



ESPAÑA

18 FEB. 1975
COMUNIDAD
PATENTE DE INVENCION

NUMERO	437.331
FECHA DE PRESENTACION	30-4-75

(46) PRIORIDADES:	(52) FECHA	(63) PAIS
(51) NUMERO		
50863/74	9-5-74	Japón
52854/74	13-5-74	Japón
60787/74	31-5-74	Japón
91996/74	13-8-74	Japón
109954/74	26-9-74	Japón
142499/74	13-12-74	Japón
37207	27-3-75	Japón

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(65) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(70) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA Y CEFALOSPORINA

(71) SOLICITANTE (S)
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-18, Kayabacho, Minonbashi, Chuo-ku, TOKIO, Japón

(72) INVENTOR (ES)
Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Chosaku Yoshida; Ikuta Takashima; Kaishu Momonoi; Seietsu Kuroda; Miwako Komatsu; Takashi Yasuda; Yutaka Kodama, todos de nacionalidad japonesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

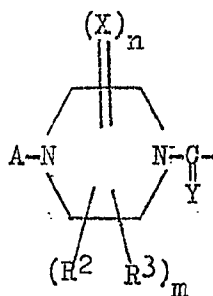
(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

1 nicilánicos y los ácidos 7-acilaminocefalosporánicos con un
 grupo amino en la posición α del grupo acilo presentan inten-
 sa actividad antibacteriana no solamente contra las bacterias
 Gram-positivas sino también contra las bacterias Gram-nega-
 5 tivas. Sin embargo, existe el inconveniente de que los com-
 puestos conocidos descritos antes prácticamente no presentan
 una actividad antibacteriana eficaz no solamente contra
Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y la especie
Proteus, que se sabe que son la causa de enfermedades infec-
 10 ciosas clínicamente graves, sino también contra las bacterias
 resistentes que frecuentemente se aislan en la actualidad en
 muchos hospitales clínicos. Y tienen tendencia a ser hidroliza-
 zados por la β -lactamasa producida por muchas bacterias re-
 sistentes a las drogas.

15 Con objeto de obtener penicilinas y cefalosporinas
 que no presenten los inconvenientes antes mencionados, los
 actuales inventores han efectuado extensos estudios hasta ha-
 llar que unos compuestos nuevos de fórmula (I), dada más ade-
 lante, que se preparan combinando el radical

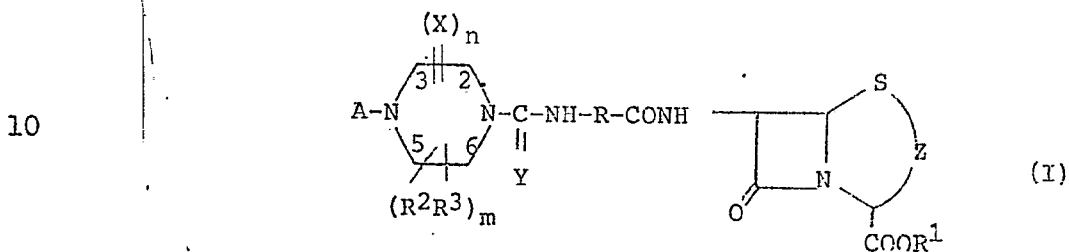
20



25

1 donde A, X, Y, R², R³, n y m son los descritos más adelante, con el grupo amino del grupo acilo de las penicilinas y cefalosporinas, pueden satisfacer suficientemente al
 5 objetivo antes mencionado y ejercer efectos terapéuticos extraordinariamente valiosos.

Los compuestos de esta invención son penicilinas y cefalosporinas representadas por la fórmula general (I):



15 donde R representa un resto aminoácido; R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal; n representa 1 o 2; los n radicales X representan un átomo de oxígeno y están ligados en cualquier combinación a las posiciones 2, 3 y 5 del anillo de piperazina; m representa 4-n; cada pareja de radicales R² y R³
 20 están ligados al mismo átomo de carbono y las m parejas de R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicarbonilalquilo, aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo
 25 oxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo, sustituido o no sustituido; cualquier pareja de radicales R² y

1 R³ unida a un átomo de carbono común puede formar un anillo cicloalquílico; A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcadieno, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalcadieno, arilo, acilo, 5 aralquilo, aciloxialquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxycarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, ariloxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acilcarbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo, arilsulfonilcarbamoilo, alcoxycarboniltioalquilo, alcoxitiocarboniltioalquilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido, Y representa un átomo de

10 oxígeno o azufre; y >Z representa $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ o $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{matrix} \text{R}^4$ donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo azido, un grupo amonio cuaternario o un grupo orgánico enlazado a través de O o S.

20 En la fórmula general antes mencionada (I), R representa un resto aminoácido. Son ejemplos de estos restos aminoácidos los de aminoácidos derivados de diversos compuestos alifáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y heterocíclicos, cuyos aminoácidos pueden contener el grupo amino en una posición tal como α, β o γ con respecto al grupo carboxilo. Preferiblemente, dicho R es un resto α-aminoácido

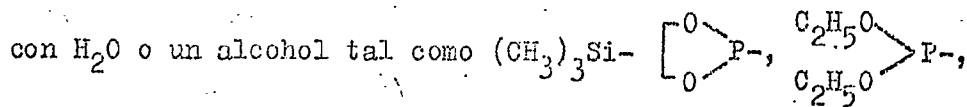
25 representado por la fórmula $\begin{matrix} \text{R}^5 \\ | \\ \text{-C-} \\ | \\ \text{R}^6 \end{matrix}$, donde R⁵ es un grupo alquilo

1 como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o similares; un grupo cicloalquilo como ciclo-
pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloalqueno como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares;
5 un grupo cicloalcadieno como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o similares; un grupo alquiltioalquilo como metiltiometilo, etiltiometilo, metiltioetilo, etiltioetilo o similares; o un grupo heterocíclico como furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, quinoleílo, isoquinoleílo, quinazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o similares; cada grupo representado por R^5 puede estar sustituido con varios grupos, por ejemplo halógeno, hidroxilo, nitro, alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alquilsulfonilamino o similares; R^6 representa un átomo de hidrógeno y R^5 y R^6 unidos con el átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico tal como ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un anillo cicloalquénico tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares; o un anillo cicloalcadiénico tal como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares.

25

En la fórmula general (I), R^1 es un átomo de hidró-

1 geno, un grupo de bloqueo o un catión formador de sal. El grupo
 de bloqueo puede ser cualquiera de los que han sido uti-
 lizados antes en el campo de los compuestos del tipo de peni-
 cilina o cefalosporina. Concretamente, el grupo de bloqueo
 5 comprende (1) grupos formadores de éster, susceptibles de ser
 separados por reducción catalítica, reducción química o trata-
 miento en condiciones suaves, v.g. grupos arilsulfonilalqui-
 lo tales como toluensulfoniletilo, etc; grupos aralquilo sus-
 tituidos o no sustituidos como bencilo, 4-nitrobencilo, dife-
 10 nilmetilo, tritilo, 3,5-di(terc-butil)-4-hidroxibencilo, etc;
 grupos alquilo sustituidos o no sustituidos como terc-butilo,
 tricloroetilo, etc; un grupo fenacilo; grupos alcoxilalquilo
 como metoximetilo, etc; y grupos aminoalquilo cíclicos, no sus-
 tituidos o sustituidos con alquilo, tales como piperidinoeti-
 15 lo, 4-metilpiperidinoetilo, morfolinoetilo, pirrolidinoetilo,
 etc; (2) grupos formadores de éster, susceptibles de ser fá-
 cilmente separados por enzimas en un organismo vivo, v.g. gru-
 pos aciloxialquilo como pivaloiloetilo, etc; el grupo ftal-
 lida; y el grupo indanilo; (3) grupos conteniendo silicio,
 20 grupos conteniendo fósforo y grupos conteniendo estaño que
 son susceptibles de ser fácilmente separados por tratamiento



25 $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$ o similares. Los ejemplos de grupos de bloqueo antes

1 mencionados en (1), (2) y (3) son simplemente ilustrativos,
encontrándose otros ejemplos en las patentes estadounidenses
3.499.909, 3.573.296 y 3.641.018, que pueden ser utilizados
5 en esta invención. El catión formador de sal comprende los
cationes que hasta ahora se conocían en el campo de los com-
puestos del tipo de la penicilina o de la cefalosporina y pre-
feriblemente son los capaces de formar sales no tóxicas. Las
sales comprenden las de metales alcalinos tales como las de
sodio, potasio, etc; sales de metales alcalino-térreos co-
10 mo las de calcio, magnesio, etc; sal amónica; y sales con
bases orgánicas nitrogenadas tales como procaína, dibencil-
amina, N-bencil- β -fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibencil-eti
lendiamina, etc. Además de los cationes anteriores, pueden
utilizarse cationes capaces de formar las sales con otras ba-
15 ses orgánicas nitrogenadas, como trimetilamina, trietilamina,
tributilamina, piridina, dimetilanilina, N-metilpiperidina,
N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohexilamina, etc.

En la fórmula general (I), las m parejas de R^2 y R^3 ,
que pueden ser iguales o diferentes, representan individual-
20 mente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo como metilo,
etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo,
etc; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo, etc; un grupo arilo como fenilo, naftilo, etc;
un grupo acilo como acetilo, propionilo, butirilo, benzofilo,
25

1 etc; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo, etc;
un grupo alcoxicarbonilalquilo como metoxicarbonilmeti-
lo, etoxicarbonilmetilo, etc; un grupo aciloxialquilo como
5 acetiloximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo,
benzoiloximetilo, etc; un grupo alcoxi como metoxi, etoxi,
propoxi, butoxi, etc; un grupo alcoxicarbonilo como metoxi-
carbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc; un grupo
10 cicloalquiloxicarbonilo como ciclopentiloxicarbonilo, ci-
clohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo, etc; un gru-
po aralcoxicarbonilo como benciloxicarbonilo, fenetoxicarbo-
nilo, etc; un grupo ariloxicarbonilo como fenoxicarbonilo,
15 naftoxicarbonilo, etc. Además, R^2 y R^3 junto con un átomo
de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico
tal como ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cada
uno de los grupos antes mencionados para R^2 y R^3 pueden es-
20 tar sustituidos con varios sustituyentes, por ejemplo
átomos de halógeno o grupos alquilo, alcoxi, alquiltio,
acilo o nitro.

25 En la fórmula general (I), A representa un átomo de
hidrógeno; un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo,

1 isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, do-
decilo o similares; un grupo alqueno como vinilo, pro-
penilo, butenilo o similares; un grupo alquino como pro-
5 pargilo o similares; un grupo alcadieno como 1,3-butadie-
nilo, 1,3-pentadienilo o similares; un grupo cicloalquilo
como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares;
un grupo cicloalqueno como ciclopentilo, ciclohexenilo
10 o similares; un grupo cicloalcadieno como ciclopentadie-
nilo, ciclohexadienilo o similares; un grupo arilo como
fenilo, naftilo o similares; un grupo acilo como formilo,
acetilo, propionilo, isovalerilo, caproilo, enantoilo,
15 capriloilo, palmitoilo, estearoilo, acrililo, ciclohe-
xanocarbonilo, benzoilo, fenilglicilo, furoilo, tenoilo
o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo
20 o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo
o similares; un grupo aciloxialquilo como acetiloxietilo,
pivaloiloximetilo, benzoiloximetilo o similares; un grupo
25 alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o similares; un
grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptil

1 oxi o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o si-
milares; un grupo alcoxicarbonilo como metoxicarbonilo, eto-
xicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo o similares;
5 un grupo cicloalquiloxicarbonilo como ciclopentiloxicarboni-
lo, ciclohexiloxicarbonilo, cicloheptiloxicarbonilo o si-
milares; un grupo ariloxicarbonilo como fenoxicarbonilo,
(1- o 2-)naftoxicarbonilo o similares; un grupo aralcoxicar-
bonilo como benciloxicarbonilo, fenetoxicarbonilo o similares;
un grupo alquilsulfonilo como metanosulfonilo, etanosulfo-
10 nilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo o similares; un gru-
po cicloalquilsulfonilo como ciclopentanosulfonilo, ciclohe-
xanosulfonilo o similares; un grupo arilsulfonilo como bence-
nosulfonilo, (1- o 2-)naftalensulfonilo o similares; un grupo
carbamoilo como carbamoilo, N-alquilaminocarbonilo (v.g. N-
15 metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo, N-propilaminocar-
bonilo, N-butilaminocarbonilo o similares), N-arilaminocarbo-
nilo (v.g. N-fenilaminocarbonilo o similares), N,N-dialquil-
aminocarbonilo (v.g. N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-diethylami-
nocarbonilo o similares), aminocarbonilo cíclico (v.g. pirro-
20 lidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo o
similares); un grupo tiocarbamoilo como tiocarbamoilo, N-al-
quilaminotiocarbonilo (v.g. N-metilaminotiocarbonilo, N-etil-
aminotiocarbonilo, N-propilaminotiocarbonilo o similares),
N-arilaminotiocarbonilo (v.g. N-fenilaminotiocarbonilo o si-
milares), N,N-dialquilaminotiocarbonilo (v.g. N,N-dimetilami-

1 notiocarbonilo, N,N-dietilaminotiocarbonilo o similares) o
aminotiocarbonilo cíclico (v.g. pirrolidinotiocarbonilo,
piperidinotiocarbonilo, morfolinotiocarbonilo o similares);
un grupo acilcarbamoilo como N-acetilcarbamoilo, N-propio-
5 nilcarbamoilo, N-butirilcarbamoilo, N-benzoilcarbamoilo,
N-furoilcarbamoilo, N-tenoilcarbamoilo o similares; un grupo
alquilsulfonilcarbamoilo tal como metanosulfonilaminocarboni-
lo, etanosulfonilaminocarbonilo, butanosulfonilaminocarbonilo
o similares; un grupo arilsulfonilcarbamoilo como bencenosul-
10 fonilaminocarbonilo, (1- o 2-)naftalensulfonilaminocarbonilo
o similares; un grupo alcoxicarboniltioalquilo como metoxicar-
boniltiometilo, etoxicarboniltiometilo, propoxicarboniltio-
metilo, butoxicarboniltiometilo, metoxicarboniltioetilo o simi-
lares; un grupo alcoxitiocarboniltioalquilo como metoxitiocar-
15 boniltiometilo, etoxitiocarboniltiometilo, propoxitiocar-
boniltiometilo, butoxitiocarboniltiometilo, metoxitiocarboniltio-
etilo o similares; o un grupo heterocíclico como tiazolilo,
piridilo, piridazilo, pirazilo, tiadiazolilo, triazolilo,
tetrazolilo, quinolilo o similares. Cada uno de los grupos
20 antes mencionados para A en la fórmula (I) puede estar sus-
tituido con cualquiera de sustituyentes tales como, por ejem-
plo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo,
grupos alcoxi, grupos alquiltio, grupos nitro, grupos ciano,
grupos dialquilamino, grupos amino cíclicos, grupos carboxi-
25 lo, grupos acilo, etc.

1

Además, el grupo orgánico que está enlazado a través de O o S para R⁴ comprende los grupos alcoxi como metoxi, etoxi, propoxi, etc; grupos ariloxi como fenoxi, naftoxi, etc; grupos aralcoxi como benciloxi, fenetoxi, etc; grupos aciloxi como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, naftoiloxi, ciclopentanocarboniloxi, ciclohexanocarboniloxi, furoiloxi, tenoiloxi, etc; grupos carbamoiloxi como carbamoiloxi, N-metilaminocarboniloxi, N,N-dimetilaminocarboniloxi, N-acetilaminocarboniloxi, fenilaminocarboniloxi, bencilaminocarboniloxi, ciclohexilaminocarboniloxi, etc; grupos alquiltio como metiltio, etiltio, propiltio, etc; grupos ariltio como feniltio, (1- o 2-)naftiltio, etc; grupos aralquiltio como benciltio, fenetiltio, etc; grupos aciltio como acetiltio, propioniltio, butiriltio, benzoiltio, (1- o 2-)naftoiltio, ciclopentanocarboniltio, ciclohexanocarboniltio, furoiltio, tenoiltio, isotiazolcarboniltio, isoxazolcarboniltio, tiadiazolcarboniltio, triazolcarboniltio, etc; grupos tiocarbamoiltio como tiocarbamoiltio, N-metil-tiocarbamoiltio, N,N-dietiltiocarbamoiltio, 1-piperidino-tiocarboniltio, 1-morfolinotiocarboniltio, 4-metil-1-piperazino-tiocarboniltio, etc; grupos alcoxitiocarboniltio como metoxitiocarboniltio, etoxitiocarboniltio, propoxitiocarboniltio, butoxitiocarboniltio,

25

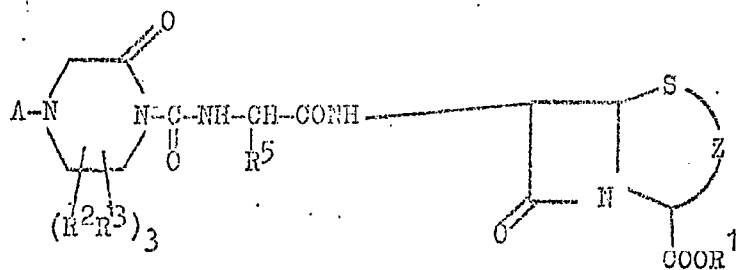
1 tio, etc; grupos ariloxitiocarboniltio como fenoxitiocarbo-
niltio, etc; grupos cicloalquiloxtiocarboniltio como ciclo-
hexiloxitiocarboniltio, etc; grupos amidinotio como amidino-
tio, N-metilamidinotio, N,N'-dimetilamidinotio, etc; y gru-
5 pos heterociclotio como oxazoliltio, tiazoliltio, isoxazo-
liltio, isotiazoliltio, imidazoliltio, pirazoliltio, piri-
diltio, piraziniltio, pirimidiniltio, piridaziniltio, qui-
noliltio, isoquinoliltio, quinazoliltio, indoliltio, indazo-
liltio, oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tetra-
10 zoliltio, triaziniltio, bencimidazoliltio, benzoxazoliltio,
benzotiazoliltio, triazolopiridiltio, puriniltio, piridin-1-
óxido-2-iltio, piridazin-1-óxido-6-iltio, etc. Cada uno de
los grupos antes mencionados para R⁴ puede estar sustituido
con cualquiera sustituyentes tales como, por ejemplo,
15 átomos de halógeno, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos
alquiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos acilamino,
grupos acilo, grupos carboxilo, grupos carbamilo, etc.

Los compuestos antes mencionados de fórmula (I) de
esta invención tienen isómeros ópticos y todos los isómeros D,
20 los isómeros L y las mezclas racémicas están comprendidos
dentro de los límites de esta invención.

En esta invención, los compuestos preferidos de fór-
mula general (I) son los siguientes:

25

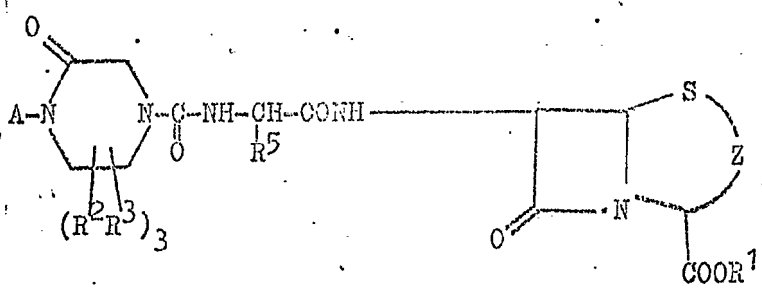
1



(Ia)

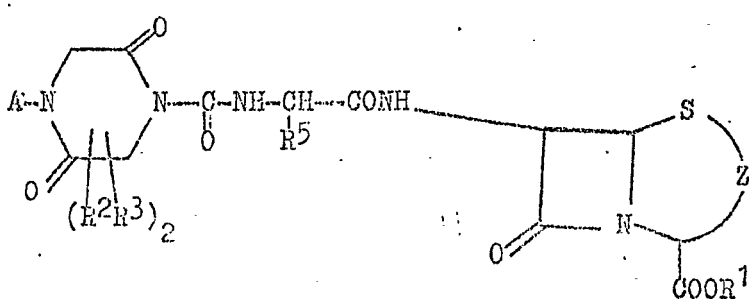
5

10



(Ib)

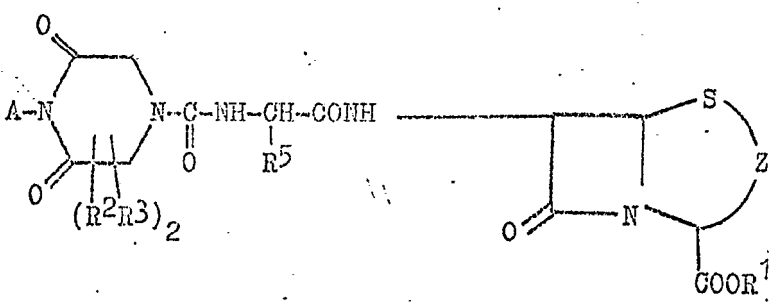
15



(Ic)

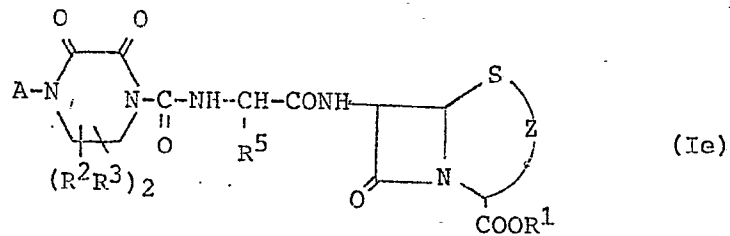
20

25



(Id)

1

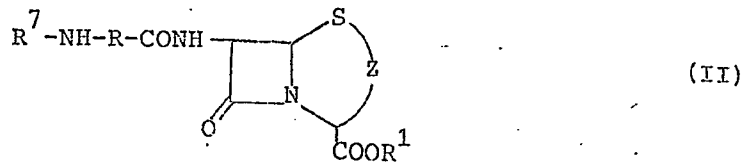


5

donde R^1 , R^2 , R^3 , A, R^5 y Z son los definidos anteriormente.

De acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula (I) se producen por el procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II)

10



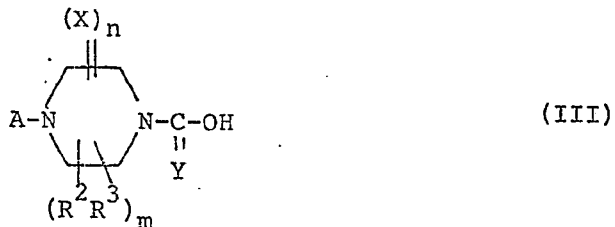
15

con un derivado reactivo en el grupo $-C-OH$ (denominado en

||
Y

lo que sigue "grupo(tio)carboxilo") de un compuesto representado por la fórmula general (III)

20



25

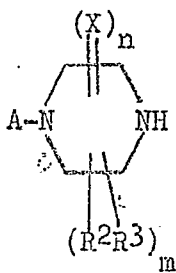
1 En las fórmulas (II) y (III) antes mencionadas, R, R¹,
R², R³, R⁴, X, m, n, A, Y y >Z son los definidos anteriormente,
5 y R⁷ representa un átomo de hidrógeno, un grupo conteniendo
 silicio o un grupo conteniendo fósforo, teniendo los grupos
 que contienen silicio y fósforo el significado igual al defi-
 nido antes para R¹.

 Como compuesto (II), puede utilizarse cualquiera de
 los isómeros D o L o el compuesto racémico.

 Como derivado reactivo del grupo (tio)carboxilo del
10 compuesto de fórmula (III), se utiliza un derivado reactivo
 de un ácido carboxílico de los normalmente empleados para la
 síntesis de los compuestos de amidas de ácidos. Son ejemplos
 de derivados reactivos los haluros de ácido, las azidas, los
 cianuros de ácido, los anhídridos mixtos, los ésteres activos,
15 las amidas activas, etc. Son ejemplos especialmente preferi-
 dos los haluros de ácidos tales como los cloruros, bromuros,
 etc y los ésteres activos como éster cianometílico, éster
 triclorometílico, etc.

 El derivado reactivo del grupo (tio) carboxilo del
20 compuesto de fórmula (III) puede ser obtenido fácilmente ha-
 ciendo reaccionar, por ejemplo, una oxopiperazina o tioxo-
 piperazina de fórmula (IV), sintetizada por el procedimiento

1 de las referencias bibliográficas dadas más adelante, con fos-
geno, tiofosgeno, éster triclorometílico de ácido clorofórmi-
co o similares



donde A, X, R², R³, m y n son los definidos anteriormente.

10 Referencias bibliográficas:

V.G. Granik, Khim-Farm. Zh., I (4), 16-19 (1967) (URSS);

Samuel R. Aspinall, J.An.Chem.Soc., 62, 1202-4 (1940);

Kuniyoshi Masuzawa, Pharm.Bull. (Japón), 38, 2078-
2081 (1966);

15 Arthur P. Phillips, Patente alemana 1.135.472, 30 de
Agosto (1962);

J.L. Riebsomer, J.Or.Chem., 15, 68-73 (1950);

Jongkees, Rec.trav.Chim., 27, 305;

Patric T. Izzo, J.Am.Chem.Soc., 81, 4668-4670 (1959) y

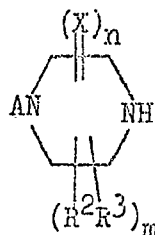
20 B.H. Chase y A.M. Downes, J.Chem.Soc., 3874-3877 (1953)

Las Tablas I y II contienen, respectivamente, ejemplos
concretos de compuestos de fórmula (IV) y derivados reactivos
del grupo (tio)carboxilo de los compuestos de fórmula (III),
pero es innecesario decir que estos ejemplos no son limita-
tivos.

25

1

TABLA I

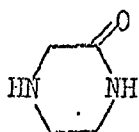


(IV)

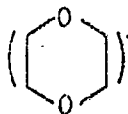
5

Compuestop.f. (disolvente de
recristalización)IR. (cm⁻¹)

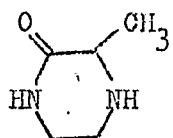
10



136°C

 $\nu_{C=O}$ 1640 ν_{NH} 3450 - 3250

15

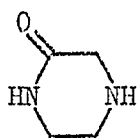


p.e. 143°C/1 mm Hg

material oleoso

 $\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300 - 3200

20



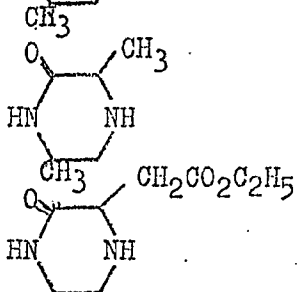
p.e. 122 -

125°C/2 mm Hg

140 - 141°C (IPA)

 $\nu_{C=O}$ 1650 - 1630 ν_{NH} 3260, 3170

25

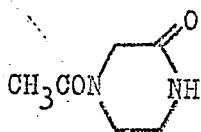


85-86°C (IPA - IPE)

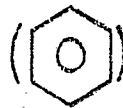
105-106°C (AcOEt)

 $\nu_{C=O}$ 1660 - 1620 $\nu_{C=O}$ 1710, 1640 ν_{NH} 3300, 3190

25

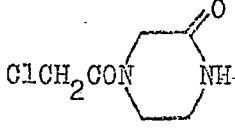

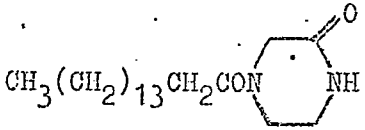
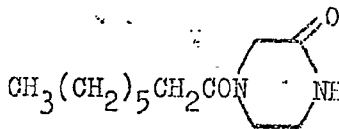
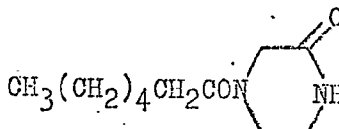
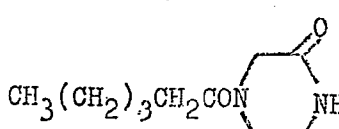

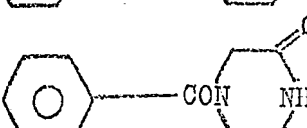
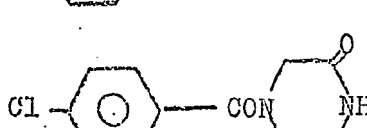


112- 113°C

 $\nu_{C=O}$ 1645, 1625 ν_{NH} 3380, 3220

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		129-130°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1650, 1630 ν_{NH} 3270
		134-135°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1660-1630 ν_{NH} 3280
10		96-97°C (CCl ₄)	$\nu_{C=O}$ 1670, 1640 ν_{NH} 3200
		80-81°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250
15		83-84°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250
		99-100°C (CCl ₄)	$\nu_{C=O}$ 1660, 1620 ν_{NH} 3250
20		203-205°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1670, 1620 ν_{NH} 3250
		91-93°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1640, 1600 ν_{NH} 3250
25		146-148°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1650, 1620 ν_{NH} 3200

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		118-120°C (IPA)	ν _{C=O} 1660, 1620 ν _{NH} 3200
		182-185°C (IPA)	ν _{C=O} 1670, 1600 ν _{NH} 3200
10		material oleoso	ν _{C=O} 1650, 1620 ν _{NH} 3200
		124-126°C (C ₆ H ₆)	ν _{C=O} 1650, 1630 ν _{NH} 3225
15		167-168°C (EtOH)	ν _{C=O} 1680 ν _{NH} 3200 ν _{SO2N} < 1310, 1140
		176-179°C (C ₆ H ₆)	ν _{C=O} 1680, 1650 1620 ν _{NH} 3300
20		85-88°C (AcOEt)	ν _{C=O} 1660, 1640 ν _{NH} 3300, 3200
25		81-82°C (C ₄ H ₈ O)	ν _{C=O} 1690 - 1650 ν _{NH} 3200, 3050

1

TABLA I (continuación)

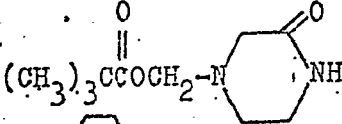
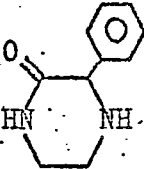
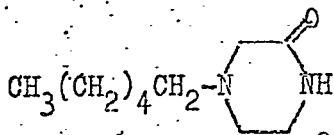
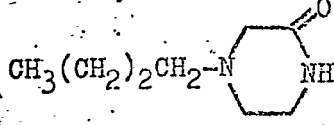
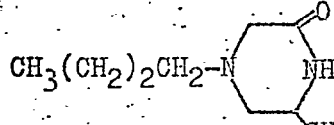
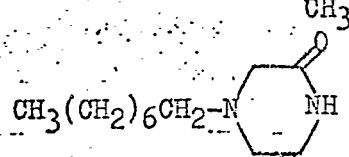
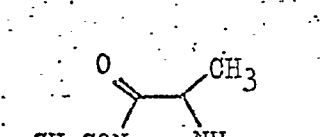
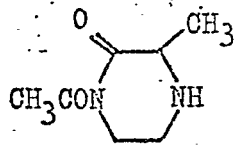
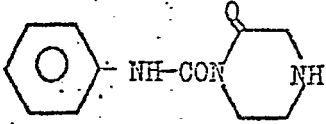
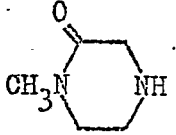
	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		189-190°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1650, 1620 ν_{NH} 3250
		136-138°C (Acetona)	$\nu_{C=O}$ 1660 ν_{NH} 3200
10		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1650-1630 ν_{NH} 3270
		Material oleoso	ν_{NH} 3250
		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1650-1630 $\nu_{C=O}$ 1650-1620
15		Material oleoso	ν_{NH} 3270 $\nu_{C=O}$ 1650-1630
		Hidrocloreuro	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{NH} 3200, 3080
20		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1680 ν_{NH} 3300
		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1720, 1640 ν_{NH} 3300
25		p.e. 104°C/4 mm Hg	$\nu_{C=O}$ 1620 ν_{NH} 3275

TABLA I (continuación)

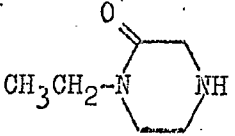
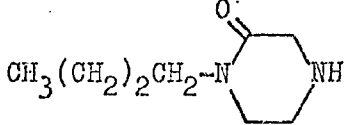
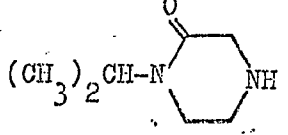
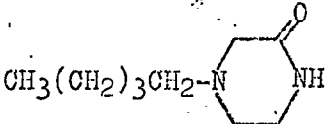
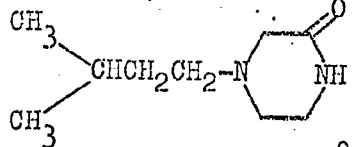
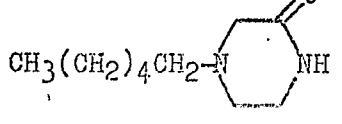
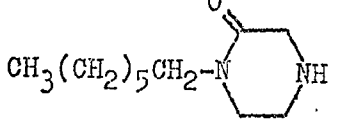
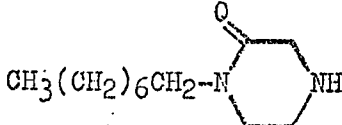
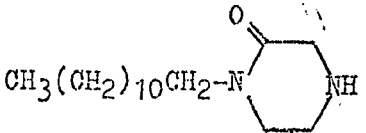
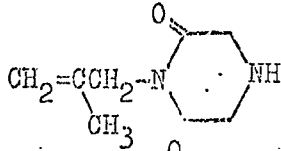
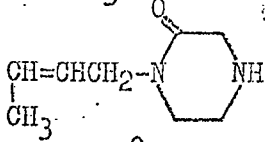
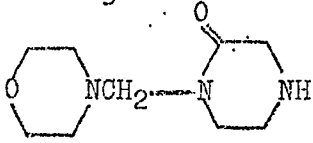
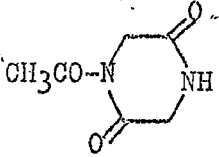
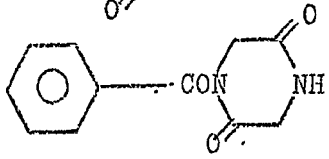
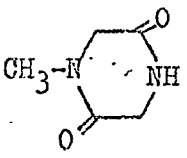
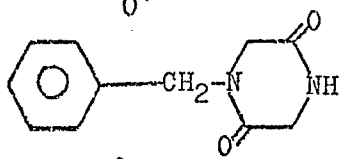
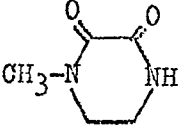
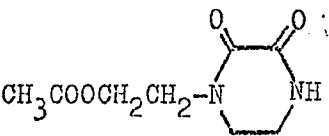
	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		Material oleoso	✓ _{C=O} 1610 ✓ _{NH} 3250
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1610 ✓ _{NH} 3250
10		Material oleoso	✓ _{C=O} 1610 ✓ _{NH} 3400-3200
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270
15		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270
20		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270
25		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3270

TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3300
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300
10		Material oleoso	✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3200
15		157-158°C ()	✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1700 ✓ _{NH} 3400-3250
20		p.e. 183-185°C/2 mm Hg	✓ _{C=O} 1620
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1650 ✓ _{NH} 3300
25		Material oleoso	✓ _{C=O} 1620 ✓ _{NH} 3300

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		Material oleoso	✓ _{C=O} 1640 ✓ _{NH} 3300
		Material oleoso	✓ _{C=O} 1666 ✓ _{NH} 3350
10		Material oleoso	✓ _{C=O} 1630 ✓ _{NH} 3300
		184-185°C (EtOH)	✓ _{C=O} 1690-1650 ✓ _{NH} 3190, 3050
15		177-178°C (EtOH)	✓ _{C=C} 1680-1650 ✓ _{NH} 3190, 3050
"		142-143°C (IPA)	✓ _{C=O} 1680-1620 ✓ _{NH} 3200
20		209°C (IPA)	✓ _{C=O} 1660-1630 ✓ _{NH} 3230
		158°C (IPA)	✓ _{C=O} 1695, 1660 ✓ _{NH} 3220
25		Material oleoso	✓ _{C=O} 1730-1650 ✓ _{NH} 3300-3200

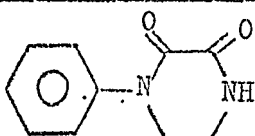
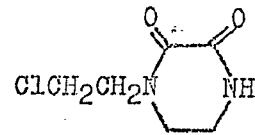
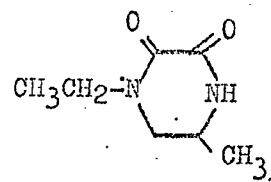
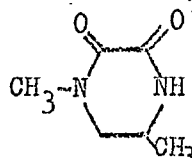
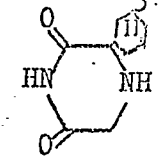
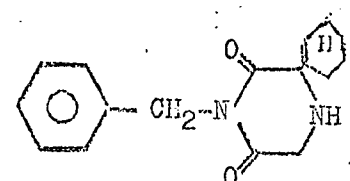
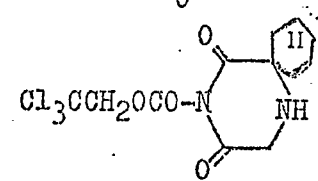
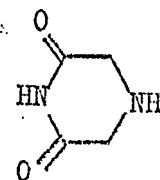
1.

TABLA I (continuación)

Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)	
5	<chem>CCN1C(=O)NCC1=O</chem>	124°C (dióxido de etileno)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3250
	<chem>CCCNC1C(=O)NCC1=O</chem>	98-100°C (dióxido de etileno)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3200, 3100
10	<chem>CCC(C)CN1C(=O)NCC1=O</chem>	111-113°C (CCl ₄)	$\nu_{C=O}$ 1695, 1670 ν_{NH} 3240, 3150
	<chem>CC(C)CN1C(=O)NCC1=O</chem>	166-167°C (dióxido de etileno)	$\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300 - 3200
15	<chem>CCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem>	104-106°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
	<chem>CCCCCNC1C(=O)NCC1=O</chem>	111-115°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
20	<chem>CCCCCCN1C(=O)NCC1=O</chem>	112-115°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
	<chem>CCCCCCCNC1C(=O)NCC1=O</chem>	116-120°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3225, 3100
25	<chem>C=CCN1C(=O)NCC1=O</chem>	136-137°C (Acetona)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1655 ν_{NH} 3200, 3100

1

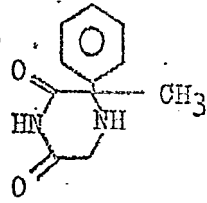
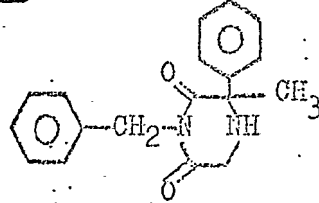
TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
5		202-204°C (IPA)	✓ _{C=O} 1690, 1645 ✓ _{NH} 3260
		128-129°C (EtOH)	✓ _{C=O} 1700-1650 ✓ _{NH} 3200-3100
10		127-128°C (AcOEt)	✓ _{C=O} 1660 ✓ _{NH} 3200, 3080
		146-147°C (Dioxolane)	✓ _{C=O} 1660 ✓ _{NH} 3200, 3100
15		183-185°C (EtOH)	✓ _{C=O} 1720, 1660 ✓ _{NH} 3320, 3175, 3050
20		96-99°C (IPA-n-Hexano)	✓ _{C=O} 1720, 1660 ✓ _{NH} 3330
		143-146°C (IPA)	✓ _{C=O} 1765, 1720, 1680 ✓ _{NH} 3350
25		210-212°C (MeOH)	✓ _{C=O} 1680 ✓ _{NH} 3380, 3290, 3070

1

TABLA I (continuación)

5

Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	IR. (cm ⁻¹)
	132-133°C (EtOH)	$\checkmark_{C=O}$ 1715, 1685 \checkmark_{NH} 3275, 3170
	98-100°C (IPA)	$\checkmark_{C=O}$ 1715, 1665 \checkmark_{NH} 3360

10

Nota: IPA = (CH₃)₂CHOH
 IPE = (CH₃)₂CHOCH(CH₃)₂
 AcOEt = CH₃COOCH₂CH₃
 EtOH = CH₃CH₂OH

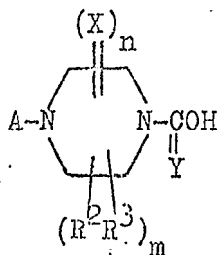
15

20

25

1

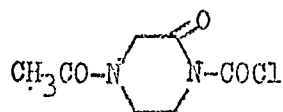
TABLA II

Derivados
reactivos de

(III)

5

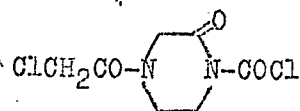
10



Propiedad física

IR. (cm^{-1})

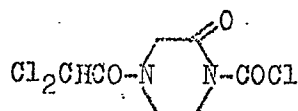
Material oleoso

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1710,
1640

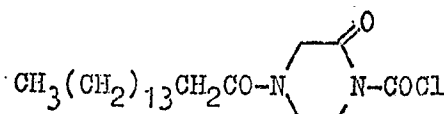
"

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1730-
1650

15



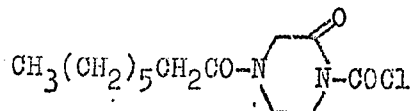
"

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1730-
1650

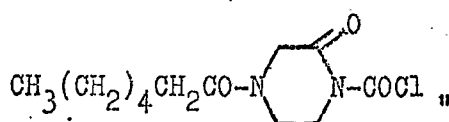
"

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1660,
1640

20



"

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1740,
1680-1640

"

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1740,
1680-1640

25

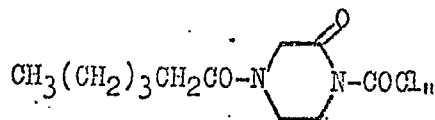
 $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1710,
1640

TABLA II (continuación)

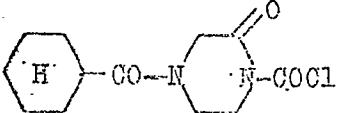
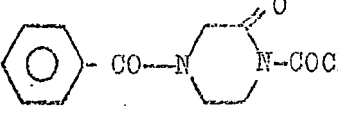
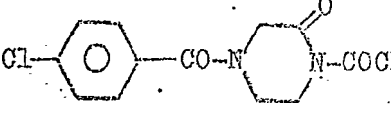
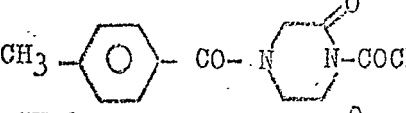
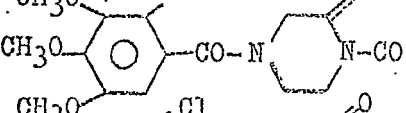
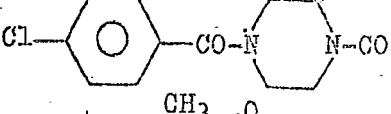
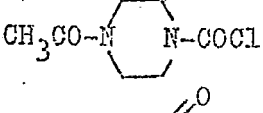
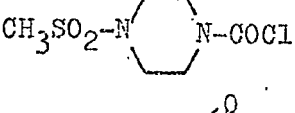
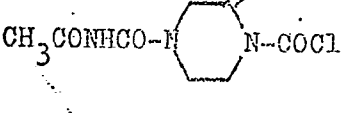
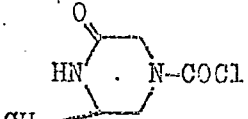
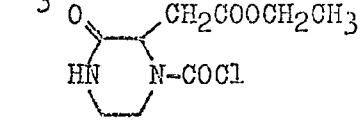
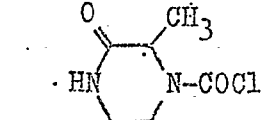

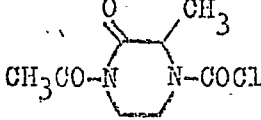
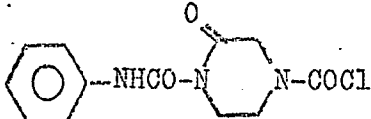
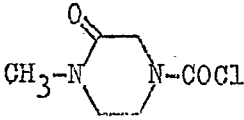
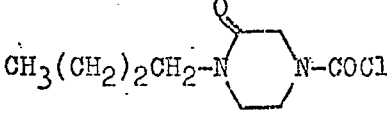
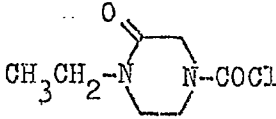
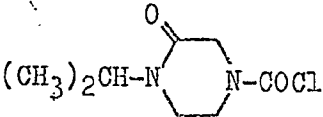
	Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
1			
5		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1730 1640
5		"	$\nu_{C=O}$ 1740, 1660 1630
5		"	$\nu_{C=O}$ 1740, 1640
10		"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
10		"	$\nu_{C=O}$ 1740, 1640
15		"	$\nu_{C=O}$ 1720, 1640
15		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1710 1640
20		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1700 ν_{SO_2} 1320, 1140
20		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720-1660
25			

TABLA II (continuación)

Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
<chem>c1ccc(cc1)NC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1740, 1720 1650
<chem>CCOC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1750, 1720 1640
<chem>CC(C)COC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1740-1720, 1670
<chem>CCCCCNC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720
<chem>CCCNC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720
<chem>CC(C)CCNC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720
<chem>CCCCCNC(=O)N2CCCCC2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720
<chem>O=C1NCCCC1NC(=O)Cl</chem>	p.e. 115-116°C (desc.) (de <chem>c1ccc(cc1)</chem>)	$\nu_{C=O}$ 1720, 1660
<chem>CC1=C(C)NC(=O)N1C(=O)Cl</chem>	Cristales	$\nu_{C=O}$ 1730, 1670

TABLA II (continuación)

1	<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad física</u>	<u>IR. (cm⁻¹)</u>
5	 	Cristales	$\nu_{C=O}$ 1720, 1660
10		p.f. 98-100°C (de )	$\nu_{C=O}$ 1725, 1650
15		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1720, 1690
15		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1740- 1700
20		"	$\nu_{C=O}$ 1710, 1630
20		"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
25		"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
25		"	$\nu_{C=O}$ 1720, 1640

1

TABLA II (continuación)

Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640
$\text{H} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1730, 1640
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array} \text{N-COCl}$	"	$\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640

25

TABLA II (continuación)

Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
<chem>CCCC(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	p.f. 105-107°C	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
<chem>c1ccc(cc1)CC(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1720, 1645
<chem>Cc1ccc(cc1)C(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1700-1740
<chem>OCC(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1660-1630
<chem>C=CC(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1720, 1640
<chem>C=CC(C)C(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
<chem>C=CC(C)C(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650
<chem>C=CC(C)C(=O)N1CCCCC1C(=O)Cl</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1730, 1650

(trans-)

1

TABLA II (continuación)

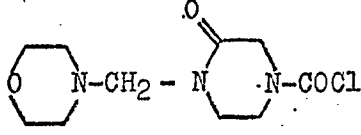
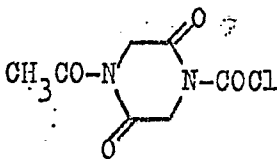
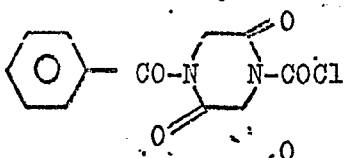
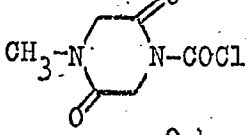
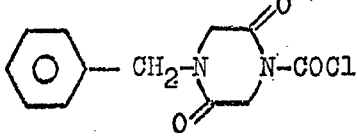
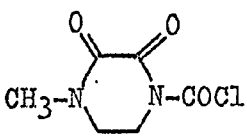
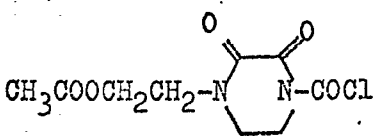
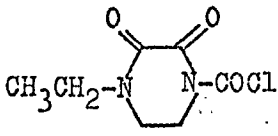
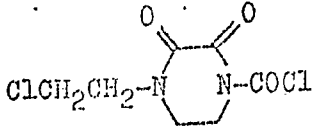
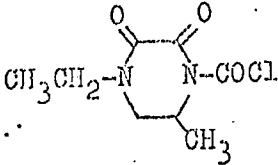
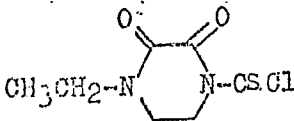
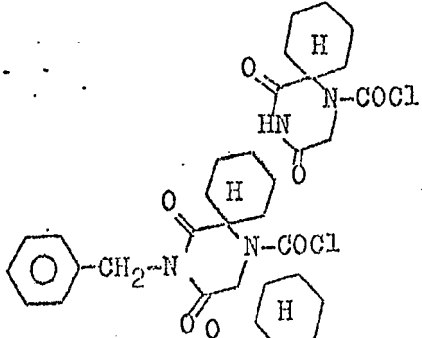
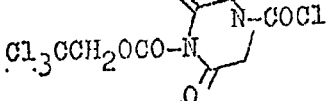
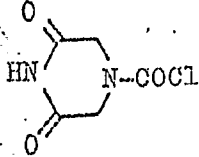
	Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
5		p.f. 150°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1670, 1720
		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720-1670
10		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1710, 1670
		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1710-1660
15		"	$\nu_{C=O}$ 1790, 1710 - 1660
		p.f. 94-95°C (desc.) (de CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O)	$\nu_{C=O}$ 1790, 1680
20		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720, 1670
25		p.f. 95-96°C (desc.) (de AcOBu)	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660

TABLA II (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad física</u>	<u>IR. (cm⁻¹)</u>
1	<chem>CCCC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1780, 1710-1640
5	<chem>CCCCC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660
10	<chem>CC(C)CC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	p.f. 130-131°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660
15	<chem>CCCCCC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1780, 1720-1640
20	<chem>CCCCCCC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1780, 1720-1640
25	<chem>C=CC1=NC(=O)N(C(=O)Cl)C1=O</chem>	Cristales	$\nu_{C=O}$ 1775, 1660 - 1620
25	<chem>c1ccc(cc1)N2C(=O)N(C(=O)Cl)C2=O</chem>	"	$\nu_{C=O}$ 1785, 1720-1650

TABLA II (continuación)

Compuesto	Propiedad física	IR. (cm ⁻¹)
<p>5</p>  <chem>ClCH2CH2N1C(=O)C=CC1=O</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720, 1680
<p>10</p>  <chem>CC(C)CCN1C(=O)C=CC1=O</chem>	p.f. 65-70°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1785, 1680
<p>15</p>  <chem>CC(C)CCCN1C(=O)C=CC1=O</chem>	p.f. 100-101°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1725, 1675
<p>20</p>  <chem>c1ccc(cc1)CCN2C(=O)C=CC2=O</chem>	p.f. 180-181°C p.f. 160-165°C	$\nu_{C=O}$ 1740, 1695 $\nu_{C=O}$ 1740, 1670
<p>25</p>  <chem>ClC(Cl)C(=O)OCCN1C(=O)C=CC1=O</chem>	Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1800, 1750, 1710
 <chem>O=C1CCN(C1=O)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>	p.f. 185-187°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1730, 1690

1

TABLA II (continuación)

5	<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad física</u>	<u>IR. (cm⁻¹)</u>
10		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1750, 1710-1685
15		"	$\nu_{C=O}$ 1735, 1725, 1710, 1675
20			

Nota: Et₂O = CH₃CH₂OCH₂CH₃

25 AcOBu = CH₃COO(CH₂)₃CH₃

1

Las formas de poner en práctica los procedimientos de esta invención se explican a continuación.

5

10

15

20

25

El compuesto de fórmula (II) se disuelve o suspende por lo menos en un disolvente inerte seleccionado, por ejemplo, entre agua, acetona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, metoxietanol, éter dietílico, éter isopropílico, benceno, tolueno, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, metil-isobutilcetona y similares. La solución o suspensión resultante se hace reaccionar con un derivado reactivo del compuesto de fórmula (III) en presencia o ausencia de una base y a una temperatura comprendida entre -60° y 80°C , preferiblemente entre -40° y 30°C . El tiempo de reacción es normalmente de 5 minutos a 5 horas. Como ejemplos de la base empleada en la reacción anterior están las bases inorgánicas tales como los hidróxidos alcalinos, hidrógeno-carbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos, acetatos alcalinos, etc; las aminas terciarias como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, lutidina, colidina, etc; y aminas secundarias como diciclohexilamina, dietilamina, etc;

1

Las condiciones de reacción que han de adoptarse en el procedimiento de la invención no se limitan a las mencionadas en lo que antecede y pueden ser modificadas adecuadamente según el tipo de reactivos.

5

10

Además, las sales no tóxicas de la fórmula general (I), donde R^1 es un catión formador de sal, pueden obtenerse fácilmente por un procedimiento ordinario a partir de los compuestos de fórmula general (I) donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un grupo de bloqueo.

15

Así, pueden ser fácilmente obtenidos los compuestos de fórmula (I) de esta invención y comprenden concretamente las siguientes penicilinas y cefalosporinas aunque sin limitarse a las mismas.

20

Penicilinas

ácido 6-{D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido}penicilánico,

25

- 1 ácido 6-{D(-)- α -(4-dicloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido}penicilánico,
- 5 ácido 6-{D(-)- α -(4-enantoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido}penicilánico,
- 10 ácido 6-{D(-)- α -(4-ciclohexanocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido}penicilánico,
- 15 ácido 6-{D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido}penicilánico,
- 20 ácido 6-{D(-)- α -(4-n-butil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido}penicilánico,
- 25 ácido 6-{D(-)- α -(4-n-butil-6-metil-2-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido}penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-octil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-pivaloiloximetil-2-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido] penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)-α-(4-palmitoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-capriloil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido] penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)-α-(4-caproil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-cloroacetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-benzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido] penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)-α-(4-p-clorobenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-p-metoxibenzoil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)-α-[4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-2-oxo-1-pipera-
zinocarbonilamino]fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-[4-(2,4-diclorobenzoil)-2-oxo-1-piperazino-
carbonilamino]fenilacetamido] penicilánico,
- ácido 6-[D(-)-α-(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido] penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)-α-(4-fenilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-

- 1 bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-etoxicarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
5 nilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-butiril-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacetamido]penicilánico,
10 ácido 6-[D(-)-α-(4-isopropil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-pentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-isópentil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
15 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(2-metil-4-n-butiril-3-oxo-1-piperazinocarbo-
 nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-butiril-5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbo-
 nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
20 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-butiril-6-metil-3-oxo-1-piperazinocarbo-
 nilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-bencil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-β-hidroxi-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
25 amino)fenilacetamido]penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(4-acetil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-carbamoil-2-metil-3-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilaceta-
mido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2,5-dimetil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(5-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2-etoxicarbonilmetil-3-oxo-1-piperazinocar-
bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)pro-
pionamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
nilacetamido]penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)- α -(4- α -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4- β -metilalil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -[4-(trans-2-butenil)-3-oxo-1-piperazinocarbo-
nilamino]fenilacetamido]penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)

- 1 fenilacetamido]penicilánico,
ácido 6-[D(-)-α-(4-n-heptil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-octil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)
5 fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-dodecil-3-oxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-ciclopentil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido]penicilánico,
10 ácido 6-[D(-)-α-(4-fenilaminocarbonil-3-oxo-1-piperazinocar-
 bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(2-fenil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-morfolinometil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-
15 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-benzoil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
20 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-bencil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
25 fenilacetamido]penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 10 ácido 6-[D(-)- α -(4-acetoxietil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-alil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 15 ácido 6-[D(-)- α -(4- β -cloroetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(6-metil-4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 20 ácido 6-[D(-)- α -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- ácido 6-[D(-)- α -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
- 25 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-

- 1 amino)fenilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)fenilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonil-
 5 amino)fenilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico,
 10 ácido 6-[D(-)-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 15 amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[D(-)-α-(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[DL-α-(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 2-tienilacetamido] penicilánico,
 20 ácido 6-[DL-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-
 2-tienilacetamido] penicilánico,
 ácido 6-[DL-α-(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
 amino)-2-tienilacetamido] penicilánico,
 25 ácido 6-[DL-α-(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
 no)-2-tienilacetamido] penicilánico,

- 1 ácido 6-[D(-)- α -(2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-piperazino-
 carbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acetamido]penicilánico,
- 5 ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-2-fenil-3,5-dioxo-1-piperazino-car-
 bonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)- α -(4-bencil-2,2-pentametilén-3,5-dioxo-1-pipera-
 zinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 ácido 6-[D(-)- α -(4- β , β , β -tricloroetoxicarbonil-2,2-pentame-
 10 tilén-3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]
 penicilánico,
 ácido 6-[D(-)- α -(4-bencil-2-metil-2-fenil-3,5-dioxo-1-pi-
 perazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,
 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilace-
 15 tamido]penicilanato de pivaloiloximetilo,
 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acetamido]penicilanato de ftalidilo,
 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 20 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
 fenilacetamido]penicilanato de ftalidilo,
 6-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fe-
 nilacetamido]penicilanato de ftalidilo,
- 25 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
 acetamido]penicilanato de metoximetilo,

- 1 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
6-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
5 6-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de metoximetilo,
10 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de pivaloiloximetilo,
15 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -piperidinoetilo,
6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -piperidinoetilo,
20 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -morfolinoetilo,
6-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilinato de β -morfolinoetilo, etc.

Cefalosporinas:

- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 xílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonil-
amino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinotiocarbonil-
amino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carbo-
xílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
metil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-6-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbo-

- 1 nilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)propionamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

1

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

5

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-fenilacetamido}-3-azidometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

ácido 7-{D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-fenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

10

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido}-3-{2-(1,3,4-triazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

15

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido}-3-{5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

20

ácido 7-{D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-fenilacetamido}-3-{5-(1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido}-3-{2-(5-metil-1,3,4-oxadiazolil)tiometil}- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

25

ácido 7-{D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido}-3-{3-(2,6-dimetil-5-oxo-2,5-dihidro-1,2,4-

1

(triazinil)tiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(4-metiloxazolil)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico,

5

ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[2-(4-metiltiazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,

10

ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(piridil-1-óxido)tiometil]- Δ^3 -ce-
fem-4-carboxílico,

ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-(2-tiazoliniltiometil)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico,

15

ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[2-(1-metilimidazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,

ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-(2-pirimidiniltiometil)- Δ^3 -cefem-4-
carboxílico,

20

ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[3-(6-metilpiridazinil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,

25

ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)
fenilacetamido]-3-[1-(4-metilpiperazino)tiocarboniltiome-
til]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

**POOR
QUALITY**

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(3-metilisoxazolil)carboniltiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-etoxitiocarboniltiometil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-etoxicarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(4-n-hexil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,

- 1 ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 5 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 10 ácido 7-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 15 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 20 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-metanosulfonil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
- 25 ácido 7-[D(-)- α -(4-acetilaminocarbonil-2-oxo-1-piperazinocar-


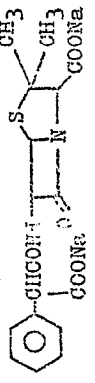
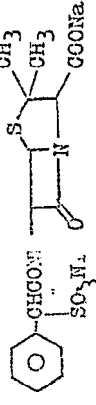
1 bonilamino)fenilacetamido-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)
tiometil]- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonil-amino)
fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-tiometil]-
5 Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-etil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)-
fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(3,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
10 acetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- Δ^3 -
cefem-4-carboxílico,
ácido 7-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico.

15 A continuación se describen los ensayos susceptibles
de los compuestos típicos de esta invención.

(1) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI)
de los compuestos frente a diferentes cepas comunes se encuen-
20 tran en las Tablas (III) y (IV).

La concentración mínima de inhibición (CMI) fué determi-
nada por el método de placa descrito en "Chemotherapy" (Japón),
Vol. 16 (1968), págs. 98-99. El medio de cultivo utilizado fué
agar infusión de corazón (pH 7,4). El número de células por
25 placa utilizado en el inóculum fué de 10^4 (10^6 células/ml).

TABLA III

Compues to nº	Compuesto	Staphylo- coccus aureus 209p	Escherichia coli NIHJ	Pseudomo- nas aetu- risosa I.R.O.	Klebsier- lla pneu- moniae 3027
5	 (Ampicilina sódica)	<1,57	<1,57	>200	50 >200
10	 (Carbenicilina sódica)	<1,57	<1,57	50 >200	<1,57
15	 (Sulbenicilina sódica)	3,13	1,57	50 >200	0,75

(Control)

1

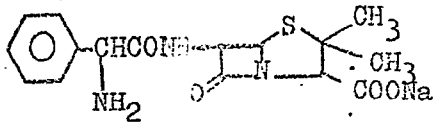
TABLA III

5

Compues
to nº

Compuesto

Staphylo-
coccus
aureus 209p.

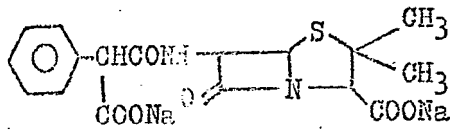


< 1,57

(Ampicilina sódica)

(control)

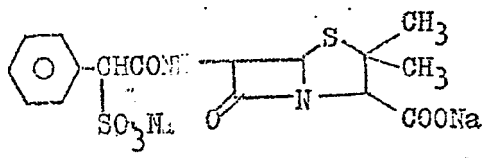
10



< 1.57

(Carbenicilina sódica)

15



3,13

(Sulbencilina sódica)

20

25

TABLA III

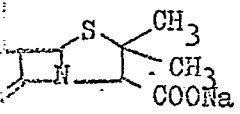
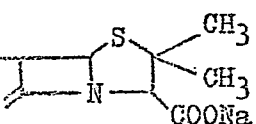
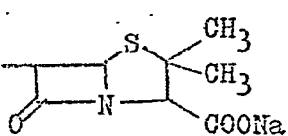
Propuesto	<u>Staphylo-</u> <u>coccus</u> <u>aureus</u> 209p.	<u>Escherichia</u> <u>coli</u> NIHJ	<u>Pseudomo-</u> <u>nas aeru-</u> <u>ginosa</u> I.F.O.	<u>Klebsie-</u> <u>lla pneu-</u> <u>moniae</u>	<u>Proteus</u> <u>vulgaris</u> 3027
 (Ampicilina sódica)	< 1,57	< 1,57	> 200	50	> 200
 (Carbenicilina sódica)	< 1,57	< 1,57	50	> 200	< 1,57
 (Sulbenicilina sódica)	3,13	1,57	50	> 200	0,79

TABLE III (continuación)

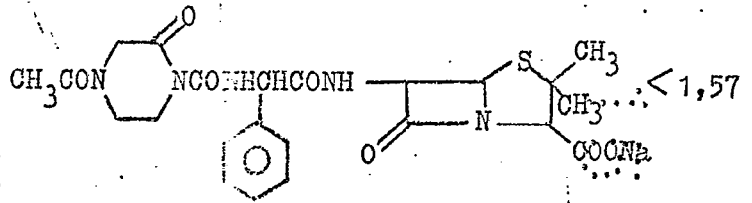
1		<1,57	25	12,5	3,13
2		<1,57	50	12,5	6,25
3		<1,57	100	3,13	3,13
4		<1,57	25	12,5	3,13

1

TABLA III (continuación)

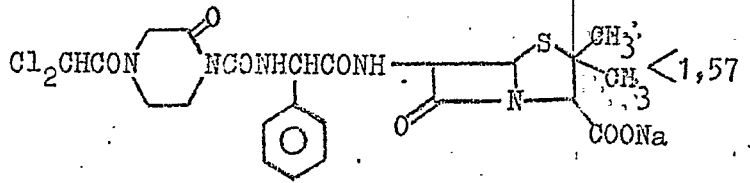
5

1



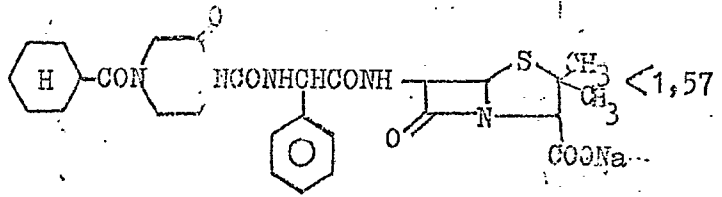
10

2



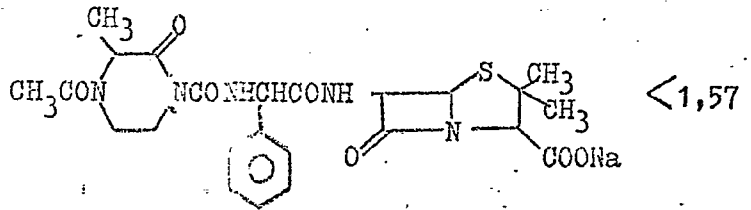
15

3



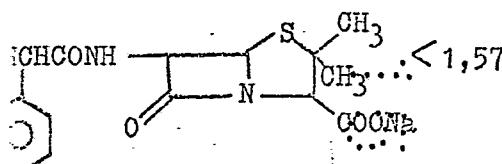
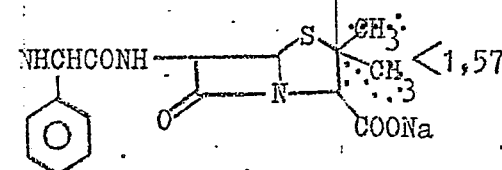
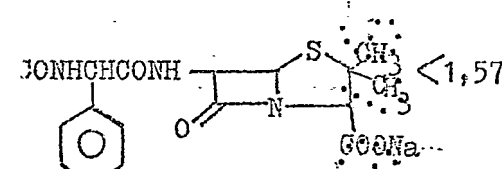
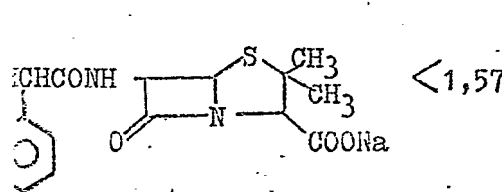
20

4



25

TABLA III (continuación)

	< 1,57	< 1,57	25	12,5	3,13
	< 1,57	< 1,57	50	12,5	6,25
	< 1,57	< 1,57	100	3,13	3,13
	< 1,57	< 1,57	25	12,5	3,13

1

TABLE III (continued)

5	<chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> <chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<1,57	25	12,5	<1,57
6	<chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> <chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	3,13	50	6,25	6,25
7	<chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> <chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<1,57	200	12,5	6,25
8	<chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> <chem>CC1(O)CCN(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<1,57	100	6,25	3,13

10

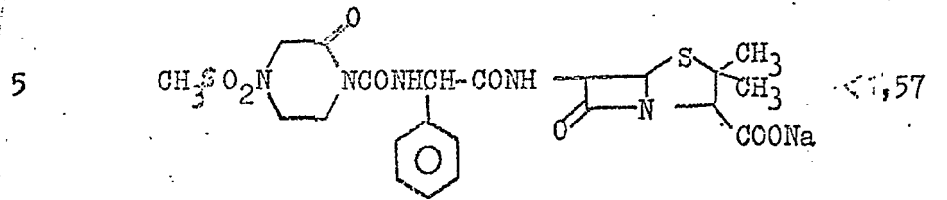
15

20

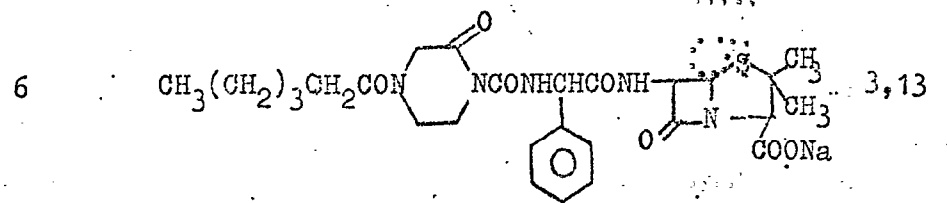
25

1

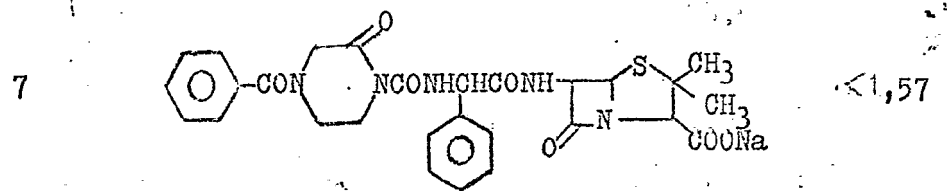
TABLA III (continuación)



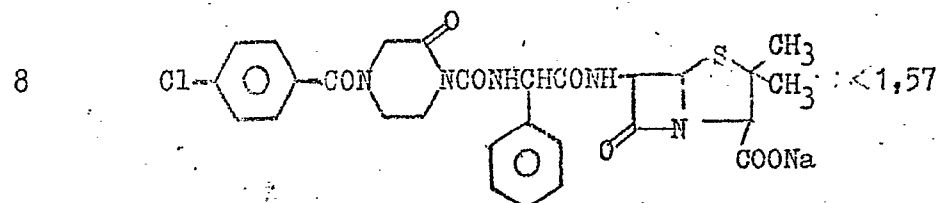
5



10



15



20

25

TABLA III (continuación)

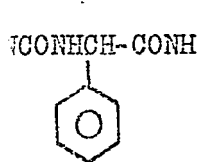
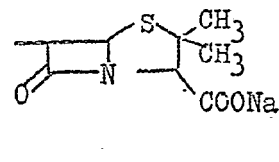
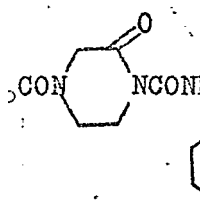
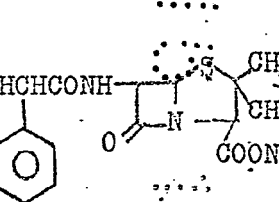
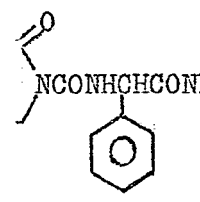
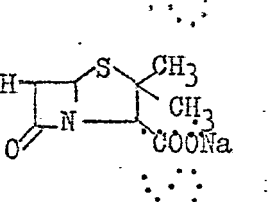
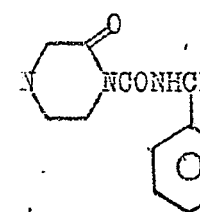
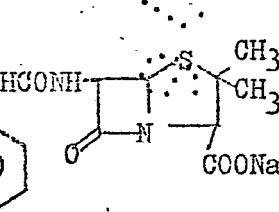
		<1,57	<1,57	25	12,5	<1,57
		3,13	3,13	50	6,25	6,25
		<1,57	<1,57	200	12,5	6,25
		<1,57	<1,57	100	6,25	3,13

TABLA III (continuación)

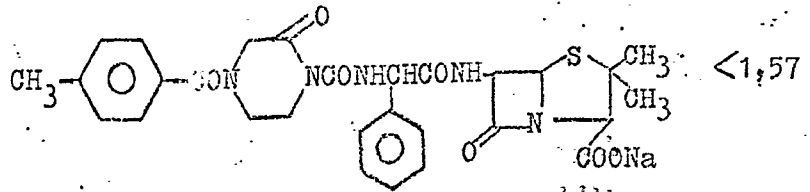
9		<1,57	3,13	100	3,13	3,13
10		<1,57	<1,57	100	6,25	3,13
11		<1,57	<1,57	50	50	6,25
12		<1,57	3,13	50	6,25	12,5

1

TABLA III (continuación)

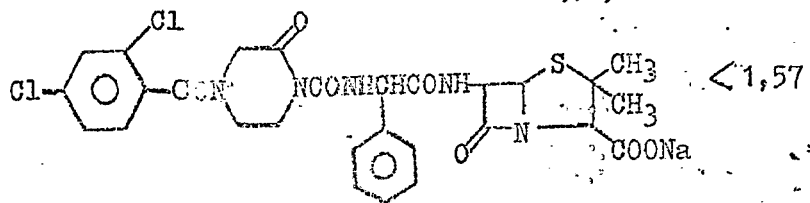
5

9



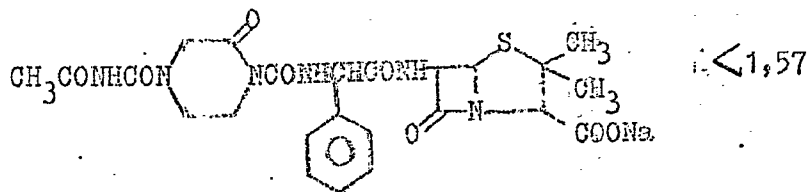
10

10



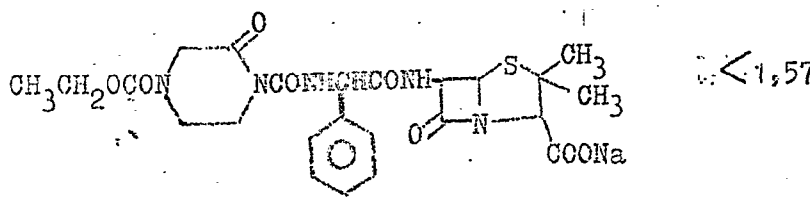
15

11



20

12



25

TABLA III (continuación)

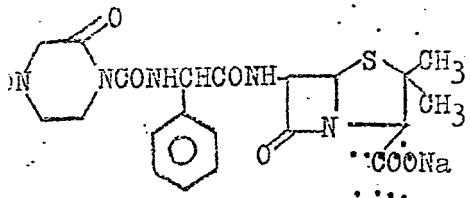
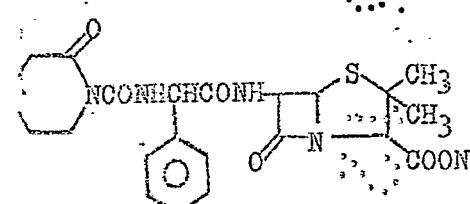
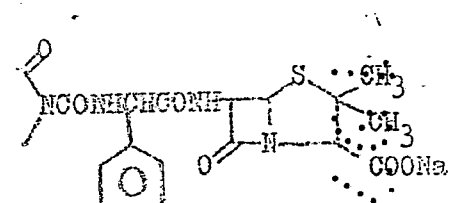
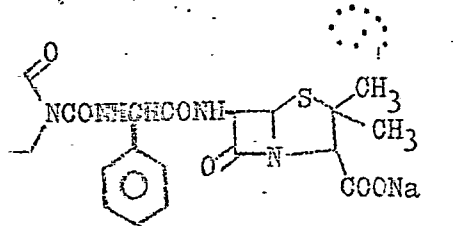
	<1,57	3,13	100	3,13	3,13
	<1,57	<1,57	100	6,25	3,13
	<1,57	<1,57	50	50	6,25
	<1,57	3,13	50	6,25	12,5

TABLA III (continuación)

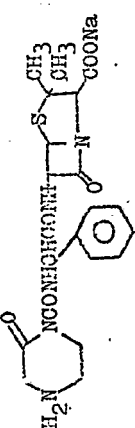
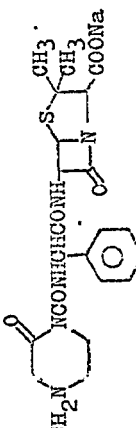
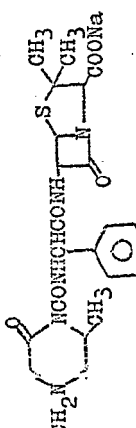
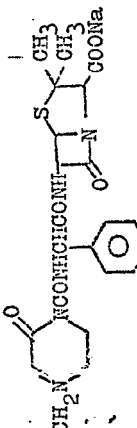
13	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ 	<1,57	<1,57	25	<1,57	<1,57
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ 	<1,57	<1,57	25	3,13	<1,57
15	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ 	<1,57	3,13	50	6,25	6,25
16	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COONa}$ 	<1,57	<1,57	12,5	1,57	<1,57

TABLA III (continuación)

1

5

10

15

20

25

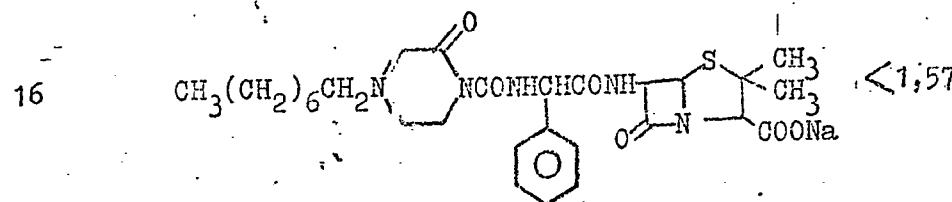
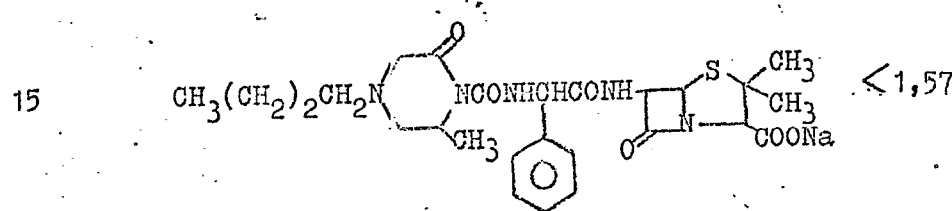
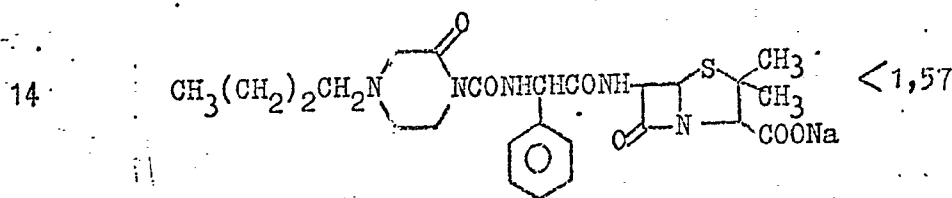
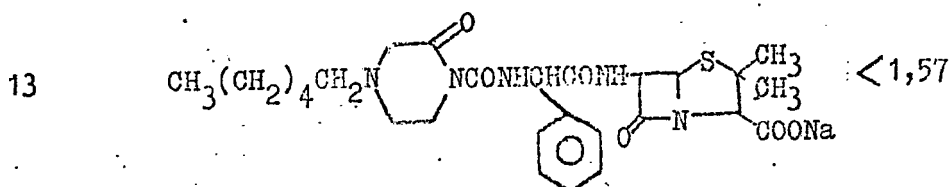


TABLA III (continuación)

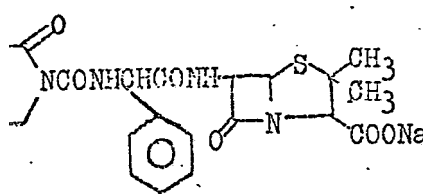
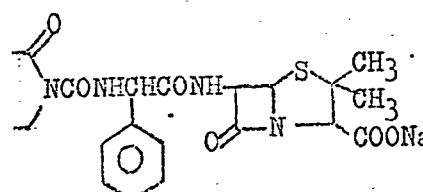
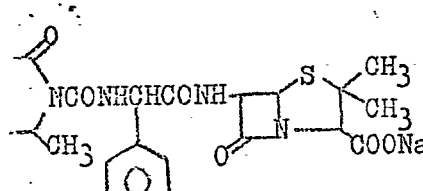
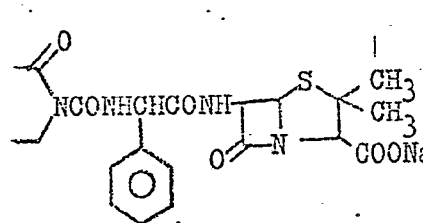
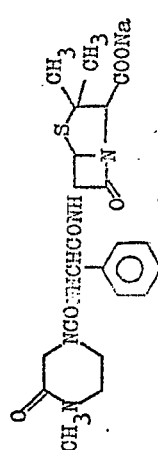
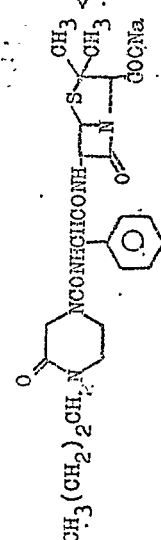
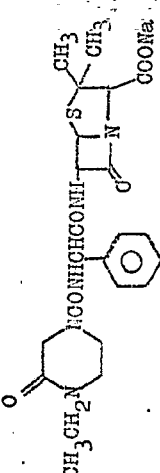
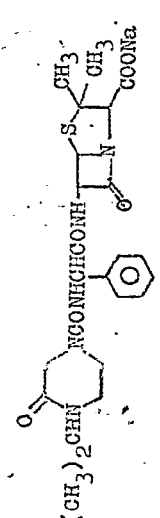
	<1,57	<1,57	25	<1,57	<1,57
	<1,57	<1,57	25	3,13	<1,57
	<1,57	3,13	50	6,25	6,25
	<1,57	<1,57	12,5	1,57	<1,57

TABLE III (continued)

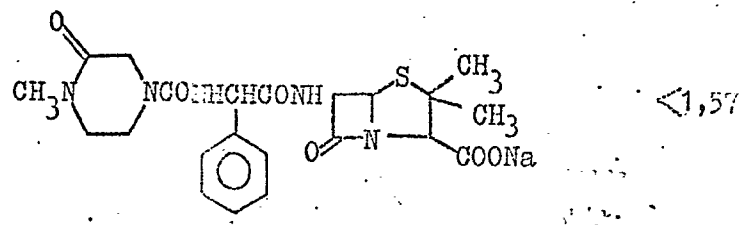
17		<1,57	12,5	50	6,25
18		<1,57	12,5	25	3,13
19		<1,57	12,5	50	3,13
20		<1,57	12,5	25	3,13

1

TABLA III (continuación)

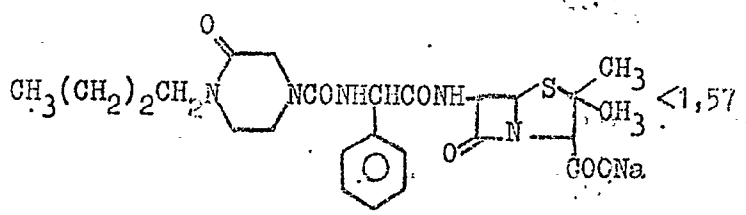
5

17



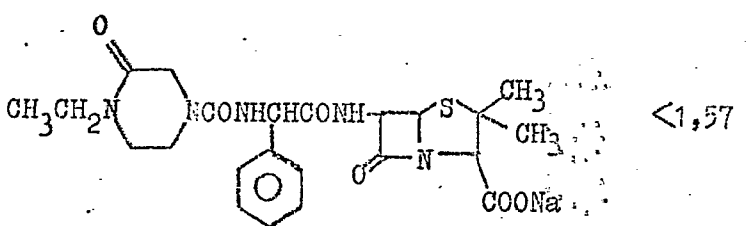
10

18



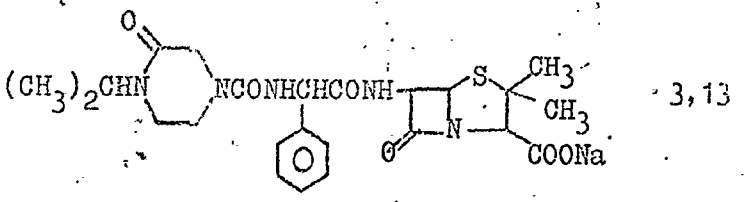
15

19



20

20



25

TABLA III (continuación)

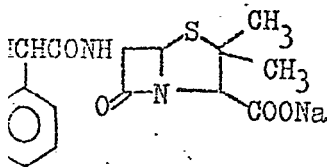
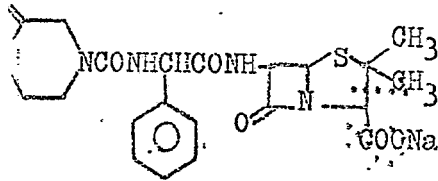
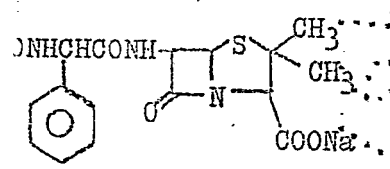
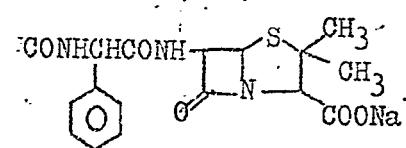
	<1,57	<1,57	12,5	50	6,25
	<1,57	<1,57	12,5	25	3,13
	<1,57	<1,57	12,5	50	3,13
	3,13	<1,57	12,5	25	3,13

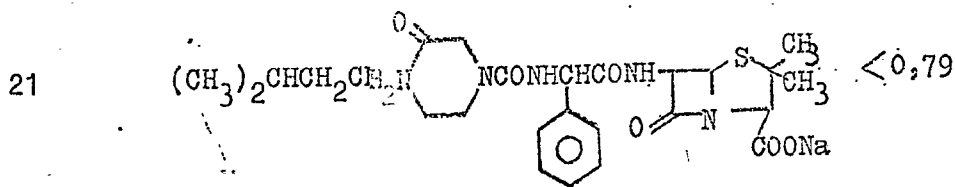
TABLA III (continuación)

21		<0,79	1,57	25	25	3,13
22		<1,57	<1,57	50	12,5	6,25
23		<1,57	<1,57	25	6,25	3,13
24		3,13	<1,57	50	50	25

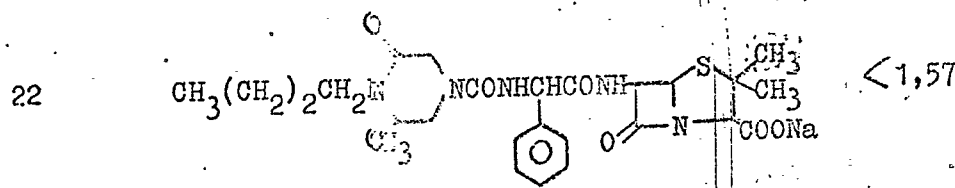
1

TABLA III (continuación)

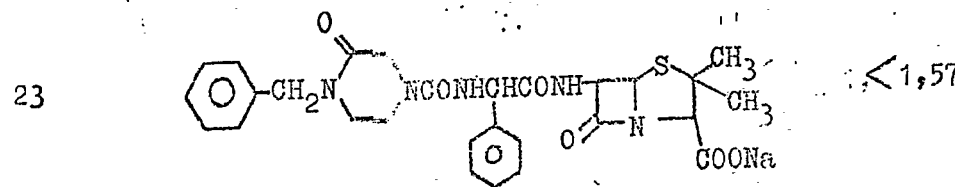
5



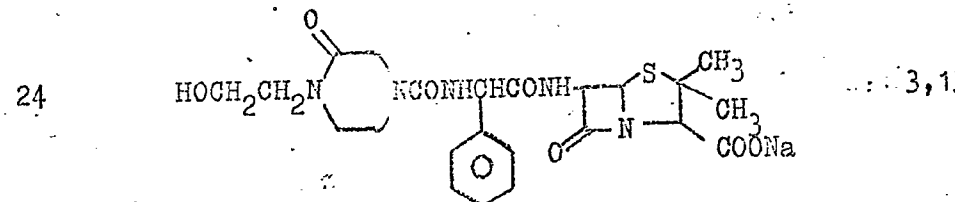
10



15



20



25

TABLA III (continuación)

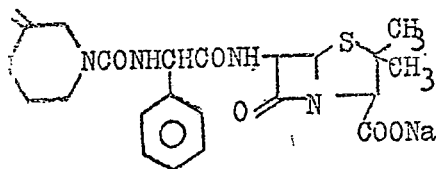
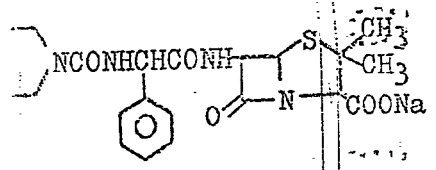
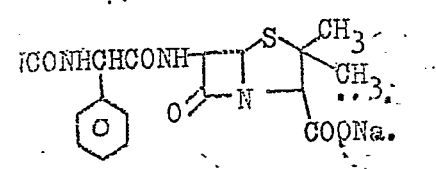
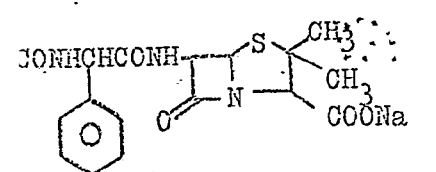
	< 0,79	1,57	25	25	3,13
	< 1,57	< 1,57	50	12,5	6,25
	< 1,57	< 1,57	25	6,25	3,13
	3,13	< 1,57	50	50	25

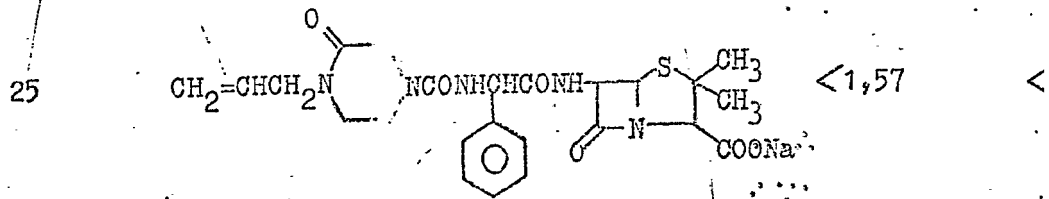
TABLE III (continuación)

25		<1,57	25	50	3,13
26		<1,57	25	25	12,5
27		<1,57	25	25	3,13
28		<1,57	25	25	3,13

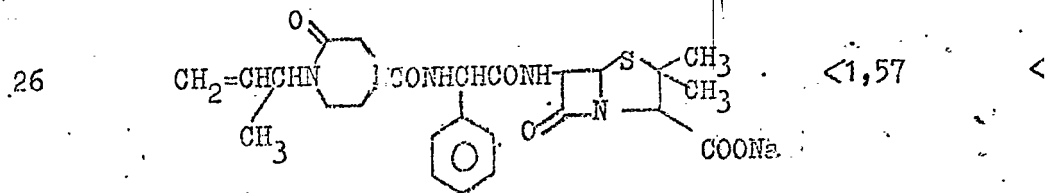
1

TABLA III (continuación)

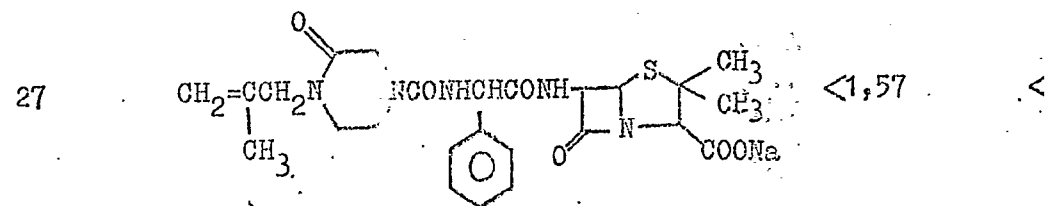
5



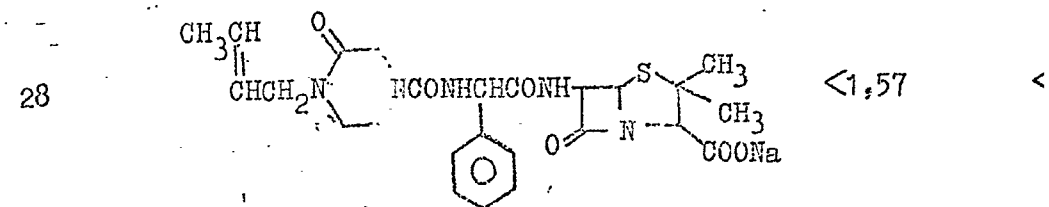
10



15

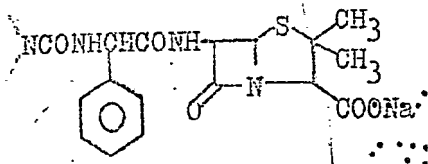
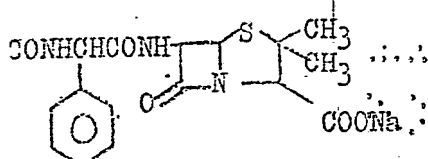
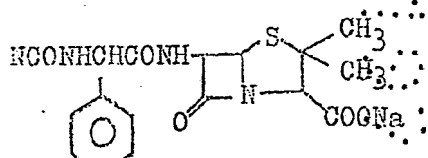
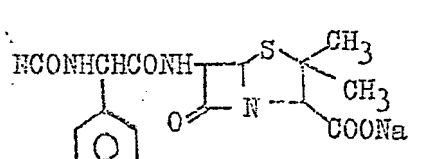


20



25

TABLE III (continuación)

	<1,57	<1,57	25	50	3,13
	<1,57	<1,57	25	25	12,5
	<1,57	<1,57	25	25	3,13
	<1,57	<1,57	25	25	3,13

1 TABLA III (continuación)

5	29	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COONa}$	<1,57	12,5	3,13	3,13
10	30	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COONa}$	<1,57	25	6,25	3,13
15	31	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COONa}$	<1,57	12,5	6,25	1,57
20	32		<1,57	12,5	12,5	6,25

1
5
10
15
20
25

3
TABLA III (continuación)

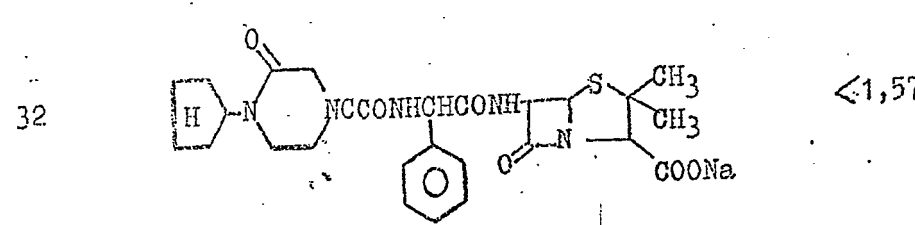
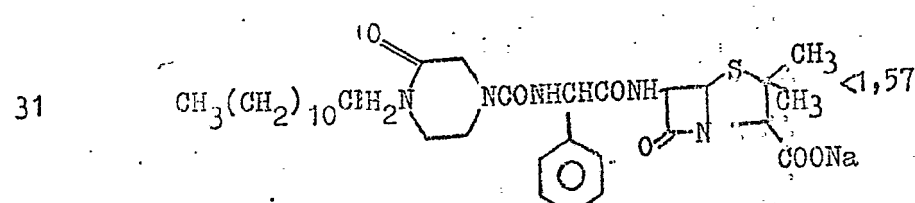
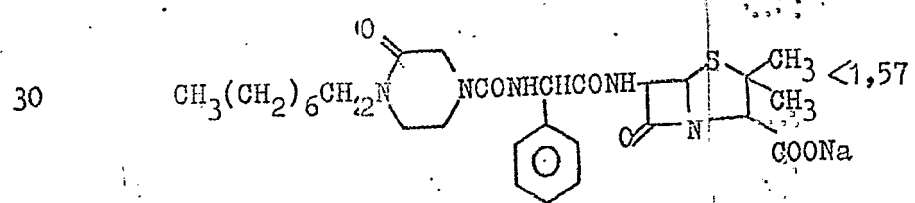
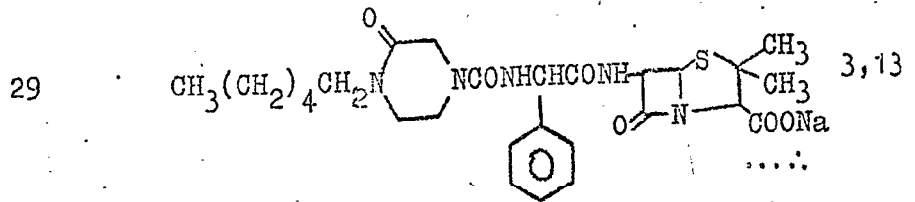


TABLA III (continuación)

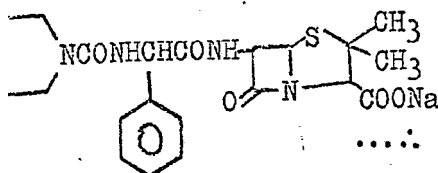
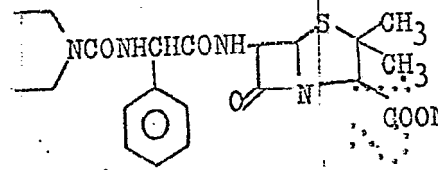
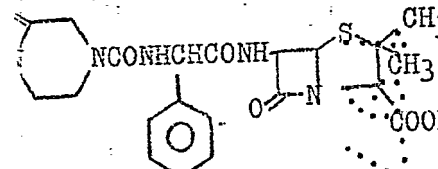
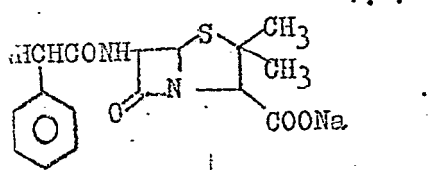
	3,13	<1,57	12,5	3,13	3,13
	<1,57	<1,57	25	6,25	3,13
	<1,57	<1,57	12,5	6,25	1,57
	<1,57	<1,57	12,5	12,5	6,25

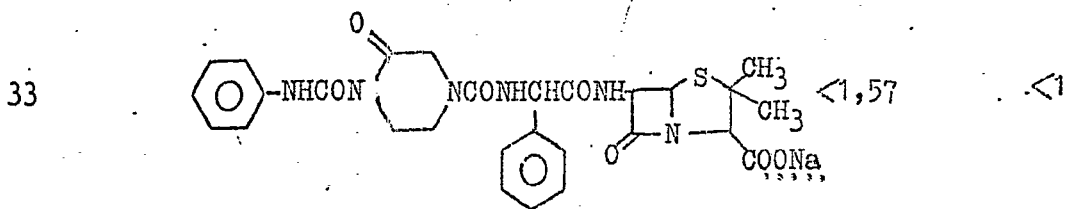
TABLE III (continued)

33		<1,57	50	6,25	3,13
34		1,57	100	50	50
35		1,57	100	25	25
36		<1,57	6,25	<1,57	<1,57

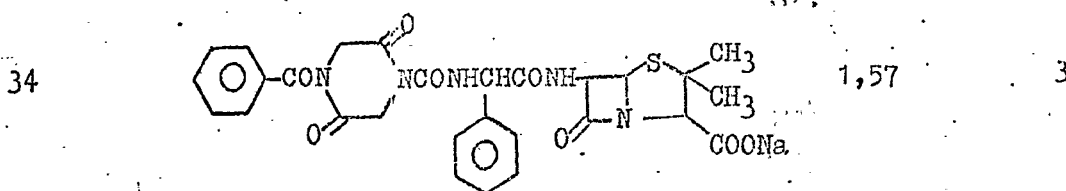
1

TABLA III (continuación)

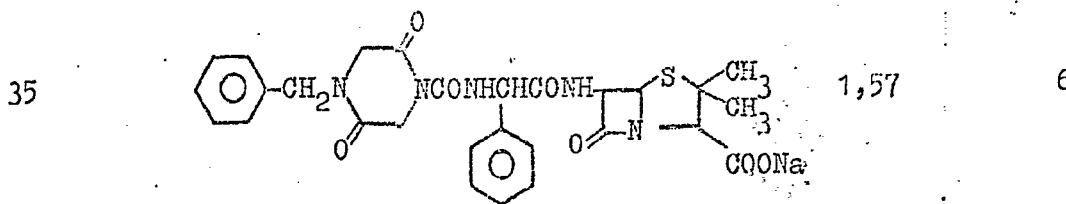
5



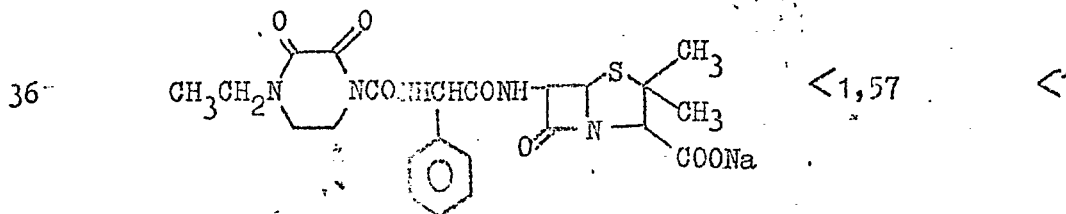
10



15

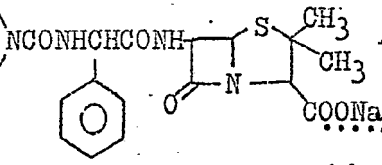
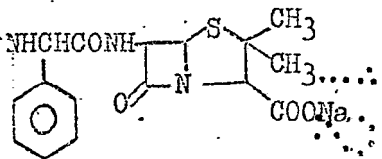
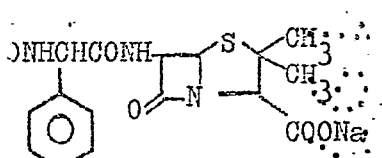
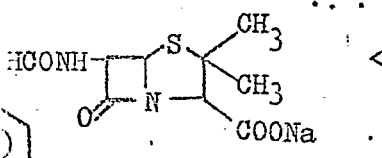


20



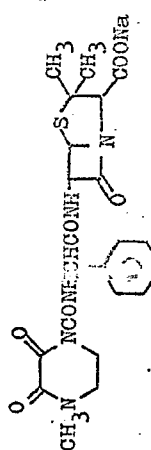
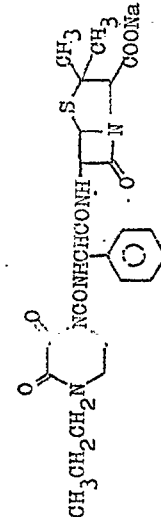
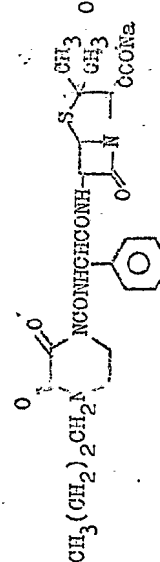
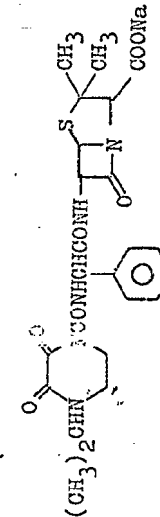
25

TABLA III (continuación)

	<1,57	<1,57	500	6,25	3,13
	1,57	3,13	100	50	50
	1,57	6,25	100	25	25
	<1,57	<1,57	6,25	<1,57	<1,57

1

Tabla III (continuación)

37		<1,57	6,25	6,25	<1,57
38		0,4	6,25	3,13	0,4
39		0,4	6,25	1,57	0,4
40		0,4	6,25	3,13	0,4

10

15

20

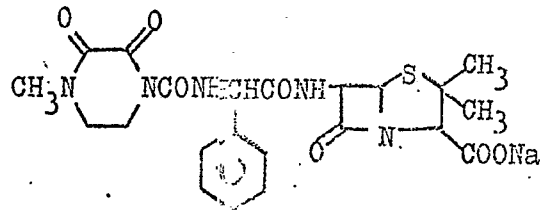
25

1

TABLA III (continuación)

5

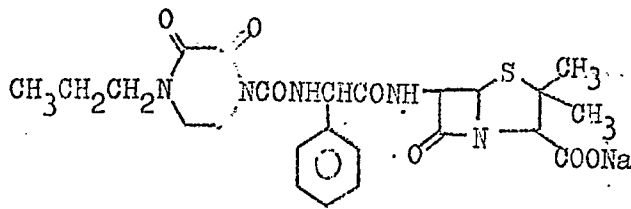
37



<1,57

10

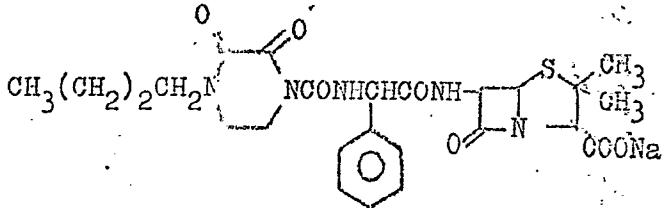
38



0,4

15

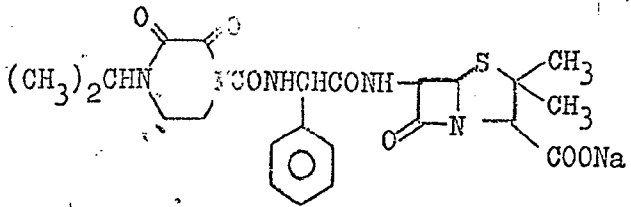
39



0,4

20

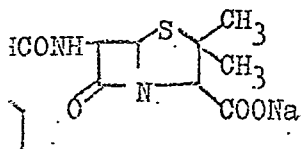
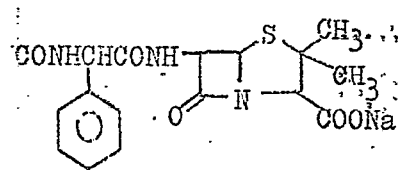
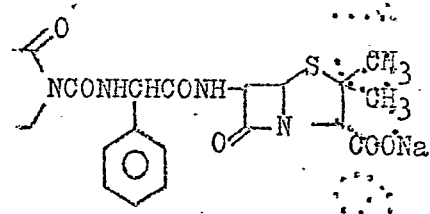
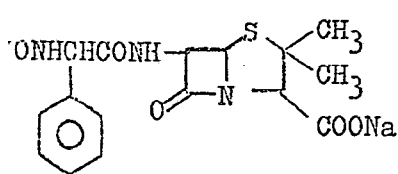
40



0,4

25

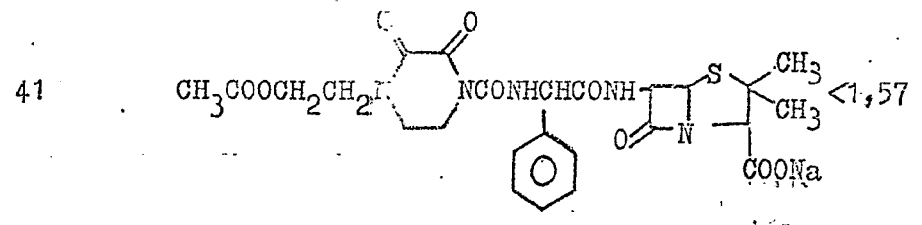
TABLA III (continuación)

	<1,57	<1,57	6,25	6,25	<1,57
	0,4	<0,1	6,25	3,13	0,4
	0,4	<0,1	6,25	1,57	0,4
	0,4	<0,1	6,25	3,13	0,4

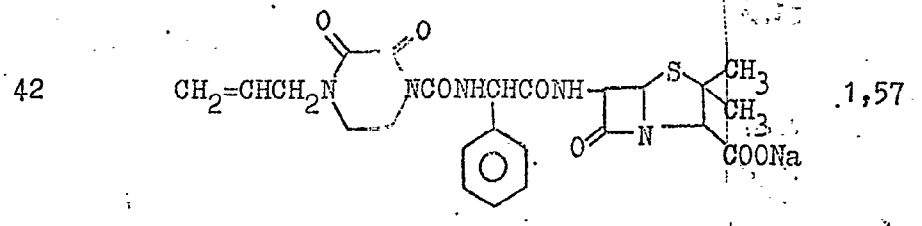
1

TABLA III (continuación)

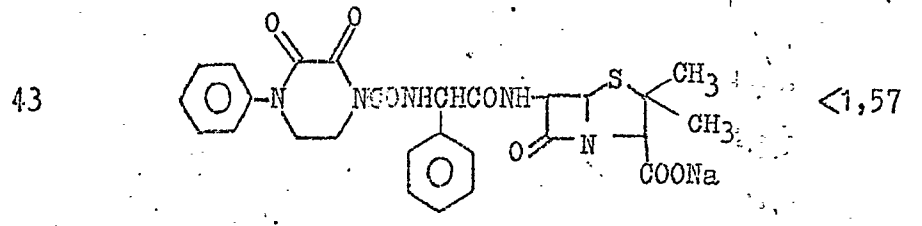
5



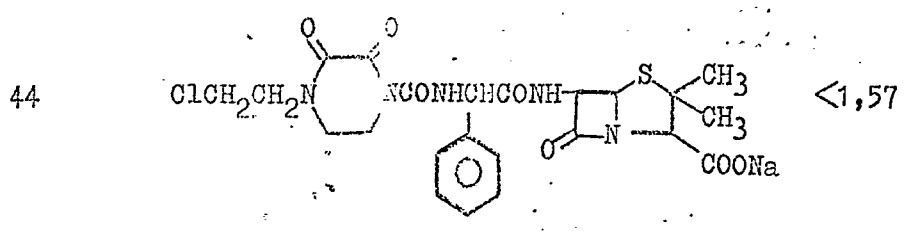
10



15



20



25

TABLA III (continuación)

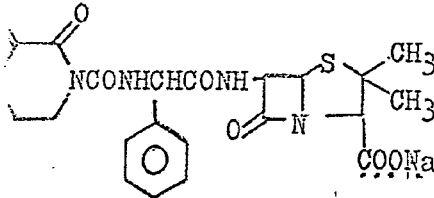
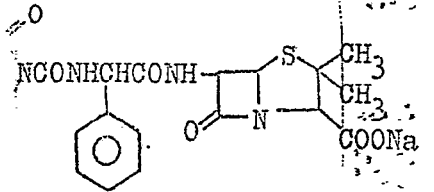
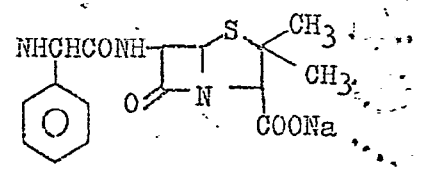
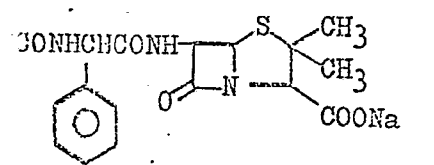
	<1,57	<1,57	25	6,25	<1,57
	1,57	<1,57	12,5	6,25	<1,57
	<1,57	<1,57	6,25	1,57	<1,57
	<1,57	<1,57	6,25	<1,57	<1,57

TABLA III (continuación)

45	<chem>CC(C)CCN(C(=O)O)C(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	<0,1	12,5	0,79	0,4
46	<chem>CC(C)CCN(C(=O)O)C(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	<0,1	6,25	0,4	0,4
47	<chem>CC(C)CCN(C(=O)O)C(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	<1,57	6,25	<1,57	<1,57
48	<chem>CC(C)CCN(C(=O)O)C(=O)Nc1ccc(O)cc1</chem>	<0,4	6,25	25	<0,4

1

5

10

15

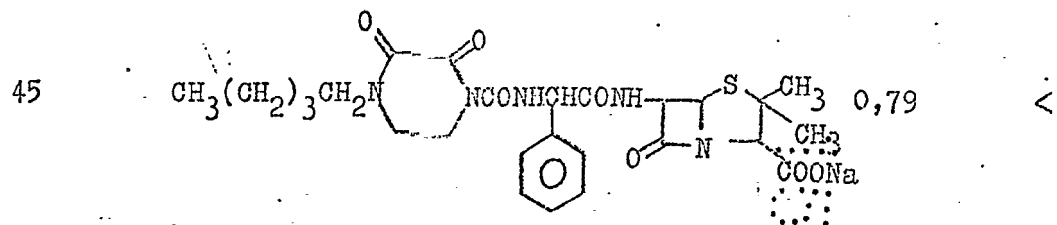
20

25

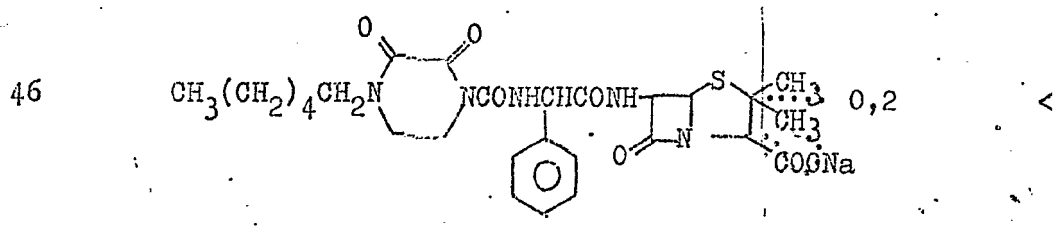
1

TABLA III (continuación)

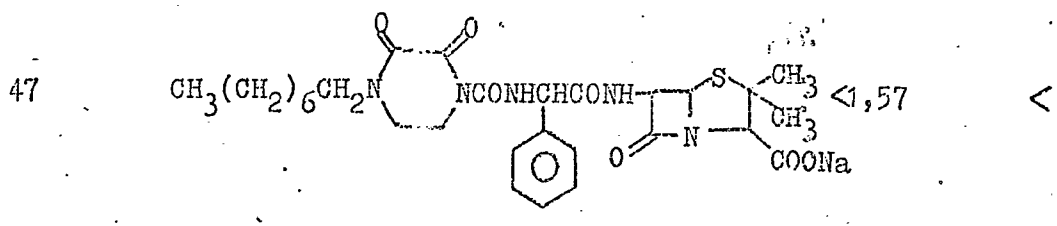
5



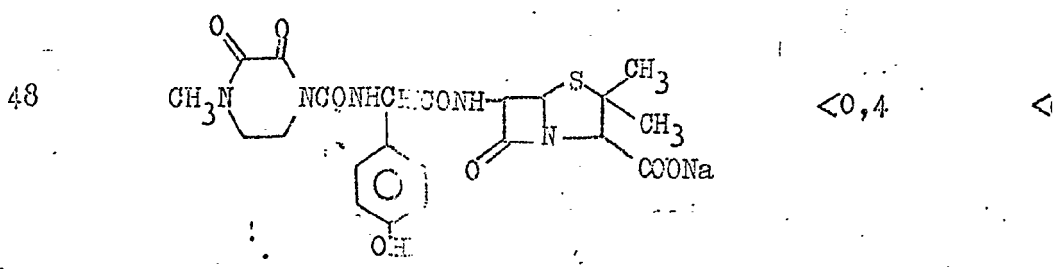
10



15



20



25

TABLA III (continuación)

	0,79	<0,1	12,5	0,79	0,4
	0,2	<0,1	6,25	0,4	0,4
	<1,57	<1,57	6,25	<1,57	<1,57
	<0,4	<0,4	6,25	25	<0,4

TABLA III (continuación)

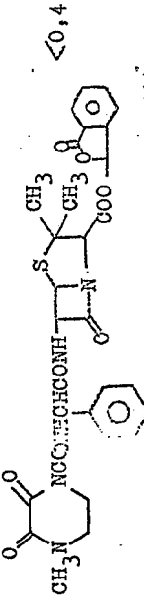
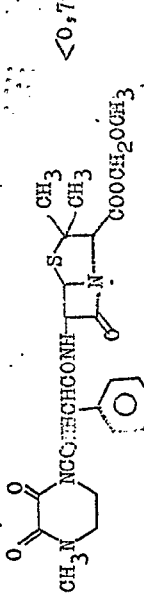
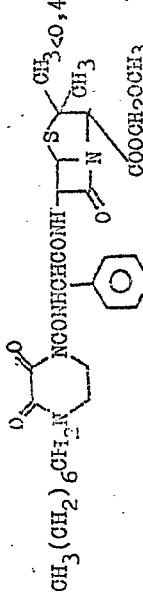
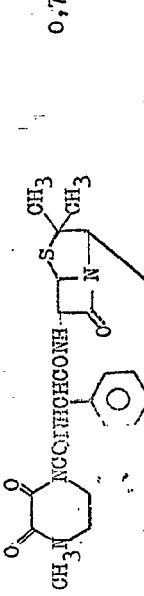
49		<0,4	0,79	12,5	12,5	1,57
50		<0,79	<0,79	6,25	6,25	<0,79
51		<0,4	<0,4	12,5	<0,4	<0,4
52		0,79	0,79	25	25	1,57

TABLA III (continuación)

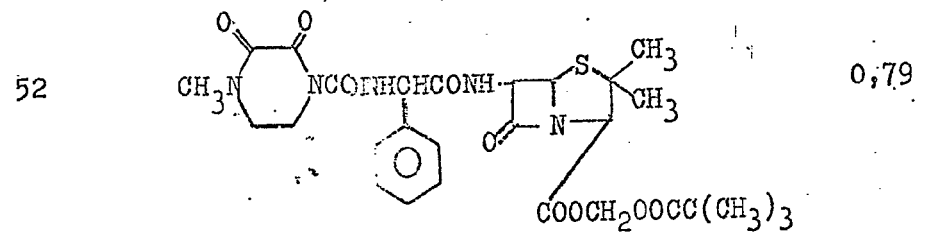
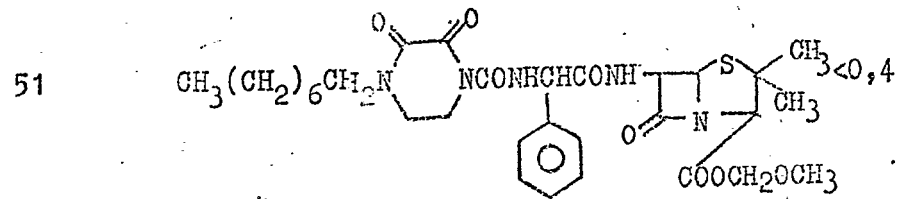
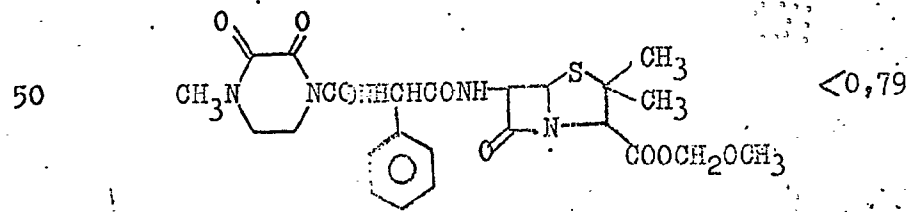
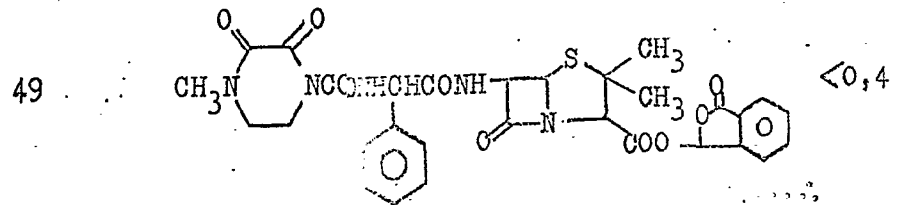


TABLA III (continuación)

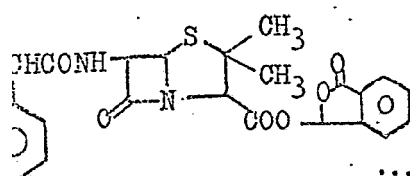
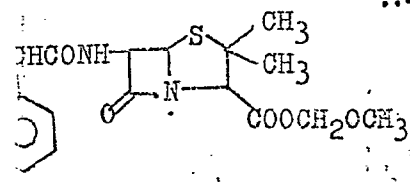
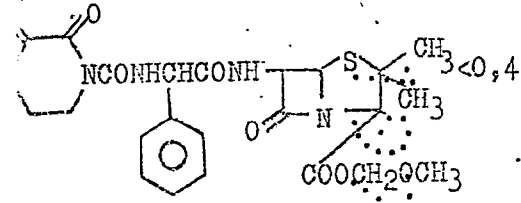
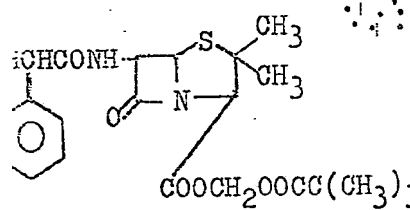
	<0,4	0,79	12,5	12,5	1,57
	<0,79	<0,79	6,25	6,25	<0,79
	<0,4	<0,4	12,5	<0,4	<0,4
	0,79	0,79	25	25	1,57

TABLA III. (continuación)

53		<0,4	6,25	25	0,79
54		0,4	12,5	0,79	0,79
55		0,4	6,25	25	0,79
56		<0,4	12,5	1,57	0,79

1

5

10

15

20

25

TABLA III (continuación)

1

5

10

15

20

25

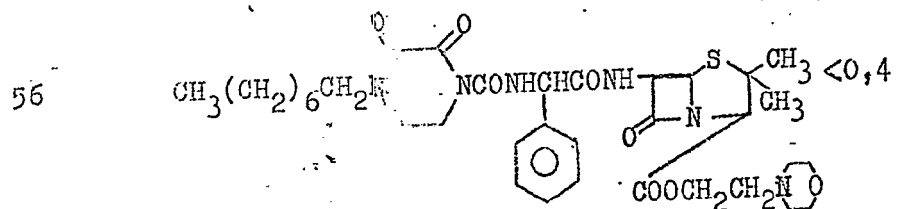
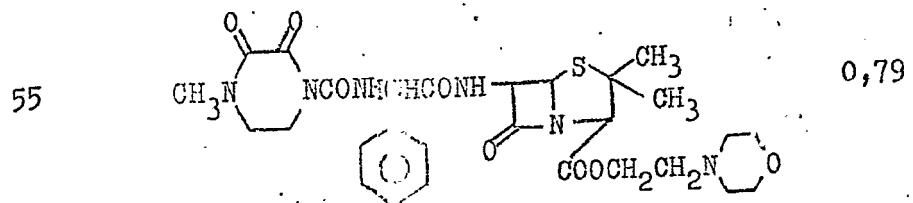
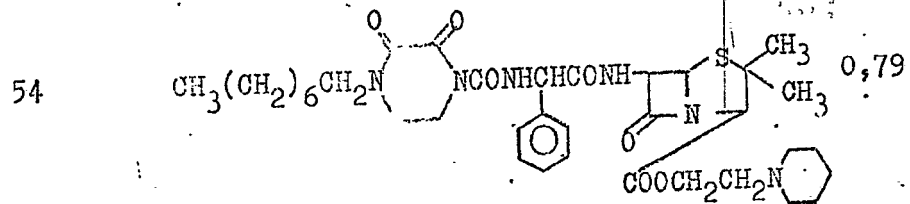
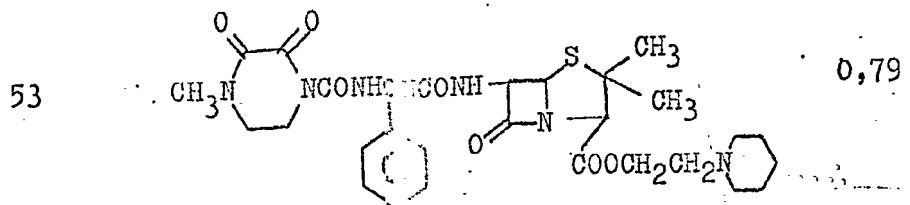


TABLA III (continuación)

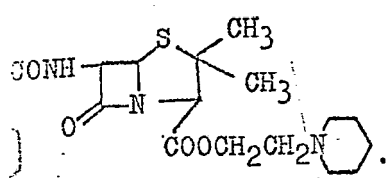
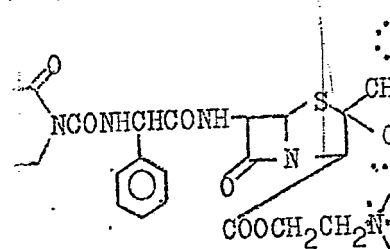
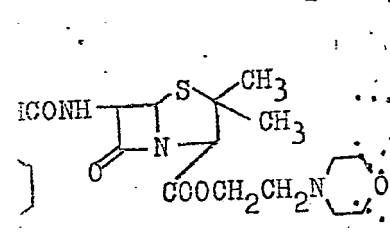
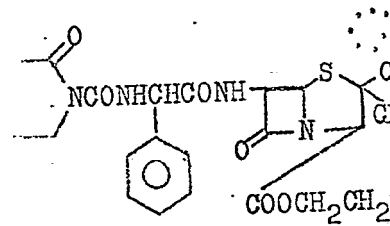
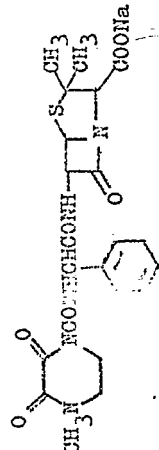
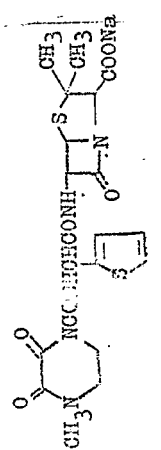
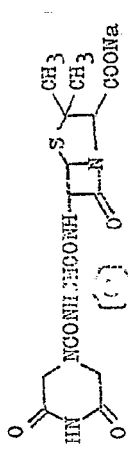
	0,79	<0,4	6,25	25	0,79
	0,79	0,4	12,5	0,79	0,79
	0,79	0,4	6,25	25	0,79
	<0,4	<0,4	12,5	1,57	0,79

TABLA III (continuación)

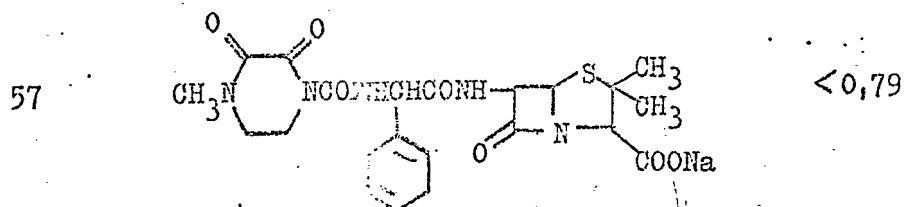
5	57		<0,79	12,5	12,5	3,13
10	58		<1,57	12,5	25	3,13
15	59		<1,57	25	200	3,13

Nota: La carbenicilina sódica y la salbenicilina sódica se consideran drogas preferidas al nivel de este campo químico y por ello se incluyen aquí como referencia.

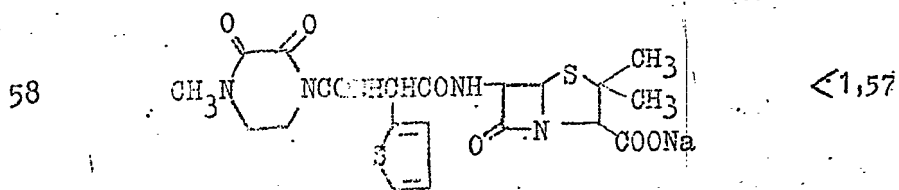
1

TABLA III (continuación)

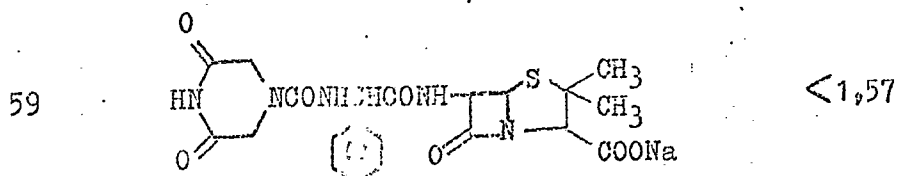
5



10



15

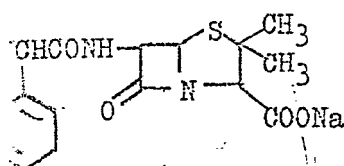
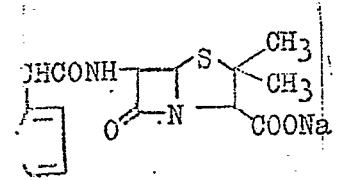
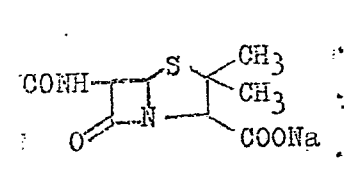


20

Nota: La carbenicilina sódica y la salbenicilina sódica se con
de este campo técnico y por ello se incluyen aquí como r

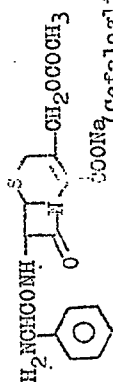
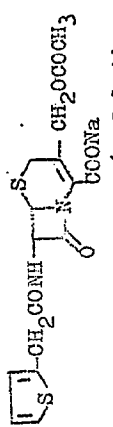
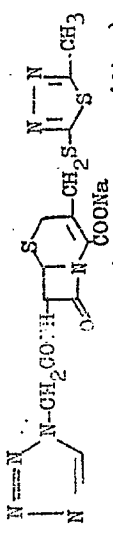
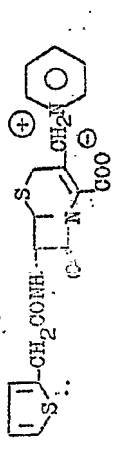
25

TABLA III (continuación)

	<0,79	<0,79	12,5	12,5	3,13
	<1,57	<1,57	12,5	25	3,13
	<1,57	<1,57	25	200	3,13

sódica y la sulbenicilina sódica se consideran drogas preferidas : al nivel
nico y por ello se incluyen aquí como referencia.

TABLA IV

Compuesto	Staphylococcus aureus 209p	Escherichia coli NIHJ	Pseudomonas aeruginosa I.F.O. Moniae	Klebsiella pneumoniae 3027
 H ₂ NCH ₂ CONH-C ₆ H ₅ -CH ₂ -COOCH ₃ COONa (Cefalotina sódica)	< 1,57	< 1,57	> 200	< 1,57
 CH ₂ COOCH ₃ COONa (Cefalotina sódica)	< 1,57	< 1,57	> 200	< 1,57
(Control)				
 N-CH ₂ CO ⁻ Na ⁺ COONa (Cefazolina sódica)	< 1,57	< 1,57	> 200	1,57
 CH ₂ COO ⁻ Na ⁺ COO ⁻ Na ⁺ (Cefaloridina)	< 1,57	> 3,13	200	3,13

1

5

10

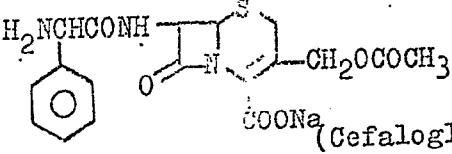
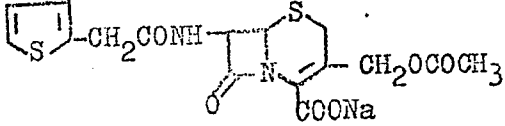
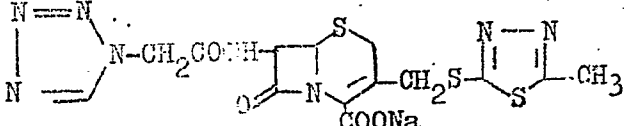
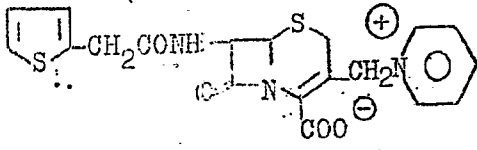
15

20

25

1

TABLA IV

Compues to nº	Compuesto	Staphylo- coccus au- reus 209p	Esc .co
5	 <p>(Cefaloglicina sódica)</p>	<1,57	<
10	<p>(Control)</p>  <p>(Cefalotina sódica)</p>	<1,57	<
15	 <p>(Cefazolina sódica)</p>	<1,57	<
20	 <p>(Cefaloridina)</p>	<1,57	>

25

TABLA IV

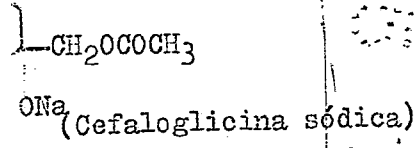
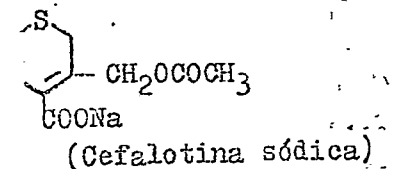
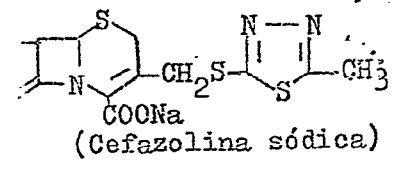
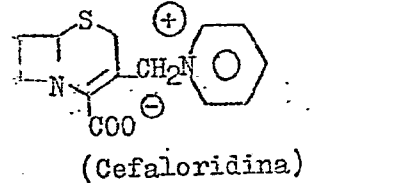
Sustancia	Staphylococcus aureus 209p	Escherichia coli NIHJ	Pseudomonas aeruginosa I.F.O.	Klebsiella pneumoniae	Protocus vulgaris 3027
 <p>(Cefaloglicina sódica)</p>	< 1,57	< 1,57	> 200	< 1,57	100
 <p>(Cefalotina sódica)</p>	< 1,57	< 1,57	> 200	< 1,57	100
 <p>(Cefazolina sódica)</p>	< 1,57	< 1,57	> 200	1,57	200
 <p>(Cefaloridina)</p>	< 1,57	> 3,13	200	3,13	200

TABLE IV (continuación)

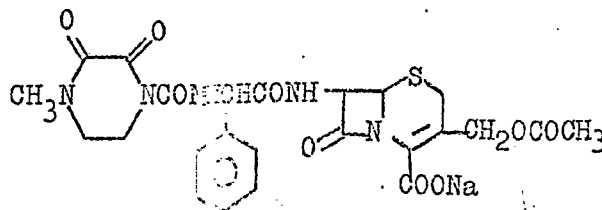
5	60		0,79	<0,1	25	3,13	3,13
10	61		<0,79	<0,79	25	3,13	3,13
15	62		0,79	<0,1	50	1,57	3,13
20	63		<0,79	<0,79	25	<0,79	1,57

1

TABLA IV (continuación)

5

60

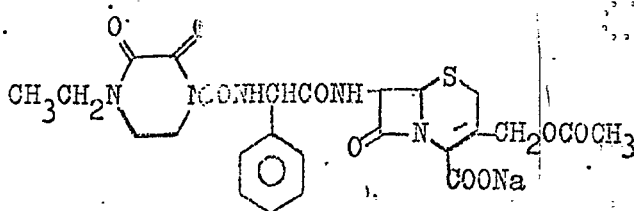


0,79

<

10

61

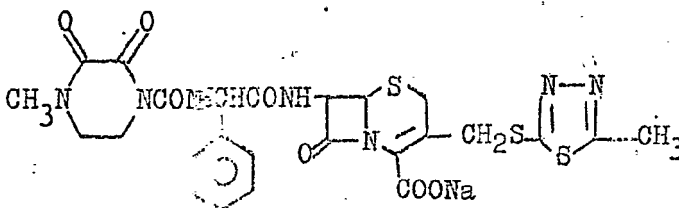


<0,79

<

15

62

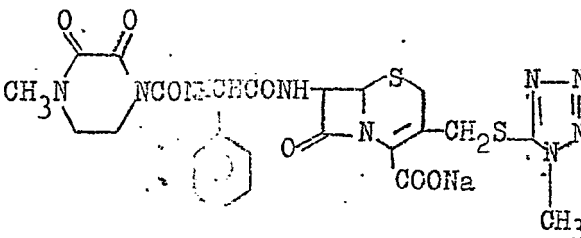


0,79

<

20

63



<0,79

<

25

TABLA IV (continuación)

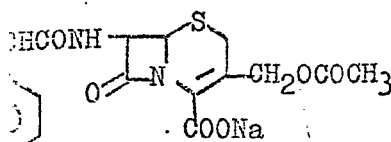
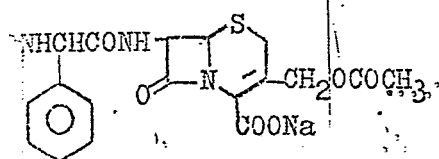
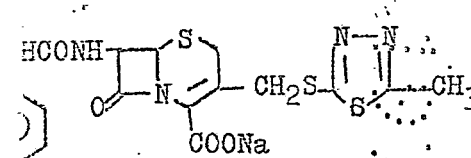
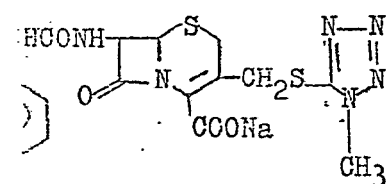
	0,79	<0,1	25	3,13	3,13
	<0,79	<0,79	25	3,13	3,13
	0,79	<0,1	50	1,57	3,13
	<0,79	<0,79	25	<0,79	1,57

Tabla IV (continuación)

64		0,79	<0,1	25	1,57	3,13
65		3,13	0,79	25	3,13	3,13
66		<0,79	<0,79	25	0,79	<1,57
67		6,25	<0,79	100	3,13	12,5

TABLA I.V (continuación)

1

5

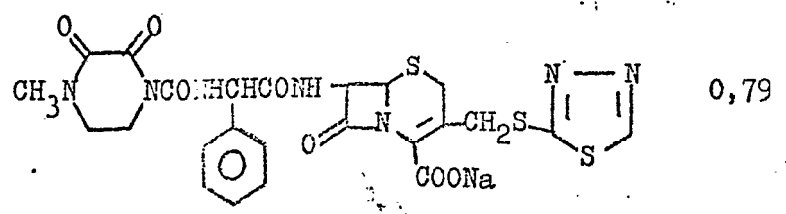
10

15

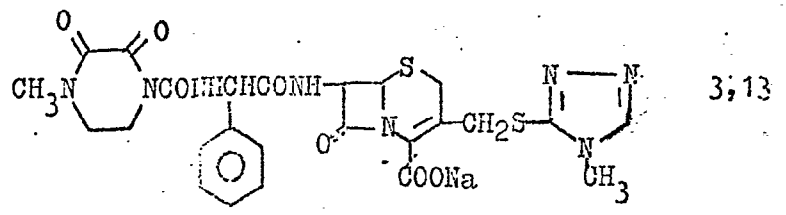
20

25

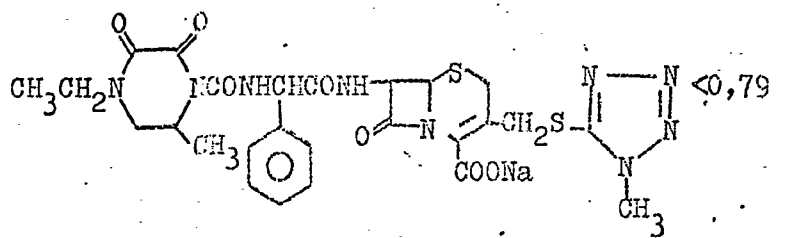
64



65



66



67

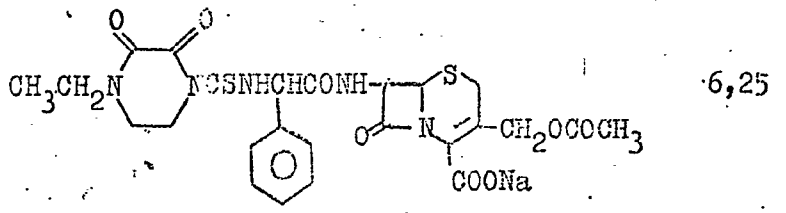


TABLA I.V. (continuación)

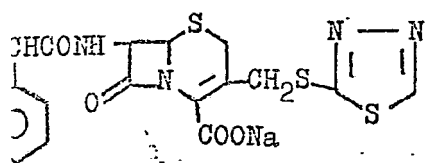
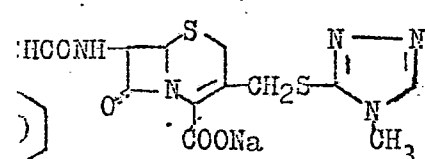
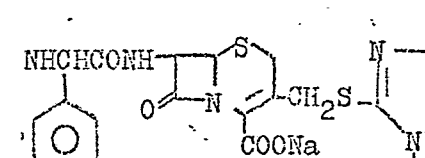
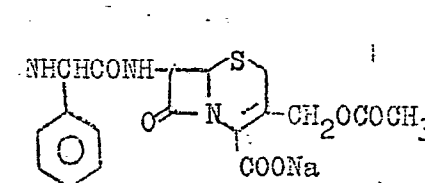
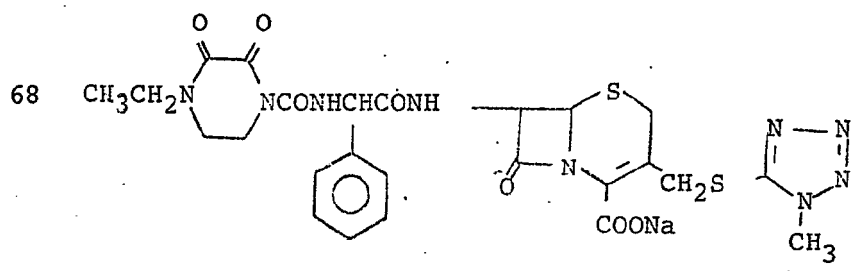
	0,79	<0,1	25	1,57	3,13
	3,13	0,79	25	3,13	3,13
	<0,79	<0,79	25	0,79	<1,57
	6,25	<0,79	100	3,13	12,5

TABLA IV (continuación)

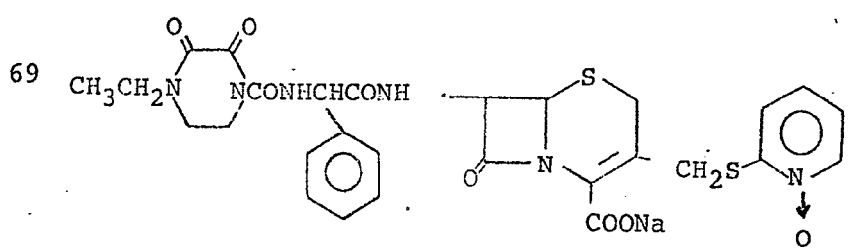
1							
5	68		$< 0,79$	$< 0,79$	$12,5$	$< 0,4$	$\leq 0,79$
10							
15	69		$< 0,79$	$1,57$	100	$1,56$	$< 0,79$
20							
25	70		$< 0,79$	$< 0,79$	50	$1,56$	$\leq 0,79$

1

5

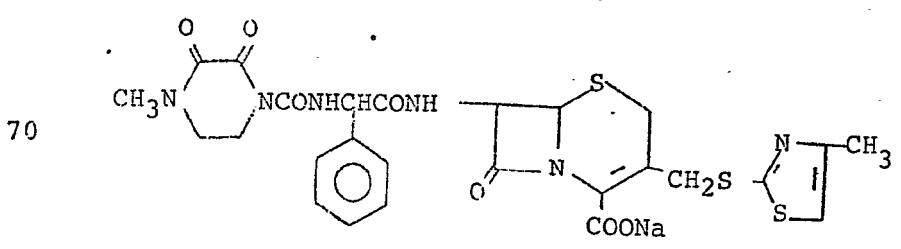


10



15

20



25

TABLA IV (continuación)

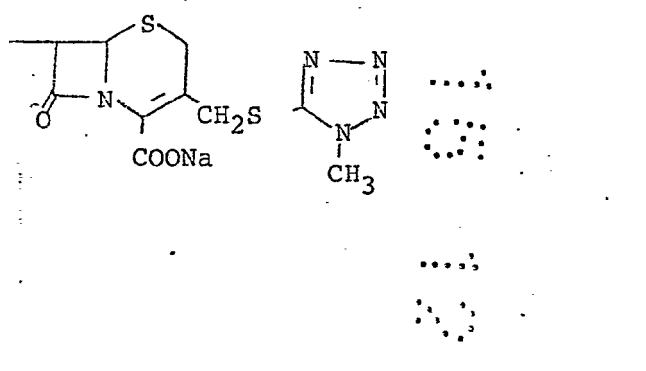
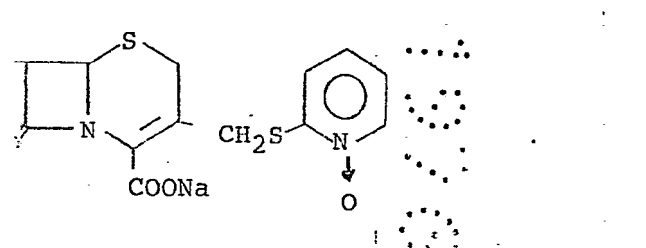
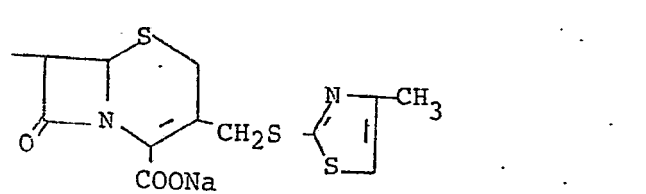
	< 0,79	< 0,79	12,5	≤ 0,4	≤ 0,79
	< 0,79	1,57	100	1,56	< 0,79
	< 0,79	< 0,79	50	1,56	≤ 0,79

TABLA IV (continuación)

Nota: La cefalotina sódica, la cefazolina sódica y la cefaloridina se consideran drogas preferidas al nivel de este campo técnico y por ello se incluyen aquí como referencia.

(2) Las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de los compuestos contra aislados clínicos de bacterias se encuentran en las Tablas V y VI. Las CMI se determinan de la misma manera que en el párrafo (1) anterior.

10

15

20

25

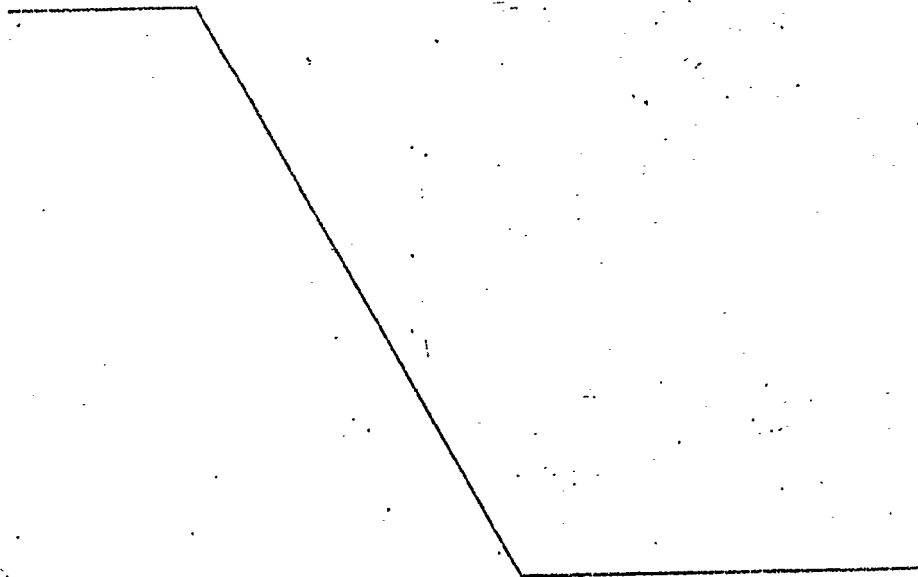


TABLA V-1

Compuesto	Staphylococcus aureus									
	MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5
Ampicilina sódica	<0,4	6,25	3,13	1,56	1,56	12,5	0,79		12,5	50
Carbenicilina sódica	0,79	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	3,13	3,13	12,5	>200
Sulbenicilina sódica	3,13	3,13	3,13	3,13	3,13	6,25	3,13	6,25	6,25	>200
Compuesto nº 1	1,57	6,25	3,13	3,13	3,13	12,5	3,13		6,25	>200
"	0,79	3,13	3,13	3,13	3,13	12,5	1,57		6,25	200
"	0,79	3,13	3,13	3,13	3,13	12,5	1,57		6,25	200
"	<0,4	3,13	3,13	3,13	3,13	6,25	0,79		6,25	100
"	<0,4	1,57	1,57	1,57	1,57	3,13	0,79	0,79	3,13	100
"	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	12,5	3,13	1,57	6,25	>200
"	0,79	3,13	12,5	3,13	3,13	12,5	1,57	3,13	6,25	>200
"	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	0,79	6,25	>200
"	0,79	1,57	3,13	1,57	3,13	6,25	1,57	1,57	6,25	>200
"	0,79	3,13	12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	0,79	6,25	>200
"	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	3,13	0,79	6,25	>200
"	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	1,57	6,25	>200
"	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	1,57	6,25	>200

1

TABLA V-1

Compuesto		Staphylococcus aureus					P-
		MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	
5	Ampicilina sódica	<0,4	6,25	3,13	1,56	1,56	12
	Carbenicilina sódica	0,79	6,25	6,25	6,25	6,25	6
	Sulbenicilina sódica	3,13	3,13	3,13	3,13	3,13	6
	Compuesto n° 1	1,57	6,25	3,13	3,13	3,13	12
10	" 13	0,79	3,13	3,13	3,13	3,13	12
	" 14	0,79	3,13	3,13	3,13	3,13	12
	" 16	<0,4	3,13	3,13	3,13	3,13	6
	" 30	<0,4	1,57	1,57	1,57	1,57	3
	" 36	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	12
15	" 37	0,79	3,13	12,5	3,13	3,13	12
	" 38	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6
	" 39	0,79	1,57	3,13	1,57	3,13	6
	" 40	0,79	3,13	12,5	3,13	3,13	6
	" 45	0,79	3,13	6,25	3,13	3,13	6

20

25

TABLA V-1

Staphylococcus aureus

619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
4	6,25	3,13	1,56	1,56	12,5	0,79		12,5	50
79	6,25	6,25	6,25	6,25	6,25	3,13	3,13	12,5	>200
13	3,13	3,13	3,13	3,13	6,25	3,13	6,25	6,25	>200
57	6,25	3,13	3,13	3,13	12,5	3,13		6,25	>200
79	3,13	3,13	3,13	3,13	12,5	1,57		6,25	200
79	3,13	3,13	3,13	3,13	12,5	1,57		6,25	200
	3,13	3,13	3,13	3,13	6,25	0,79		6,25	100
	1,57	1,57	1,57	1,57	3,13	0,79	0,79	3,13	100
9	3,13	6,25	3,13	3,13	12,5	3,13	1,57	6,25	>200
79	3,13	12,5	3,13	3,13	12,5	1,57	3,13	6,25	>200
79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	0,79	6,25	>200
79	1,57	3,13	1,57	3,13	6,25	1,57	1,57	6,25	>200
79	3,13	12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	0,79	6,25	>200
79	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	1,57	6,25	>200

1

TABLA V-1 (continuación)

MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	S 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
<0,4	1,57	6,25	3,13	1,57	6,25	1,57	0,79	6,25	>200
<0,4	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	1,57	12,5	>200

5

TABLA V-2

Compuesto	Escherichia coli									
	GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3455	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4	
Ampicilina sódica	6,25	3,13	6,25	>200	>200	6,25	6,25	>200	12,5	
Carbenicilina sódica	6,25	6,25	12,5	>200	>200	6,25	6,25	>200	12,5	
Sulbenicilina sódica	12,5	6,25	12,5	>200	>200	6,25	12,5	>200	6,25	
Compuesto nº 1	12,5	6,25	12,5	200	200	6,25	25	>200	12,5	
"	13	3,13	3,13	25	25	3,13	6,25	100	6,25	
"	14	6,25	6,25	50	50	3,13	12,5	200	6,25	
"	16	3,13	1,57	1,57	12,5	1,57	3,13	50	3,13	
"	30	25	12,5	25	50	12,5	25	>200	12,5	
"	36	3,13	1,57	3,13	100	3,13	3,13	>200	1,57	
"	37	6,25	3,13	12,5	200	12,5	6,25	>200	3,13	
"	38	3,13	0,79	3,13	50	3,13	3,13	>200	0,79	

10

15

20

25

1

TABLA V-1 (continuación)

	MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684
Compuesto nº 46	<0,4	1,57	6,25	3,13	1,57
" 47	<0,4	3,13	6,25	3,13	3,13

5

TABLA V-2

Compuesto	Escherichia coli				
	GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3478
control Ampicilina sódica	6,25	3,13	6,25		>20
control Carbenicilina sódica	6,25	6,25	12,5	>200	>20
control Sulbenicilina sódica	12,5	6,25	12,5	>200	>20
Compuesto nº 1	12,5	6,25	12,5	200	
" 13	6,25	3,13	3,13	25	
" 14	6,25	6,25	6,25	50	
" 16	3,13	1,57	1,57	12,5	
" 30	25	12,5	25	50	>20
" 36	3,13	1,57	3,13	100	>20
" 37	6,25	3,13	12,5	200	>20
" 38	3,13	0,79	3,13	50	>20

10

15

20

25

TABLA V-1 (continuación.)

MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
0,4	1,57	6,25	3,13	1,57	6,25	1,57	0,79	6,25	>200
0,4	3,13	6,25	3,13	3,13	6,25	1,57	1,57	12,5	>200

TABLA V-2

Escherichia coli

GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4
6,25	3,13	6,25	>200	>200	6,25	6,25	>200	12,5
6,25	6,25	12,5	>200	>200	6,25	6,25	>200	12,5
12,5	6,25	12,5	>200	>200	6,25	12,5	>200	6,25
12,5	6,25	12,5	200	200	6,25	25	>200	12,5
6,25	3,13	3,13	25	25	3,13	6,25	100	6,25
6,25	6,25	6,25	50	50	3,13	12,5	200	6,25
3,13	1,57	1,57	12,5	12,5	1,57	3,13	50	3,13
25	12,5	25	50	>200	12,5	25	>200	12,5
3,13	1,57	3,13	100	>200	3,13	3,13	>200	1,57
6,25	3,13	12,5	200	>200	12,5	6,25	>200	3,13
3,13	0,79	3,13	50	>200	3,13	3,13	>200	0,79

1

TABLA V-2 (continuación)

Compuesto	GN 3421	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4
Compuesto 39	1,57	0,79	0,79	25	>200	1,57	1,57	>200	0,79
" 40	1,57	0,79	1,57	50	>200	1,57	3,13	>200	0,79
" 45	1,57	0,79	1,57	25	>200	0,79	1,57	200	0,79
" 46	3,13	<0,4	0,79	6,25	>200	0,79	0,79	50	<0,4
" 47	1,57	0,79	1,57	6,25	>200	1,57	1,57	100	0,79

5

TABLA V-3

		Pseudomonas aeruginosa									
Compuesto	GN 1039	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383	

10

Ampicilina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
Carbenicilina sódica	>200	50	100	25	100	200	50	50	50	50
Sulbenicilina sódica	100	50	50	25	50	100	25	50	50	50
Compuesto nº 1	100	25	25	25	25	50	25	25	25	50
" 13	50	50	50	50	25	50	12,5	25	50	50
" 14	50	50	25	25	25	50	12,5	25	50	50
" 16	25	25	6,25	25	12,5	12,5	3,13	12,5	12,5	25
" 19	100	12,5	12,5	12,5	12,5	50	12,5	12,5	25	12,5

15

20

25

1

TABLA V-2 (continuación)

Compuesto	GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 36
Compuesto 39	1,57	0,79	0,79	25	>200
" 40	1,57	0,79	1,57	50	>200
" 45	1,57	0,79	1,57	25	>200
" 46	3,13	<0,4	0,79	6,25	>200
" 47	1,57	0,79	1,57	6,25	>200

5

TABLA V-3

Pseudomonas aerugi

Compuesto	GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 10
Ampicilina sódica	>200	>200	>200	>200	>200
Carbenicilina sódica	>200	50	100	25	100
Sulbenicilina sódica	100	50	50	25	50
Compuesto nº 1	100	25	25	25	25
" 13	50	50	50	50	25
" 14	50	50	25	25	25
" 16	25	25	6,25	25	12,
" 19	100	12,5	12,5	12,5	12,

10

15

20

25

TABLA V-2 (continuación)

3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4
1,57	0,79	0,79	25	>200	1,57	1,57	>200	0,79
1,57	0,79	1,57	50	>200	1,57	3,13	>200	0,79
1,57	0,79	1,57	25	>200	0,79	1,57	200	0,79
3,13	<0,4	0,79	6,25	>200	0,79	0,79	50	<0,4
1,57	0,79	1,57	6,25	>200	1,57	1,57	100	0,79

TABLA V-3

Pseudomonas aeruginosa

1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383
>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
>200	50	100	25	100	200	50	50	50	50
3100	50	50	25	50	100	25	50	50	50
100	25	25	25	25	50	25	25	25	50
50	50	50	50	25	50	12,5	25	50	50
50	50	25	25	25	50	12,5	25	50	50
25	25	6,25	25	12,5	12,5	3,13	12,5	12,5	25
100	12,5	12,5	12,5	12,5	50	12,5	12,5	25	12,5

TAJELA V-3 (continuación)

Compuesto nº	GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383
30	50	50	25	50	25	50	12,5	25	50	50
36	25	6,25	6,25	3,13	6,25	25	12,5	6,25	12,5	6,25
37	50	12,5	6,25	6,25	12,5	25	25	12,5	50	25
38	12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	12,5	6,25	3,13	6,25	6,25
39	12,5	6,25	3,13	3,13	3,13	12,5	3,13	3,13	6,25	6,25
40	25	3,13	6,25	6,25	6,25	12,5	3,13	6,25	6,25	6,25
45	50	25	12,5	3,13	12,5	25	12,5	12,5	25	25
46	50	25	6,25	12,5	12,5	12,5	6,25	6,25	12,5	25
47	25	50	12,5	25	12,5	25	12,5	12,5	25	50

1

5

10

15

20

25

1

TABLA V-3 (continuación)

		<u>GN 1035</u>	<u>GN 376</u>	<u>GN 82</u>	<u>GN 221</u>	<u>GN 1091</u>	<u>G</u>
	Compuesto nº 30	50	50	25	50	25	
5	" 36	25	6,25	6,25	3,13	6,25	
	" 37	50	12,5	6,25	6,25	12,5	
	" 38	12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	
	" 39	12,5	6,25	3,13	3,13	3,13	
	" 40	25	3,13	6,25	6,25	6,25	
10	" 45	50	25	12,5	3,13	12,5	
	" 46	50	25	6,25	12,5	12,5	
	" 47	25	50	12,5	25	12,5	

15

20

25

TABLA V-3 (continuación)

<u>GN 1035</u>	<u>GN 376</u>	<u>GN 82</u>	<u>GN 221</u>	<u>GN 1091</u>	<u>GN 2565</u>	<u>GN 2987</u>	<u>GN 163</u>	<u>GN 244</u>	<u>GN 383</u>
50	50	25	50	25	50	12,5	25	50	50
25	6,25	6,25	3,13	6,25	25	12,5	6,25	12,5	6,25
50	12,5	6,25	6,25	12,5	25	25	12,5	50	25
12,5	3,13	3,13	6,25	3,13	12,5	6,25	3,13	6,25	6,25
12,5	6,25	3,13	3,13	3,13	12,5	3,13	3,13	6,25	6,25
25	3,13	6,25	6,25	6,25	12,5	3,13	6,25	6,25	6,25
50	25	12,5	3,13	12,5	25	12,5	12,5	25	25
50	25	6,25	12,5	12,5	12,5	6,25	6,25	12,5	25
25	50	12,5	25	12,5	25	12,5	12,5	25	50

1

Таблица V-4

Компундо	Pseudomonas aeruginosa				Klebsiella pneumoniae			
	S-1	S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 3850	GN 917
1	>200	>200	>200	>200	>200	>200	50	25
5	200	200	>200	200	>200	>200	>200	>200
10	100	100	100	100	>200	>200	>200	>200
15	50	100	50	50	200	>200	25	25
	50	50	100	50	25	25	6,25	12,5
	50	50	100	50	50	50	12,5	25
	12,5	25	50	25	25	25	3,13	12,5
	50	50	50	50	>200	>200	100	50
	50	50	100	50	100	100	25	25
	50	12,5	25	50	100	100	12,5	6,25
	200	25	50	100	100	200	25	12,5
	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	50	6,25	3,13
	12,5	12,5	25	12,5	25	25	3,13	1,57
	12,5	25	25	12,5	50	100	12,5	6,25
	25	25	50	25	25	25	3,13	1,57
	50	50	50	50	12,5	12,5	1,57	0,79

25

1

TABLA V-4

Compuesto		Pseudomonas aeruginosa			
		S-1	S-2	S-3	S-4
5	Control { Ampicilina sódica	>200	>200	>200	>200
	Carbenicilina sódica	200	200	200	200
	Sulbenicilina sódica	100	100	100	100
	Compuesto nº 1	50	100	50	50
	" 13	50	50	100	50
10	" 14	50	50	100	50
	" 16	12,5	25	50	25
	" 19	50	50	50	50
	" 30	50	50	100	50
	" 36	50	12,5	25	50
15	" 37	200	25	50	100
	" 38	12,5	12,5	12,5	12,5
	" 39	12,5	12,5	25	12,5
	" 40	12,5	25	25	12,5
	" 45	25	25	50	25
20	" 46	50	50	50	50

25

TABLA V-4

Pseudomonas aeruginosa				Klebsiella pneumoniae			
S-1	S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 3850	GN 917
>200	>200	>200	>200	>200	>200	50	25
ca 200	200	200	200	>200	>200		>200
ca 100	100	100	100	>200	>200	>200	>200
50	100	50	50	200	>200	25	25
50	50	100	50	25	25	6,25	12,5
50	50	100	50	50	50	12,5	25
12,5	25	50	25	25	25	3,13	12,5
50	50	50	50	>200	>200	100	50
50	50	100	50	100	100	25	25
50	12,5	25	50	100	100	12,5	6,25
200	25	50	100	100	200	25	12,5
12,5	12,5	12,5	12,5	50	50	6,25	3,13
12,5	12,5	25	12,5	25	25	3,13	1,57
12,5	25	25	12,5	50	100	12,5	6,25
25	25	50	25	25	25	3,13	1,57
50	50	50	50	12,5	12,5	1,57	0,79

1

TABLA V-4 (continuación)

Compuesto nº 47	S-1	S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 3850	GN 917
	50	50	50	50	12,5	12,5	3,13	1,57

5

TABLA V-5

Compuesto	Shigella sonnei JS 11755	Shigella flexneri JS 11215	Shigella flexneri JS 11839	Salmonella typhi SL 2169	Salmonella typhi SL 819	Salmonella typhi SL 2136	Salmonella typhi SL 858
Ampicilina sódica	6,25 >200	1,57	0,78	1,56	>200	3,13	
Carbenicilina sódica	12,5 >200	12,5	3,13	6,25	>200	12,50	
Salbenicilina sódica	>200	>250	1,57	6,25	>200	25	
Compuesto nº 1	12,5 >200	100	3,13	6,25	>200	12,5	
"	13	12,5	1,57	3,13	6,25	200	0,79
"	14	25	3,13	6,25	200	1,57	
"	16	1,57	6,25	0,79	3,13	100	1,57
"	36	3,13	50	3,13	1,57	>200	6,25
"	37	6,25	100	6,25	3,13	>200	12,5
"	38	3,13	50	1,57	0,79	200	3,13
"	39	1,57	25	0,79	0,79	100	0,79
"	40	3,13	50	3,13	1,57	>200	6,25

10

15

20

25

1

TABLA V-4 (continuación)

	S-1	S-2	S-3	S-4
Compuesto nº 47	50	50	50	50

5

TABLA V-5

Compuesto	Shigella sonnei		Shigella flexneri		
	JS 11755	JS 11232	JS 11215	JS 11839	
Control {	Ampicilina sódica	6,25	>200	1,57	
	Carbenicilina sódica	12,5	>200	>200	12,5
	Sulbenicilina sódica	>200	>200	>200	12,5
Compuesto nº 1	12,5	>200	100	3,13	
" 13	3,13	12,5	12,5	1,57	
" 14	6,25	25	25	3,13	
" 16	1,57	6,25	6,25	0,79	
" 36	3,13	50	100	3,13	
" 37	6,25	100	>200	6,25	
" 38	3,13	50	25	1,57	
" 39	1,57	25	25	0,79	
" 40	3,13	50	50	3,13	

10

15

20

25

TABLA V-4 (continuación)

<u>S-1</u>	<u>S-2</u>	<u>S-3</u>	<u>S-4</u>	<u>GN 4117</u>	<u>GN 4081</u>	<u>GN 3850</u>	<u>GN 917</u>
50	50	50	50	12,5	12,5	3,13	1,57

TABLA V-5

	<u>Shigella sonnei</u>	<u>Shigella flexneri</u>	<u>Salmonella typhi</u>	<u>Salmonella typhi-murium</u>				
	<u>JS 11755</u>	<u>JS 11232</u>	<u>JS 11215</u>	<u>JS 11839</u>	<u>SL 2169</u>	<u>SL 819</u>	<u>SL 2136</u>	<u>SL 858</u>
	6,25	>200		1,57	0,78	1,56	>200	3,13
a	12,5	>200	>200	12,5	3,13	6,25	>200	12,50
a	>200	>200	>200	12,5	1,57	6,25	>200	25
	12,5	>200	100	3,13	6,25	6,25	>200	12,5
	3,13	12,5	12,5	1,57	3,13	6,25	200	0,79
	6,25	25	25	3,13	3,13	6,25	200	1,57
	1,57	6,25	6,25	0,79	1,57	3,13	100	1,57
	3,13	50	100	3,13	1,57	1,57	>200	6,25
	6,25	100	>200	6,25	3,13	6,25	>200	12,5
	3,13	50	25	1,57	0,79	1,57	200	3,13
	1,57	25	25	0,79	0,79	0,79	100	0,79
	3,13	50	50	3,13	1,57	1,57	>200	6,25

TABLA V-5 (continuación)

Compuesto	Shigella sonnei	Shigella flexneri	Shigella sonnei	Shigella typhi	Salmonella typhi-murium
Comuesto	JS 11755	JS 11232	JS 11215	JS 11839	SL 2136
Compuesto nº 45	1,57	25	1,57	0,79	200
"	0,79	12,5	0,79	0,79	50
"	0,79	6,25	1,57	1,57	50

TABLA V-6

Compuesto	mirabilis	morganii	vulgaris	rettereri
Comuesto	JS 11755	JS 11232	JS 11215	JS 11839
Compuesto nº 16	<1,57	<1,57	<1,5	200
"	0,8	0,4	0,8	>200
"	0,79	<0,4	<0,4	>200
"	1,56	1,56	0,8	6,25
"	3,13	3,13	3,13	12,5
"	<0,4	<0,4	<0,4	12,5
"	0,79	0,79	<0,4	25
"	<0,4	<0,4	<0,4	12,5
"	<0,4	<0,4	<0,4	6,25

1

TABLA V-5 (continuación)

5

Compuesto	<u>Shigella sonnei</u>		<u>Shigella flexneri</u>	
	JS 11755	JS 11232	JS 11215	JS 11839
Compuesto nº 45	1,57	25	25	1,57
" 46	0,79	12,5	6,25	0,79
" 47	0,79	6,25	6,25	1,57

TABLA V-6

10

Compuesto		<u>mirabilis</u>	<u>mo:</u>
Control	Ampicilina sódica	<1,57	<
	Carbenicilina sódica	0,8	
	Sulbenicilina sódica	0,79	<
Compuesto nº 16		1,56	
"	30	3,13	
"	36	<0,4	<
"	37	0,79	
"	38	<0,4	<
"	39	<0,4	<

15

20

25

TABLA V-5 (continuación)

<u>Shigella sonnei</u>		<u>Shigella flexneri</u>		<u>Salmonella typhi</u>		<u>Salmonella typhi-murium</u>	
<u>JS 11755</u>	<u>JS 11232</u>	<u>JS 11215</u>	<u>JS 11839</u>	<u>SL 2169</u>	<u>SL 819</u>	<u>SL 2136</u>	<u>SL 858</u>
1,57	25	25	1,57	0,79	1,57	200	0,79
0,79	12,5	6,25	0,79	0,79	1,57	50	<0,4
0,79	6,25	6,25	1,57	1,57	3,13	50	<0,4

TABLA V-6

<u>Proteus</u>				
	<u>mirabilis</u>	<u>morganii</u>	<u>vulgaris</u>	<u>rettgeri</u>
	<1,57	<1,57	<1,5	200
ca	0,8	0,4	0,8	>200
ca	0,79	<0,4	<0,4	>200
	1,56	1,56	0,8	6,25
	3,13	3,13	3,13	12,5
	<0,4	<0,4	<0,4	12,5
	0,79	0,79	<0,4	25
	<0,4	<0,4	<0,4	12,5
	<0,4	<0,4	<0,4	6,25

TABLA V-6 (continuación)

Compuesto	Proteus			
	mirabilis	morganii	vulgaris	retterii
Compuesto nº 40	<0,4	0,79	<0,4	6,25
" 45	<0,4	0,79	<0,4	6,25
" 46	<0,4	<0,4	<0,4	3,13
" 47	<0,4	<0,4	<0,4	0,79

TABLA VI-1

Compuesto	Staphylococcus aureus						
	MS 8519 MS 8588 MS 8713 MS 8596 MS 8684	P-1	P-2	P-3	P-4	P-5	
Cefaloglucina sódica	1,56	3,13	1,56	1,56	1,56	3,13	25
Cefalotina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	1,56
Cefazolina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	0,78	<0,4	<0,4	0,78
Cefaloricina	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
Compuesto nº 60	0,78	1,56	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56
" 61	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56
" 62	0,78	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56
" 63	0,78	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56
" 68	0,78	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78
" 69	0,78	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78

1

TABLA V-6 (continuación)

Compuesto		mirabilis
Compuesto nº	40	<0,4
"	45	<0,4
"	46	<0,4
"	47	<0,4

5

TABLA VI-1

Compuesto	Staphylococcus aureus					
	MS 8619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	
Control	Cefaloglicina sódica	1,56	3,13	3,13	1,56	1,56
	Cefalotina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
	Cefazolina sódica	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
	Cefaloricina	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4
Compuesto nº	60	0,78	1,56	0,78	0,78	1,56
"	61	1,56	1,56	1,56	1,56	1,56
"	62	0,78	1,56	1,56	0,78	1,56
"	63	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56
"	68	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56
"	69	0,78	1,56	1,56	1,56	1,56

10

15

20

25

TABLA V-6 (continuación)

	Proteus			
	mirabilis	morganii	vulgaris	rettgeri
	<0,4	0,79	<0,4	6,25
	<0,4	0,79	<0,4	6,25
	<0,4	<0,4	<0,4	3,13
	<0,4	<0,4	<0,4	0,79

TABLA VI-1

Staphylococcus aureus									
3619	MS 8588	MS 8713	MS 8596	MS 8684	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5
,56	3,13	3,13	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	3,13	25
,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	1,56
,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	<0,4	0,78
,78	1,56	0,78	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	50
,56	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	1,56	3,13	50
,78	1,56	1,56	0,78	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	0,78	1,56	1,56	12,5
,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78	3,13	0,78
,78	1,56	1,56	1,56	1,56	3,13	1,56	0,78	3,13	0,78

TABLA VI-2

		Escherichia coli									
Compuesto		GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4	
5	Cefalotina sódica	3,13	1,56	3,13	12,5	25	1,56	1,56	25	12,5	
	Cefalotina sódica	12,5	6,25	12,5	25	50	6,25	6,25	100	25	
	Cefazolina sódica	1,56	1,56	1,56	6,25	25	1,56	1,56	>200	3,13	
	Cefaloricina	3,13	3,13	3,13	50	100	3,13	3,13	200	6,25	
10	Compuesto nº 60	6,25	6,25	12,5	100	>200	6,25	12,5	200	25	
	" 61	3,13	3,13	6,25	50	200	3,13	6,25	100	6,25	
	" 62	6,25	6,25	6,25	25	200	6,25	12,5	200	12,5	
	" 63	3,13	3,13	12,5	25	100	3,13	6,25	50	6,25	

1

TABLA VI-2

Escherich

5

10

15

20

25

Compuesto		GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 36
Control	Cefaloglicina sódica	3,13	1,56	3,13	12,5	25
	Cefalotina sódica	12,5	6,25	12,5	25	50
	Cefazolina sódica	1,56	1,56	1,56	6,25	25
	Cefaloricina	3,13	3,13	3,13	50	100
Compuesto nº 60		6,25	6,25	12,5	100	>200
" 61		3,13	3,13	6,25	50	200
" 62		6,25	6,25	6,25	25	200
" 63		3,13	3,13	12,5	25	100

TABLA VI-2

Escherichia coli

GN 3481	GN 3435	GN 3452	GN 3465	GN 3611	K-1	K-2	K-3	K-4
3,13	1,56	3,13	12,5	25	1,56	1,56	25	12,5
12,5	6,25	12,5	25	50	6,25	6,25	100	25
1,56	1,56	1,56	6,25	25	1,56	1,56	>200	3,13
3,13	3,13	3,13	50	100	3,13	3,13	200	6,25
6,25	6,25	12,5	100	>200	6,25	12,5	200	25
3,13	3,13	6,25	50	200	3,13	6,25	100	6,25
6,25	6,25	6,25	25	200	6,25	12,5	200	12,5
3,13	3,13	12,5	25	100	3,13	6,25	50	6,25

TABLA VI-3

Pseudomonas aeruginosa

Compuesto	GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 2565	GN 2987	GN 163	GN 244	GN 383
Control	Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
Compuesto n°60	200	50	50	12,5	50	100	50	50	50	50
"	61	100	12,5	25	6,25	25	25	25	25	12,5
"	62	200	100	100	50	100	50	50	100	100
"	63	100	50	50	25	50	25	25	50	25
"	68	50	12,5	12,5	6,25	12,5	12,5	12,5	12,5	25

1

5

10

15

20

25

1

Pseudomonas

Compuesto		GN 1035	GN 376	GN 82	GN 221	GN 1091	GN 1091 GI	
5	Control {	Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200
		Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200
		Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	>200	>200
		Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	>200	>200
	Compuesto n°60	200	50	50	12,5	50		
	" 61	100	12,5	25	6,25	25		
10	62	200	100	100	50	100		
	63	100	50	50	25	50		
	68	50	12,5	12,5	6,25	12,5		

15

20

25

TABLA VI-3

Pseudomonas aeruginosa

<u>GN 1035</u>	<u>GN 376</u>	<u>GN 82</u>	<u>GN 221</u>	<u>GN 1091</u>	<u>GN 2565</u>	<u>GN 2987</u>	<u>GN 163</u>	<u>GN 244</u>	<u>GN 383</u>
>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
200	50	50	12,5	50	100	50	50	50	50
100	12,5	25	6,25	25	50	25	25	25	12,5
200	100	100	50	100	100	50	50	100	100
100	50	50	25	50	50	25	25	50	25
50	12,5	12,5	6,25	12,5	50	12,5	12,5	25	25

1

TABLA VI-4

Compuesto	Pseudomonas aeruginosa				Klebsiella pneumoniae			
	S-1	S-2	S-3	S-4	GN 4117	GN 4081	GN 917	
Control								
Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56	
Cefalotina sódica	>200	>200	>200	>200	6,25	12,5	3,13	
Cefazolina sódica	>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56	
Cefaloricina	>200	>200	>200	>200	12,5	12,5	3,13	
Compuesto n°60	200	100	100	100	25	25	6,25	
" 61	50	50	50	50	12,5	12,5	6,25	
" 62	200	200	200	200	25	12,5	6,25	
" 63	100	100	100	100	6,25	6,25	3,13	
" 68	25	25	50	50	-	-	0,78	

10

15

20

25

1

TABLA

Compuesto		Pseudomonas aeruginosa			
		S-1	S-2	S-3	
5	Control	Cefaloglicina sódica	>200	>200	>200
		Cefalotina sódica	>200	>200	>200
		Cefazolina sódica	>200	>200	>200
		Cefaloricina	>200	>200	>200
	Compuesto n°60	200	100	100	
10	"	61	50	50	50
	"	62	200	200	200
	"	63	100	100	100
	"	68	25	25	50

15

20

25

TABLA VI-4

<u>Pseudomonas aeruginosa</u>				<u>Klebsiella pneumoniae</u>		
<u>S-1</u>	<u>S-2</u>	<u>S-3</u>	<u>S-4</u>	<u>GN 4117</u>	<u>GN 4081</u>	<u>GN 917</u>
>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56
>200	>200	>200	>200	6,25	12,5	3,13
>200	>200	>200	>200	3,13	3,13	1,56
>200	>200	>200	>200	12,5	12,5	3,13
200	100	100	100	25	25	6,25
50	50	50	50	12,5	12,5	6,25
200	200	200	200	25	12,5	6,25
100	100	100	100	6,25	6,25	3,13
25	25	50	50	-	-	0,78

TABLA VI-5

Compuesto	Proteus			
	mirabilis	morganii	vulgaris	retigeri
Cefaloglicina sódica	3,13	1,56	50	50
Compuesto nº 60	3,13	3,13	1,56	6,25
" 61	1,56	1,56	0,8	3,13
" 62	6,25	3,13	3,13	6,25
" 63	3,13	3,13	1,56	3,13

1

5

10

15

20

25

1

TABLA VI-5

5

Compuesto

mirabilis

Cefaloglicina sódica

3,13

Compuesto nº 60

3,13

" 61

1,56

" 62

6,25

" 63

3,13

10

15

20

25

TABLA VI-5

	Proteus			
	mirabilis	morganii	vulgaris	rettgeri
a	3,13	1,56	50	50
.....	3,13	3,13	1,56	6,25
.....	1,56	1,56	0,8	3,13
.....	6,25	3,13	3,13	6,25
.....	3,13	3,13	1,56	3,13

1 (3) Actividad resistente contra la β -lactamasa, *Pseudomonas*
aeruginosa GN 238:

La actividad resistente de cada compuesto contra la β -lactamasa se midió en la forma descrita a continuación.

5 Se prepara β -lactamasa a partir de *Pseudomonas aeruginosa*
GN 238. Este microorganismo se cultiva en 100 ml de un medio
que contiene 2 g de extracto de levadura, 10 g de polipeptona,
2 g de glucosa, 7 g de fosfato disódico hidrógeno, 2 g de fos-
fato potásico dihidrógeno, 1,2 g de sulfato amónico y 0,4 g
10 de sulfato magnésico por litro, en un erlenmeyer de 500 ml,
durante 6 horas a 37°C, con sacudidas. Las células resultantes
se recogen por centrifugación (5000 rpm x 10 minutos), se la-
van tres veces con solución reguladora de fosfato 0,1M (pH
7,0). Posteriormente las células se someten a sonicación
15 (20 KHz, 20 minutos) y después centrifugan a 15.000 rpm duran-
te 60 minutos. Empleando el líquido que sobrenada de fluido
enzimático, se determina la resistencia de cada compuesto con-
tra la β -lactamasa mediante el método de ensayo yodométrico.
Los resultados obtenidos se encuentran en la Tabla VII. Cada
20 número indicado en la Tabla VII es un valor relativo de la
actividad calculado suponiendo que la actividad de la penici-
lina potásica G de control es 100.

25

TABLA VII

Comparación de actividad resistente contra β -lactamasa

	Compuesto	Actividad relativa, %	
5	Control {	Penicilina potásica G	100
		Ampicilina sódica	115
		Carbenicilina sódica	116
		Sulbenicilina sódica	50
	Compuesto nº 30	3	
10	" 36	14	
	" 37	15	
	" 38	15	
	" 39	15	
	" 40	15	
	" 45	16	
	" 46	12	
15	" 47	1	

De las Tablas III a VI se deduce que los compuestos de esta invención presentan un espectro antibacteriano más amplio y una actividad antibacteriana mayor no solamente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y especies de Proteus sino también contra muchas bacterias resistentes a las drogas que la ampicilina y la cefaloglicina de control, es decir, compuestos con un grupo amino en la posición α del grupo acilo. También se deduce de la Tabla VII que los com-

1 puestos de esta invención son mucho más resistentes a la β -lactamasa que las drogas de control.

5 Como resulta evidente de los resultados anteriores, los compuestos representados por la fórmula (Ie), entre los de esta invención, ejercen efectos prominentes y son compuestos especialmente preferibles de los de fórmula (Ie) donde A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R^2 y R^3 representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

10

Estas penicilinas y cefalosporinas tienen generalmente baja toxicidad. Por ejemplo, el ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico y el ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico tienen unos valores DL_{50} (i.v. en ratones con un peso de 19 ± 1 g) superiores a 5 g/kg.

15

Los compuestos de fórmula (I) de esta invención pueden ser administrados no solamente en forma de ácidos libres sino también en forma de sales no tóxicas o ésteres fisiológicamente aceptables. Además, los compuestos que se encuentran en forma de ésteres fisiológicamente inaceptables se utilizan normalmente después de transformarlos en ácidos libres o en sales no tóxicas por separación del grupo formador de éster siguiendo un procedimiento convencional conocido en este

25

1 Los compuestos de esta invención pueden ser administra-
dos a los seres humanos y a los animales después de formularlos
en una forma fisiológica tal como tabletas, cápsulas, jarabes,
inyecciones o similares de las habitualmente adoptadas en el
caso de las drogas del tipo de penicilina y cefalosporina.

5 En los siguientes ejemplos se indican procedimientos de
producción de los compuestos de esta invención.

En los Ejemplos, las expresiones "D(-)" y "DL-" signifi-
can que los compuestos se derivan del ácido D(-)-amino y del
ácido DL-amino, respectivamente.

10

EJEMPLO 1

(1) A una mezcla formada por 2,5 g de 1-acetil-3-oxo-
piperazina, 3,45 g de trietilamina y 20 ml de dioxano anhidro
se añade una solución de 3,71 g de trimetilclorosilano en 10
ml de dioxano anhidro. La mezcla resultante se calienta a re-
15 flujo durante 17 horas y después se enfría para depositar hi-
drocloruro de trietilamina que a continuación se separa por fil-
tración. El filtrado se deja caer gota a gota, entre -40 y
-30°C, sobre una solución de 1,8 g de fosgeno en 30 ml de clo-
ruro de metileno anhidro. Una vez terminada la adición, se ele-
20 va la temperatura de la mezcla resultante y se hace reaccionar
a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente
se separa el exceso de fosgeno y el disolvente por destilación
a presión reducida para obtener 3,5 g de cloruro de 4-acetil-
2-oxo-1-piperazinocarbonilo oleoso, de color pardo pálido.

25

1 IR (película) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1710, 1640.

5 (2) Una suspensión de 1,0 g de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico en 20 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina con agitación y después se enfría a 0°C. A la suspensión así tratada se añade gota a gota una solución de 900 mg del cloruro de 4-acetil-2-oxo-L-piperazinocarbonilo antes mencionado en 5 ml de tetrahidrofurano, a dicha temperatura, durante un periodo de 30 minutos. Durante este periodo, el pH de la suspensión se mantiene a 7,5-8,0 mediante la adición gradual de trietilamina. Posteriormente, la temperatura de la mezcla resultante se eleva a 5-10°C y la mezcla se hace reaccionar a dicha temperatura durante una hora mientras se mantiene su pH a 7,5-8,0 por adición de trietilamina. Una vez terminada la reacción, el tetrahidrofurano se separa por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla disolvente formada por 30 ml de acetato de etilo y 10 ml de agua. La solución resultante se ajusta a pH 1,5-2 por adición de ácido clorhídrico diluido, enfriando con hielo y después se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae de nuevo con 20 ml de acetato de etilo y la capa orgánica resultante se combina con la capa orgánica anterior. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro y después se enfrían con hielo. Sobre esta capa orgánica se agrega gota a gota una

10

15

20

25

1 solución de 470 mg de la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico
en 20 ml de acetato de etilo para depositar cristales blan-
cos. Los cristales blancos se recogen por filtración, se la-
van con acetato de etilo y después se secan para obtener
5 1,4 g de la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-acetil-2-oxo-
1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f.
205°C (desc.), rendimiento: 94 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760 (lactama), 1600-1700
-COO[⊖], -CON<).

10 RMN: [(CD₃)₂SO + D₂O] valores τ : 2,73 (5H), 4,35
(1H), 4,75 (2H), 5,75 (1H), 5,84 (2H), 6,42 (4H), 8,03 (3H),
8,52 (3H), 8,64 (3H).

15 Se repite la operación anterior, a excepción de que el
cloruro de 4-acetil-2-oxo-1-piperazinocarbonilo se sustituye
por cada uno de los derivados reactivos de los compuestos
de fórmula (III) indicados en la Tabla VIII, para obtener los
respectivos compuestos de la invención descritos en dicha
Tabla VIII. La estructura de cada compuesto es confirmada
20 por espectroscopía infrarroja y RMN.

20

25

TABLA VIII

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

Compuesto de la invención

1	<chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Cl</chem>	<chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<p>D(-)- <chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> p.f. 203-205°C (desc.), rendimiento: 73 %</p>
5	<chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Cl</chem>	<chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<p>D(-)- <chem>ClC1CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> p.f. 202°C (desc.), rendimiento: 55,5 %</p>
10	<chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Cl</chem>	<chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<p>D(-)- <chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> p.f. 203-205°C (desc.), rendimiento 87,7 %</p>
15	<chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Cl</chem>	<chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem>	<p>D(-)- <chem>CC1(C)CC(=O)N(C1)C(=O)Nc2ccccc2</chem> p.f. 203-205°C (desc.), rendimiento 87,7 %</p>

20

25

30

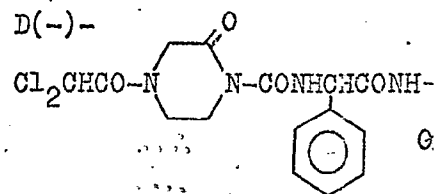
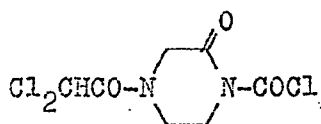
TABLA VIII

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

Com

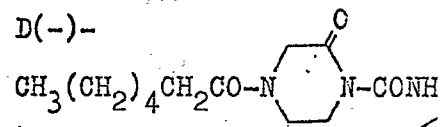
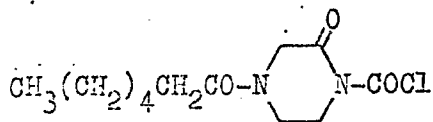
1

5



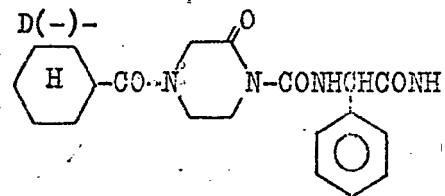
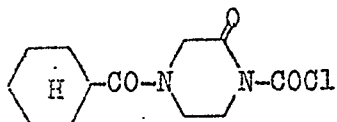
p.f. 203-205°C (desc.), re

10



p.f. 202°C (desc.), rendim

15



p.f. 203-205°C (desc.), re

20

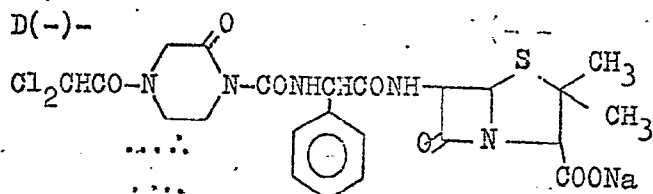
25

30

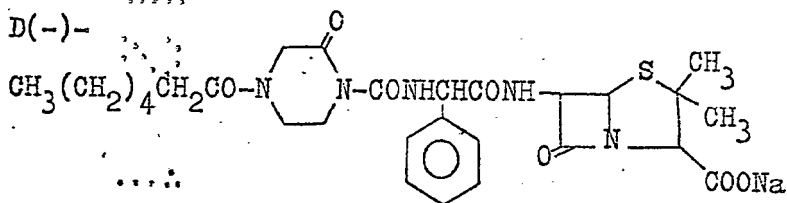
TABLA VIII

de :

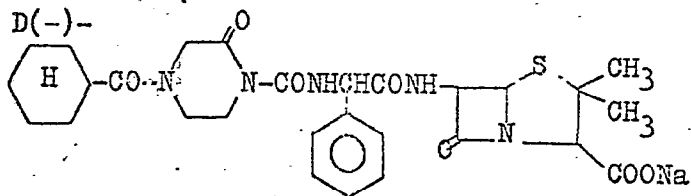
Compuesto de la invención



p.f. 203-205°C (desc.), rendimiento: 73 %

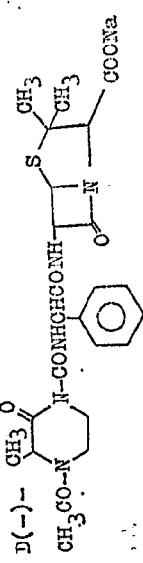
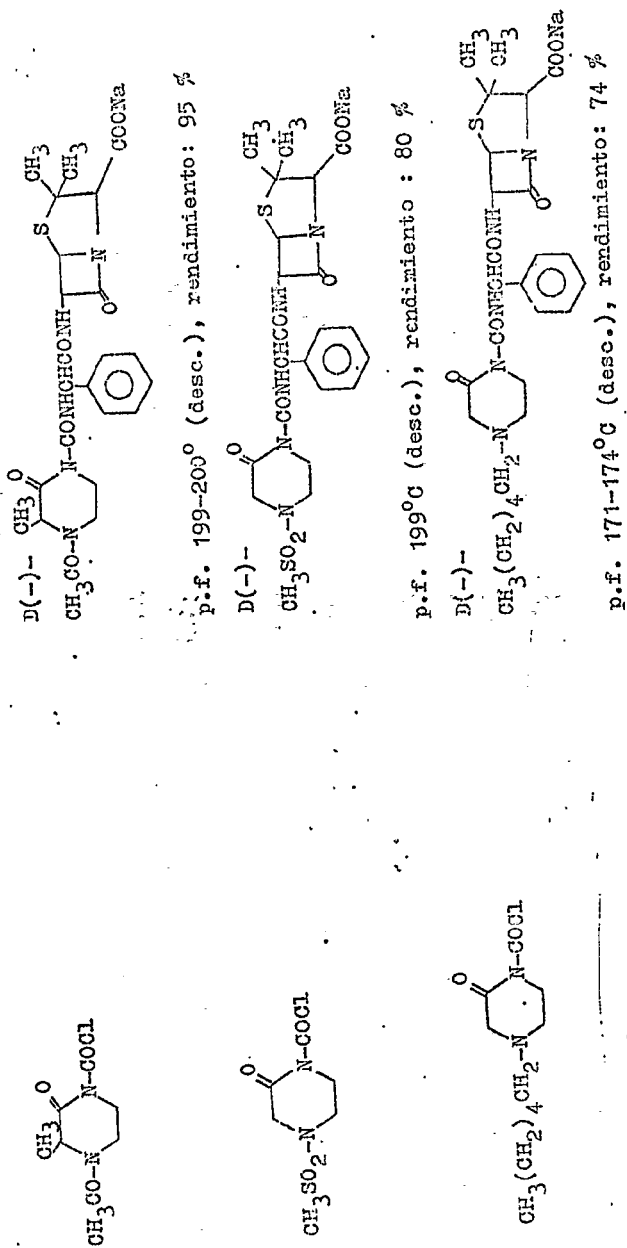


p.f. 202°C (desc.), rendimiento: 55,5 %

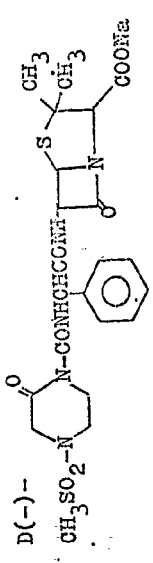


p.f. 203-205°C (desc.), rendimiento 87,7 %

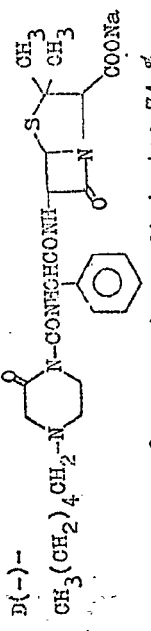
TABLA VIII (continuación.)



p.f. 199-200° (desc.), rendimiento: 95 %



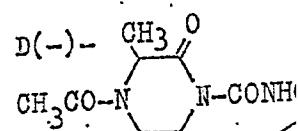
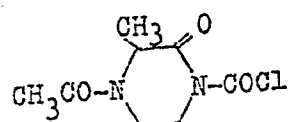
p.f. 199°C (desc.), rendimiento : 80 %



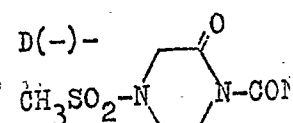
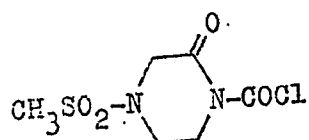
p.f. 171-174°C (desc.), rendimiento: 74 %

TABLA VIII (continuación)

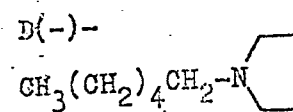
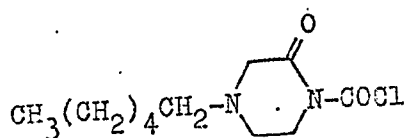
1
5
10
15
20
25
30



p.f. 199-200° (de

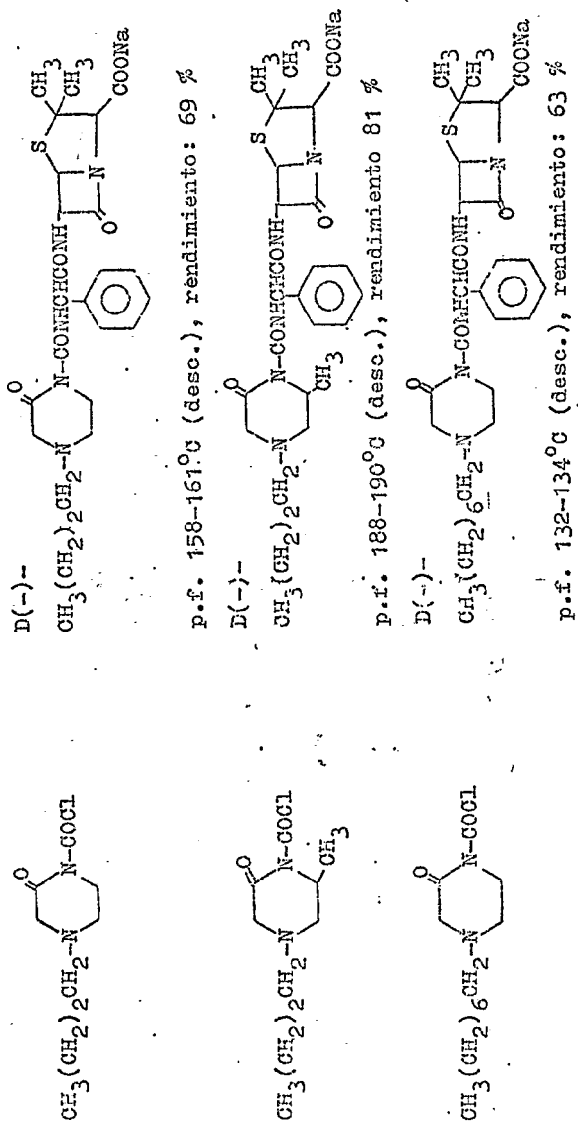


p.f. 199°C (desc.



p.f. 171-174°C (d

TABLE VIII (continuación)



1

5

10

15

20

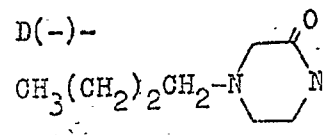
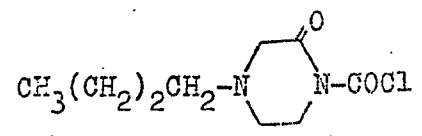
25

30

1

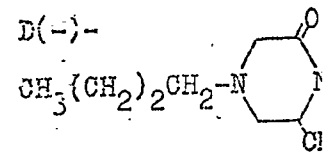
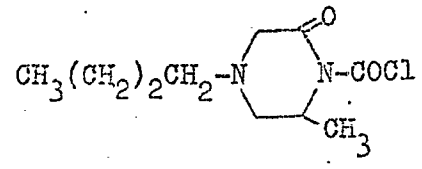
TABLA VIII (continua)

5



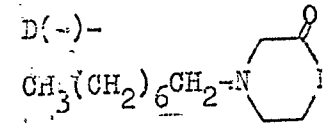
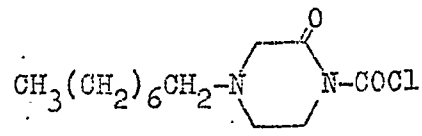
p.f. 158-161°C (des)

10



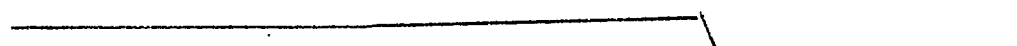
p.f. 188-190°C (des)

15



p.f. 132-134°C (des)

20

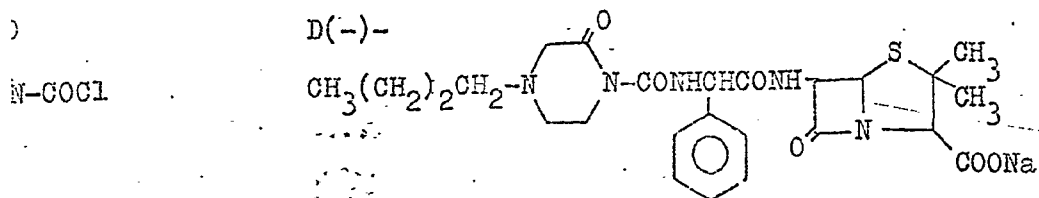


25

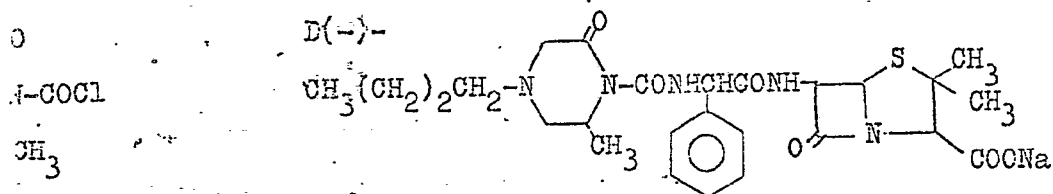
30



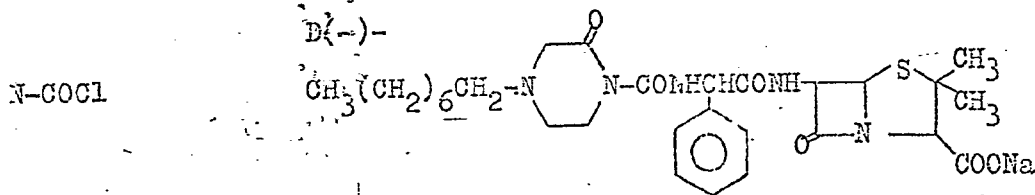
TABLA VIII (continuación)



p.f. 158-161°C (desc.), rendimiento: 69 %

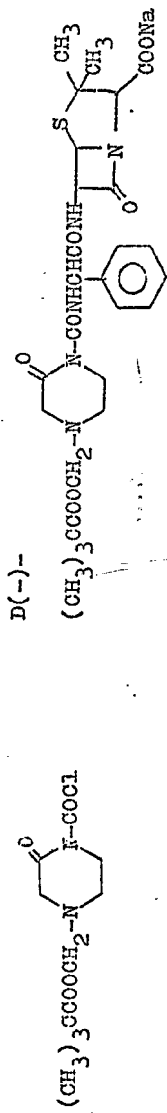


p.f. 188-190°C (desc.), rendimiento 81 %



p.f. 132-134°C (desc.), rendimiento: 63 %

TABLA VIII (continuación)



D(-)-

P.f. 218°C (desc.), rendimiento: 80 %

1

5

10

15

20

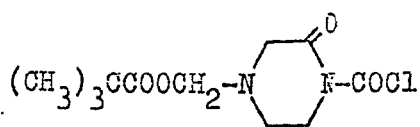
25

30

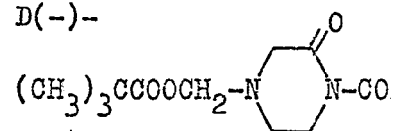
1

TABLA VIII (continuació)

5



D(-)-



p.f. 218°C (desc.), ren

10

15

20

25

30

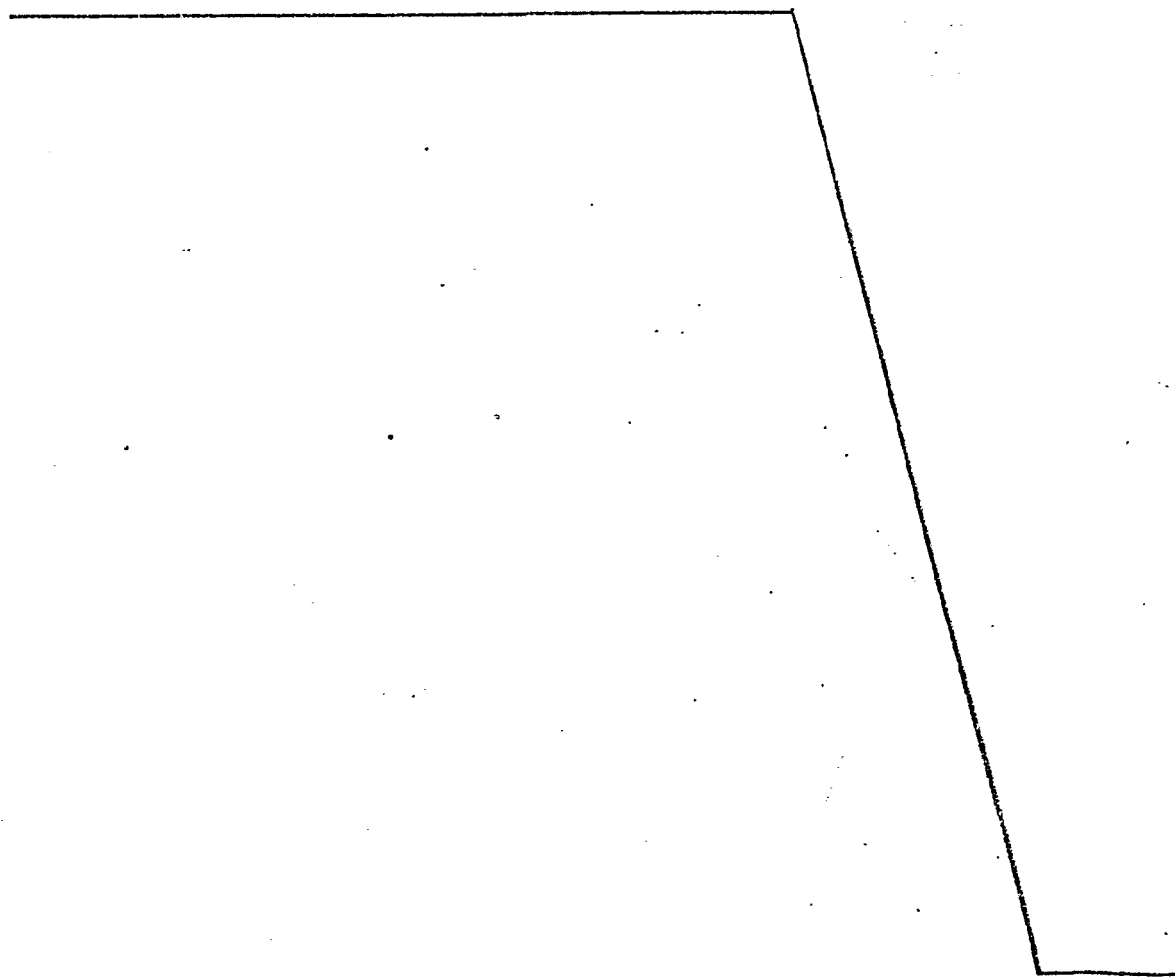
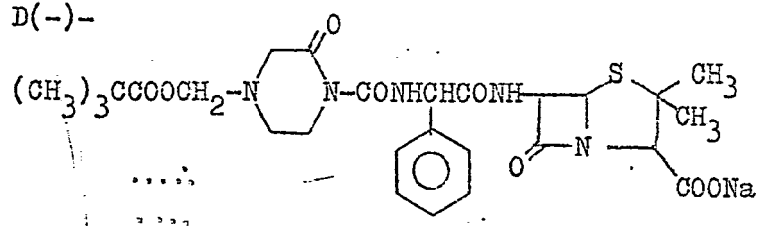


TABLA VIII (continuación)

D(-)-

0Cl



p.f. 218°C (desc.), rendimiento: 80 %

EJEMPLO 2

1
5 (1) A una mezcla de 1,0 g de 1-palmitoil-3-oxo-pipe-
razina, 0,6 g de trietilamina y 20 ml de dioxano anhidro se
añade una solución de 0,65 g de trimetilclorosilano en 10 ml
10 de dioxano anhidro. La mezcla resultante se calienta a refluj-
jo durante 16 horas y se enfría para depositar hidrocioruro
de trietilamina que después se separa por filtración. El fil-
15 trado se añade gota a gota, entre -40 y -30°C, sobre una so-
lución de 0,6 g de fosgeno en 30 ml de cloruro de metileno
20 anhidro. Después de la adición, se eleva la temperatura de
la mezcla resultante y se hace reaccionar a la temperatura
25 ambiente durante 30 minutos. Posteriormente se separan el ex-
ceso de fosgeno y el disolvente por destilación a presión re-

1 ducida para obtener 1,1 g de cloruro de 4-palmitoil-2-oxo-
1-piperazinocarbonilo oleoso, amarillo pálido.

IR (película) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740, 1600, 1640.

5 (2) Una suspensión de 1,0 g de ácido 6-[D(-)- α -amino-
fenilacetamido]penicilánico en 20 ml de tetrahidrofurano con-
teniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a un pH de 8,0-
8,5 mediante la adición gradual de trietilamina con agita-
ción y después se enfría a 0°C. A la suspensión así tratada
10 se añade gota a gota a dicha temperatura, durante un periodo
de 30 minutos, una solución de 1,27 g del cloruro de ⁴⁻palmi-
toil-2-oxo-1-piperazinocarbonilo antes citado en 5 ml de te-
trahidrofurano. Durante este periodo, el pH de la suspensión
se mantiene a 7,5-8,0 mediante la adición gradual de trietil-
15 amina. Posteriormente la temperatura de la mezcla resultante
se eleva a 5-10°C y la mezcla se hace reaccionar a dicha tem-
peratura durante una hora mientras se mantiene el pH de la
misma 7,5-8,0 por adición de trietilamina. Una vez terminada
la reacción, se separa el tetrahidrofurano por destilación
20 a presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla di-
solvente constituida por 30 ml de acetato de etilo y 10 ml de
agua. La solución resultante se ajusta a pH 1,0-2,0 por adi-
ción de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con hie-
lo y después se separa la capa orgánica. La capa acuosa se
25 extrae de nuevo con 20 ml de acetato de etilo y la capa orgá-

1 nica resultante se combina con la capa orgánica antes citada.
Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan
sobre sulfato magnésico anhidro. Esta capa orgánica se con-
centra a presión reducida para separar el disolvente y el con-
5 centrado se carga en 10 ml de éter di-isopropílico para depo-
sitar cristales. Después los cristales se recogen por filtra-
ción para obtener 1,65 g de cristales blancos de ácido 6- D(--)-
 α -(4-palmitoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetami-
do penicilánico, p.f. 121-123°C (desc.), rendimiento: 80 %.

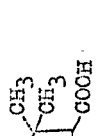
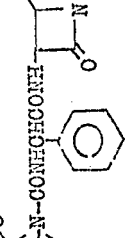

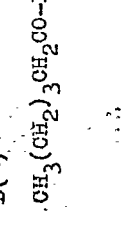
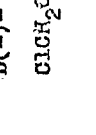

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770, (lactama), 1730 (-COOH), 1660-
1630 (-CON<).

Se repite la operación anterior, a excepción de que el
cloruro de 4-palmitoil-2-oxo-1-piperazinocarbonilo se susti-
tuye por cada uno de los derivados reactivos de los compues-
15 tos de fórmula (III) indicados en la Tabla IX, para obtener
los respectivos compuestos de la invención descritos en dicha
Tabla IX. La estructura de cada compuesto de la invención es
confirmada por espectroscopía IR y RMN.

20

25

TABLA IX

1	Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)	Compuesto de la invención
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CO-N-COCl}$ 	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CO-N-COMHCHCONH}$ 
10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CO-N-COCl}$ 	<p>p.f. 151-153° (desc.), rendimiento: 82 %</p> <p>D(-)-</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CO-N-COMHCHCONH}$ 
15	$\text{ClCH}_2\text{CO-N-COCl}$ 	<p>p.f. 157-158° (desc.), rendimiento: 83,3 %</p> <p>D(-)-</p> $\text{ClCH}_2\text{CO-N-COMHCHCONH}$ 
20		<p>p.f. 215° (desc.), rendimiento: 82,6 %</p>
25		
30		

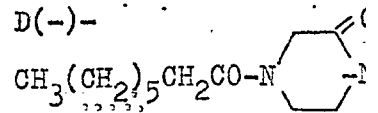
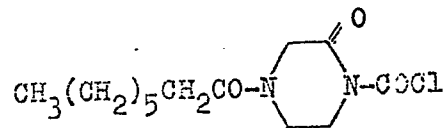
1

TABLA IX

Derivado reactivo del compues
to de fórmula (III)

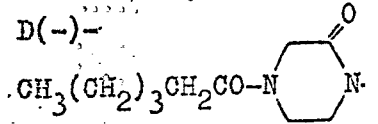
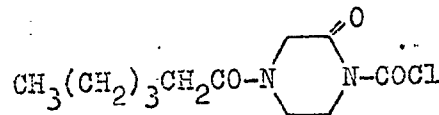
Cor

5



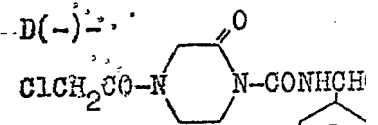
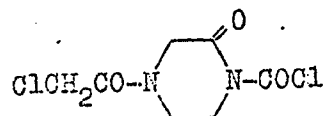
p.f. 151-153° (desc.)

10



p.f. 157-158°C (desc.)

15



p.f. 215°C (desc.), r

20

25

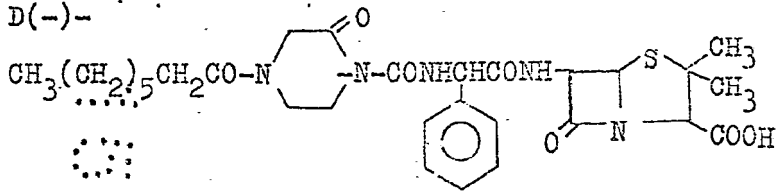
30

TABLA IX

mpues

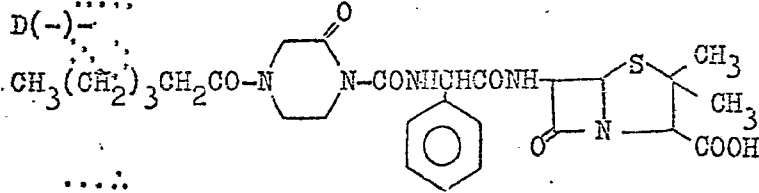
Compuesto de la invención

31

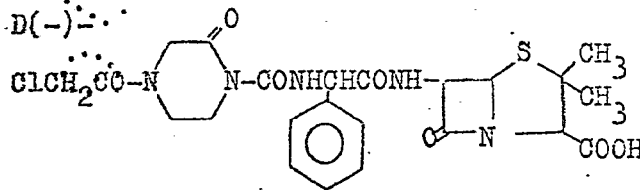


p.f. 151-153° (desc.), rendimiento: 82 %

31

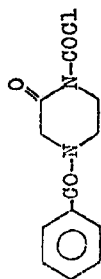


p.f. 157-158°C (desc.), rendimiento: 83,3 %



p.f. 215°C (desc.), rendimiento: 82,6 %

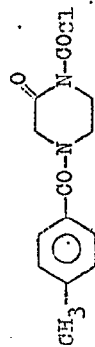
1



5

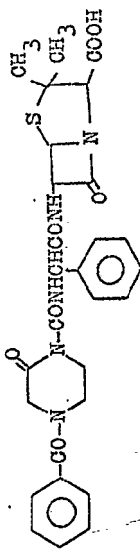


10

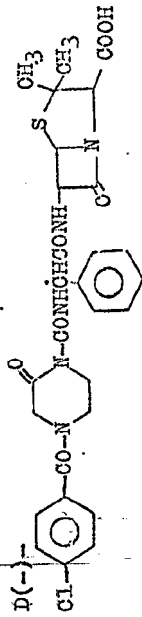


15

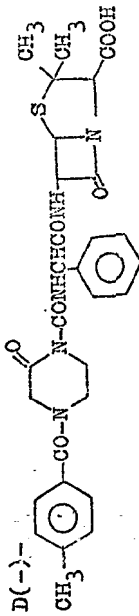
TABLA IX (continuación)



p.f. 120-124°C (desc.), rendimiento: 80 %



p.f. 120-123°C (desc.), rendimiento: 91 %



p.f. 105-108°C (desc.), rendimiento: 88,6 %

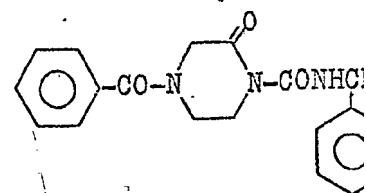
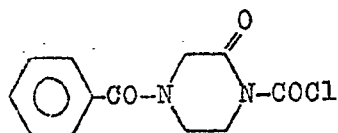
20

25

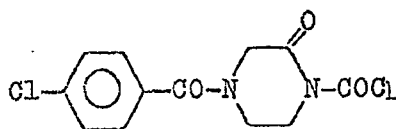
1

TABLA IX (continuación)

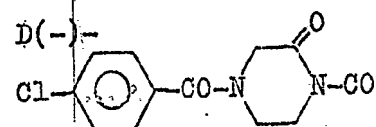
5



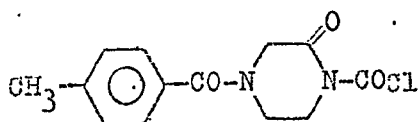
10



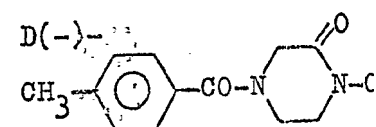
p.f. 120-124°C (desc.)



15



p.f. 120-123°C (desc.)



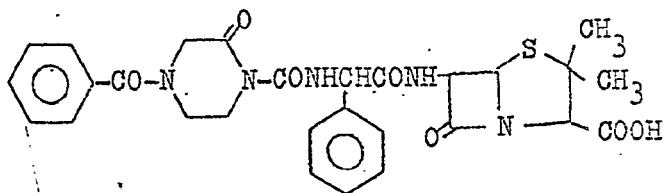
20

p.f. 105-108°C (desc.)

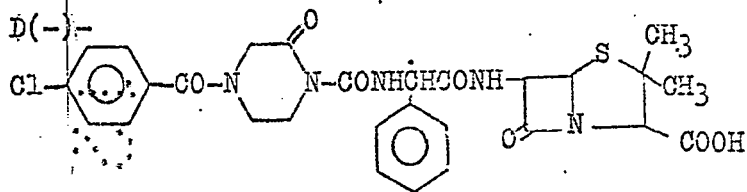
25

30

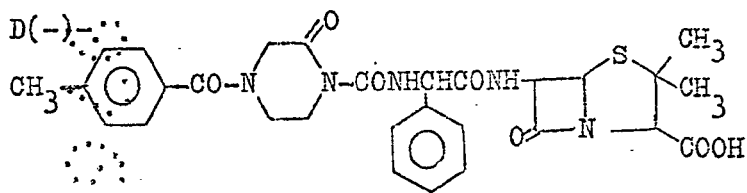
TABLA IX (continuación)



p.f.: 120-124°C (desc.), rendimiento: 80 %

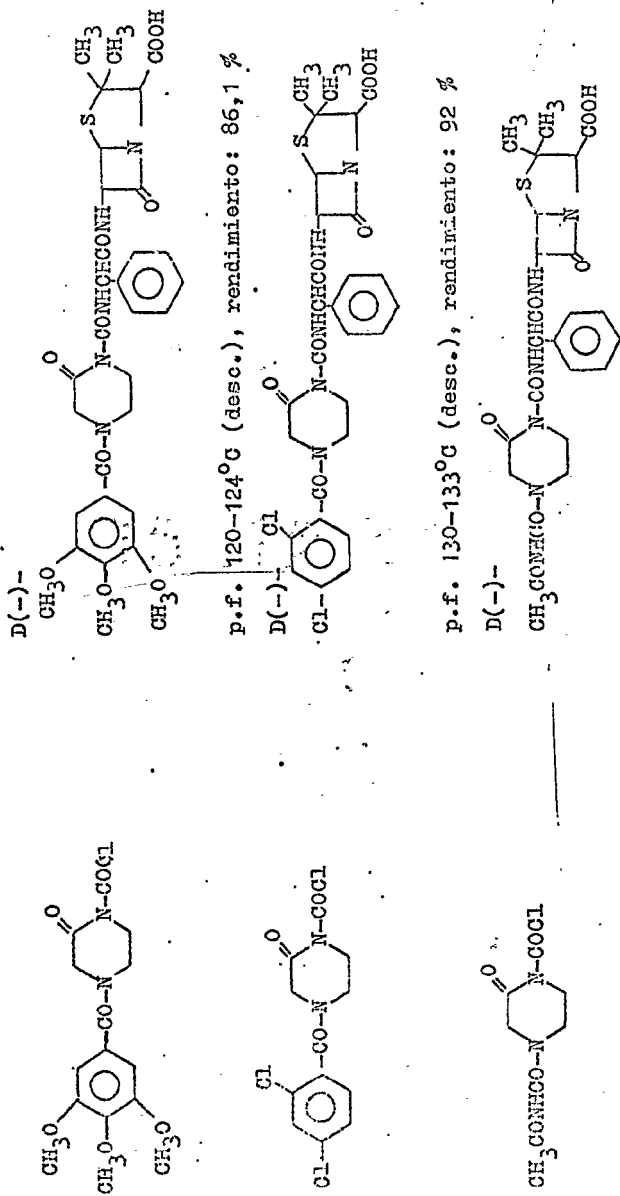


p.f.: 120-123°C (desc.), rendimiento: 91 %



p.f. 105-108°C (desc.), rendimiento: 88,6 %

TABLA IX (continuación)



p.f. 120-124°C (desc.), rendimiento: 86,1 %

p.f. 130-133°C (desc.), rendimiento: 92 %

p.f. 172-176°C (desc.), rendimiento: 79,2 %

1

5

10

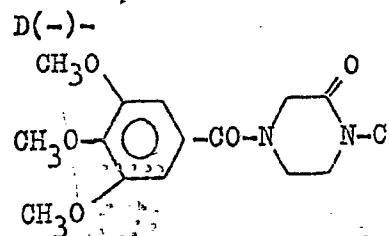
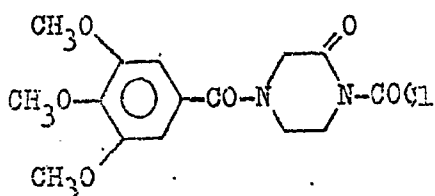
15

20

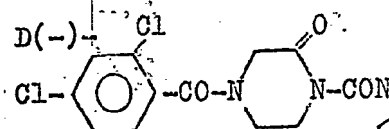
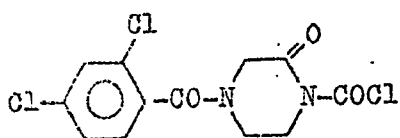
25

30

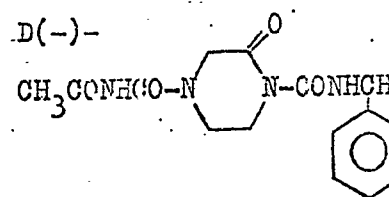
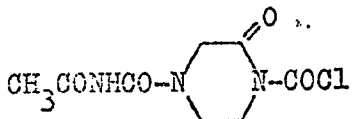
1
5
10
15
20
25
30
TABLA IX (continuación)



p.f. 120-124°C (desc.),

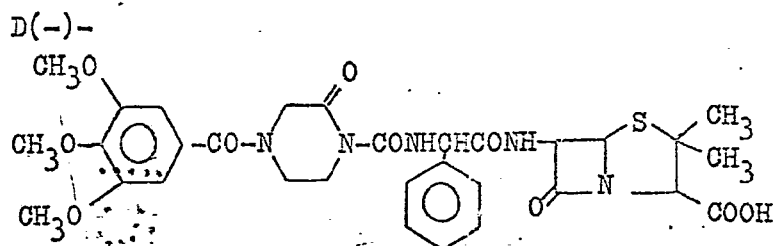


p.f. 130-133°C (desc.),

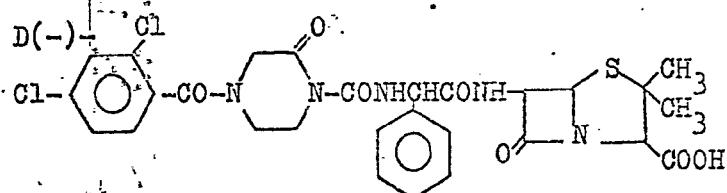


p.f. 172-176°C (desc.),

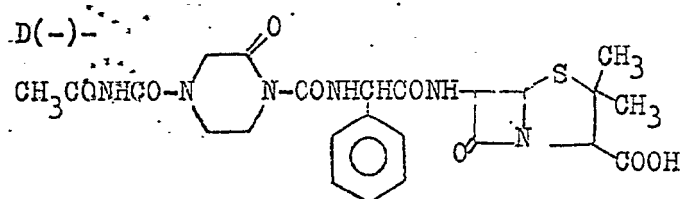
TABLA IX (continuación)



p.f. 120-124°C (desc.), rendimiento: 86,1 %

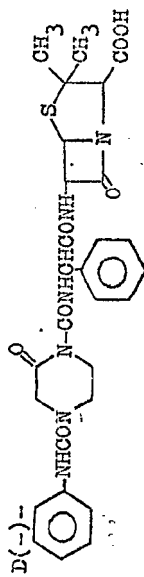
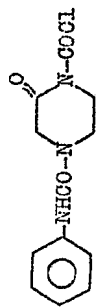


p.f. 130-133°C (desc.), rendimiento: 92 %

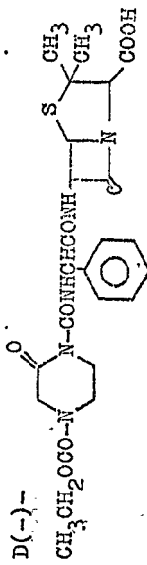
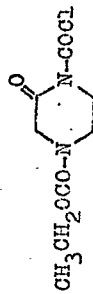


p.f. 172-176°C (desc.), rendimiento: 79,2 %

TABLA IX (continuación)



p.f. 168-170°C (desc.); rendimiento: 83,3 %



p.f. 86°C (desc.); rendimiento: 91 %

1

5

10

15

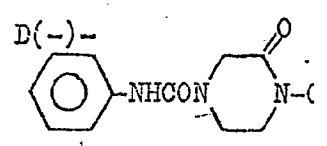
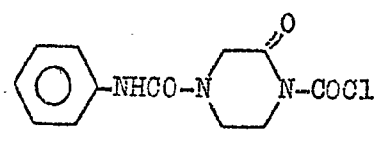
20

25

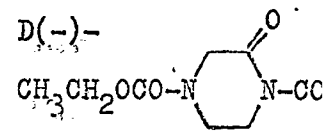
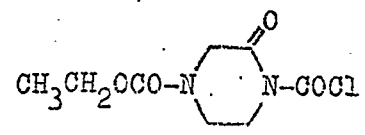
30

1
5
10
15
20
25
30

TABLA IX (continuación)

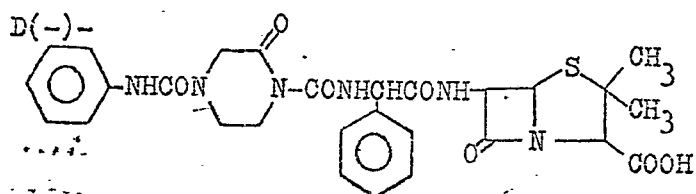


p.f. 168-170°C (des

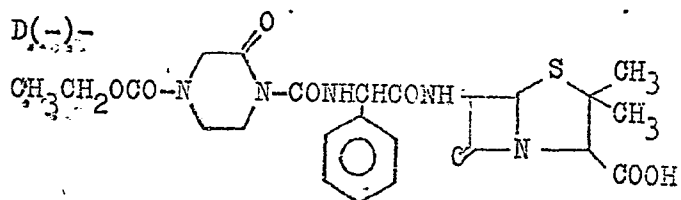


p.f. 85°C (desc.),

TABLA IX (continuación)



p.f. 168-170°C (desc.), rendimiento: 83,3 %



p.f. 86°C (desc.), rendimiento: 91 %

EJEMPLO 3

1
5
10
15
20
25

(1) A una solución de 6,4 g de 1-formil-3-oxopiperazina en 10 ml de dimetilformamida anhidra se añaden 2,7 g de hidruro sódico (pureza 53 %) enfriando con hielo y la mezcla resultante se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente se incorporan a la mezcla 7,1 g de yoduro de metilo y se hace reaccionar durante 10 horas. Una vez terminada la reacción, se separa la dimetilformamida por destilación a presión reducida para obtener 1-formil-4-metil-3-oxopiperazina. Esta piperazina se disuelve en 70 ml de una solución acuosa de acetona al 50 % que contiene 2,2 g de hidróxido sódico y la solución resultante se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 3 horas. Después el disolvente se separa por destilación a presión reducida y el residuo se agrega sobre acetona para depositar una materia insoluble. Esta última se separa por filtración y la acetona se separa del filtrado por destilación a presión reducida. Posteriormente el residuo se somete a destilación a presión reducida para obtener 5,2 g de 1-metil-2-oxopiperazina, p.e. $104^{\circ}\text{C}/4$ mm Hg, rendimiento: 91 %.

(2) A una solución de 1,9 g de fosgeno en 20 ml de dioxano anhidro se añaden gota a gota, a 10°C , 20 ml de una solución en dioxano anhidro que contiene 2,0 g de 1-metil-2-oxo-piperazina y 1,95 g de trietilamina, después

1 de lo cual tiene lugar la reacción depositándose cristales blancos de hidrocloreto de trietilamina. Los cristales depositados se separan por filtración y el filtrado se concentra a sequedad para obtener 3,0 g de cloruro de
5 4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilo oleoso, amarillo pálido.

IR (película) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1710, 1630.

10 (3) Una suspensión de 4,0 g de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico en 40 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina con agitación y después se enfría a 0°C. A la suspensión así tratada se añaden gota a gota 10 ml de una solución de tetrahidrofurano que contiene 2,2 g del cloruro de 4-metil-
15 3-oxo-1-piperazinocarbonilo antes citado. Durante este periodo, el pH de la suspensión se mantiene a 7,5-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina. Posteriormente la mezcla resultante se hace reaccionar a dicha temperatura durante 30 minutos y después se eleva la temperatura a
20 10-15°C, después de lo cual la mezcla se hace reaccionar de nuevo a dicha temperatura durante 90 minutos mientras se mantiene el pH a 7,5-8,0 por adición de trietilamina. Una vez terminada la reacción, se separa el tetrahidrofurano por destilación a presión reducida y el residuo se
25 disuelve en 30 ml de agua. La solución resultante se lava

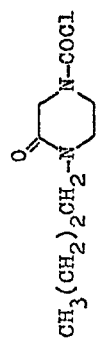
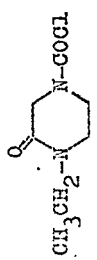
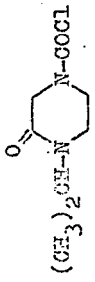
1 con acetato de etilo y después se separa la capa acuosa.
Esta capa acuosa se enfría con hielo y después se ajusta
a un pH de 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido
para depositar cristales blancos. Los cristales deposi-
5 tados se recogen por filtración, se lavan varias veces
con una pequeña cantidad de agua, se secan y después se
disuelven en 100 ml de acetona. A la solución resultante se
añaden 1,9 g de una sal sódica del ácido 2-etilhexanoico,
enfriando con hielo; para depositar cristales blancos que
10 después se recogen por filtración para obtener 5,4 g de
la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-3-oxo-1-piperaz-
inocarbonilamino)fenil acetamido] penicilánico, p.f. 195°C
(desc.), rendimiento: 92 %.

15 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760 (lactama), 1600-1660
(-CON<, -COO[⊖]).

RMN [(CD₃)₂SO + D₂O] valores τ : 2,62 (5H), 4,48
(1H), 4,56 (2H), 5,97 (3H), 6,63-6,39 (4H), 7,13 (3H), 8,46
(3H), 8,55 (3H).

20 Se repite la operación anterior, a excepción de que
el cloruro de 4-metil-3-oxo-1-piperazinocarbonilo se sus-
tituye por cada uno de los derivados reactivos de los com-
puestos de fórmula (III) indicados en la Tabla X para obte-
ner los respectivos compuestos de la invención descritos en
dicha Tabla X. La estructura de cada compuesto de la inven-
25 ción fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

TABLA X

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)	Compuesto de la invención
 <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	<p>D(-)- <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3C(C)C(C)C(=O)O[Na]</chem></p>
 <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	<p>p.f. 206-207°C (desc.); rendimiento: 90 % D(-)- <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3C(C)C(C)C(=O)O[Na]</chem></p>
 <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	<p>p.f. 207°C (desc.); rendimiento: 96 % D(-)- <chem>CC1(C)CCN(C1)C(=O)N2CCN(C2)C(=O)N3C(C)C(C)C(=O)O[Na]</chem></p>

1

5

10

15

20

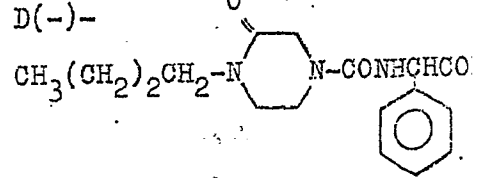
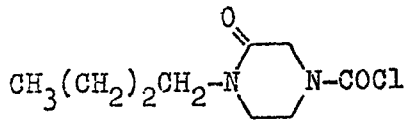
25

TABLA X

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

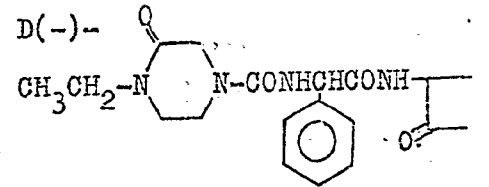
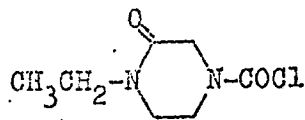
Compuesto

1



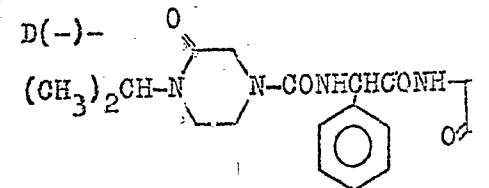
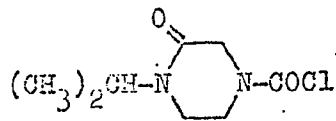
p.f. 206-207°C (desc.); rendimiento

5



p.f. 207°C (desc.), rendimiento

10



p.f. 208°C (desc.), rendimiento

15

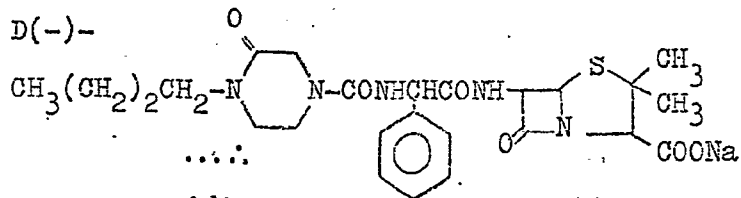
20

25

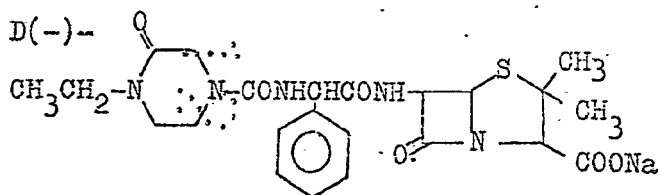
30

TABLA X

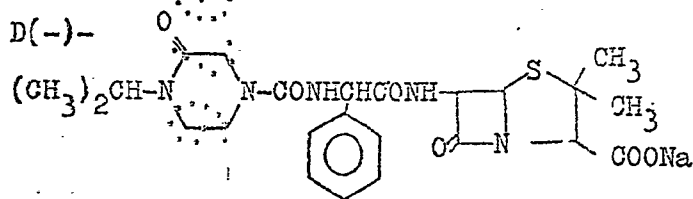
Compuesto de la invención



p.f. 206-207°C (desc.); rendimiento: 90 %



p.f. 207°C (desc.), rendimiento: 96 %



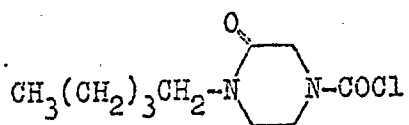
p.f. 208°C (desc.), rendimiento: 87 %

Tabla X (continuación)

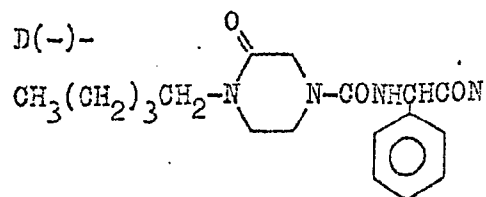
1	<chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	D(-)- <chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>
5	<chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	p.f. 200°C (desc.), rendimiento: 96 % D(-)- <chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)C2=CC=CC=C2C(=O)OC</chem>
10	<chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	p.f. 185°C (desc.), rendimiento: 90 % D(-)- <chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)C2=CC=CC=C2</chem>
15	<chem>CC(C)CC(=O)N1CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	p.f. 193-197°C (desc.), rendimiento: 74 %

TABLA X (continuación)

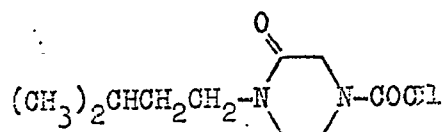
1



D(-)-

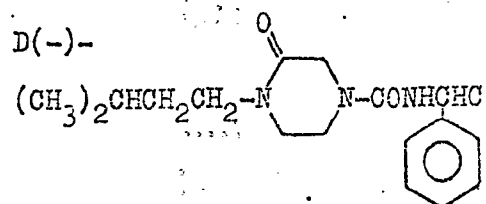


5

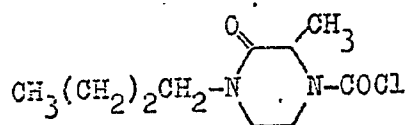


p.f. 200°C (desc.), rendimiento

D(-)-

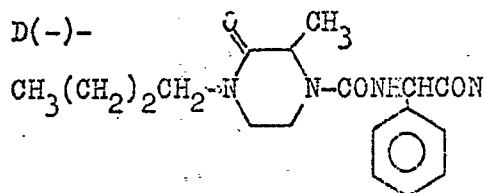


10



p.f. 185°C (desc.), rendimiento

D(-)-



15

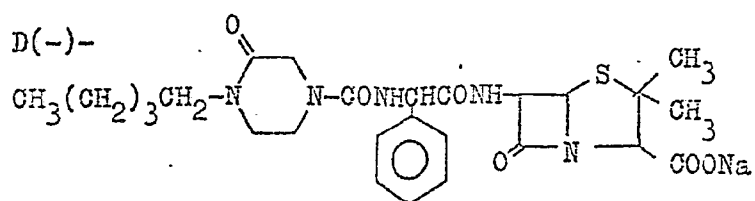
p.f. 193-197°C (desc.), rendimiento

20

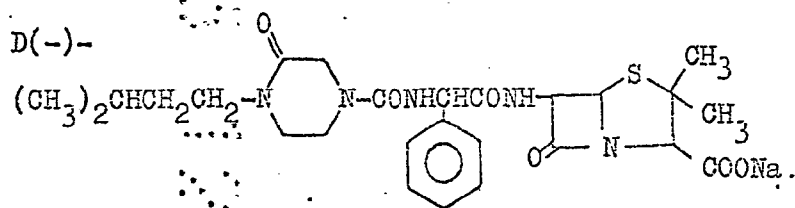
25

30

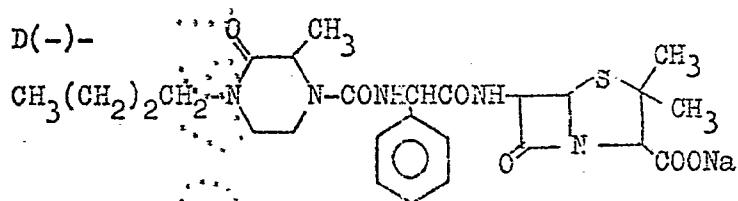
TABLA X (continuación)



p.f. 200°C (desc.), rendimiento: 96 %



p.f. 185°C (desc.), rendimiento: 90 %



p.f. 193-197°C (desc.), rendimiento: 74 %

TABLA X (continuación)

1
5
10
15
20
25
30

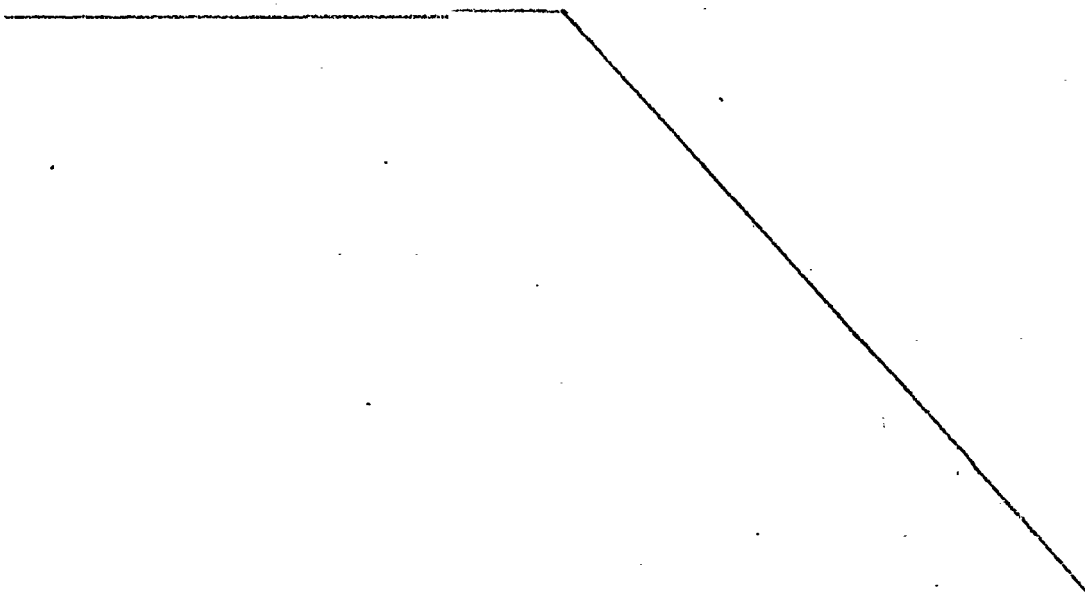
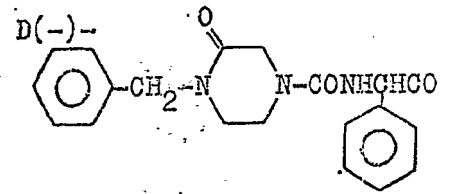
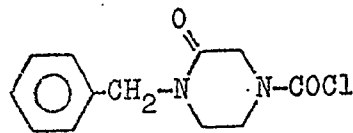
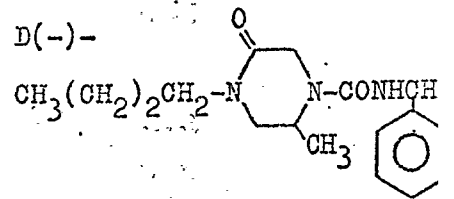
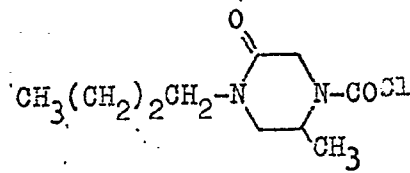
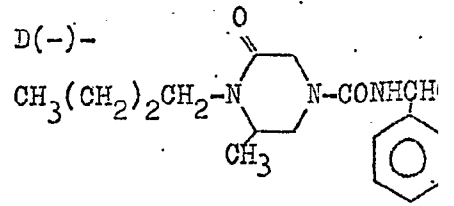
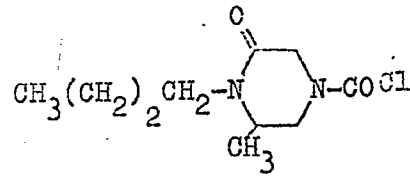
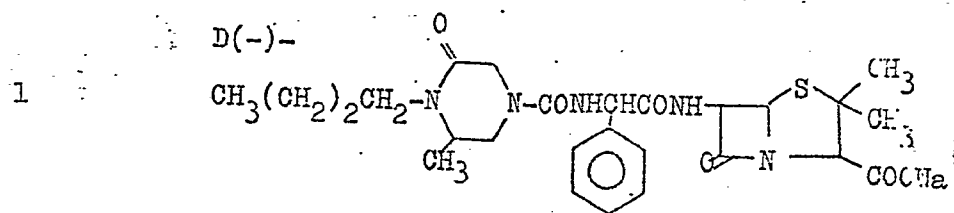
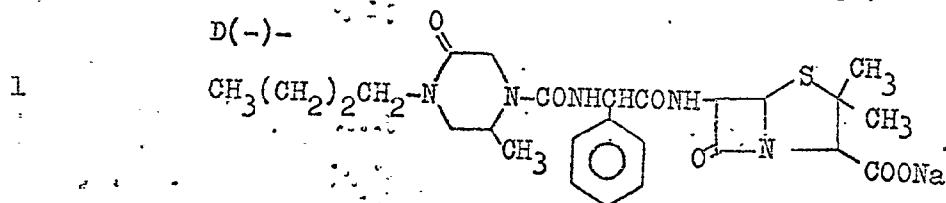


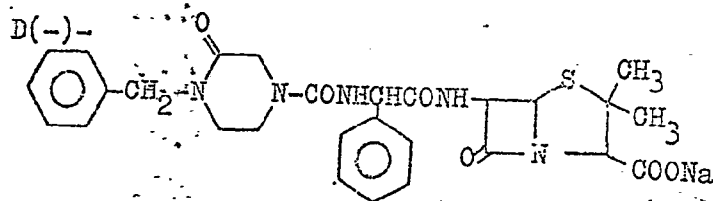
TABLA X (continuación)



p.f. 199-202°C (desc.), rendimiento: 93 %

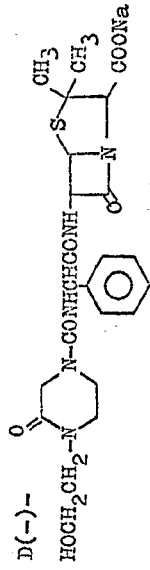
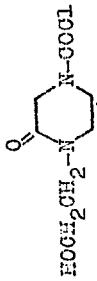


p.f. 191-194°C (desc.), rendimiento: 88 %

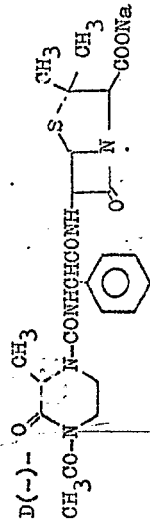
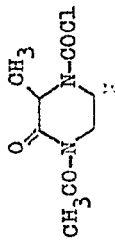


p.f. 100-105°C (desc.), rendimiento: 90 %

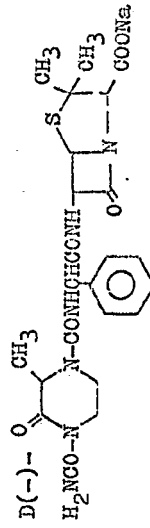
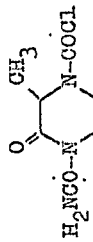
TABLA X (continuación)



p.f. 100-105°C (desc.), rendimiento: 67 %



p.f. 202°C (desc.), rendimiento: 66 %



p.f. 215°C (desc.), rendimiento: 65 %

15

20

25

30

TABLA X (continuación)

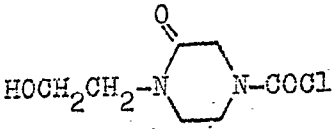
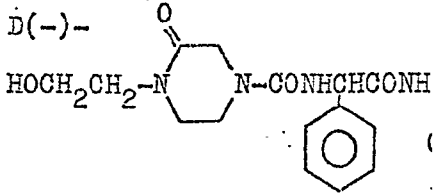
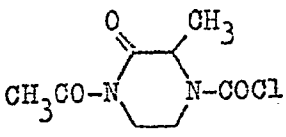
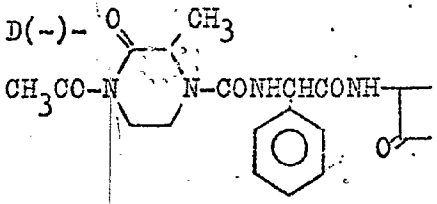
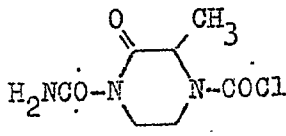
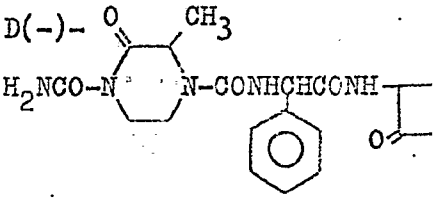
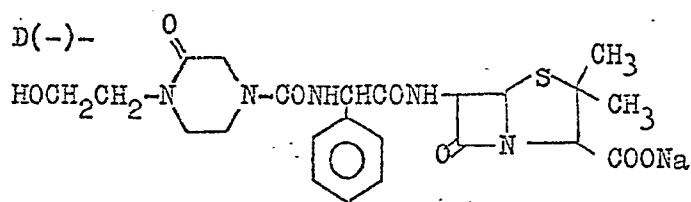
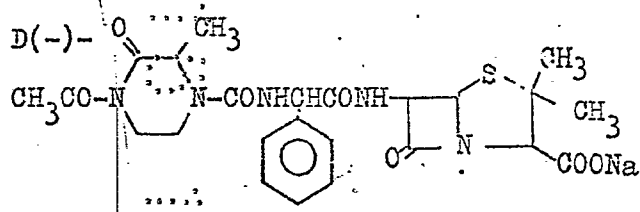
1		D(-)- 
5		p.f. 100-105°C (desc.), rendim: D(-)- 
10		p.f. 202°C (desc.), rendim: D(-)- 
15		p.f. 215°C (desc.), rendim:
20		
25		
30		

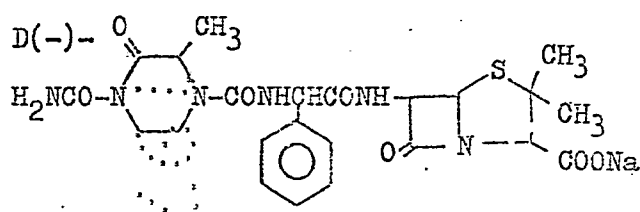
TABLA X (continuación)



p.f. 100-105°C (desc.), rendimiento: 67 %

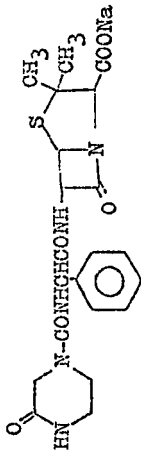
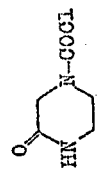


p.f. 202°C (desc.), rendimiento: 66 %

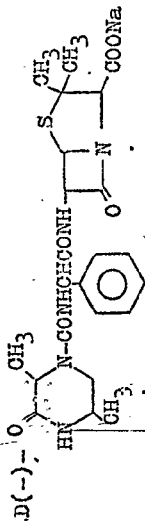
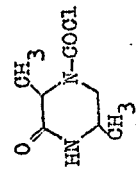


p.f. 215°C (desc.), rendimiento: 65 %

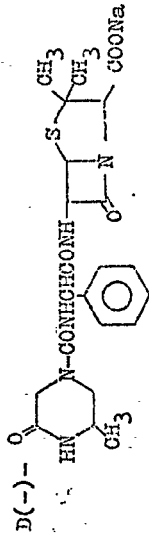
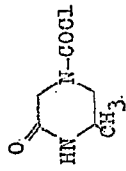
TABLA X (continuación)



p.f. 213°C (desc.), rendimiento: 70 %



p.f. 203-206°C (desc.), rendimiento: 82 %



p.f. 215-218°C (desc.), rendimiento: 87 %

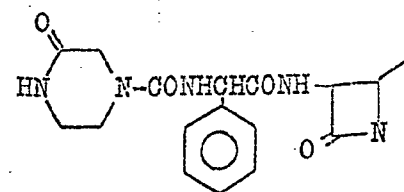
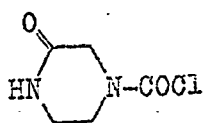
20

25

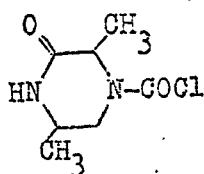
30

TABLA X (continuación)

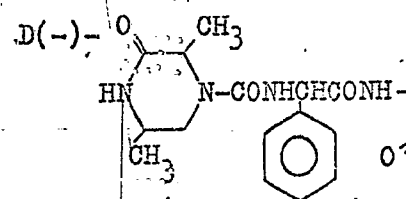
1



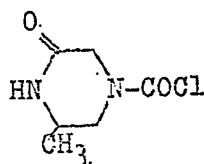
5



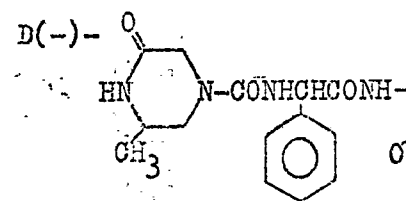
p.f. 213°C (desc.), rend.



10



p.f. 203-206°C (desc.), :



15

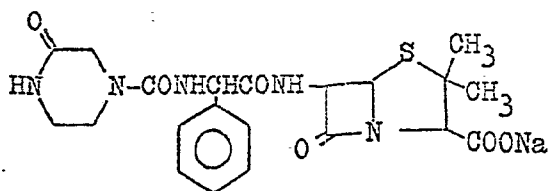
p.f. 216-218°C (desc.), :

20

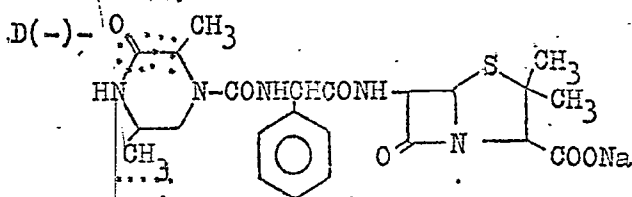
25

30

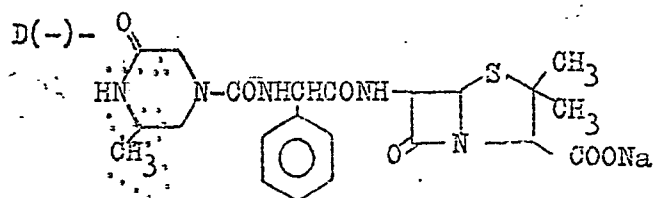
TABLA X (continuación)



p.f. 213°C (desc.), rendimiento: 70 %

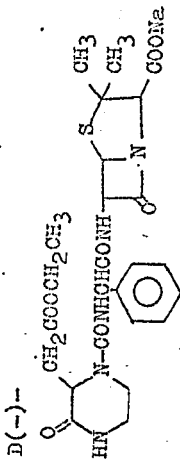
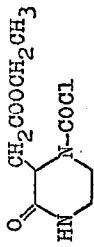


p.f. 203-206°C (desc.), rendimiento: 82 %

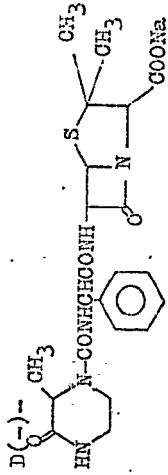


p.f. 216-218°C (desc.), rendimiento: 87 %

TABLA X (continuación)



p.f. 200°C (desc.), rendimiento: 98 %



p.f. 208°C (desc.), rendimiento: 75 %

15

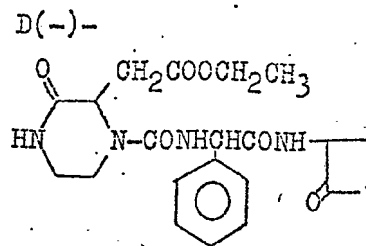
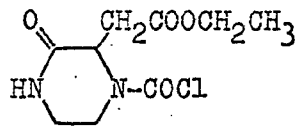
20

25

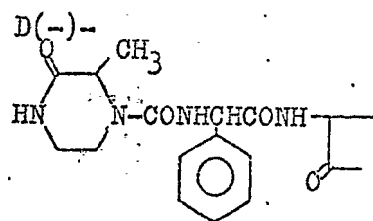
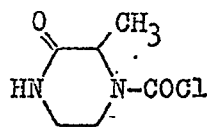
30

TABLA X (continuación)

1
5
10
15
20
25
30



p.f. 200°C (desc.), re



p.f. 208°C (desc.), re

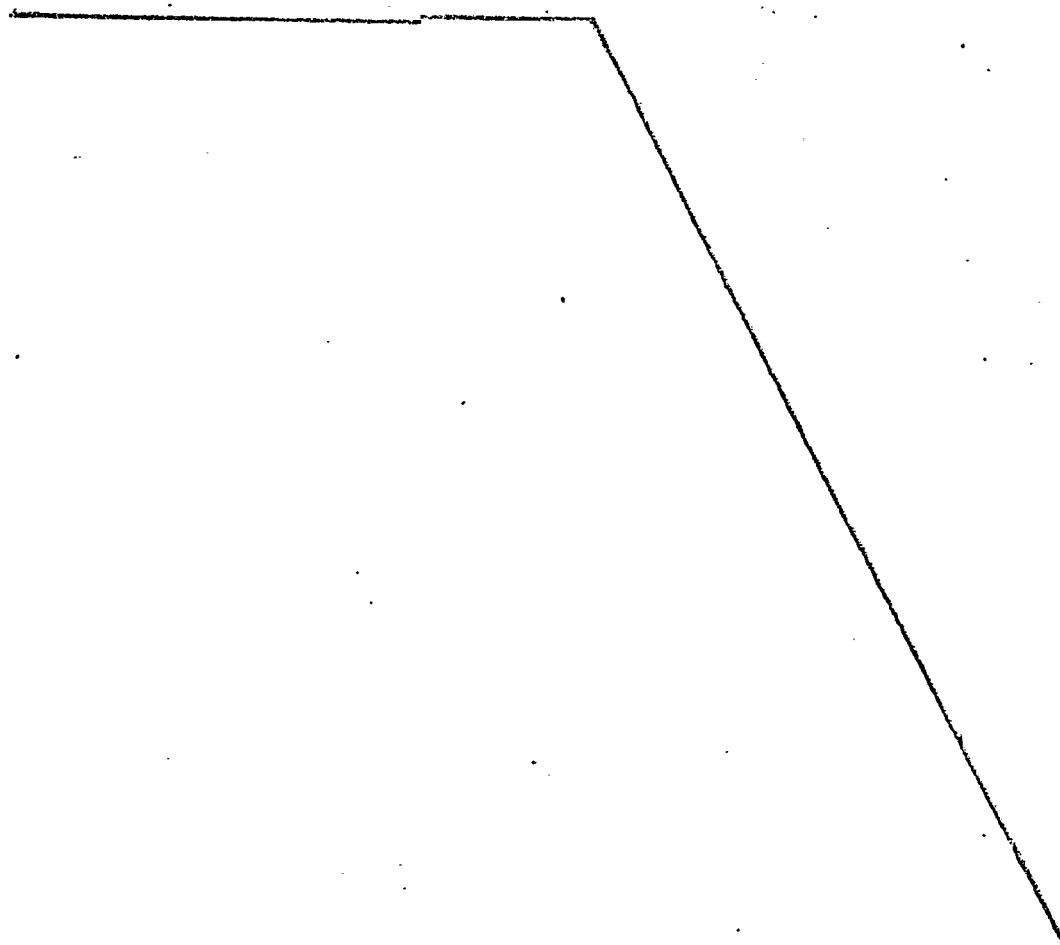
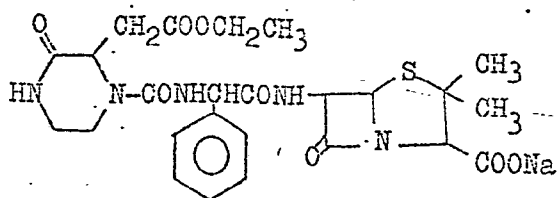


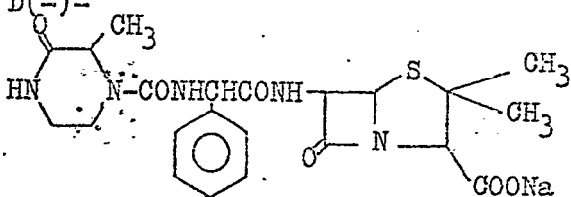
TABLA X (continuación)

D(-)-



p.f. 200°C (desc.), rendimiento: 98 %

D(-)-



p.f. 208°C (desc.), rendimiento: 75 %

EJEMPLO 4

1 (1) A una solución de 0,5 g de fosgeno en 10 ml de dioxano anhidro se añaden gota a gota, a 10°C, 10 ml de dioxano anhidro conteniendo 0,56 g de 1-alil-2-oxo-piperazina y 0,5 g de trietilamina, después de lo cual tiene
5 lugar la reacción depositándose cristales blancos de hidrocloreuro de trietilamina. Posteriormente los cristales depositados se recogen por filtración y el filtrado se concentra a sequedad para obtener 800 mg de cloruro de 4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilo oleoso, amarillo pálido.

IR (película) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720, 1640.

10 (2) Una suspensión de 1,4 g de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico en tetrahidrofurano conteniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina con agitación y después se enfría a 0°C. A la suspensión así tratada se añaden gota a gota 10 ml de una solución en tetrahidrofurano que
15 contiene 800 mg del cloruro de 4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilo antes citado. Durante este periodo, el pH de la suspensión se mantiene a 7,5-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina. Posteriormente la mezcla resultante se hace reaccionar a dicha temperatura durante 30 minutos y después se eleva la temperatura a 10-15°C, después de lo cual la
20 mezcla se hace reaccionar más a dicha temperatura durante 90 minutos mientras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0 por adición de trietilamina. Después de la reacción, se separa el tetrahidrofurano por destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en 20 ml de agua. La solución resultante se lava con acetato de etilo y después se separa
25 la capa acuosa. Esta capa acuosa se enfría con hielo y se

1 ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido
para depositar cristales blancos. Los cristales deposi-
tados se recogen por filtración, se lavan suficientemente
con agua y después se secan para obtener 1,8 g de ácido
5 6-[D(-)- α -(4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
acetamido]penicilánico, p.f. 92°C (desc.), rendimiento:
90 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760 (lactama), 1720-1620
(-COOH, -CON<).

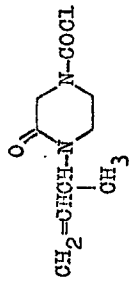
10 Se repite la operación anterior, a excepción de
que el cloruro de 4-alil-3-oxo-1-piperazinocarbonilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XI, pa-
ra obtener los respectivos compuestos de la invención des-
critos en dicha Tabla XI. La estructura de cada compuesto
15 de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

20

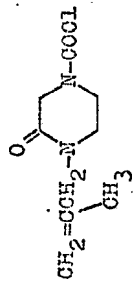
25

1

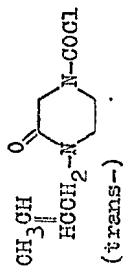
Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)



5



10



15

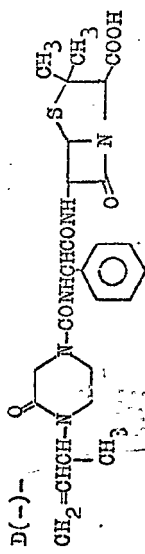
20

25

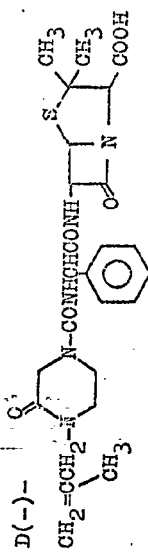
30

TABLA XI

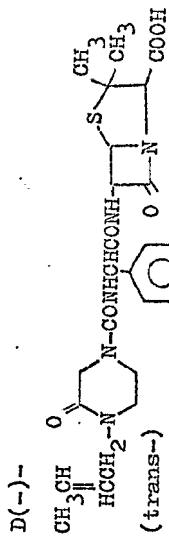
Compuesto de la invención



p.f. 102° (desc.), rendimiento: 80 %



p.f. 90° (desc.), rendimiento: 85 %



p.f. 95° (desc.), rendimiento: 84 %

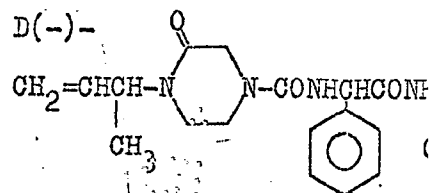
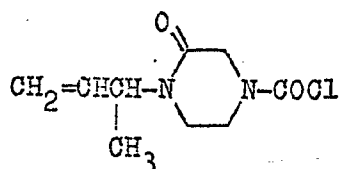
1

TABLA XI

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

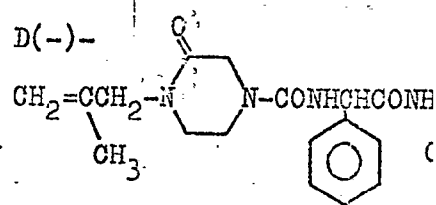
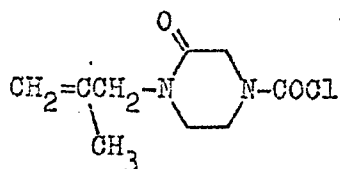
Compuesto

5



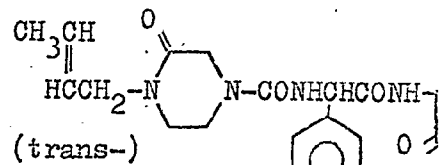
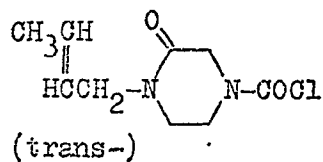
p.f. 102°C (desc.), rendimiento

10



p.f. 90°C (desc.), rendimiento

15



p.f. 95°C (desc.), rendimiento

20

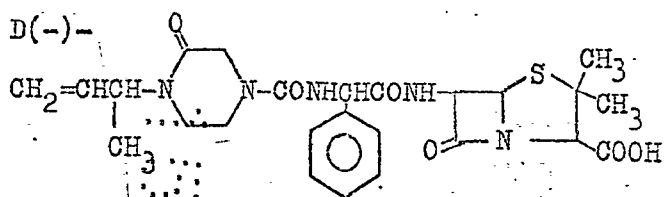
I

25

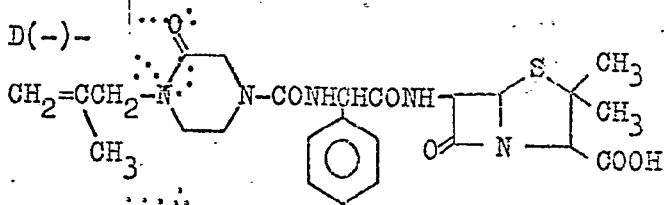
30

TABLA XI

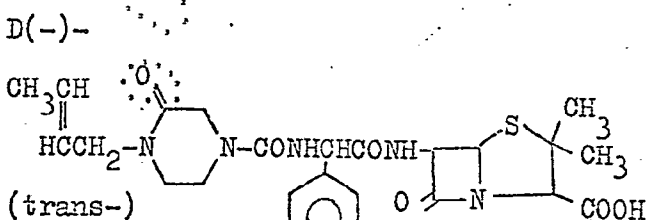
Compuesto de la invención



p.f. 102°C (desc.), rendimiento: 80 %

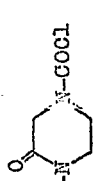
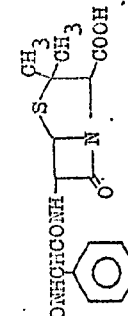
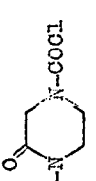
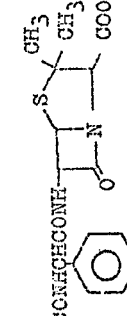


p.f. 90°C (desc.), rendimiento: 85 %



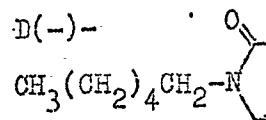
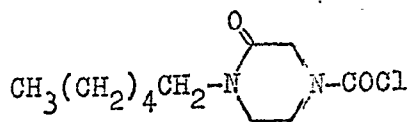
p.f. 95°C (desc.), rendimiento: 84 %

TABLA XI (continuación)

1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N-COCl}$ 	5	D(-)- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(CH}_3)_2\text{-COOH}$ 	10	$\text{p.f. } 128\text{-}130^\circ\text{C (desc.)}$, rendimiento: 97 % D(-)- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N-COCl}$ 	15	$\text{p.f. } 120^\circ\text{C (desc.)}$, rendimiento: 94 % D(-)- $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(CH}_3)_2\text{-COOH}$ 	20	$\text{p.f. } 110^\circ\text{C (desc.)}$, rendimiento: 98 %	25
---	--	---	--	----	---	----	--	----	--	----

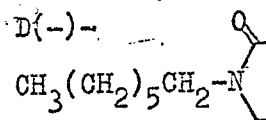
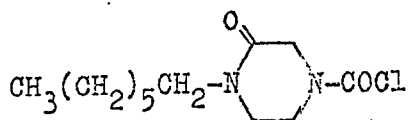
1

TABLA XI (continuación)



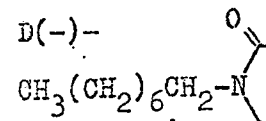
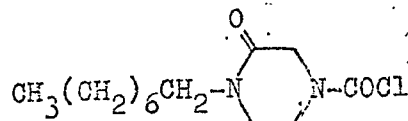
5

p.f. 128-130°C (



10

p.f. 120°C (desc



15

p.f. 110°C (desc

20

25

30

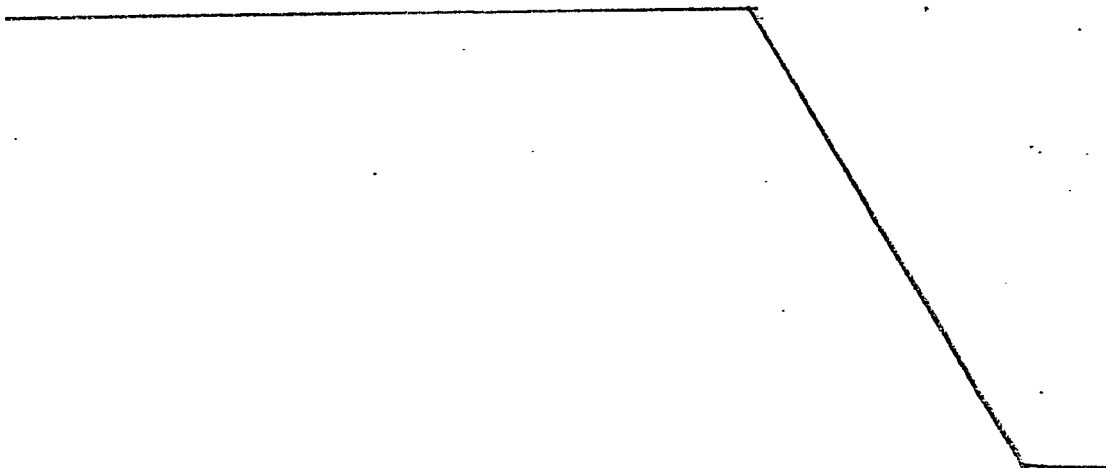
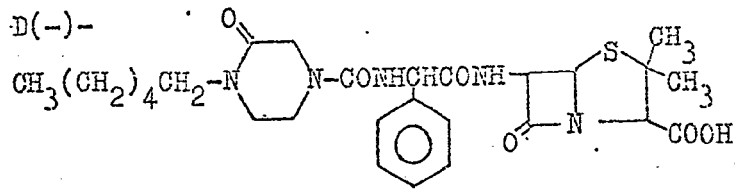


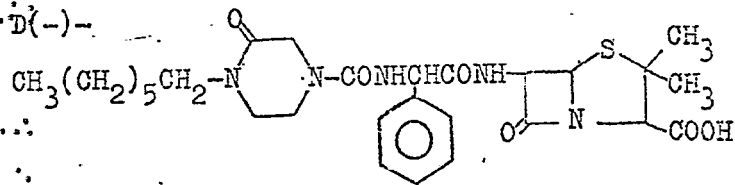
TABLA XI (continuación)

COCl



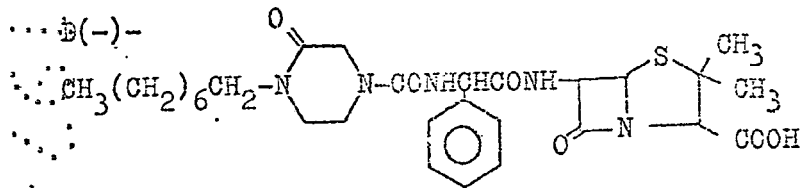
p.f. 128-130°C (desc.); rendimiento: 97 %

COCl



p.f. 120°C (desc.); rendimiento: 94 %

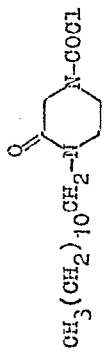
COCl



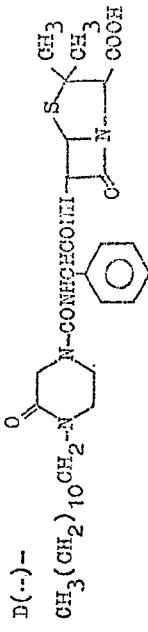
p.f. 110°C (desc.); rendimiento: 98 %

1

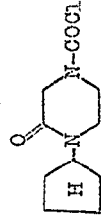
TABLE XI (continuación)



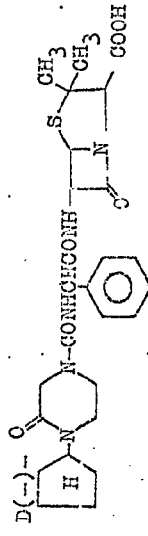
5



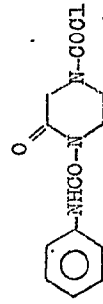
10



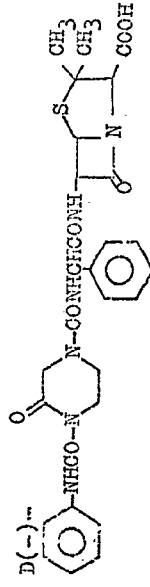
P.f. 106°C (desc.), rendimiento: 96 %



15



P.f. 134°C (desc.), rendimiento: 87 %



20

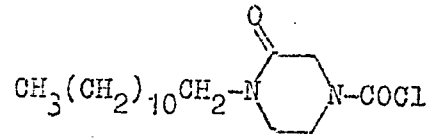
P.f. 150-153°C (desc.), rendimiento: 76 %

25

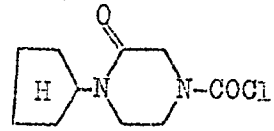
30

TABLE

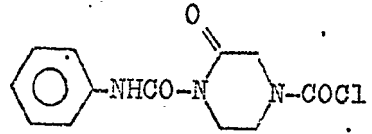
1



5



10



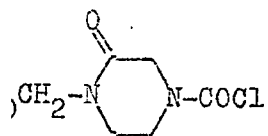
15

20

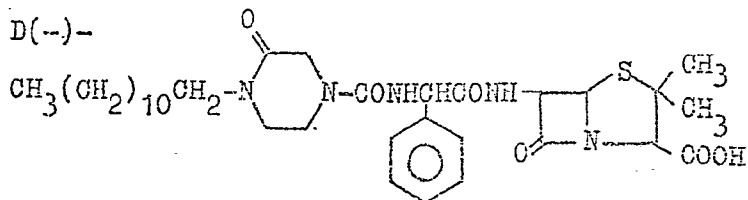
25

30

TABLA XI (continuación)

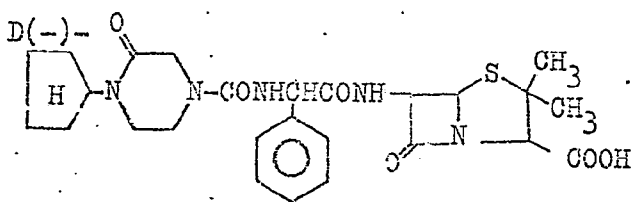


D(-)-



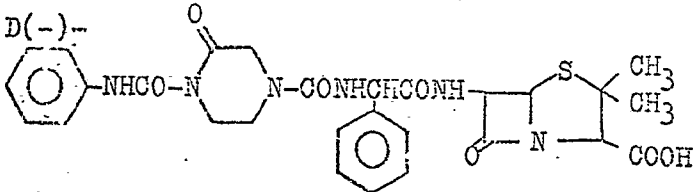
p.f. 106°C (desc.), rendimiento: 96 %

D(-)-

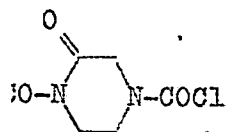


p.f. 134°C (desc.), rendimiento: 87 %

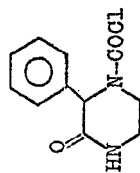
D(-)-



p.f. 150-153°C (desc.), rendimiento: 76 %

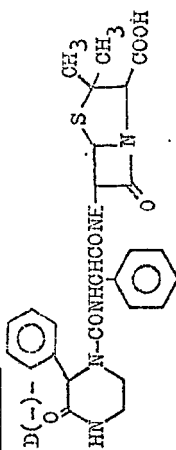


1



5

TABLA XI (continuación)



P.f. 125-128°C (desc.), rendimiento: 79,5 %

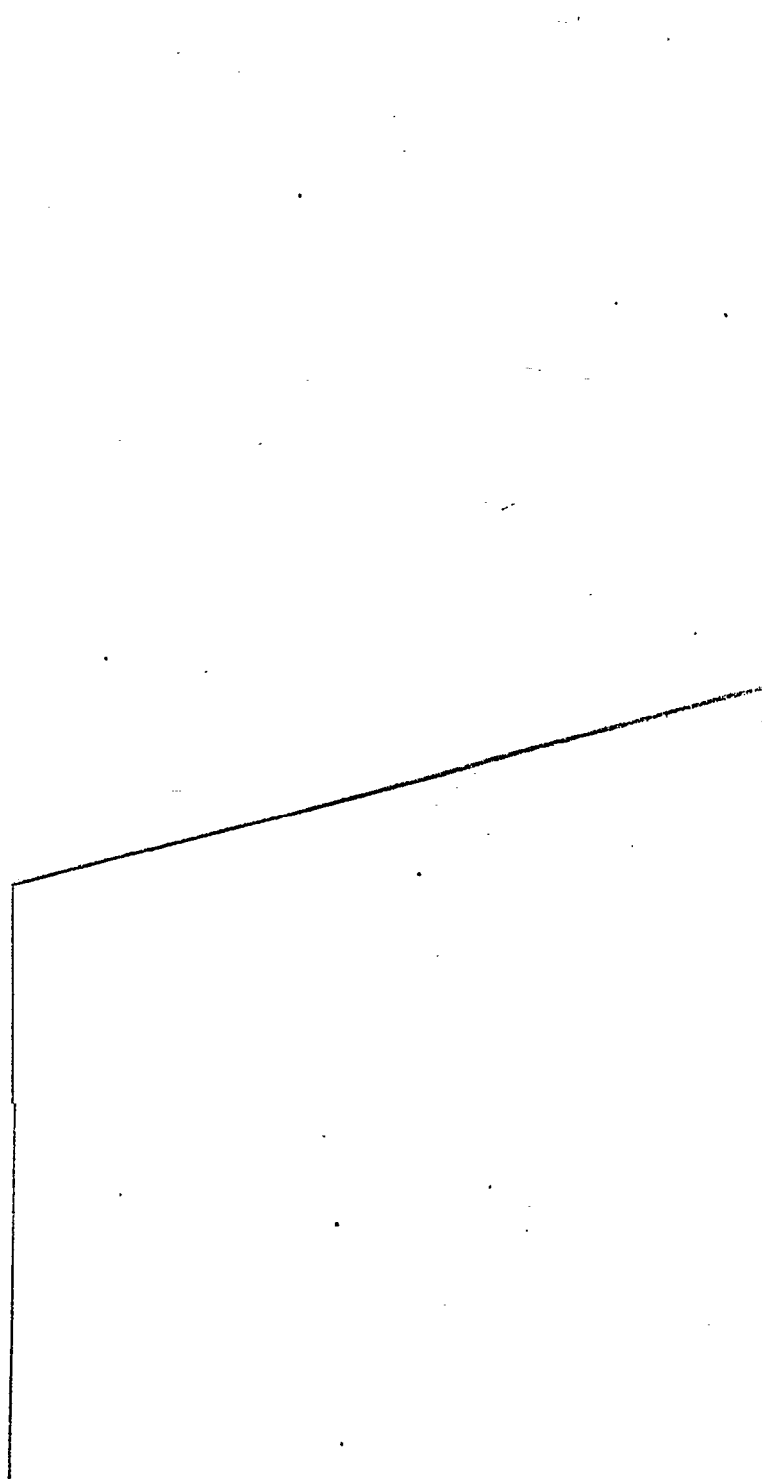
10

15

20

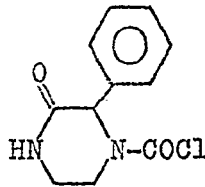
25

50



1

TABL



D(

5

HN

p.

10

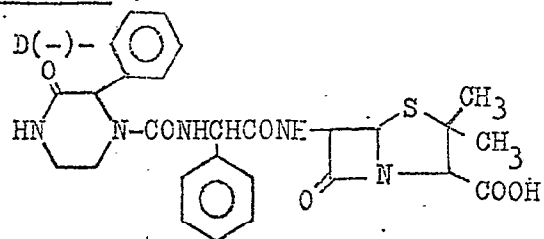
15

20

25

30

TABLA XI (continuación)



p.f. 125-128°C (desc.), rendimiento: 79,5 %

1

EJEMPLO 5

5

Empleando 0,63 g de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico y 600 mg de hidrocloreto de cloruro de 4-(N-morfolinometil)-3-oxo-1-piperazincarboxilo, se repite la misma operación del Ejemplo 4 para obtener 0,63 g de ácido 6-[D(-)- α -[4-(N-morfolinometil)-3-oxo-1-piperazincarboxilamino]fenilacetamido]penicilánico, p.f. 85°C (desc.), rendimiento: 60 %.

10

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$: 1770 (lactama), 1600-1380 ($-\text{COO}^-$, $-\text{CON} <$).

EJEMPLO 6

15

Empleando 5,0 g del hidrocloreto del éster pivaloiloximetílico del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico y 1,94 g de cloruro de 2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilo, se repite la misma operación del Ejemplo 4 obteniéndose 5,2 g del éster pivaloiloximetílico del ácido 6-[D(-)- α -(2-metil-3-oxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 140°C (desc.), rendimiento: 80 %.

20

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1740-1770 (lactama, éster), 1630-1670 ($-\text{CON} <$).

EJEMPLO 7

25

(1) A una mezcla formada por 8,0 g de 4-acetil-2,5-dioxo-piperazina, 5,0 g de trietilamina y 100 ml de tetrahidrofurano anhidro se añaden gota a gota 6,0 g de trimetilclorosilano, agitando a la temperatura ambiente. Después

1 de la adición, la mezcla resultante se hace reaccionar a
dicha temperatura durante 2 horas para depositar hidroclo-
ruro de trietilamina. El hidrocloruro depositado se separa
por filtración y el filtrado se agrega gota a gota, a 0-5°C,
5 sobre 100 ml de una solución de tetrahidrofurano anhidro
que contiene 10,0 g de fosgeno. Una vez terminada la adi-
ción, la mezcla resultante se agita a 10-15°C durante 3
horas para terminar la reacción. Posteriormente se sepa-
ran por destilación a presión reducida el tetrahidrofurano
10 y el exceso de fosgeno para obtener 11,0 g de cloruro de
4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazincarbonilo oleoso.

(2) Una suspensión de 17,5 g de ácido 6-[D(-)-α-
aminofenilacetamido]penicilánico en 200 ml de tetrahidrofu-
rano conteniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH
15 8,0-8,5 mediante adición gradual de trietilamina, agitando
a 10-15°C, hasta formar una solución homogénea. A esta so-
lución se añade gota a gota una solución de 11,0 g del clo-
ruro de 4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazincarbonilo antes men-
20 cionado en 30 ml de tetrahidrofurano a 0°C, durante un pe-
riodo de 30 minutos. Durante este periodo, el pH de la so-
lución reaccionante se mantiene a 7,5-8,0 mediante la adi-
ción gradual de trietilamina. Posteriormente la tempera-
tura de la solución mezclada resultante se eleva a 5-10°C y la
solución se hace reaccionar de nuevo durante una hora mien-
25 tras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0 por adición

1 de trietilamina. Una vez completada la reacción, el tetrahidrofurano se separa por destilación a presión reducida. Al residuo se añaden 100 cc de ácido clorhídrico 1N a 0-10°C y la mezcla resultante se agita durante 30 minutos para depositar cristales blancos. Los cristales depositados se recogen por filtración y se suspenden de nuevo en agua. La suspensión acuosa resultante se ajusta a pH 8,0 por adición gradual de trietilamina a 5-10°C y después se separa la materia insoluble por filtración. El filtrado se ajusta a pH 1,5 por adición gradual de ácido clorhídrico 1N para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan con agua y después se secan para obtener 21,2 g de ácido 6-[D(-)- α -(4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 162-164°C (desc.), rendimiento: 80 %.

IR(KBr)cm⁻¹: $\nu_{C=O}$ 1770 (lactama), 1730-1660 (-COOH, -CON<).

RMN (CD₃)₂CO valores τ : 0,23 (1H), 2,65 (5H), 4,26 (1H), 4,33-4,63 (2H), 5,38 (4H), 5,68 (1H), 7,55 (3H), 8,47 (3H), 8,53 (3H).

Se repite la operación anterior, a excepción de que el cloruro de 4-acetil-2,5-dioxo-1-piperazinocarbonilo se sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XII para obtener los respectivos compuestos de la invención des-

1

critos en dicha Tabla XII. La estructura de cada compuesto de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

5

10

15

20

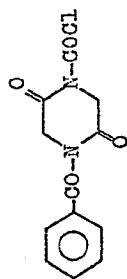
25



1

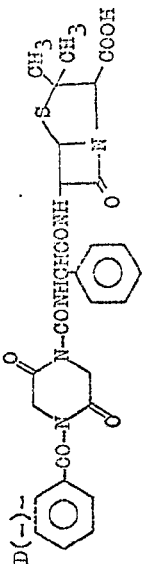
TABLA XII

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

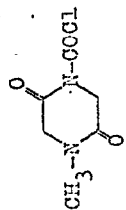


5

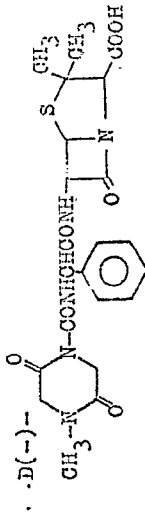
Compuesto de la invención



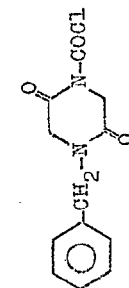
10



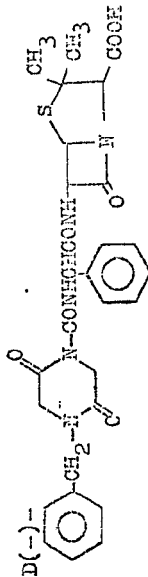
p.f. 88°C (desc.), rendimiento: 60 %



p.f. 179-181°C (desc.), rendimiento: 83 %



15



p.f. 88°C (desc.), rendimiento: 82 %

20

25

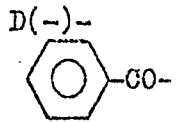
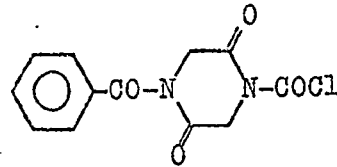
30

1

TABLA XII

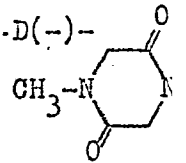
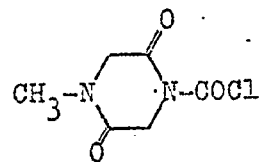
Derivado reactivo del com-
puesto de fórmula (III)

5



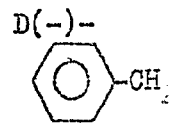
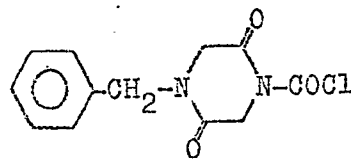
p.f. 88°C

10



p.f. 179°C

15



p.f. 88°C

20

25

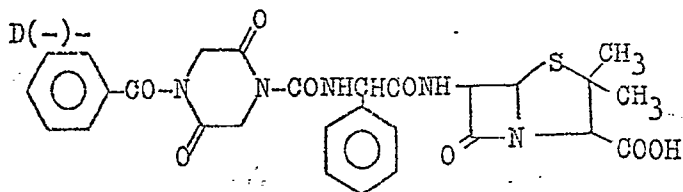
30

TABLA XIII

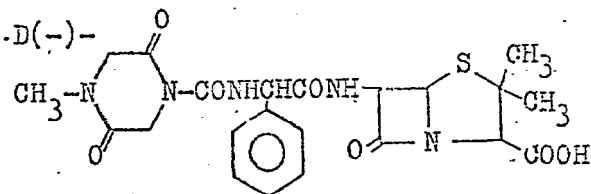
del com-
a (III)

Compuesto de la invención

OCl

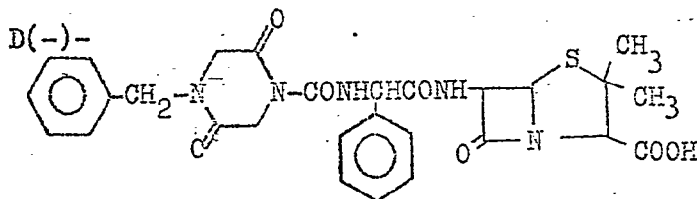


p.f. 88°C (desc.), rendimiento: 60 %



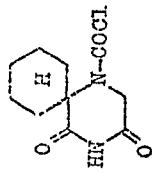
p.f. 179-181°C (desc.), rendimiento: 83 %

-COCl

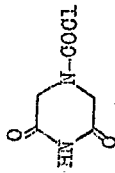


p.f. 88°C (desc.), rendimiento: 82 %

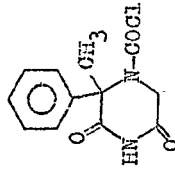
1



5

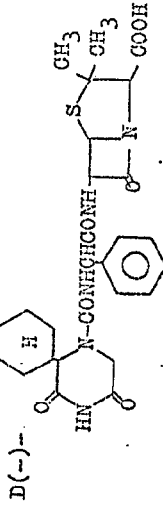


10

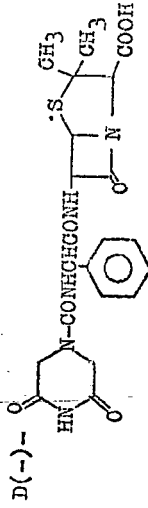


15

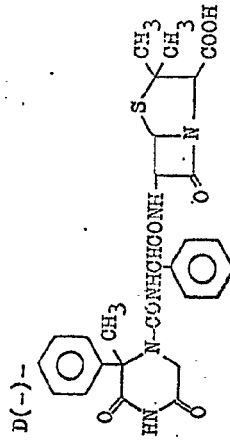
TABLE XII (continuación)



P.f. 214-215°C, rendimiento: 89,6 %



P.f. 176-181°C (desc.), rendimiento: 84,4 %

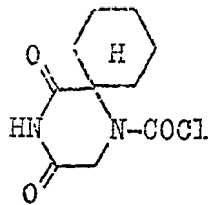


P.f. 148-151°C (desc.), rendimiento: 92 %

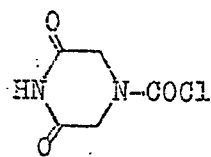
25

30

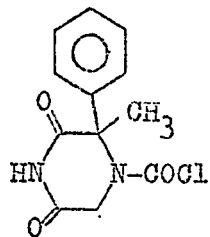
1



5

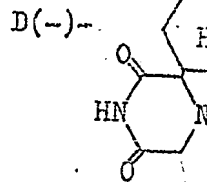


10



15

TABLA XI.



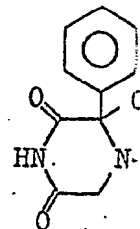
p.f. 21

D(-)-



p.f. 17

D(-)-



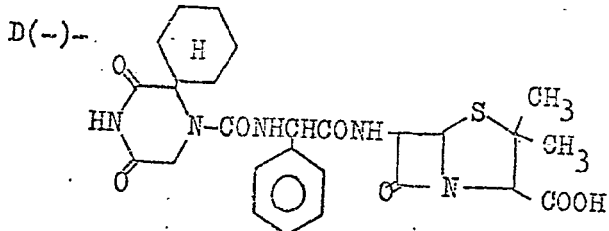
p.f. 148

20

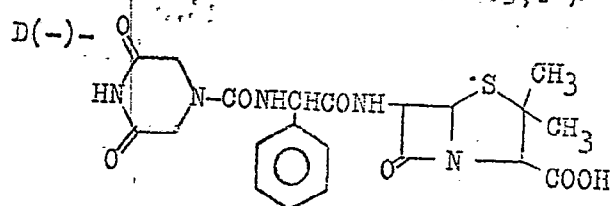
25

30

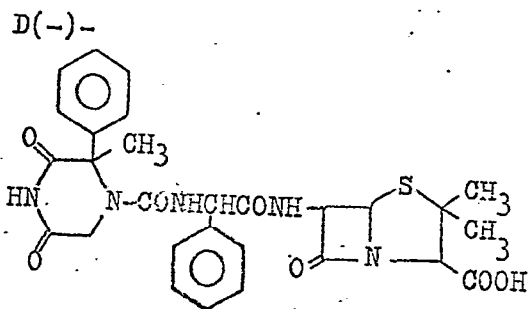
TABLA XII (continuación)



p.f. 214-215°C, rendimiento: 89,6 %



p.f. 176-181°C (desc.), rendimiento: 84,4 %



p.f. 148-151°C (desc.), rendimiento: 92 %

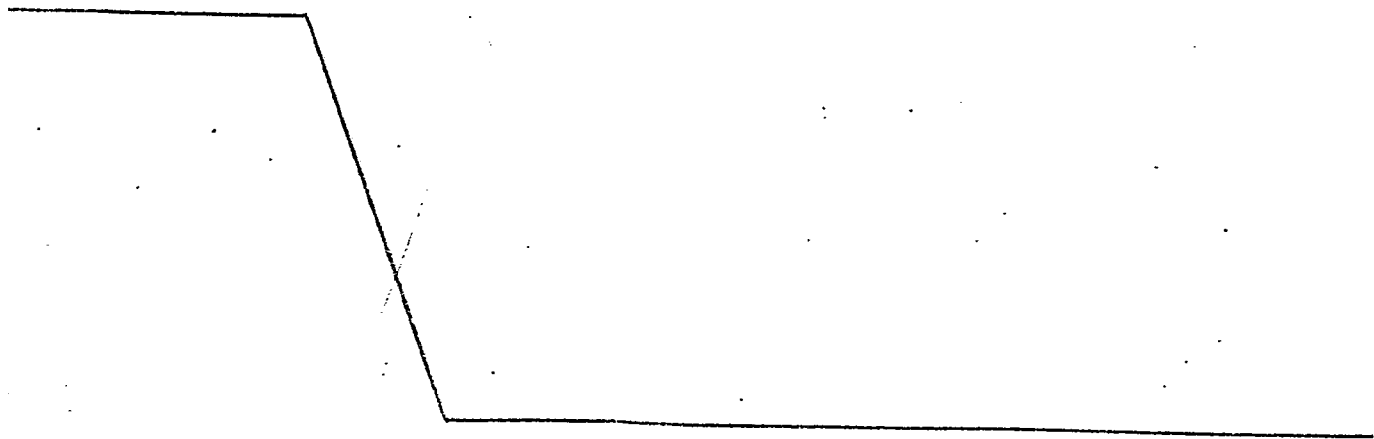
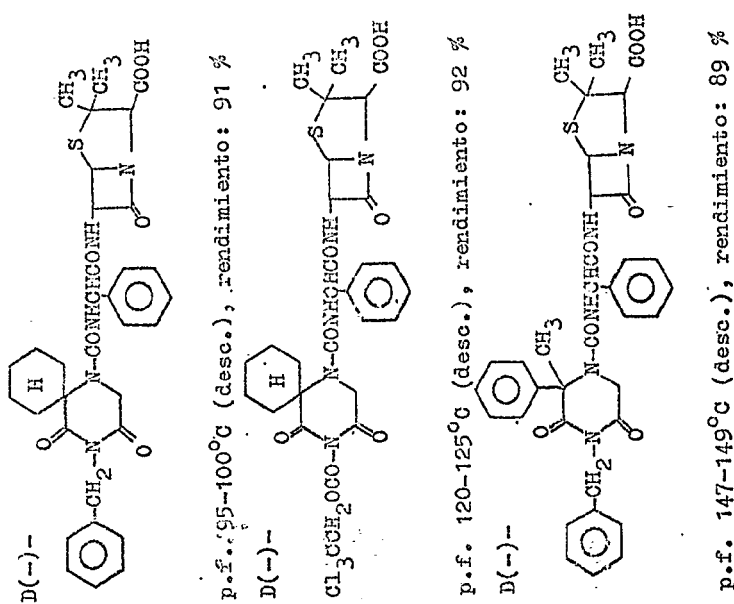


TABLE XII (continuación)



1

5

10

15

20

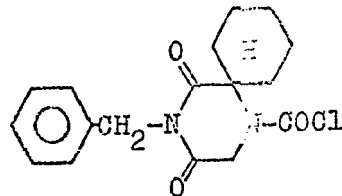
25

30

1

FAF

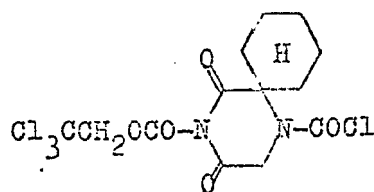
D(-)



5

p.

D(-)



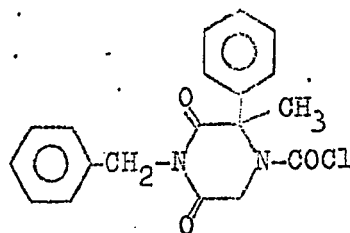
10

CH₃

p.

D(

15



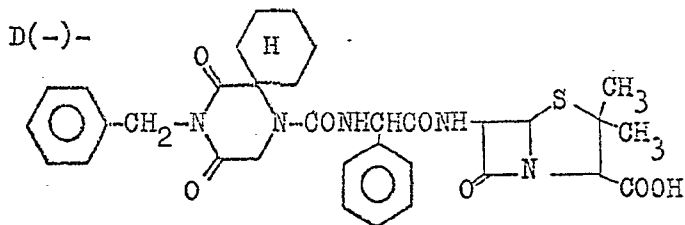
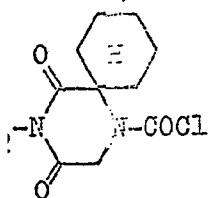
20

p.

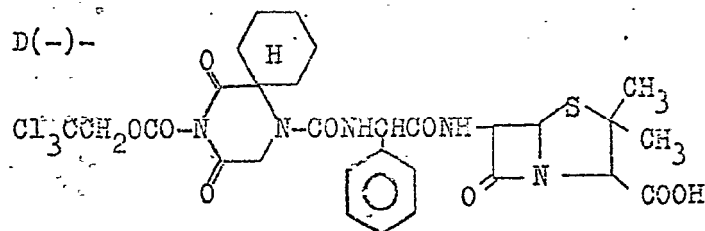
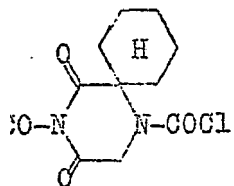
25

30

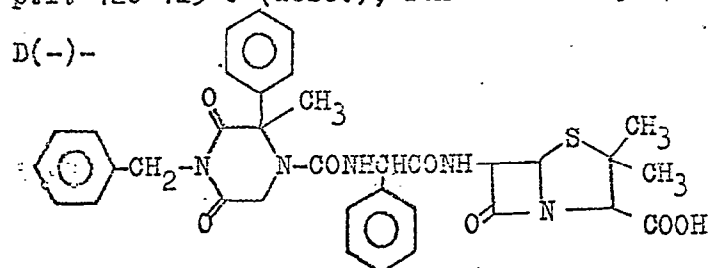
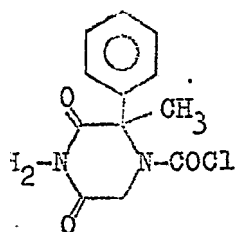
TABLA XII (continuación)



p.f. 95-100°C (desc.), rendimiento: 91 %



p.f. 120-125°C (desc.), rendimiento: 92 %



p.f. 147-149°C (desc.), rendimiento: 89 %

1

EJEMPLO 8

5

(1) A una mezcla formada por 8 g del éster dietílico del ácido oxálico y 8 ml de etanol se añaden gota a gota a la temperatura ambiente 4,4 g de N-etiletildiamina.

10

La mezcla resultante se deja reaccionar durante 3 horas y después se calienta para separar el etanol. Posteriormente el residuo se recristaliza en 10 ml de dioxano para obtener

15

5,4 g de 1-etil-2,3-dioxopiperazina, p.f. 124°C, rendimiento 76,0 %.

20

(2) A una suspensión de 0,71 g de la 1-etil-2,3-dio-

25

xopiperazina antes mencionada en 15 ml de dioxano anhidro se añaden con agitación 0,70 g de cloruro de trimetilsililo y 0,83 ml de trietilamina. La mezcla resultante se

1

agita a la temperatura ambiente durante 20 horas para depositar hidrocloreto de trietilamina. Este hidrocloreto se separa por filtración y el filtrado se agrega gota a gota, a 5-10°C, sobre una solución de 0,70 g de fosgeno en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Posteriormente la mezcla resultante se hace reaccionar a 5-10°C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 2 horas y después el disolvente se separa por destilación a presión reducida para obtener 1,0 g de cristales de color amarillo pálido de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo.

5

10

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660.

15

(3) Una suspensión de 1,75 g de ácido 6-{D(-)- α -aminofenilacetamido}penicilánico en 50 ml de tetrahidrofurano que contienen 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 por adición de trietilamina, agitando para formar una solución. Esta solución se enfría a 0-5°C y después se añaden gota a gota a la solución 7 ml de una solución en tetrahidrofurano anhidro de 1,0 g del cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo antes mencionado. Durante este periodo, el pH de la solución reaccionante se mantiene a 7,5-8,0 mediante la adición gradual de trietilamina. La solución mezclada resultante se hace reaccionar

20

25

1 a dicha temperatura durante 30 minutos y después a 5-10°C
durante una hora mientras se mantiene el pH de la misma
a 7,5-8,0. Después de la reacción, se separa el tetrahidro-
5 furano por destilación a presión reducida y el residuo se
disuelve en 20 ml de agua y después se lava dos veces con
20 ml de acetato de etilo. A la capa acuosa se añaden de
nuevo 50 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se
ajusta a pH 1,5 por adición gradual de ácido clorhídrico
diluído mientras se enfría con hielo. Posteriormente se se-
10 para la capa de acetato de etilo, se lava suficientemente
con agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
A la capa así tratada se añaden gota a gota 10 ml de una
solución en acetato de etilo de 0,83 g de 2-etilhexanoato
sódico para depositar cristales blancos. Los cristales de-
15 positados se recogen por filtración, se lavan suficiente-
mente con acetato de etilo y después con éter dietílico y
a continuación se secan para dar 2,4 g de la sal sódica del
ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 183-185°C (desc.), ren-
20 dimiento: 89 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1765 (lactama), 1720-1670.
(-CON \angle), 1600 (-COO $^{\ominus}$).

25 RMN [(CD₃)₂SO + D₂O] valores τ : 2,62 (5H), 4,31 (1H),
4,50 (1H), 4,70 (1H), 6,05 (1H), 6,35-6,65 (6H), 8,49 (3H),
8,60 (3H), 8,91 (3H).

I

Se repite la operación anterior a excepción de que el cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XIII para obtener los respectivos compuestos de la invención descritos en dicha Tabla XIII. La estructura de cada compuesto de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

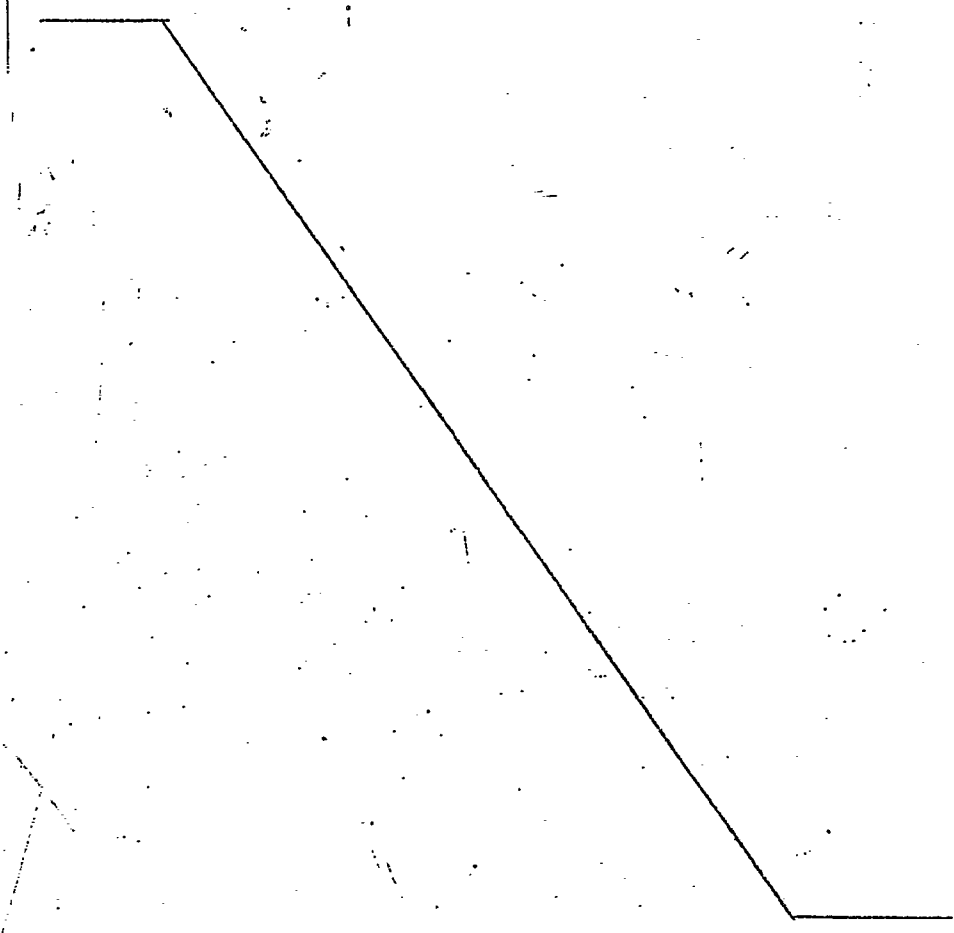
5

10

15

20

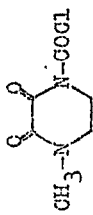
25



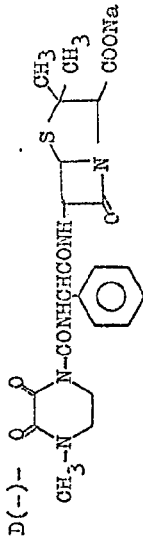
1

TABLA XIII

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

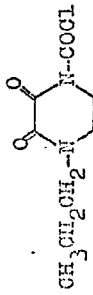


5

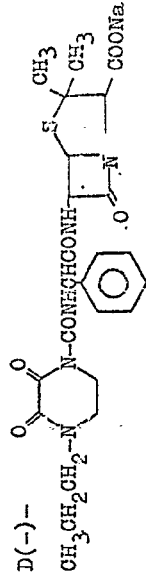


Compuesto de la invención

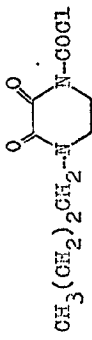
10



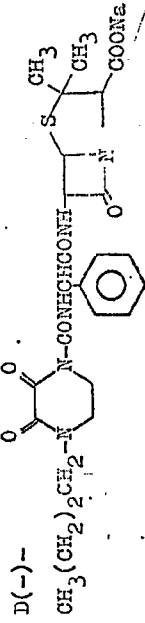
p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 84 %



15



p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 86 %



p.f. 190°C (desc.), rendimiento: 87 %

20

25

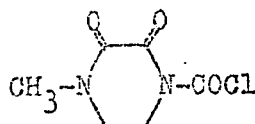
30

1

TABLA

Derivado reactivo del compues
to de fórmula (III)

5

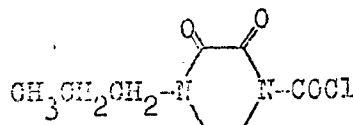


D(-)-

CH₃-

p.f.

10

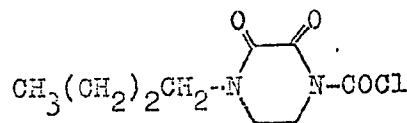


D(-)

CH₃(

p.f.

15



D(-)

CH₃

p.f.

20

25

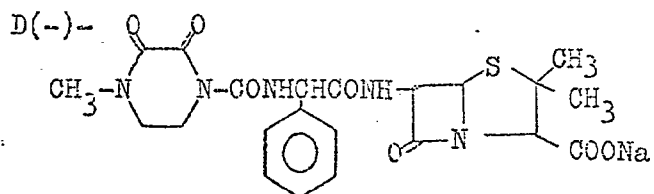
30

POOR
QUALITY

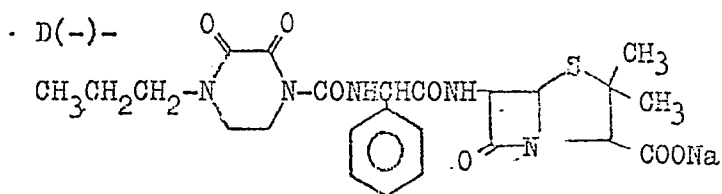
TABLA XIII

compuestos

Compuesto de la invención

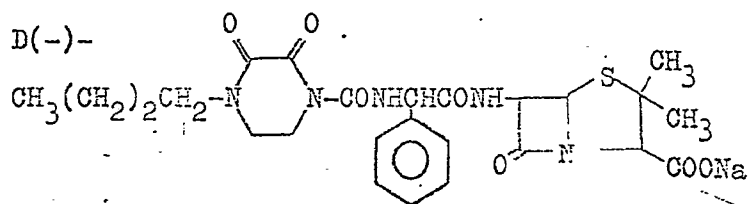


p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 84 %



p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 86 %

DCl



p.f. 190°C (desc.), rendimiento: 87 %

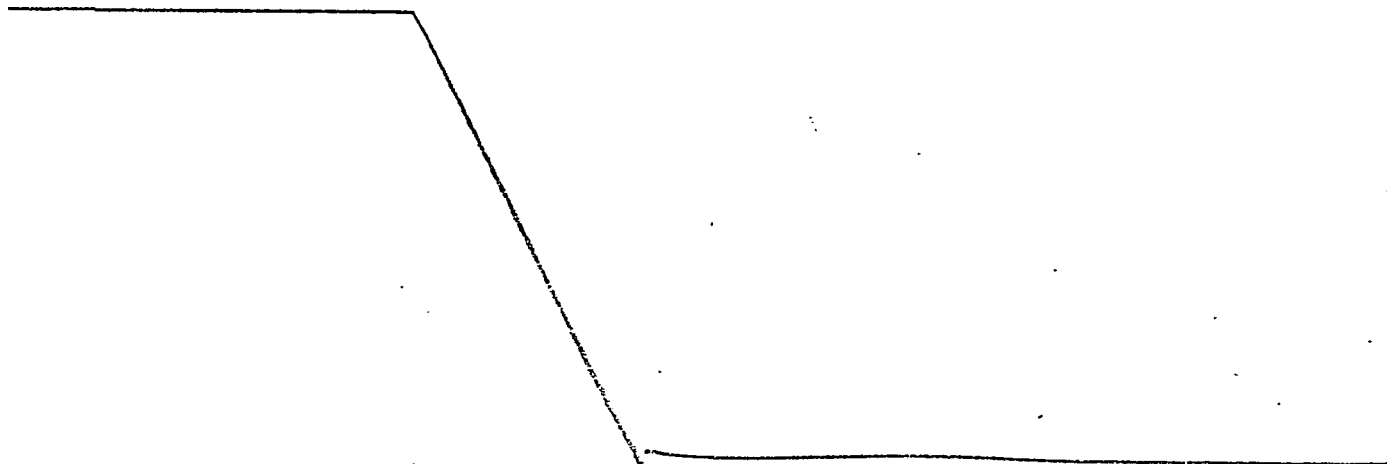
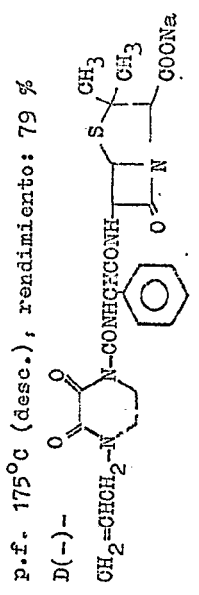
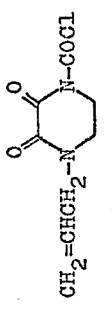
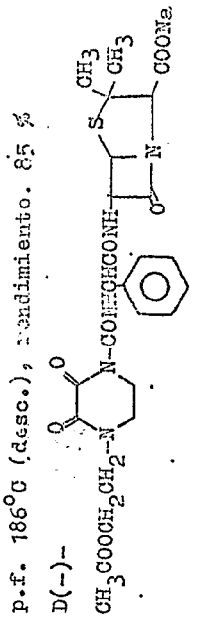
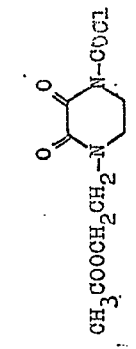
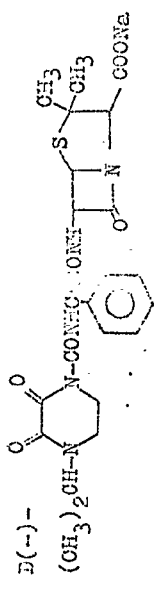
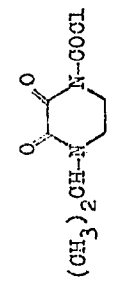


TABLA XIII (continuación)



P.f. 198-200°C (desc.), rendimiento: 75 %

1

5

10

15

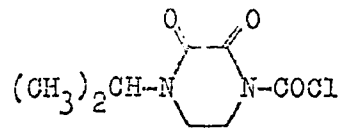
20

25

30

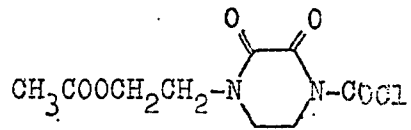
TABLE

1



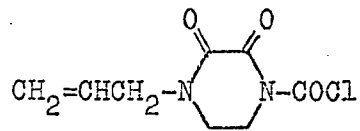
D(-)-
(CH₃)₂CH-

5



p.f. 186°C
D(-)-
CH₃COOCH₂C-

10



p.f. 175°C
D(-)-
CH₂=CHCH₂-

15

p.f. 198-20

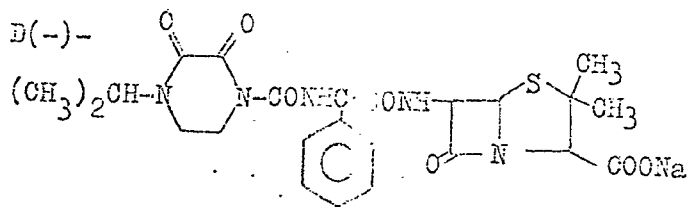
20

25

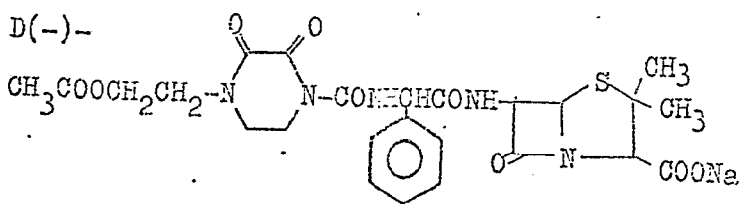
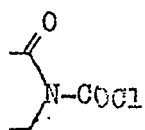
30

TABLA XIII (continuación)

-COCl

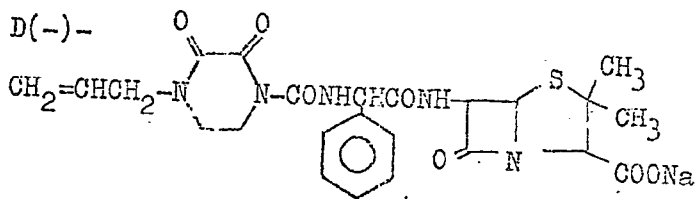


p.f. 186°C (desc.), rendimiento: 85 %



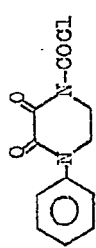
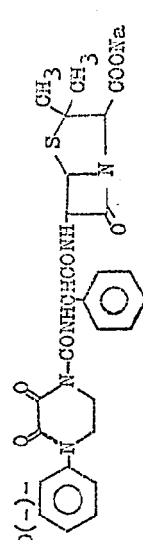
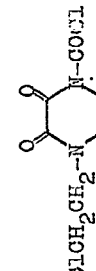
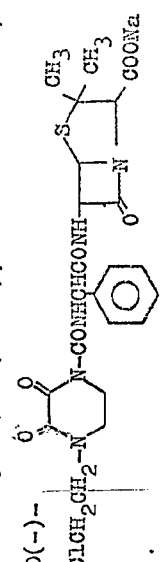
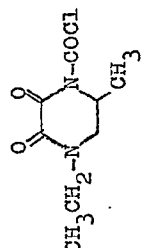
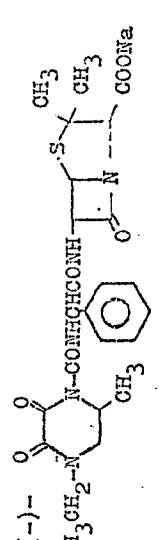
p.f. 175°C (desc.), rendimiento: 79 %

-COCl

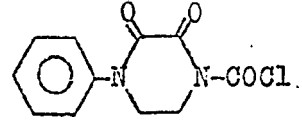


p.f. 198-200°C (desc.), rendimiento: 75 %

TABLA XIII (continuación)

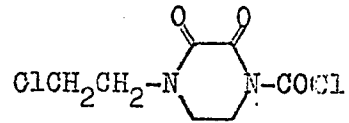
1		
5		<p>p.f. 185-187°C (desc.), rendimiento: 88 %</p> 
10		<p>p.f. 210°C (desc.), rendimiento: 83 %</p> 
15		<p>p.f. 175-177°C (desc.), rendimiento: 76 %</p>
20		
25		
30		

1



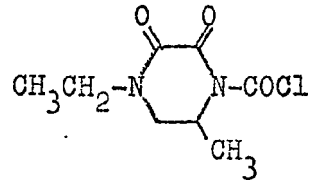
D(-)

5



p.f.
D(-)
ClCl

10



p.f.
D(-)-
CH₃CH

15

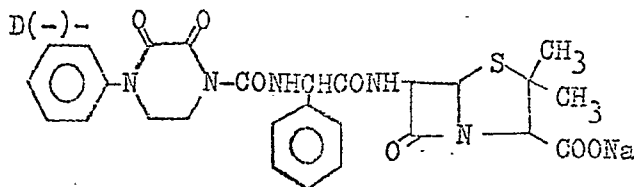
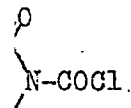
p.f. 1

20

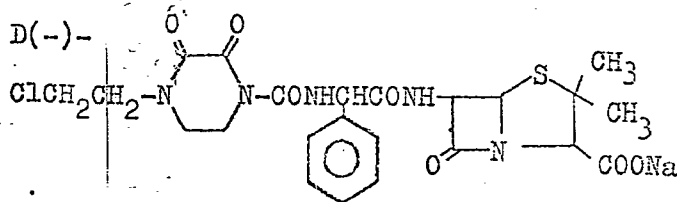
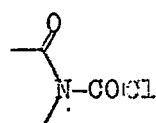
25

30

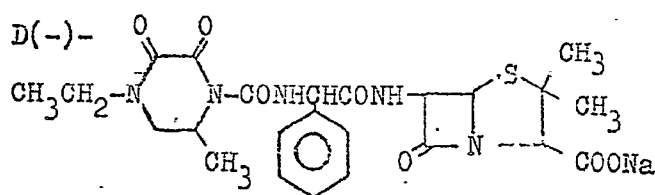
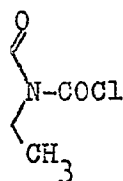
TABLA XIII (continuación)



p.f. 185-187°C (desc.), rendimiento: 88 %

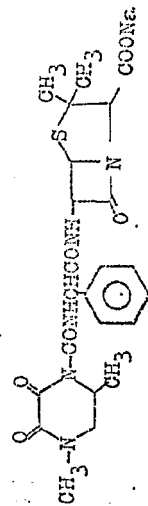
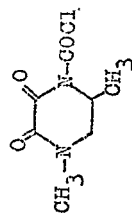


p.f. 210°C (desc.), rendimiento: 83 %



p.f. 175-177°C (desc.), rendimiento: 76 %

TABLA XIII (continuación)



p.f. 177-178°C (desc.), rendimiento: 79 %

1

5

10

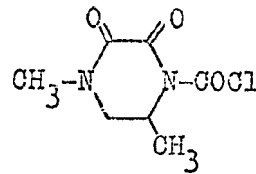
15

20

25

30

1



D(-)-

T

CF

5

p.

10

15

20

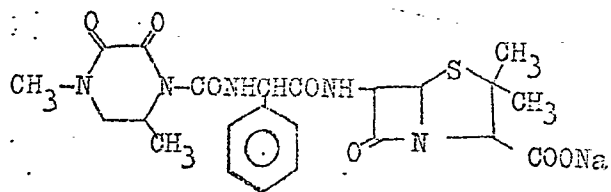
25

30

TABLA XIII (continuación)

O
N-COCl
H₃

D(-)-



p.f. 177-178°C (desc.), rendimiento: 79 %

EJEMPLO 9

1 Una suspensión de 1,4 g de ácido 6-[D(-)- α -amino-
fenilacetamido]penicilánico en 30 ml de tetrahidrofurano
conteniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-
5 8,5 por adición de trietilamina, agitando para formar una
solución. Esta solución se enfría a 0-5°C y se añaden a la
misma gota a gota 10 ml de una solución en tetrahidrofurano
que contiene 1,2 g de cloruro de 4-n-pentil-2,3-dioxo-1-pi-
perazinocarbonilo. Durante este periodo, el pH de la solu-
10 ción reaccionante se mantiene a 7,5-8,5 mediante la adición
gradual de trietilamina. Posteriormente la solución mezcla-
da resultante se hace reaccionar a dicha temperatura duran-
te 30 minutos y después a 10-15°C durante 90 minutos mien-
tras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,5. Una vez ter-
15 minada la reacción, se separa el tetrahidrofurano por des-
tilación a presión reducida y el residuo se disuelve en
20 ml de agua y después se lava dos veces con 20 ml de ace-
tato de etilo. A la capa acuosa se añaden otra vez 30 ml
de acetato de etilo y la mezcla resultante se ajusta a
20 pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido, enfriando
con hielo. Después se separa la capa de acetato de etilo,
se lava suficientemente con agua, se seca sobre sulfato mag-
nésico y después se libera del disolvente por destilación
a presión reducida. El residuo se cristaliza por adición
25 de éter di-isopropílico para obtener 1,8 g de cristales de

1 ácido 6-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 96°C (desc.), ren-
dimiento: 80,5 %.

5 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (lactama), 1720-1660
(-CON \angle , -COOH).

RMN [(CD₃)₂SO + D₂O] valores τ : 2,62 (5H), 4,31 (1H),
4,51-4,69 (2H), 6,04 (1H), 6,20-6,90 (6H), 8,50 (3H), 8,60
(3H), 8,75 (6H), 8,90 (3H).

10 Se repite la operación anterior, a excepción de que
el cloruro de 4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo
se sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XIV para
obtener los respectivos compuestos de la invención descri-
tos en dicha Tabla XIV. La estructura de cada compuesto de
15 la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

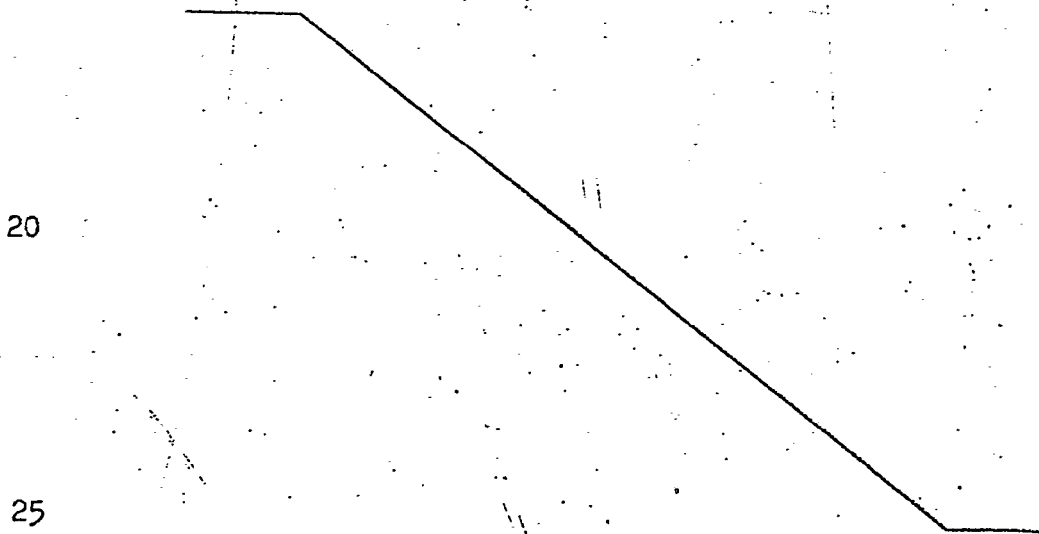

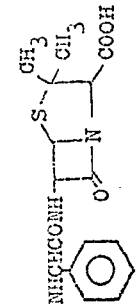

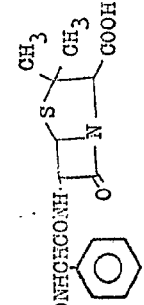

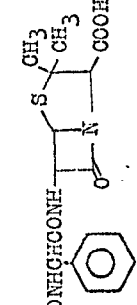


TABLA XIV

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)	Compuesto de la invención
<p>5</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N-COCl}$ 	<p>D(-)-</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(CH}_3)_2\text{-S-CH(CH}_3)_2\text{-COOH}$ 
<p>10</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N-COCl}$ 	<p>p.f. 107°C (desc.); rendimiento: 89 %</p> <p>D(-)-</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(CH}_3)_2\text{-S-CH(CH}_3)_2\text{-COOH}$ 
<p>15</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N-COCl}$ 	<p>p.f. 92°C (desc.); rendimiento: 38,5 %</p> <p>D(-)-</p> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(CH}_3)_2\text{-S-CH(CH}_3)_2\text{-COOH}$ 
	<p>p.f. 95°C (desc.); rendimiento: 79,8 %</p>

1

5

10

15

20

25

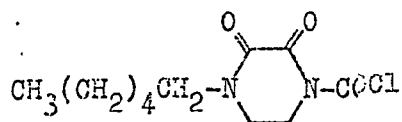
30

1

TABLA XIV

Derivado reactivo del compues-
to de fórmula (III)

5

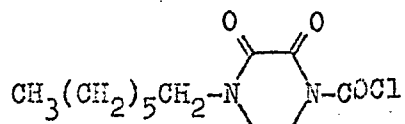


D(-)-

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$

p.f. 1

10

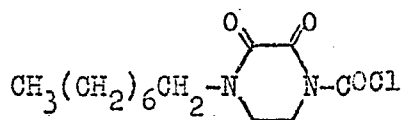


D(-)-

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$

p.f. 3

15



D(-)-

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6$

p.f. 9

20

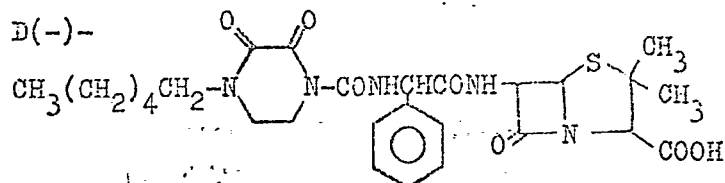
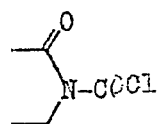
25

30

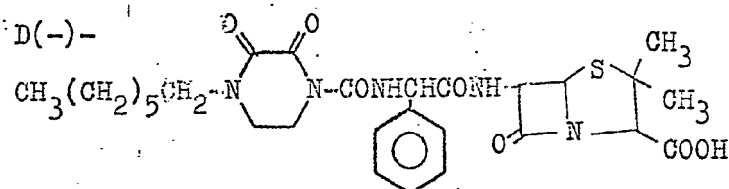
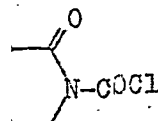
TABLA XIV

vo del compues-
a (III)

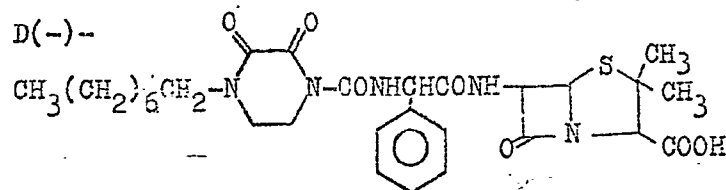
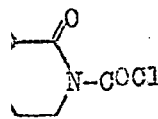
Compuesto de la invención



p.f. 107°C (desc.), rendimiento: 89 %



p.f. 92°C (desc.), rendimiento: 88,5 %



p.f. 95°C (desc.), rendimiento: 79,8 %

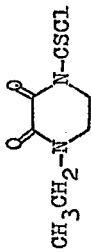
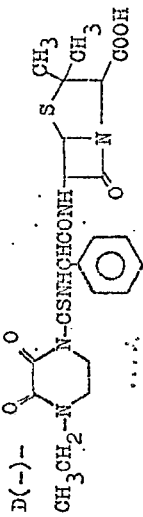
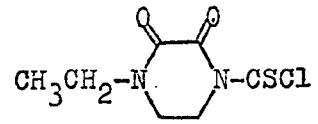


TABLA XIV (continuación)



p.f. 80-82°C. (desc.), rendimiento: 95 %

TABLA XIV



D(-)-

CH₃CH₂-

p.f. 80

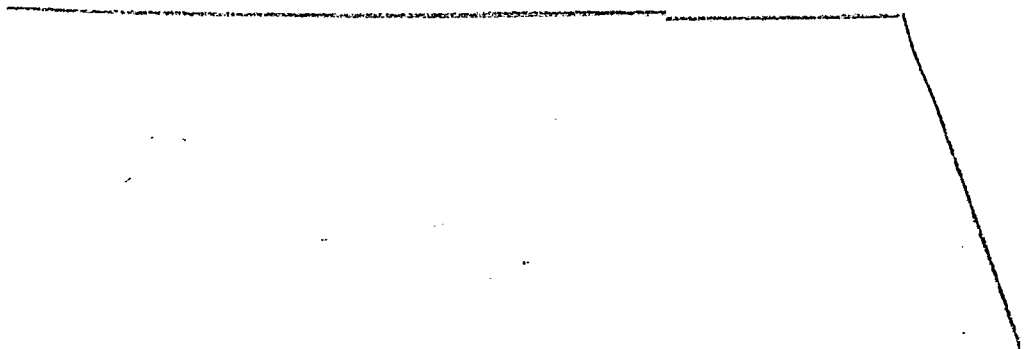
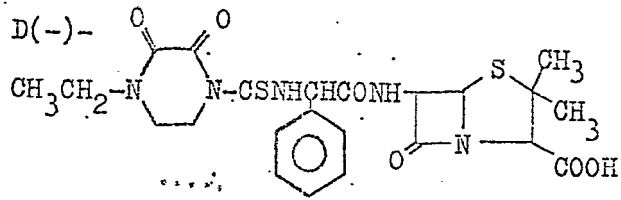
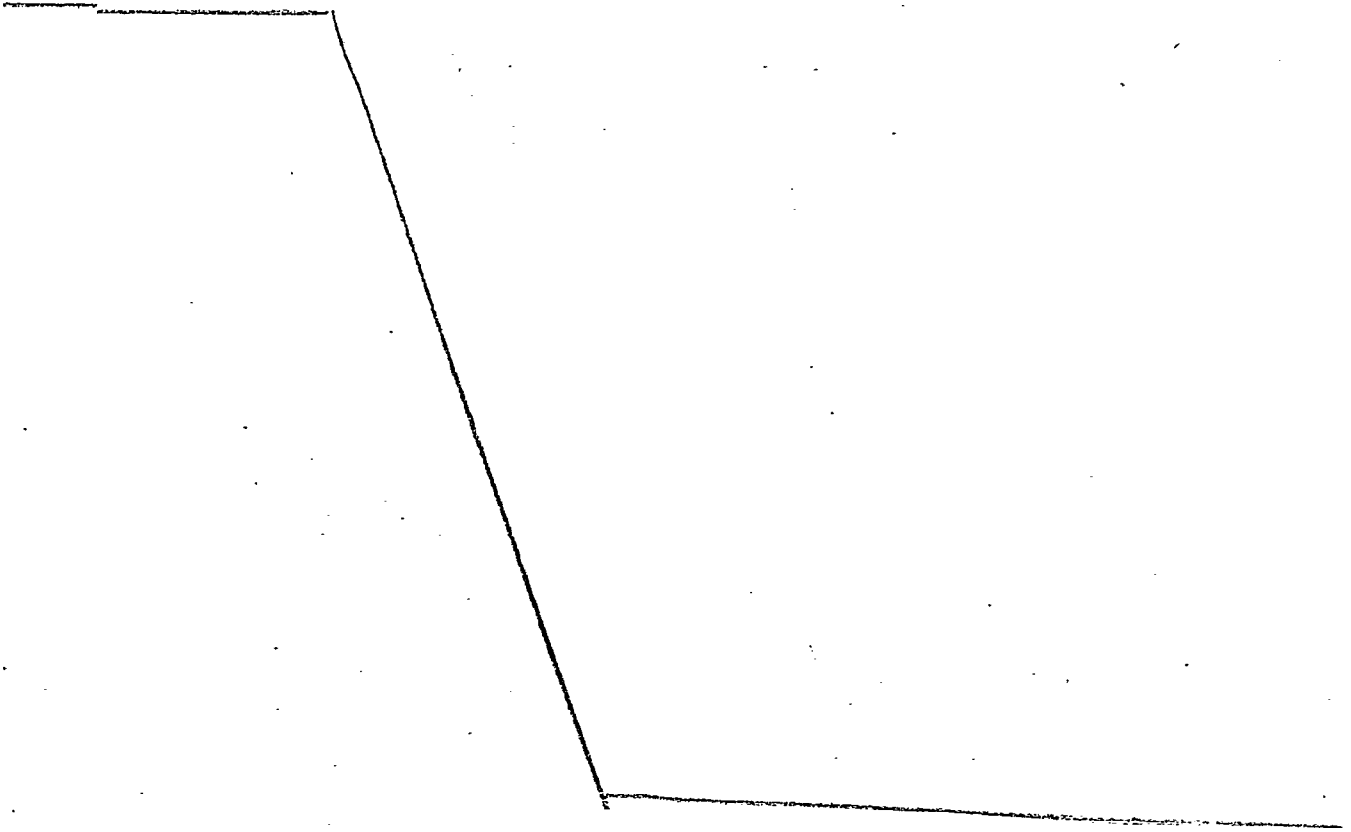


TABLA XIV (continuación)

CSCI



p.f. 80-82°C (desc.), rendimiento: 95 %



EJEMPLO 10

1
5
Empleando 1,7 g de la sal de trietilamina del ácido 6-[D(-)- α -amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico y 0,7 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilo, se repite la misma operación que en el Ejemplo 8 para obtener 1,2 g de la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico, p.f. 170-172°C (desc.), rendimiento: 75 %.

10
IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1760 (lactama), 1710-1660 (-CON \angle), 1600 (-COO $^{\ominus}$).

RMN [(CD $_3$) $_2$ SO] valores τ : 2,8-3,3 (4H), 4,45 (1H), 4,65 (2H), 6,05 (1H), 6,2 (4H), 6,97 (3H), 8,48 (3H), 8,60 (3H).

15
20
De la misma manera se obtiene la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico, p.f. 175°C (desc.), rendimiento: 72 %, a partir de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilo y la sal de trietilamina del ácido 6-[D(-)- α -amino-p-hidroxifenilacetamido] penicilánico.

EJEMPLO 11

25
A una solución de 0,8 g del éster deftalida del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilánico en 10 ml de tetrahidrofurano se añaden 0,25 ml de trietilamina. A la mezcla resultante se añaden gota a gota 0,32 g de clo-

1 ruo de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo mientras
se enfría con hielo y la mezcla se hace reaccionar a la
temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la reac-
ción, el disolvente se separa por destilación a presión
5 reducida. El residuo se disuelve en una mezcla disolvente
constituída por 20 ml de acetato de etilo y 20 ml de agua
y la solución resultante se ajusta a pH 2 por adición de
ácido clorhídrico diluido. Posteriormente se separa la capa
orgánica, se lava con agua, con una solución acuosa al 2 %
10 de bicarbonato sódico y de nuevo con agua, se seca sobre
sulfato magnésico y luego se concentra hasta alrededor de
2 ml de líquido. Al concentrado se añaden 20 ml de éter
di-isopropílico para depositar cristales que después se re-
cogen para obtener 0,95 g de cristales del éster de ftalida
15 del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] penicilánico, p.f. 157-160°C (desc.),
rendimiento: 90,0 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$: 1780 (lactama), 1715 (éster),
1680 (-CON-).

20 RMN [$(\text{CD}_3)_2\text{CO} + \text{D}_2\text{O}$] valores τ : 2,12 (4H), 2,40 (1H),
2,58 (5H), 4,25-4,60 (3H), 5,45 (1H), 5,85-6,42 (4H), 6,90
(3H), 8,50 (6H).

25 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los

1 compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XV para
obtener los respectivos compuestos de la invención descri-
tos en dicha Tabla XV. La estructura de cada compuesto
de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y
5 RMN.

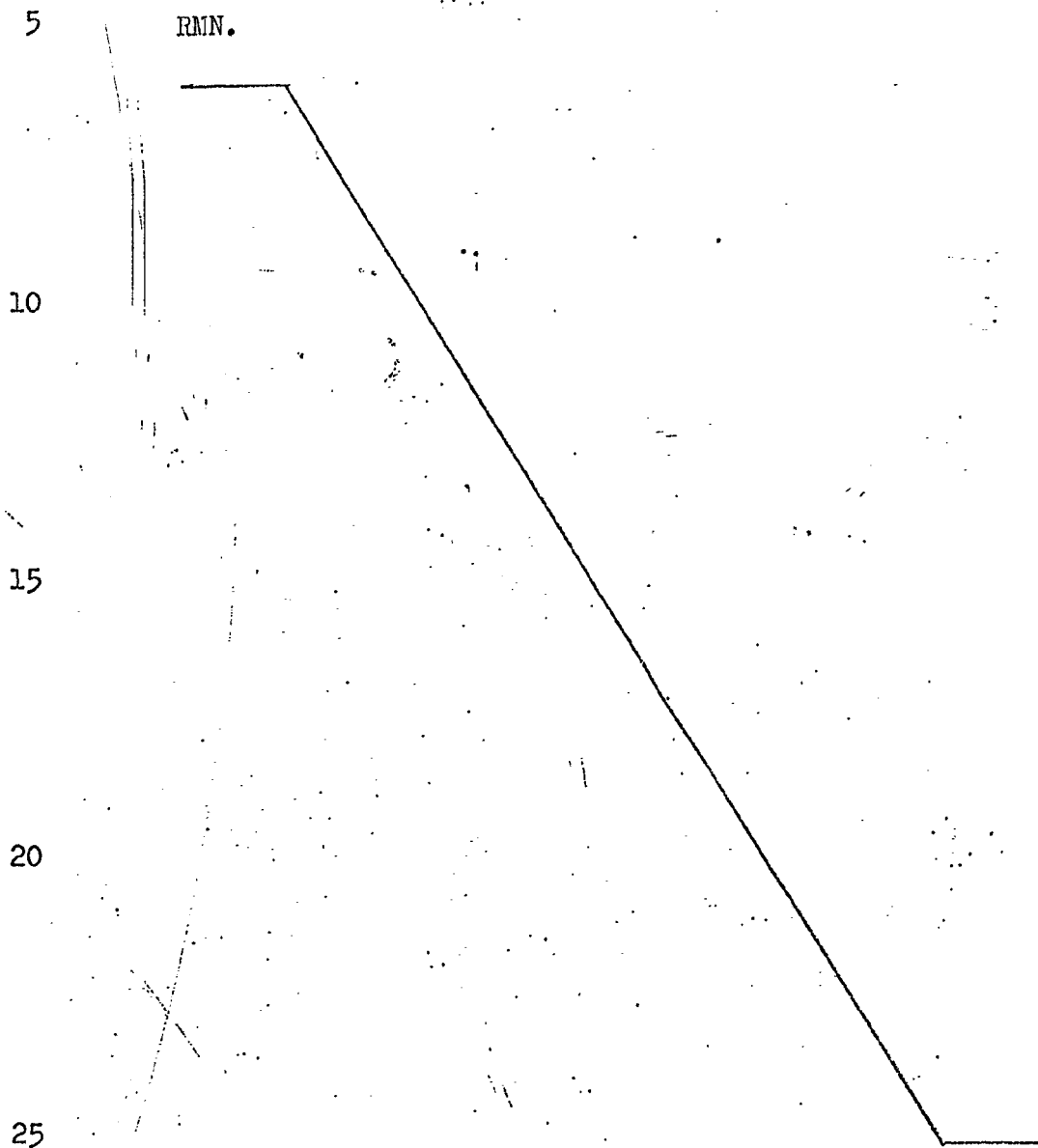


TABLA XV

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)	Compuesto de la invención
<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1</chem> $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N-COOCl}$	<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1C2=CC=CC=C2</chem> $\text{D(-)-CH}_3\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-C(=O)-S-C(CH}_3\text{)}_2$
<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1</chem> $(\text{CH}_3)_2\text{CH-N-COOCl}$	<p>p.f. 108-110°C (desc.), rendimiento: 90 %</p>
<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1</chem> $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N-COOCl}$	<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1C2=CC=CC=C2</chem> $\text{D(-)-}(\text{CH}_3)_2\text{CH-N-CO-NH-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-C(=O)-S-C(CH}_3\text{)}_2$
	<p>p.f. 128-130°C (desc.), rendimiento: 92 %</p>
	<chem>CC1CN(C(=O)O)C(=O)N1C2=CC=CC=C2</chem> $\text{D(-)-CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{-N-CO-NH-CH(C}_6\text{H}_5\text{)-C(=O)-S-C(CH}_3\text{)}_2$
	<p>p.f. 113-115°C (desc.), rendimiento: 88 %</p>

1

5

10

15

20

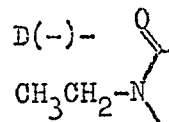
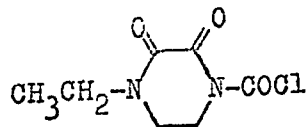
25

30

TABLA XV

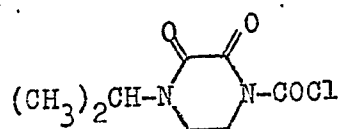
1

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

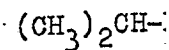


5

p.f. 108-

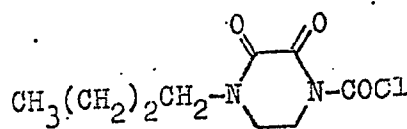


D(-)-

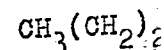


10

p.f. 128-



D(-)-



15

p.f. 113-

20

25

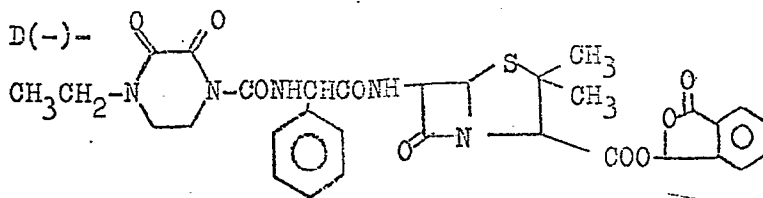
30

TABLA XV

del compues-
III)

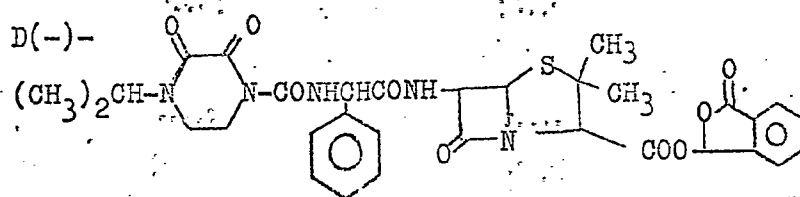
Compuesto de la invención

1

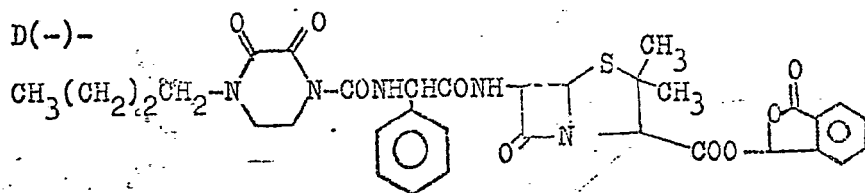
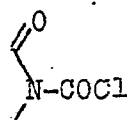


p.f. 108-110°C (desc.), rendimiento: 90 %

OCl



p.f. 128-130°C (desc.), rendimiento: 92 %



p.f. 113-115°C (desc.), rendimiento: 88 %

EJEMPLO 12

1 Una solución de 0,86 g del hidrocioruro del éster metoximetílico del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilánico en 15 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % en
5 volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 por adición de trietilamina a 0-5°C. A esta solución se añade gota a gota, durante un periodo de 10 minutos, una solución de 0,38 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo en 10 ml de tetrahidrofurano. Durante este periodo el pH de la solución reaccionante se mantiene a 7,5-8,0 por adición gradual de trietilamina. La solución mezclada resultante se hace reaccionar durante 30 minutos mientras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0. Una vez completada la reacción, el tetrahidrofurano se separa por destilación a presión reducida.
10 El residuo se disuelve en una mezcla disolvente constituida por 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo y la solución resultante se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con hielo. Posteriormente se separa la capa orgánica, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y después se libera del disolvente por destilación a presión reducida para formar cristales.
15 Los cristales así formados se lavan con éter dietílico para obtener 0,9 g del éster metoximetílico del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido] penicilánico, p.f. 111-115°C (desc.), rendimiento: 82,5 %.
20
25

1 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1740 (éster),
1700-1660 ($-\text{CON}<$).

5 RMN $[(\text{CD}_3)_2\text{CO}]$ valores τ : 0,15 (1H), 2,0 (1H), 2,67
(5H), 4,3-4,5 (3H), 4,75 (2H), 5,7 (1H), 6,55 (4H), 6,97
(3H), 7,25 (3H), 8,84 (3H), 8,60 (3H).

10 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XVI para
obtener los respectivos compuestos de la invención descri-
tos en dicha Tabla XVI. La estructura de cada compuesto de
la invención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

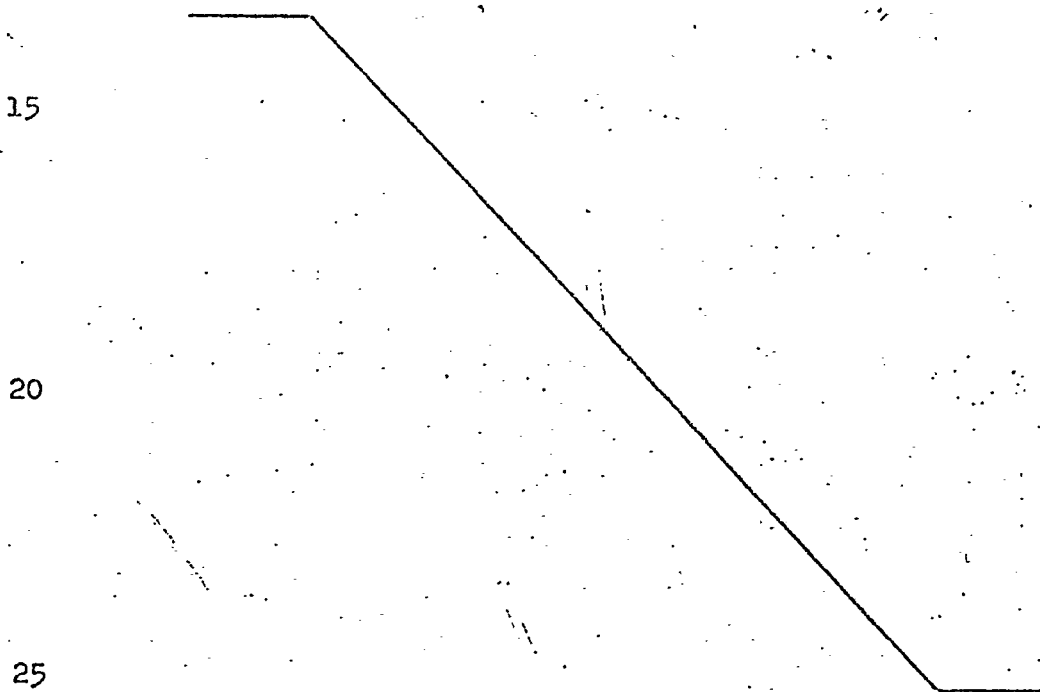
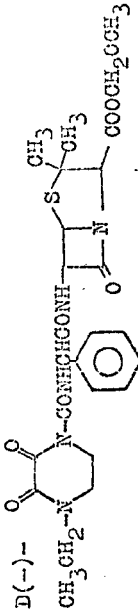
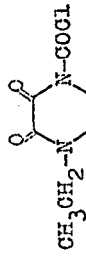


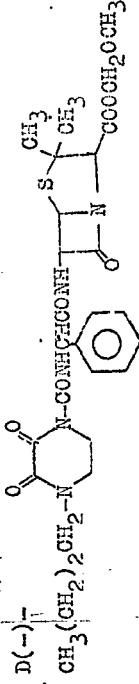
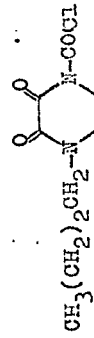
TABLA XVI

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)



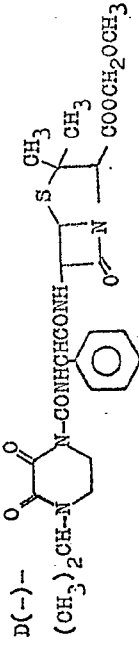
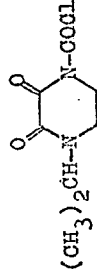
Compuesto de la invención

p.f. 83-85°C (desc.), rendimiento: 80,2 %



10

p.f. 78-80°C (desc.), rendimiento: 80 %



15

p.f. 93-95°C (desc.), rendimiento: 82,5 %

20

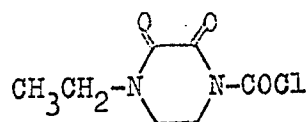
25

30

TABLA XVI

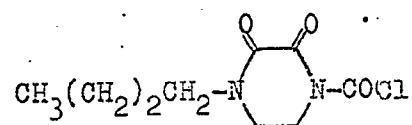
1
5
10
15
20
25
50

Derivado reactivo del Compuesto de fórmula (III)



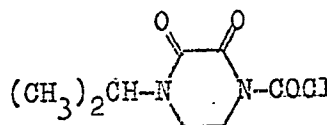
D(-)-
CH₃CH

p.f.



D(-)-
CH₃(C

p.f.



D(-)-
(CH₃)

p.f.

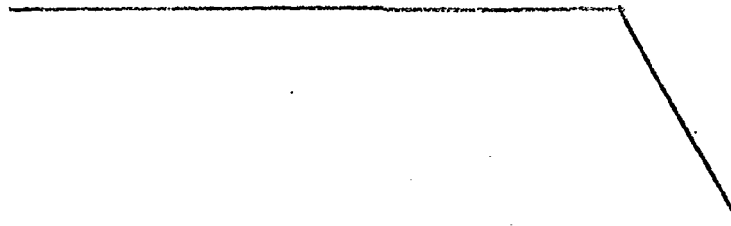
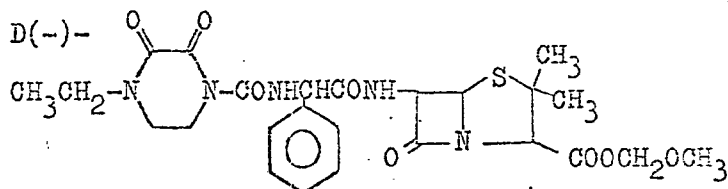


TABLA XVI

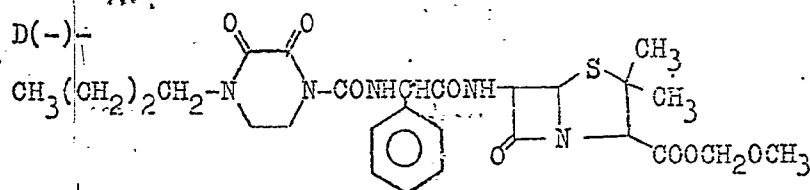
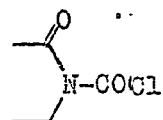
vo del Compues-
(III)

Compuesto de la invención

OCl

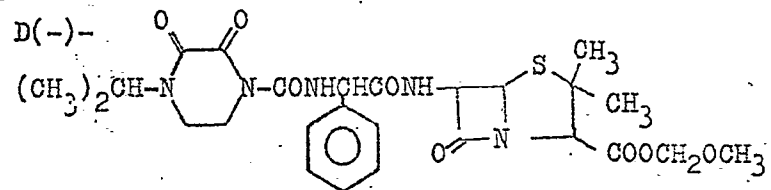


p.f. 83-85°C (desc.), rendimiento: 80,2 %



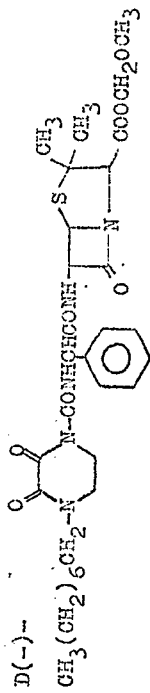
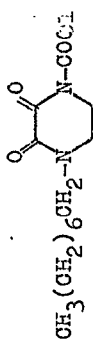
p.f. 78-80°C (desc.), rendimiento: 80 %

[-COCl



p.f. 93-95°C (desc.), rendimiento: 82,5 %

TABLE XVI (continuación)



p.f. 70-74°C (desc.), rendimiento: 74,4 %

1

5

10

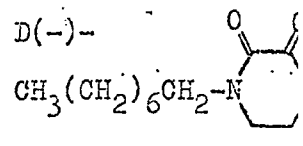
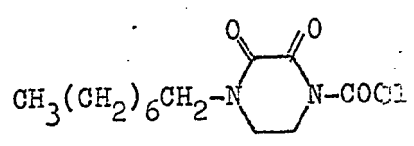
15

20

25

30

TABELA XVI (conti



p.f. 70-74°C (des

1

5

10

15

20

25

30

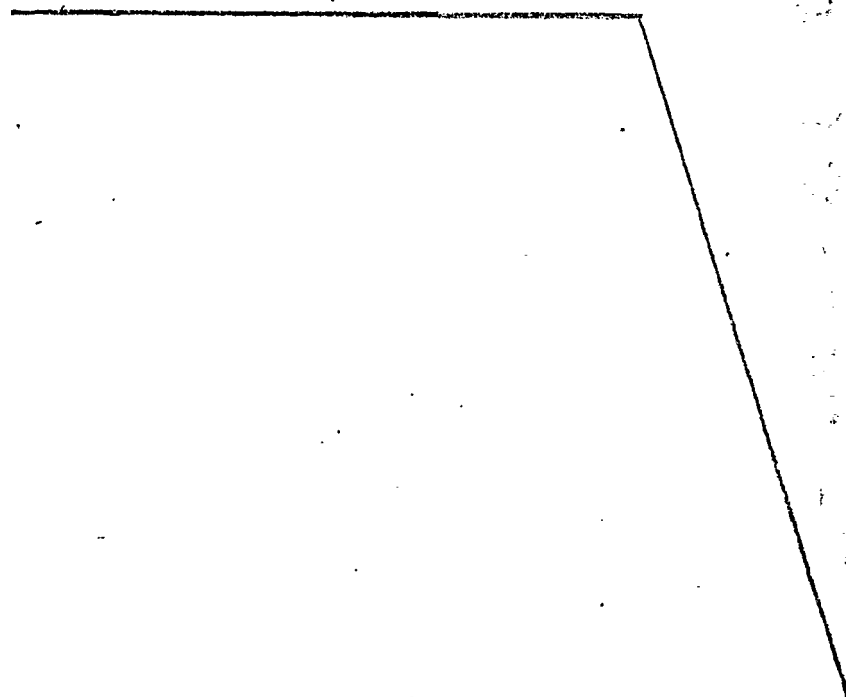
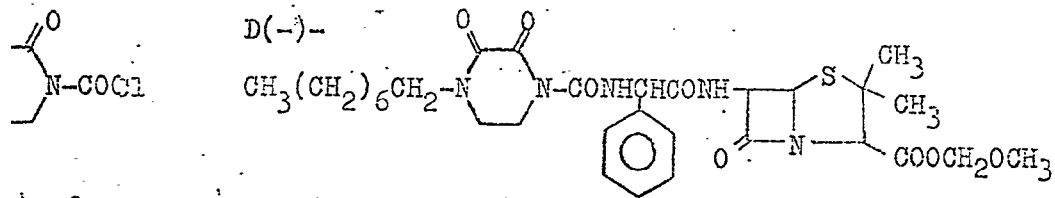


TABLA XVI (continuación)



p.f. 70-74°C (desc.), rendimiento: 74,4 %

EJEMPLO 13

1 Empleado 1,5 g del hidrocioruro del éster pivaloil-
oximético del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penici-
lánico y 0,6 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-
5 carbonilo, se repiten las operaciones del Ejemplo 12 para
obtener el éster pivaloiloximético del ácido 6-[D(-)- α -
(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]
penicilánico, p.f. 108-111°C (desc.), rendimiento: 75 %.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1750 (éster),
1710-1660 (-CON<).

15 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XVII
para obtener los respectivos compuestos de la invención
descritos en dicha Tabla XVII. La estructura de cada com-
puesto de la invención fué confirmada por espectroscopia
IR y RMN.

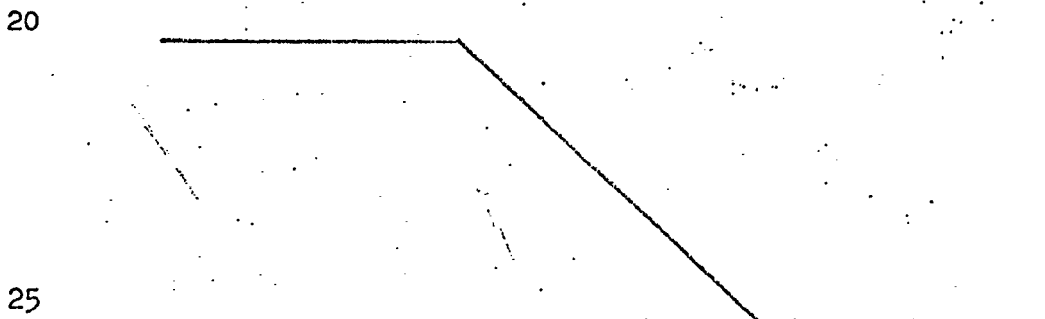
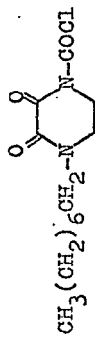
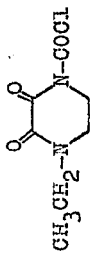
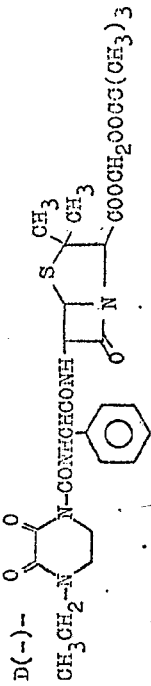


TABLA XVII

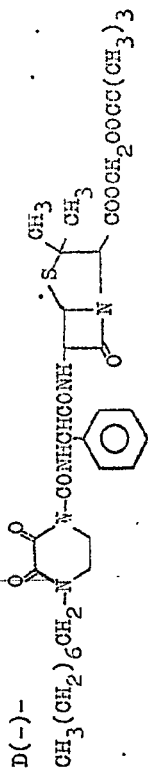
Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)



Compuesto de la invención



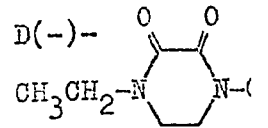
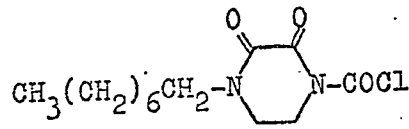
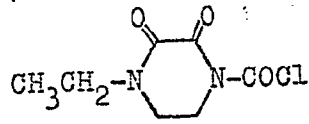
p.f. 94-98°C (desc.), rendimiento: 77 %



p.f. 72-75°C (desc.), rendimiento: 72 %

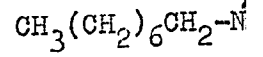
TABLA XVII

Derivado reactivo del compues-
to de fórmula (III)



p.f. 94-98°C (

D(-)-



p.f. 72-75°C (

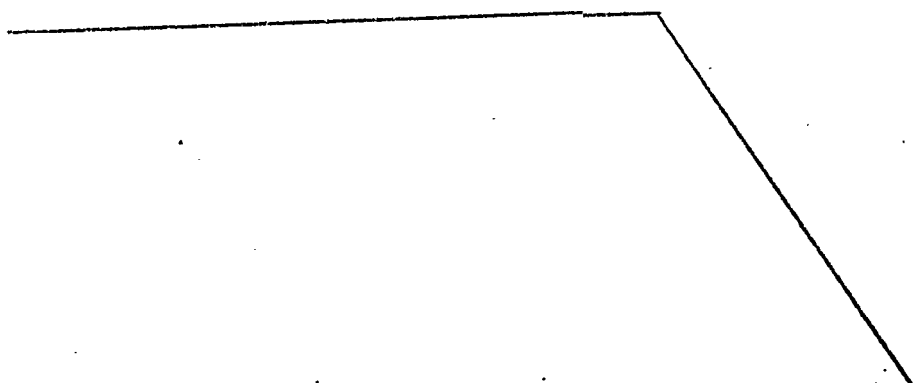
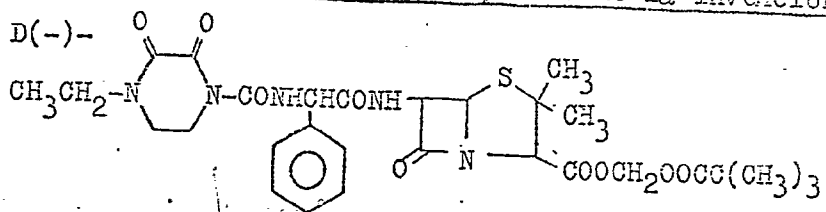


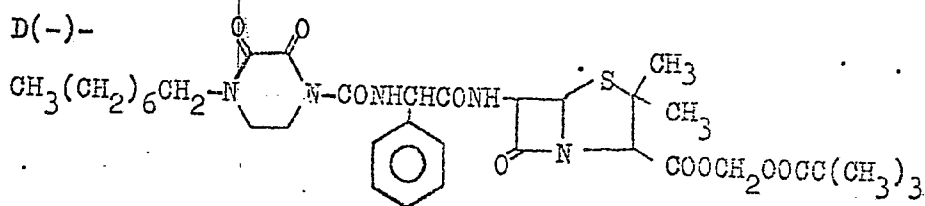
TABLA XVII

compues-

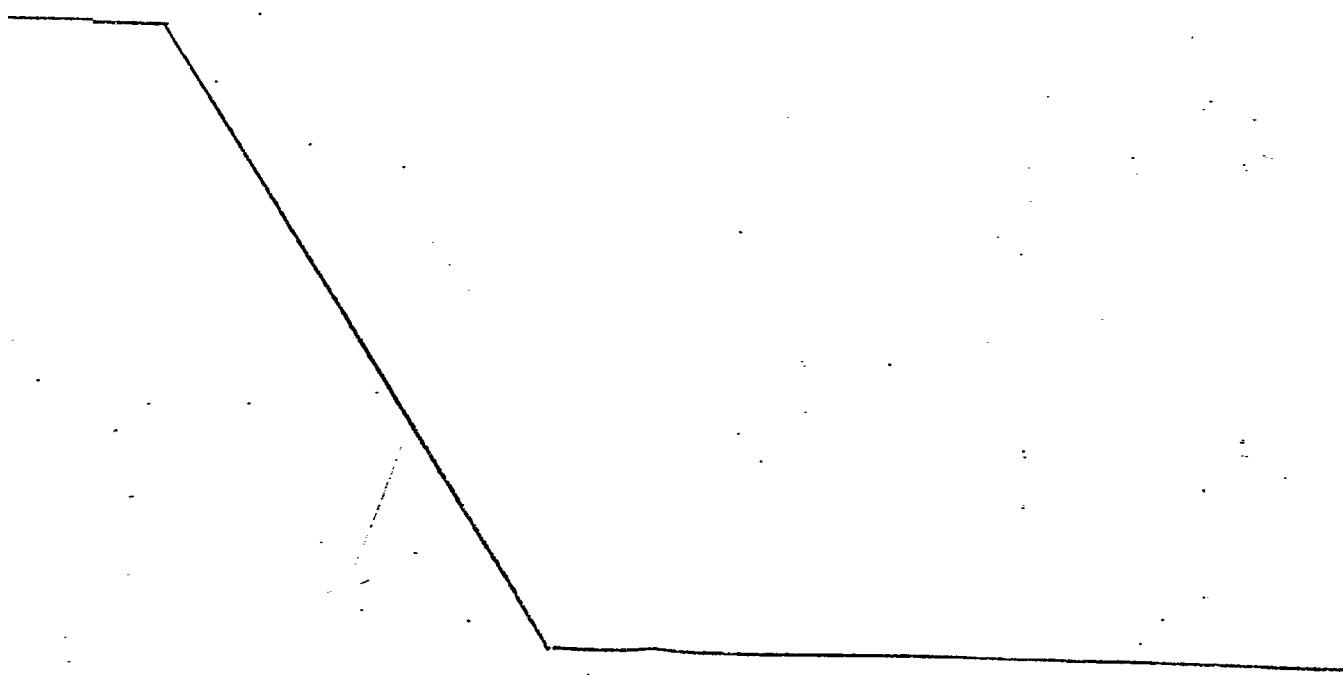
Compuesto de la invención



p.f. 94-98°C (desc.), rendimiento: 77 %



p.f. 72-75°C (desc.), rendimiento: 72 %



EJEMPLO 14

1 Empleado 0,81 g de hidrocioruro del éster β -piperidino-
noetílico del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilá-
nico y 0,3 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocar-
5 bonilo, se repite la misma operación del Ejemplo 12 para ob-
tener 0,75 g del éster β -piperidinoetílico del ácido 6-[D(-)-
 α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetami-
do] penicilánico, p.f. 166-169°C (desc.), rendimiento: 75 %.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1740 (éster),
1710-1670 (-CON<).

RMN[(CDCl_3)] valores τ : 2,7 (5H), 4,3-4,6 (3H), 5,7
(1H), 5,75 (2H), 6,0 (2H), 6,4 (2H), 6,9 (3H), 7,45 (2H),
7,6 (4H), 8,5 (12H).

15 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se sus-
tituye por cloruro de 4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarboni-
lo para obtener el éster β -piperidinoetílico del ácido 6-[D(-)-
 α -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetami-
do] penicilánico, p.f. 110-115°C (desc.), rendimiento: 73,58 %.

EJEMPLO 15

20 Empleado 0,93 g del hidrocioruro del éster β -morfoli-
noetílico del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] peniciláni-
co y 0,39 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocar-
bonilo, se repite la operación del Ejemplo 12 para obtener
25 0,8 g del éster β -morfolinoetílico del ácido 6-[D(-)- α -(4-me-

1

til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]pe-

nicilánico, p.f. 150-153°C (desc.), rendimiento: 73 %.

5

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1780 (lactama), 1740 (éster),

1710-1680 (-CON<).

10

RMN (CDCl_3) valores τ : 2,55 (5H), 4,3-4,55 (3H),

5,6 (1H), 5,7 (3H), 6,0 (2H), 6,3 (2H), 7,4 (2H), 7,5 (4H),

8,5 (6H).

15

Se repite la operación anterior a excepción de que

el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se

20

sustituye por cloruro de 4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazino-

carbonilo para obtener el éster β -morfolinoetílico del áci-

25

do 6-{D(-)- α -(4-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-

no)fenilacetamido}penicilánico, p.f. 103-105°C (desc.),
rendimiento: 70 %.

EJEMPLO 16

1 A una suspensión de 0,9 g de ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilánico en 30 ml de acetato de etilo anhidro se añaden a 5-10°C 0,55 g de trietilamina y 0,6 g de
5 cloruro de trimetilsililo. La mezcla resultante se hace reaccionar a 15-20°C durante 3 horas para formar ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido] penicilánico trimetilsililado. A este ácido se añade después 1 g de cloruro de 4-etil-
10 2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo y la mezcla resultante se hace reaccionar a 15-20°C durante 2 horas. Después de la reacción, se separa por filtración el hidrocioruro de trietilamina depositado y al filtrado se añaden 0,4 g de n-butanol para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración para obtener 1,25 g de cristales
15 blancos de ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido] penicilánico. A una solución de dichos cristales en 30 ml de tetrahidrofurano se añade gota a gota una solución de 0,38 g de la sal sódica del ácido
20 2-etilhexanoico en 10 ml de tetrahidrofurano con lo que se depositan unos cristales blancos. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan suficientemente con tetrahidrofurano y después se secan para obtener 1,25 g de la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido] penicilánico, p.f. 183-185°C (desc.), rendimiento: 90 %.

EJEMPLO 17

A una suspensión de 4 g de trihidrato del ácido 6-[D(-)- α -aminofenilacetamido]penicilánico en 40 ml de agua se añaden 20 ml de acetato de etilo y la mezcla resultante se enfría a 2°C. Posteriormente se incorporan a la mezcla 1,37 g de carbonato potásico y después se agita a 2-3°C durante 2 minutos. Después se añaden a la mezcla a dicha temperatura, durante un periodo de 10 minutos, 1,89 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo y la mezcla resultante se hace reaccionar a dicha temperatura durante 15 minutos. Después de la reacción, se separa una ligera cantidad de materia insoluble por filtración y el filtrado se agrega a 80 ml de acetato de etilo. A la mezcla resultante se añaden gota a gota 5 ml de HCl 2N a 20-22°C, durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita a dicha temperatura durante 5 horas para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan dos veces con 4 ml de agua y después dos veces con 4 ml de isopropanol y luego se secan para obtener 4,0 g del dihidrato del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 156-157°C (desc.), rendimiento: 75,4 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1740, 1695, 1670.

RMN (d_6 -DMSO) valores : 0,18 (1H, d), 0,77 (1H, d), 2,66 (5H, s), 4,30 (1H, d), 4,40 (3H, s ancho), 4,48 (1H, g),

1 4,65 (1H, d), 5,80 (1H, s), 6,12 (2H, s ancho), 6,45 (2H, s ancho), 7,06 (3H, s), 8,48 (3H, s), 8,60 (3H, s).

5 Se repite la operación anterior a excepción de que el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo se sustituye por cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo para obtener el monohidrato del ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico, p.f. 154-156°C (desc.), rendimiento: 84,8 %.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1735, 1705, 1680, 1665.

10 RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,20 (1H, d), 0,76 (1H, d), 2,69 (5H, s), 4,32 (1H, d), 4,53 (1H, q), 4,64 (1H, d), 5,00 (3H, s ancho), 5,83 (1H, s), 6,13 (2H, s ancho), 6,49 (2H, s ancho), 6,62 (2H, q), 8,44 (3H, s), 8,58 (3H, s), 8,91 (3H, t).

15 El monohidrato así obtenido se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después se somete a filtración y liofilización para obtener la sal sódica del ácido 6-[D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico.

20 Después se deja en reposo durante la noche una solución en 10 ml de nitrometano de 2 g del dihidrato citado del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilacetamido]penicilánico para depositar cristales que después se recogen por filtración para obtener 2 g del monohidrato del producto de adición de nitrometano del ácido 6-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)fenilaceta-

25

1 mido penicilánico, p.f. 128-130°C (desc.), rendimiento:
92,2 %.

Análisis elemental (para $C_{22}H_{25}N_5O_7 \cdot CH_3NO_2 \cdot H_2O$):

Calculado : C, 47,42; H, 5,19; N, 14,43 %

5 Encontrado: C, 47,94; H, 5,13; N, 14,53 %

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{C=O}$ 1770, 1735, 1700, 1680.

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,22 (1H, d), 0,80 (1H, d),
2,69 (5H, s), 3,30 (3H, s ancho), 4,30 (1H, d), 4,46-4,70
(2H), 5,67 (3H, s), 5,81 (1H, s), 6,13 (2H, s ancho), 6,46
10 (2H, s ancho), 7,07 (3H, s), 8,45 (3H, s), 8,58 (3H, s).

EJEMPLO 18

A una suspensión de 1,6 g del trihidrato de D(-)- α -aminobencilpenicilina en 20 ml de agua se añaden a 2-3°C
0,54 g de carbonato potásico y la mezcla resultante se
15 agita durante 3 minutos. A la mezcla se añaden gradualmente
0,81 g de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo
a dicha temperatura, durante un período de 10 minutos y la
mezcla se deja reaccionar durante 15 minutos. Después de la
reacción, se separa por filtración una ligera cantidad de
20 materia insoluble formada y el filtrado se agrega a 10 ml
de metil-n-propil-cetona. A la mezcla resultante se añaden
gota a gota 1,98 ml de HCl 2N, a 15-20°C, durante un período
de 2 minutos y la mezcla se agita a dicha temperatura duran-
te una hora para depositar cristales. Los cristales deposi-
25 tados se recogen por filtración, se lavan dos veces con 2 ml

1 de agua, después se lavan otras dos veces con 2 ml de metil-n-propil-cetona y luego se secan para obtener 1,7 g del monohidrato de D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)encilpenicilina, p.f. 152-154°C (desc.),
5 rendimiento: 80,2 %.

El producto así obtenido se neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico y después se somete a filtración y liofilización para obtener la sal sódica de dicho producto.

10

EJEMPLO 19

15

20

25

Una suspensión de 4,0 g del monohidrato del ácido 7-[D(-)- α -aminofenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en 60 ml de tetrahidrofurano que contiene un 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 mediante la adición gradual de trietilamina, agitando para formar una solución que después se enfría a 0°C. A esta solución se añaden gradualmente 2,5 g de cristales de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilo durante un periodo de 10 minutos. Durante este periodo, el pH de la solución reaccionante se mantiene a 7,5-8,0 por adición gradual de trietilamina. Posteriormente, la mezcla resultante se hace reaccionar a 0-5°C durante 15 minutos mientras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0. Después de la reacción, el líquido reaccionante se agita con 60 ml de éter dietílico y 70 ml de agua y después se separa la capa acuosa. La capa acuosa así obtenida se lava con

1 30 ml de acetato de etilo, se enfría a 0-5°C y después se
ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido
para depositar cristales blancos. Los cristales depositados
se recogen por filtración, se lavan suficientemente con agua
5 y después se secan para obtener 4,7 g de cristales blancos
de ácido 7- [D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-
amino)fenilacetamido] -3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f.
185-186°C (desc.), rendimiento: 86 %.

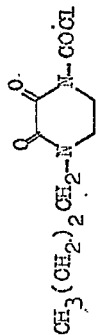
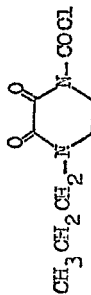
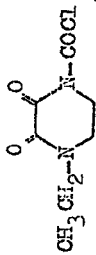
10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770-1760 (lactama), 1720-1660
(-COON<, -COOH).

RMN (d_6 -DMSO) valores τ : 0,1 (1H, d), 0,56 (1H, d),
2,62 (5H, s), 4,26-4,37 (2H, dd), 5,05 (1H, d), 6,1 (2H, s
ancho), 6,47 (2H, s ancho), 6,63 (2H, s), 7,05 (3H, s), 8,02
(3H, s).

15 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los com-
puestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XVIII para obte-
ner los respectivos compuestos de la invención descritos en
20 dicha Tabla XVIII. La estructura de cada compuesto de la in-
vención fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

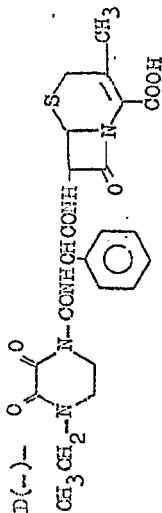
25

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

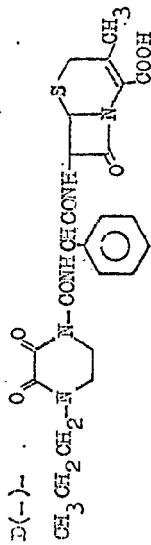


SERIA XVII

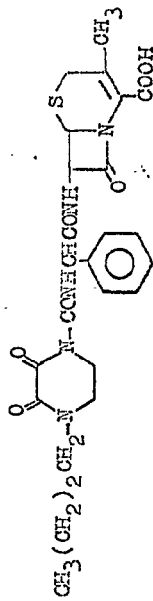
Compuesto de la invención



p.f. 168°C (desc.), rendimiento: 80 %



p.f. 160°C (desc.), rendimiento: 80,5 %



p.f. 150°C (desc.), rendimiento: 76 %

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)

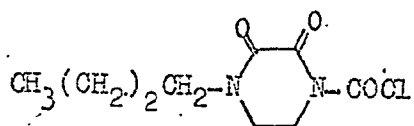
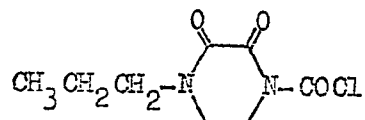
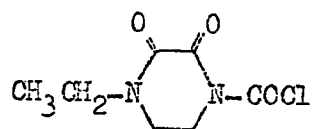
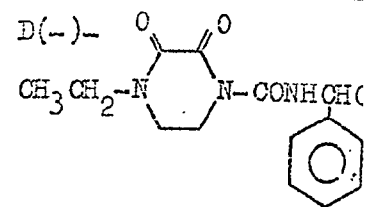
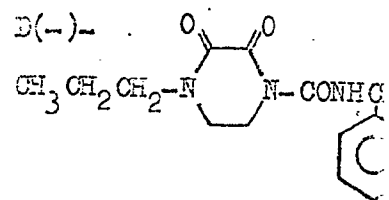


TABLA XVIII

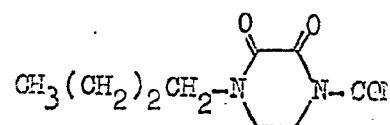
Compuesto



p.f. 168°C (desc.), re



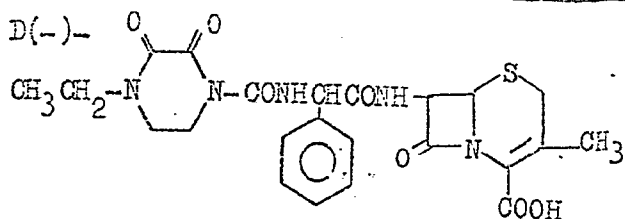
p.f. 160°C (desc.), re



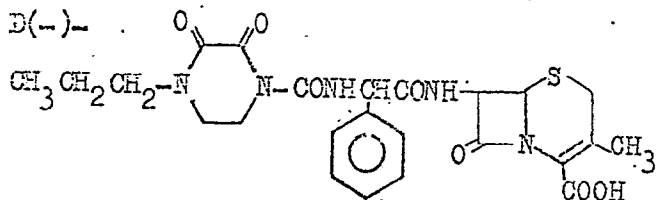
p.f. 150°C (desc.), re

FIGURA XVIII

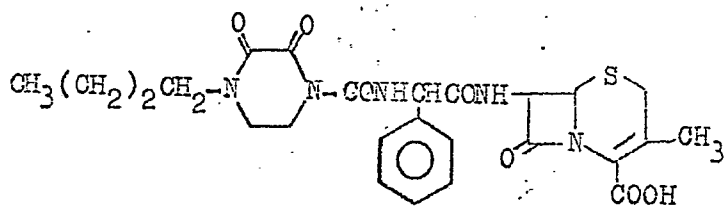
Compuesto de la invención



p.f. 168°C (desc.), rendimiento: 80 %



p.f. 160°C (desc.), rendimiento: 80,5 %



p.f. 150°C (desc.), rendimiento: 76 %

EJEMPLO 20

(1) A una solución de 0,92 g de 1-n-pentil-2,3-dioxo-
piperazina en 15 ml de dioxano anhidro se añaden 1,1 ml de
trietilamina y 1,08 g de cloruro de trimetilsililo. La mez-
cla resultante se agita a la temperatura ambiente durante
20 horas para formar hidrocioruro de trietilamina. Este hi-
drocloruro se separa por filtración y el filtrado se agrega
gota a gota, a 0-5°C, sobre una solución de 0,6 g de fonge-
no en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro. Posteriormente la
mezcla resultante se hace reaccionar a 5-10°C durante 30
minutos y después a la temperatura ambiente durante 2 horas.
Después se separa el disolvente por destilación a presión
reducida para obtener 1,21 g de cloruro de 4-n-pentil-2,3-
dioxo-1-piperazincarboxilo oleoso, amarillo pálido.

IR (película) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720-1665.

(2) Una suspensión de 1,70 g del monohidrato de ácido
7- [D(-)- α -aminofenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico en 50 ml de tetrahidrofurano conteniendo 20 % en volu-
men de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 por adición de trietilami-
na, agitando para formar una solución. Esta solución se en-
fría a 0-5°C y se añaden gota a gota a la misma 7 ml de una
solución en tetrahidrofurano anhidro de 1,21 g del cloruro
de 4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo obtenido en
(1). Durante este periodo, el pH de la solución se mantiene
a 7,5-8,0 por adición de trietilamina. Posteriormente la so-

1 lución mezclada resultante se hace reaccionar a 0-5°C duran-
te una hora y después a 5-10°C durante 2 horas mientras se
mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0. Después de la reacción,
5 el tetrahidrofurano se separa por destilación a presión re-
ducida y el residuo se disuelve en 20 ml de agua y después
se lava dos veces con 20 ml de acetato de etilo. De nuevo
se añaden a la capa acuosa 40 ml de acetato de etilo y lue-
go se ajusta a pH 1,5 mediante la adición gradual de ácido
clorhídrico diluído, enfriando con hielo. Posteriormente se
10 separa la capa de acetato de etilo, se lava con agua y des-
pués se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Después se
añaden gota a gota a dicha capa 10 ml de una solución en
acetato de etilo de 0,75 g de 2-etilhexanoato sódico, a 0-
5°C, para depositar cristales blancos. Los cristales depo-
15 sitados se recogen por filtración, se lavan con acetato de
etilo y después con éter dietílico para obtener 1,95 g de
la sal sódica del ácido 7- [D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-
piperazino-carbonilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-
4-carboxílico, p.f. 164-166°C (desc.), rendimiento: 75 %.

20 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1750 (lactama), 1720-1660 (-CON<),
1590 (-COO^{\ominus}).

25 RMN (d_6 -DMSO + D_2O) valores τ : 2,58 (5H, s), 4,33
(1H, s), 4,49 (1H, d), 5,17 (1H, d), 6,10 (2H, s ancho),
6,42-6,87 (6H, m), 8,09 (3H, s), 8,60-8,90 (6H, s ancho),
9,12 (3H, t).

1 Se repite la operación anterior a excepción de que
el cloruro de 4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilo se
sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (III) indicados en la Tabla XIX. pa-
5 ra obtener los respectivos compuestos de la invención des-
critos en dicha Tabla XIX. La estructura de cada compues-
to de la invención fué confirmada por espectroscopía IR y
RMN.

10

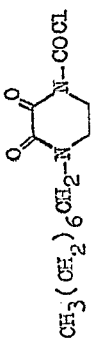
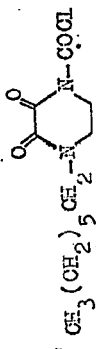
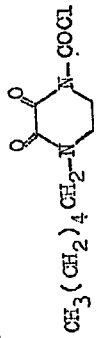
15

20

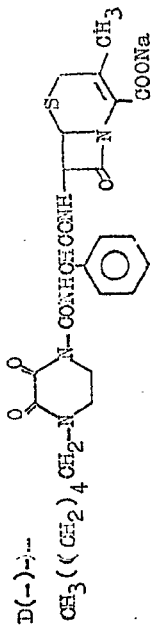
25

Tabla XIX

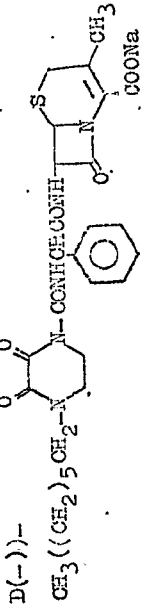
Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)



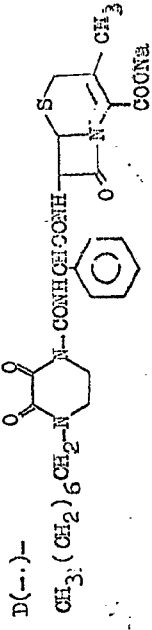
Compuesto de la invención



p.f. 160°C (desc.), rendimiento: 77,7 %



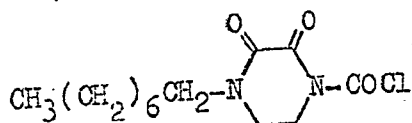
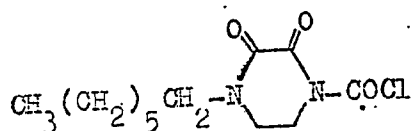
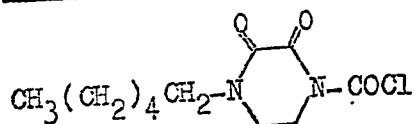
p.f. 158°C (desc.), rendimiento: 78 %



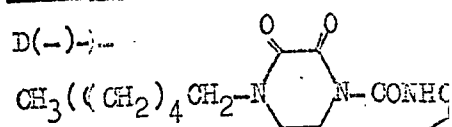
p.f. 154°C (desc.), rendimiento: 78 %

TABLA XIX

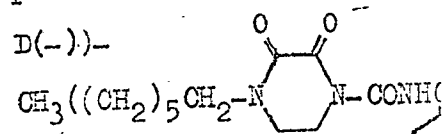
Derivado reactivo del compues
to de fórmula (III)



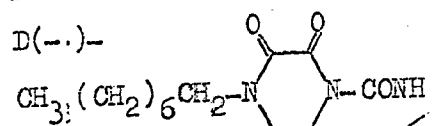
Compues



p.f.: 160°C (desc.), rendi



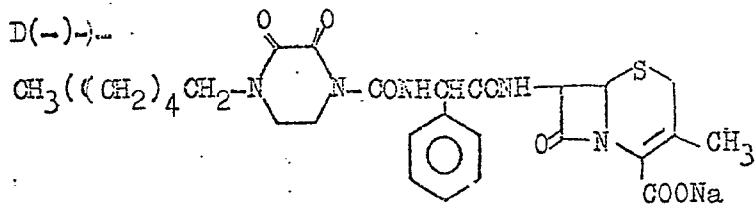
p.f.: 158°C (desc.), rend.



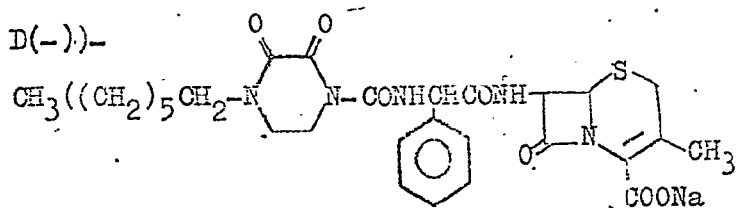
p.f. 154°C (desc.), rend

TABLA XIX

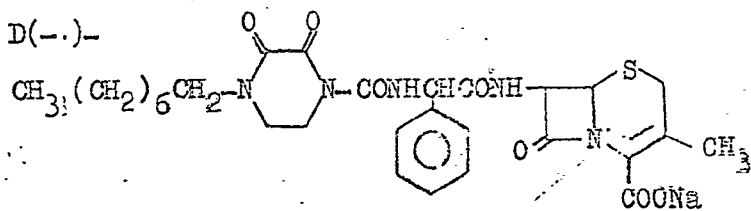
Compuesto de la invención



p.f.: 160°C (desc.), rendimiento: 77,7 %

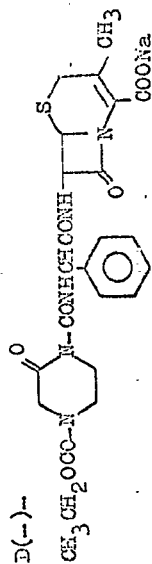
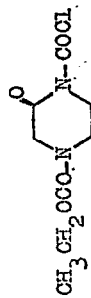


p.f.: 158°C (desc.), rendimiento: 78 %

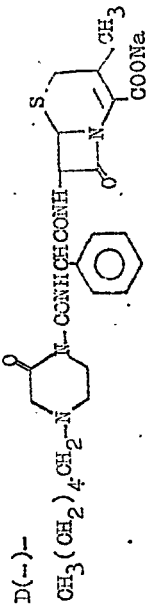


p.f.: 154°C (desc.), rendimiento: 78 %

TABLE XIX (continuación)

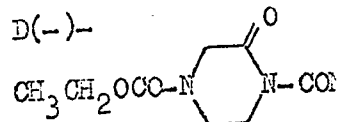
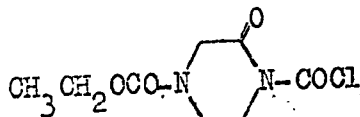


p.f. 185-188°C (desc.), rendimiento: 77 %

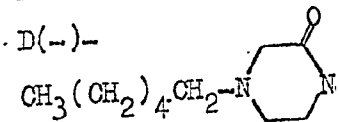
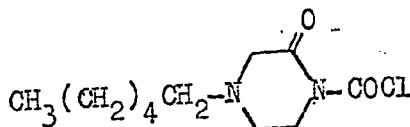


p.f. 135-137°C (desc.), rendimiento: 79,2 %

TABLA XIX (con



p.f. 185-188°C (des



p.f. 135-137°C (des

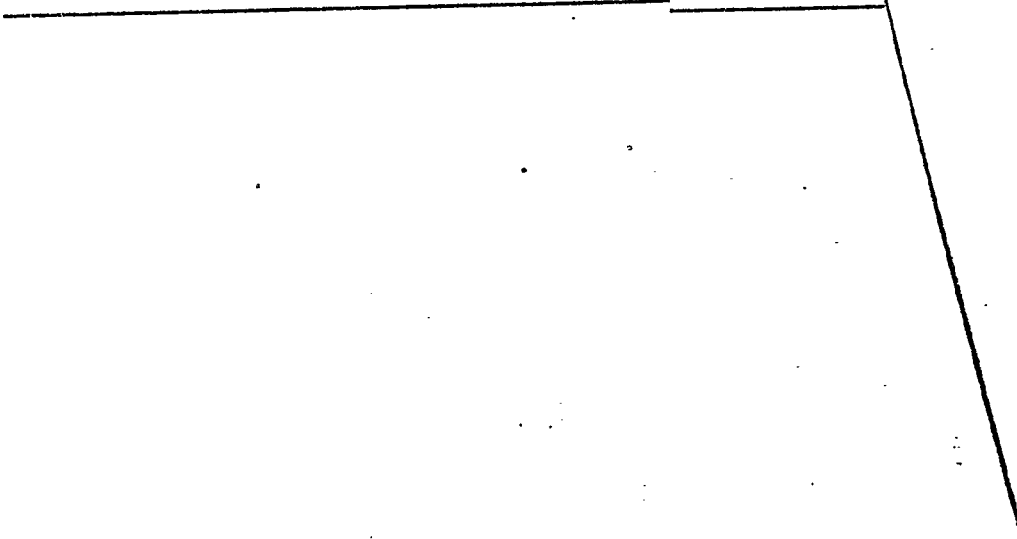
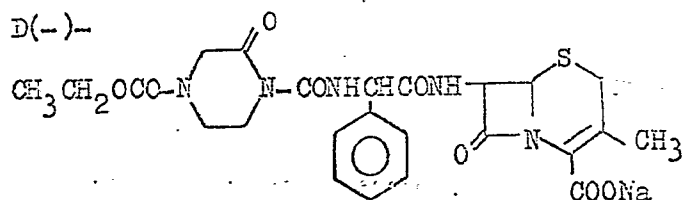
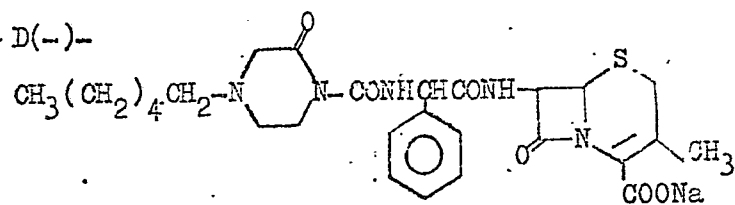


TABLA XIX (continuación)



p.f. 185-188°C (desc.), rendimiento: 77 %



p.f. 135-137°C (desc.), rendimiento: 79,2 %

EJEMPLO 21

1 Empleado 1,5 g del hidrocioruro del éster metoxi-
metílico del ácido 7- [D(-)- α -aminofenilacetamido]-3-metil-
5 Δ^3 -cefem-4-carboxílico y 0,65 g de cloruro de 4-metil-2,3-
dioxo-1-piperazinocarbonilo, se repite la operación del
Ejemplo 19 para obtener 1,6 g del éster metoximetílico del
ácido 7- [D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-
no)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f.
146-148°C (desc.), rendimiento: 86 %.

10 IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (lactama), 1710 (éster),
1680-1600 (-CON<).

EJEMPLO 22

15 A una suspensión de 0,20 g de ácido 7- [D(-)- α -amino-
fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico en
15 ml de cloroformo anhidro se añaden 0,17 ml de trietilami-
na, agitando para formar una solución que después se enfría
a 0°C. A esta solución se añaden 0,11 g de cloruro de 4-me-
til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo y la mezcla resultante
se hace reaccionar a la temperatura ambiente durante 2 horas.
20 Después de la reacción, el líquido reaccionante se evapora
a presión reducida y el residuo se disuelve en 15 ml de agua.
La solución resultante se lava con 10 ml de acetato de etilo.
De nuevo se añaden a la capa acuosa 20 ml de acetato de eti-
lo y luego se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídri-
co 2N, enfriando con hielo. Posteriormente se separa la capa

1 de acetato de etilo, se lava sucesivamente con agua y con
una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se
seca sobre sulfato magnésico. Después se separa el disolven-
te por destilación a presión reducida para obtener 0,22 g
5 de cristales blancos de ácido 7- [D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-
1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil-
 Δ^3 -cefem-4-carboxílico, p.f. 175°C (desc.), rendimiento: 76%.

IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1770 (lactama), 1720-1650 (>C=O ,
-COOH).

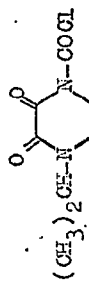
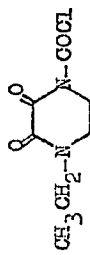
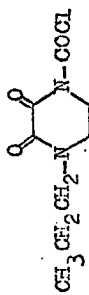
10 RMN (d_6 DMSO) valores τ : 0,23 (1H, d), 0,63 (1H, d),
2,66 (5H, s), 4,32 (1H, q), 4,43 (1H, d), 5,05 (1H, d), 5,21
(2H, q), 6,15 (2H, s ancho), 6,40 (2H, s ancho), 6,57 (2H, s
ancho), 7,0 (3H, s), 8,0 (3H, s).

15 Se repite la operación anterior a excepción de que el
cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo se susti-
tuye por cada uno de los derivados reactivos de los compues-
tos de fórmula (III) indicados en la Tabla XX para obte-
ner los respectivos compuestos de la invención descritos en
la Tabla XX. La estructura de cada compuesto de la inven-
20 ción fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

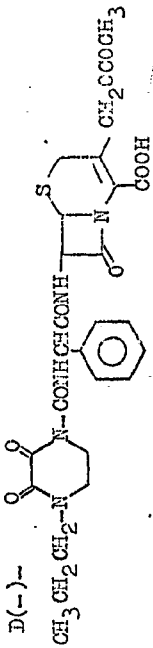
25

TABLA XX

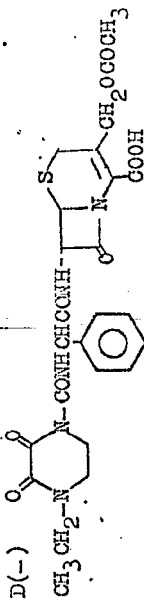
Derivado reactivo del compuesto de fórmula (III)



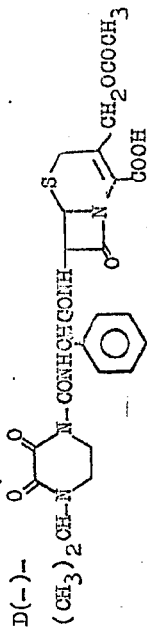
Compuesto de la invención



p.f. 150°C (desc.), rendimiento: 83,4 %



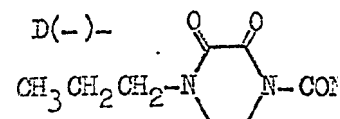
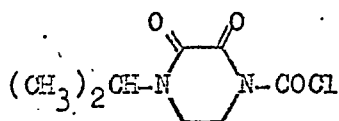
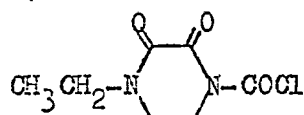
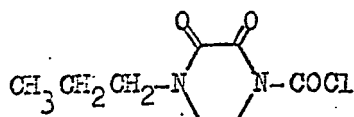
p.f. 165°C (desc.), rendimiento: 83 %



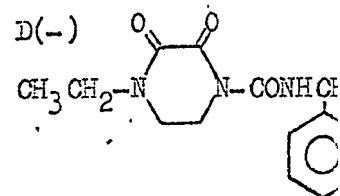
p.f. 146°C (desc.), rendimiento: 82 %

TABLA XX

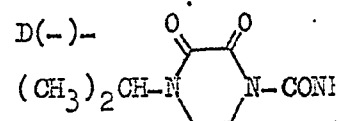
Derivado reactivo del compues-
to de fórmula (III)



p.f. 150°C (desc.),



p.f. 165°C (desc.),



p.f. 146°C (desc.),

TABLA XX

Compuesto de la invención

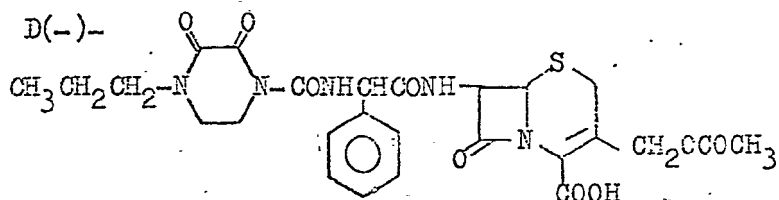
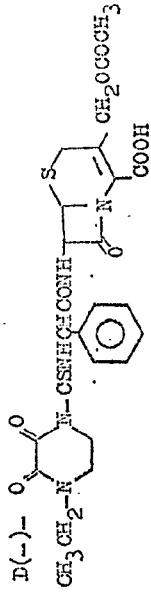
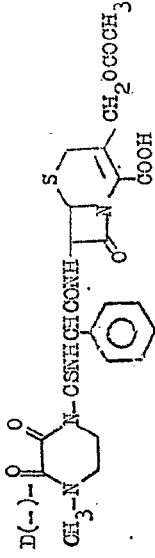


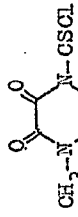
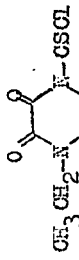
TABLA XX (continuación)



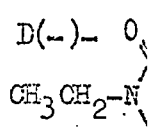
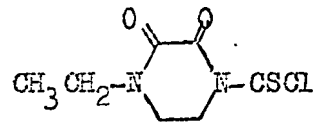
p.f. 112°C (desc.), rendimiento: 95 %



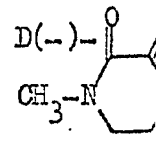
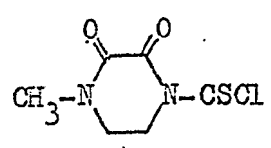
p.f. 134°C (desc.), rendimiento: 90,2 %



TABLA



p.f. 112'



p.f. 134

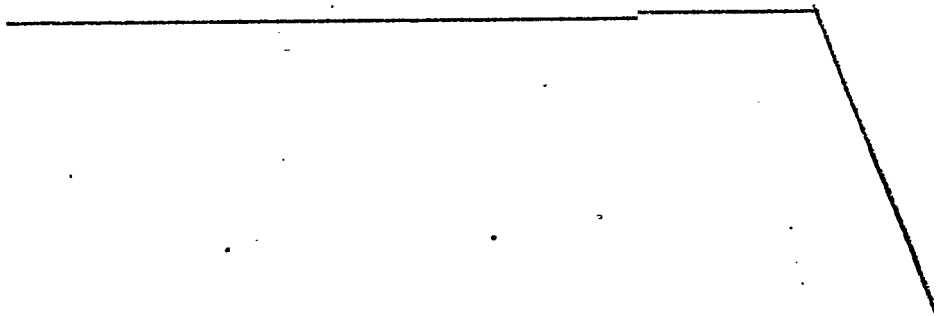
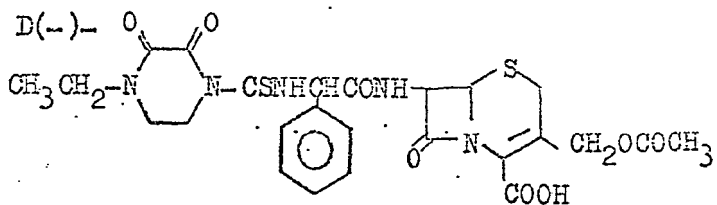
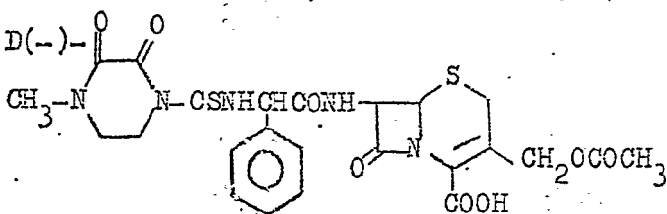


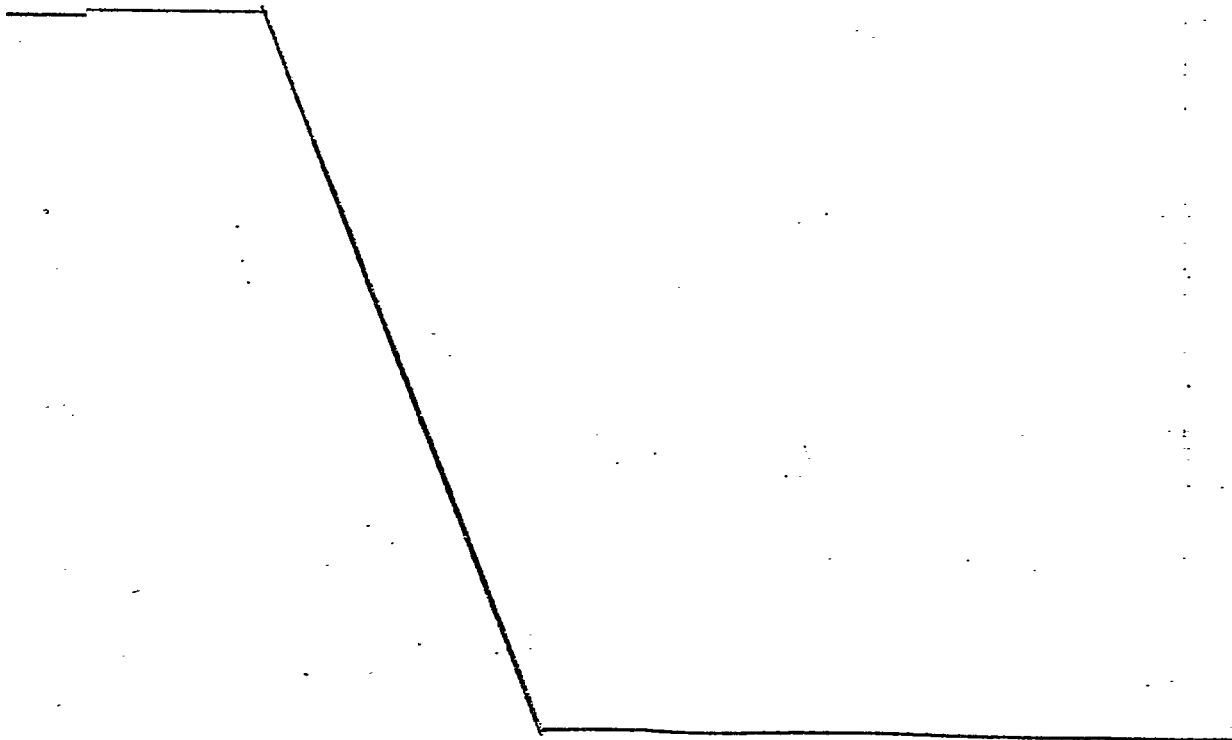
TABLA XX (continuación)



p.f. 112°C (desc.), rendimiento: 95 %



p.f. 134°C (desc.), rendimiento: 90,2 %

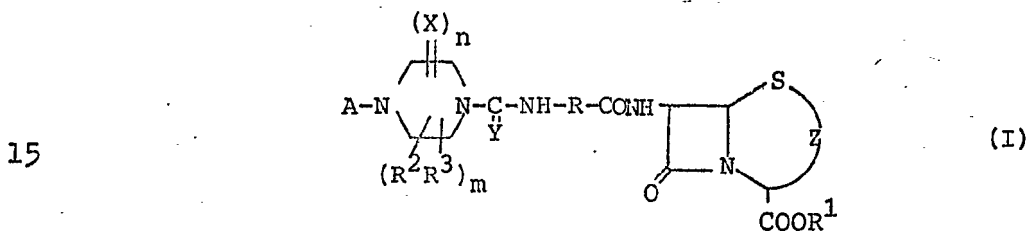


1 El ácido 7-[D(-)- α -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-
carbonilamino)fenilacetamido]-3-acetoximetil- Δ^3 -cefem-4-car-
boxílico antes citado, p.f. 175°C (desc.), se recristaliza
en acetona hidratada para obtener cristales blancos que pre-
5 sentan un punto de fusión de 198-200°C (desc.).

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la producción de nuevos
derivados de penicilina y cefalosporina representados por
la fórmula general (I):



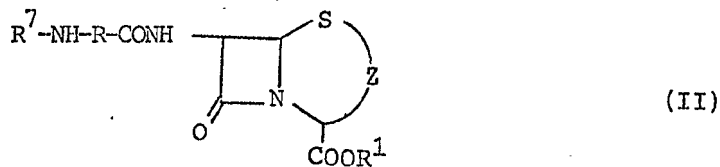
20 donde R representa un resto aminoácido; R^1 representa un
átomo de hidrógeno, un grupo de bloqueo o un catión forma-
dor de sal; n representa 1 o 2; los n radicales X represen-
tan un átomo de oxígeno y están enlazados en cualquier
combinación en las posiciones 2, 3 y 5 del anillo de piper-
zina; m representa 4-n; cada pareja de radicales R^2 y R^3
están enlazados al mismo átomo de carbono y m parejas de
25 radicales R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, re-
presentan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo

1 alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, alcoxicar-
 bonilalquilo, aciloxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo,
 cicloalquiloalquilo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbo-
 5 nilo sustituido o no sustituido; cualquier pareja de R²
 y R³ junto con un átomo de carbono común puede formar un
 anillo cicloalquílico; A representa un átomo de hidrógeno,
 o un grupo alquilo, alqueno, alquino, alcadieno, ci-
 cloalquilo, cicloalqueno, cicloalcadieno, arilo, acilo,
 aralquilo, aciloxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, acilo,
 10 aralquilo, aciloxialquilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, acilo,
 alcoxicarbonilo, cicloalquiloalquilo, ariloxicarbo-
 nilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfoni-
 lo, arilsulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acilcarbamoilo,
 alquilsulfonilcarbamoilo, arilsulfonilcarbamoilo, alcoxicar-
 15 boniltioalquilo, alcoxitiocarboniltioalquilo o heterocíclico,
 sustituido o no sustituido; Y representa un átomo de

oxígeno o azufre; y >Z representa $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{C} \\ \diagup \text{CH}_3 \end{matrix}$ o $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}-\text{CH}_2\text{R}^4 \end{matrix}$, don-
 20 de R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno,
 un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo amino, azido,
 o un grupo orgánico o inorgánico enlazado a través de
 O o S; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un
 compuesto representado por la fórmula general (II):

25

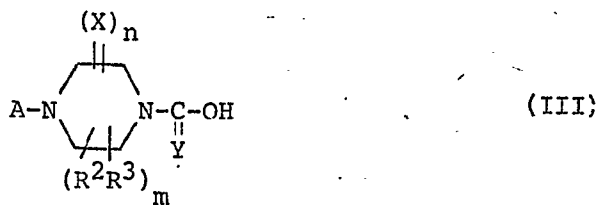
1



5

10

donde R^7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo que contiene silicio o un grupo que contiene fósforo; R , R^1 y Z son los definidos anteriormente, con un derivado reactivo en el grupo (tio)carboxilo de un compuesto representado por la fórmula general (III):



15

donde A , X , Y , R^2 , R^3 , n y m son los definidos anteriormente en disolventes inertes, en presencia o ausencia de una base y a una temperatura comprendida entre -60° y $+80^\circ C$.

20

25

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R^2 y R^3 son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, arilo, aralquilo, alcoxicarbonilo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo, sustituido o no sustituido; A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxicarbonilo, cicloalquilooxicarbonilo, ariloxi-

1 carbonilo, aralcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquil
sulfonilo, arilsulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acil-
carbamoilo, alquilsulfonilcarbamoilo o heterocíclico, sus-

5 tituido o no sustituido; y Z es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array}$.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-
de R^2 y R^3 son individualmente un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, acil-
oxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarboni-
10 lo, aralcoxicarbonilo o ariloxicarbonilo, sustituido o no
sustituido; A representa un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo, alqueno, alquino, alcadieno, cicloalquilo,
cicloalqueno, cicloalcadieno, arilo, acilo, aralquilo,
aciloxialquilo, alcoxi, cicloalquiloxi, ariloxi, alcoxicar-
15 bonilo, cicloalquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo, aralco-
xicarbonilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aril-
sulfonilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, acilcarbamoilo,
alquilsulfonilcarbamoilo o heterocíclico, sustituido o no

20 sustituido; y Z es $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH}_2 \\ | \\ =\text{C}-\text{CH}_2\text{R}^4 \end{array}$, donde R^4 es el definido en la

Reivindicación 1.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

25 de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} \text{R}^5 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{R}^6 \end{array}$, donde R^5

1 representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioal-
quilo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ re-
5 presenta un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo
de carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico,
cicloalquenílico o cicloalcadienílico; n es 1; m es 3 y
X es un átomo de oxígeno unido al átomo de carbono en la
posición 2 del anillo de piperazina.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

10 de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵
representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalqui-
15 lo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ repre-
senta un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con el átomo de
carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, ciclo-
alquenílico o cicloalcadienílico; n es 1; m es 3 y X es un
átomo de oxígeno unido al átomo de carbono en la posición
20 3 del anillo de piperazina.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

25 de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵
representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, ci-

1 cloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalqui-
lo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ repre-
senta un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con el átomo de
5 carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, ciclo-
alquenílico o cicloalcadienílico; n es 2; m es 2 y los dos
radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de
carbono en las posiciones 2 y 5 del anillo de piperazina.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

10 de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalqui-
lo o heterociclo, sustituido o no sustituido y R⁶ represen-
15 ta un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con el átomo de car-
bono común pueden formar un anillo cicloalquílico, cicloal-
quenílico o cicloalcadienílico; n es 2; m es 2 y los dos ra-
dicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de car-
bono en las posiciones 3 y 5 del anillo de piperazina.

20 8. Un procedimiento según la Reivindicación 2, don-

de R es un grupo representado por la fórmula $\begin{array}{c} R^5 \\ | \\ -C- \\ | \\ R^6 \end{array}$, donde R⁵

25 representa un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo,
cicloalcadienilo, arilo, aralquilo, ariloxi, alquiltioalqui-

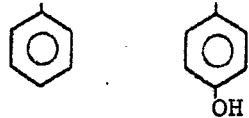
1 lo o heterocíclico, sustituido o no sustituido y R⁶ represen-
ta un átomo de hidrógeno; R⁵ y R⁶ junto con un átomo de
carbono común pueden formar un anillo cicloalquílico, ciclo-
alquenílico o cicloalcadienílico; n es 2; m es 2 y los dos
5 radicales X son átomos de oxígeno unidos a los átomos de
carbono en las posiciones 2 y 3 del anillo de piperazina.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 3, don-
de R es $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{R}^5 \end{array}$, donde R⁵ es el definido en la Reivindicación 4;
10 n es 2; m es 2 y los dos radicales X son átomos de oxígeno
unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del
anillo de piperazina.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde
A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquénilo,
15 arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R² y R³
son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de A es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquénilo,
arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido y R² y R³
20 son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

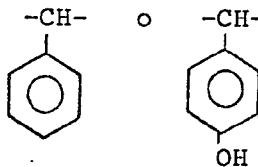
12. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de R es $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ o $\begin{array}{c} | \\ -\text{CH}- \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4\text{OH} \end{array}$; cada pareja de grupos R² y



25 R³, que pueden ser iguales o diferentes, son individualmente

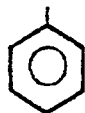
1 un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un grupo metilo o etilo y R^1 es un átomo de hidrógeno o un catión capaz de formar una sal no tóxica.

5 13. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde R es -CH- o -CH- ; cada pareja de grupos R^2 y



10 R^3 , que pueden ser iguales o diferentes, son individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un grupo metilo o etilo; R^1 es un átomo de hidrógeno o un catión capaz de formar una sal no tóxica y R^4 es un grupo acetoxi, 5-(2-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio, 5-(1,3,4-tiadiazolil)tio, 2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tio, 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio o 5-(1,2,3,4-tetrazolil)tio.

15 14. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde R es -CH- ; R^2 y R^3 son individualmente un átomo de



20 hidrógeno; A es un grupo etilo y R^1 es un átomo de hidrógeno o un metal alcalino.

15. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde R^7 es un átomo de hidrógeno.

25 16. Un procedimiento según la Reivindicación 9, donde R^7 es un átomo de hidrógeno.

1 17. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de R^1 está seleccionado entre el grupo formado por grupos
formadores de éster susceptibles de ser separados por reduc-
ción catalítica, reducción química o tratamiento en condi-
5 ciones suaves y grupos formadores de éster susceptibles de
ser fácilmente separados por la acción de los enzimas en un
organismo vivo.

10 18. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de R^1 está seleccionado entre el grupo formado por grupos
formadores de éster susceptibles de ser separados por reduc-
ción catalítica, reducción química o tratamiento en condicio-
nes suaves y grupos formadores de éster susceptibles de ser
fácilmente separados por la acción de los enzimas en un orga-
nismo vivo.

15 19. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de por lo menos uno de los grupos R^1 y R^7 es un grupo que
contiene silicio o un grupo que contiene fósforo.

20 20. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de por lo menos uno de los grupos R^1 y R^7 es un grupo que
contiene silicio o un grupo que contiene fósforo.

21. Un procedimiento según la Reivindicación 8, don-
de el derivado reactivo del grupo (tio)carboxilo de un com-
puesto de fórmula (III) es un haluro de ácido.

25 22. Un procedimiento según la Reivindicación 9, don-
de el derivado reactivo del grupo (tio)carboxilo de un com-

1

puesto de fórmula (III) es un haluro de ácido.

5

23. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE NUEVOS DERIVADOS DE PENICILINA Y CEFALOSPORINA.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento setenta y nueve páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 30 abril 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25