

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

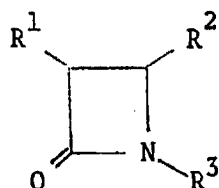
ES	11	NUMERO	479039	10	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	29. MAR 1979		

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
21507/76	25-5-76	Gran Bretaña
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 205/00 // A61K 31/395	No 471.792
67 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPUESTO DE 2-AZETIDINONA"		
68 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		File No. 1542-5 Div.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome Doshomachi Higashi-ku, Osaka, Japon		
69 INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Masahito Hashimoto, Osamu Nakaguti, Teruo Oku, Yoshiharu Nakase, Hidekazu Takeno		
70 TITULAR (ES)		
71 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.467)

1 : Esta invención se refiere a procedimientos de pre-
paración de compuestos de 2-azetidionona que tienen actividad
antimicrobiana.

Más particularmente, esta invención proporciona
5 procedimientos de preparación de compuestos de 2-azetidino-
na, particularmente compuestos de carboxi-2-azetidionona 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 microorga-
10 nismos patógenos, y son útiles como antibióticos para el
tratamiento de infecciones microbianas en mamíferos, inclu-
yendo seres humanos y animales.

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



20 donde R¹ es amino, amino sustituido, hidroxilo sustituido,
azido o halógeno,

R² es hidrógeno, hidroximetilo, aralcoxiiminometi-
lo, arilo, aralquenilo, formilo, carboxilo o un resto de nu-
25 cleófilo, y

R³ es un resto orgánico que lleva un grupo carbo-
xilo, y en las definiciones de los grupos anteriores, los
restos de alcano y areno pueden tener un posible sustituyen-
te.

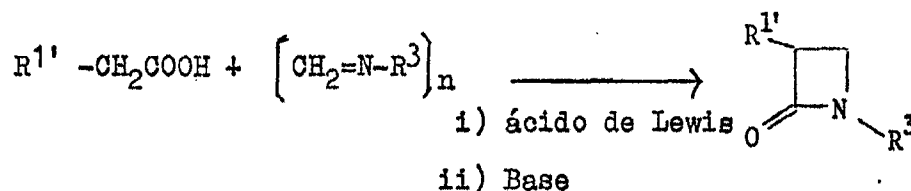
30 Con respecto al compuesto objeto de la fórmula (I)

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 doble(s) enlace(s) en esa molécula, y estos isó-
 5 meros 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)
 10 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



(II)

(III)

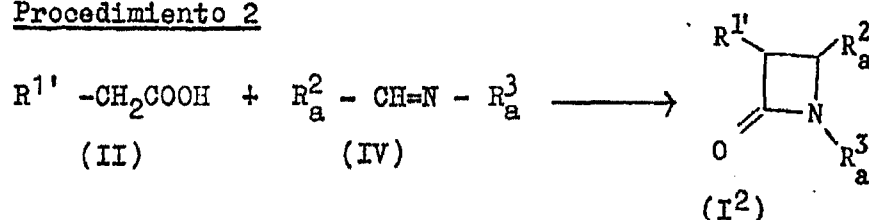
(I¹)

20 donde R^{1'} es amino protegido, hidroxilo sustituido, azido o
 halógeno,

R³ es un resto orgánico que lleva un grupo carboxilo, y

n es un número entero de uno a tres.

25 (2) Procedimiento 2



(II)

(IV)

(I²)

30 donde R^{1'} es amino protegido, hidroxilo sustituido, azido o

1 halógeno,

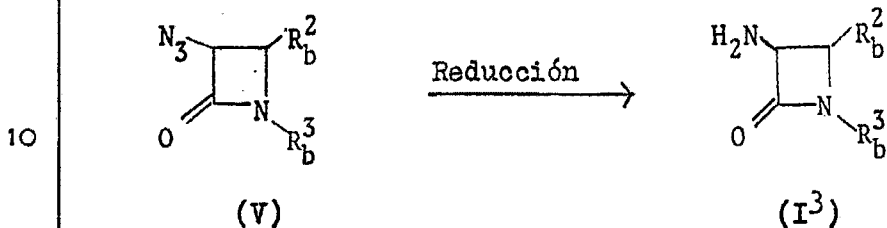
R_a^2 es arilo, aralquenilo o un resto de nucleófilo,

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.

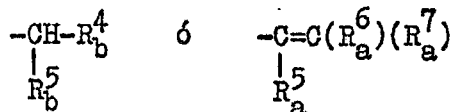
(3) Procedimiento 3



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,

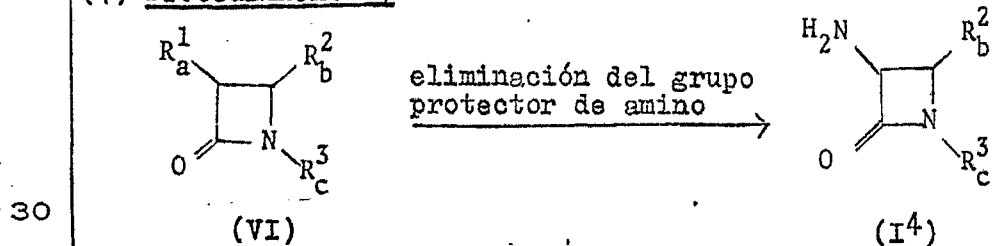
R_a^6 es alcoholo, haloalcoholo, ariltio o tialcoholo heterocíclico,

R_a^7 es hidrógeno, haloalcoholo o tialcoholo heterocíclico, y

25

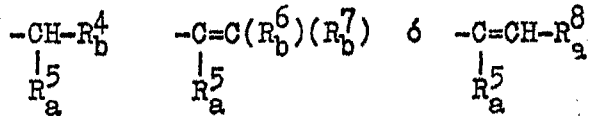
R_a^5 es como se ha definido anteriormente.

(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 alcohilo, haloalcohilo o tioalcohilo heterocíclico,

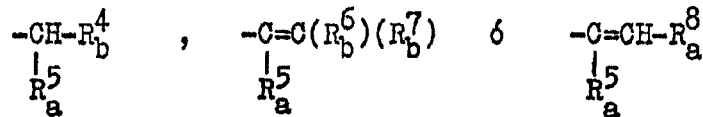
R_b^7 es haloalcohilo o tioalcohilo heterocíclico

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

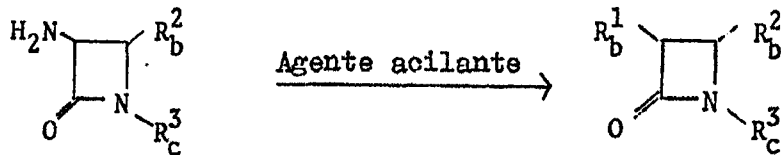


15

donde R_b^4 es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido, o aroilalcoxi, naftilo, aralcohilo, ariltioalcohilo 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)

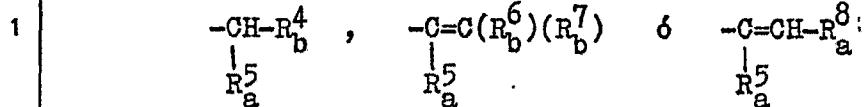
(I⁵)

donde R_b^1 es acilamino, y

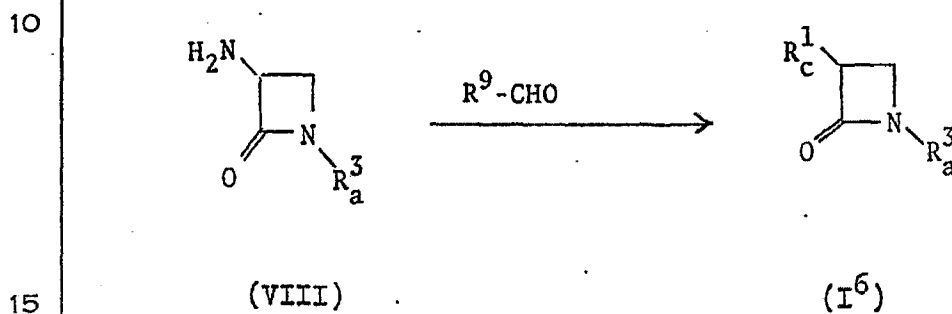
R_b^2 y R_c^3 son como se han definido antes, siempre

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

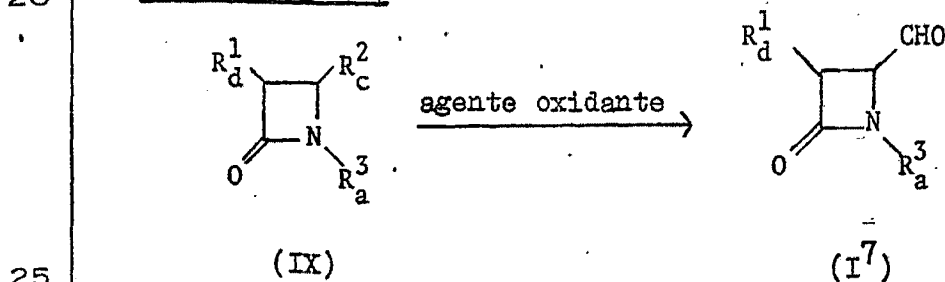
30



5 en el que R_b^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, ó aroilalcoxi, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, y
 R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes.

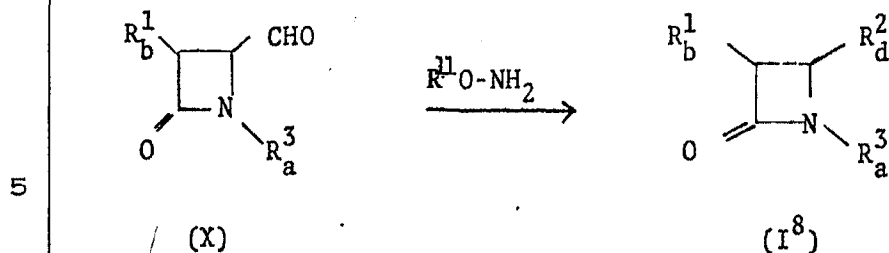
(6) Procedimiento 6

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 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^{10}$, donde R^{10}
es arilo, y
 R_a^3 es como se ha definido antes.

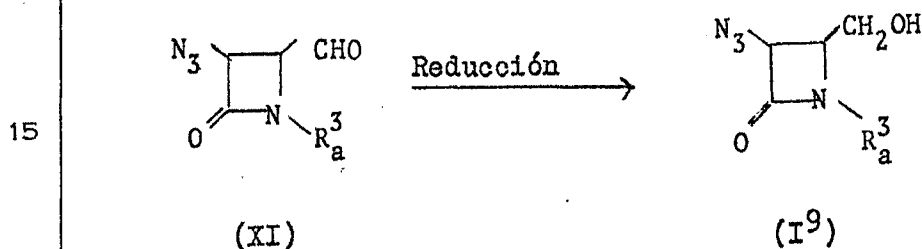
30

1 (8) Procedimiento 8

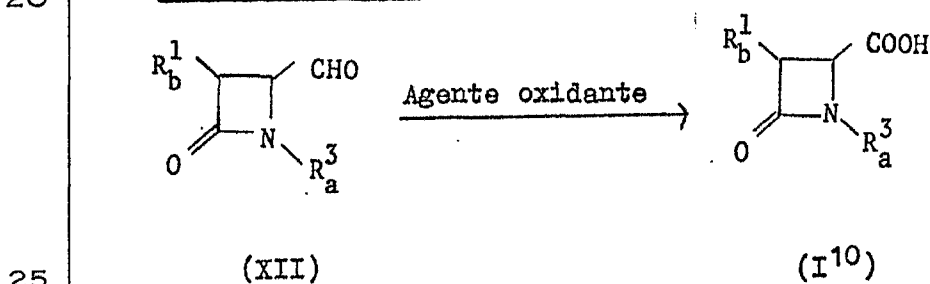
donde R¹¹ es aralcohilo,

R_d² es un grupo de fórmula -CH=N-OR¹¹, donde R¹¹ es como se ha definido antes, y

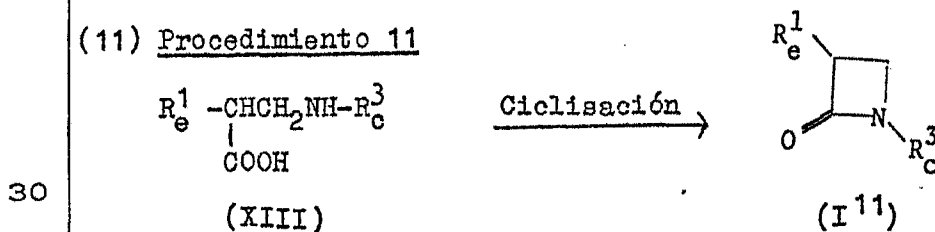
10 R_b¹ y R_a³ son como se han definido antes.

(9) Procedimiento 9

donde R_a³ es como se ha definido antes.

20 (10) Procedimiento 10

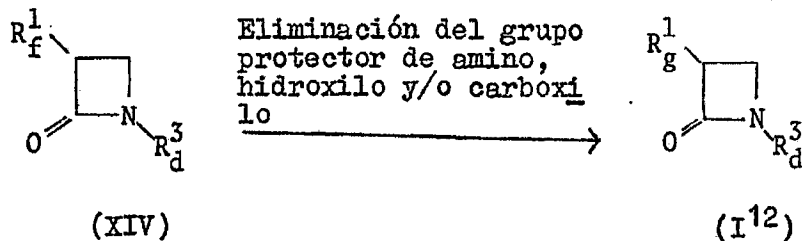
donde R_b¹ y R_a³ son como se han definido antes.

(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

5



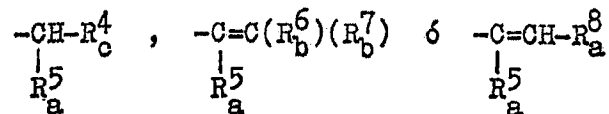
10

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



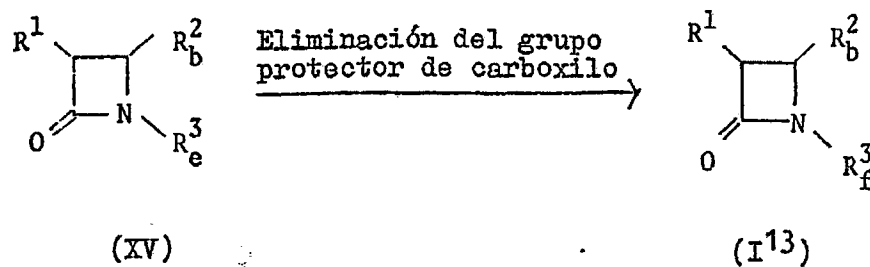
donde R_c^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi lo, naftilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, y

20

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

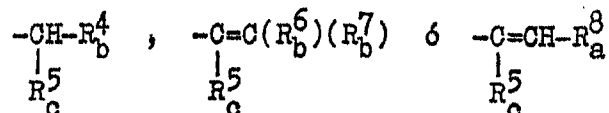
(13) Procedimiento 13

25



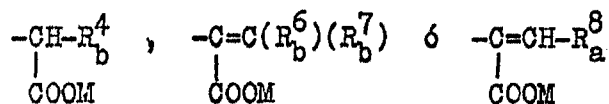
30

1 donde R_e^3 es un grupo de fórmula:

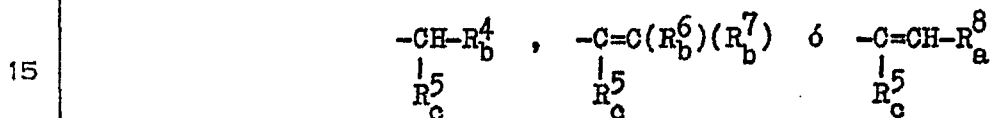


5 donde R_c^5 es carboxilo esterificado, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes,

R_f^3 es un grupo de fórmula

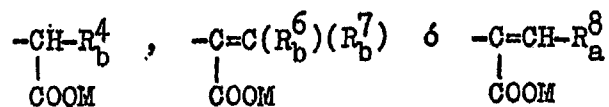


10 donde M es hidrógeno o un catión orgánico o inorgánico, y R_b^4 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, R^1 y R_b^2 son como se han definido antes, siempre que, cuando R_b^2 es hidrógeno, R_e^3 es un grupo de fórmula

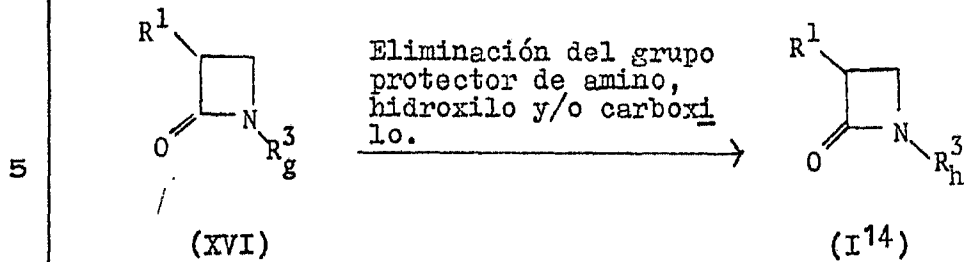


15 donde R_b^4 es un fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, o aroilalcoxi, y R_c^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son como se han definido antes, y

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
$$-\text{CH}-R_d^4$$

$$|$$

$$R_a^5$$

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
$$-\text{CH}-R_e^4$$

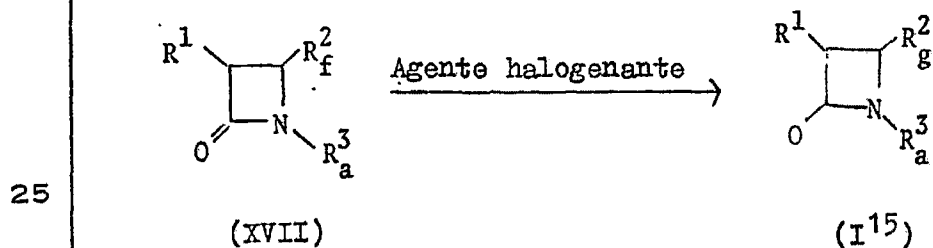
$$|$$

$$R_a^5$$

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

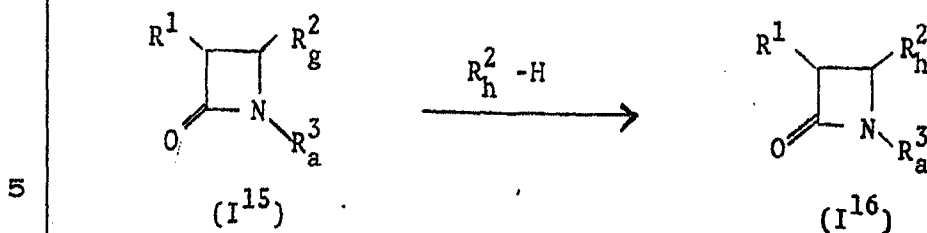
R_a^5 es como se ha definido antes, y

20 R^1 es como se ha definido antes.

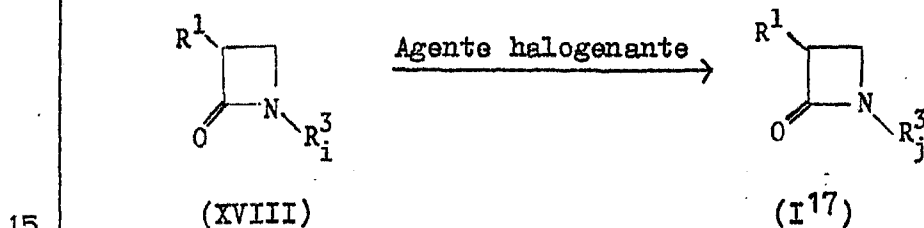
(15) Procedimiento 15

donde R_f^2 es un resto de un nucleófilo seleccionado de alcoholitio, aralcoholitio, ariltio 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
$$-\text{C}=\text{C}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$$

$$\quad \quad \quad |$$

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

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

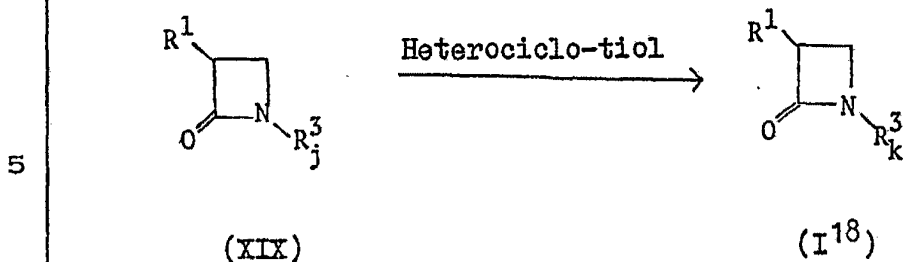
20 R_j^3 es un grupo de fórmula
$$-\text{C}=\text{C}(\text{R}_c^6)(\text{R}_c^7)$$

$$\quad \quad \quad |$$

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

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

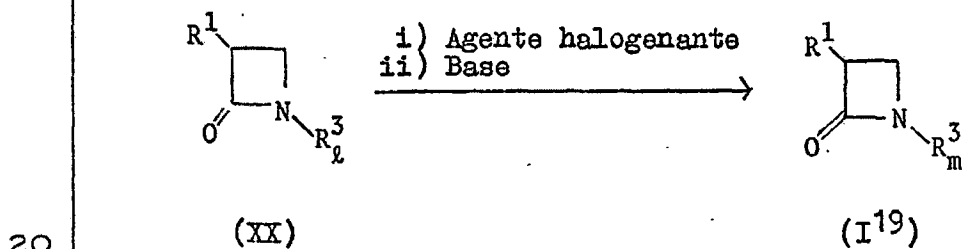
25 R_a^5 es como se ha definido antes, y
 R^1 es como se ha definido antes.

1 (18) Procedimiento 18

donde R^3_k es un grupo de fórmula
$$-\overset{\bar{}}{C}=\overset{\bar{}}{C}(R^6_d)(R^7_d)$$

 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad R^5_a$

10 donde R^6_d es alcohol o tioalcohol heterocíclico,
 R^7_d es tioalcohol heterocíclico, y
 R^5_a es como se ha definido antes, y
 R^1 y R^3_j son como se han definido antes.

15 (19) Procedimiento 19

donde R^3_l es un grupo de fórmula
$$-\text{CHCH}_2-\overset{\bar{}}{R}^8_a$$

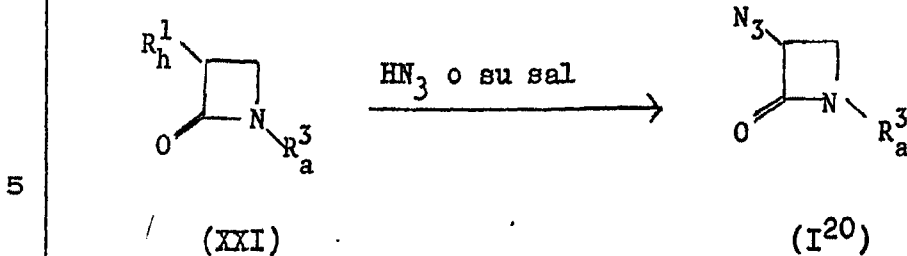
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad R^5_a$

25 donde R^5_a y R^8_a son como se han definido antes,
 R^3_m es un grupo de fórmula
$$-\overset{\bar{}}{C}=\overset{\bar{}}{C}\text{H}-\overset{\bar{}}{R}^8_a$$

 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad R^5_a$

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

30

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.
- 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.

20 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 ej. fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxipropilo, etc); los ésteres de ariltioalcohilo (por ej. feniltiométilo, feniltioe-
25 tilo, feniltiopropilo, etc); los ésteres de arenosulfinilalcohilo (por ej. bencenosulfinilmetilo, bencenosulfiniletilo, etc.); ésteres de aroilalcohilo (por ej. de fenacilo, toluoiletilo, etc); y similares.

30 Ejemplos adecuados de ésteres que contienen un

1 anillo heterocíclico incluyen: ésteres heterocíclicos, éste-
res de heterociclo-alcoholo, etc, en los que el éster hetero-
cíclico adecuado incluye los ésteres de un grupo heterocícli-
co saturado o insaturado, monocíclico o de anillos condensa-
5 dos, de 3 a 10 miembros, que contiene de 1 a 4 heteroátomos
tales como oxígeno, azufre y nitrógeno (por ej. piridilo,
piperidinilo, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiraniilo, quinoleí-
lo, pirazolilo, etc), y similares, y los ésteres de alcoh-
lo-heterocíclico adecuados incluyen, por ejemplo, los éste-
10 res antes citados de grupo alcoholo sustituido por un grupo
heterocíclico (por ej. metilo, etilo, propilo, etc), y simi-
lares.

Ejemplos adecuados de ésteres con un compuesto N-
hidroxilado incluyen los ésteres con N,N-dialcoholhidroxila-
15 mina (por ej. N,N-dimetilhidroxilamina, N,N-dietilhidroxila-
mina, N,N-dipropilhidroxilamina, etc.), ésteres con aldoxima
o cetoxima (por ej. propanaloxima, butanaloxima, acetoxima,
etc.), ésteres con N-hidroxiimida (por ej. N-hidroxi-ftalimi-
da, N-hidroxisuccinimida, etc.) y similares.

20 En los ésteres de sililo, los ésteres alifáticos,
los ésteres que contienen un anillo aromático o heterocícli-
co y los ésteres con un compuesto N-hidroxilado citados an-
tes, 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, pro-
pioniloxi, pivaloiloxi, etc), alcoholtilio (por ej. metiltio,
30 etiltio, propiltio, etc.), alcanosulfinilo (por ej. metano-

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 cianoalcoholo (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.

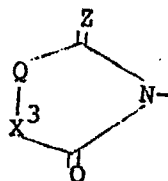
5 Explicación detallada de diversos sustituyentes.

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

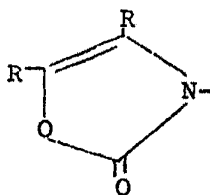
1) Amino sustituido, (R^1).

10 Los grupos amino sustituidos incluyen acilamino, aralcohilamino, dialcohilaminometilenamino, aralcohilidenamino y similares, y se ilustran más concretamente a continuación.

15 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 oxígeno 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.);

15 alcohiloxalilo (por ej. metiloxalilo, etiloxalilo, 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. benzóilo, 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, toluilmes-
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-
bonilo, 2H-pirrolcarbonilo, imidazolcarbonilo, pirazolcarbo-
30

1 nilo, piridincarbonilo, pirazincarbonilo, piperidincarboni-
lo, piperazincarbonilo, pirimidincarbonilo, piridazincarboni-
lo, triazolcarbonilo, tiazolincarbonilo, triazincarbonilo,
pirrolidincarbonilo, imidazolidincarbonilo, oxirancarbonilo,
5 furoilo, pirancarbonilo, tencilo, morfolincarbonilo, furezar-
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-alcanoilo (por ej. tienilacetilo, furi-
lacetilo, 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.).

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.), alquenilo (por ej.
vinilo, 1-propenilo, alilo, isopropenilo, butenilo, 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. benciltilio,
fenetiltilio, 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), carbamoíl, N-alcoholcarbamoílo (por ej.
N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N-propilcarbamoílo, N-
isopropilcarbamoílo, N-butilcarbamoílo, N-isobutilcarbamoílo,
5 lo, etc.), carbazolilo, N-alcoholcarbazolilo (por ej. N-me-
tilcarbazolilo, N-etilcarbazolilo, N-propilcarbazolilo, N-
isopropilcarbazolilo, etc.), alcoximino (por ej. metoxiimi-
no, etoxiimino, propoxiimino, etc), hidroxilo, hidroximino,
carboxilo, nitro, halógeno, sulfó, 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-
cionales adecuados, tales como amino, mono- o dialcoholamino
(por ej. metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino,
15 dimetilamino, dietilamino, etc.), hidroxilo, carboxilo, ni-
tro, halógeno, sulfó, ciano y similares. Los grupos amino,
imino, hidroxilo, hidroximino, 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 e imino 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.), alcancilo halogenado (por ej. tri-
30 fluoroacetilo, 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-
lidenos sustituidos o no sustituidos (por ej. etileno, isopro-
5 pilideno, 2-carboxiisopropilideno, etc), o su 1-alquenilo
teutómero (por ej. 2-metoxicarbonil-1-metilvinilo, etc),
aralcoholideno (por ej. bencilideno, salicilideno, etc), y
similares.

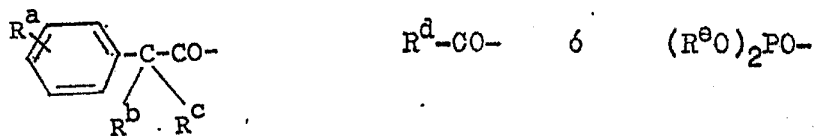
Ejemplos adecuados de grupos protectores de hidro-
10 xilo, hidroxilimino y mercapto pueden ser los mismos grupos
protectores de amino e imino citados antes, y además pueden
ser alcanóilo sustituido o no sustituido (por ej. acetilo,
propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, bromoacetilo,
dicloroacetilo, trifluoroacetilo, etc.), aróilo sustituido
15 o no sustituido (por ej. benzoílo, toluoílo, xiloílo, nitro
benzoílo, bromobenzoílo, saliciloílo, etc.), aróilmetilo
(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-hidroxiado, 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-hidroxilimino-2-fenilacetilo, 2-hidroxilimino-2-(4-hi-
droxifenil)acetilo, 4-hidroxifenilglicilo, N-(2,2,2-tricloro-
etoxicarbonil)-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-hidroxifeniloxalilo, 5-metilisoxazolcarbonilo, 2-hidroxiimino-2-(4-hidroxifenil)acetilo, 2-hidroxiimino-2-(4-metoxifenil)acetilo, 2-(3-metilaminofenil)glicilo, cianoacetilo, 2-(2-amino-4-tiazolil)acetilo, 2-(2-imino-4-tiazolil-4-il)acetilo, 2-hidroxiimino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenil]acetilo, 2-hidroxiimino-2-[4-(3-ftalimido-3-metoxicarbonilpropoxi)fenil]acetilo, 4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)-fenilglioxiloílo, 4-(3-ftalimido-3-metoxicarbonilpropoxi)fenilglioxiloílo, 2-benzoiloxiimino-2-[4-(3-terc-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenil]acetilo, 4-[3-(4-metoxibenciloxicarbonil)-3-terc-butoxicarbonilamino]fenilglioxiloílo, 2-[3-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenil]-2-hidroxiiminoacetilo, 3-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenilglioxiloílo, y similares.

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



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

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

R^b y R^c están unidos entre sí formando oxo o hidroximino,

30

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 aralcohilamino pueden citarse el bencilo, difenilmetilo,
tritrilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, 4-metilbenci-
lo, 3,4-dimetilbencilo, 4-metilfenetilo, naftilmetilo, y si-
5 milares, que opcionalmente pueden tener al menos un sustituy-
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) Dialcohilamino-metilenamino.

En el dialcohilamino-metilenamino, como ejemplos
10 adecuados del resto de dialcohilamino pueden citarse N,N-
dialcohilamino (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) Aralcohilidenamino.

En el aralcohilidenamino, como ejemplos adecuados
20 del resto de aralcohilideno 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^{1a} ,
 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
25 en el resto de acilo del acilamino citados en el punto 1)-a).

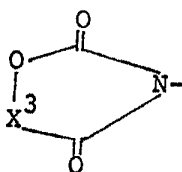
4) Halógeno (R^1 , $R^{1'}$, R^{1e} , R^{1h} y R^{2g}):

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

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

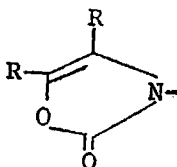
En cuanto al amino protegido anterior, los ejemplos del grupo protector pueden ser acilo, tal como alcoxicarbonilo, dialcoholfosforilo, aralcoxicarbonilo, diaralcoholfosforilo, aralcoholamino y similares, de los que los ejemplos concretos son los mismos que los dados en la explicación del acilamino citados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

10



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

15



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}):

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).

25

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

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

30

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).

9) Amino protegido, hidroxilo protegido y carboxi-
lo protegido (R^{1f} y R^{4d}):

Ha de entenderse que los ejemplos adecuados de ca-
da uno de estos grupos protectores pueden ser los mismos que
los dados en la explicación de los grupos protectores de ami-
no, 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}):

Los ejemplos adecuados de arilo y de dicho resto
de arilo pueden ser fenilo, toluilo, xililo, mesitilo, nafti-
lo 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 aci-
lamino citados en el punto 1)-a), y además alcanosulfonami-
do N-sustituído o no sustituído, tal como alcanosulfonamido
25 (por ej. mesilamino, etanosulfonamido, propanosulfonamido,
etc), N-arilglioxiloilalcanosulfonamido (por ej. N-fenilgli-
xiloilmesilamino, N-fenilglioxiloiletanosulfonamido, N-to-
luilglioxiloilpropanosulfonamido, N-naftilglioxiloilmesila-
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, benzoiletoxi, benzoilpropoxi,
toluoilmetoxi, toluoiletoxi, 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 alcóxilo, ariloxilo, aralcoxilo, un radical de
S-nucleófilo, tal como alcoholtio, ariltio, aralcoholtio,
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-
25 den ser N,N-dialcoholamino (por ej. N-dimetilamino, N-etil-
-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N,N-dietilamino, N-
-etil-N-propilamino, N,N-dipropilamino, N,N-diisopropilami-
no, etc.); N-alcohol-N-arilamino (por ej. N-metilanilino,
30 N-etilanilino, N-propilanilino, N-isopropilanilino, N-metil-

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 alcoholitio 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 aralcoholitio 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 arilitio 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^{4b} , R^{4c} y R^{4g}) y res-
to heterocíclico del heterociclo-tio (R^{2f}) y el heterociclo-
-tioalcohol (R^6 , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^7 , R^{7a} , R^{7b} y R^{7d}):

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 explicación 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 alcohilitio (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, isopropi-
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); alquenilo (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 Alcoxialquenilo (por ej. metoxivinilo, metoxipropenilo, etc).

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

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

1 Alcoholtilioalquenilo (por ej. metiltiovinilo, metil-
tiopropinilo, etiltiopropinilo, etc), y
 alcoholtilioalquinilo (por ej. metiltioetinilo, me-
tiltiopropinilo, etc.).

5 El resto de hidrocarburo alifático citado que in-
cluye alcoholilo, 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 6, 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 alcoholilo, 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 grup-
pos se explican con más detalle a continuación.

 i) 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. α -me-
toxibencilo, α - ó β -metoxifenetilo, α - ó β -etoxifenetilo,
20 α - ó β -propoxifenetilo, α -, β - ó γ -metoxifenilpropilo, α -,
 β - ó γ -etoxifenilpropilo, etc);

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

alcoxialquenilo sustituido por arilo (por ej. α -
25 ó β -metoxiestirilo, α -, β - ó γ -metoxicinamilo, α -, β - ó
 γ -etoxinamilo, etc);

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

1 ariltioalquenilo (por ej. feniltiovinilo, feniltio
propenilo, feniltiobutenilo, toluiltiovinilo, xililtioprope
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:

10 En este radical, el resto alifático sustituido por
heterociclo aromático, resto de hidrocarburo alifático sus-
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-
25 ziniletilo, etc), imidazolilalcoholo (por ej. imidazolilme-
tilo, imidazoliletilo, etc), pirimidinilalcoholo (por ej.
pirimidinilmetilo, pirimidiniletilo, etc); tiazolilalcoholo
(por ej. tiazolilmetilo, tiazoliletilo, etc); oxazolilalco-
hilo (por ej. oxazolilmetilo, oxazoliletilo, etc); tiadiazol-
30 lilalcoholo (por ej. tiadiazolilmetilo, tiadiazoliletilo,

1 etc); oxadiazolilalcoholo (por ej. oxadiazolilmetilo, oxa-
diazoliletilo, etc.); isoxazolilalcoholo (por ej. isoxazo-
lilmetilo, isoxazoliletilo, etc.); isotiazolilalcoholo (por
ej. isotiazolilmetilo, isotiazoliletilo, etc); triazolilal-
5 cohilo (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 lilalquenilo (por ej. oxadiazolilvinilo, oxadiazolilpropeni-
lo, etc.); tiazolilalquenilo (por ej. tiazolilvinilo, tiazolil-
butenilo, etc); tiadiazolilalquenilo (por ej. tiadiazolil-
propenilo, tiadiazolilbutenilo, etc); y similares.

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

1 aromático) explicado antes, cada uno de los restos aromáticos y restos de hidrocarburo alifático puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado, tal como se muestra 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 número de carbonos de dicho resto de hidrocarburo alifático
 10 sea uno (lo más preferible), el radical de hidrocarburo aromático-alifático, en el que el resto de hidrocarburo alifático lleva siempre el carboxilo, puede representarse por la fórmula siguiente, por conveniencia:



donde R^{4f} es un radical aromático (incluyendo carbociclo aromático y heterociclo aromático),

20 R^{5b} es carboxilo o sus derivados, o alcohol o sus derivados,

donde el significado del resto aromático tiene que referirse a la anterior explicación, y, más preferiblemente, el radical orgánico que lleva carboxilo, representado por la fórmula:



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

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, alcoholo 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, alcoholo, aralcoxi, aralcoholo, alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído, aroilalcoxi y similares. Ejemplos adecuados de alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído pueden ser los mismos dados en cuanto al sustituyente de arilo en el punto 10).

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

Ha de advertirse que el alcanosulfonamido N-sustituído o no sustituído adecuado puede ser el mismo que los dados para el sustituyente de arilo citado en el punto 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 diciohexilamonio, ión piridinio, ión 2-hidroxiethylamonio, ión bis(2-hidroxiethyl)amonio, ión N,N-dimetil-N-fenilamonio, etc.).

25 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 aralcoholiden-amino citado en el punto 7).

5 24) s-nucleófilo (R^2):

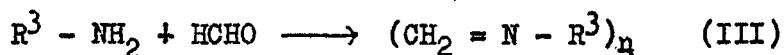
Ha de indicarse que el s-nucleófilo adecuado puede ser el mismo que los dados en el s-nucleófilo en el resto de nucleófilo citados en el punto 12).

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

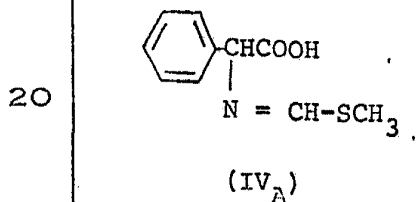
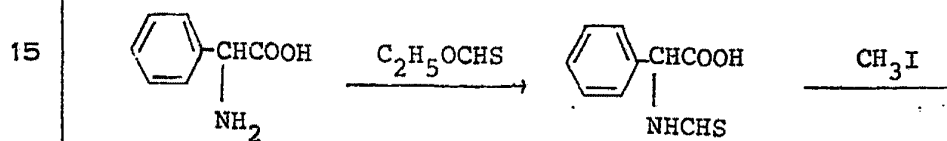
30

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.

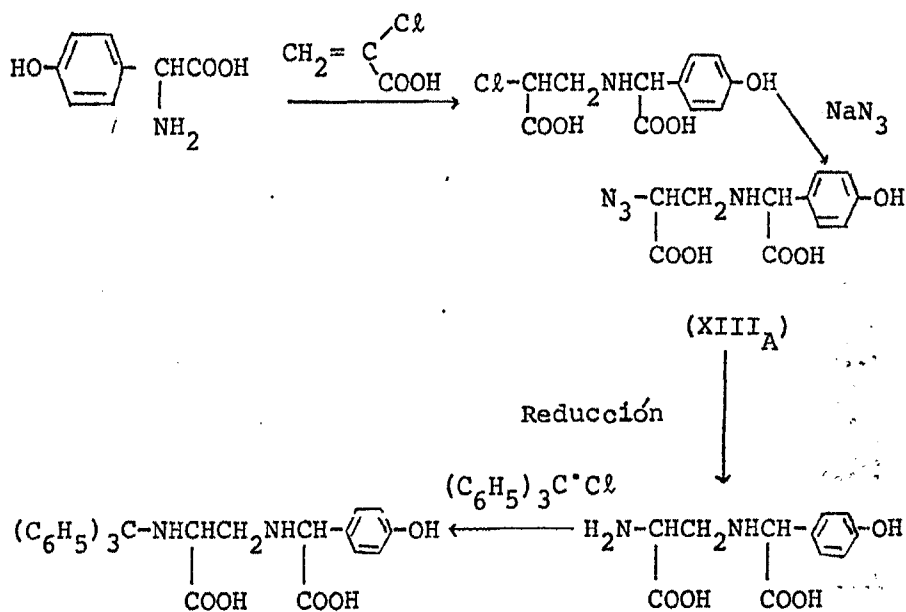
(b) Preparación del compuesto de partida (IV_A):



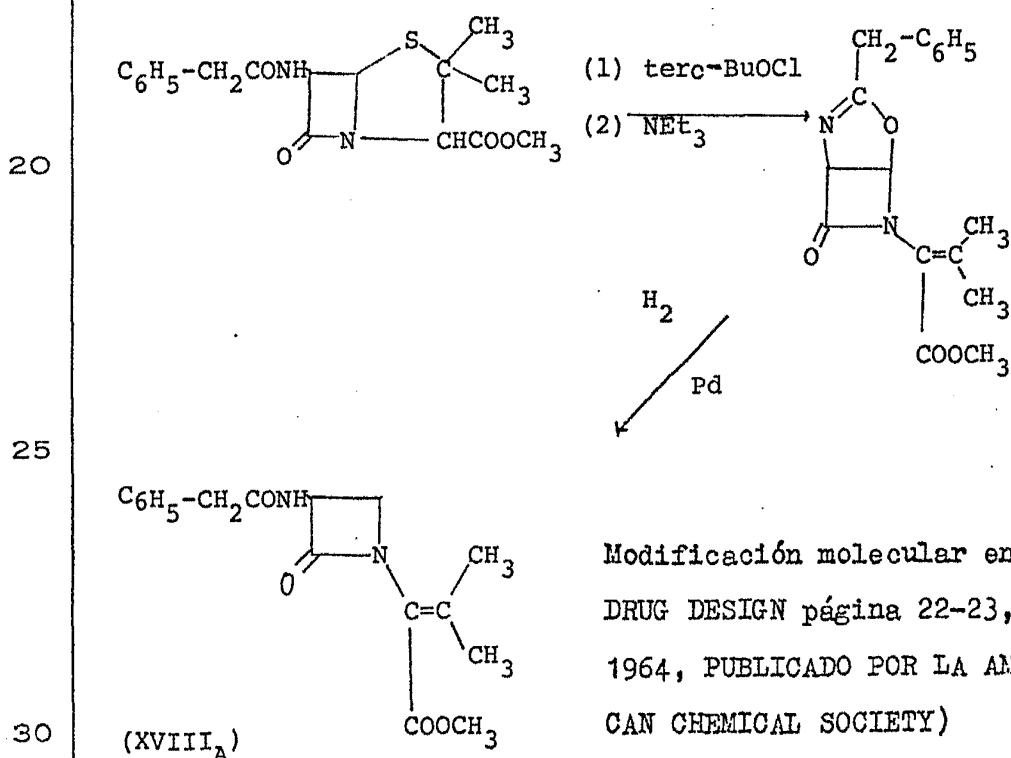
25

30

1 (c) Preparación de los compuestos de partida
 5 (XIII_A) y (XIII_B)

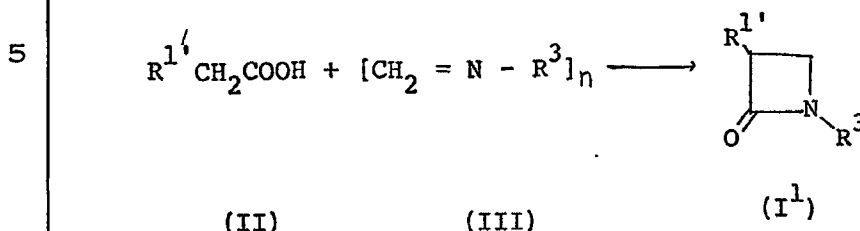


15 (d) Preparación del compuesto de partida (XVIII_A)



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

(1) Procedimiento 1:



Este procedimiento se refiere a un método para pre-
 10 parar un compuesto (I¹) 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-hidroxlado, tal como ace
5 toxima, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxi-ftalimida, 1-hidroxi-
-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,
etc) y similares.
25

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
orgánica, tal como:
30

1 trialcoholamina (por ej. trimetilamina, trietila-
mina, tributilamina, etc);

 N,N-dialcoholanilina (por ej. N,N-dimetilanilina,
N,N-dietilanilina, etc);

5 N,N-dialcoholbencilamina (por ej. N,N-dimetilben-
cilamina, etc);

 compuesto heterocíclico N-sustituído o no sustitui-
do (por ej. N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, piridina,
dimetilaminopiridina, picolina, lutidina, quinoleína, 1,5-
10 -diazabicyclo-[4,3,0]-5-noneno, 1,4-diazabicyclo-[2,2,2]-
octano, 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-8-undeceno, etc), y simi-
lares.

 La presente reacción puede realizarse preferible-
mente desde bajo enfriamiento hasta temperatura ambiente, y
15 usualmente en un disolvente convencional, tal como dicloro-
metano, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico,
dioxano, piridina, N,N-dimetilformamida, o una mezcla opcio-
nal de los mismos, o en cualquier otro disolvente que no
tenga un efecto perjudicial en la reacción. Y cuando el áci-
do y/o la base de Lewis son líquidos, pueden usarse también
20 como disolvente.

 Con respecto a la reacción de la presente inven-
ción, ocasionalmente puede tener lugar la siguiente reacción
secundaria en el curso de la reacción o en el post-tratamien-
to:
25

 - el grupo carboxilo del compuesto (I¹) ó (III)
puede transformarse en el correspondiente derivado funcional,
o, contrariamente, los derivados funcionales en el carboxi-
lo del compuesto (I¹) ó (III) pueden transformarse en el
30 carboxilo libre.

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 sustituído o hidroxilo sustituído, R^1 , pueden
20 separarse para formar el correspondiente amino, amino mono-
sustituído, mercapto, hidroxilo, hidroximino o carboxilo
en el compuesto (I^1).

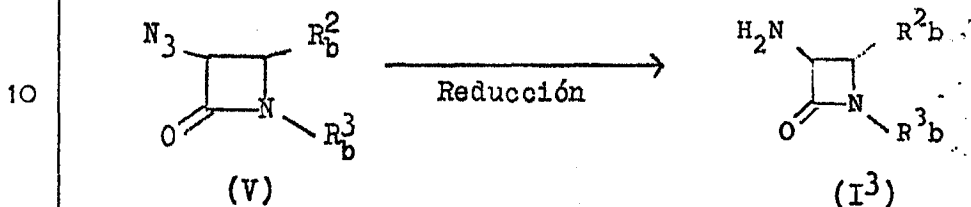
Ha de entenderse que la reacción secundaria cita-
da anteriormente está incluida también en el objeto de la
25 presente invención.

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.).

5 Además, la reacción puede efectuarse ocasionalmen-
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:



15 Este procedimiento se refiere a un método para pre-
parar un compuesto (I³) reduciendo un grupo azido de un com-
puesto (V).

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

20 Agentes reductores adecuados a usar en la reduc-
ción química son un metal (por ej. estaño, zinc, hierro,
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).

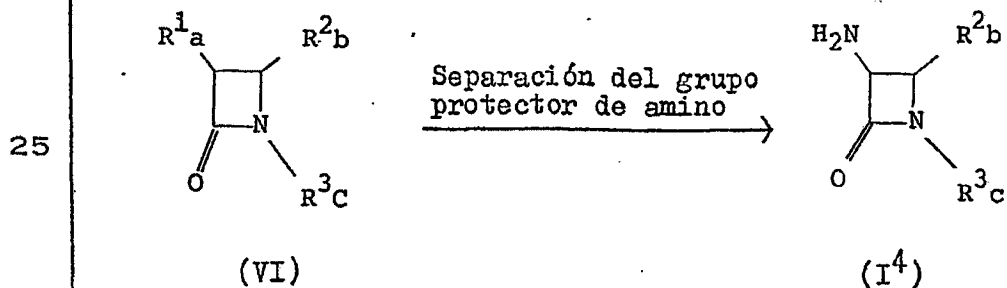
25 Catalizadores adecuados a usar en la reducción ca-
talítica son los convencionales, tales como los catalizado-
res de platino (por ej. placa de platino, esponja de plati-
no, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino o
alambre de platino), catalizadores de paladio (por ej. espon-
ja de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

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
 30 parar un compuesto (I⁴) eliminando un grupo protector del
 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, hidrozínolisis, etc, la hidrólisis se efectúa preferiblemente en presencia de un ácido o una base.

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

20 Una base adecuada es una base inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo (por ej. hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, etc), hidróxido de amonio y similares; una base orgánica tal como un alcóxido o fenóxido del metal anterior (por ej. etóxido de sodio, metóxido de sodio, fenóxido de litio, una amina tal como mono-, di- ó 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-
na, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpipera-
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 R¹a 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 disolvente 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 decir la hidrólisis) en un sistema de una sola vez.

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

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

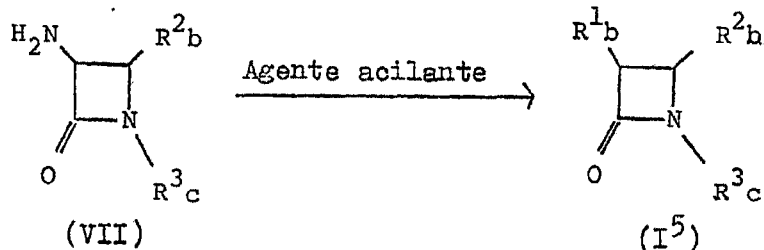
La hidrólisis se realiza preferiblemente a temperatura ambiente o con enfriamiento, y tiene lugar simplemente
30

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 (I⁵) 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 trialcohi
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-
xazolio, cloruro de (clorometilen)-dimetilamonio, 2,2,4,4,
6,6-hexacloro-1,3,5,2,4,6-triazatrifosforina, o un agente
condensante mixto, tal como trifenil fosfina y tetrahaloge-
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.

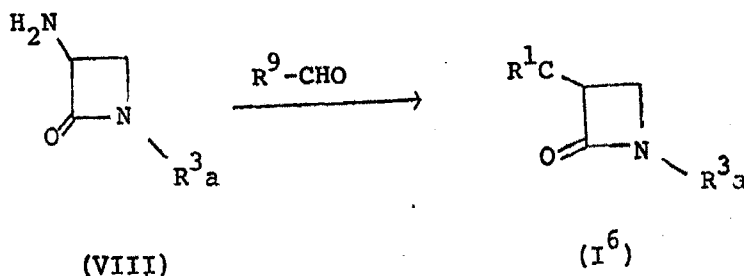
La reacción se efectúa usualmente en un disolven-
te convencional que no tenga un efecto perjudicial en la
reacción, por ej. agua, acetona, diclorometano, cloroformo,
N,N-dimetilformamida y similares, y un agente de condensa-
25 ción líquido puede usarse también como disolvente.

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-
 sustituido, hidroxilo y/o mercapto del compuesto (VII) de
 5 partida, y el agente acilante, para obtener el compuesto de
 3-acilamino-2-azetidínona (I⁵) 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:



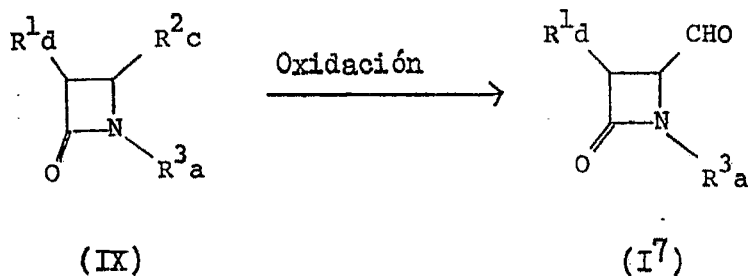
15 Este procedimiento se refiere a la preparación de
 un compuesto (I⁶) haciendo reaccionar un compuesto (VIII)
 con un compuesto formilado de fórmula: R⁹-CHO, donde R⁹ es
 20 como se ha definido antes, o su derivado reactivo.

El derivado reactivo del compuesto de formilo in-
 cluye un derivado de su función formilo (-CHO), tal como un
 acetal (-CH<^{OR¹⁵}/_{OR¹⁶}, donde R¹⁵ y R¹⁶ son individualmente algo
 hilo) (por ej. dimetil-acetal, dietil-acetal, dipropil-ace-
 25 tal, etc), un dihalogenuro (-CH<^{X¹}/_{X²}, donde X¹ y X² 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 oxiclórico de fósforo,
 cloruro de tionilo, tribromuro de fósforo, fosgeno, etc, y
 similares.

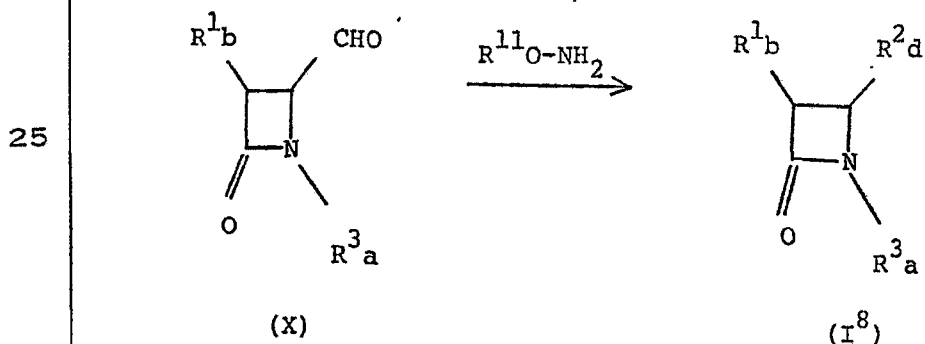
5 (7) Procedimiento 7:



15 Este procedimiento se refiere a la preparación de
 un compuesto que tiene un grupo formilo (I⁷) sometiendo un
 compuesto que tiene un grupo aralqueno (IX) a una disocia
 ción 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 perman
 ganato (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:



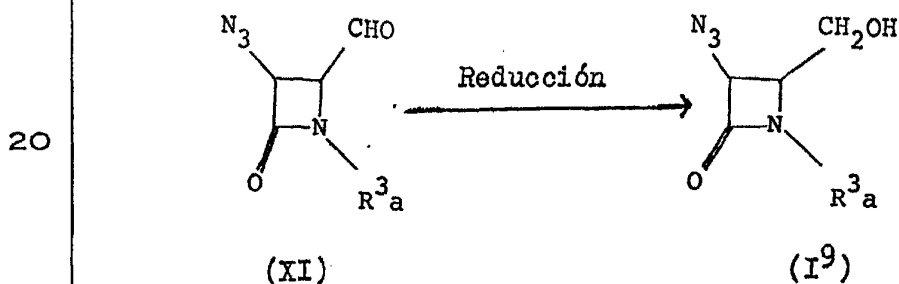
30 Este procedimiento se refiere a un método de pre-

1 paración de un compuesto que tiene un grupo iminometilo (I⁸)
 haciendo reaccionar el compuesto (X) con un compuesto amíni-
 co de fórmula: R¹¹O-NH₂, donde R¹¹ es como se ha definido
 anteriormente, de modo convencional.

5 El compuesto amínico (R¹¹O-NH₂) 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:

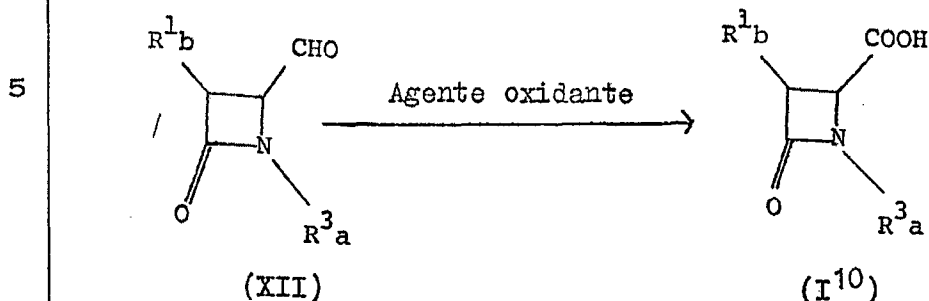


25 Este procedimiento se refiere a un método para pre-
 parar un compuesto que tiene un grupo hidroximetilo (I⁹),
 sometiendo el compuesto que tiene un grupo formilo (XI) a
 reducción en el grupo formilo, de modo convencional.

30 Una reducción adecuada para la presente reacción
 puede ser, por ejemplo, la reducción usando un borohidru-
 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:

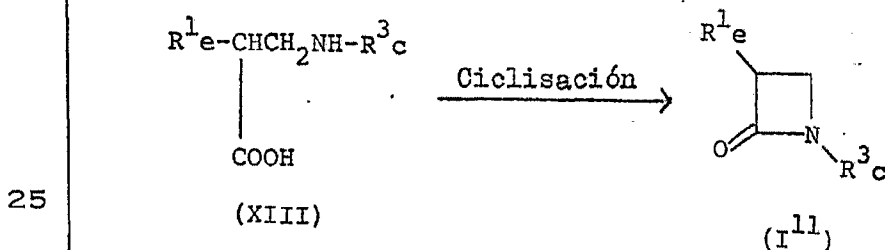


10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene un grupo carboxilo (I¹⁰), sometiendo un compuesto que tiene un grupo formilo (XII) a oxidación del grupo formilo en la cuarta posición del núcleo.

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:



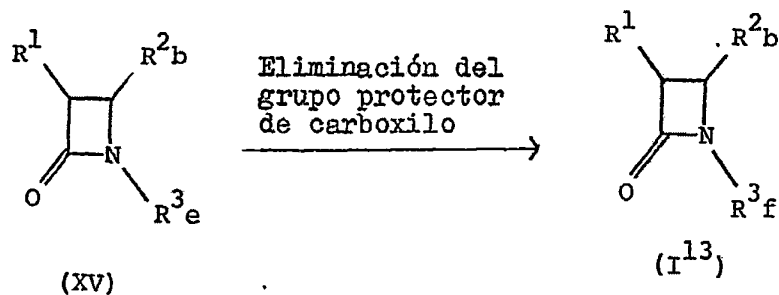
La reacción se efectúa sometiendo un compuesto (XIII) o su derivado reactivo en el grupo carboxilo a una reacción de ciclización intramolecular.

30 La reacción puede efectuarse preferiblemente, ac-

1 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:



20

Este procedimiento se refiere a un método para pre-
parar un compuesto de carboxilo (I¹³), sometiendo un compues-
to (XV) a una eliminación de un grupo protector del carboxi-
25 lo que hay en él.

25

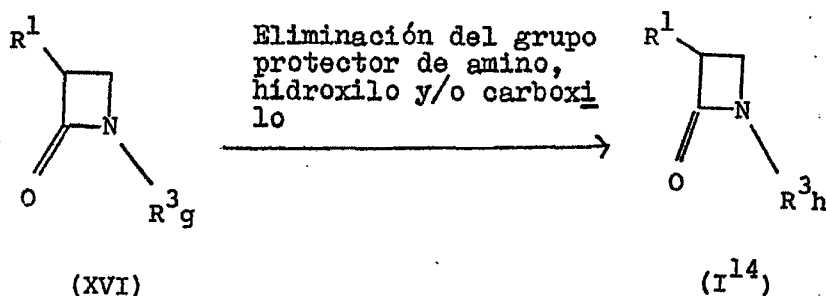
Los métodos a emplear para esta reacción incluyen
la hidrólisis, la reducción y otros métodos convencionales,
por ejemplo usando una sal de metal, tal como un halogenuro
de metal, una mercaptida de metal, un cianuro de metal, tio-
30 cianato de metal y similares.

30

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 (I¹⁴) sometiendo un compuesto (XVI) a una reacción de eliminación de un grupo protector existente en él.

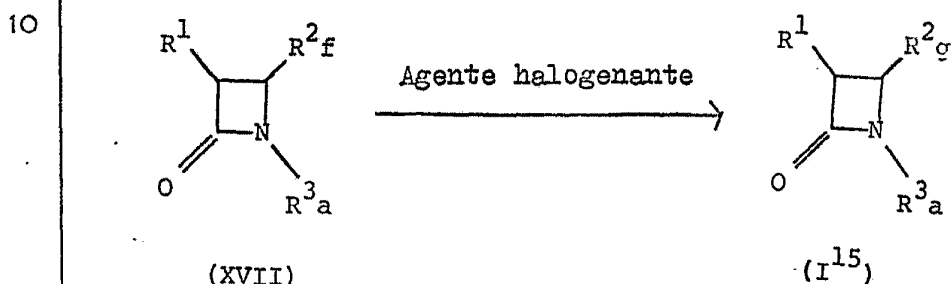
25 La reacción de eliminación del grupo o grupos protectores de amino, hidroxilo y/o carboxilo del grupo R^{3g} del compuesto (XVI), se efectúa de modo convencional, por ejemplo por hidrólisis, reducción y similares, cada uno de los cuales es sustancialmente el mismo que los de los Procedimientos 3, 4 y 12, con lo que los grupos protectores de las funciones amino protegido, hidroxilo protegido y/o carboxilo protegido del grupo aralcohilo (R^{4d}) 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:



15

Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto que tiene un halógeno (I¹⁵) haciendo reaccionar un compuesto (XVII) con un agente halogenante, de modo convencional.

20

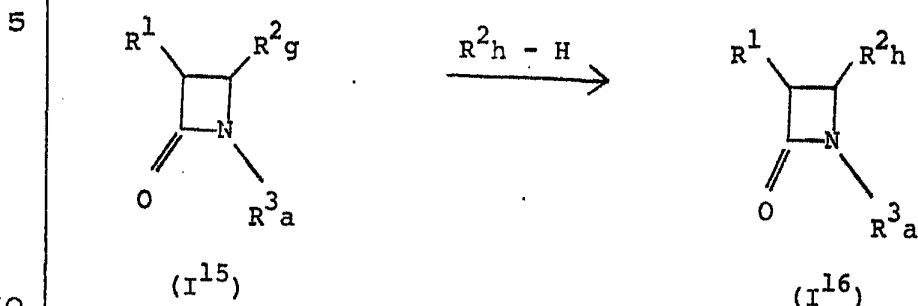
El agente halogenante adecuado puede ser un halógeno, tal como cloro, bromo, yodo, un compuesto halogenado inorgánico tal como pentacloruro de fósforo, cloruro de titanilo, cloruro cuproso, etc., un compuesto halogenado orgánico tal como una N-haloamida (por ej. N-bromoacetamida, N-yodoacetamida, etc), 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-

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 heterocíclico, haciendo reaccionar un compuesto (I¹⁵) con un nucleófilo de fórmula R²_h-H, donde R²_h es como se ha definido antes, de modo convencional.

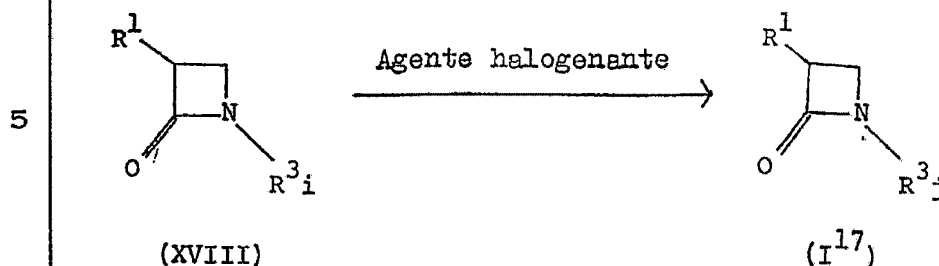
20 Los nucleófilos de fórmula R²_h-H pueden comprender N-nucleófilos tales como un ácido hidrazoico, una amina; O-nucleófilos, tales como un compuesto hidroxilado alifático, o aromático (por ej. un alcohol, un aralcohol, fenol, etc); y S-nucleófilos tales como un compuesto de tiol alifático, aralifático, aromático o heterocíclico (por ej. un alcanotiol, un arenotiol, un aralquenotiol, un heterocíclo-tiol, etc), y los ejemplos de las definiciones de R²_h 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:

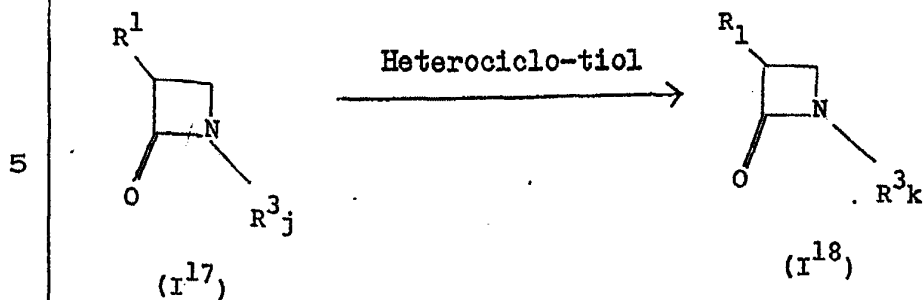


10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I¹⁷) halogenando un compuesto (XVIII) de modo convencional.

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),

25 α,α' -azoisobutirato de metilo, etc), etc, o en presencia 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.

(18) Procedimiento 18:

10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto (I¹⁸) haciendo reaccionar un compuesto halogenado (I¹⁷) con un compuesto de heterociclo-tiol.

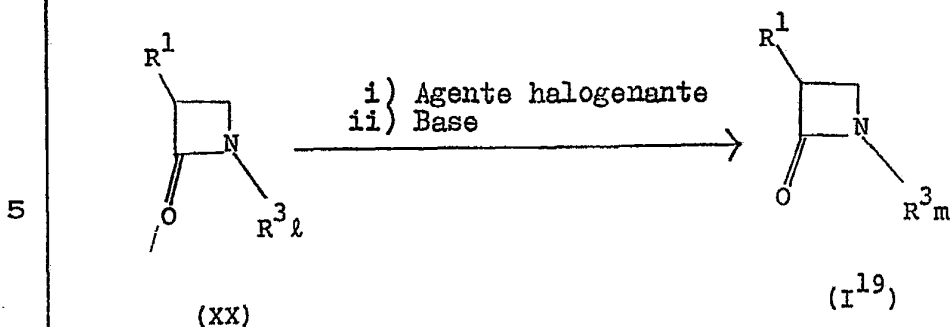
El compuesto de heterociclo-tiol es un nucleófilo tiólico y puede representarse por la fórmula R¹⁷-SH (donde R¹⁷ es un grupo heterocíclico). Los ejemplos adecuados de dicho grupo heterocíclico R¹⁷ son los mismos ilustrados anteriormente en la explicación del resto heterocíclico en el acilo heterocíclico del acilamino citados en el punto i)-a), y ha de hacerse referencia a ellos. En esta reacción, el grupo haloalcohilo R^{6c} y/o R^{7c} del compuesto (I¹⁷) reacciona con el compuesto de heterociclo tiol R¹⁷-SH produciendo el compuesto (I¹⁸), donde R^{6d} y/o R^{7d} son (R¹⁷)-tioalcohol-heterocíclico.

15

20

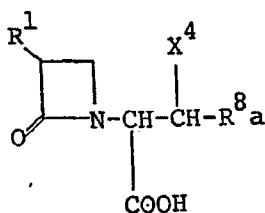
Esta reacción se efectúa de modo convencional, por ejemplo en presencia de una base tal como, sustancialmente, las mismas ilustradas en el procedimiento 2.

25

1 (19) Procedimiento 19:

10 Este procedimiento se refiere a un método para preparar un compuesto olefínico (I¹⁹) 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



donde X⁴ es halógeno, tal como cloro, bromo, etc, y R¹ y R^{8a} son, individualmente, como se han definido antes.

25 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

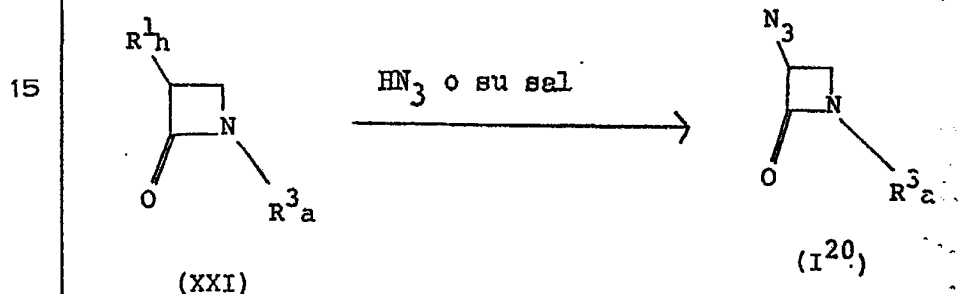
30

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 (I¹⁹). 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 (I²⁰) 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

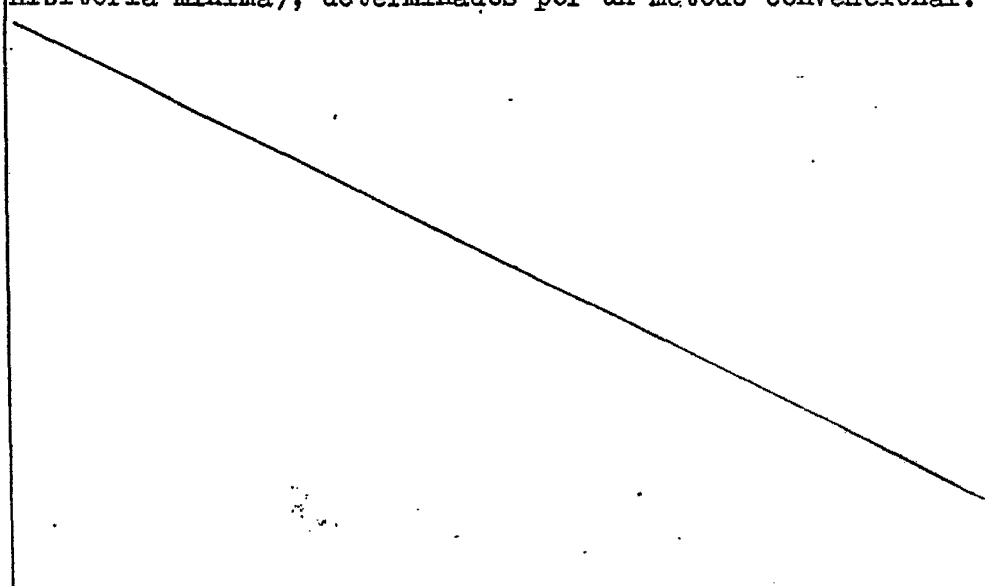
1 do convencional y conocido para los expertos en la técnica,
y puede usarse también como compuesto de partida de los pro-
cedimientos siguientes, sin aislamiento ni purificación.

El compuesto (I) objeto de esta invención incluye
5 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-
vidad antimicrobiana contra varios microorganismos patóge-
10 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)
156	Escherichia coli	0,25
	Pseudomonas aeruginosa	4
96	Escherichia coli	0,5
100	Staphylococcus aureus	3,75
	Pseudomonas aeruginosa	15
	Escherichia coli	15
	Bacillus subtilis	15
103	Staphylococcus aureus	60

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

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 acuosas, 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

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 de alrededor de 0,5 a 5 g, y preferiblemente de 1 a 2 g/día
10 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).

ν cm⁻¹ (Nujol): 1739

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

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

δ ppm (CDCl₃): 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- α -metoxicarbonil-3-metilaminobencil)-
 -perhidro-1,3,5-triazina.

25 IR: ν cm⁻¹ (película): 3550 (ancha), 3240, 1730

RMN (TMS): δ ppm (CDCl₃): 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): δ ppm (CDCl₃): 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- α -metoxicarbonilfenetil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 106 a 109°C.

10 Ejemplo A-6

1,3,5-tris(dl-eritro- α -metoxicarbonil- β -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): δ ppm (CDCl₃): 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: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película) 1740 a 1755

RMN (TMS): δ ppm (CDCl₃): 3,48 (6H,s), 3,73 (15H,s).

Ejemplo A-9

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

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

RMN (TMS): δ ppm (CDCl₃): 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): δ_{ppm} (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- α -metoxicarbonilbencil)-perhidro-1,
3,5-triazina, p. de f. 148 a 155°C.

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (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- α -metoxicarbonilbencil)-
perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 141 a 145°C.

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (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- α -metoxicarbo
nilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina.

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

25 RMN (TMS): δ_{ppm} (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)-perhi-
dro-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- α -benciloxicarbonilbencil)-perhidro-
1,3,5-triazina, p. de f. 118 a 119°C.

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 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- α -metoxicarbonil-3-nitrobencil)-per-
hidro-1,3,5-triazina.

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 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- α -benciloxicarbonil-4-benciloxiben-
cil)-perhidro-1,3,5-triazina, p. de f. 108 a 110°C.

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 3,55 (6H, s), 4,47 (3H,
20 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-fenacilo- α -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
30 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 fenacil
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 volumen 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- α -fenaciloxicarbonilbencil)-perhidro-1,3,5-triazina (7,25 g), de p. de f. 80 a 90°C.

RMN (TMS): δ ppm (CDCl₃): 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-metiltiometen-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. 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

20

25

30

1 evaporó bajo presión reducida, dando éster de bencilo de D-
2-(4-benciloxifenil)-N-tioformilglicina cristalino (3,66 g),
que se recrystalizó 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-tiome
tilenglicina (3,08 g). Recrystalizado 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): δ_{ppm} (CDCl₃): 2,36 (3H, s), 5,00 (2H,
20 s), 5,08 (1H, s), 5,10 (2H, s), 6,78 s
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): δ_{ppm} (CDCl₃): 2,40 (3H, s), 3,65 (3H,
30 s), 5,01 (1H, s), 5,06 (1H, s), 6,83 s
7,53 (9H, m), 8,28 (1H, s).

Ejemplo B-3

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

RMN (TMS): δ ppm (CDCl₃): 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): δ ppm (CDCl₃): 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.

Ejemplo 1

5 Se añadió N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (1,32 g)
a una mezcla de metanol (30 ml) y cloroformo (18 ml) que
contenía 2-(2-oxo-3-ftalimido-1-azetidínil)-2-(2-tienil)-
acetato (2,22 g), tras lo cual la mezcla se agitó a tempe-
ratura ambiente durante la noche. Después de la reacción,
10 la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad a presión
reducida dando un residuo, que se disolvió en acetato de
etilo. La disolución se sometió a extracción con tres por-
ciones de una disolución acuosa que constaba de ácido clor-
hídrico 1N (6,4 ml) y agua (10 ml). Se ajustó a 8 el pH de
15 los extractos acuosos reunidos con bicarbonato de sodio y
después se saturaron con cloruro de sodio. La disolución se
sometió a extracción con acetato de etilo, y el extracto se
lavó con cloruro de sodio acuoso saturado y después se se-
có sobre sulfato de magnesio. La disolución se evaporó has-
ta sequedad bajo presión reducida dando un residuo (1,57 g)
20 que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sí-
lice (25 g). Se efectuó la elución con cloroformo y se re-
cogieron las fracciones que contenían un compuesto deseado.
El disolvente se separó de la disolución por destilación a
presión reducida, dando 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-
25 -tienil)acetato de metilo (0,96 g).

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

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl₃): 2,00 y 2,09 (2H, s cada
uno), 2,98 y 3,35 (1H, d cada uno, d,
J=2,5, 6Hz), 3,53 y 3,86 (1H, t cada
30 uno, J=6Hz), 3,73 (3H, s), 4,05 y 5,12

30

27039

1

(1H, d, d cada uno, $J=2,5$, 6Hz), 5,83

(1H, s), 6,75 a 7,55 (3H, m)

5

Los compuestos siguientes (Ejemplos 2 a 18) se obtuvieron haciendo reaccionar el correspondiente compuesto que tenía un grupo ftalimido con N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

Acido 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-tienil) acético.

10

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 2750 a 2250, 1760 (inflexión), 1745, 1620

RMN $\left[\text{patrón interno: 2,2,3,3-tetra deuterio-3-(trimetilsilil)propionato de sodio, denominado en adelante simplemente TMS}^7 \right]$.

15

δ_{ppm} (D_2O): 3,13 y 3,45 (1H, c cada uno, $J=2\text{Hz}$, 5Hz), 3,54 y 3,82 (1H, t cada uno, $J=5\text{Hz}$), 4,21 y 4,31 (1H, c cada uno, $J=2\text{Hz}$, 5Hz), 5,54 y 5,56 (1H, s cada uno), 7,10 (2H, m), 7,46 (1H, m).

20

Ejemplo 3

Acido 2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(2-furil) acético.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1725, 1640

25

RMN (TMS⁷): δ_{ppm} (D_2O): 3,36 (1H, d, d, $J=2\text{Hz}$, 6Hz), 3,90 (1H, d, d $J=6\text{Hz}$, 5Hz), 5,41 (1H, s), 6,49 (2H, m), 7,37 (1H, m)

Ejemplo 4

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(1-naftil)acetato de metilo.

30

27039

1

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3380, 3300 (inflexión),
1740 (ancha).

5

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 1,70 (2H, s), 2,48 y
3,37 (1H, d cada uno, d, J=3Hz, 6Hz),
3,02 y 3,84 (1H, d, d cada uno, J=3Hz,
6Hz), 3,91 y 4,21 (1H, d, d cada uno,
J=3Hz, 6Hz), 3,74 y 3,75 (3H, s cada
uno), 6,43 y 6,44 (1H, s cada uno),
7,2 a 8,2 (7H, m)

10

Ejemplo 5

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-2-(3-mesilaminofe-
nil)acetato de metilo.

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3350 (inflexión, 3150 (an-
cha), 1730 (ancha)

15

Ejemplo 6

Eritro-2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-metoxi-3-
-fenilpropionato de metilo.

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

20

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 1,57 (2H, s), 3,23 y
3,32 (3H, s cada uno), 3,71 y 3,78 (3H,
s cada uno), 4,65 (1H, d, J=5Hz), 4,85
(1H, d, J=5Hz), 7,36 (5H, s)

25

Ejemplo 7

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-feniltiopropiona-
to de metilo.

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3380, 3300 (inflexión),
1740 (ancha)

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 2,98 a 3,76 (4H, m),
3,68 (3H, s), 4,04 y 4,15 (1H, d cada
uno, d, J=6Hz, 3Hz), 4,54 (1H, d, d,

30

27039

$J=10\text{Hz}, 5\text{Hz}, 7,2 \text{ a } 7,5 (5\text{H}, \text{m}).$

Ejemplo 8

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-feniltioacrilato de metilo.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3380, 3320 (inflexión),
1760, 1740, 1720

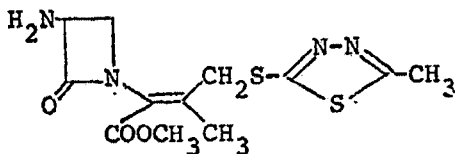
NMR (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 1,94 (2H, s), 3,55 (1H, d, d, $J=6\text{Hz}, 3\text{Hz}$), 3,76 (3H, s), 3,95 (1H, t, $J=6\text{Hz}$), 4,33 (1H, d, d, $J=6\text{Hz}, 3\text{Hz}$), 7,2 a 7,6 (6H, m)

Ejemplo 9

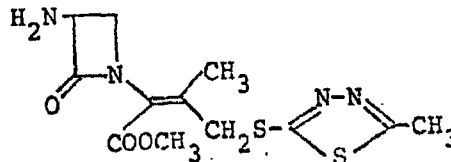
2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-metil-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-acrilato de metilo (mezcla de isómeros cis⁺ y trans⁺).

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película). 1780, 1760, 1720.

⁺Forma trans:



⁺Forma cis:



Como se muestra en la estructura química anterior, el isómero trans es aquél en el que el grupo metilo sobre la tercera posición y el anillo de azetidínona sobre la segunda posición del acrilato estén a lados opuestos del doble enlace, y el isómero cis es aquél en que estén en el mismo lado del doble enlace.

La anterior relación de isómeros trans y cis de

1 tales compuestos es la misma en los ejemplos que siguen.

Ejemplo 10

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3,3-bis(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiometil)-acrilato de metilo.

5 IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3400, 1780, 1760, 1720.

Ejemplo 11

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-(4-hidroxifenil)-propionato de metilo.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (película): 3200, 1750, 1720

10 Ejemplo 12

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidínil)-3-(4-benciloxifenil)-propionato de metilo.

IR: $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 3300, 1750, 1740, 1720.

Ejemplo 13

15 2-(3-amino-4-metiltio-2-oxo-1-azetidínil)-2-(4-benciloxifenil)acetato de metilo (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina):

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

Ejemplo 14

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

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

Ejemplo 15

25 2-(3-amino-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-1-azetidínil)-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina):

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

1

Ejemplo 16

2- $\sqrt{3}$ -amino-4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)-2-oxo-1-azetidini-7-2-fenilacetato de metilo (mezcla de dos isómeros cis en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

5

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3350, 1765, 1740.

Ejemplo 17

2-(3-amino-4-metiltio-2-oxo-1-azetidini)-2-fenilacetato de bencilo (mezcla de dos isómeros trans en la tercera y cuarta posiciones del anillo de azetidina).

10

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3400 a 3300, 1770, 1740
1680.

Ejemplo 18

2-(3-amino-2-oxo-1-azetidini)-3-(2-benzotiazolil-tiometil)-3-metilacrilato de metilo (mezcla de isómeros cis y trans).

15

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 1790, 1770, 1730, 1710.

Ejemplo 19

Se obtuvo 2-(3-amino-4-trans-estiril-2-oxo-1-azetidini)-2-fenilacetato de metilo haciendo reaccionar 2-(4-trans-estiril-2-oxo-3-ftalinido-1-azetidini)-2-fenilacetato de metilo con hidrazida (un hidrato) en calidad de amina, de modo sustancialmente igual al descrito en el Ejemplo 1.

20

IR: ν_{cm}^{-1} (película): 3350, 1770, 1740, 1660.

25

RMN (TMS): δ_{ppm} (CDCl_3): 1,78 (2H, s ancho), 3,68 y 3,74 (3H, s cada uno), 4,13 y 4,78 (1H, m y c, J=5Hz y 6Hz), 4,33 y 4,46 (1H, d cada uno, J=5Hz), 5,52 y 5,60 (1H, s cada uno), 6,24 a 6,54 (2H, m), 7,02 a 7,56 (10H, m).

30

27039

1

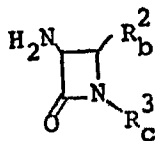
REIVINDICACIONES

5

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:

10

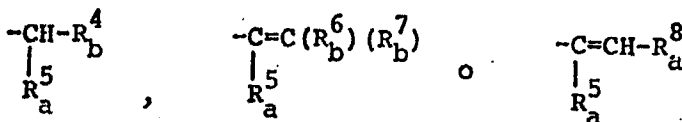
1ª.- Un procedimiento para preparar un compuesto de 2-azetidiona de la fórmula:



15

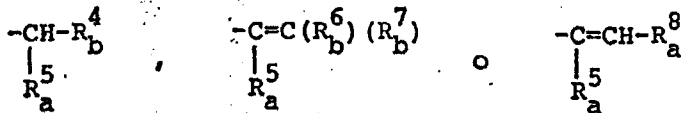
en la que R_b^2 es hidrógeno, hidroximetilo, arilo, aralqueno o un resto de nucleófilo, y R_c^3 es un grupo de la fórmula:

20



25

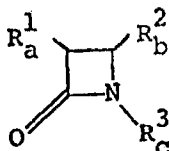
en donde R_b^4 es arilo, aralcoholo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, R_a^5 es carboxilo o su derivado, R_b^6 es alcoholo, haloalcoholo o heterociclo-tioalcoholo, R_b^7 es haloalcoholo o heterociclo-tioalcoholo, y R_a^8 es ariltio, con la condición de que cuando R_b^2 es hidrógeno, entonces R_c^3 es un grupo de la fórmula:



30

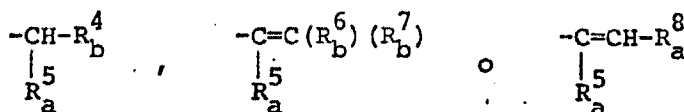
1 en donde R_b^4 es fenilo que lleva alcanosulfonamido N-sustituido o no sustituido, o aroilalcoxi; naztilo; aracohilo; ariltioalcoholo; o un grupo heterocíclico, y R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son cada uno como se han definido antes, y en las definiciones de los grupos anteriores los restos de alcano, areno y heterociclo pueden tener un posible sustituyente,

5 procedimiento que comprende someter un compuesto de la fórmula:

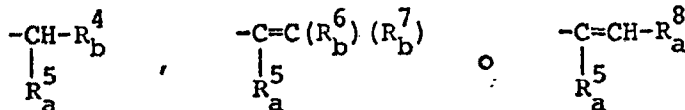


en la R_a^1 es amino protegido, y R_b^2 y R_c^3 son cada uno como se han definido antes, a eliminación de un grupo protector de amino.

15 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que R_c^3 es un grupo de la fórmula:



25 en donde R_b^4 es arilo, aracohilo, ariltioalcoholo o un grupo heterocíclico, R_a^5 es carboxilo o su derivado, R_b^6 es alcoholo o heterociclo-tioalcoholo, R_b^7 es heterociclo-tioalcoholo y R_a^8 es ariltio, con la condición de que, cuando R_b^2 es hidrógeno, entonces R_c^3 es un grupo de la fórmula:



en donde R_b^4 es fenilo que lleva alcano sulfonamido N-sus-

1 tituido o no sustituido; naftilo; aralcohilo; ariltioalco-
hilo; o un grupo heterocíclico, y R_a^5 , R_b^6 , R_b^7 y R_a^8 son
cada uno como se han definido antes, y en las definiciones
5 los restos de alcano, areno y heterociclo pueden tener un
posible sustituyente.

3a.- Un procedimiento para preparar un compuesto
de 2-azetidiona.

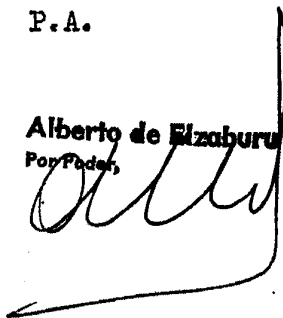
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de OCHENTA Y NUEVE hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29. MAR 1979

P.A.

15 **Alberto de Elizaburu**
Por Poder,



20

25

30

27039

VAL