prepararse individualmente por métodos convencionales de síntesis de aminoácidos.

25 En esta preparación, los aminoácidos de fórmula  $R^3-NH_2$  pueden emplearse en forma de una sal con un ácido tal como una sal con ácido inorgánico (por ej. clorhidrato, bromhidrato, etc.); una sal de ácido orgánico (por ej. formiato, acetato, p-toluensulfonato, etc.), y similares; o con una base tal como una sal de base inorgánica (por ej. sal de

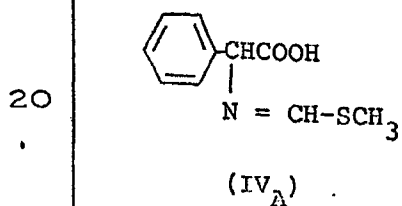
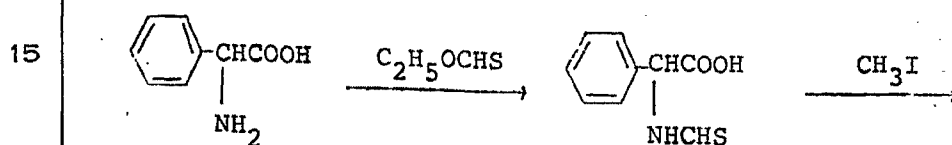
30

1 sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, etc);  
una sal de base orgánica (por ej. sal de trimetilamina, sal  
de dicitclohexilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal  
de lutidina, sal de etanolamina, sal de morfolina, etc), y  
5 similares.

La presente reacción se efectúa usualmente en un  
disolvente tal como agua, metanol, etanol, éter dietílico,  
o en cualquier disolvente que no tenga un efecto perjudicial  
en la reacción.

10 La temperatura de reacción no está limitada, pero  
la reacción se efectúa usualmente en condiciones de enfria-  
miento o calentamiento.

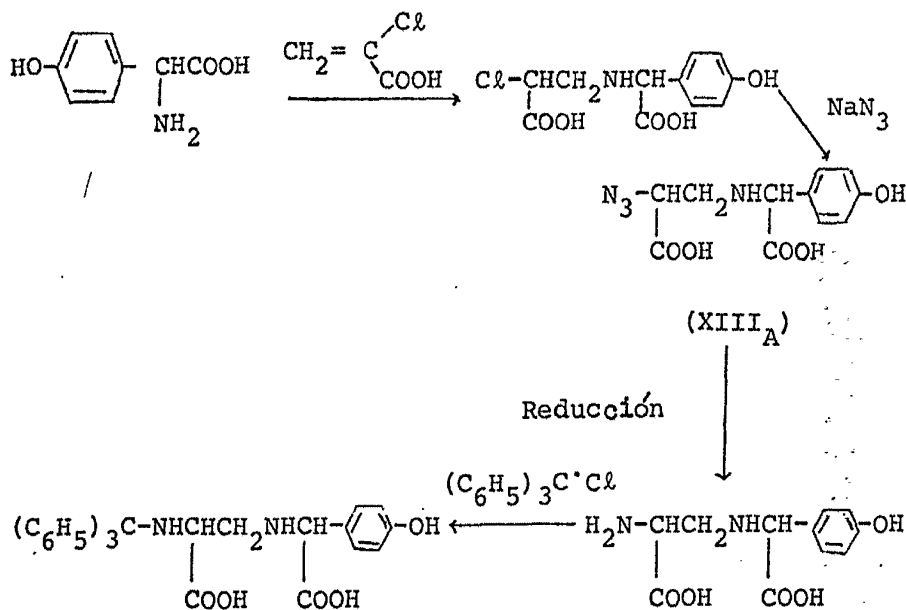
(b) Preparación del compuesto de partida (IV<sub>A</sub>):



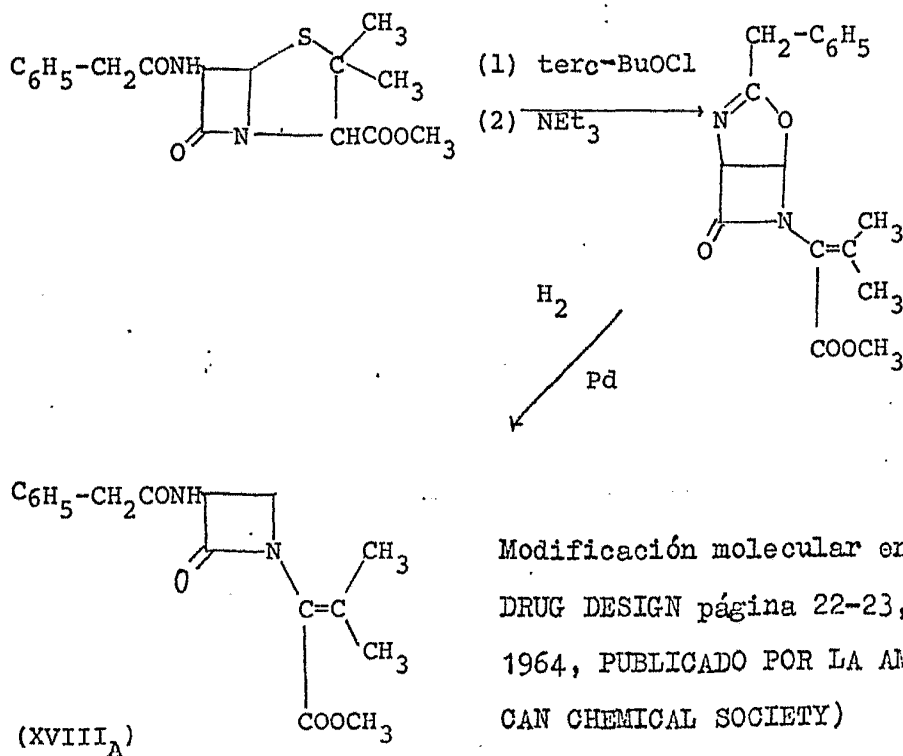
25

30

1 (c) Preparación de los compuestos de partida  
 5 (XIII<sub>A</sub>) y (XIII<sub>B</sub>)



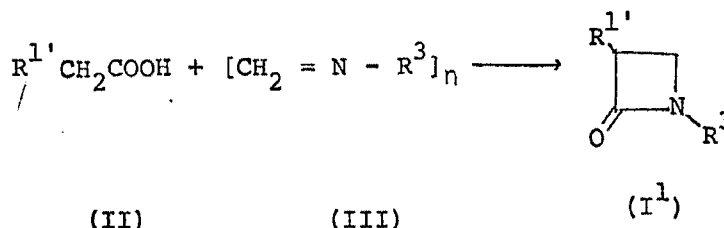
15 (d) Preparación del compuesto de partida (XVIII<sub>A</sub>):



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

1 Explicación detallada de los procedimientos de pre-  
paración de compuestos de 2-azetidiona.

(1) Procedimiento 1:



Este procedimiento se refiere a un método para pre-  
 10 parar un compuesto (I<sup>1</sup>) de 3-amino protegido-2-azetidionona,  
 haciendo reaccionar un compuesto (III) con ácido acético sus-  
 tituído en 2- (II) en presencia de ácido y base de Lewis.

Los derivados reactivos típicos del ácido acético  
 sustituído (II) incluyen el anhídrido del ácido, el éster,  
 15 halogenuro de ácido, amida, azida, y similar. i) El anhídri-  
 do de ácido puede ser un anhídrido mixto con un ácido tal  
 como el ácido dialcohol-fosfórico, ácido aril- ó diaril-fos-  
 fórico, ácido diaralcohol-fosfórico, ácido halofosfórico,  
 ácido dialcohol-fosforoso, ácido sulfúrico, ácido alcohol-  
 20 -carbónico, ácido carboxílico alifático, ácido carboxílico  
 aromático, o el anhídrido de ácido simétrico, y, preferible-  
 mente, con un ácido tal como el ácido dietilfosfórico, áci-  
 do difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido etilcar-  
 bónico, ácido terc-butilcarbónico, ácido tricloroetil carbó-  
 25 nico, ácido piválico, ácido tricloroacético, ácido trifluo-  
 roacético, ácido benzoico, y similares. ii) El éster adecua-  
 do puede ser un éster activado convencional, tal como un és-  
 ter de alcoholo sustituído (por ej. éster de cianometilo,  
 éster de metoximetilo, etc), éster olefínico (por ej. éster  
 30 de alilo, éster de propargilo, etc); éster de arilo susti-

1 tuído (por ej. éster de 4-nitrofenilo, éster de 2,4-dinitro  
fenilo, éster de pentaclorofenilo, etc), un éster de sililo  
(por ej. éster de trimetilsililo, dimetil-metoxi-silil-éster,  
etc), un éster con un compuesto N-hidroxilado, tal como ace  
5 toxima, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxí-  
-6-clorobenzotriazol, etc), y similares. iii) La amida de  
ácido puede ser una amida activada tal como pirazolidina, imi-  
dazolidina, 4-metilimidazolidina, y similares. iv) El halogenu-  
ro de ácido adecuado puede ser el cloruro de ácido, bromuro  
10 de ácido, y similares.

Ejemplos de ácido de Lewis incluyen un compuesto  
metálico o no metálico halogenado, de los que son ejemplos  
particularmente preferidos el trihalogenuro de boro (por ej.  
trifluoruro de boro, tricloruro de boro, tribromuro de boro  
15 etc); complejos de trihalogenuro de boro con disolvente tal  
como éter (por ej. éter dietílico, etc), alcohol (metanol,  
etc), ácido carboxílico (por ej. ácido acético, etc.), etc,  
halogenuro de aluminio (por ej. cloruro de aluminio, bromu-  
ro de aluminio, etc), halogenuro de zinc (por ej. cloruro  
20 de zinc, etc), halogenuro estánnico (por ej. cloruro estánni-  
co, etc.), halogenuro férrico (por ej. cloruro férrico, etc),  
halogenuro de titanio (por ej. cloruro de titanio, etc), te-  
trahalogenuro de silicio (por ej. tetracloruro de silicio,  
etc), halogenuro de antimonio (por ej. cloruro de antimonio,  
25 etc) y similares.

En los ejemplos de ácido de Lewis citados antes,  
se emplea preferiblemente el dietileterato de trifluoruro  
de boro en la presente invención.

Ejemplos adecuados de la base incluyen una base  
30 orgánica, tal como:

1 - en el(los) sustituyente(s) antes citado(s) del  
resto orgánico que lleva el carboxilo,  $R^3$ , del compuesto  
(III), los grupos amino, amino monosustituído (por ej. alca  
nosulfonamido, etc), mercapto y/o hidroxilo, pueden acilar-  
5 se con el compuesto (II) transformándose en el correspondien  
te grupo acilamino, N-acilamino N-monosustituído, aciltio,  
y/o aciloxilo, o este grupo amino puede transformarse en su  
sal con un ácido tal como un ácido inorgánico (por ej. áci-  
do clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, etc) y  
10 un ácido orgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético,  
ácido fumárico, ácido maleico, ácido p-toluensulfónico, etc);  
y

- los grupos protectores antes citados de los sus  
tituyentes tales como amino, amino monosustituído, mercapto,  
15 hidroxilo o carboxilo en la explicación del resto orgánico  
que lleva el grupo carboxilo,  $R^3$ , y los grupos protectores  
antedichos de los sustituyentes tales como amino, amino mo-  
nosustituído, mercapto, hidroxilo, hidroximino o carboxilo  
en el amino sustituido o hidroxilo sustituido,  $R^1$ , pueden  
20 separarse para formar el correspondiente amino, amino mono-  
sustituído, mercapto, hidroxilo, hidroximino o carboxilo  
en el compuesto ( $I^1$ ).

Ha de entenderse que la reacción secundaria cita-  
da anteriormente está incluida también en el objeto de la  
25 presente invención.

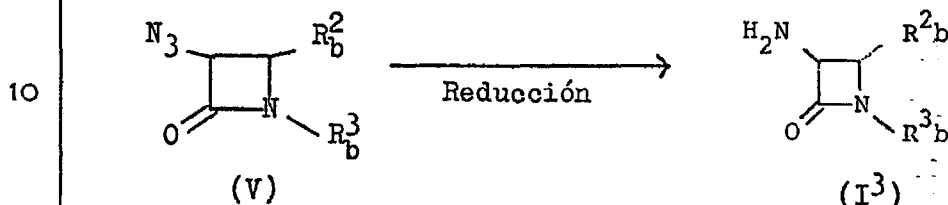
El compuesto objeto ( $I^1$ ), preparado por el proce-  
dimiento 1 de la presente invención, puede existir en forma  
de una mezcla de dos estereoisómeros, a causa del carbono  
asimétrico de la tercera posición del anillo de azetidina,  
30 y esta mezcla puede resolverse opcionalmente, si es neces-



1 sio, bicarbonato de magnesio, bicarbonato de calcio, hidró-  
xido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio,  
etc.).

Además, la reacción puede efectuarse ocasionalmen-  
5 te en presencia de un ácido de Lewis, del que son ejemplos  
adecuados los mismos que los dados en la explicación del Pro-  
cedimiento 1.

(3) Procedimiento 3:



Este procedimiento se refiere a un método para pre-  
parar un compuesto (I<sup>3</sup>) reduciendo un grupo azido de un com-  
15 puesto (V).

La reducción se efectúa de modo convencional, por  
ejemplo por reducción química y reducción catalítica.

Agentes reductores adecuados a usar en la reduc-  
ción química son un metal (por ej. estaño, zinc, hierro,  
20 etc) o una combinación de compuesto metálico (por ej. cloru-  
ro de cromo, acetato de cromo, etc) y un ácido orgánico o  
inorgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido pro-  
piónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico,  
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc).

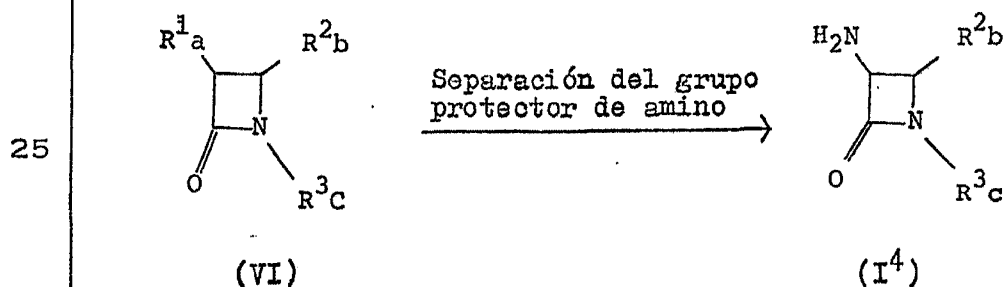
25 Catalizadores adecuados a usar en la reducción ca-  
talítica son los convencionales, tales como los catalizado-  
res de platino (por ej. placa de platino, esponja de plati-  
no, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino o  
alambre de platino), catalizadores de paladio (por ej. espon-  
30 ja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio

1 sobre carbono, paladio coloidal, paladio sobre 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 redu  
5 cido, cobalto Raney, etc), catalizadores de hierro (por ej.  
hierro reducido, hierro Raney, etc), catalizadores de cobre  
(por ej. cobre reducido, cobre Raney, cobre Ullman, etc), y  
similares.

La reducción se efectúa usualmente en un disolven  
10 te. Un disolvente adecuado a emplear puede ser, por ej. agua,  
metanol, etanol, propanol, y otro disolvente orgánico conven  
cional o una mezcla de los mismos. Además, en el caso en que  
los ácidos antes citados a emplear en la reducción química  
sean líquidos, pueden usarse también como disolventes. Ade-  
15 más, un disolvente adecuado a usar en la reducción catalíti  
ca puede ser, por ejemplo, el disolvente antes citado, y  
otro disolvente convencional, tal como éter dietílico, dio-  
xano, tetrahidrofurano, etc, o una mezcla de ellos.

La reacción se efectúa preferiblemente en condicio  
20 nes algo más suaves, tales como con enfriamiento o calenta-  
miento suave.

(4) Procedimiento 4:



Este procedimiento se refiere a un método para pre  
parar un compuesto (I<sup>4</sup>) eliminando un grupo protector del  
30 amino protegido del compuesto (VI).

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 iminoeterificación 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, hidrozinolisis, 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 trialcohilamina (por 25 ej. metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, butilamina, N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, trimetilamina, trie-

30

1 tilamina, etc), arilamina no sustituida, o mono- o disusti-  
tuída (por ej. anilina, N-metilanilina, N,N-dimetilanilina,  
etc) o una base heterocíclica (por ej. pirrolidina, morfoli  
5 zina, piridina, etc), hidrazinas (por ej. hidrazina, metil-  
hidrazina, etilhidrazina, etc.), una resina básica de cambio  
de iones, y similares.

La hidrólisis se efectúa preferiblemente en condi-  
ciones algo más suaves, tales como enfriamiento o calenta-  
10 miento 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, dimetilsul-  
fóxido, etc, o una mezcla de ellos. En el caso en que los  
15 ácidos y bases antes citados son líquidos, pueden usarse  
también como disolvente.

(ii) Para la reducción:

La reducción se realiza de modo convencional, in-  
cluyendo la reducción química y la reducción catalítica. Las  
20 reducciones química y catalítica citadas se efectúan de mo-  
do sustancialmente igual que los ilustrados en el Procedi-  
miento 3 anterior, respectivamente. Por lo tanto, los reac-  
tivos y las condiciones de reacción adecuados (por ej. di-  
solvente, temperatura, etc. han de referirse a las descrip-  
25 ciones del Procedimiento 3).

(iii) En cuanto al método combinado:

En este procedimiento, cuando el grupo amino pro-  
tegido R<sup>1</sup>a es una carboxamida orgánica, el enlace de carbo-  
xamida puede disociarse preferiblemente por medio de la si-  
30 guiente hidrólisis modificada. Es decir, el compuesto (VI)

1 se somete primero a iminohalogenación, iminoeterificación,  
y después hidrólisis.

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

Los agentes de iminohalogenación adecuados inclu-  
yen un agente halogenante tal como un compuesto de fósforo  
15 (por ej. tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclóru-  
ro 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, pro-  
panol, isopropanol, butanol, terc-butanol, etc), o el corres-  
20 pondiente alcanol que tiene alcoxi (por ej. metoxietanol, etoxietanol, etc), un tiol tal como alcanotiol (por ej. meta-  
notiol, etanotiol, etc), y alcóxido o tiolato de metal tal como metal alcalino, metal alcalinotérreo (por ej. metóxido  
25 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.

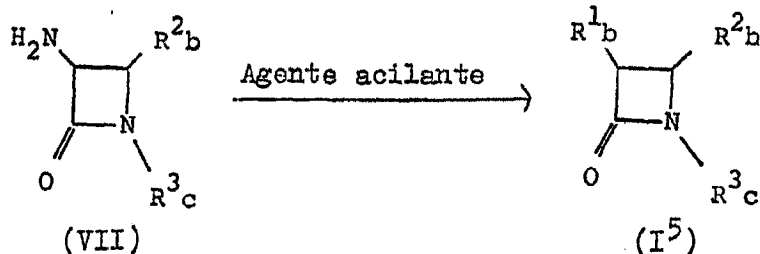
La hidrólisis se realiza preferiblemente a tempe-  
30 ratura ambiente o con enfriamiento, y tiene lugar simplemen

1 te vertiendo la mezcla de reacción en agua o un disolvente  
hidrófilo, tal como alcohol (por ej. metanol, etanol, etc.)  
humedecido o mezclado con agua, y, si es necesario, con adi-  
ción de un ácido o una base como se ha ilustrado anterior-  
5 mente.

En el procedimiento de la presente invención, en  
algunas ocasiones en que el grupo amino protegido  $R^{1a}$  del  
compuesto (VI) es un tipo de grupo ftalimido, la reacción  
de eliminación tiene lugar parcialmente produciendo un áci-  
10 do ftalámico o un compuesto de tipo ftalamida intermedio,  
que ha de considerarse como comprendido en el objeto del  
compuesto (VI), pero estos tipos de compuestos intermedios  
pueden convertirse después en el compuesto de 3-amino-2-aze-  
tidinona ( $I^4$ ) por medio de la reacción de eliminación de es-  
15 te procedimiento. Y, además, en el curso del procedimiento  
presente, algunas clases de sustituyentes (por ej. alcanosul-  
fonamido N-sustituído o no sustituído, carbamoilo, hidro-  
xilo protegido, carboxilo protegido, etc) del grupo  $R^{3c}$  (par-  
ticularmente  $R^{4b}$ ) del compuesto (VI) pueden transformarse  
20 también ocasionalmente en el correspondiente grupo alcanosul-  
fonamido, amino, hidroxilo o carboxilo, etc. Ha de enten-  
derse que todos los casos de la reacción están incluidos en  
el objeto del procedimiento de la presente invención.

(5) Procedimiento 5:

25



30

Este procedimiento se refiere a un método para pre

1 parar un compuesto (I<sup>5</sup>) haciendo reaccionar un compuesto de  
3-amino-2-azetidiona (VII) con un agente acilante.

En esta reacción, el compuesto (VII) de 3-amino-  
-2-azetidiona de partida puede usarse en forma activada,  
5 es decir un derivado activado de la función amina unido a  
la tercera posición del compuesto (VII). Este derivado fun-  
cional activado incluye el isocianato o isotiocianato, la  
base de Schiff, la sal con un ácido (por ej. ácido clorhídri-  
co, ácido bromhídrico, etc), y otros derivados reactivos  
10 convencionales tales como los formados por reacción con un  
compuesto de sililo (por ej. cloruro de trimetilsililo, etc),  
un compuesto de fósforo (por ej. oxiclорuro de fósforo, tri-  
cloruro de fósforo, etc) y similares.

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

Son derivados reactivos adecuados de los ácidos  
orgánicos antes citados los mismos citados en la explicación  
25 del ácido acético sustituido en 2- (II) en el Procedimiento  
1.

Preferiblemente, la reacción puede efectuarse es-  
pecialmente, en el caso de usar un ácido libre correspondien-  
te como agente acilante, en presencia de un agente de con-  
30 densación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohe-

1 xil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietil-  
aminociclohexil)-carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-  
-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)  
carbodiimida, N,N'-carbonilbis(2-metilimidazol), pentameti-  
5 lenceten-N-ciclohexilimina, difenilceten-N-ciclohexilimina,  
alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, 6-cloro-1-(4-clo-  
robencenosulfonilo)-1H-benzotriazol, fosfito de trietilo,  
lo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclo-  
ruro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo,  
10 cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidro-  
xibenzisoxazolio, hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-iso-  
kazolio, cloruro de (clorometilen)-dimetilamonio, 2,2,4,4,  
6,6-hexacloro-1,3,5,2,4,6-triazatrilfosforina, o un agente  
condensante mixto, tal como trifenil fosfina y tetranaloge-  
15 nuro de carbono (por ej. de tetracloruro de carbono, tetra-  
bromuro de carbono, etc), o halógeno (por ej. cloro, bromo,  
etc.) y similares.

En el caso de usar un derivado reactivo como agen-  
te acilante, la reacción puede efectuarse en presencia de  
20 una base tal como las dadas en el Procedimiento 1.

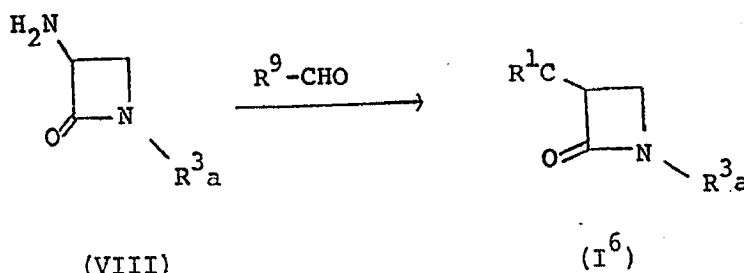
La reacción se efectúa usualmente en un disolven-  
te convencional que no tenga un efecto perjudicial en la  
reacción, por ej. agua, acetona, diclorometano, cloroformo,  
N,N-dimetilformamida y similares, y un agente de condensa-  
25 ción líquido puede usarse también como disolvente.

El tipo de agentes acilantes a emplear, tales co-  
mo 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.

30 En este procedimiento, incluyendo la reacción y

1 las operaciones de tratamiento posterior, pueden obtenerse  
 ocasionalmente subproductos, procedentes, por ejemplo, de  
 una reacción secundaria entre la función amino, amino mono-  
 5 sustituido, hidroxilo y/o mercapto del compuesto (VII) de  
 partida, y el agente acilante, para obtener el compuesto de  
 3-acilamino-2-azetidiona (I<sup>5</sup>) que lleva el correspondiente  
 sustituyente acilado. Ha de advertirse que estas reacciones  
 están comprendidas en el alcance del procedimiento de la  
 presente invención.

10 (6) Procedimiento 6:



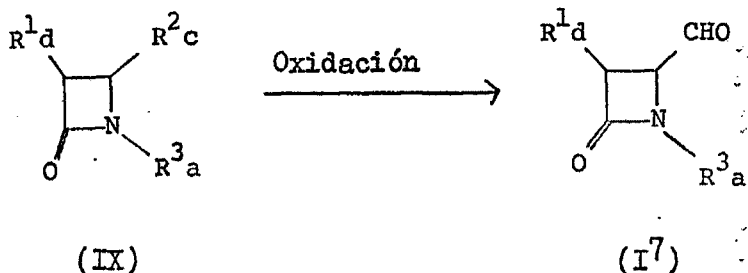
15 Este procedimiento se refiere a la preparación de  
 un compuesto (I<sup>6</sup>) haciendo reaccionar un compuesto (VIII)  
 con un compuesto formilado de fórmula: R<sup>9</sup>-CHO, donde R<sup>9</sup> es  
 20 como se ha definido antes, o su derivado reactivo.

El derivado reactivo del compuesto de formilo in-  
 cluye un derivado de su función formilo (-CHO), tal como un  
 acetal ( $-\text{CH} \begin{matrix} \text{OR}^{15} \\ \text{OR}^{16} \end{matrix}$ , donde R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> son individualmente alco-  
 hilo) (por ej. dimetil-acetal, dietil-acetal, dipropil-ace-  
 25 tal, etc), un dihalogenuro ( $-\text{CH} \begin{matrix} \text{X}^1 \\ \text{X}^2 \end{matrix}$ , donde X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son in-  
 dividualmente halógeno) (por ej. dicloruro, dibromuro, etc)  
 y similares.

30 Preferiblemente, la reacción puede efectuarse de  
 modo convencional, por ejemplo en presencia de un agente de

1 condensación tal como los ilustrados en el Procedimiento 5, así como un ácido de Lewis tal como oxicloriguro de fósforo, cloriguro de tionilo, tribromuro de fósforo, fosgeno, etc, y similares.

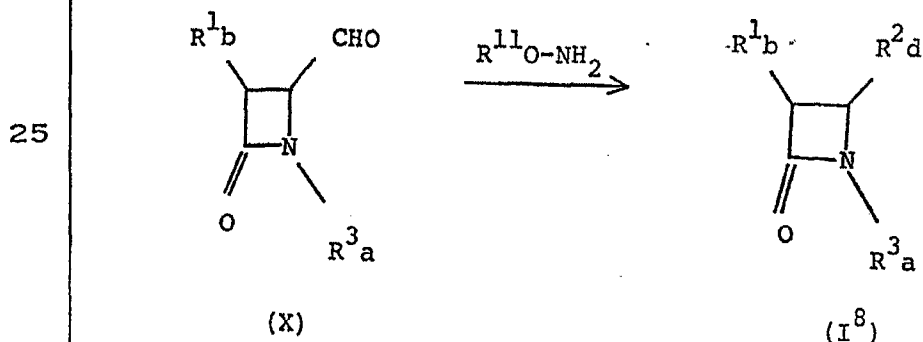
5 (7) Procedimiento 7:



15 Este procedimiento se refiere a la preparación de un compuesto que tiene un grupo formilo (I<sup>7</sup>) sometiendo un compuesto que tiene un grupo aralqueno (IX) a una disociación oxidante de su doble enlace carbono-carbono del grupo aralqueno unido a la cuarta posición del núcleo.

20 La oxidación se realiza de modo convencional, por ejemplo en presencia de un agente oxidante tal como permanganato (por ej. permanganato de potasio, etc), un óxido de metal (por ej. trióxido de cromo, tetróxido de osmio, etc), óxido nitroso, peróxido de hidrógeno, ozono, y similares.

(8) Procedimiento 8:



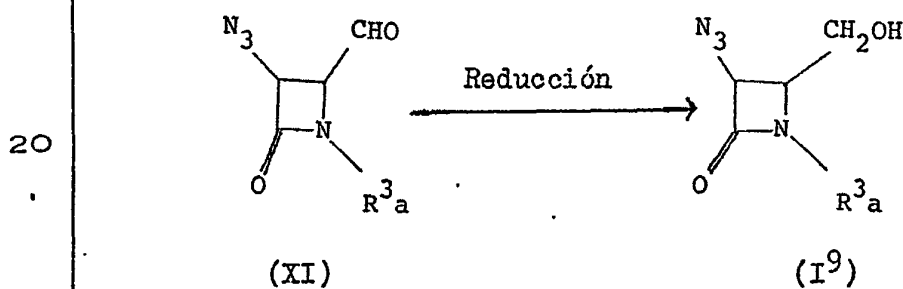
30 Este procedimiento se refiere a un método de pre-

1 paración de un compuesto que tiene un grupo iminometilo ( $I^8$ )  
 haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto amíni-  
 co de fórmula:  $R^{11}O-NH_2$ , donde  $R^{11}$  es como se ha definido  
 anteriormente, de modo convencional.

5 El compuesto amínico ( $R^{11}O-NH_2$ ) puede usarse en  
 forma de su sal con un ácido, tal como un ácido inorgánico  
 (por ej. ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc), y un áci-  
 do orgánico (por ej. ácido fórmico, ácido acético, ácido p-  
 -toluensulfónico, etc), efectuándose preferiblemente la reac-  
 10 ción en condiciones alcalinas, por ejemplo en presencia de  
 un compuesto de metal alcalino (por ej. hidróxido de sodio,  
 hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de pota-  
 sio, bicarbonato de sodio, fosfato de potasio, etc), un com-  
 puesto de metal alcalinotérreo (por ej. hidróxido de calcio,  
 15 carbonato de calcio, etc), y similares.

La reacción se efectúa de modo convencional.

(9) Procedimiento 9:

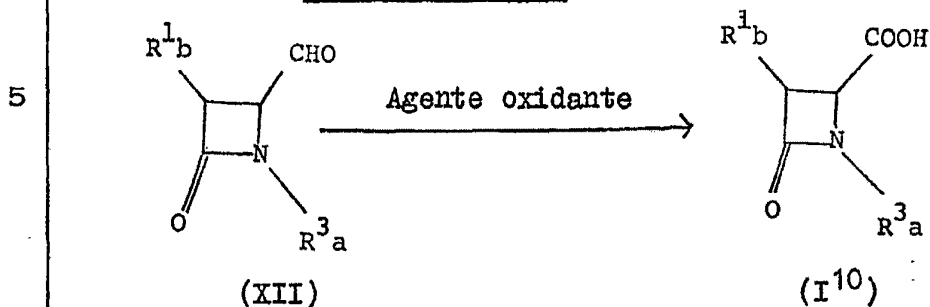


25 Este procedimiento se refiere a un método para pre-  
 parar un compuesto que tiene un grupo hidroximetilo ( $I^9$ ),  
 sometiendo el compuesto que tiene un grupo formilo (XI) a  
 reducción en el grupo formilo, de modo convencional.

Una reducción adecuada para la presente reacción  
 puede ser, por ejemplo, la reducción usando un borohidru-  
 30 ro de metal alcalino (por ej. borohidru-  
 ro de sodio, borohidru-

ro de litio, etc) y similares. La reacción se efectúa de modo convencional.

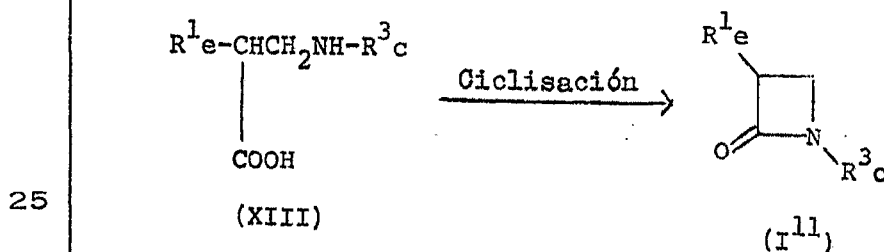
(10) Procedimiento 10:



10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene un grupo carboxilo (I<sup>10</sup>), sometiendo un compuesto que tiene un grupo formilo (XII) a oxidación del grupo formilo en la cuarta posición del núcleo.

15 Los agentes oxidantes adecuados son permanganato (por ej. permanganato de potasio, etc), trióxido de cromo, ácido nítrico, peróxido de hidrógeno, perácido orgánico o su sal (por ej. ácido perbenzoico, ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, etc, o su sal de sodio o de potasio, etc), un óxido de metal (por ej. óxido de plata, etc) y similares.  
20 La reacción se efectúa de modo convencional.

(11) Procedimiento 11:



La reacción se efectúa sometiendo un compuesto (XIII) o su derivado reactivo en el grupo carboxilo a una reacción de ciclización intramolecular.

30 La reacción puede efectuarse preferiblemente, ac-

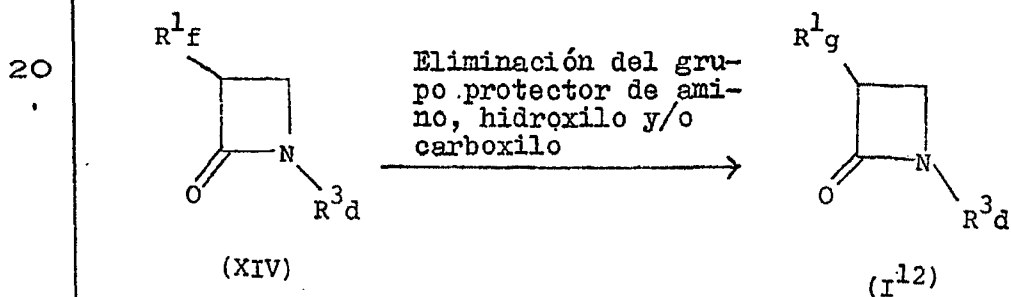
1 tivando el grupo carboxilo del compuesto de partida (XIII),  
es decir transformando el grupo carboxilo en el correspon-  
diente derivado reactivo.

5 Un derivado reactivo adecuado en el grupo carboxi-  
lo es el mismo, correspondientemente, que los ilustrados  
para el caso del ácido acético sustituido en 2- (II) del  
Procedimiento 1.

Usualmente, esta reacción puede realizarse de mo-  
do convencional, por ejemplo en un disolvente, en presencia  
10 de un agente de condensación y/o una base.

Los ejemplos adecuados de las bases son los mismos  
ilustrados en la explicación de la base en los Procedimien-  
tos 1 y 2, y los del agente de condensación pueden ser los  
mismos que los dados en el Procedimiento 5, y además anhídri-  
15 do acético, un reactivo de Grignard (por ej. bromuro de  
etilmagnesio, bromuro de fenilmagnesio, etc), un trialcohol  
metal (por ej. triisobutilaluminio, etc), y similares.

(12) Procedimiento 12:



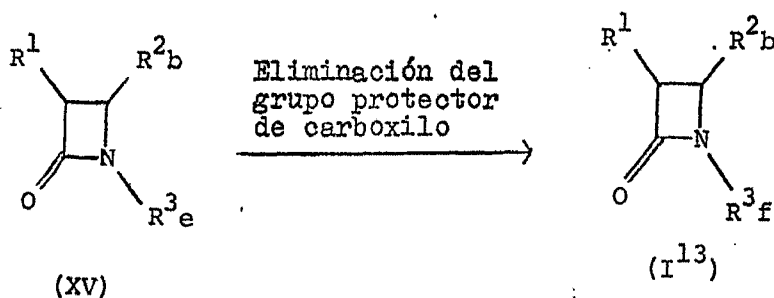
25 Este procedimiento se refiere a un método para pre-  
parar un compuesto (I<sup>12</sup>), sometiendo un compuesto (XIV) a  
una reacción de eliminación de un grupo protector del mismo.

La reacción de eliminación del grupo protector del  
compuesto (XIV) se efectúa de modo convencional, tal como hi-  
30 drólisis, y otro método convencional, por ej. reducción, un

1 método usando una sal de metal tal como un halogenuro de me-  
 tal, 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, hidro-  
 5 xilo protegido y/o carboxilo protegido en el acilamino ( $R^{1f}$ )  
 del compuesto (XIV), dando las respectivas funciones amino,  
 hidroxilo y/o carboxilo, respectivamente.

Con respecto a la reacción de eliminación, el pro-  
 cedimiento de reacción es sustancialmente el mismo que en  
 10 los Procedimientos 3 y 4, y por consiguiente el modo del  
 procedimiento (por ej. hidrólisis, reducción, etc), y los  
 ejemplos de reaccionantes, disolventes y otras condiciones  
 de reacción (por ej. la temperatura, etc) son sustancialmen-  
 te los mismos que los ilustrados en los Procedimientos 3 y 4.

15 (13) Procedimiento 13:



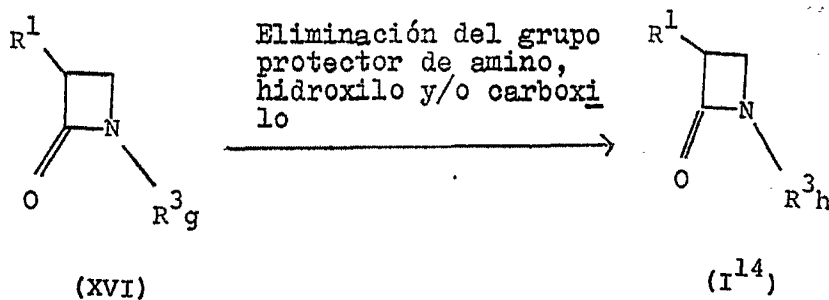
25 Este procedimiento se refiere a un método para pre-  
 parar un compuesto de carboxilo ( $I^{13}$ ), sometiendo un compues-  
 to (XV) a una eliminación de un grupo protector del carboxi-  
 lo que hay en él.

30 Los métodos a emplear para esta reacción incluyen  
 la hidrólisis, la reducción y otros métodos convencionales,  
 por ejemplo usando una sal de metal, tal como un halogenuro  
 de metal, una mercaptida de metal, un cianuro de metal, tio-  
 cianato de metal y similares.

1 La hidrólisis y la reducción se efectúan de modo convencional.

Los reactivos, disolventes y demás condiciones de reacción adecuadas (por ej. temperaturas, etc), etc. a emplear en la hidrólisis y en la reducción son sustancialmente los mismos que los dados en las explicaciones del Procedimiento 4 y el procedimiento 3, respectivamente, y hay que referirse a las correspondientes explicaciones en cuanto a los detalles de los mismos.

10 (14) Procedimiento 14:



20 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I<sup>14</sup>) sometiendo un compuesto (XVI) a una reacción de eliminación de un grupo protector existente en él.

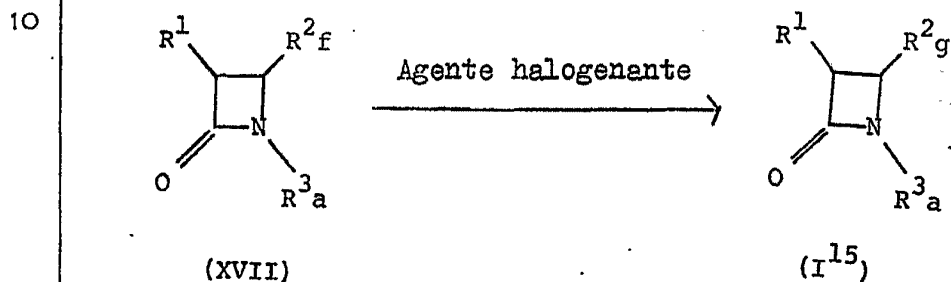
25 La reacción de eliminación del grupo o grupos protectores de amino, hidroxilo y/o carboxilo del grupo R<sup>3g</sup> del compuesto (XVI), se efectúa de modo convencional, por ejemplo por hidrólisis, reducción y similares, cada uno de los cuales es sustancialmente el mismo que los de los Procedimientos 3, 4 y 12, con lo que los grupos protectores de las funciones amino protegido, hidroxilo protegido y/o carboxilo protegido del grupo aralcoholo (R<sup>4a</sup>) del compuesto (XVI) se elimina para dar la correspondiente función amino,

30

1 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 12, y correspondientemente, los detalles han de referirse a las explicaciones dadas en el Procedimiento 12 y también en el Procedimiento 3 y en el 4.

(15) Procedimiento 15:



Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene un halógeno (I<sup>15</sup>) haciendo reaccionar un compuesto (XVII) con un agente halogenante, de modo convencional.

20 El agente halogenante adecuado puede ser un halógeno, tal como cloro, bromo, yodo, un compuesto halogenado inorgánico tal como pentacloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro cuproso, etc., un compuesto halogenado orgánico tal como una N-haloamida (por ej. N-bromoacetamida, N-yodoacetamida, etc), N-haloimida (por ej. N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-cloroftalimida, etc), perbromuro de bromuro de piridinio, bromuro de dioxano, un ácido hipohalogenoso o su éster de alcohol (por ej. ácido hipocloroso, hipoclorito de terc-butilo, etc), un halogenuro de sulfenilo (por ej. cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de quino-

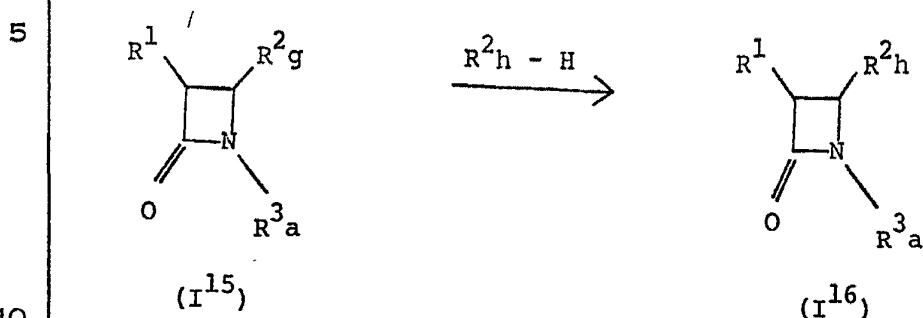
25

30

1 lein-2-sulfenilo, etc), y similares.

La reacción se efectúa usualmente de modo convencional, como se emplea en la reacción de halogenación.

(16) Procedimiento 16:



15 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene un grupo heterociclo-tio, haciendo reaccionar un compuesto (I<sup>15</sup>) con un nucleófilo de fórmula R<sup>2h</sup>-H, donde R<sup>2h</sup> es como se ha definido antes, de modo convencional.

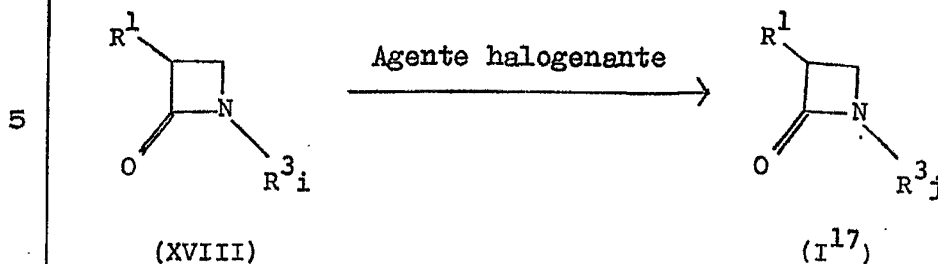
20 Los nucleófilos de fórmula R<sup>2h</sup>-H pueden comprender N-nucleófilos tales como un ácido hidrazoico, una amina; O-nucleófilos, tales como un compuesto hidroxilado alifático, o aromático (por ej. un alcanol, un aralcanol, fenol, etc); y S-nucleófilos tales como un compuesto de tiol alifático, aralifático, aromático o heterocíclico (por ej. un alcanotiol, un arenotiol, un aralquenotiol, un heterociclo-tiol, etc), y los ejemplos de las definiciones de R<sup>2h</sup> se han explicado ya con detalle en la anterior explicación del grupo.

25 Entre estos nucleófilos, los S-nucleófilos y los O-nucleófilos pueden emplearse en forma de una sal, tal como una sal de metal alcalino (por ej. sal de sodio, sal de potasio, etc) y una sal de metal alcalinotérreo (por ej. una sal de magnesio, sal de calcio, etc), o similares. Y el ácido hidrazoico se usa convenientemente en forma de su sal de

30

1 metal alcalino, es decir azida de sodio.

(17) Procedimiento 17:

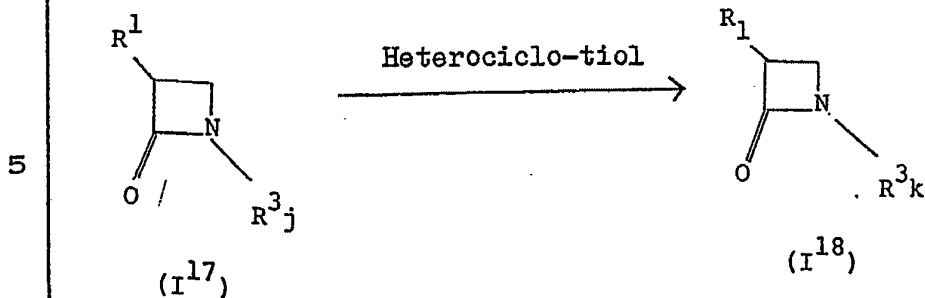


10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I<sup>17</sup>) halogenando un compuesto (XVIII) de modo convencional.

15 Los agentes halogenantes adecuados incluyen un halógeno (por ej. cloro, bromo, yodo); una N-haloamida tal como N-haloacetamida (por ej. N-bromoacetamida), N-halolactama (por ej. N-bromocaprolactama), N-haloimida (por ej. N-clorosuccinimida, N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, etc), N-halohidantoína (por ej. N-clorohidantoína, N-bromohidantoína, etc), y similares.

20 La halogenación se efectúa de modo convencional, preferiblemente con exposición a la luz o en presencia de una cantidad catalítica de otro iniciador por radicales convencional, tal como un peróxido (por ej. peróxido de bencilo, ácido m-cloroperbenzoico, hidroperóxido de terc-butilo, etc), un compuesto azoico (por ej. azo-bis(isobutironitrilo),  $\alpha,\alpha'$ -azoisobutirato de metilo, etc), etc, o en presencia si  
25 simultánea de dicho peróxido (por ej. hidroperóxido de terc-butilo) y una sal de cobalto o cobre de un ácido carboxílico orgánico (por ej. ácido láurico, etc) del mismo.

1

(18) Procedimiento 18:

10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I<sup>18</sup>) haciendo reaccionar un compuesto halogenado (I<sup>17</sup>) con un compuesto de heterociclo-tiol.

El compuesto de heterociclo-tiol es un nucleófilo tiólico y puede representarse por la fórmula R<sup>17</sup>-SH (donde R<sup>17</sup> es un grupo heterocíclico). Los ejemplos adecuados de dicho grupo heterocíclico R<sup>17</sup> son los mismos ilustrados anteriormente en la explicación del resto heterocíclico en el acilo heterocíclico del acilamino citados en el punto 1)-a), y ha de hacerse referencia a ellos. En esta reacción, el grupo haloalcoholo R<sup>6c</sup> y/o R<sup>7c</sup> del compuesto (I<sup>17</sup>) reacciona con el compuesto de heterociclo tiol R<sup>17</sup>-SH produciendo el compuesto (I<sup>18</sup>), donde R<sup>6d</sup> y/o R<sup>7d</sup> son (R<sup>17</sup>)-tioalcohol-heterocíclico.

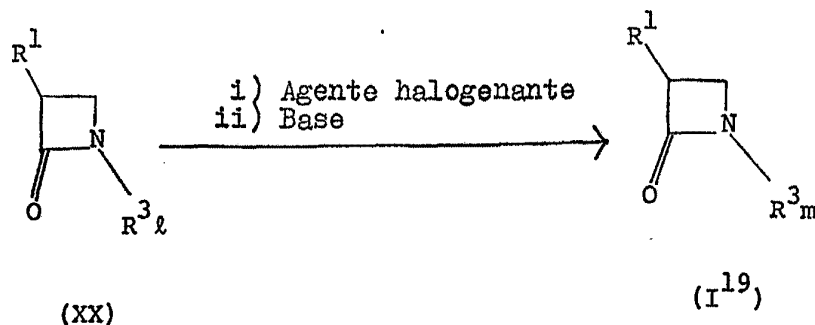
15

20

Esta reacción se efectúa de modo convencional, por ejemplo en presencia de una base tal como, sustancialmente, las mismas ilustradas en el procedimiento 2.

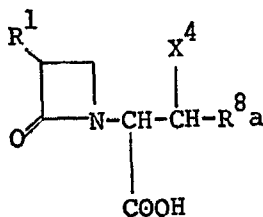
25

30

(19) Procedimiento 19:

10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto olefínico (I<sup>19</sup>) halogenando un compuesto (XX) y deshidrohalogenando continuamente el producto resultante de modo convencional.

15 En este procedimiento, se halogena primero el compuesto (XX) por reacción con un agente halogenante, dando un compuesto halogenado de fórmula



25 donde X<sup>4</sup> es halógeno, tal como cloro, bromo, etc, y R<sup>1</sup> y R<sup>8a</sup> son, individualmente, como se han definido antes.

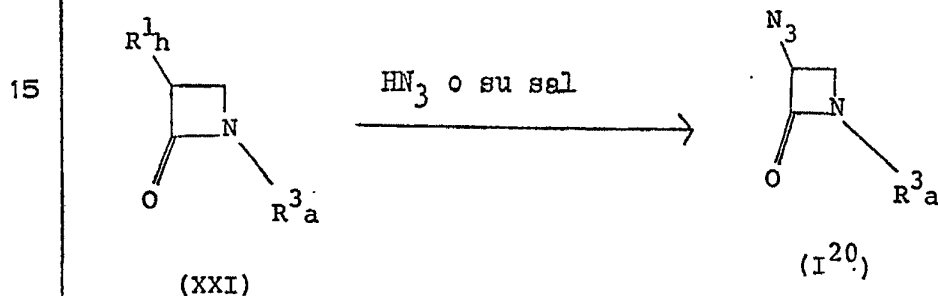
30 Los agentes halogenantes adecuados incluyen halógeno (por ej. cloro, bromo, etc), halogenuro de sulfurilo (por ej. cloruro de sulfurilo, etc), N-haloamida (por ej. N-bromoacetamida, etc), N-haloimida (por ej. N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida, etc), un compuesto N-haloheterocíclico (por ej. N-cloro-1H-benzotriazol, 1,3,5-tricloro-2,4,6-trioxiperhidrotriazina, etc), un complejo de halógeno y compuesto halogenado (por ej. yodocloruro de fenilo, yodobromuro de piri

1 dinio, etc), halogenuro de metal (por ej. cloruro cúprico, etc), y cualquier otro agente halogenante empleado convencionalmente para la halogenación en el átomo de carbono adyacente al átomo de azufre.

5 El compuesto halogenado resultante se deshidrohalogena después para dar el compuesto (I<sup>19</sup>). La deshidrohalogenación citada se efectúa usualmente en presencia de una base, tales como las indicadas para la hidrólisis en el Procedimiento 4.

10 Tanto la operación de halogenación como la deshidrohalogenación se efectúan usualmente en un disolvente convencional.

(20) Procedimiento 20:



20 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto de 3-azido-2-azetidinona (I<sup>20</sup>) haciendo reaccionar un compuesto de 3-halo-2-azetidinona (XXI) con ácido hidrazoico o su sal, de modo convencional.

25 Las sales adecuadas del ácido hidrazoico incluyen una sal de metal alcalino (por ej. azida de sodio, azida de potasio, etc), una sal de metal alcalinotérreo (por ej. azida de calcio, azida de magnesio, etc) y similares. La reacción se efectúa por un método convencional.

30 Cada uno de los procedimientos de reacción de los procedimientos anteriores puede aislarse y purificarse de mo

1 do convencional y conocido para los expertos en la técnica,  
y puede usarse también como compuesto de partida de los pro-  
cedimientos siguientes, sin aislamiento ni purificación.

5 El compuesto (I) objeto de esta invención incluye  
un antibiótico útil para el tratamiento de infecciones mi-  
crobianas en animales y seres humanos, y un compuesto inter-  
medio útil para preparar los antibióticos útiles. Es decir,  
los compuestos de 3-acilamino-2-azetidionona (I) tienen acti-  
10 vidad antimicrobiana contra varios microorganismos patóge-  
nos, tal como se ilustran más adelante, y son útiles como  
antibióticos para el tratamiento de infecciones microbianas  
en animales y seres humanos; y, por ejemplo el compuesto (I)  
de 3-ftalimido-, 3-azido- ó 3-amino-2-azetidionona es el com-  
puesto intermedio importante para preparar el antedicho com-  
15 puesto de 3-acilamino-2-azetidionona, como se ha ilustrado  
en los procedimientos citados.

La actividad antimicrobiana de algunos compuestos  
objeto representativos de esta invención, compuestos de 3-a-  
cilamino-2-azetidionona, frente a microorganismos patógenos,  
20 se dan en los siguientes valores de C.I.M. (concentración in-  
hibitoria mínima), determinados por un método convencional.

25

30

Nº de ejemplo del compuesto objeto	Microorganismo	C.I.M. (µg/ml)
5 156	Escherichia coli	0,25
	Pseudomonas aeruginosa	4
96	Escherichia coli	0,5
10 100	Staphylococcus aureus	3,75
	Pseudomonas aeruginosa	15
	Escherichia coli	15
	Bacillus subtilis	15
103	Staphylococcus aureus	60

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

20 Así, la composición de la presente invención puede usarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene el compuesto activo (I) objeto de la presente invención en mezcla con un excipiente farmacéutico orgánico o inorgánico, o un excipiente adecuado para aplicación externa o por vía parenteral. El ingrediente activo puede mezclarse, por ejemplo, con los excipientes usuales, dando tabletas, gránulos, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones acu-  
 25 sas, y otras formas adecuadas para administración terapéutica. Los excipientes que pueden usarse son glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, almidón en pasta, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea y otros excipientes adecuados  
 30

1 para uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida, y además agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes, y perfumes. Las composiciones de la presente invención pueden contener también  
5 agentes protectores o bacteriostáticos, para mantener estable 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 invención en una cantidad suficiente para producir el efecto terapéutico deseado en el proceso o estado de infección bacteriana. Aunque la dosificación o la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (I) de la presente invención varía, y depende también de la edad y estado de cada paciente individual a tratar, se administra generalmente una dosis diaria  
10 de alrededor de 0,5 a 5 g, y preferiblemente de 1 a 2 g/día del ingrediente activo.

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

Preparación de los nuevos materiales de partida

Ejemplo A-1

20 Preparación de 1,3,5-tris [D-1-metoxicarbonil-1-(2-tienil)metil]-perhidro-1,3,5-triazina.

Se disolvió clorhidrato de éster de metilo de D-2-(2-tienil)glicina (25,0 g) en agua (130 ml), y se añadió benceno gota a gota (250 ml) a la disolución acuosa. Se añadió a la mezcla, gota a gota, con enfriamiento con hielo, hidróxido de sodio acuoso 1N (120 ml), y después se añadió a la mezcla disolución acuosa de formaldehído al 37% (9,9 ml), tras lo cual la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La capa de benceno se separó de la mezcla de  
30

1 reacción, y la disolución acuosa restante se sometió a extrac-  
 ción con acetato de etilo. Este extracto y la capa de bence-  
 no separada se reunieron, se lavaron con agua, y después se  
 secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó  
 5 de la disolución por destilación bajo presión reducida, dan-  
 do un residuo que se cristalizó a partir de éter diisopropí-  
 lico dando 1,3,5-tris [D-1-metoxicarbonil-1-(2-tienil)metil]-  
 -perhidro-1,3,5-triazina (16,5 g).

Espectro de absorción infrarroja (en adelante se  
 10 denomina simplemente IR).

$\nu$  cm<sup>-1</sup> (Nujol): 1739

Espectro de absorción de RMN (denominado en adelan-  
 te simplemente RMN)

(patrón interno: tetrametilsilano, denominado sim-  
 15 plemente en adelante TMS)

$\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,69 (9H, s), 3,78 (6H, s), 4,89  
 (3H, s), 6,80 a 7,43 (9H, m)

Se prepararon los compuestos siguientes (Ejemplos  
 A-2 a A-18) haciendo reaccionar el correspondiente derivado  
 20 de amina con formaldehído, de manera sustancialmente igual a  
 la descrita en el Ejemplo A-1.

Ejemplo A-2

1,3,5-tris(D- $\alpha$ -metoxicarbonil-3-mesilaminobencil)-  
 -perhidro-1,3,5-triazina.

25 IR:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (película): 3550 (ancha), 3240, 1730

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,08 (3H,s), 3,61 (5H,  
 singulete ancho), 4,53 (1H,s), 7,0 a  
 7,6 (4H, m), 7,71 (1H, singulete ancho).

Ejemplo A-3

30 1,3,5-tris [dl-1-metoxicarbonil-1-(1-naftil)metil]-

1 -perhidro-1,3,5-triazina; p. de f. 148 a 151°C.

Ejemplo A-4

1,3,5-tris(dl-1-metoxicarbonil-2-feniltioetil)-perhidro-1,3,5-triazina.

5 RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,10 a 3,90 (15H, m),  
3,68 (9H, s), 7,1 a 7,5 (15H, m)

Ejemplo A-5

1,3,5-tris(4-benciloxi- $\alpha$ -metoxicarbonilfenetil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 106 a 109°C.

10 Ejemplo A-6

1,3,5-tris(dl-eritro- $\alpha$ -metoxicarbonil- $\beta$ -metoxifenetil)-perhidro-1,3,5-triazina.

Ejemplo A-7

15 1,3,5-tris[dl-1-(2-furil)-1-metoxicarbonilmetil]-perhidro-1,3,5-triazina.

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,5 a 3,8 (12H, m), 4,74  
(3H, s), 6,28 (6H, m), 7,32 (3H, m).

Ejemplo A-8

20 1,3,5-tris(metoxicarbonilmetil)-perhidro-1,3,5-triazina.

IR:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (película) 1740 a 1755

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,48 (6H, s), 3,73 (15H, s).

Ejemplo A-9

25 1,3,5-tris(etoxicarbonilmetil)-perhidro-1,3,5-triazina.

IR:  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (película): 1730 a 1750

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (9H, t, J=6Hz),  
3,45 (6H, s), 3,73 (6H, s), 4,17 (6H, c,  
J=6Hz).

30 Ejemplo A-10

1 1,3,5-tris(benciloxycarbonilmetil)-perhidro-1,3,5-triazina.

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

5 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,44 (6H,s), 3,69 (6H,s), 5,10 (6H,s), 7,40 (15H, s)

Ejemplo A-11

1,3,5-tris(D- $\alpha$ -metoxicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 148 a 155°C.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1730

10 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,49 (9H,s), 3,51 (6H, s), 4,50 (1H, s), 7,42 a 6,90 (15H,m)

Ejemplo A-12

1,3,5-tris(D-4-benciloxi- $\alpha$ -metoxicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 141 a 145°C.

15 IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1725

RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,58 (15H, s), 4,50 (3H, s), 5,04 (6H, s), 6,80 (6H, d, J=9Hz), 7,29 (6H, d, J=9Hz), 7,40 (15H, s).

Ejemplo A-13

20 1,3,5-tris(D-4-benciloxycarboniloxi- $\alpha$ -metoxicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 1740, 1710.

25 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,50 (15H, s), 4,42 (3H, s), 5,23 (6H, s), 6,99 (6H, d, J=9Hz), 7,23 (6H, d, J=9Hz), 7,27 (15H, s)

Ejemplo A-14

1,3,5-tris(dl-2-metoxicarbonil-1-feniletil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 92 a 96°C.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1735

30 Ejemplo A-15

1 1,3,5-tris(4-metoxicarbonilfenil)-perhidro-1,3,5-  
-triazina, p. de f. 208 a 209,5°C (con descomp.).

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1710

Ejemplo A-16

5 1,3,5-tris(D- $\alpha$ -benciloxycarbonilbencil)-perhidro-  
1,3,5-triazina, p. de f. 118 a 119°C.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1730, 1740 (inflexión)

RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 3,57 (6H, s), 4,52 (3H,  
s), 4,95 (6H, s), 6,95 a 7,45 (30H, m).

10 Ejemplo A-17

1,3,5-tris(D- $\alpha$ -metoxicarbonil-3-nitrobencil)-per-  
hidro-1,3,5-triazina.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película líquida): 1740

RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 3,65 (15H, s ancho), 4,65  
15 (3H, s), 7,45 a 8,2 (12H, m).

Ejemplo A-18

1,3,5-tris(D- $\alpha$ -benciloxycarbonil-4-benciloxiben-  
cil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 108 a 110°C.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1745, 1735, 1720

20 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 3,55 (6H, s), 4,47 (3H,  
s), 4,92 (12H, s), 6,76 (6H, d, J=8Hz),  
7,00 a 7,44 (36H, m)

Ejemplo A-19

25 Preparación de 1,3,5-tris(4-fenaciloxi- $\alpha$ -fenacilo-  
xicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina.

Una disolución en N,N-dimetilformamida (100 ml) que  
contenía N-terc-butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina  
(9,18 g), bromuro de fenacilo (6,86 g), e hidróxido de sodio  
(1,37 g) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La  
mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se sometió a

1 extracción con tres porciones de 50 ml de acetato de etilo.  
El extracto reunido se lavó con agua y después se secó sobre  
sulfato de magnesio. La disolución se evaporó hasta sequedad  
bajo presión reducida, dando un éster de fenacilo de N-terc-  
5 -butoxicarbonil-2-(4-hidroxifenil)glicina oleoso (13,19 g).

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 3400 (ancha), 1750, 1710,  
1690

Una disolución en acetona seca (71 ml) que conte-  
nía el compuesto antes preparado (3,56 g), bromuro de fenaci-  
10 lo (1,84 g) y carbonato de potasio (1,28 g) se calentó a re-  
flujo durante 7 horas. Las sustancias insolubles se separa-  
ron de la mezcla de reacción por filtración, y el filtrado  
se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, dando un re-  
siduo que se disolvió en cloroformo. La disolución se lavó  
15 con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El cloroformo  
se separó de la disolución por destilación bajo presión re-  
ducida, dando un residuo. El residuo se cristalizó con éter  
diisopropílico, dando éster de fenacilo de N-terc-butoxicar-  
bonil-2-(4-fenaciloxifenil)glicina (4,12 g), que se recrista-  
20 lizó a partir de etanol, dando el material puro, de p. de f.  
125 a 126,5°C.

A una disolución en acetato de etilo (10 ml) que  
contenía el compuesto antes obtenido (1,0 g) se le añadió  
una mezcla de ácido bromhídrico y ácido acético (proporción  
25 en volúmen 4:1) (2 ml), tras lo cual la mezcla se agitó a  
temperatura ambiente durante media hora. Los cristales que  
precipitaban se recogieron por filtración y se lavaron con  
acetato de etilo, dando bromhidrato de éster de fenacilo de  
2-(4-fenacil-oxifenil)glicina (830 mg), que se recrystalizó  
30 a partir de una mezcla de etanol, metanol y éter dietílico,

1 obteniéndose el material puro (0,55 g) de p. de f. 176 a 177°C.

El compuesto así obtenido (9,5 g) se hizo reaccionar con disolución acuosa de formaldehído al 37% (6 ml), de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo A-1, dando 1,3,5-tris(4-fenaciloxi- $\alpha$ -fenaciloxicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina (7,25 g), de p. de f. 80 a 90°C.

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,70 (6H, s), 4,65 (3H, s), 5,19 (6H, s), 5,23 (6H, s), 6,86 a 8,04 (42H, m).

(B) Para el procedimiento 2,

Ejemplo B-1

Preparación de éster bencílico de D-2-(4-benciloxifenil)-N-metiltiomtilen-glicina:

15 Una disolución de trietilamina (3,9 g) en cloroformo anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución de p-toluensulfonato de éster bencílico de D-2-(4-benciloxifenil)glicina (20 g) en cloroformo anhidro (400 ml), con agitación bajo enfriamiento con hielo. A esta mezcla se le añadió gota a gota una disolución de O-tioformiato de etilo (5,21 g) en cloroformo anhidro (10 ml) a la misma temperatura, y después la mezcla se mantuvo en agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua de hielo (400 ml), y los materiales insolubles se separaron por filtración. 20 La capa orgánica se lavó con ácido fosfórico acuoso al 1% y con agua, respectivamente, se secó sobre sulfato de magnesio, y después se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo (13,1 g) se cromatografió sobre gel de sílice (100 g) y se eluyó con benceno. El producto de elución fraccionado que contenía el producto buscado se combinó y se 30

1 evaporó bajo presión reducida, dando éster de bencilo de D-  
2-(4-benciloxifenil)-N-tioformilglicina cristalino (3,66 g),  
que se recristalizó a partir de una mezcla de benceno y n-he  
xano, dando el material puro, de p. de f. 124-126°C.

5 Una mezcla de éster bencílico de D-2-(4-benciloxi  
fenil)-N-tioformilglicina (3,56 g), carbonato de potasio  
(0,63 g) y yoduro de metilo (3,89 g) en acetona anhidra (35  
ml), se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Las  
sustancias sólidas se separaron por filtración, y el filtra  
10 do se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El resi  
duo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó so  
bre sulfato de magnesio, y después se evaporó hasta sequedad  
bajo presión reducida, dando una masa cristalina, que se tri  
turó con éter diisopropílico y se recogió por filtración,  
15 dando éster bencílico de D-2-(4-benciloxifenil)-N-metil-tio  
metilenglicina (3,08 g). Recristalizado a partir de etanol pa  
ra dar el material puro, su p. de f. era 78-80°C.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1730, 1610.

RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,36 (3H, s), 5,00 (2H,  
20 s), 5,08 (1H, s), 5,10 (2H, s), 6,78 a  
7,56 (14H, m), 8,25 (1H, s).

Los compuestos siguientes (Ejemplos B-2 y B-3) se  
prepararon de modo sustancialmente igual que el descrito en  
el Ejemplo B-1.

25 Ejemplo B-2

Ester metílico de D-2-(4-benciloxifenil)-N-metil-  
tiometilenglicina.

RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  (CDCl<sub>3</sub>): 2,40 (3H, s), 3,65 (3H,  
30 s), 5,01 (1H, s), 5,06 (1H, s), 6,83 a  
7,53 (9H, m), 8,28 (1H, s).

Ejemplo B-3

Ester metílico de D-N-metiltiomtilen-2-fenilglicina.

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 2,36 (3H, s), 3,60 (3H, s), 5,03 (1H, s), 7,25 (5H, s), 8,20 (1H, s).

Ejemplo B-4

Preparación de éster de metilo de D-N-benciliden-2-(4-hidroxifenil)glicina.

Una disolución en metanol (250 ml) que contenía éster metílico de D-2-(4-hidroxifenil)glicina (16,8 g) y benzaldehído (9,86 g) se calentó a reflujo durante una hora. El metanol se eliminó por destilación bajo presión reducida, dando un residuo, que se disolvió en benceno (200 ml). Los cristales que precipitaban se recogieron por filtración y se recrystalizaron a partir de benceno dando éster metílico de D-N-benciliden-2-(4-hidroxifenil)glicina (21,0 g), p. de f. 128°C.

Los compuestos siguientes (Ejemplos B-5 y B-6) se prepararon de sustancialmente el mismo modo que el descrito en el Ejemplo B-4.

Ejemplo B-5

Ester metílico de D-N-benciliden-2-fenilglicina.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (Nujol): 1740, 1635

Ejemplo B-6

Ester metílico de D-N-cinamiliden-2-fenilglicina.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 1740, 1635

RMN (TMS):  $\delta$  ppm (CDCl<sub>3</sub>): 3,66 (3H, s), 5,05 (1H, s), 6,93 a 7,08 (2H, m), 7,16 a 7,60 (10H, m), 8,05 (1H, c).

1 Preparación de los compuestos objeto de la inven-  
ción

5 Ejemplo 1

Se disolvió D-2-(3-azido-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-tienil)acetato de metilo (3,4 g) en dioxano (34 ml), y se añadió a la disolución paladio al 10% sobre carbono (1,7 g) como catalizador. La mezcla de reacción se sometió a reducción catalítica a temperatura ordinaria durante 3 horas, usando un aparato de presión media en una corriente de hidrógeno gaseoso. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida, dando un residuo oleoso (2,98 g), que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (50 g). La elución se efectuó con cloroformo, y se recogieron las fracciones que contenían un compuesto deseado. El disolvente se eliminó del producto de elución por destilación a presión reducida, dando D-2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-tienil)acetato de metilo (mezcla de dos isómeros en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina) (2,60 g).

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 3390, 1765, 1740

Los compuestos siguientes (Ejemplos 2 a 6) se obtuvieron sometiendo los correspondientes compuestos que tienen un grupo azido a reducción, de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 1.

25 Ejemplo 2

27039

30

2-(3-amino-4-metiltio-2-oxo-1-azetidínil)-2-(4-ben

1 tiloxifenil)acetato de metilo [mezcla de dos isómeros trans (a) y (b) en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina].

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 3400, 1770, 1740

5 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

	Isómero (a)	Isómero (b)
	1,71 (2H, s)	1,72 (3H, s)
	2,01 (3H, s)	1,80 (2H, s)
	3,78 (3H, s)	3,78 (3H, s)
10	4,03 a 4,28 (2H, m)	4,15 (1H, d, J=2Hz)
	5,07 (2H, s)	4,63 (1H, d, J=2Hz)
	5,23 (1H, s)	5,07 (2H, s)
	6,80 a 7,60 (9H, m)	5,37 (1H, s)
		6,80 a 7,60 (9H, m)

15

Ejemplo 3

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

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 3380, 1770, 1740

20 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):

	Isómero (a)	Isómero (b)
	1,95 (2H, s)	1,70 (3H, s)
25	1,98 (3H, s)	1,80 (2H, s)
	3,70 (3H, s)	3,74 (3H, s)
	4,00 a 4,24 (2H, m)	4,05 (1H, d, J=2Hz)
	5,18 (1H, s)	4,56 (1H, d, J=2Hz)
	7,30 (5H, s)	5,34 (1H, s)
		7,30 (5H, s)

1 Ejemplo 4

2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-  
-oxo-1-azetidínil]-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos  
5 isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo  
de azetidina).

IR:  $\nu_{cm}^{-1}$  (película): 3280, 1770, 1640

10 Ejemplo 5

2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-  
-oxo-1-azetidínil]-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos  
isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de  
azetidina).

15 IR:  $\nu_{cm}^{-1}$  (película): 3350, 1765, 1740

Ejemplo 6

20 2-(3-amino-4-metiltio-2-oxo-1-azetidínil)-2-fenila  
cetato de bencilo (mezcla de dos isómeros en la tercera y -  
cuarta posiciones del anillo de azetidina).

IR:  $\nu_{cm}^{-1}$  (película): 3400 a 3300, 1770, 1740, 1680

25 Ejemplo 7

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,26 g) a  
una mezcla de metanol (5 ml), agua (3 ml), ácido 2-(3-azido-  
-2-oxo-1-azetidínil)-2-fenilacético (0,52 g) y bicarbonato  
de sodio (0,18 g), y la mezcla se sometió a reducción catalí  
27039 30 tica en una corriente de hidrógeno gaseoso a temperatura or-

1 dinaria y presión atmosférica. Una vez absorbido un volumen  
calculado de hidrógeno en la mezcla de reacción, el catali-  
zador se eliminó por filtración. El metanol se eliminó del  
filtrado por destilación, y el residuo acuoso restante se la  
5 vó con acetato de etilo.

La disolución acuosa se liofilizó dando 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-fenilacetato de sodio (una mezcla de dos isómeros en la tercera posición del anillo de azetidina, 0,51 g).

10 IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 1740, 1610.

RMN (TMSF):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

Isómero (a)	Isómero (b)
2,91 (1H, d, d, J=2,5Hz, 5Hz)	4,04 (1H, t, J=5Hz)
3,78 (1H, t, J=5Hz)	4,20 (1H, d, d, J=2,5Hz, 5Hz)
4,72 (1H, d, d, J=2,5Hz, 5Hz)	4,72 (1H, d, d, J=2,5Hz, 5Hz)
5,32 (1H, s)	5,30 (1H, s)
7,40 (5H, m)	7,40 (5H, m)

20

### Ejemplo 8

Se obtuvo 3-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-fenilpropionato de metilo sometiendo 3-(3-azido-2-azetidínil)-3-fenilpropionato de metilo a reducción catalítica, usando pa-  
25 ladio al 10% sobre carbón, de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 7.

IR:  $\nu_{\text{cm}^{-1}}$  (película): 3400, 1755, 1740, 1715

### Ejemplo 9

1 D-2-(3-amino-2-oxo-4-fenil-1-azetidínil)-2-(4-hidroxi-fenil)acetato de metilo (configuración  $3\alpha$ - $4\alpha$ - del anillo de acetidina).

IR:  $\nu_{\text{cm}}^{-1}$  (Kujol): 3250, 1745, 1735 (inflexión)

5 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,73 (3H, s), 4,52 (1H, d, J=6Hz), 5,13 (1H, d, J=6Hz), 5,37 (1H, s), 6,47 a 7,34 (9H, m).

10 Ejemplo 10

D-2-(3-amino-2-oxo-4-fenil-1-azetidínil)-2-(4-hidroxi-fenil)acetato de metilo (configuración  $3\beta$ - $4\beta$ - del anillo de azetidina).

IR:  $\nu_{\text{cm}}^{-1}$  (película): 3300, 1750, 1730

15 RMN (TMS):  $\delta_{\text{ppm}}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,48 (2H, s ancho), 3,58 (3H, s), 4,21 (1H, d, J=6Hz), 4,78 (1H, d, J=6Hz), 5,20 (1H, s), 6,70 (2H, d, J=10Hz), 7,08 (2H, d, J=10Hz), 7,16 a 7,52 (5H, m).

20 Ejemplo 11

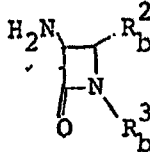
D-2-(3-amino-4-hidroximetil-2-oxo-1-azetidínil)-2-fenilacetato de metilo (una mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

25 IR:  $\nu_{\text{cm}}^{-1}$  (película): 3400, 1760, 1740

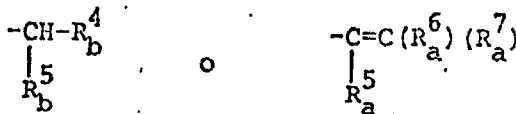
REIVINDICACIONES

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:

1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de 2-azetidínona de la fórmula:



en la que  $R_b^2$  es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralqueni-  
lo o un resto de nucleófilo, y  $R_b^3$  es un grupo de la fórmula:



en donde  $R_b^4$  es arilo, aralcoholo ariltioalcoholo o un grupo  
heterocíclico,  $R_a^5$  es carboxilo o su derivado,  $R_b^5$  es carbo-  
xilo o su derivado, o alcoholo que tiene carboxilo o su deri-  
vado,  $R_a^6$  es alcoholo, haloalcoholo, ariltio o un heteroci-  
clo-tioalcoholo, y  $R_a^7$  es hidrógeno, haloalcoholo o heteroci-  
clo-tioalcoholo, y en las definiciones de los grupos anterio-  
res los restos de alcano, areno y heterociclo pueden tener



1 en donde  $R_b^4$  es arilo seleccionado de fenilo que lleva alcano  
sulfonamido  $N$ -sustituído o no sustituído, y naftilo; aralco-  
hilo; ariltioalcoholo; o un grupo heterocíclico; en donde los  
restos de naftilo, alcano, areno, y heterociclo pueden tener  
5 un posible sustituyente,  $R_a^5$  y  $R_b^5$  son carboxilo o carboxilo  
esterificado,  $R_a^6$  es alcoholo, haloalcoholo, ariltio, o he-  
terociclo-tioalcoholo, en donde los restos de areno y hetero-  
ciclo pueden tener un posible sustituyente, y  $R_a^7$  es hidróge-  
no, haloalcoholo o heterociclo-tioalcoholo, en donde el resto  
10 de heterociclo pueden tener un posible sustituyente.

4a.- Un procedimiento para preparar un compuesto  
de 2-acetidinona.

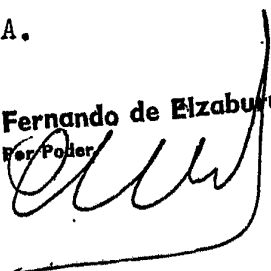
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede  
de y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de OCHENTA Y OCHO hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAR 1979

P.A.

20 **Fernando de Elizaburu**  
Por Poder



25