

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ES	(11) NUMERO	A 1
	(21) 439.134	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	4.7.75	

P.- 60.614

PATENTE DE INVENCION

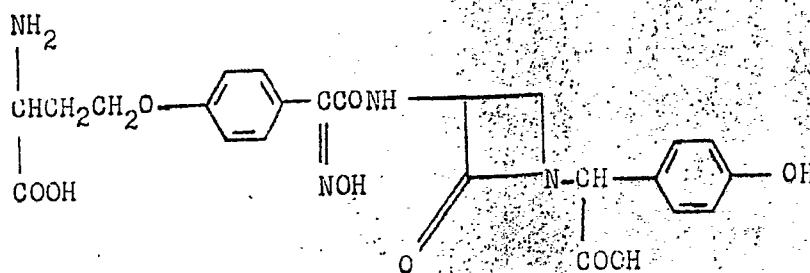
(10) NUMERO DE PATENTE	(32) FECHA	(33) PAIS
77091/74	4.7.74	Japón
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZETIDINONA"		
(71) SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome, Doshomachi, Higashi-ku, Osaka-shi, Japón		
(72) INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Yoshihisa Saito, Masashi Hashimoto, Tsutomu Teraji, Takao Takaya, Tadaaki Komori, Osamu Nakaguti, Teruo Oku, Youichi Shiokawa, Keiji Hemmi e Hisashi Takasugi		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN:

La presente invención está basada en el éxito de la identificación de la estructura química de la sustancia FR-1923. A saber, la sustancia FR-1923 es un antibiótico conocido aislado a partir del caldo de fermentación de una cepa del género Nocardia depositada con la Colección de Cultivos de Tipo Americano bajo la designación ATCC N° 21806, cuyos detalles se describen, por ejemplo, en la Memoria Descriptiva de la Patente Alemana N° 2.242.699.

En dicha bibliografía anterior, la sustancia FR-1923 está definida por las diversas propiedades físico-químicas, sin descripción alguna de su estructura química.

Como resultado de investigaciones extensas, los autores de la presente invención han alcanzado éxito en la identificación de la estructura química de la sustancia FR-1923, y en la asignación de la estructura química y el nombre siguientes a dicha sustancia:



Sustancia FR-1923

1-( $\alpha$ -Carboxi-4-hidroxibencil)-3- $\frac{1}{2}$ -{4-(3-amino-3-carboxipropoxi)fenil}-2-hidroxiimino-acetamido $\frac{1}{2}$ -2-azetidinona.

5 El nuevo descubrimiento y el conocimiento arriba indicados, dieron a los autores de la presente invención la posibilidad de estudiar algunas modificaciones químicas de la sustancia FR-1923 por primera vez. Después, sobre la base de tales hechos, los inventores han llevado a cabo un estudio de dicha modificación, como consecuencia de lo cual acaban de lograr el éxito en la síntesis de un gran número de compuesto modificados nuevos y excepcionales derivados de la sustancia FR-1923 y de los compuestos afines a la misma.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS DE LA INVENCION:

20 La presente invención se refiere a derivados de azetidinona. Más particularmente, la misma se refiere a nuevos derivados de azetidinona que tienen actividades antimicrobianas, y a procedimientos para la preparación de los mismos.

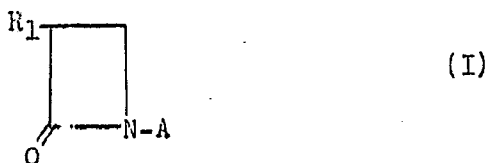
25 De acuerdo con ello, es un objeto de la presente invención proporcionar derivados de azetidi-

nona que tienen actividades antimicrobianas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparación de los derivados de azetidiona.

5 Los derivados de azetidiona de la presente invención comprenden una estructura química nueva y original que nunca ha sido esperada por los expertos en la técnica.

10 Los derivados de azetidiona de la presente invención se representan por la fórmula general siguiente (I)



15

en la que  $R_1$  es acilamino,  
A es hidrógeno,

20 -- un resto de un hidrocarburo alifático normal saturado o insaturado que está sustituido por al menos un sustituyente comprendido entre carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y amino,

25 -- un resto de hidrocarburo alifático ramificado saturado que está sustituido por al menos un sustituyente comprendido entre carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y/o amino,



pendiente a  $R_1$  puede incluir un acilo alifático, un acilo aromático, un acilo heterocíclico y un acilo alifático cuyo resto alifático está sustituido por un grupo aromático o un grupo heterocíclico. Ejemplos de tales grupos acilo se ilustran a continuación.

5

Un resto alifático en dicho acilo alifático puede incluir un resto de hidrocarburo acíclico o cíclico, saturado o insaturado, en el que el resto de hidrocarburo acíclico puede estar ramificado y parcialmente ciclado. Ejemplos adecuados de dicho resto de hidrocarburo acíclico o alicíclico (al que se hace referencia

10

15

20

26

30.9.76

de aquí en adelante como resto de hidrocarburo alifático) se mencionan de un modo más concreto como sigue:

- 5
- alcoholo (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, pentilo, neopentilo, octilo, undecilo, tridecilo, pentadecilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, bornanilo, etc.);
  - alqueno (p. ej., vinilo, propeno, isopropeno, 3-metilbuteno, buteno, 2-metilpropeno, penteno, octadeceno, 3-ciclohexenilmetilo, etc.);
  - 10 -- alquino (p. ej., etino, 2-propino, etc.);
  - cicloalcoholo (p. ej., ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, indanilo, bornilo, adamantilo, etc.); y
  - cicloalqueno (p. ej., 1-ciclopenten-1-ilo, 2-ciclopenten-1-ilo, 3-ciclohexen-1-ilo, borneno, etc.).

15 Un grupo aromático adecuado en dicho acilo aromático puede incluir arilo tal como fenilo, toliilo, naftilo y similares.

20 Un grupo heterocíclico en dicho acilo heterocíclico puede incluir un grupo heterocíclico monocíclico o policíclico que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre, nitrógeno y similares. Ejemplos adecuados de dicho grupo heterocíclico se mencionan de un modo más concreto como sigue:

- 25 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de azufre (p.

- ej., tienilo, dihidrotiopiranilo, etc.);
- 5 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno (p. ej., oxiranilo, furilo, dihidrofurilo, piranilo, dihidro piranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, etc.);
- 10 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., aziridinilo, azetidinilo, pirrolilo, 2- ó 3H-pirrolilo, 2- ó 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piperidinilo, piridazinilo, tetrazolilo, etc.);
- 15 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., oxazolilo, isoxazolilo, oxaziazolilo, sidnonilo, etc.);
- 20 -- un grupo heterocíclico monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, etc.);
- 25 -- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de azufre (p. ej., un grupo heterocíclico condensado con benceno tal como benzotienilo, benzotiopiranilo, etc.);

-- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo, quinazolilo, 1 ó 2H-indazolilo, 1 ó 2H-benzotriazolilo, purinilo, carbazolilo, etc.);

-- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de oxígeno y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej. benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); y

-- un grupo heterocíclico policíclico que contiene al menos un átomo de azufre y al menos un átomo de nitrógeno (p. ej., benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.).

Debe entenderse que un resto alifático en dicho acilo alifático cuyo resto alifático está sustituido por un grupo aromático o un grupo heterocíclico, tiene el mismo significado que se ha definido en la explicación anterior del resto alifático en el acilo alifático, e incluye los mismos ejemplos adecuados de aquél que se han indicado de modo más concreto arriba. Y del mismo modo, debe entenderse que cada uno del grupo aromático y un grupo heterocíclico tienen también el mismo significado que se ha definido en la explicación dada arriba del grupo aromático en el acilo aromático y del grupo

heterocíclico en el acilo heterocíclico análogamente, e incluyen los mismos ejemplos adecuados de aquéllos que se han indicado de un modo más concreto arriba, respectivamente.

5 El átomo de carbono opcional del acilo alifático tal como se ha definido arriba, puede estar reemplazado y/o interrumpido por uno o más radicales seleccionados a partir de un radical aromático divalente, un radical heterocíclico divalente, -O-, -N=, -S-,  
10 -SO-, -SO<sub>2</sub>-, y -NH- cuyo átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o arilo.

Todos y cada uno de entre el resto alifático, el grupo aromático y el grupo heterocíclico en el acilamino alifático, el acilamino aromático, el acilamino heterocíclico y el acilamino alifático cuyo resto alifático está sustituido por un grupo aromático o un  
15 grupo heterocíclico como se han definido arriba, pueden estar sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro, amino, carboxi, carboxi esterificado, hidroxilo, -N<sub>3</sub>, -CN, -NHNH<sub>2</sub>,  
20 =O, =NH, =S, sulfo y =NOH cuyo átomo de hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o aralcoholo, y dicho grupo heterocíclico en el grupo acilamino que antecede puede estar sustituido opcionalmente por alcoholo y por un grupo  
25 aromático.

Ejemplos particularmente adecuados del acilamino antes mencionado para  $R_1$  se pueden ilustrar como sigue:

- 5 -- alcanoilamino;
- alquenoilamino;
- aroilamino;
- carbonilamino heterocíclico;
- alcanoilamino sustituido por arilo o un grupo heterocíclico;
- 10 -- alquenoilamino sustituido por arilo o un grupo heterocíclico;
- alcanoil o alquenoil-amino, cuya(s) cadena(s) de carbono opcional(es) está(n) interrumpida(s) por un radical aromático divalente y/o un radical heterocíclico divalente;
- 15 -- alcanoil o alquenoil-amino, sustituido por arilo y/o por un grupo heterocíclico, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de hidrocarburo acíclico están interrumpidas por un radical aromático divalente y/o un radical heterocíclico divalente;
- 20 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo y/o un grupo heterocíclico, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de hidrocarburo acíclico están interrumpidas por uno o más radicales seleccionados de entre -O-, -N=,
- 25

-S-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, y -NH- cuyo átomo de hidrógeno



puede estar reemplazado por alcoholo o arilo;

5 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo  
y/o por un grupo heterocíclico, en el que una o va-  
rias cadenas de carbono opcionales del resto de hi-  
drocarburo acíclico están interrumpidas por un ra-  
dical aromático y/o por un radical heterocíclico  
divalente, y adicionalmente están interrumpidas  
10 por uno o más radicales seleccionados de entre  
-O-, -N=, -S-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, y -NH- cuyo átomo de



hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o  
arilo;

15 -- alcanoil o alquenoil-amino cuya cadena de carbono  
opcional está interrumpida por uno o más radicales  
seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, -S-, -SO<sub>2</sub>-,



20 y -NH- cuyo átomo de hidrógeno puede estar reem-  
plazado por alcoholo o arilo;

-- alcanoil o alquenoil-amino cuya cadena de carbono  
opcional está interrumpida por un radical aromático  
divalente y/o un radical heterocíclico divalente  
y está interrumpida adicionalmente por uno o más  
25 radicales seleccionados de entre -O-, -N=, -S-,

-S-, -SO<sub>2</sub>-, y -NH- cuyo átomo de hidrógeno puede  
↓  
O

estar reemplazado por alcoholo o arilo;

5 -- aroilamino o carbonilamino heterocíclico, en el que  
el enlace entre el anillo y el carbonilo está inte-  
rrumplido por uno o más radicales seleccionados de entre  
-O-, -N=, -S-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, y -NH-, cuyo átomo de  
↓  
O

10 hidrógeno puede estar reemplazado por alcoholo o  
arilo;

-- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por ciclo  
alcoholo, arilo y/o un grupo heterocíclico, en el  
que el enlace entre tal anillo y el resto de hidro-  
carburo acíclico está interrumpido por uno o más  
15 radicales seleccionados de entre -O-, -N=, -S-,  
-S-, SO<sub>2</sub>, y -NH-, cuyo átomo de hidrógeno puede es  
↓  
O  
tar reemplazado por alcoholo o arilo;

20 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por cicloal-  
coholo, arilo y/o un grupo heterocíclico, en el  
que tanto el enlace entre el anillo y el resto de  
hidrocarburo acíclico como una cadena de carbono  
opcional del resto de hidrocarburo acíclico están  
interrumpidos por un radical aromático divalente  
25 y/o por un radical heterocíclico divalente, y/o

por uno o más radicales seleccionados de entre -O-,  
-N=, -S-,  $\begin{matrix} \text{-S-} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}$ , -SO<sub>2</sub>- y -NH-, cuyo átomo de hidró

geno puede estar reemplazado por alcoholo o arilo;

5 -- aroilamino o carbonilamino heterocíclico en el que  
el enlace entre el anillo y el carbonilo está in-  
terrumpido por uno o más radicales aromáticos diva-  
lentes y/o radicales heterocíclicos divalentes;

10 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo  
y/o por un grupo heterocíclico, en el que el en-  
lace entre el anillo y el resto de hidrocarburo  
acíclico está interrumpido por un radical aromáti-  
co divalente y/o por un radical heterocíclico di-  
valente, y adicionalmente uno o más radicales se-  
15 leccionados de entre -O-, -N=, -S-,  $\begin{matrix} \text{-S-} \\ \downarrow \\ \text{O} \end{matrix}$ , -SO<sub>2</sub>- y

-NH-, cuyo átomo de hidrógeno puede estar reempla-  
zado por alcoholo o arilo, y

20 -- alcanoil o alquenoil-amino sustituido por arilo  
y/o por un grupo heterocíclico, en el que el en-  
lace entre el anillo y el resto de hidrocarburo  
acíclico está interrumpido por uno o más radicales  
aromáticos divalentes y/o radicales heterocíclicos  
divalentes.

25 -- Un átomo de carbono opcional del grupo acilami

no arriba definido puede estar sustituido por uno o más  
sustituyentes seleccionados de entre halógeno, nitro,  
amino, carboxi, carboxi esterificado, hidroxilo,  $-N_3$ ,  $-CN$ ,  
5  $-NHNH_2$ ,  $=O$ ,  $=NH$ ,  $=S$ , sulfo  $=NOH$  cuyo átomo de hidrógeno  
puede estar reemplazado por alcoholilo o aralcoholilo, y el  
grupo heterocíclico en el grupo acilamino anterior puede  
estar sustituido opcionalmente por alcoholilo.

Ejemplos más particularmente adecuados del  
grupo acilamino representado por  $R_1$  pueden ilustrarse co-  
10 mo sigue:

- alcanoilamino, en el que una cadena de carbono op-  
cional está interrumpida por un grupo fenileno y  
adicionalmente átomos de carbono opcionales están  
sustituidos por un halógeno y por un grupo oxo;
- 15 -- fenilalcanoilamino, en el que un átomo de carbono  
opcional puede estar sustituido por un sustituyente  
seleccionado de entre amino, carboxi, carboxi este-  
rificado, hidroxilo, halógeno, nitro, sulfo, oxo,  
hidroxiimino y benciloxiimino;
- 20 -- naftilalcanoilamino;
- dihidropiranylalcanoilamino, en el que un átomo  
de carbono opcional está sustituido por un grupo  
hidroxilo;
- morfolinoalcanoilamino;
- 25 -- tienilalcanoilamino en el que un átomo de carbono



- rrumpidas por uno o dos radicales divalentes se  
leccionados de entre -O-, -S- y -NH-, y adicional  
mente uno o varios átomos de carbono opcionales  
del grupo así definido están sustituidos por uno  
5 a cuatro sustituyentes seleccionados de entre amino,  
carboxi, halógeno y oxo;
- dihidropiranylalcanoilamino, en el que una cadena  
de carbono opcional del resto de alcano está inte-  
rrumpida por -NH- y un átomo de carbono opcional  
10 del grupo así definido está sustituido por halóge  
no;
- difenylalcanoilamino, en el que una o varias ca-  
denas de carbono opcionales del resto de alcano  
están interrumpidas por uno a tres radicales di-  
15 valentes seleccionados de entre -O-, -N=, y -NH-,  
y adicionalmente uno o varios átomos de carbono  
opcionales del grupo así definido pueden estar  
sustituidos por uno o dos sustituyentes selec-  
cionados de entre carboxi, hidroxil y oxo;
- 20 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y tienilo, en  
el que una o varias cadenas de carbono opcionales  
del resto de alcano están interrumpidas por uno  
o dos radicales divalentes seleccionados de entre  
-O-, -N= y -NH-, y adicionalmente uno o varios  
25 átomos de carbono opcionales del grupo así definido

pueden estar sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados de entre amino, halógeno, oxo y tioxo;

- 5 -- alcanoilamino sustituido por fenilo e indolilo, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo -O- y un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 10 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y benzo(d)isoxazolilo, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo -O- y un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 15 -- fenilalcanoilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre fenileno, 2-oxo-azetidín-1,3-diílo, 1,3,4-tiadiazol-1,5-diílo, y 1,3-oxazolidín-3,4-diílo, y uno a cuatro radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, -NH- y -N-<sub>CH<sub>3</sub></sub>, y adicionalmente uno o varios átomos opcionales del grupo así definido pueden estar sustitui
- 20
- 25

dos por uno a seis sustituyentes seleccionados de entre amino, halógeno, hidroxí, carboxi esterificado, oxo, hidroxíimino, benciloxíimino e hidrazino;

- 5 -- tienilalcanoilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo fenileno, y dos radicales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por carboxi, oxo e hidroxíimino;
- 10 -- benzo(c)pirrolidinilalcanoilamino, en el que una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo fenileno y un grupo -O-, y adicionalmente átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por cuatro sustituyentes seleccionados de entre amino, carboxi, hidroxí, carboxi esterificado, oxo, hidroxíimino y metoxíimino;
- 15 -- difenilalcanoilamino, en el que las cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo fenileno, un grupo -O- y un grupo -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por dos a cuatro sustituyentes
- 20
- 25

yentes seleccionados de entre amino, halógeno, nitro, oxo e hidroxiiimino;

5

-- alcanoilamino sustituido por fenilo y furilo, en el que cadenas de carbono opcionales del resto de alcanos están interrumpidas por un grupo fenileno, un grupo -NH- y un grupo -O-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por tres sustituyentes seleccionados de entre halógeno y oxo;

10

-- alcanoilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales están interrumpidas por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH-, -SO<sub>2</sub>- y -N-, y adicionalmente uno o varios áto

15



mos de carbono opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a dos sustituyentes seleccionados de entre amino, azido, carboxi, hidroxilo, oxo, tioxo y =NH;

20

-- alquenoilamino, cuya cadena de carbono opcional está interrumpida por un grupo -S-;

25

-- alcanoilamino, en el que una o varias cadenas de carbono opcionales están interrumpidas por uno o dos grupos fenileno y uno a cinco radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -N=, -S-, -NH- y

-N- , y adicionalmente uno o varios átomos de  
|  
CH<sub>3</sub>

5 carbonos opcionales del grupo así definido pueden estar sustituidos por uno a siete sustituyentes seleccionados de entre amino, carboxi, hidroxii, halógeno, azido, sulfo, carboxi esterificado, oxo, tico, hidroxiiimino y metoxiiimino;

10 -- alcanoilamino, en el que una cadena de carbono opcional está interrumpida por un 1,3,4-tiadiazol-2,5-diilo y uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -S- y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno o seis sustituyentes seleccionados de entre amino, hidroxii  
15 y oxo;

20 -- alquenoilamino, en el que una cadena de carbono opcional está interrumpida por un grupo fenileno y uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno o tres sustituyentes seleccionados de entre carboxii, carboxii esterificado, nitro, oxo e hidroxiiimino;

25 -- 1,2-oxazolidinilcarbonilamino, en el que el enlace entre el grupo 1,2-oxazolidinilo y el grupo carbonilo

está interrumpido por -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

5 -- biciclo(2,2,1)heptilalcanoilamino, en el que el enlace entre el biciclo(2,2,1)-heptilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del anillo de biciclo(2,?,1)heptano están sustituidos por tres grupos alcohol;

10 -- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH- y -SO<sub>2</sub>-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido puede estar sustituido por un sustituyente seleccionado de entre halógeno y nitro;

15 -- naftilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre -O- y -NH-;

20 -- piridilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo piridilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-;

25 -- 1,3,4-tiadiazolilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo 1,3,4-tiadiazolilo y el resto de al-

- cano está interrumpido por un grupo -S-;
- 5 -- 1H-1,2,3-benzotriazolilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo 1H-1,2,3-benzotriazolilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-;
- 10 -- piridil-1-óxido-alcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo piridil-1-óxido y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S-;
- 15 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el fenilo uno o dos y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH- y -SO<sub>2</sub>-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre nitro, carboxi, halógeno, hidroxilo y oxo;
- 20 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y naftilo, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-;
- 25 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y pirimidinilo, en el que el enlace entre el grupo pirimidinilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por un grupo amino y un grupo hidroxilo;

5

-- alcanoilamino sustituido por biciclo(2,2,1)heptilo y fenilo, en el que el enlace entre el grupo biciclo(2,2,1)heptilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O-, y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del resto de alcano está sustituido por un grupo oxo y átomos de carbono opcionales del anillo de biciclo(2,2,1)heptano están sustituidos por tres grupos alcoholo;

10

-- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre uno de los grupos difenilo y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -NH-, -S-, -S-

15



y -N- y una cadena de carbono opcional del resto



de alcano está interrumpida por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -NH- y -S-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno a tres sustituyentes seleccionados de entre carboxi, carboxi esterificado, halógeno, nitro y oxo;

20

25

-- alcanoilamino sustituido por 9H-purinilo y fenilo,

en el que el enlace entre el grupo 9H-purinilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y

5  
adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

-- alcanoiilamino sustituido por fenilo y tienilo, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre -O- y -NH- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido

10  
están sustituidos por tres sustituyentes seleccionados de entre carboxi esterificado, halógeno, nitro y oxo;

-- alcanoiilamino sustituido por fenilo y piridil-1-óxido, en el que el enlace entre el grupo piridil-1-óxido y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por

15  
20  
25  
oxo;

5

-- alcanoilamino sustituido por naftilo y fenilo, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre -O- y -NH-, y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -S-, -NH- y -S-, y adicionalmente un átomo de carbono



10

opcional del grupo así definido está sustituido por oxo;

15

-- alcanoilamino sustituido por fenilo y pirimidinilo, en el que el enlace entre el grupo pirimidinilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -S- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo oxo;

20

25

-- trifenilalcanoilamino, en el que el enlace entre los fenilos uno o dos y el resto de alcano está interrumpido por uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está

interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente uno o varios átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de entre halógeno y oxo;

5

-- alcanoilamino sustituido por naftilo y difenilo, en el que el enlace entre el grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por oxo;

10

-- alcanoilamino sustituido por dinaftilo y fenilo, en el que el enlace entre los dos grupos naftilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por oxo;

15

20

-- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el resto fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre -O-, -NH- y -S- y cadenas de carbono opcionales del resto de alcano están interrumpi-

25

3-7-75

-27-

- 5                    das por un grupo fenileno y uno a tres radicales  
                      divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y  
                      adicionalmente uno o varios átomos de carbono op-  
                      cionales del grupo así definido están sustituidos  
                      por uno a cinco sustituyentes seleccionados de en-  
                      tre carboxi, carboxi esterificado, halógeno, nitro,  
                      oxo, tioxo e hidroxiiimino;
- 10                    -- naftilalcanoilamino, en el que el enlace entre el  
                      grupo naftilo y el resto de alcano está interrumpido  
                      por un grupo -NH- y cadenas de carbono opcio-  
                      nales del resto de alcano están interrumpidas por  
                      un grupo fenileno y tres radicales divalentes se-  
                      leccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente  
                      átomos de carbono opcionales del grupo así definido  
15                    están sustituidos por un grupo carboxi, un grupo oxo  
                      y un grupo tioxo;
- 20                    -- alcanoilamino sustituido por piridilo y fenilo, en  
                      el que el enlace entre el grupo piridilo y el resto  
                      de alcano está interrumpido por un grupo -S- y las  
                      cadenas de carbono opcionales del resto de alcano  
                      están interrumpidas por dos grupos fenileno y tres  
                      radicales divalentes seleccionados de entre -O- y  
                      -NH-, y adicionalmente átomos de carbono opciona-  
                      les del grupo así definido están sustituidos por  
25                    cuatro sustituyentes seleccionados de entre halóge

no y oxo;

5 -- alcanoilamino sustituido por fenilo y benzo(c)pi  
rrolidinilo, en el que el enlace entre el grupo  
fenilo y el resto de alcano está interrumpido  
por un grupo -NH- y una o varias cadenas de car-  
bono opcionales del resto de alcano están inte-  
rrumpidas por un grupo fenileno y un grupo -O-,  
y adicionalmente átomos de carbono opcionales  
del grupo así definido están sustituidos por  
10 cinco sustituyentes seleccionados de entre carboxi,  
carboxi esterificado, nitro y oxo;

15 -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre  
los fenilos uno o dos y el resto de alcano está  
interrumpido por uno o dos grupos -NH- y una o  
varias cadenas de carbono opcionales del resto  
de alcano están interrumpidas por un grupo fenile-  
no y uno a tres radicales divalentes selecciona-  
dos de entre -O- y -NH-, y adicionalmente uno o  
varios átomos de carbono opcionales del grupo  
20 así definido están sustituidos por uno a cinco  
sustituyentes seleccionados de entre carboxi,  
nitro, carboxi esterificado, oxo y tioxo;

25 -- dinaftilalcanoilamino, en el que enlaces entre  
los dos grupos naftilo y el resto de alcano están  
interrumpidos por un grupo -NH- y cadenas de car

- boño opcionales del resto de alcano están interrumpidas por un grupo fenileno y tres radicales divalentes seleccionados de entre -O- y -NH-, y adicionalmente átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por tres sustituyentes seleccionados de entre carboxi y tioxo;
- 5
- alcanoilamino sustituido por fenilo y tienilo, en el que el enlace entre el grupo tienilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo tetrazol-1,5-difilo y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un radical -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 10
- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo -O- y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente los átomos de carbono opcionales del grupo así definido están sustituidos por un halógeno, un grupo nitro y un grupo oxo;
- 15
- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo fenileno y un grupo -O- y una
- 20
- 25

- cadena de carbono opcional del resto de alcano está inte  
rrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un  
átomo de carbono opcional del grupo así definido  
está sustituido por un grupo oxo;
5. -- difenilalcanoilamino, en el que el enlace entre  
el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un grupo isoxazol-3,4-difilo que está sustituido por un grupo alcoholo y una cadena de carbono opcional del resto de alcano está interrumpida por un grupo -NH-, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;
- 10 -- benzamido, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el grupo carbonilo está interrumpido por un grupo isoxazol-3,4-difilo que está sustituido por un grupo alcoholo, y adicionalmente un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por halógeno;
- 15 -- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un radical divalente seleccionado de entre fenileno y 1,3,5-oxadiazol-2,4-difilo y uno o dos radicales divalentes seleccionados de entre -O-, -NH- y -SO<sub>2</sub>-, y adicionalmente el átomo de carbono opcional del grupo así definido puede estar sustituido por un grupo carboxi y un
- 20
- 25

grupo hidroxil;

5 -- fenilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo fenilo y el resto de alcano está interrumpido por un 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3,4-diflo, y un átomo de carbono opcional del grupo así definido está sustituido por un grupo oxo;

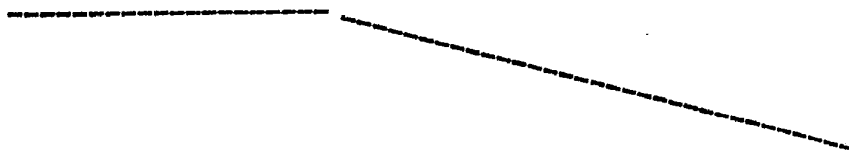
-- tienilalcanoilamino, en el que el enlace entre el grupo tienilo y el resto de alcano está interrumpido por 1H--tetrazol-1,5-diflo.

10 Ejemplos adecuados de un resto de hidrocarburo alifático normal ( o ramificado) saturado o insaturado en la definición de "A" pueden incluir alcohol, el cual puede estar ramificado (p. ej., metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, 1-metilpropilo, iso-

15 butilo, terc-butilo, metilbutilo, metilpentilo, etilpropilo, etilbutilo, neopentilo, dimetilbutilo, etc.) y alqueno, el cual puede estar ramificado (p. ej., 1-

20 propeno, alilo, 1-butenilo, 1-pentenilo, isipropenilo, metilpropeno, metilbuteno, metilpenteno, etilpropeno, etilbuteno, dimetilpropeno, dimetilbuteno, etc.).

El resto de hidrocarburo alifático



25

30.9.76

en "el residuo de hidrocarburo alifático que está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, amino, nitro, alcoholo, alcoxi, aralcoxi, alcoholtilio, halógeno y sulfo" en la definición de "A" puede estar sustituido por al menos un sustituyente de carboxi o sus derivados, ciano, hidroxilo y amino".

Ejemplos adecuados del derivado de carboxi en un resto de hidrocarburo alifático normal (o ramificado) saturado o insaturado que está sustituido por al menos un sustituyente de carboxi o el derivado de carboxi, ciano, hidroxilo y amino pueden incluir un éster, una amida de ácido y una sal, y se ilustran como sigue.

(a) Ester:

Los ésteres son ésteres convencionales, con inclusión de ésteres de sililo, ésteres alifáticos y ésteres que contienen un anillo aromático o un anillo heterocíclico.

Los ésteres de sililo adecuados pueden ilustrarse por ejemplos de ésteres de tri-alcoholo (inferior) sililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, etc.), etc.

Los ésteres alifáticos adecuados pueden incluir ésteres alifáticos acíclicos o cíclicos saturados o insaturados que pueden ser ramificados o que pueden contener un anillo cíclico, tales como ésteres

alifáticos, por ejemplo, ésteres de alcoholo (p. ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-ciclopropiletilo, butilo, terc-butilo, octilo, nonilo, undecilo, etc.); ésteres de alqueno (p. ej., vinilo, 1-propenilo, ali  
5 lo, 3-butenilo, etc.); ésteres de alquino (p. ej., 3-butinilo, 4-pentinilo, etc.); ésteres de ciclo-  
alcoholo (p.ej., ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc.); etc., y ésteres alifáticos que contienen al menos un heteroátomo constituido por un átomo de nitrógeno, azu  
10 fre y oxígeno, por ejemplo, ésteres de alcoxi alcoholo inferior (p. ej., metoximetilo, etoxietilo, metoxietilo, etc.); ésteres de alcanoxi alcoholo inferior (p. ej., acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, etc.); ésteres de alcohil alcoholo (p. ej., metiltiome  
15 tilo, etiltioetilo, metiltiopropilo, etc.); ésteres de dialcoholamino (p. ej., dimetilamino, dietilamino, di propilamino, etc.); ésteres de alcoholidenamino (p. ej., etilidenamino, propilidenamino, isopropilidenamino, etc.); ésteres de alcoholo inferior-sulfinil alcoholo-(inferior)  
20 (p. ej., metilsulfinilmetilo, etilsulfinilmetilo, etc.), etc.

Los ésteres adecuados que contienen un anillo aromático pueden incluir, por ejemplo, ésteres de arilo (p. ej., fenilo, xililo, toliilo, naftilo,  
25 indanilo, dihidroantrilo, etc.); ésteres de ar alcoholo

(p. ej., bencilo, fenetilo, etc.; ésteres de ariloxi-  
alcoholo (p. ej., fenoximetilo, fenoxietilo, fenoxi  
propilo, etc.); ésteres de ariltioalcoholo (p. ej.,  
feniltiometano, feniltioetilo, feniltiopropilo, etc.);  
5 ésteres de arilsulfinilalcoholo (p. ej., fenilsulfinil  
metilo, fenilsulfiniletilo, etc.); ésteres de ariloxi  
alcoholo (p. ej., benzoilmetilo, toluoiletilo, etc.);  
ésteres de ariloilamino (p. ej., ftalimido, etc.);  
etc.

10 Los ésteres adecuados que contienen un  
anillo heterocíclico pueden incluir, por ejemplo, és-  
teres heterocíclicos, alcoholésteres heterocíclicos,  
etc.; en los cuales el éster heterocíclico adecuado  
puede incluir, por ejemplo, ésteres de un grupo hete-  
15 rocíclico de 3 a 8 miembros, condensado o no conden-  
sado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 4  
heteroátomos tales como átomos de oxígeno, azufre y  
nitrógeno (p. ej., piridilo, piperidino, 2-piridon-  
-1-ilo, tetrahidropirano, quinolilo, pirazolilo,  
etc.); etc., y los alcohol-ésteres heterocíclicos  
20 adecuados pueden incluir, por ejemplo, alcohol (p.  
ej., metil, etil, propil, etc.)-ésteres sustituidos  
con un grupo heterocíclico de 3 a 8 miembros, conden-  
sado o no condensado, saturado o insaturado, que con-  
25 tiene de 1 a 4 heteroátomos tales como átomos de oxí

geno, azufre y nitrógeno (p. ej., piridilo, piperidino, 2-piridon-1-ilo, tetrahidropiranilo, quinolilo, pirazolilo, etc.), etc.

5 Los ésteres de sililo, los ésteres ali  
fáticos y los ésteres que contienen un anillo aromático  
o heterocíclico como se han mencionado arriba pueden  
tener de 1 a 10 sustituyentes apropiados tales como  
alcohilo inferior (p. ej. metilo, etilo, propilo, iso  
propilo, butilo, terc-butilo, etc.), cicloalcohilo  
10 inferior (p. ej., ciclopropilo, ciclohexilo, etc.),  
alcoxi inferior (p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, iso  
propoxi, butoxi, terc-butoxi, etc.), alcohiltio infe-  
rior (p. ej., metiltio, etiltio, propiltio, etc.),  
alcohilsulfinilo inferior (p. ej., metilsulfinilo,  
15 etilsulfinilo, propilsulfinilo, etc.), alcanosulfoni-  
lo inferior (p. ej., metanosulfonilo, etanosulfonilo,  
etc.), fenilazo, halógeno (p. ej., cloro, bromo, flúor,  
etc.), ciano, nitro, etc., ejemplos de los cuales se  
ilustran por ésteres de mono (ó di ó tri)haloalcohilo  
20 inferior (p. ej., clorometilo, bromoetilo, diclorome-  
tilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, etc.),  
ésteres de cianoalcohilo inferior (p. ej., cianometilo,  
cianoetilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri ó tetra  
ó penta)halofenilo (p. ej., 4-clorofenilo, 3,5-dibro-  
25 mofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo,

5 pentaclorofenilo, etc.), ésteres de alcanosulfonilfenilo inferior (p. ej., 4-metanosulfonilfenilo, 2-etanosulfonilfenilo, etc.), ésteres de 2-(ó 3 ó 4-)fenilazofenilo, ésteres de mono(ó di ó tri)nitrofenilo (p. ej., 4-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 3,4,5-trinitrofenilo, etc.),  
10 ésteres de mono(ó di ó tri ó tetra ó penta)halofenilalcoholo inferior (p. ej., 2-clorobencilo, 2,4-dibromobencilo, 3,4,5-triclorobencilo, pentaclorobencilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri)nitrofenilalcoholo inferior (p. ej., 2-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, 3,4,5-trinitrobencilo, etc.), ésteres de mono(ó di ó tri)alcoxi inferior-fenilalcoholo inferior (p. ej., 2-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 3,4,5-trimetoxibencilo, etc.), ésteres de hidroxil y dialcoholo inferior-fenilalcoholo inferior (p. ej., 3,5-dimetil-4-hidroxibencilo, 3,5-diterc-butil-4-hidroxibencilo, etc.), etc.

15 (b) Amida de ácido:

20 Las amidas de ácidos adecuadas pueden incluir, por ejemplo, amidas de ácido no sustituidas en N, amidas de ácido sustituidas en N con alcoholo inferior (p. ej., N-metil-amidas de ácido, N-etil-amidas de ácido, etc.), amidas de ácido disustituidas en N,N con alcoholo inferior (p. ej., N,N-dimetil-amidas de ácido, N,N-di-etil-amidas de ácido, N-metil-

25

-N-etil-amidas de ácido, etc.), N-fenil-amidas de ácido, o una amida de ácido con pirazol, imidazol, 4-alcoholo inferior-imidazol (p. ej., 4-metilimidazol, 4-etilimidazol, etc.), etc.

5

(c) Sal:

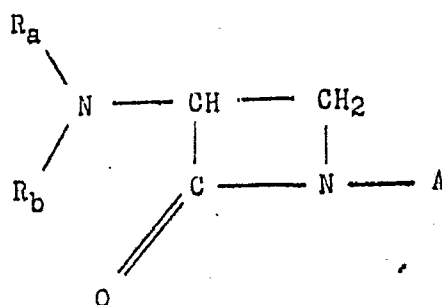
10

Las sales adecuadas pueden incluir sales con bases inorgánicas (p. ej., sal de sodio, sal de potasio, sal de magnesio, sal de amonio, etc.), y sales con bases orgánicas (p. ej., sal de dicitclohexilamina, sal de piridina, sal de etanolamina, etc.).

15

Como se ha mencionado previamente, los compuestos producidos por los procedimientos de acuerdo con la invención son nuevos. Los nuevos compuestos se pueden representar particularmente por la fórmula siguiente:

20



en la que

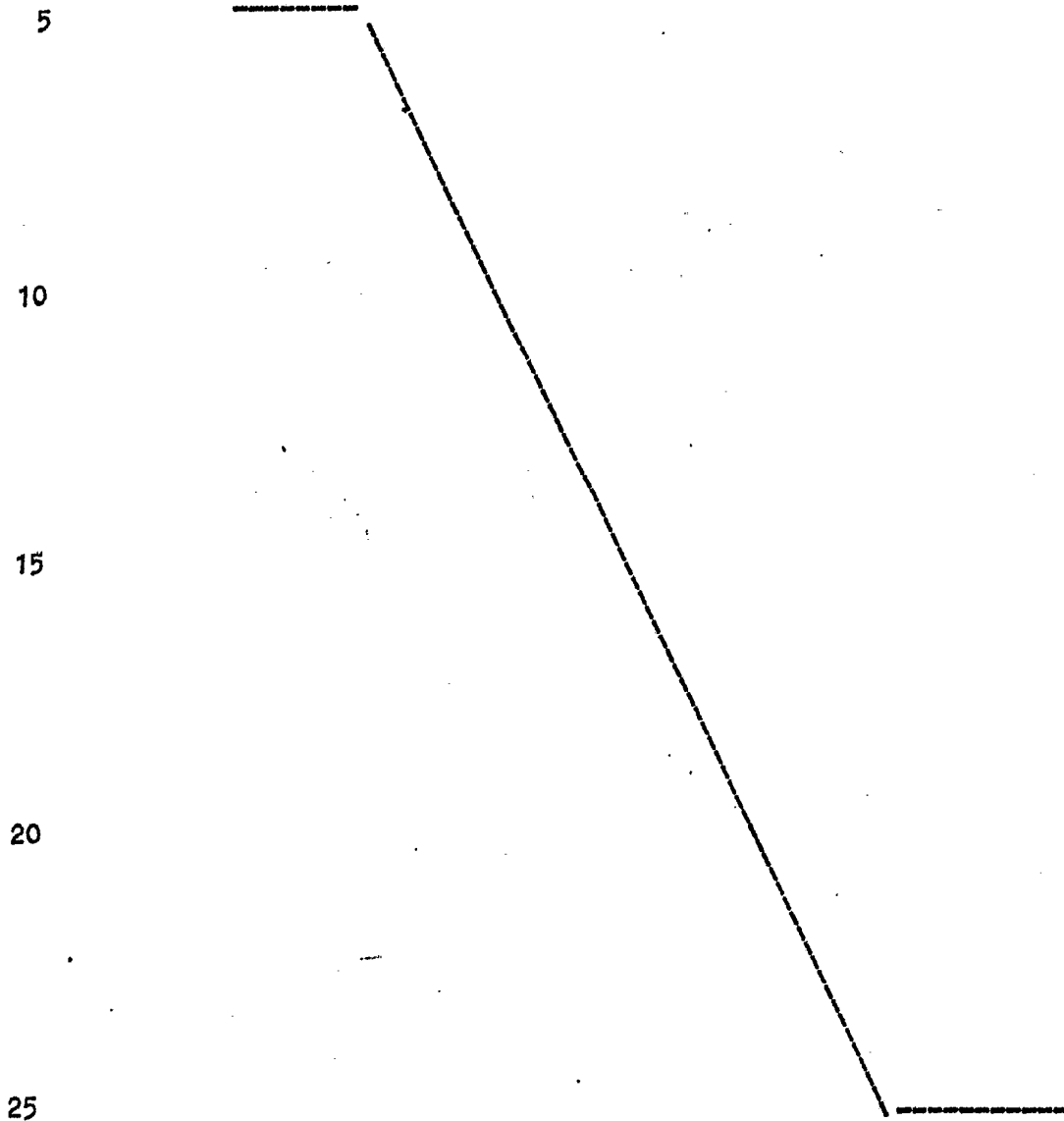
25

- (1)  $R_a$  y  $R_b$  son, cada uno de ellos, hidrógeno,
- (2)  $R_a$  es hidrógeno y

$R_p$  es hidrocarburo-sulfonilo

(tal como areno-sulfonilo, etc.),

(3)  $R_a$  y  $R_p$  forman juntos un grupo acilo divalente



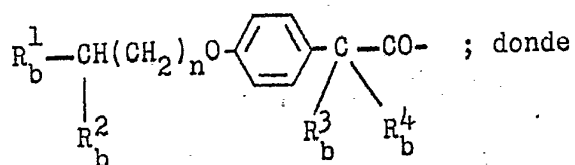
30.9.76

derivado de un ácido dicarboxílico (p. ej., ácido  
ftálico, etc.),

(4)  $R_a$  es hidrógeno y

$R_b$  es un grupo acilo como se ha mencionado en la  
explicación de un grupo acilo para  $R_1$ , y más par-  
ticularmente un grupo acilo seleccionado de entre  
los grupos siguientes:

(i)



$n$  es un número entero comprendido entre  
0 y 4,

15  $R_b^1$  es hidrógeno; o carboxi o su derivado  
(p. ej., la sal, el éster, etc.),

$R_b^2$  es hidroxilo; halógeno; azido; amino;  
radical alifático-amino tal como al-  
cohilamino, alquenilamino, ciclo-  
alcohilamino, etc.; arilamino; aci-  
lamino tal como acilamino alifático  
(p. ej., alcanoilamino, etc.), radl-  
cal alifático-oxi(tiocarbonil)amino  
[p. ej., alcoxi(tiocarbonil)amino,  
etc.], ariloxi-acilamino alifático

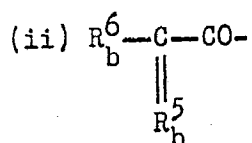
25

(p. ej., ariloxialcanoilamino, etc.), aril-  
acilamino alifático (p. ej., aralcanoilamino,  
etc.), ariloxi-acilamino alifático (p. ej.,  
ariloxialcanoilamino), heterocíclico-acila  
mino alifático (p. ej., heterocíclico-alca  
noilamino, etc.), aroilamino, etc.; urei-  
do sustituido tal como N'-arilureido, etc.;  
tioureido sustituido tal como N'-ariltioureido,  
etc.; o ariltio;

5  
10  
15  
 $R_b^3$  es hidrógeno; hidroxí; amino; arilamino;  
acilamino tal como acilamino alifático  
(p. ej., alcanoilamino, etc.), radical  
alifático-oxi(tiocarbonil)-amino [p. ej.,  
alcoxi(tiocarbonil)amino, etc.], aroilami  
no, etc.; ureido sustituido tal como N'-aril  
ureido, etc.; o tioureido sustituido tal co  
mo N'-ariltioureido, etc.;

20  
25  
 $R_b^4$  es hidrógeno, o  
 $R_b^3$  y  $R_b^4$  forman juntos oxo; hidroxíimino; o  
hidroxíimino sustituido tal como al  
coxiimino, etc.,  
en el que el resto de hidrocarburo alifático  
puede estar sustituido con al menos un sus-  
tituyente adecuado de entre carboxi o su  
derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.),

halógeno, sulfo, y los anillos de arilo y heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado de entre nitro, halógeno, carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el éster, etc.).



en la que

$R_b^5$  es oxo; hidroxiimino; o hidroxiimino sustituido tal como radical alifático-oxiimino (p. ej., alcoxiimino, etc.), radical aril-alifático-oxiimino (p. ej., aralcoxiimino, etc.);

$R_b^6$  es ciano; radical alifático tal como alcoholilo, etc.; arilo; radical heterocíclico; radical alifático-amino tal como alcoholamino, etc.; radical aril-alifático-amino tal como aralcoholamino, etc.; o radical alifático-oxi tal como alcoxi, etc.,

en el que

el resto alifático puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado tal como hidróxi, carboxi o su derivado (p. ej.,

la sal, el éster, etc.) y el anillo de arilo y el anillo heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado tal como hidroxilo, radical alifático-oxi (p. ej., alcoxi, alquenoiloxi, etc.) que puede tener carboxi o su derivado, radical aril-alifático-oxi (p. ej., aralcoxi, etc.).

(iii)  $R_b^7-CO-$ , donde

$R_b^7$  es arilo; ariloxi; radical aril-alifático-oxi tal como aralcoholoxi, etc.; arilamino; radical heterocíclico; guanidino; o guanidino sustituido tal como acilguanidino (p. ej., 3-aralcanoilguanidino, etc.), etc.,

en el que los radicales arilo y heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado tal como nitro, halógeno, radical alifático (p. ej., alcoholo, etc.), radical alifático-oxi (p. ej., alcoxi), etc.

(iv)  $R_b^9-(CH_2)_{n_2}-CH-(CH_2)_{n_3}-CO-$ ; donde

$n_2$  y  $n_3$  son, cada uno de ellos, números enteros comprendidos entre 0 y 4,

$R_b^8$  es hidrógeno; radical alifático tal como

alcoholo; arilo; oxi sustituido tal como ariloxi, etc.; radical heterocíclico; o-carbamoílo sustituido en N tal como N-arilcarbamoílo, etc.,

5.

en el que

el radical arilo y el radical heterocíclico pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroxí, etc.);

$R_b^9$  es hidrógeno; amino; azido; halógeno;

10

hidroxí; carboxi o su derivado (p. ej.,

la sal, el éster, etc.); sulfo; sulfo

sustituido tal como arilsulfo, etc.;

radical alifático tal como alcoholo,

alquenilo, etc., que puede estar sus-

15

tituido con al menos un sustituyente

adecuado seleccionado de entre amino,

amino protegido, azido, halógeno,

hidroxí, carboxi o su derivado (p.

ej., la sal, el éster, etc.), sulfo,

20

acilo (p. ej., aroílo), amino disus-

tituido en N (p. ej., N-alcohol-N-

-arilamino-alcoholo, etc.), arilo,

arilo sustituido, radical heterocíclico,

radical heterocíclico susti-

25

tuido, y análogos.

5

arilo,  
 que puede estar sustituido con al menos  
 un sustituyente adecuado seleccionado  
 de entre hidroxilo, nitro, carboxi, haló  
 geno, sulfonamido sustituido [p. ej.,  
 anillo aromático-sulfonamido (p. ej.,  
 bencenosulfonamido, etc.) que puede  
 tener al menos un sustituyente (p. ej.,  
 carboxi, hidroxilo, etc.)] y análogos;  
 radical heterocíclico

10

que puede estar sustituido con al menos  
 un sustituyente adecuado seleccionado de  
 entre radical alifático, arilo, radical  
 heterocíclico, acilamino y análogos [p.

15

ej., radical heterocíclico, radical  
 alcohol-heterocíclico, radical aril-  
 heterocíclico, radical heterocíclico-  
 heterocíclico, radical heterocíclico-  
 alifático-acil (p. ej., heterocíclico-

20

alcanoíl, etc.)-amino-heterocíclico, ra-  
 dical arilalifático-acil (p. ej., aral-  
 canoíl, etc.)-amino-heterocíclico en el  
 que el anillo de arilo y el anillo hete-  
 rocíclico pueden tener al menos un sus-  
 tituyente adecuado (p. ej., oxo, haló-

25

5  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25

geno, etc.), etc.];  
acilo tal como aroilo, etc.;  
radical alifático-oxi tal como alcoxi,  
cicloalcoxi, etc.  
que puede estar sustituido con al menos  
un sustituyente adecuado; ariloxi, cuyo  
anillo de arilo puede estar sustituido  
con al menos un sustituyente selecciona-  
do de entre nitro, halógeno, acilo (p.  
ej., formilo, alcanóilo, etc.), acilamino  
(p. ej., alcanoilamino, etc.), arilo, ra-  
dical aril-alifático (p. ej., aralcoholam-  
mino, etc.), y  
radical alifático (p. ej., alcoholo,  
alquenilo, etc.) que puede estar susti-  
tuido con al menos un sustituyente ade-  
cuado [p. ej., carboxi o su derivado  
(la sal, el éster, etc.), amino, hidroxil,  
nitro, hidroxilimino, hidroxilimino susti-  
tuido tal como radical alifático-oxilimino  
(p. ej., alcoxilimino, etc.), que puede  
estar sustituido con carboxi, etc., (N-  
halo-N,N,N-radical trialifático-amonio)-  
-acilo alifático-hidrazono (p. ej.,  
(N-halo-N,N,N-trialcoholamónio)-alca-  
noilhidrazono, etc.), radical alifáti

5  
  
  
10  
  
15  
  
20  
  
25

co-tio-acilamino alifático (p. ej., al  
cohiltioalcanoilamino, etc.) en el que  
el resto alifático-tio puede estar sus-  
tituido con al menos un sustituyente  
adecuado (p. ej., amino, carboxi, etc.),  
etc.] y análogos;  
heterocíclico-oxi;  
radical alifático-tio que puede estar  
sustituido con al menos un sustituyente  
adecuado seleccionado de entre amino,  
carboxi, acilo, acilamino, y análogos  
[p. ej., alcohiltio, alqueniltio, radi-  
cal acilamino-alifático-tio (p. ej.,  
aroilalcanoilamino-alcohiltio, etc.),  
radical acil-alifático-tio (p. ej.,  
aroil-alcohiltio, N-arilcarbamoil-aleo-  
hiltio, etc.),  
que puede tener al menos un sustituyente  
adecuado (p. ej., halógeno, nitro, etc.)];  
radical alifático-sulfinilo que puede es-  
tar sustituido con al menos un sustitu-  
yente adecuado seleccionado de entre  
carbamoilo sustituido y análogos, (p.  
ej., alcohilsulfinilo, N-arilcarbamoil  
alcohilsulfinilo, etc.);

5

ariltio, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre carboxi y análogos; heterocíclico-tio, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado de entre amino, hidroxil, radical aminoalifático, radical acil-aminoalifático y análogos, [p. ej., heterocíclico-tio, aminoalcohol-heterocíclico-tio, alcanoilaminoalcohol-heterocíclico-tio, etc.], que puede tener al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroxil, etc.);

10

15

arilamino, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado; heterocíclico-amino, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre oxo, arilo, etc. (p. ej., heterocíclico sustituido con oxo-amino, aril-heterocíclico-amino, etc.);

20

25

amino mono- o di-sustituido tal como radical alifático-amino (p. ej., alcoholamino, etc.), N-radical alifático-amino protegido en N (p. ej., N-alco-

5  
10  
15  
20  
25  
hil-N-carboxi protegido-amino, etc.),  
N-arilamino sustituido en N [p. ej.,  
N-radical alifático-N-arilamino (p. ej.,  
N-alcohol-N-arilamino, etc.)], N-acil-  
-N-arilamino (p. ej., N-alcanoil-N-aril-  
amino, etc.), N-radical alifático-N-  
arilamino (p. ej., N-alcohol-N-aril-  
amino, etc.) en el que el resto de hi-  
drocarburo alifático puede tener al  
menos un sustituyente adecuado (p. ej.,  
azido, carboxi, etc.), N-arilamino que  
tiene un grupo sulfonilo sustituido en  
N (p. ej., N-alcanosulfonil-N-arilamino,  
etc.)];

acilamino seleccionado de entre:  
acilamino alifático (p. ej., alcanoil-  
amino, etc.) que puede estar sustituido  
con al menos un sustituyente adecuado  
(p. ej., halógeno, amino, etc.);  
radical alifático-oxi-acilamino alifá-  
tico (p. ej., cicloalcoholoxialcanoilo,  
etc.) que puede estar sustituido con  
al menos un sustituyente adecuado; ra-  
dical alifático-tio-acilamino alifático  
(p. ej., alcoholtioalcanoilamino, etc.)

3-7-75

5

10

15

20

25

en el que el resto de hidrocarburo alifático puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., amino, halógeno, carboxi, etc.); aril-acilamino alifático, en el que el anillo de arilo puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre radical alifático-oxi, ariloxi, etc. (p. ej., alcoxi-aralcanoilamino, aril-oxi-aralcanoilamino, etc.) en el que el resto de hidrocarburo alifático y el anillo de arilo pueden tener al menos un sustituyente adecuado [p. ej., halógeno, radical arilalifático-co-oximino (p. ej., aralcoximino, etc.), arilamino, amino, hidroxí, etc.]; arilamino-acilamino alifático (p. ej., arilaminoalcanoilamino, etc.) en el que el anillo de arilo y el resto de hidrocarburo alifático pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, carboxi, amino); ariloxi-acilamino alifático cuyo anillo de arilo puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado de entre radi-

5 cal alifático (p. ej., alcoholo, etc.), arilo, radical arilalifático (p. ej., aralcoholo, etc.) radical heterocíclico, arilo (p. ej., acilo alifático, aroilo sustituido, heterocíclico-carbonilo, etc.), radical arilalifático-radical aminoalifático (p. ej., aralcoholaminoalcoholo, etc.), y análogos [p. ej., ariloxialcanoilamino, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., halógeno, nitro, carboxi, formilo, carbazóilo, etc.); alcohol-ariloxialcanoilamino que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroxilo, etc.); aril-ariloxialcanoilamino; 15 aralcohol-ariloxialcanoilamino que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., hidroximino, halógeno, etc.); formil-ariloxialcanoilamino; alcanoil-ariloxialcanoilamino; 20 aroil-ariloxialcanoilamino que puede estar sustituido con al menos un sustituyente adecuado (p. ej., nitro, amino, halógeno, etc.); alcoholalcanoilaminoaroil-ariloxi-alcanoilamino que puede estar sustituido con al 25

menos un sustituyente adecuado (p. ej.,  
halógeno, amino, carboxi, etc.);  
alcohiltioalcahilaminoaroil-ariloxialca  
noilamino que puede estar sustituido con  
5 al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,  
amino, halógeno, etc.);  
(N-halo-N,N,N-trialcoholamónio)alcanoila  
minoaroil-ariloxialcanoilamino que puede  
estar sustituido con al menos un sustituyente  
10 adecuado (p. ej., halógeno, etc.); hetero  
cíclico-carbonil-ariloxialcanoilamino que  
puede estar sustituido con al menos un sus-  
tituyente (p. ej., halógeno, etc.);  
aralcoholaminoalcohol-ariloxialcanoilami  
15 no que puede estar sustituido con al me-  
nos un sustituyente adecuado (p. ej., al  
coxi, carboxi-alcoxi, carboxi, etc.);  
heterocíclico-ariloxialcanoilamino en el  
que el anillo heterocíclico puede estar  
20 sustituido con al menos un sustituyente  
adecuado (p. ej., alcohol, arilo, arilo  
sustituido (p. ej., con halógeno), etc.) y  
el resto de alcano puede estar sustituido  
con al menos un sustituyente adecuado (p.  
ej., halógeno, amino, etc.);  
25 diariloxi-acilamino alifático (p. ej.,

diariloxialcanoilamino, etc.) en el que el  
resto de hidrocarburo alifático puede estar  
sustituido con al menos un sustituyente ade-  
cuado (p. ej., halógeno, amino, etc.);  
5 ariltio-acilamino alifático (p. ej., ariltio  
alcanoilamino, etc.) que puede estar susti-  
tuido con al menos un sustituyente adecuado  
(p. ej., carboxi, etc.);  
heterocíclico-acilamino alifático en el que el  
10 radical heterocíclico puede tener al menos un  
sustituyente adecuado [p. ej., radical alifá-  
tico (p. ej., alcoholo, etc.), arilo, que  
puede tener un sustituyente (p. ej., halógeno,  
etc.), etc.] y el resto de hidrocarburo ali-  
15 fático puede tener al menos un sustituyente  
adecuado (p. ej., halógeno, amino, etc.);  
heterocíclico-heterocíclico-acilamino alifá-  
tico (p. ej., heterocíclico-heterocíclico-  
alcanoílo, etc.);  
20 heterocíclicotio-acilamino alifático (p. ej.,  
heterocíclicotioalcanoil-amino, etc.) que  
puede estar sustituido con al menos un susti-  
tuyente adecuado [p. ej., hidroxí, amino,  
radical alifático (alcoholo) que puede tener  
25 al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,

5

amino, etc.)];  
acilamino-acilamino alifático [p. ej.,  
acilamino arilalifático-acilamino alifático  
(p. ej., aralcanoilamino-alcanoilamino, etc.)  
en el que el resto de hidrocarburo alifático  
y/o el anillo de arilo pueden estar susti-  
tuidos con al menos un sustituyente adecua-  
do (p. ej., amino, halógeno, carboxi, etc.);

10

sulfinil sustituido-acilamino alifático  
(p.ej., arilsulfinilalcanoilamino, etc.)  
que puede estar sustituido con al menos un  
sustituyente adecuado (p. ej., carboxi, etc.);  
sulfo sustituido-acilamino alifático (p.

15

ej., arilsulfoalcanoilamino, etc.);  
amino disustituido en N-acilamino alifático  
(p. ej., (N-aril-N-arilsulfonil-amino)-al-  
canoilamino, etc.);

20

glioxilofamino sustituido (p. ej., aril  
glioxiloilamino, etc.);  
oxalilamino sustituido (p. ej., alcoxalil  
amino,

25

carbamoilo sustituido en N (p. ej., N-aril  
carbamoilo, etc.);  
guanidinocarbonilamino; sulfonamido sus-  
tituido [p. ej., anillo aromático-sulfo

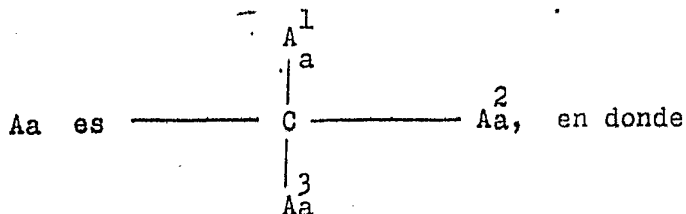
namido (p. ej., bencenosulfonamido, etc.)],  
hidrocarburo alifático-sulfonamino (p. ej.,  
alcano-sulfonamido, etc.) que puede tener  
al menos un sustituyente adecuado (p. ej.,  
5 hidroxí, carboxi, halógeno, etc.);  
ureido sustituido [p. ej., acil-ureido (p.  
ej., N-aroilureido, etc.)], etc.];  
aminoxi sustituido tal como acilaminoxi [p.  
ej., acilaminoxi alifático que puede estar  
10 sustituido con ariloxi (p. ej., ariloxialca  
noilaminoxi, etc.)],  
alcoholidenaminoxi que puede estar sustituido  
por arilo, radical heterocíclico, (p. ej.,  
alcoholidenaminoxi, heterocíclico-alcoholi  
15 denaminoxi, aralcoholidenaminoxi, etc.), que  
puede tener al menos un sustituyente adecuado  
(p. ej., carboxi, o su derivado con un grupo  
alcoxí, etc.),  
en el que el anillo de arilo y el anillo hetero  
20 cíclico pueden estar sustituidos adicionalmente  
con al menos un sustituyente adecuado seleccionado  
de entre carboxi o su derivado (p. ej., la sal, el  
éster, etc.), amino o amino protegido, hidroxí  
o hidroxí protegido, halógeno, nitro, oxo,  
25 carbacilo, acilo [p. ej., alcanóilo (p.

ej., formilo, alcanóilo, etc.) etc. 7, radical alifático (p. ej., alcoholo, etc.), radical alifático-oxi (p. ej., alcoxi, etc.), arilo, radical aril-alifático (p. ej., aralcoholo, etc.), acilamino (p. ej., alcanoilamino, etc.) y análogos; y el resto o radical alifático puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, y puede estar sustituido adicionalmente con al menos un sustituyente adecuado seleccionado de entre carboxi o su derivado (la sal, el éster, etc.), amino o amino protegido, azido, nitro, halógeno, hidroxilo, sulfuro, y análogos.

Además de lo anterior, en la definición arriba dada, el radical heterocíclico se menciona en la explicación dada anteriormente, y debe entenderse que particularmente significa un radical heterocíclico mono-alifático o aromático, que puede ser un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y un radical heterocíclico poli-alifático o aromático, por ejemplo, un radical heterocíclico condensado con benceno, un radical arilo condensado con un heterociclo, un radical heterocíclico

condensado con un heterociclo y análogos, en los que el heterociclo puede ser un heterociclo de 5 a 7 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, nitrógeno y azufre.

5



10

$\text{Aa}^1$  es hidrogeno;

$\text{Aa}^2$  es hidrógeno,

radical alifático (por ejemplo alcoholo, alquenilo, cicloalcoholo, etc.); o

arilo que puede estar sustituido por al

15

menós un sustituyente adecuado seleccionado de hidroxilo o hidroxilo protegido, amino o amino protegido, nitro, halógeno, radical alifático, radical alifático-oxi (por ejemplo alcoxi, etc.), radical alifático-tio

20

(por ejemplo alcoholitio, etc.) y similares, o

$\text{Aa}^1$  y  $\text{Aa}^2$  juntos forman un radical alifático metileno (por ejemplo alcoholideno, etc.)

o cicloalcadienilideno, y

25

$\text{Aa}^3$  es carboxi o su derivado (por ejemplo la sal, el éster, azido etc.) ciano, amino o

amino protegido o hidroxilo o hidroxilo protegido.

Los procedimientos de la presente invención se explican con detalle más adelante en esta memoria.

5 En la presente invención, como compuestos de partida clave, se emplean la 3-amino-2-azetidionona sustituida en la posición 1 (a), la cual puede derivarse a partir de la sustancia FR-1923; y la 3-amino-2-azetidionona sustituida en la posición 1 (b) y la 3-amino-2-azetidionona (c), las cuales pueden derivarse a partir de la 3-acilamino-2-azetidionona.

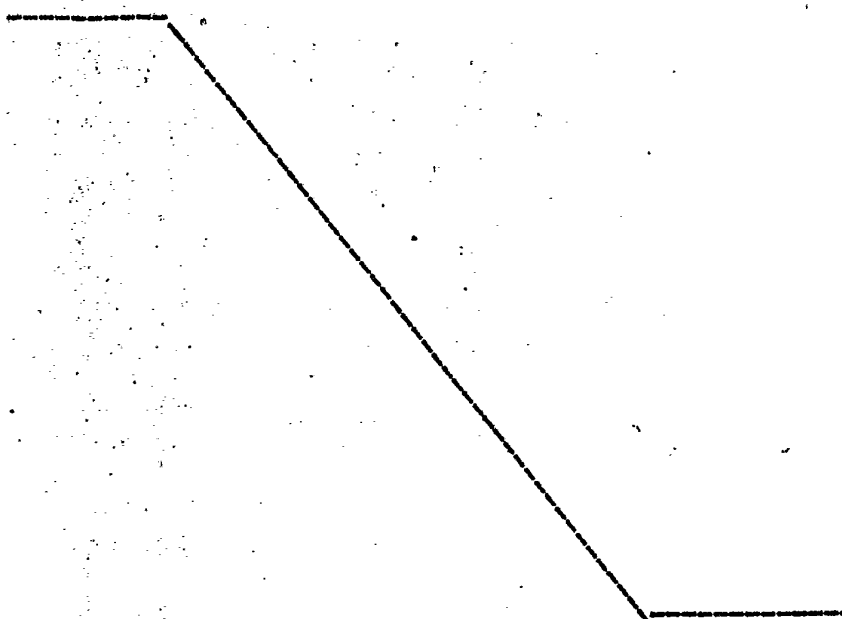
10

Tales compuestos de partida se pueden preparar, por ejemplo, por procedimientos como los que se muestran en el esquema siguiente.

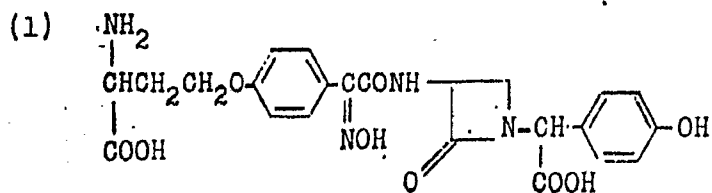
15

20

25



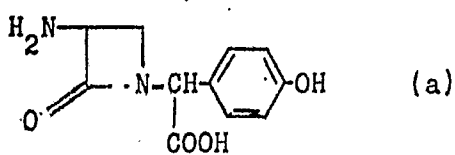
30.9.76



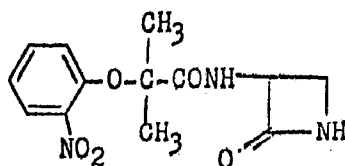
Sustancia FR-1923

Desacilación

5



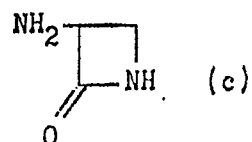
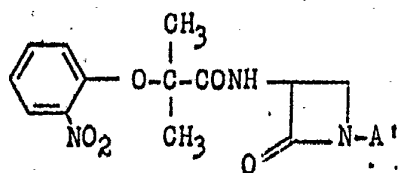
10



Desacilación

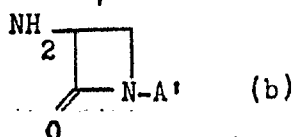
15

A' - X



20

Desacilación



25

A' es igual que A excepto hidrógeno y X es un residuo ácido.

30.9.76

En este procedimiento, el compuesto buscado (I) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino con un agente de acilación.

5                    Como agentes de acilación a utilizar en la presente reacción, se pueden citar un ácido orgánico carboxílico, un ácido orgánico sulfónico y el correspondiente tioácido o imidoácido, y más particularmente, un ácido carboxílico alifático, un ácido carboxílico aromático o un ácido carboxílico heterocíclico, así como el correspondiente ácido sulfónico, ácido carbámico, ácido carbónico y tioácido, y su derivado reactivo.

15                   Como los derivados reactivos, se pueden ilustrar un anhídrido de ácido, una amida activada, un éster activado, un isocianato y un isotiocianato, etc.

Ejemplos de tales derivados reactivos se ilustran por

20                   una azida de ácido;  
un anhídrido de ácido mixto con un ácido tal como ácido dialcoholfosfórico, ácido fenilfosfórico,

25

5 , ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, ácido dialcoholfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido halohídrico (p. ej., ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido monoalcoholcarbónico, ácido carboxílico alifático (p. ej., ácido acético, ácido piválico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutírico o ácido tricloroacético), ácido carboxílico aromático (p. ej., ácido benzoico), o anhídrido de ácido simétrico;

10

Una amida de ácido con pirazol, imidazol, imidazol sustituido en la posición 4, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; y

15 un éster (p. ej., éster cianometílico, éster metoximetílico, éster vinílico, éster propargílico, éster p-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster triclorofenílico, éster pentaclorofenílico, éster metanosulfonilfenílico, éster fenilazofenílico, tioéster fenílico, tioéster p-nitrofenílico, tioéster p-cresílico, tioéster carboximetílico, éster piranílico, 20 éster piridílico, éster piperidílico, tioéster 8-quinolínico, o éster con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxil-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida ó N-hidroxi-2-(1H)-píridona, y análogos.

25 Los derivados reactivos arriba indicados

se seleccionan de acuerdo con la clase del ácido a utilizar. En la reacción, cuando se utiliza ácido libre como agente de acilación, dicha reacción se puede conducir preferiblemente en presencia de un agente de condensación tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, N,N'-dietilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-carbonildi-(2-metilimidazol), pentametilenceteno-N-ciclohexilimida, difenilceteno-N-ciclohexilimina, alcoxiacetileno, 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito de trialcoholo, polifosfato de etilo, polifosfato de isopropilo, oxiclorigeno de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, sal de 2-etil-7-hidroxibenzisoxazolio, 2-etil-5-(m-sulfofenil)isoxazolio, cloruro de hidróxido(clorometileno)-dimetilamonio, 2,2,4,4,6,6-hexacloro-2,2,4,4,6,6-hexahidro-1,3,5,2,4,6-triazatri-fosforina, o un agente de condensación mixto tal como trifenilfosfina y un tetrahaluro de carbono (p. ej., tetracloruro de carbono, tetrabromuro de carbono, etc.), y análogos.

El ejemplo de un grupo acilo a introducir en el grupo amino en el compuesto (I) por el agente de

5 acilación arriba indicado, puede ser un grupo deshidroxilado de un ácido carboxílico alifático, aromático y heterocíclico, y el correspondiente ácido sulfónico, ácido carbónico, ácido carbámico y tioácido, etc., y un grupo acilo más particular puede ser el mismo grupo acilo que se ha ilustrado en la explicación del grupo acilo en el grupo acilamino correspondiente a  $R_1$ .

10 Como ejemplos del derivado reactivo en el amino situado en la posición 3 del compuesto (II), se pueden citar la base de Schiff, una sal con ácido (p. ej., ácido clorhídrico) y el derivado reactivo convencional.

15 La acilación en el presente procedimiento se lleva a cabo de una manera convencional conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, la acilación de ácido 6-aminopenicilánico ó de ácido 7-aminobefalosporánico con el fin de proporcionar los correspondientes compuestos de 6-acilamino penicilina ó 7-acilaminobefalosporina.

20 Es decir, que la presente reacción se conduce haciendo reaccionar el compuesto (II) o su derivado reactivo en el grupo amino con un agente de acilación, usualmente en un disolvente que no dé lugar a una influencia desfavorable en la reacción, por  
25 ejemplo, agua, acetona, dioxano, acetonitrilo,

cloroformo, cloruro de metileno, dicloroetano, tetra-  
hidrofurano, acetato de etilo, dimetilformamida, piri-  
dina, etc., y el disolvente hidrófilo que se ha men-  
cionado arriba puede utilizarse en mezcla con agua.

5                   La presente reacción se puede llevar a cabo  
también en presencia de una base tal como una base inor-  
gánico (p. ej., bicarbonato de metal alcalino, etc.) y  
una base orgánica tal como trialcoholamina (p. ej.,  
trimetilamina, trietilamina, tributilamina, etc.), N-  
10 -metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-dialcoholani-  
lina (p. ej., N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina,  
etc.), N,N-dialcoholbencilamina (p. ej., N,N-dietil-  
bencilamina, etc.), piridina, picolina, lutidina, 1,5-  
15 -diazabicyclo (4,3,0)non-5-eno, 1,4-diazabicyclo-  
(2,2,2)octano, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, etc.

En la presente reacción, se puede utilizar  
también como disolvente para la reacción una base lí-  
quida o un agente de condensación líquido.

20                   No hay limitación alguna en cuanto a la tem-  
peratura de la presente reacción, y la presente reac-  
ción puede llevarse a cabo preferiblemente con enfria-  
miento o a la temperatura ambiente.

25                   La expresión "grupo protector en el hidroxí,  
amino o carboxi" empleada en esta memoria significa un  
grupo unido a la función hidroxí, amino o carboxi ter-

minal y ejemplos adecuados de tal grupo protector en hi  
droxi o amino pueden incluir un alcanoilo convencional  
(por ejemplo formilo, acetilo, etc), haloalcanoilo con  
vencional (por ejemplo dicloroacetilo, trifluoroaceti-  
5 lo, etc), aroilo convencional (por ejemplo benzoilo,  
etc), alcoxicarbonilo convencional (por ejemplo etoxi-  
carbonilo, terc-butoxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo,  
etc), haloalcoxicarbonilo convencional (por ejemplo tri  
cloroetoxicarbonilo, etc), aralcoxicarbonilo convencio  
10 nal sustituido o no sustituido (por ejemplo benciloxi  
carbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, etc) y similares.

De acuerdo con las clases de las reacciones  
a utilizar en los Procedimientos arriba mencionados, el  
grupo carboxi puede convertirse en el derivado corres-  
pondiente en carboxi y/o el derivado en carboxi se pue  
15 de convertir en el correspondiente grupo carboxi libre  
en el curso de la reacción de los compuestos de parti-  
da o del post-tratamiento de las mezclas de reacción o  
de los compuestos buscados. De la misma manera, el o los  
20 grupos protegidos comprendidos entre carboxi protegido,  
amino protegido y/o hidroxil protegido, pueden conver-  
tirse en el o los grupos carboxi, amino y/o hidroxil co  
rrespondientes, respectivamente, Tales casos de las  
reacciones que se han mencionado arriba están incluidos  
25 también dentro del alcance de los Procedimientos por lo

que se refiere a la presente invención.

5 "Y, el producto (I) preparado por la acilación antes mencionada es, si se desea, seguido adicionalmente por la eliminación del grupo protector sobre el grupo amino, hidroxil y carboxil en R<sub>1</sub> y A dando un compuesto que tiene grupos amino, hidroxil y carboxil libres correspondientes.

10 Los métodos adecuados para emplear en la reacción de eliminación de un grupo protector son los métodos convencionales, incluyendo una solvolisis convencional, una reducción convencional, un método convencional que emplea un metal pesado y similares.

15 En la reacción de eliminación anterior, los ejemplos de reactivos adecuados que han de emplearse son los siguientes.

Para la solvolisis:

La solvolisis se realiza en presencia de un ácido o base.

20 Los ácidos adecuados son un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc), un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc), una resina de intercambio iónico ácida y similares.

25

Las bases adecuadas son una base inorgánica tal como un hidróxido, carbonato o bicarbonato de un metal alcalino (por ejemplo sodio, potasio, etc), un metal alcalino-térreo (por ejemplo magnesio, calcio, etc), y similares, una base orgánica tal como un alcóxido del metal anterior, una amina terciaria tal como trialcoholamina (por ejemplo trimetilamina, trietilamina, etc), una arilamina disustituida (por ejemplo N,N-dimetilamina, etc) o una amina heterocíclica (por ejemplo N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-dimetilpiperazina, piridina, etc), una resina de intercambio iónico básica y similares.

Para la reducción:

La reducción se realiza con un agente reductor químico convencional o por reducción catalítica convencional.

Los agentes reductores adecuados son un metal (por ejemplo estaño, zinc, hierro, etc), o una combinación de compuestos metálicos (por ejemplo cloruro de cromo, acetato de cromo, etc) y un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido clorhídrico, etc).

Los catalizadores adecuados empleados en la reducción catalítica son los catalizadores convencionales tales como catalizadores de platino (por ejem-

5 plo placas de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino o alambre de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, paladio sobre carbono, paladio coloidal, paladio sobre sulfato de bario o paladio sobre carbonato de bario), catalizadores de níquel (por ejemplo níquel reducido, óxido de níquel o níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido o cobalto Raney),  
10 catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido o hierro Raney), catalizadores de cobre (por ejemplo, cobre reducido, cobre Raney o cobre Ullman), u otros catalizadores convencionales.

15 Los ejemplos adecuados de metales pesados en el método que emplea un metal pesado son cobre, zinc, etc.

Aunque no hay límite específico en la temperatura de la reacción de eliminación y se emplea una temperatura preferente que dependa de la clase del grupo protector que ha de eliminarse y el método que ha de emplearse, la reacción se lleva a cabo generalmente con enfriamiento, a temperatura ambiente o a temperatura algo elevada".  
20

25 Los compuestos buscados (I) de la presente invención exhiben actividad antimicrobiana contra di-

versos microorganismos patógenos, y pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades infecciosas producidas por tales microorganismos en los seres humanos y en los animales.

5                    Con relación a los compuestos buscados representativos de la presente invención, sus actividades antimicrobianas contra microorganismos patógenos se ilustran por el valor M.I.C. (Concentración Inhibitoria Mínima), determinado de una manera convencional  
10 como sigue. En lo que sigue, el valor M.I.C. se expresa en microgramos por ml.

                  Un compuesto buscado del Ejemplo 39, Pseudomonas aeruginosa (3); un compuesto buscado del Ejemplo 51, Bacillus subtilis (12,5); un compuesto buscado del  
15 Ejemplo 112, Escherichia coli (60), Proteus vulgaris (< 3), Staphylococcus aureus (60); un compuesto buscado

20

25

30.9.76

del Ejemplo 157, Bacillus subtilis (7,5),  
Staphylococcus aureus (7,5); un compuesto bus-  
cado del Ejemplo 158, Bacillus subtilis (80),  
Staphylococcus aureus (80); un compuesto busca-  
do del Ejemplo 161, Escherichia coli (16), Proteus  
5 vulgaris (8), Staphylococcus aureus (8); un com-  
puesto buscado del Ejemplo 291, Escherichia coli  
(1,6), Proteus vulgaris (25); un compuesto bus-  
cado del Ejemplo 300, Pseudomonas aeruginosa (15),  
10 Escherichia coli (60); un compuesto buscado del  
Ejemplo 400, Pseudomonas aeruginosa (32),  
Escherichia coli (16); un compuesto buscado del  
Ejemplo 409, Escherichia coli (60), Proteus  
15 vulgaris (< 3), Staphylococcus aureus (60);  
un compuesto buscado del Ejemplo 469, Bacillus  
subtilis (60), Escherichia coli (4), Staphylococcus  
aureus (4); un compuesto buscado del Ejemplo 489,  
Pseudomonas aeruginosa (15), Escherichia coli  
20 (3,9), Proteus vulgaris (60); un compuesto bus-  
cado del Ejemplo 507, Pseudomonas aeruginosa  
(6,3), Proteus vulgaris (25); un compuesto bus-  
cado del Ejemplo 508, Pseudomonas aeruginosa (6,3),  
Proteus vulgaris (25); un compuesto buscado del  
25 ejemplo 508, Pseudomonas aeruginosa (6,3), Proteus

vulgaris (25), Staphylococcus aureus (1,6); un compuesto buscado del Ejemplo 511, Bacillus subtilis (6), Escherichia coli (30), Staphylococcus aureus (60), un compuesto objeto del ejemplo 242, Pseudomonas aeruginosa (16); Un compuesto objeto del ejemplo 312, Proteus vulgaris (150), Staphylococcus aureus (2), Pseudomonas aeruginosa (7,5); un compuesto objeto del ejemplo 337, Proteus vulgaris (15);

5  
10 Los compuestos buscados (I) de la presente invención pueden formularse para su administración en cualquier forma conveniente por analogía con otros antibióticos.

15 Así, la composición de la presente invención se puede utilizar en la forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que contiene el compuesto buscado activo (I) de la presente invención en mezcla con un vehículo o excipiente farmacéutico, orgánico o inorgánico, adecuado para aplicaciones externas o parenterales. El ingrediente activo puede mezclarse, por ejemplo, con vehículos usuales para tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas, y otras formas adecuadas para su empleo. Los vehículos que pueden utilizarse son glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manita, pasta de almidón, trisilicato de mag-

20  
25

nesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloi-  
dal, almidón de patata, urea y otros vehículos adecua-  
dos para uso en la fabricación de preparados, en forma  
sólida, semisólida o líquida, y adicionalmente agentes  
5 coadyuvantes, estabilizadores, espesantes y colorantes,  
así como perfumes. Las composiciones de la presente in-  
vención pueden contener también agentes conservadores  
o bacteriostáticos, manteniéndose así el ingrediente  
activo en las preparaciones deseadas con una actividad  
10 estable. El compuesto buscado activo (I) de la presen-  
te invención se incluye en la composición de la presen-  
te invención en una cantidad suficiente para producir  
el efecto terapéutico deseado sobre el estado o condi-  
ción infectado por bacterias. Si bien la dosificación  
15 o cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto (I)  
de la presente invención varía y depende también de la  
edad y condición de cada paciente individual a tratar,  
por regla general se administra una dosis diaria de  
aproximadamente 0,5 a 5 g, preferiblemente de 1 a 2  
20 g/día del ingrediente activo para el tratamiento de las  
enfermedades contra las que es útil el compuesto (I)  
de la presente invención.

Los ejemplos que siguen se dan con la fina-  
25 lidad de ilustrar la presente invención.

### Ejemplo

5 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (25 mg) a una solución metanólica (10 ml) de ácido 3-(6-benciloxicarbonilaminohexanamido)lactacilánico (220 mg), y se introdujo un volumen teórico de hidrógeno gaseoso en la mezcla en 2 horas a la temperatura ordinaria y a la presión atmosférica ordinaria. Se sometió la mezcla de reacción a filtración, y se  
10 concentró el filtrado a presión reducida. Se pulverizó el residuo con acetona, se lavó con acetona y se sometió a filtración para dar ácido 3-(6-aminohexanamido)lactacilánico (100 mg); punto de fusión, 118 a 122°C (con descomposición).

15

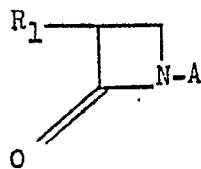
### Ejemplo 1

20 Se suspendió 3-amino-1-( $\alpha$ -carboxi-4-hidroxibencil)-2-azetidionona (a la que de aquí en adelante se hace referencia como ácido 3-aminolactacilánico) (0,94 g) en agua (10 ml), después de lo cual se añadió a la suspensión bicarbonato de sodio (0,80 g). Se añadió a la solución acetona (10 ml) y luego se en

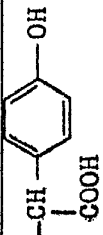

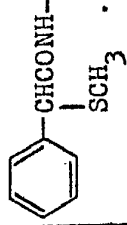
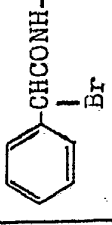
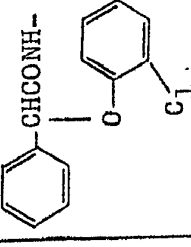
25

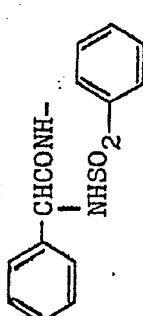
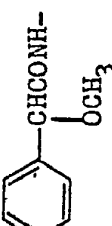
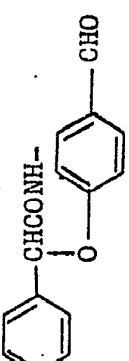
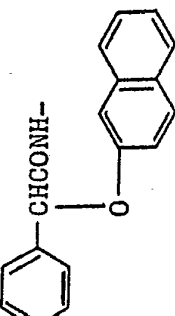
frió la solución a  $-7^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se añadió a la solución acetona (5 ml) que contenía cloruro de 2-fenilacetilo (0,80 g). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y luego se separó la acetona por destilación a presión reducida. La capa acuosa residual se lavó con éter, y luego se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico al 10%, después de lo cual se llevaron a cabo dos veces extracciones con acetato de etilo (15 ml). Los extractos obtenidos se reunieron, y se lavaron con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, por este orden, después de lo cual se efectuó un secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente del extracto por destilación, y el residuo obtenido se trató con una cantidad pequeña de una mezcla de acetato de etilo y éter para dar el ácido 3-(2-fenilacetamido)-lactacilánico (0,53 g). Punto de fusión,  $134$  a  $141^{\circ}\text{C}$ .

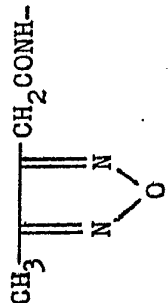
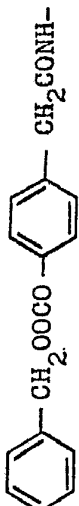
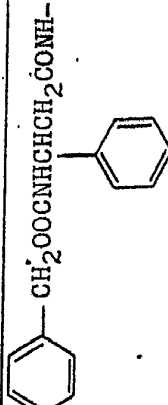
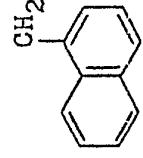
Los compuestos que siguen se obtuvieron sustancialmente de la misma manera que se ha descrito arriba.


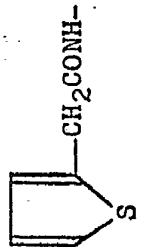
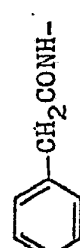
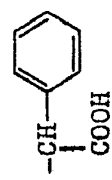


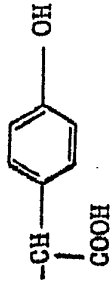
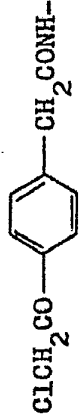
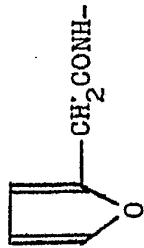
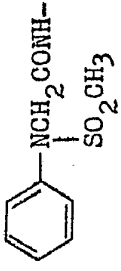
(I)

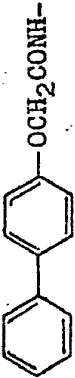


Ejemplo	R <sub>1</sub> (Nota 1)	A	p.f. (°C)	(descomp.)
2	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCONH}-$ $\quad \quad \quad  $ $\quad \quad \quad \text{Br}$		156 - 158	
3	<sup>*1</sup> 	"	146 - 148	
4		"	159 - 162	
5		"	173 - 175	
6		"	(Sal de sodio)	195 - 197

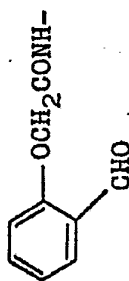
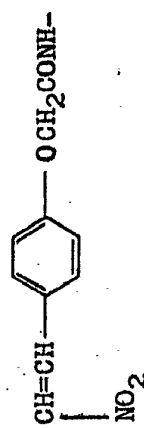
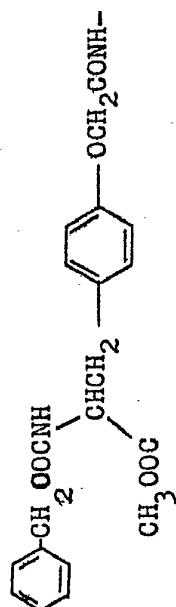
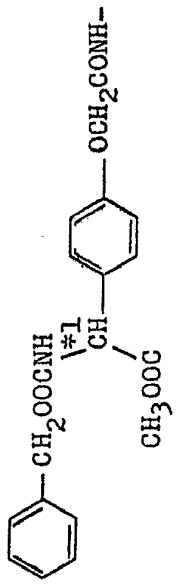
7	<sup>#1</sup> 	"	(Sal de sodio) 186 - 189
8		"	181 - 185
9		"	95 - 96
10		"	174 - 175

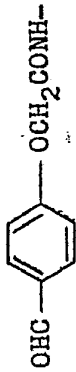
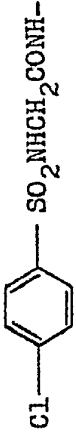
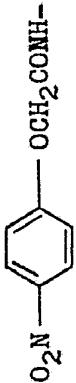
11	 <p>CH<sub>3</sub>—C(=O)—CH<sub>2</sub>—CONH—</p>	"	167 - 168
12	 <p>—CH<sub>2</sub>—O—CO—CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>—CH<sub>2</sub>—CONH—</p>	"	85 - 89
13	 <p>—CH<sub>2</sub>—O—CO—NH—CH<sub>2</sub>—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>—</p>	"	169 - 173
14	 <p>—CH<sub>2</sub>—CONH—</p>	"	199 - 201

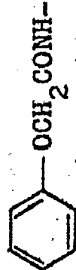
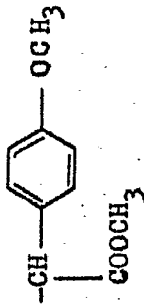
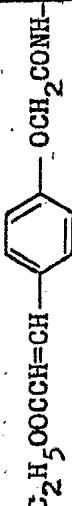
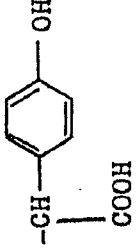
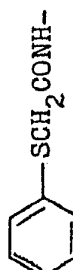
15		"	Infrarrojo: $\bar{\nu}$ cm <sup>-1</sup> (Mujol): 1730, 1660
16		"	180 - 183
17		-CH <sub>2</sub> COOH	144 - 145
18	"		174 - 175

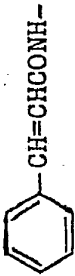

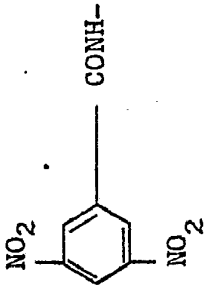
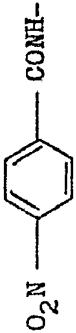
19	HOOCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH-		(Sal disódica) Infrarrojo: $\nu$ cm <sup>-1</sup> (KBr): 1740 1660, 1585
20	ClCH <sub>2</sub> CO- 	"	136 - 139
21	 -CH <sub>2</sub> CONH-	"	171 - 173
22	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OCOCONH-	"	210 - 213
23		"	116 - 119

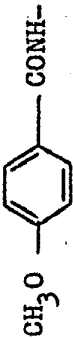
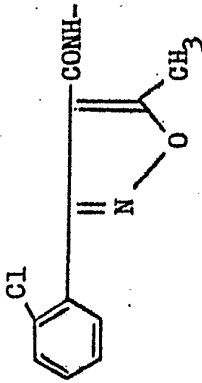

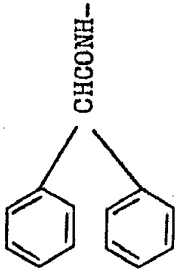
24	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CONH-}$	"	125 - 129
25	$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CONH-}$	"	(sal de sodio) 160 - 164
26		"	195 - 198
27		"	143 - 146
28		"	180 - 184


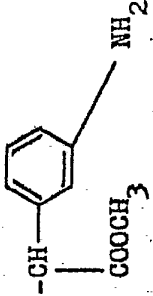
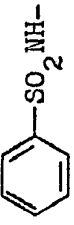
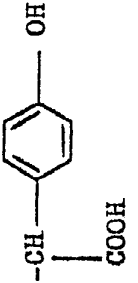
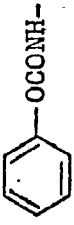
29	 <p>Chemical structure of 2-(2-oxo-2-phenylethyl)acetamide: A benzene ring with a -CHO group at the 1-position and a -OCH<sub>2</sub>CONH- group at the 2-position.</p>	"	181 - 183
30	 <p>Chemical structure of 2-(2-nitrovinyl)acetamide: A benzene ring with a -CH=CH-NO<sub>2</sub> group at the 1-position and a -OCH<sub>2</sub>CONH- group at the 2-position.</p>	"	134 - 135
31	 <p>Chemical structure of 2-(2-(2-oxo-2-phenylethyl)ethyl)acetamide: A benzene ring with a -CH(OOCNH)- group at the 1-position and a -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CONH- group at the 2-position. The central CH is labeled with a '2' and the OOCNH group is labeled with a '2'.</p>	"	136 - 140
32	 <p>Chemical structure of 2-(2-(2-(2-oxo-2-phenylethyl)ethyl)ethyl)acetamide: A benzene ring with a -CH<sub>2</sub>-OOCNH group at the 1-position and a -CH(OOCNH)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CONH- group at the 2-position. The central CH is labeled with a '#1' and the OOCNH group is labeled with a '2'.</p>	"	80 - 85


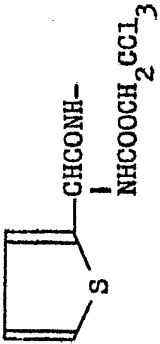
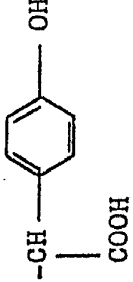
33		"	145 - 146
34		"	168 - 173
35	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SCH}_2\text{CONH-}$	"	178 - 183
36	$\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CONH-}$	"	154 - 155
37		"	137 - 140
38	$\text{N}_3\text{CH}_2\text{CONH-}$	"	171 - 173

39	BrCH <sub>2</sub> CONH-	"	145 - 150
40			Resonancia magnética nuclear: δ ppm (CDCl <sub>3</sub> ): 3,14 (1H, d, d, J=3Hz, 6Hz), 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,96 (1H, t, J=6Hz, 6Hz), 4,46 (2H, s), 5,08 (1H, heptete), 5,59 (1H, s), 6,80 - 7,40 (9H, m)
41			109 - 110
42	ClCH <sub>2</sub> CONH-	"	165 - 167
43		"	183 - 185

44		"	192 - 193
45		"	179 - 180
46		"	170 - 175
47		"	195 - 197

48		"	160 - 165
49		"	(sal de sodio) Infrarrojo: $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1735, 1655, 1610
50		"	178 - 183
51		"	135 - 140

52			<p>Infrarrojo: <math>\nu</math> <math>\text{cm}^{-1}</math> (<math>\text{CHCl}_3</math>):</p> <p>1755 1745 1675</p>
53			<p>172 - 174</p>
54		"	<p>198 - 200</p>

55		-H	178 - 181
56			171 - 176

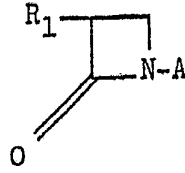
Ejemplo 57

Se suspendió clorhidrato de cloruro de N-fenilglicilo (492 mg) en cloruro de metileno (10 ml), y se enfrió la suspensión a  $-15^{\circ}\text{C}$ . Se añadió a la suspensión, de una sola vez, una solución preparada por disolución de ácido 3-aminolactacilánico (472 mg) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,03 g) en cloruro de metileno (17 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora, manteniendo la temperatura de reacción de la mezcla entre 0 y  $-10^{\circ}\text{C}$ , y luego se agitó durante 1,5 horas después de retirar el baño de enfriamiento. El cloruro de metileno se separó de la mezcla de reacción por destilación, y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, por este orden, y se secó. El disolvente se separó de la solución por destilación, y se añadió al residuo una pequeña cantidad de acetona para dar cristales de ácido 3-(n-fenilglicinamido)lactacilánico (116 mg). Punto de fusión  $194$  a  $194,5^{\circ}\text{C}$ . El filtrado se dejó en reposo con enfriamiento, para dar cristales del mismo compuesto buscado (60 mg); punto de fusión,  $193$  a  $194,5^{\circ}\text{C}$ . La producción total fue de 176 mg.

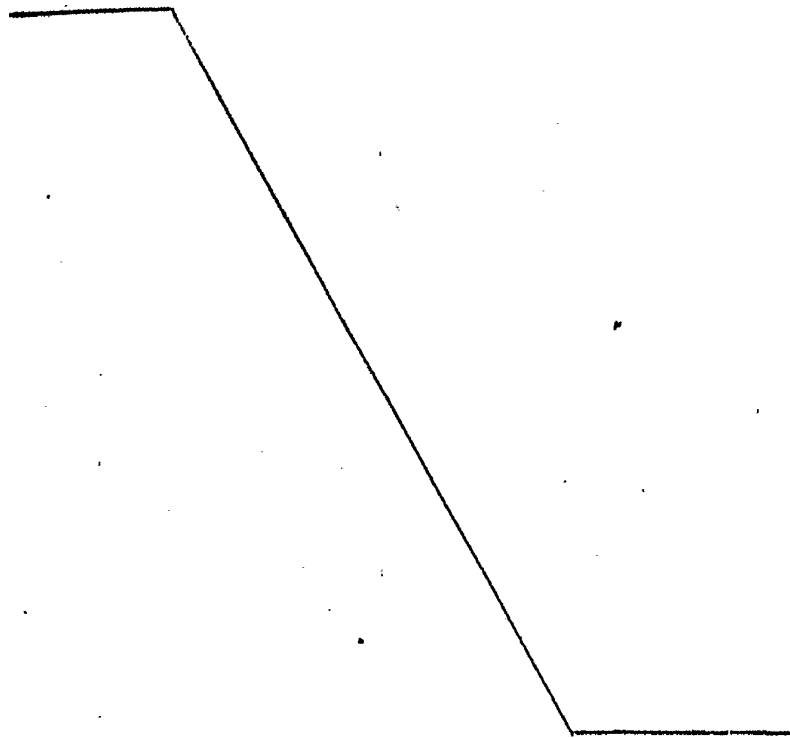
Los compuestos que siguen se obtuvieron

sustancialmente de la misma manera que se ha descrito arriba.

5

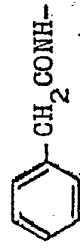
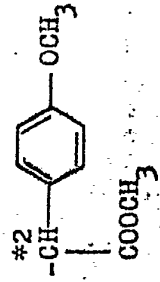
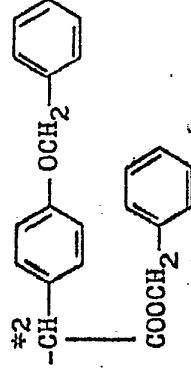
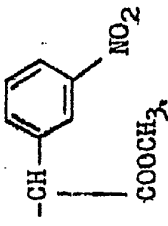


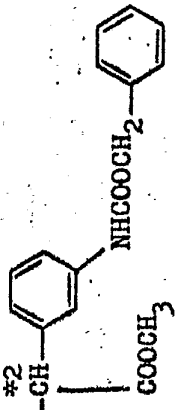
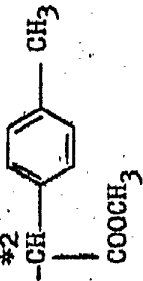
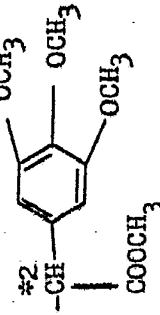
(I)

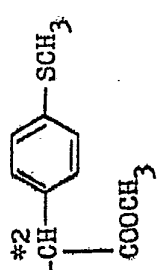
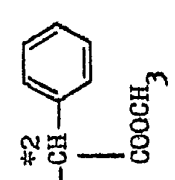
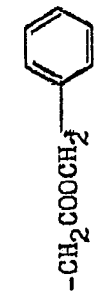


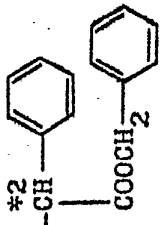
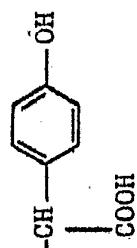
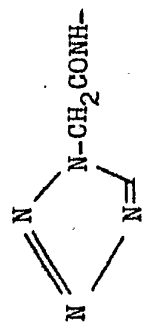
3-7-75


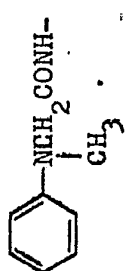
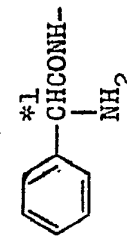
-89-

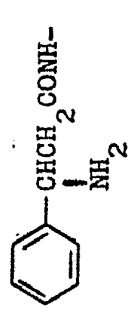
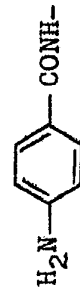
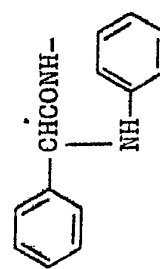
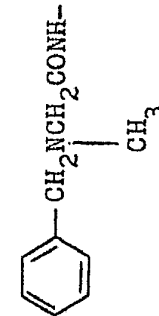
Ejemplo	$R_1$ (Nota 1)	A	p.f. (°C) (descomp.) (Nota 2)
58			<p>(Isómero D) 145 - 146</p> <p>(Isómero L) Infrarrojo: ) <math>\text{cm}^{-1}</math> (<math>\text{CHCl}_3</math>): 1760, 1740, 1680</p>
59	"		<p>(Isómero D) 129 - 130</p> <p>(Isómero L) Infrarrojo: ) <math>\text{cm}^{-1}</math> (película líquida): 3300, 1760 - 1740, 1665</p>
60	"		<p>Infrarrojo: ) <math>\text{cm}^{-1}</math> (<math>\text{CHCl}_3</math>): 1765, 1745, 1680, 1525, 1350</p>

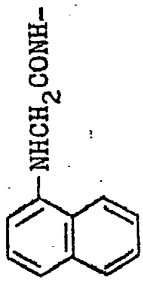
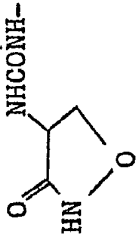
61	"		<p>(Isómero A) <math>\gamma</math> cm<sup>-1</sup>(CHCl<sub>3</sub>): 1760(s) Infrarrojo: 1745, 1710 (s), 1675</p> <p>(Isómero B) <math>\gamma</math> cm<sup>-1</sup>(CHCl<sub>3</sub>): 1755(s) Infrarrojo: 1745, 1710(s), 1675</p>
62	"		<p>(Isómero A) 148</p> <p>(Isómero B) <math>\gamma</math> cm<sup>-1</sup>(CHCl<sub>3</sub>): Infrarrojo: 1755, 1745, 1675</p>
63	"		<p>(Isómero A) 138 - 140</p> <p>(Isómero B) Resonancia magnética nuclear: δ ppm(CDCl<sub>3</sub>): 3,54(2H, m), 3,59(2H,s), 3,73(3H,s), 3,82(9H,s), 4,96(1H,m), 5,45(1H,s), 6,13(1H,d,J=8Hz), 6,43(2H,s), 7,10 - 7,45(5H,m)</p>

64	"		(Isómero A) 115 - 117
			(Isómero B) 157 - 159
65	"		(Isómero A) 138 - 140
			(Isómero B) Infrarrojo: $\nu_{\text{cm}^{-1}}(\text{CHCl}_3)$ : 1770, 1745, 1678
66	"	-CH <sub>2</sub> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	104 - 105
67	"		114 - 115

68	"		(Isómero A) 96 - 98 (Isómero B) Infrarrojo: $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ ( $\text{CHCl}_3$ ): 1760, 1740(s), 1678
69	"	-CH <sub>2</sub> CN	175 - 179
70	$\text{NC}-\text{C}-\text{CONH}-$ $\parallel$ $\text{N}-\text{OH}$		(sal de sodio) 240 - 245
71		"	177 - 181

72	$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}-$	"	Infrarrojo: $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1730, 1665, 1610
73		"	201 - 203
74		"	198 - 199
75	$(\text{CH}_3)_3\text{CCONH}-$	"	187 - 188
76		"	193 - 196

77		"	179 - 185
78		"	190 - 194
79		"	97 - 101
80		"	154 - 157

81		"	182-185
82		"	189 - 198

Ejemplo 83

Una mezcla de N,N-dimetilformamida (320 mg) y cloruro de tionilo (780 mg) se calentó durante 30 minutos entre 40 y 50°C, y el exceso de cloruro de tionilo se separó de la mezcla por destilación, después de lo cual el residuo obtenido se suspendió en cloruro de metileno (10 ml). Se añadió a la suspensión ácido 4-hidroxifenilglioxílico (370 mg) con enfriamiento entre -15 y -20°C, y se agitó la mezcla durante 15 minutos. Después que la temperatura de reacción de la mezcla se elevó hasta dejarla comprendida entre -5 y -10°C, se agitó la mezcla durante 10 minutos para obtener una solución clara que contenía cloruro de 4-hidroxifenilglioxiloílo. Subsiguientemente, la solución se enfrió a entre -45 y -50°C, y se añadió a la solución, gota a gota, una solución de trietilamina (440 mg) y cloruro de metileno (2 ml) durante 5 minutos, después de lo cual la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Una solución, preparada sometiendo ácido 3-aminolactacilánico (470 mg) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,2 g) a disolución en cloruro de metileno seco (10 ml) a la temperatura ambiente durante 1 hora con agitación, se añadió toda de una vez a la solución, manteniendo la temperatura entre -45 y -50°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se agitó

3-7-75

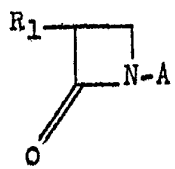
durante 1,5 horas, elevándose la temperatura de reacción hasta la temperatura ambiente lentamente después de retirar el baño de enfriamiento. El cloruro de metileno se separó de la mezcla de reacción por destilación, y el residuo obtenido se disolvió en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (20 ml). La solución se lavó con acetato de etilo (10 ml) dos veces, y se añadió a la solución acetato de etilo (50 ml), después de lo cual se ajustó la capa acuosa a pH 1 con ácido clorhídrico al 5% al mismo tiempo que se agitaba suficientemente. La capa de acetato de etilo se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml) dos veces. Las capas de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó de la solución por destilación para dar cristales brutos de ácido 3-(4-hidroxifenilgloxilolamino)-lactacilánico (460 mg). Este producto (760 mg), preparado de la misma manera que se ha indicado arriba, se disolvió en acetato de etilo (3 ml), y la solución se sometió a cromatografía en columna utilizando gel de sílice. Las fracciones que contenían el compuesto buscado se recogieron por elución con acetato de etilo. El residuo, obtenido separando el disolvente del producto eluido por destilación, se

5

10

disolvió en acetona, y luego se añadió una solución en acetona de 2-etilhexanoato de sodio a la solución para dar la solución de la sal de sodio del compuesto buscado, después de lo cual la acetona se separó de la solución por destilación. Se pulverizó el residuo por adición de éter, y el polvo se recogió por filtración y se lavó con acetona para dar la sal de sodio del ácido 3-(4-hidroxifenilglioxilolamino)lactacilánico (170 mg); punto de fusión, 220 a 225°C. Los compuestos siguientes se obtuvieron sustancialmente de una manera similar a la descrita arriba.

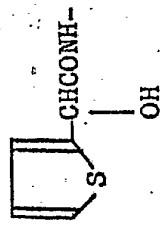
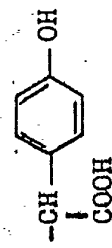
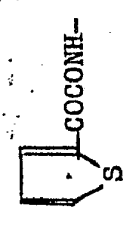
15



(I)



3-7-75

Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
84		<p>A</p> 	187 - 191
85		"	203 - 204
86	CH <sub>3</sub> COCONH-	"	162 - 166

87	$\text{CH}_3\text{OOCCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}-$	"	(sal de sodio) Infrarrojo: $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1735, 1655, 1595
88	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}-$	"	151 - 157

Ejemplo 89

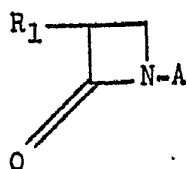
Se disolvió bicarbonato de sodio (0,453 g) en agua (10 ml), y la solución se enfrió a 5°C. Se añadió a la solución ácido 3-aminolactacilánico (0,427 g), y después acetona (10 ml). Se añadió gota a gota a la solución una solución en acetona (5 ml) de anhídrido del ácido butírico (0,38 g) durante 5 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio (0,04 g) a la mezcla de reacción y luego se agitó durante 1,5 horas a 5°C. La acetona se separó de la mezcla de reacción por destilación, y la capa acuosa se lavó con éter, después de lo cual se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) dos veces individualmente. Los extractos se reunieron, se lavaron con agua (50 ml) y se lavaron después con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el disolvente para dar cristales de ácido 3-butiramidolactacilánico (112 mg); punto de fusión, 178 a 178,5°C (descomposición).

Ejemplo 90

Se disolvió cloruro de pivaloilo (0,350 g) en cloruro de metileno (15 ml), y se añadió a la solución una solución preparada por disolución de ácido 4-metoxifenilglioxílico (0,520 g) y trietilamina (0,290 g) en cloruro de metileno (10 ml). La solución mezcla-

da se hizo reaccionar durante 1 hora para preparar una  
solución mixta de anhídrido de ácido con ácido 4-metoxi  
fenilgloxílico y ácido pivalico. Por otra parte, se  
añadió N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,3 g) a una  
5 suspensión preparada por suspensión de ácido 3-amino  
lactacilánico (0,680 g) en cloruro de metileno (10 ml),  
y se agitó la suspensión durante 1 hora a la temperatu-  
ra ambiente. A la solución obtenida se añadió la so-  
lución mixta de anhídrido de ácido obtenida arriba,  
10 y la mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 2  
horas, manteniéndose la temperatura de reacción entre  
-10 y -15°C. El cloruro de metileno se separó de la  
mezcla de reacción por destilación, y el residuo obte-  
nido se disolvió en acetato de etilo. La solución se  
15 lavó con ácido clorhídrico al 5% y con una solución  
acuosa saturada de cloruro de sodio, por este orden,  
y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El  
disolvente se separó de la solución por destilación, y  
se añadió al residuo éter diisopropílico (aproximada-  
20 mente 30 ml), después de lo cual se agitó la mezcla  
durante 1 hora. El material obtenido por precipita-  
ción se recogió por filtración para dar el polvo (1,14  
g). Se disolvió este polvo en acetato de etilo (30 ml),  
y la solución se trató con carbono activado (0,11 g)  
25 y se filtró. El filtrado se concentró a un volumen de

aproximadamente 2 ml, y se obtuvieron cristales por frotamiento de la pared del recipiente que contenía la solución. Los cristales se recogieron por filtración y se recrystalizaron en una cantidad pequeña de acetato de etilo para dar cristales de ácido 3-(4-metoxifenilglioxilamino)lactacilánico (0,16 g); punto de fusión, 178 a 181°C (descomposición). Los compuestos que siguen se obtuvieron sustancialmente de una manera similar a la descrita arriba.



(I)

15

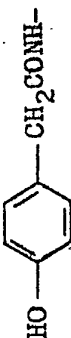
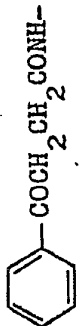
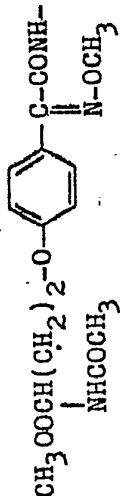
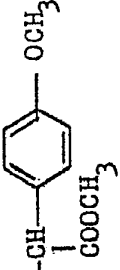
20

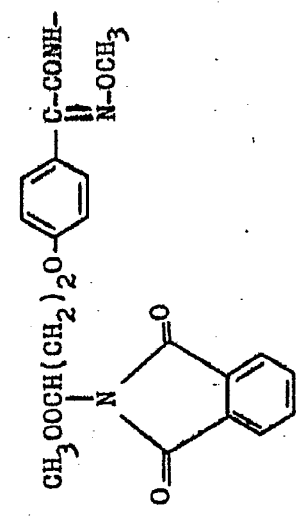
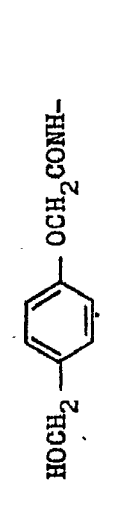
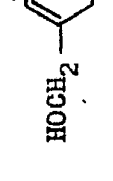
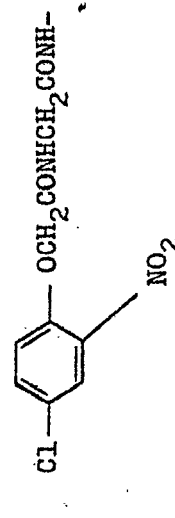
25

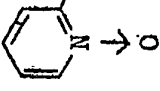
3-7-75

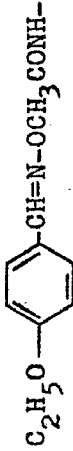
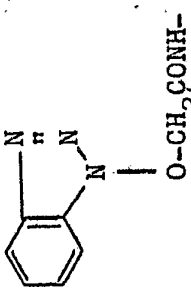
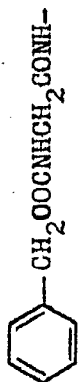
-104-

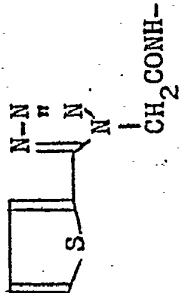
Ejemplo	R <sub>1</sub> (Nota 1)	A	P.f. (°C) (descomp.)
91	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{OOCCH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCONH}- \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NHCOCH}_3 \qquad \qquad \text{NHCOCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{-CH-} \\   \\ \text{COOCH}_3 \end{array}$	Infrarrojo: $\nu$ cm <sup>-1</sup> (CHCl <sub>3</sub> ): 1745, 1667
92	$\begin{array}{c} \text{CHCONH}- \\   \\ \text{S} \\   \\ \text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\   \\ \text{-CH-} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	(sal de sodio) 224 - 227
93	$\begin{array}{c} \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCONH}- \\   \\ \text{NHCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	"	Infrarrojo: $\nu$ cm <sup>-1</sup> (Nujol): 1760, 1730, 1680

94		"	171 - 176
95		"	157 - 161
96			<p>Resonancia magnética nuclear:  <math>\delta</math> ppm (CDCl<sub>3</sub>): 1,95 (3H, s),  2,25 (2H, m), 3,15 (1H, d, d, J=  3Hz), 6Hz), 3,70 (3H, s),  3,74 (3H, s), 3,78 (3H, s),  3,89 (3H, s), 3,96 (2H, t, J=6Hz),  4,70 (1H, s, J=8Hz), 4,92 (1H, m),  5,52 (1H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz),  6,86 (2H, d, J=9Hz), 7,20 (2H, d,  J=9Hz), 7,45 (2H, d, J=9Hz)</p>

97		"	<p>Resonancia magnética nuclear:  <math>\delta</math> ppm(CDCl<sub>3</sub>): 2,70(2H,m),  3,15(1H,d,d,J=3Hz,6Hz), 3,7  (1H,m), 3,75(6H,s), 3,78(3H,s),  3,88(3H,s), 3,94(2H,m), 5,05  (1H,m), 5,16(1H,t,J=6Hz),  5,56(1H,s), 6,62(2H,d,J=9Hz),  6,84(2H,d,J=9Hz), 7,20(2H,  d,J=9Hz), 7,38(2H,d,J=9Hz),  7,74(4H,m)</p>
98			182 - 185
99		"	149 - 153

100	$\text{HO-N=CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-$	"	150 - 155
101	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NCH}_2\text{CONH}-$ $ $ $\text{COCH}_2\text{N}_3$	"	176 - 180
102	$\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{SCH}_2\text{CONH}-$ 	"	221 - 225
103	$\text{N-N}=\text{C}=\text{S}-\text{SCH}_2\text{CONH}-$	"	163 - 167

104	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_2\text{CONH}-$ 	"	130 - 135
105		"	179 - 181
106		"	(sal de sodio) Infrarrojo: } $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1740, 1675, 1610

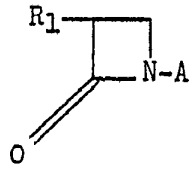
107		"	197,5 - 198
108	CH <sub>3</sub> SCH=CHCONH-	"	174 - 177

Ejemplo 109

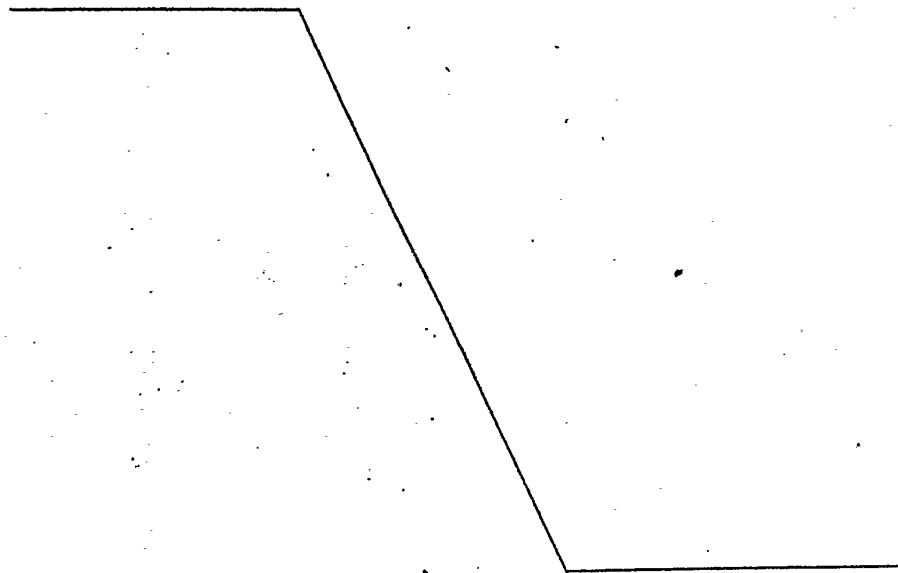
Se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (0,944 g) en cloruro de metileno seco (60 ml), y se añadieron a la suspensión N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (7,0 g) y N,N-dimetilformamida (0,7 ml), después de lo cual se agitó la mezcla durante 2 horas a la temperatura ambiente. Por otra parte, una solución en cloruro de metileno seco (30 ml) de cloroformiato de etilo (0,523 g) se añadió gota a gota a una solución en cloruro de metileno seco (30 ml) de N-benciloxicarbonil-2-(2-tienil)glicina (1,40 g) y trietilamina (0,485 g) durante 7 minutos con enfriamiento a una temperatura comprendida entre -5 y -10°C, y luego se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos para preparar una solución mixta de anhídrido de ácido. Se añadió a esta solución gota a gota la solución obtenida arriba durante 20 minutos, y luego se agitó la mezcla de reacción durante tres horas a la misma temperatura, y se elevó lentamente la temperatura de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente durante 2 horas, mientras que se agitaba. La mezcla de reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido y con agua, por este orden, y se secó luego. Se concentró la solución para dar cristales del ácido 3- $\gamma$ -2-(2-tienil)-N-benciloxicarbonilglicinamido $\gamma$ lactacilánico (1,40 g).

Espectro de absorción en el infrarrojo: 2) cm-1 (película líquida): 1730, 1710, 1650. El compuesto siguiente se obtuvo sustancialmente de una manera similar a la descrita arriba:

5

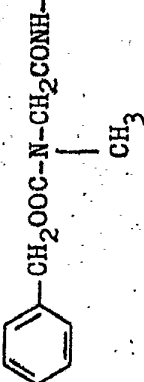
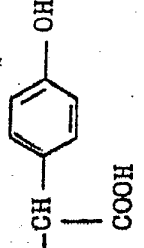


(I)



3-7-75

-112-

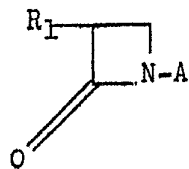
Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	Infrarrojo
110			Infrarrojo: $\approx$ $\text{cm}^{-1}$ (película líquida): 1740, 1710, 1690, 1650

Ejemplo 111

Se disolvieron ácido 2-(4-metoxifenil)-2-  
-metoxiiminoacético (500 mg) y N,N'-diciclohexilcarbo  
diimida (495 mg) en una mezcla de cloroformo (9 ml) y  
5 dioxano (3 ml), y la solución se agitó durante 1,5 ho-  
ras, enfriando con hielo. Se añadió a la solución,  
toda de una vez, una solución preparada por disolución  
de ácido 3-aminolactacilánico (472 mg) y N,O-bis(tri  
10 metilsilil)acetamida (1,22 g) en cloroformo (10 ml),  
y luego se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas  
a la temperatura ambiente. Se separó el disolvente  
de la mezcla de reacción por destilación, y se aña-  
dieron al residuo una solución acuosa de bicarbonato  
de sodio y acetato de etilo. Después de agitar la  
15 mezcla, la capa acuosa se separó, se ajustó a un pH  
comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%,  
y se extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó el  
extracto con agua, y se secó después. Se separó el  
disolvente del extracto por destilación, y se añadió  
20 éter al residuo para dar cristales brutos. Los cris-  
tales se recogieron por filtración y se lavaron con  
éter para dar cristales de ácido 3-[2-(4-metoxifenil)-  
-2-metoxiiminoacetamido]lactacilánico (150 mg); punto  
de fusión, 157 a 161°C (descomposición).

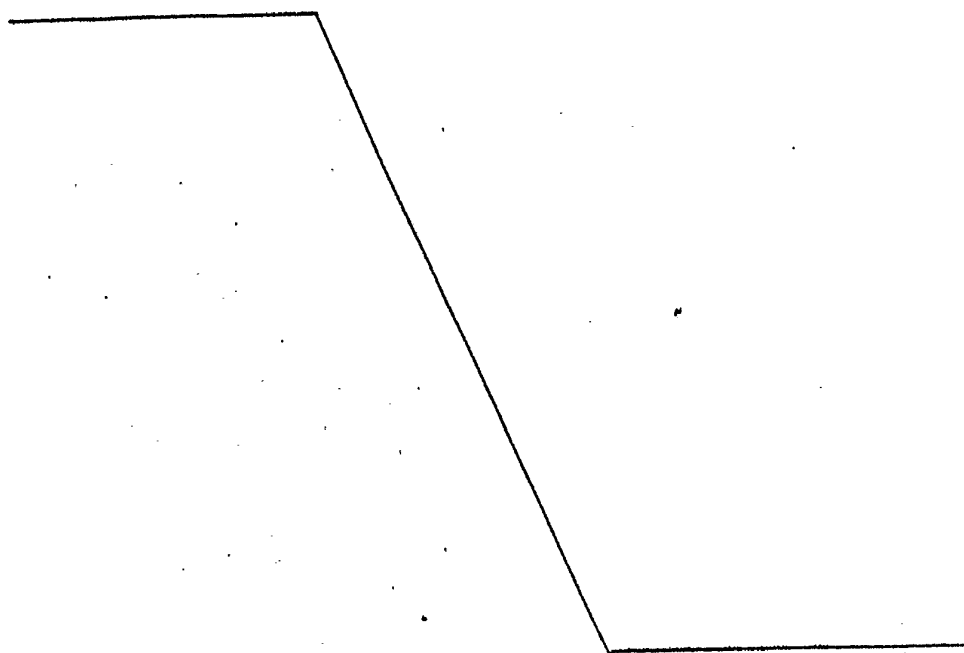
25 El compuesto que sigue se obtuvo sustan-

cialmente de una manera similar a la que se ha descrito  
arriba:



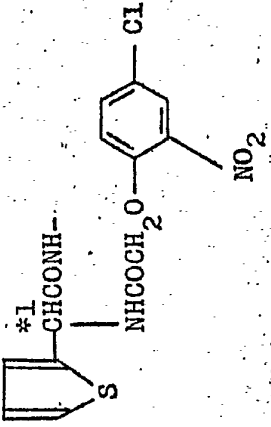
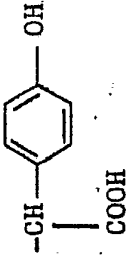
5

(I)



3-7-75

-115-

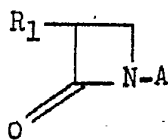
Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	Infrarrojo
112			(sal de sodio) $\rightarrow$ cm <sup>-1</sup> (Nujol); 1730 1660 1610

Ejemplo 113

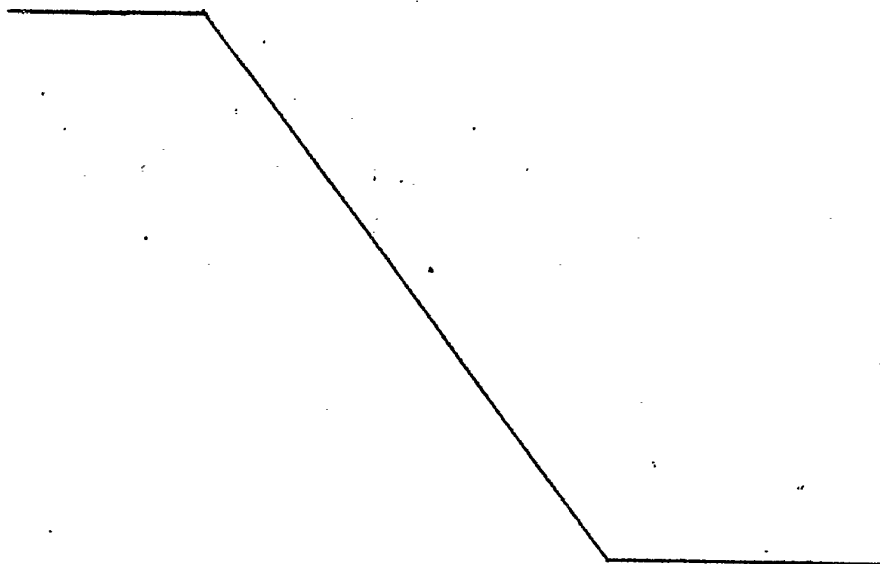
Se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (0,472 g) en cloruro de metileno (10 ml), y se añadió a la suspensión N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,22 g) a la temperatura ambiente, y luego se enfrió la solución a -15°C. Se añadió gota a gota a la solución durante 25 minutos una solución en cloruro de metileno (10 ml) de sal de trietilamonio de un anhídrido de ácido (935 mg) preparado a partir del ácido 2-fenil-2-sulfoacético y cloroformiato de etilo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y luego durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml a la mezcla de reacción y luego se separó la capa acuosa. Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo y se ajustó a un pH comprendido entre 5 y 6 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y después se filtró la solución. Se concentró el filtrado, y el residuo obtenido se adsorbió en una columna rellena con una resina de adsorción no iónica, Amberlite XAD-4 (marca comercial, fabricada por Röhm and Haas Co., Ltd.) (20 ml), la cual se había tratado previamente con metanol, y el compuesto buscado se eluyó con agua. El producto eluido se concentró a presión reducida, y se añadió etanol a dicho producto eluido, después de lo cual se separó el disolvente por destilación del producto eluido a presión reducida. Se añadió etanol al residuo para

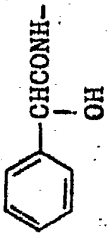
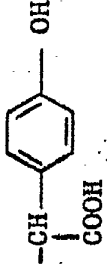
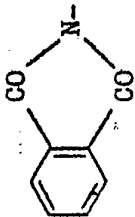
dar cristales. Los cristales se recogieron por filtra-  
ción para dar cristales de la sal disódica del ácido  
3-(2-fenil-2-sulfoacetamido)lactacilánico (120 mg).  
Además, se concentró el filtrado, y el material aceitoso  
5 obtenido se trató con acetona para dar cristales en pol-  
vo de sal disódica del ácido 3-(2-fenil-2-sulfoacetamido)  
lactacilánico (0,45 g); punto de fusión, 144 a 152°C.

Los compuestos que siguen se obtuvieron de  
10 un modo sustancialmente similar al descrito arriba.



(I)



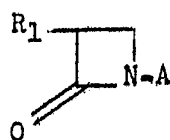
Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
114		<p>A</p> 	180 - 183
115		"	196 - 199

Ejemplo 116

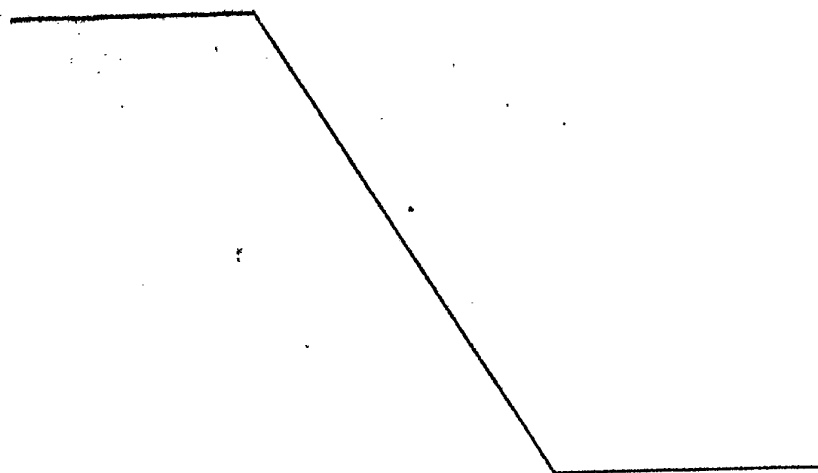
Se disolvieron 2-(benzo[d]isoxazol-3-il  
-N-benciloxicarbonilglicina (652 mg) y trietilamina (202  
5 mg) en tetrahidrofurano seco (8 ml). Se añadió a la so-  
lución 6-cloro-1-(4-clorobencenosulfonilo)benzotriazol  
(690 mg) mientras que se agitaba al propio tiempo que se  
enfriaba con hielo, y luego se agitó la solución a la  
misma temperatura durante 3 horas. Manteniendo la so-  
lución con enfriamiento por hielo, se añadió a la misma  
10 solución preparada disolviendo ácido 3-aminolactacilánico  
(472 mg) y trietilamina (202 mg) en una solución mixta  
de acetona y agua (1:1) (10 ml). La mezcla de reacción  
se agitó durante 1 hora, y luego se separó el disolvente  
de dicha mezcla de reacción por destilación. Se añadió  
15 agua (20 ml) al residuo obtenido, después de lo cual se  
añadió acetato de etilo a la solución y luego se acidifi-  
có la solución por adición, gota a gota, de ácido clorhí-  
drico 1N, mientras que se agitaba mediante sacudidas.  
Se separó la capa de acetato de etilo, después de lo cual  
20 la capa acuosa se sometió a extracción con acetato de  
etilo, y se reunieron los extractos de acetato de etilo.  
Se lavó el extracto con agua y se secó luego sobre sul-  
fato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente de  
la solución por destilación para obtener el residuo (1,2  
25 g). El residuo se sometió a cromatografía en columna

5 utilizando gel de sílice, y se llevó a cabo la elución con acetato de etilo que contenía 10% de metanol (500 ml) para obtener las fracciones que contenían el compuesto buscado. El residuo obtenido por concentración del producto eluido se trató con éter para dar cristales de ácido 3-[2-(benzo[d]isoxazol-3-il)-N-benciloxycarbonylglicinamido]lactacilánico (180 mg); punto de fusión, 159 a 168°C.

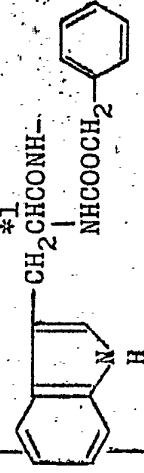
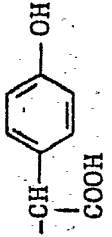
10 El compuesto que sigue se obtuvo de una manera sustancialmente análoga a la que se ha descrito arriba.



(I)



3-7-75

Ejemplo	R <sub>1</sub> (Nota 1)	A	p.f. (°C) (descomp.)
117			235 - 240

Ejemplo 118

Se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (0,472 g) en agua (20 ml), y se añadió a la suspensión bicarbonato de sodio (0,420 g). Se añadió acetona (20 ml) a la solución, y se enfrió la solución a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añadió a la solución gota a gota una solución en acetona (2 ml) que contenía isocianato de fenilo (0,286 g), y luego se agitó la solución durante 2,5 horas a la misma temperatura. Se separó la acetona de la mezcla de reacción por destilación, y luego se filtró el residuo obtenido para eliminar las materias insolubles.

La solución acuosa obtenida se lavó con acetato de etilo, y luego se ajustó a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%, después de lo cual se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo obtenida se lavó con agua y se secó luego sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó de la solución por destilación para dar el residuo cristalino. El residuo se lavó con éter diisopropílico y se recogió por filtración para dar cristales de ácido 3-(N'-fenilureido)lactacilánico (0,470 g); punto de fusión, 167 a 172°C.

Ejemplo 119

Se disolvió diclorhidrato de guanidín

carbohidrazida (0,38 g) en agua (2 ml), y se añadió a la solución nitrito de sodio (0,14 g) enfriando a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, y luego se agitó la solución durante 15 minutos para preparar una solución de guanidincarbonilazida. Por otra parte, se suspendió en agua (7 ml) ácido 3-aminolactacilánico (0,240 g), y se añadió a la suspensión bicarbonato de sodio (0,170 g). La solución acuosa se enfrió a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, y se añadió a la solución gota a gota la solución de guanidincarbonilazida preparada arriba durante 10 minutos, después de lo cual se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo (10 ml) y se concentró hasta que la solución restante se volvió transparente, y luego se separó completamente por destilación el acetato de etilo saturado en la capa acuosa para precipitar cristales. La solución que contenía los cristales se dejó en reposo durante un rato, y los cristales se recogieron por filtración para dar cristales de ácido 3-(guanidincarbonamido)lactacilánico (0,15 g); punto de fusión, 206 a 210°C.

Ejemplo 120

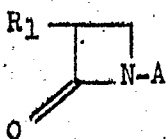
Una solución que contenía 2-fenil-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)glicina (1,42 g) y cloruro de tionilo (15 ml) se calentó durante 1 hora a reflujo. El

3-7-75

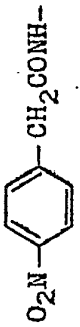
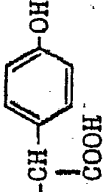
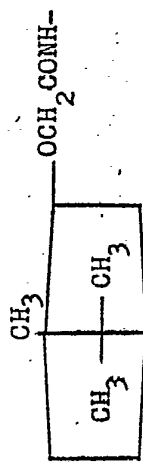
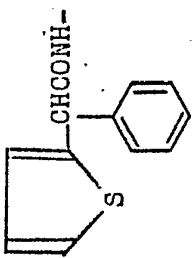
**POOR  
QUALITY**

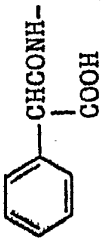
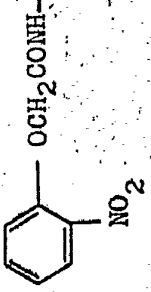
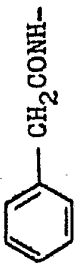
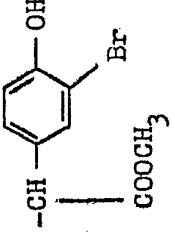
exceso del cloruro de tionilo se separó por destilación de la solución a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en acetona. Se añadió a la solución, gota a gota, una solución que contenía ácido 3-aminolactacilá  
5 nico (1,0 g), bicarbonato de sodio (0,9 g), agua (40 ml) y acetona (40 ml), enfriando a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se separó la acetona de la mezcla de reacción por destilación a presión reducida, y la solución restante se lavó con acetato de etilo. La solución se ajustó a pH comprendido entre 1 y 2 con ácido  
10 clorhídrico al 10%, y se extrajo luego con acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente de la solución de acetato de etilo por destilación, y el residuo obtenido (2,1 g) se disolvió en éter. La  
15 solución etérea se concentró para dar un residuo. El residuo se lavó con éter diisopropílico para dar cristales de ácido 3-[2-fenil-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonyl)glicinamido]lactacilánico (1,69 g); punto de fusión, 130 a 132°C (descomposición).

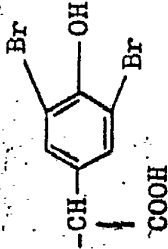
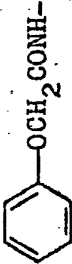
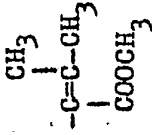

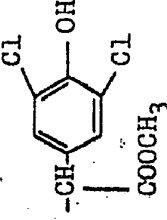
Los compuestos que siguen se obtuvieron de una manera sustancialmente análoga a la descrita arriba.



(I)

Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
121		<p>A</p> 	234 - 236
122		"	106 - 109
123		"	139 - 143

124		"	(sal disódica) 209 - 214
125		"	(sal de sodio) 116
126		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	106 - 109
127	"		151 - 153

128	"		161 - 162
129			155,5 - 156,5
130			Infrarrojo: $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (pelí- cula líquida) 3270, 1760 1735, 1665

Ejemplo 131

Se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (700 mg) en cloruro de metileno seco (15 ml), y se añadió a la suspensión N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (3,6 g),  
5 después de lo cual se agitó la mezcla durante 3 horas. Se enfrió la solución a una temperatura comprendida entre -50 y -40°C, y se añadió a la solución, todo de una vez, clorhidrato de cloruro de 2-(2-piridiloxi)acetilo (630 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante 20  
10 minutos a la misma temperatura. Elevando lentamente la temperatura de reacción hasta -10°C durante 40 minutos, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y después durante 1 hora más bajo enfriamiento con hielo. Se separó el cloruro de metileno de  
15 la mezcla de reacción por destilación, y se añadió al residuo una solución que contenía solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% (25 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se separó la capa acuosa, y se lavó luego con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a pH 3 con  
20 ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento con hielo, y luego se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo, y la capa acuosa restante se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se extrajo la solución  
25 acuosa varias veces con acetato de etilo. Estas capas

de acetato de etilo y la capa de acetato de etilo obtenida arriba se reunieron y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después de lo cual se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

5 Se separó el disolvente por destilación de la solución de acetato de etilo, y el residuo (330 mg) obtenido se pulverizó con éter. Se lavó el polvo con acetona para dar cristales de ácido 3- $\left[2-(2\text{-piridiloxi)acetamido}\right]$  lactacilánico (130 mg); punto de fusión, 192,5 a 193°C (descomposición).

10

Ejemplo 132

Una mezcla de N,N-dimetilformamida (292 mg) y cloruro de tionilo (710 mg) se calentó durante 30 minutos a 50°C. El exceso del cloruro de tionilo se

15 separó de la mezcla por destilación para dar un residuo. El residuo se lavó con éter. Se añadió al residuo cloruro de metileno (7 ml), y luego se enfrió la solución a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, después de lo cual se añadió gota a gota a la solución una

20 solución preparada por disolución de ácido 2-(5,6-dihidro-2H-pirán-3-il)glicólico (455 mg) en cloruro de metileno (5 ml). Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución en cloruro de metileno (5 ml) de trietilamina (600 mg) durante 10 minutos, enfriando

25 a -50°C, y la solución se agitó durante 30 minutos a

la misma temperatura. Se añadió la solución toda de una vez, a una mezcla de ácido 3-aminolactacilánico (472 mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,22 g) y cloruro de metileno (10 ml), que se había agitado durante 2 horas a la temperatura ambiente previamente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -50°C, y además se agitó durante 2 horas elevando lentamente la temperatura de reacción hasta 0°C. Se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación, y se añadieron a la solución restante una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa obtenida se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se extrajo la solución con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después de lo cual se separó el disolvente del extracto por destilación para dar cristales de ácido 3- $\beta$ -2-(5,6-dihidro-2H-pirano-3-il)glicolamido- $\gamma$ -lactacilánico (80 mg).

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu$  cm<sup>-1</sup> (Nujol): 1740, 1685, 1660.

#### Ejemplo 133

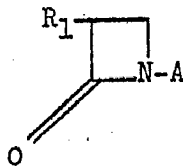
A una solución de cloruro de metileno (10 ml) que contenía cloroformiato de etilo (216 mg) se añadió gota a gota una mezcla de ácido 2-(2-bromoacetamido)

do)-2-fenilacético (576 mg), trietilamina (200 mg),  
N,N-dimetilbencilamina (una gota) y cloruro de metileno  
(8 ml) con enfriamiento a  $-30^{\circ}\text{C}$ , y después de ello se  
agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a la mis-  
ma temperatura. Se añadió a la mezcla de reacción, toda  
de una vez, una mezcla de ácido 3-aminolactacilánico (472  
mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,2 g), cloruro de  
metileno (10 ml) y N,N-dimetilformamida (1 ml), que se  
había agitado durante un rato a la temperatura ambiente  
y se había enfriado a  $0^{\circ}\text{C}$ , manteniéndose la temperatura  
de la mezcla de reacción a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se agitó la mezcla  
de reacción durante 2 horas a  $-25^{\circ}\text{C}$  y se agitó después  
durante 1 hora, elevando lentamente la temperatura de  
reacción a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se concentró la mezcla de reacción, y  
se añadieron al residuo obtenido acetato de etilo y agua.  
Después de ello se ajustó la mezcla a un pH comprendido  
entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%. Se separó la  
capa de acetato de etilo, se lavó con agua, se secó  
sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró segui-  
damente. El residuo obtenido se lavó con éter diisopro-  
pílico, y se pulverizó luego con acetato de etilo para  
dar ácido 3-(2-(2-bromoacetamido)-2-fenilacetamido)lac-  
tacilánico (400 mg). Además, se recuperó el mismo com-  
puesto (188 mg) a partir de las aguas madres. La produc-  
ción total fue de 588 mg. El punto de fusión,  $156$  a  $161^{\circ}\text{C}$

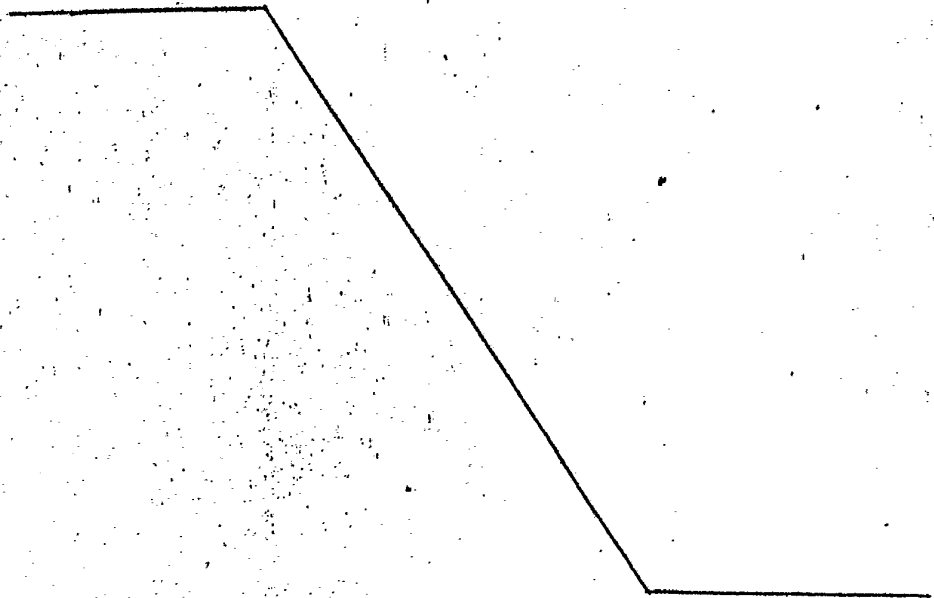
(con descomposición).

Se obtuvieron los compuestos siguientes, sustancialmente de una manera similar a la que se ha descrito arriba.

5



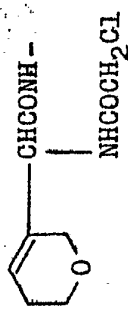
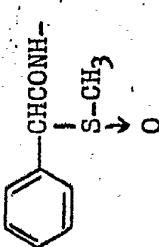
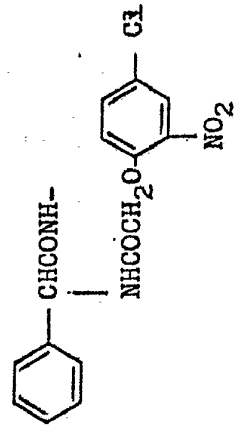
(I)

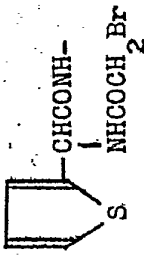


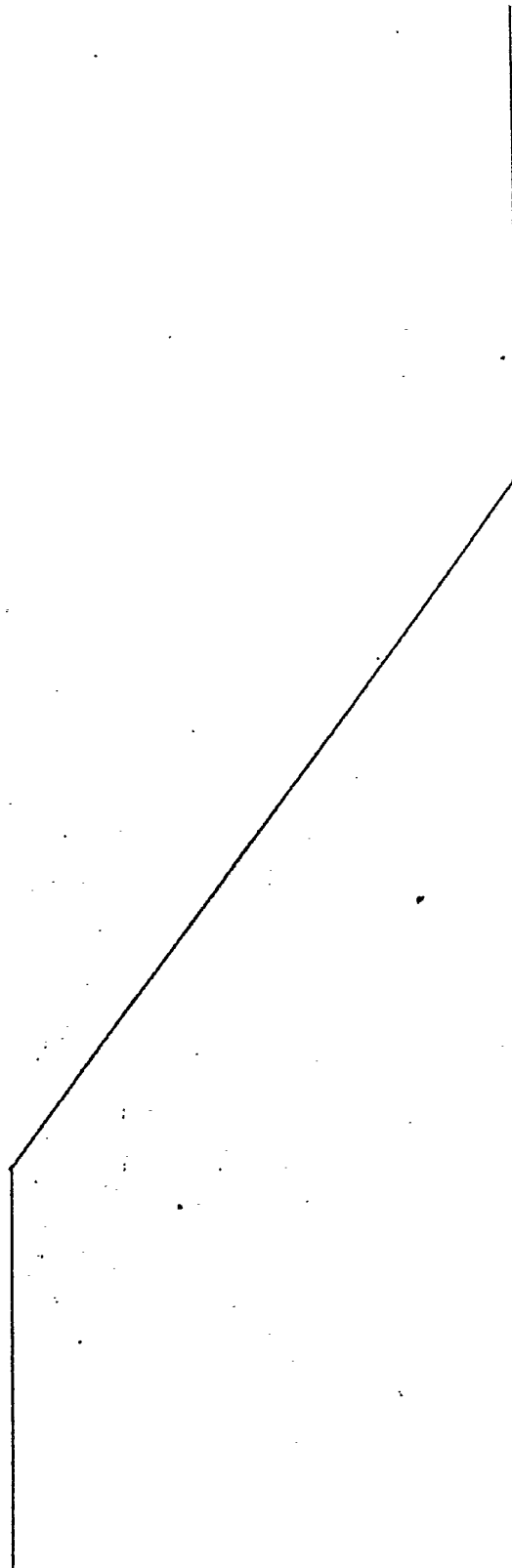
3-7-75

-133-

Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
134		<p>A</p>	(sal de sodio) 157 - 160
135		"	(sal de sodio) 183 - 187
136		"	103 - 107

137		"	211 - 217
138		"	Infrarrojo: ) $\text{cm}^{-1}$ (Nujol) 1740, 1720, 1665
139		"	77 - 81

140		"	147 - 150
-----	---	---	-----------



Ejemplo 141

Una mezcla de ácido N-fenilimidinodiacéti  
co (537 mg), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (495 mg),  
cloroformo (9 ml) y dioxano (3 ml) se agitó durante 1,5  
5 horas, enfriando con hielo. Las materias insolubles se  
separaron de la solución por filtración, y se añadió al  
filtrado, toda de una vez, una mezcla de ácido 3-amino  
lactacilánico (472 mg), cloruro de metileno (10 ml) y  
N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,2 g), y luego se agi  
10 tó la mezcla de reacción durante 4 horas a la temperatura  
ambiente. Se separó el disolvente de la mezcla de reac  
ción por destilación, y el residuo se disolvió en acetato  
de etilo, añadiéndose a la solución una solución acuosa  
de bicarbonato de sodio. La mezcla se ajustó a pH 4,0  
15 con ácido clorhídrico al 10%, y se separó la capa de ace  
tato de etilo. La capa acuosa restante se ajustó a pH  
comprendido entre 1 y 3 con ácido clorhídrico al 10%, y  
la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las  
capas de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con  
20 agua y se secaron, después de lo cual el disolvente se  
separó por destilación de la solución para dar cristales  
de ácido 3-(N-carboximetil-N-fenilglicinamido)lactacilá  
nico (260 mg); punto de fusión, 142,5 a 145°C (con des  
composición).

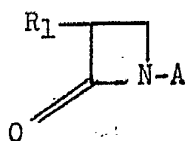
Ejemplo 142

Una solución, preparada disolviendo ácido 2-[4-(3-bromopropoxi)fenil]acético (300 mg) y cloruro de tionilo (300 mg) en cloroformo (2 ml), se calentó durante 2 horas a reflujo. Se separaron de la solución el disolvente y el exceso del cloruro de tionilo por destilación, y el residuo obtenido se disolvió en acetona seca (1 ml). La solución se añadió gota a gota a una solución, preparada disolviendo ácido 3-aminolactacilánico (240 mg) y bicarbonato de sodio (210 mg) en una mezcla de agua (10 ml) y acetona (10 ml), con enfriamiento a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, mientras que se agitaba. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a la misma temperatura. Se separó la acetona de la mezcla de reacción por destilación, y se añadió a la capa acuosa restante acetato de etilo (30 ml). Se ajustó la mezcla a pH 1 con ácido clorhídrico al 10%. Se separó la capa de acetato de etilo, y se extrajo luego la capa acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se reunieron las capas de acetato de etilo y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, después de lo cual se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente de la solución por destilación, y el residuo (510 mg) obtenido se lavó con éter para dar cristales de ácido 3-[2-{4-(3-bromopropoxi)fenil} acetamido]lactacilánico (420 mg); punto de fusión, 120 a 123°C (con

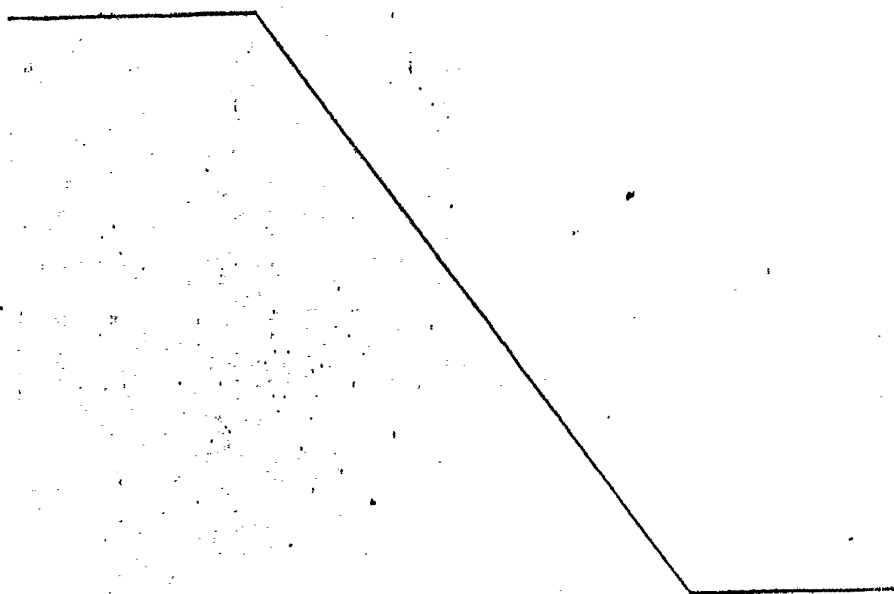
descomposición).

Se obtuvieron los compuestos siguientes, de una manera sustancialmente análoga a la que se ha descrito arriba.

5

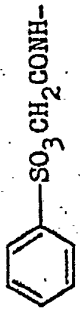
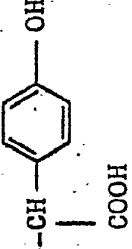

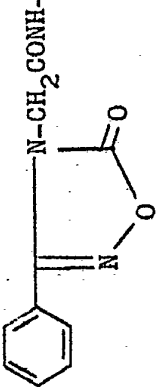


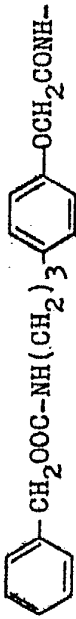
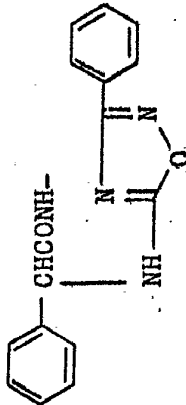
(I)



3-7-75

-139-

Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
143			142,5 - 144
144		"	113 - 116
145		"	128 - 132

146	 <p>Chemical structure of 1-(4-(benzyloxycarbonylamino)phenyl)benzene: A benzene ring is attached to a <math>-\text{CH}_2\text{OOC}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3-</math> group, which is further attached to a para-substituted benzene ring with an <math>-\text{OCH}_2\text{CONH}-</math> group.</p>	142 - 146
147	 <p>Chemical structure of N-benzyl-N-(benzylideneamino)acetamide: A benzene ring is attached to a <math>-\text{CHCONH}-</math> group, which is further attached to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a benzylidene group (<math>-\text{CH}=\text{N}-</math>) and an oxygen atom, forming a five-membered ring.</p>	Infrarrojo: $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1738, 1680, 1618

Ejemplo 148

Una mezcla de ácido 3-aminolactacilá  
nico (472 mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,2  
g), cloruro de metileno (10 ml) y N,N-dimetilformamida  
5 (1 ml) se agitó durante 1 hora a la temperatura ambien  
te. La solución se enfrió entre 0 y 5°C, y se añadió  
a la solución gota a gota una solución en cloruro de  
metileno (3 ml) que contenía cloruro de hexadecanoílo  
(548 mg), después de lo cual la mezcla de reacción se  
10 hizo reaccionar durante 1,5 horas a la misma tempera  
tura y durante 30 minutos más a la temperatura ambien  
te. Se concentró la mezcla de reacción, y se añadieron  
a la solución restante acetato de etilo y agua, des  
pués de lo cual se ajustó la mezcla a un pH comprendi  
15 do entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%. El ace  
tato de etilo separado se lavó con agua y luego se  
secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró  
la solución para dar ácido 3-hexadecanoilaminolacta  
cilánico (0,95 g) bruto. Además, se sometió el pro  
20 ducto (600 mg) a cromatografía en columna utilizando  
gel de sílice, y se llevó a cabo la elución con acetato  
de etilo. Se separó el disolvente del producto eluido  
por destilación para dar el compuesto buscado purifica  
do (110 mg); punto de fusión, 157 a 161°C (con descom  
25 posición).

Ejemplo 149

A una solución de ácido 2- $\gamma$ -N-(2-teniliden)aminooxi- $\gamma$ -2-fenilacético (400 mg), trietilamina (155 mg) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota una solución, preparada disolviendo cloruro de pivaloilo (184 mg) en tetrahidrofurano (3 ml), durante 5 minutos con enfriamiento a una temperatura comprendida entre -2 y 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió la solución, toda de una vez, a una solución de ácido 3-aminolactacilánico (320 mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (825 mg) y cloruro de metileno (10 ml) con enfriamiento a -30°C, y la mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 2,5 horas, elevando lentamente la temperatura de reacción hasta 10°C. El disolvente se separó por destilación de la mezcla de reacción, y se añadieron a la solución restante una solución acuosa de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa separada se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10% y se extrajo luego con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó, después de lo cual el disolvente se separó de la solución por destilación para dar residuos (300 mg). Los residuos se disolvieron en acetona y luego se añadió 2-etilhexanoato de sodio a la solución para dar cristales de sal de sodio del ácido 3- $\gamma$ -2- $\left\{ \begin{array}{l} \text{N-(2-teniliden)} \\ \text{aminooxi} \end{array} \right\}$ -2-fenilacetamido- $\gamma$ -lactacilánico (160 mg).

Espectro de absorción en el infrarrojo:

$\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (Nujol): 1730, 1650, 1600.

Ejemplo 150

5 Se añadieron ácido 3-aminolactacilánico (355 mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,92 g) y N,N-dimetilformamida (0,23 ml) a cloruro de metileno (7 ml), y la solución se agitó durante 2 horas a la temperatura ambiente. Por otra parte, se disolvieron ácido 2-(2-nitrofenoxi)-2-fenoxiacético (380 mg), trietilamina (132 mg) y N,N-dimetilbencilamina (2 gotas) en cloruro de metileno (10 ml), y se enfrió la solución a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota a la solución cloroformiato de etilo (141 mg), y se agitó la mezcla durante 40 minutos a la misma temperatura. Se añadió rápidamente a esta solución la solución preparada arriba, y se agitó la mezcla de reacción durante 5,5 horas a una temperatura comprendida entre  $-40$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se separó el disolvente por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida, y se vertieron sobre el residuo acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa separada se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al 10%, y luego se extrajo la mezcla con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, después de lo

10

15

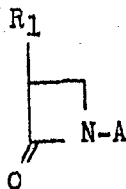
20

25

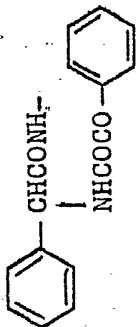
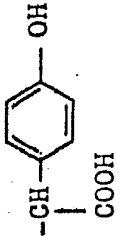
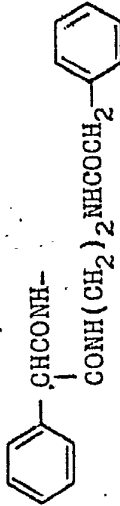
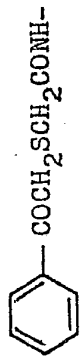
3-7-75

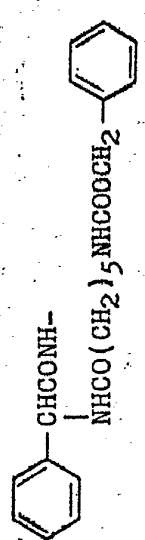
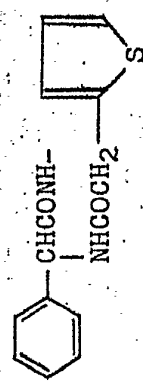
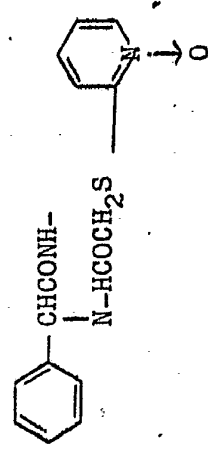
cual se separó el disolvente de la solución por destilación. El residuo obtenido (540 mg) se disolvió en una cantidad pequeña de acetona y se añadió a la solución 2-etilhexanoato de sodio. Se añadió éter a la solución, y los cristales que precipitaron se recogieron por filtración y se lavaron con un disolvente mixto de éter y acetona para dar cristales de sal de sodio del ácido 3-[2-(2-nitrofenoxi)-2-fenoxiacetamido]lactacilánico (380 mg); punto de fusión, 169 a 172°C (con descomposición).

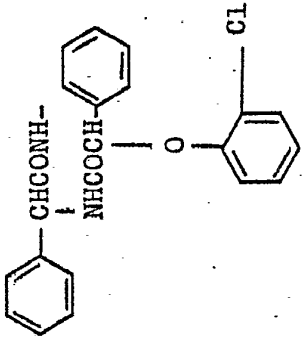
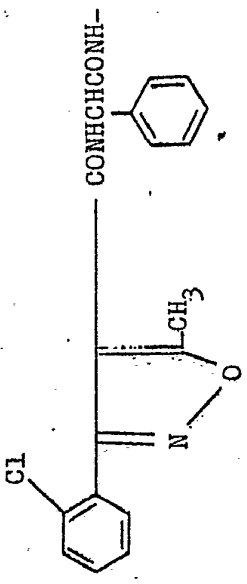
Los compuestos que siguen se obtuvieron de una manera sustancialmente análoga a la que se ha descrito arriba.

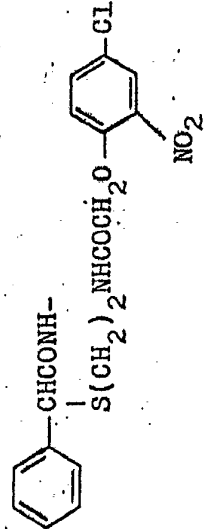
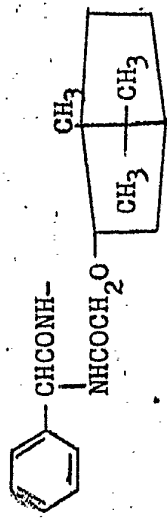
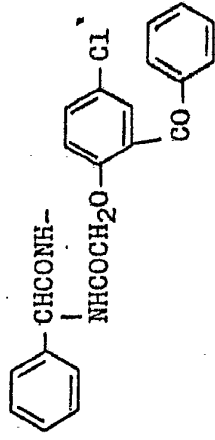


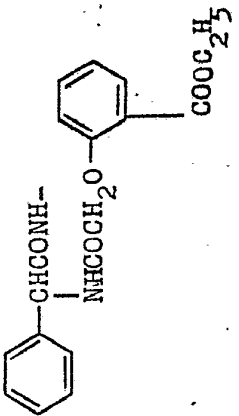
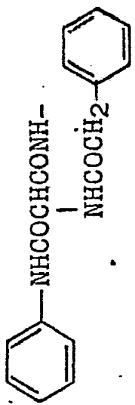
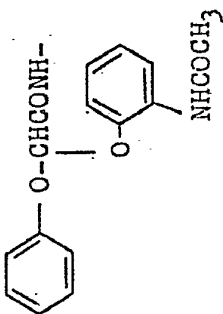
(I)

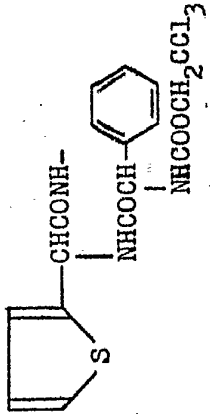
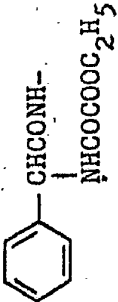
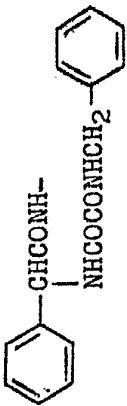
Ejemplo	R <sub>I</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
151			143 - 146
152		"	115 - 118
153		"	130 - 135


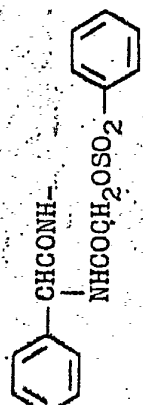
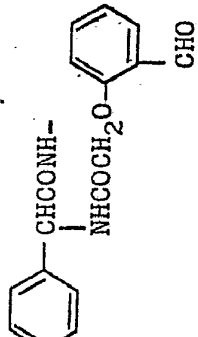
154		"	111 - 116
155		"	(sal de sodio) 221 - 224
156		"	160 - 164

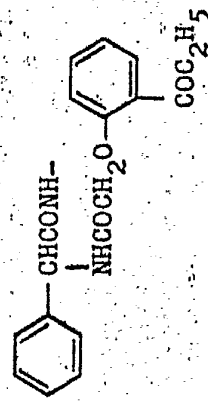
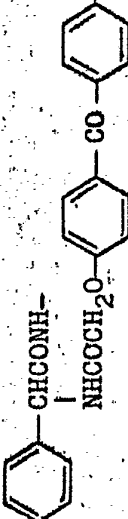
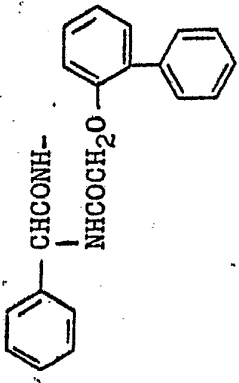
157		"	112 - 116
158		"	122 - 124

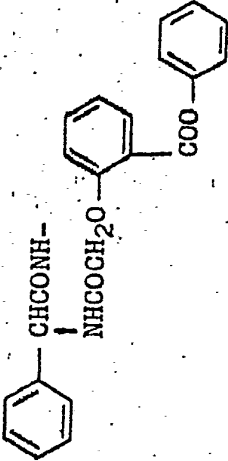
159		"	77 - 81
160		"	130 - 134
161		"	135 - 137

162		"	127 - 130
163		"	(sal de sodio) 183 - 188
164		"	(sal de sodio) 192 - 197

165		"	165 - 169
166		"	118 - 123
167		"	149 - 154

168	 <p>Chemical structure: A benzene ring is attached to a CHCONH- group. This group is further attached to an NHCOCH<sub>2</sub>O- group, which is in turn attached to another benzene ring.</p>	"	107 - 111
169	 <p>Chemical structure: A benzene ring is attached to a CHCONH- group. This group is further attached to an NHCOCH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>- group, which is in turn attached to another benzene ring.</p>	"	151 - 155
170	 <p>Chemical structure: A benzene ring is attached to a CHCONH- group. This group is further attached to an NHCOCH<sub>2</sub>O- group, which is in turn attached to a benzene ring with a CHO group at the ortho position.</p>	"	191 - 195

171		"	125 - 130
172		"	154 - 159
173		"	125 - 130

174		"	143 - 148
-----	---	---	-----------

Ejemplo 175

Se disolvieron ácido 2- $\overline{\text{L}}^4$ - $\left\{ \begin{array}{l} 3-(4\text{-ni} \\ \text{trofeniltio)propoxi} \end{array} \right\}$  fenil $\overline{\text{J}}$ acético (260 mg) y clo  
ruro de tionilo (300 mg) en cloroformo (10 ml), y la  
5 solución se calentó durante 2 horas a reflujo. El  
cloroformo y el exceso del cloruro de tionilo se se  
pararon de la mezcla de reacción por destilación a  
presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en  
acetona (1 ml). Se añadió la solución en acetona gota  
10 a gota a una solución de ácido 3-aminolactacilánico  
(180 mg), bicarbonato de sodio (160 mg), agua (5 ml)  
y acetona (5 ml) con enfriamiento a una temperatura  
comprendida entre 0 y 5°C, y luego se agitó la mezcla  
de reacción durante 45 minutos a la misma temperatura.  
15 Se separó la acetona de la mezcla de reacción por des  
tilación a presión reducida, y se vertió sobre el re  
siduo obtenido acetato de etilo (40 ml), después de  
lo cual se ajustó la solución a pH 1 con ácido clorhí  
drico al 10%. Se separó la capa de acetato de etilo,  
20 y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de  
etilo (20 ml). Se reunieron las capas de acetato de  
etilo, se lavaron con una solución acuosa de cloruro  
de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhi  
dro. Se separó el disolvente de la solución por des  
25 tilación para dar cristales de ácido 3- $\overline{\text{L}}^2$ - $\overline{\text{L}}^4$ - $\left\{ \begin{array}{l} 3-$

(4-nitrofeniltio)propoxi } fenil } acetamido } lactacilánico  
(400 mg); punto de fusión, 142 a 146°C (con descomposición).

Ejemplo 176

5 Una solución de tetrahidrofurano seca (10  
ml) que contenía ácido 2-[2-(2-naftoxi)-acetamidooxi]-  
-2-fenilacético (351 mg) y trietilamina (101 mg) se en-  
frió a -10°C, y se añadió a la solución gota a gota una  
solución seca de tetrahidrofurano (5 ml) que contenía  
10 cloruro de pivaloilo (120 mg), y la mezcla se agitó du-  
rante 1 hora a la misma temperatura. La solución se en-  
frió a -30°C, y se añadió a la solución, todo de una vez,  
cloruro de metileno seco (5 ml) que contenía ácido 3-ami-  
nolactacilánico (236 mg) y N,O-bis(trimetilsilil)aceta-  
15 mida (600 mg), y la mezcla de reacción se agitó durante  
1 hora a -10°C y durante 1 hora más a 0°C. Se separó  
el disolvente de la mezcla de reacción por destilación  
a presión reducida, y se vertió sobre el residuo una so-  
lución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La so-  
lución acuosa se lavó con acetato de etilo, se ajustó a  
20 un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico al  
10%, y se extrajo luego con acetato de etilo. El extrac-  
to se lavó con agua y con una solución acuosa saturada  
de cloruro de sodio, por este orden, y se secó luego so-  
25 bre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente  
de la solución por destilación, y el residuo obtenido se

pulverizó con éter para dar cristales de ácido 3-[2-{2-(2-naftoxi)acetamidooxi}-2-fenilacetamido]lactacilánico (340 mg); punto de fusión, 109 a 112°C (con descomposición).

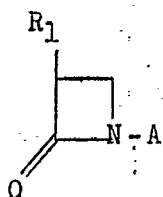
5 Ejemplo 177

Se añadieron ácido 2-[2-oxo-3-(2-fenilacetamido)-1-azetidil]-3-metilbutírico (455 mg), trietilamina (151 mg) y N,N-dimetilbencilamina (2 gotas) a cloruro de metileno (10 ml), y la solución se enfrió a -30°C. Se añadió a la solución gota a gota una solución de cloruro de metileno (5 ml) que contenía clorofornato de etilo (163 mg). Se enfrió la solución a -40°C, y se añadió a la solución, toda de una vez, una solución, preparada disolviendo ácido 3-aminolactacilánico (389 mg), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,0 g) y N,N-dimetilformamida (0,25 ml) en cloruro de metileno (10 ml), y agitando luego la solución durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante 1,5 horas, con agitación. Se separó el disolvente de la mezcla de reacción por destilación, y se añadieron al residuo acetato de etilo y una solución acuosa de bicarbonato de sodio, después de lo cual se separó la capa acuosa. La capa acuosa obtenida se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico 1N, y se llevó a cabo la extracción por adición de acetato de

etilo a la solución. Se separó la capa de acetato de  
 etilo, y la capa acuosa restante se extrajo también con  
 acetato de etilo. Se reunieron estas capas de acetato  
 de etilo, se lavaron con una solución acuosa saturada  
 5 de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de mag-  
 nesio anhidro. Se separó el disolvente de la solución  
 por destilación, y el polvo obtenido (480 mg) se lavó  
 con éter para dar cristales de ácido 3-[2-(2-oxo-3-  
 -(2-fenilacetamido)-1-azetidínil)]-3-metilbutiramido  
 10 lactacilánico (359 mg); punto de fusión, 160 a 164°C  
 (con descomposición).

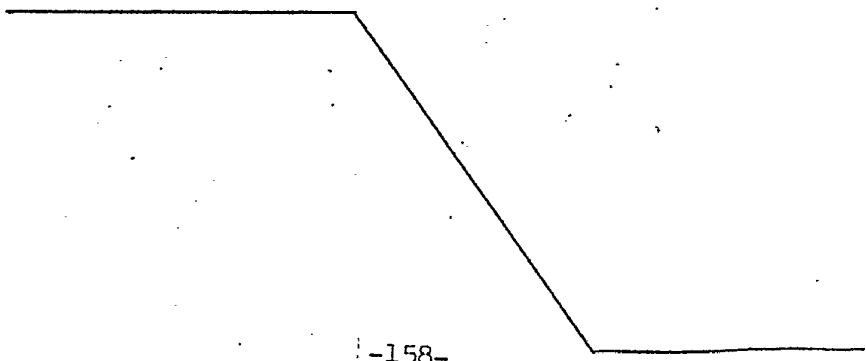
Los compuestos que siguen se obtuvieron  
 de una manera sustancialmente similar a la que se ha  
 descrito arriba.

15



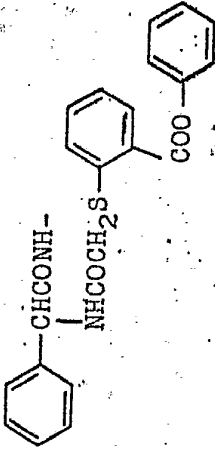
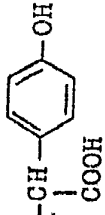
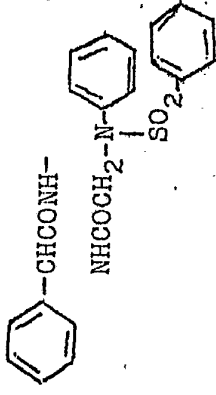
20

(I)

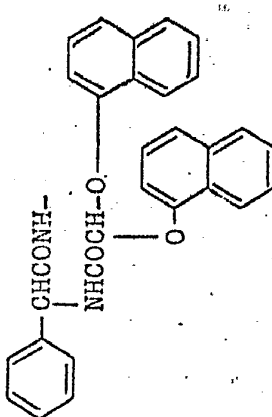
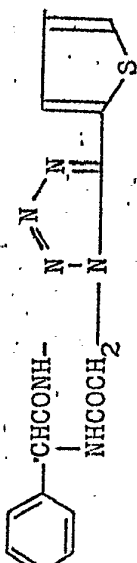
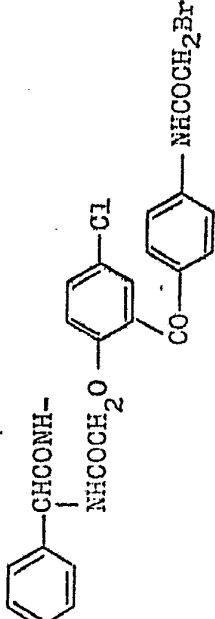


25

3-7-75

Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
178		<p>A</p> 	141 - 146
179		"	137 - 142

180		"	148 - 153
181		"	102 - 105
182		"	158 - 161

183		"	135 - 139
184		"	170 - 174
185		"	158 - 162

186		"	118 - 121
187		"	141 - 144

Ejemplo 188

Se disolvió ácido 2-metil-5,6-dihidro-  
-1,4-oxatiin-3-carboxílico (0,320 g) en cloroformo (10  
ml). Se añadió a la solución una solución seca de clo-  
5 ruro de metileno (5 ml) que contenía cloruro de tionilo  
(7 ml), y la mezcla se calentó durante 4 horas a reflujo,  
concentrándose luego para dar una solución de un cloruro  
de ácido de un ácido 2-metil-5,6-dihidro-1,4-oxatiin-3-  
-carboxílico. Por otra parte, se suspendió ácido 3-ami-  
10 no-lactacilánico (0,236 g) en cloruro de metileno seco  
(20 ml), y se añadió a la suspensión N,O-bis(trimetil  
siliil)acetamida (1,50 g), después de lo cual se agitó  
la mezcla durante 4 horas a la temperatura ambiente. A  
la solución obtenida se añadió gota a gota la solución  
15 del cloruro de ácido preparada arriba enfriando entre  
-5 y 0°C, y se agitó la mezcla durante 2 horas a la mis-  
ma temperatura, agitándose ulteriormente durante 50 ho-  
ras a la temperatura ambiente. Se concentró la mezcla  
de reacción a presión reducida para dar un residuo. Se  
20 vertieron acetato de etilo y una solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio sobre el residuo, y la mezcla se  
agitó suficientemente, después de lo cual se separó la  
capa acuosa. Se lavó la capa acuosa con éter, y se  
ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhí-  
25 drico diluido, y luego se extrajo la solución con acetato

de etilo. Se lavó el extracto con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente de la solución por destilación para dar un polvo. Se añadió acetato de etilo caliente (5 ml) al polvo, y se recogió un material insoluble en la mezcla por filtración para dar ácido 3-(2-metil-5,6-dihidro-1,4-oxatiin-3-carbonilamino)lactacilánico bruto (240 mg). Este producto se recristalizó en acetona para dar el compuesto buscado purificado (172 mg); punto de fusión, 172,5 a 175,0°C (con descomposición).

Ejemplo 189

Se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (0,708 g) en cloruro de metileno seco (20 ml). Se añadió a la suspensión N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,0 g), y la mezcla se agitó durante un rato para disolverla. Por otra parte, se disolvió N-[4-(3-benciloxicarbonil-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)butiril]succinimida (1,212 g) en dioxano (15 ml), y la solución se enfrió a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añadió gota a gota a la solución la solución obtenida arriba, y la mezcla se agitó durante 6 horas a la misma temperatura. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar un residuo, y se añadieron al residuo solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5% y acetato de etilo. Se separó la capa acuosa y se lavó dos veces con acetato de etilo. Se ajustó la solución acuosa a un pH compren-

dido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico diluido, y se  
extrajo luego con acetato de etilo. Se lavó el extrac-  
to con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.  
Se separó el disolvente de la solución por destilación,  
5 y el material aceitoso obtenido (0,470 g) se sometió a  
cromatografía en columna utilizando gel de sílice (10 g).  
Se llevó a cabo una elución con una mezcla de acetato de  
etilo y metanol (proporción en volumen, 50:1), y se re-  
cogieron las fracciones que contenían el compuesto bus-  
10 cado. Se reunieron estas fracciones, y el disolvente se  
separó de la solución por destilación para dar ácido  
3-[4-(3-benciloxicarbonil-5-oxo-1,3-oxazolidin-4-il)]bu-  
tiramido-7lactacilánico (0,100 g).

Espectro de absorción en el infrarrojo:

15  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (Nujol); 1730, 1720, 1700-1680, 1650.

Ejemplo 190

Se trataron ácido 3-aminolactacilánico  
(472 mg), ácido 2-(2-propionilfenoxi)acético (458 mg),  
y cloroformiato de etilo (238 mg) de una manera sustan-  
20 cialmente similar a la que se ha descrito en el Ejemplo  
109 para dar el ácido 3-[2-(2-propionilfenoxi)acetami-  
do-7lactacilánico (40 mg); punto de fusión 114 a 118°C  
(con descomposición).

Ejemplo 191

25 Se trataron ácido 3-aminolactacilánico

5

(0,236 g), ácido 2-[4- {4-cloro-N-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil)anilinometil} fenoxi]-2-metilpropiónico (0,610 g) y cloruro de tionilo (7 ml) sustancialmente de un modo similar al descrito en el Ejemplo 120 para dar el ácido 3-[2-[4- {4-cloro-N-(2,2,2-tricloroetoxycarbonil)anilinometil} fenoxi]-2-metilpropionamido]-lactacilánico (450 mg); punto de fusión, 76 a 82°C (con descomposición).

10

Ejemplo 192

15

Se suspendió ácido 2-(4-benciloxifenil)-2-(2,2-dicloroacetoxilimino)acético (0,382 g) en benceno (7 ml) y la suspensión se enfrió a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C. Se añadió a la suspensión, todo de una vez, pentacloruro de fósforo (0,250 g), y se agitó la mezcla durante 1 hora a la misma temperatura. El benceno se separó de la mezcla por destilación a presión

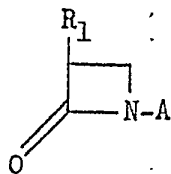
20

25

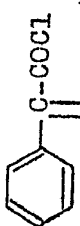
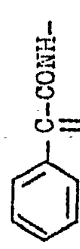
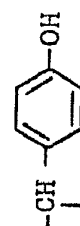
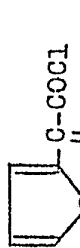
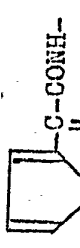
reducida, enfriando con agua. Se añadió benceno (7 ml) al residuo, y el benceno se separó de la solución por destilación a presión reducida, repitiéndose tres veces esta operación. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno seco (10 ml). Por otra parte, se suspendió ácido 3-aminolactacilánico (0,236 g) en cloruro de metileno seco (20 ml), y se añadió a la suspensión N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (0,87 g), después de lo cual se agitó la mezcla durante un rato a la temperatura ambiente. Se añadió a esta solución la solución de cloruro de metileno obtenida arriba, enfriando entre 0 y 5°C, en 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se lavó con agua, y se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se añadieron al residuo acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5%, y la mezcla se agitó suficientemente. Se separó la capa acuosa, y se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se separó la capa de acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el disolvente de la capa obtenida por destilación a presión reducida, para dar un residuo aceitoso que se lavó con éter y se pulverizó con cloroformo. El polvo (108 mg) obtenido se disolvió en acetona (2 ml), y se añadió a la solución

una solución acuosa (1,2 ml) que contenía 2-etilhexanoato  
de sodio (612 mg). Se añadió éter a la mezcla (3 ml) para  
dar un polvo que se recogió por filtración. El polvo se  
lavó con éter y se disolvió en agua. La solución acuosa  
5 se ajustó a un pH comprendido entre 1 y 2 con ácido clorhídrico diluido, y luego se extrajo la solución con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se separó de la solución por destilación, y el residuo se cristalizó en cloroformo para dar cristales de ácido 3-[2-(4-benciloxifenil)-2-hidroxiimino]lactacilánico (95 mg);  
10 punto de fusión, 137 a 140°C (con descomposición).

Los compuestos que siguen se obtuvieron de una manera sustancialmente similar a la que se ha  
15 descrito arriba.



(I)

Compuesto (I)				
Ejemplo	Agente de acilación	R <sub>1</sub>	A	p.f. (°C) (descomp.)
193	 <chem>O=C(Cl)c1ccccc1</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccccc1</chem>	 <chem>NC(=O)C1=CC=C(N)C=C1</chem>	197 - 199
194	 <chem>O=C(Cl)c1ccsc1</chem>	 <chem>NC(=O)c1ccsc1</chem>	"	Resonancia magnética nuclear $\delta$ ppm (CD <sub>3</sub> OD): 3,25 (1H, m) 3,90 (1H, m) 5,10 (1H, m) 5,50 (1H, s) 6,85 (2H, d, J=9Hz) 7,2 (1H, m) 7,25 (2H, d, J=9Hz) 7,65 (1H, d, J=5Hz) 7,95 (1H, d, J=4Hz)

195	$\begin{array}{c} \text{NC-C-COCl} \\    \\ \text{N-OCOCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NC-C-CONH-} \\    \\ \text{N-OH} \end{array}$	"	240 - 245
-----	---	---	---	-----------

30.9.76

Ejemplo 196

Se disolvieron ácido 4-(3-terc-butoxicarbo-  
nilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenilglicólico  
5 (1,15 g), trimetilamina (0,31 g) y N,N-dimetilbencil-  
amina (dos gotas) en cloruro de metileno (10 ml), des-  
pués se añadió gota a gota una solución de cloruro de  
metileno (5 ml) que contenía cloroformiato de etilo  
(0,33 g) a la solución a -60°C durante algunos minu-  
10 tos con agitación. La temperatura de reacción se elevó  
gradualmente hasta -40°C durante 1 hora para preparar  
la solución de anhídrido de ácido mixto. Por otra par-  
te, se puso en suspensión ácido 3-aminolactacilánico  
(0,71 g) en una mezcla de cloruro de metileno (15 ml)  
15 y N,N-dimetilformamida (0,5 ml), y a la suspensión,  
se añadió luego bis(trimetilsilil)acetamida (1,83 g),  
después de lo cual la mezcla se agitó a temperatura  
ambiente durante una hora para disolverla. A esta so-  
lución, se añadió de una vez la solución de anhídrido  
20 de ácido mixto preparado antes a -70°C, después de lo  
cual se agitó la mezcla a la misma temperatura duran-  
te media hora. La agitación se continuó a -50°C duran-  
te 1 hora y luego se elevó gradualmente la temperatu-  
ra hasta -20°C durante media hora con agitación. La  
25 mezcla de reacción se vertió sobre agua de hielo y la

30.9.76

mezcla resultante se ajustó a pH 8 con bicarbonato de sodio. La capa acuosa se separó de la mezcla, se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). El extracto se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se separó por destilación de la solución a presión reducida dando un residuo que se pulverizó con éter isopropílico dando ácido 3-4-(3-terc-butoxi carbonilamino-3-metoxicarbonilpropoxi)fenilglioxiloil amino/lactacilánico en polvo (1,54 g).

Espectro de absorción IR

$\nu$   $\text{cm}^{-1}$  (Nujol): 1740, 1680, 1660.

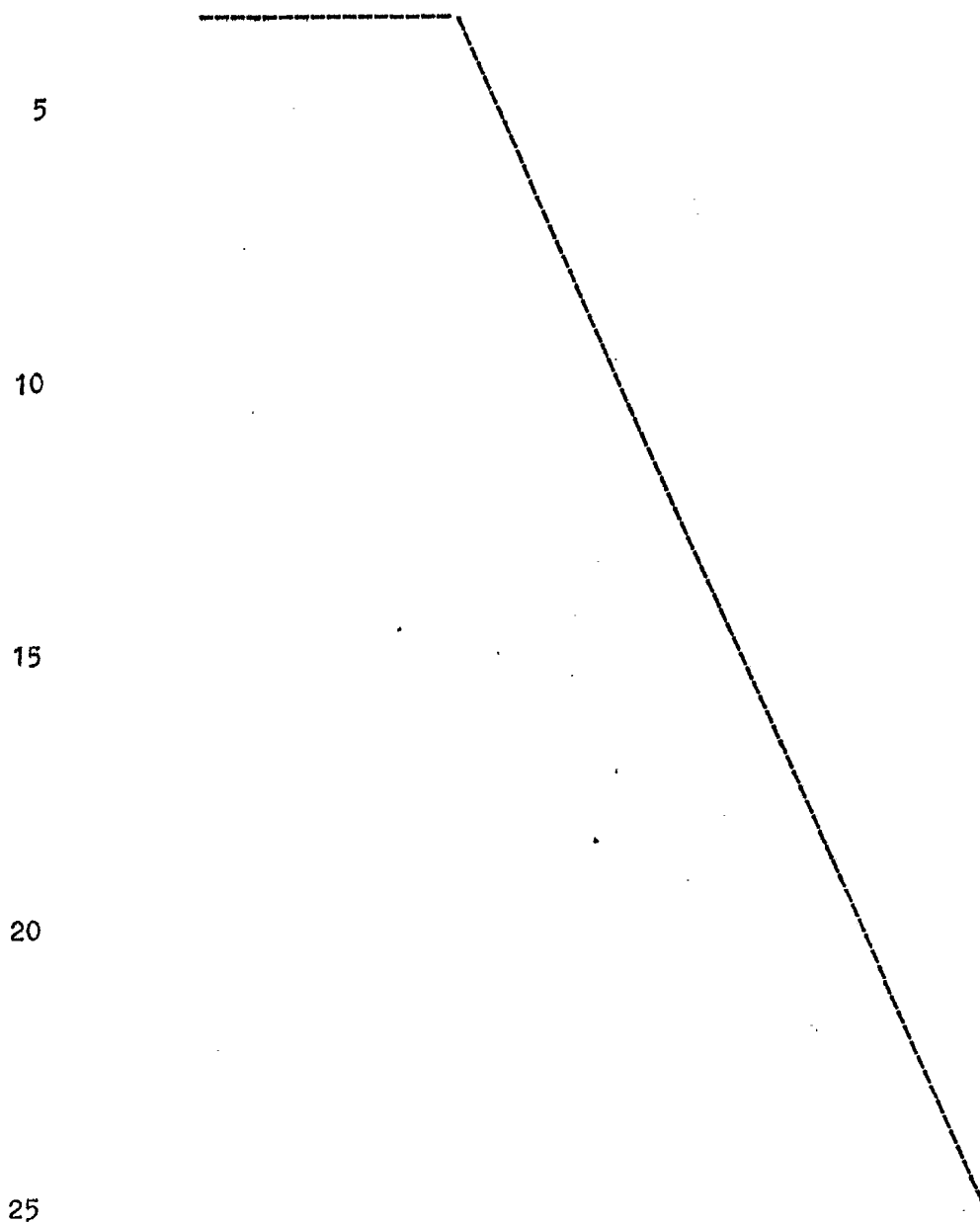
Espectro de absorción de RMN

$\delta$  ppm ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ):

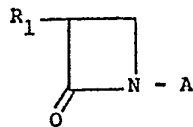
15 1,26 (9H, s)  
2,14 (2H, m)  
3,06 (1H, q, J=5Hz, 2Hz)  
3,4 a 4,4 (4H, m)  
3,60 (3H, s)  
20 5,04 (1H, q, J=5Hz, 2Hz)  
5,34 (1H, s)  
6,89, 7,24 (4H, AB-q, J=8Hz)  
6,82, 7,86 (4H, AB-q, J=8Hz)

25 Los compuestos que se preparan de acuerdo con el presente invento y si se desea, se continua

con la eliminación de un grupo protector en el grupo  
acilamino para R<sub>1</sub> y en un sustituyente en A.

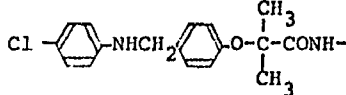
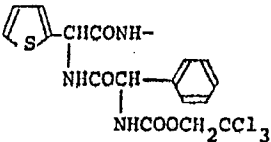
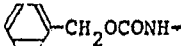
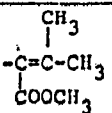
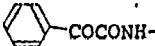
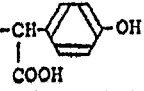
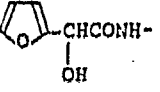
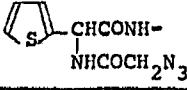
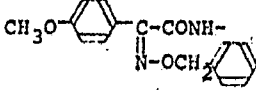
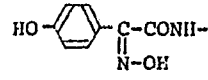
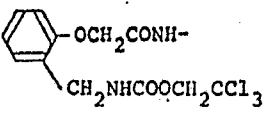
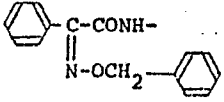
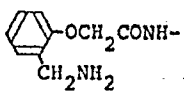


30.9.76

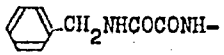
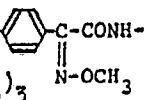
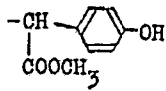
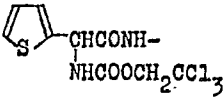
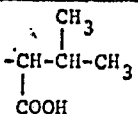
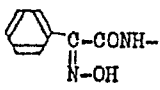
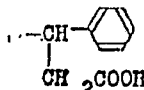
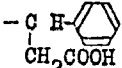
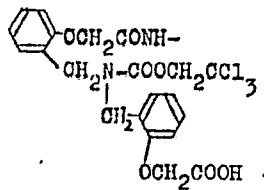
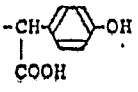
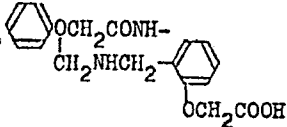
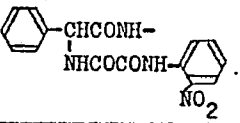
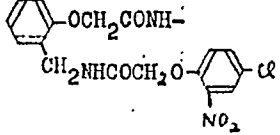


Ejemplo	R <sub>1</sub>	A	p. f. (gC)
197		H	153 - 155
198		"	164 - 165
199			IR ν <sub>cm<sup>-1</sup></sub> (película): 1730, 1700, 1650
200			172 - 177 (desc.)
201		"	160 - 164 (desc.)
202		"	124 - 128 (desc.)
203		"	151 - 155 (desc.)
204		"	158 - 161 (desc.)
205		"	109 - 114 (desc.)

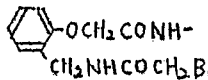
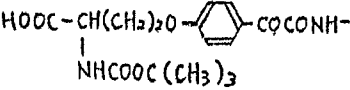
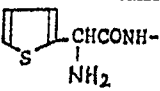
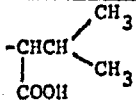
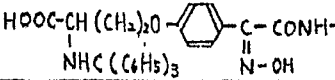
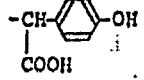
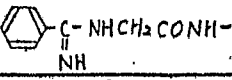
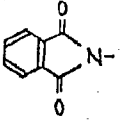
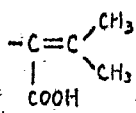
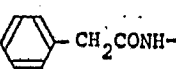
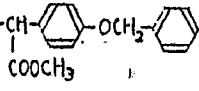
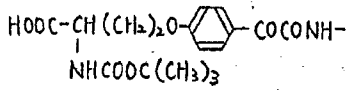
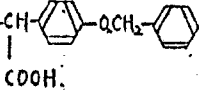
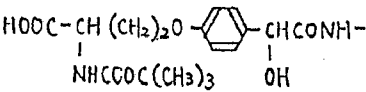
30.9.76

206		"	130 - 136 (desc.)
207		"	165 - 169 (desc.)
208	$\text{BrCH}_2\text{COCONH-}$	"	188 - 192
209			135 - 137
210			190,5 - 192 (desc.)
211		"	IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (KBr): 3350, 1735, 1615, 1380, 1240, 743 (sal sódica)
212		"	120 - 125 (desc.)
213		"	138 - 148 (desc.)
214		"	IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1740, 1695
215		"	IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (KBr): 3275, 1740, 1715, 1660
216		"	210 - 213 (desc.) (sal sódica)
217		"	IR $\nu_{\text{cm}^{-1}}$ (Nujol): 1725, 1650, 1600

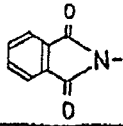
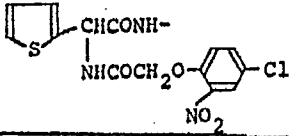
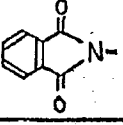
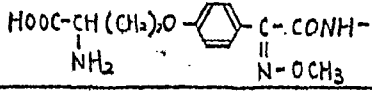
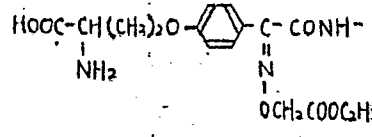
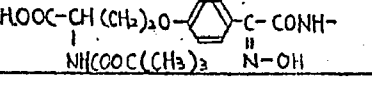
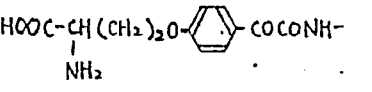
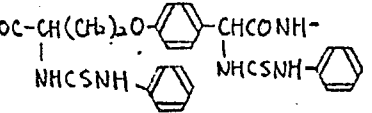
30.9.76

218	$\text{HOOC-CHCH}_2\text{SCH}_2\text{COCONH-}$ $\text{NH}_2$	"	162 - 169
219		"	125 - 129 (desc.)
220	$\text{HOCH}_2\text{NHCOCONH-}$	"	IR(KBr) $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ : 3300, 1735, 1660, 1510
221	$\text{CH}_3\text{OOCCH(CH}_2)_2\text{O-}$  $\text{C-CONH-}$ $\text{NHCOC(CH}_3)_3$ $\text{N-OCH}_3$		143 - 146
222			IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (KBr): 3300-3200, 1735, 1715, 1700, 1660
223			161 - 163
224	"		157 - 158
225			141,5 - 144 (desc.)
226		"	159,5 - 164,5
227		"	155 - 159 (desc.)
228		"	117,5 - 122

30.9.76

229		"	152 - 155,5
230		"	RMN $\delta$ ppm[(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO]: 1,40 (3H, s), 2,34 (2H, m), 3,30, 3,38 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 3,96 (1H, t, J=5Hz), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 4,40 (1H, m), 5,12-5,28 (1H, m), 5,56 (1H, s), 6,32 (1H, d, J=8Hz), 6,84-7,32 (6H, m), 7,18 (2H, d, J=8Hz), 7,72 (1H, d, J=8Hz), 8,96 (2H, ancho s)
231			IR $\nu$ cm <sup>-1</sup> (Nujol): 1740, 1660, 1610-1600
232			163 - 170
233		"	175 - 178,5 (desc.)
234			RMN $\delta$ ppm(CD <sub>3</sub> OD): 2,80 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,40 (3H, s), 4,00-4,18 (2H, m), 5,67, 5,83 (1H, d, d, J=5Hz), 8,13 (4H, s)
235			150,5 - 154,5
236			RMN $\delta$ ppm[(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CO]: 1,42 (3H, s), 2,28-2,54 (2H, m), 3,32, 3,38 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 3,93 (1H, t, J=5Hz), 4,26 (2H, t, J=6Hz), 4,32, 4,52 (1H, m), 5,14 (2H, s), 5,55 (1H, s), 6,26 (1H, d, J=8Hz), 7,02-7,46 (11H, m.), 8,24 (2H, d, J=8Hz), 8,70 (1H, d, J=8Hz)
237		"	IR $\nu$ cm <sup>-1</sup> (Nujol): 3400, 3300-3200, 1740-1720, 1710, 1680

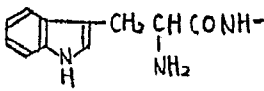
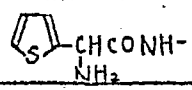
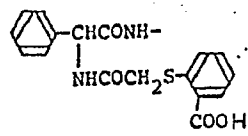
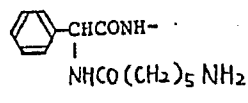
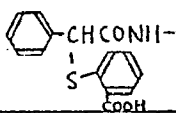
30.9.76

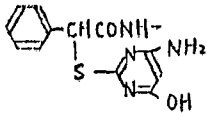
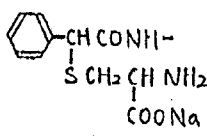
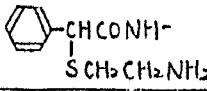
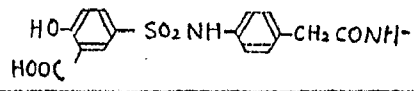
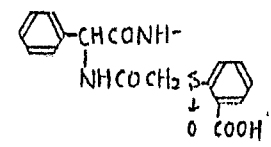
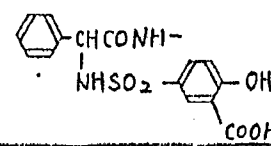
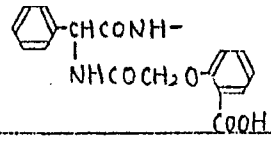
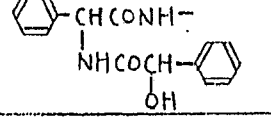
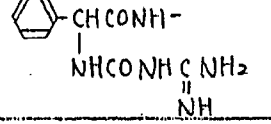
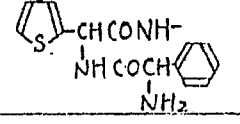
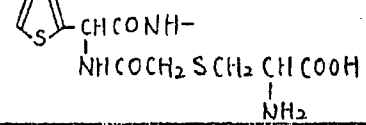
238		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ $ \text{COOCH}_3$	203 - 204,5
239		$-\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ $ \text{COOH}$	IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (NaJol): 3400, 3300, 1740, 1670, 1610
240		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $ \text{COOH}$	176 - 183
241	"	$-\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $ \text{COOH}$	127 - 128
242		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ $ \text{COOH}$	210 - 215 (desc.) (sal sódica)
243		"	RMN $\delta$ ppm ( $\text{D}_2\text{O}+\text{NaHCO}_3$ ): 1,13 (3H, t, J=7Hz), 2,38 (2H, m), 3,15, 3,19 (1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 3,80-4,04 (3H, m), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,66 (2H, m), 4,98, 5,02 (1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 5,35 (1H, s), 6,84-7,73 (8H, m)
244		$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ $ \text{COOH}$	149,5 - 153 (desc.)
245	"	$-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ $ \text{COOH}$	193 - 197 (desc.)
246		"	216 (desc.)
247		"	190 - 195 (desc.)

248	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	206 - 208
249	$\text{HOOC}-\underset{\text{N}=\text{O}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}-$	"	115 - 120 (desc.)
250	$\text{HOOC}-\underset{\text{N}=\text{O}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CONH}-$ <p style="text-align: center;">N-OH</p>	"	160 - 165 (desc.)
251	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{COOCH}_3}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)-\text{COOCH}_3}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	150 - 155 (desc.)
252	$\text{HOOC}-\underset{\text{N}=\text{O}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	215 - 219 (desc.)
253	$\text{HOOC}-\underset{\text{N}=\text{O}}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	160 - 163 (desc.)
254	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCONH}-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CONH}-$ <p style="text-align: center;">N-OH</p>	"	135 - 139
255	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{H}_2\text{N})-\text{CONH}-$	"	116 - 121
256	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-$	"	134 - 138 (desc.)
257	$\text{CH}_3\text{OOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-$	"	190 - 194 (desc.)

258	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-) \\   \\ \text{NHCOOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	"	125 - 130 (desc.)
259	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_5\text{CONH}-$	"	118 - 122
260	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-) \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	"	194 - 196 (desc.)
261	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}- \\   \\ \text{NHCONH}-\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	"	100 - 106 (desc.)
262	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCONH}- \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NHCSO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{NHCSO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	"	112 - 117 (desc.)
263	$\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{O}=\text{N}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-$	"	144 - 147 (desc.)
264	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-) \\   \\ \text{NH}_2 \end{array}$	"	172 - 178 (desc.)
265	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHCONH}- \\   \qquad \qquad \qquad   \\ \text{NHCOCH}_3 \quad \text{NH}_2 \end{array}$	"	198 - 204
266	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}-\text{CONH}- \\   \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NHCOCH}_3 \quad \text{N}-\text{OH} \end{array}$	"	90 - 93
267	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}- \\   \\ \text{NHCOCH}_3 \end{array}$	"	96 - 102
268	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}-\text{CONH}- \\   \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{OH} \quad \text{O} \end{array}$	"	196 - 201 (desc.)
269	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}-\text{CONH}- \\   \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NHCOCF}_3 \quad \text{N}-\text{OH} \end{array}$	"	143 - 147 (desc.)
270	$\begin{array}{c} \text{HOOC}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}-\text{CONH}- \\   \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \text{NH}_2 \quad \text{N}-\text{OCH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	170 - 176 (desc.)
271	$\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}-$	$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\   \\ \text{COOH} \end{array}$	90 - 95



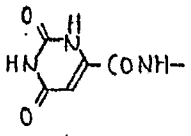
284	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOCH}_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	175 - 179 (desc.)
285	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	193 - 196
286	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	193 - 194 (desc.)
287		"	IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 3500-3100, 1730, 1660 (ancho), 1600 (ancho)
288	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CONH}-$	"	IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (Nujol): 1730, 1660, 1610
289	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_2\text{CONH}-$	"	175 - 180
290	$\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CONH}-$	"	IR $\nu$ $\text{cm}^{-1}$ (KBr): 1740, 1660, 1620
291	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{SCH}_2\text{CONH}-$	"	105 - 110 (desc.)
292		"	184 - 189
293	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOCH}_2-\text{thiophene}}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	145 - 150 (desc.)
294	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOCH}_2-\text{2-nitrophenyl}}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}-\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	145 - 150 (desc.)
295		"	143 - 146 (desc.)
296		"	75 - 76
297		"	90 - 95 (desc.)

298		"	217 - 221 (desc.)
299		"	211 - 216 (desc.) (sal sódica)
300		"	171 - 173 (sal sódica)
301		"	150 - 154
302		"	175 - 181 (desc.)
303		"	162 - 166
304		"	130 - 135 (desc.)
305		"	90 - 93 (desc.)
306		"	198 - 202 (desc.) (sal sódica)
307		"	198 - 202
308		"	187 - 192

309		"	196 - 199
310		"	150 - 153 (desc.)
311		"	141 - 144
312		"	191 - 196
313		"	202 - 206 (desc.)
314		"	230 - 235
315		"	95 - 101 (desc.)
316		"	171 - 176 (desc.)
317		"	178 - 182 (desc.) (sal de hidrazina)

318		"	181 - 187 (sal sódica)
319		"	170 - 172 (desc.)
320		"	161 - 165
321		"	89 - 92
322		"	RMN $\delta$ ppm ( $D_2O + NaHCO_3$ ): 1,64-1,90 (4H, m), 2,24 2H, t, J=4Hz), 2,90, 2,94 (1H, d, d, J=2Hz, 4Hz), 3,67 (1H, t, J=6Hz), 5,19 (1H, s), 6,79 (2H, d, J=8Hz), 7,12 (2H, d, J=8Hz)
323		"	IR $\nu$ $cm^{-1}$ (Nujol): 1735, 1700 (meseta) 1520, 1340
324		"	IR $\nu$ $cm^{-1}$ (Nujol): 1735, 1650
325		"	222 - 226 (desc.)
326		"	NMR $\delta$ ppm [ $(CD_3)_2SO + D_2O$ ]: 2,20 (2H, m), 2,96 (1H, m), 4,83 (1H, m), 5,23 (1H, s), 5,39 (1H, s), 6,8-7,6 (13H, m)
327		"	195 - 198 (desc.)

328	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}=\text{OCH}_2\text{COOH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	178 - 180 (desc.)
329	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	255 - 258 (desc.)
330	$\text{CH}_3\text{OOC}-\underset{\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}=\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	$-\underset{\text{COOCH}_3}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-$	200 - 201
331	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCONH}-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{CONH}-$	$-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})-$	194 - 196 (desc.)
332	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	188 - 191 (desc.)
333	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCO}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH}, \text{Cl})}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	218 - 223 (desc.)
334	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCO}-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	200 - 203 (desc.)
335	$\text{HOOC}-\underset{\text{NHCOOC}(\text{CH}_3)_3}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCON}-\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}(=\text{O})}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	RMN $\delta$ ppm / $(\text{CD}_3)_2\text{SO}_d$ : 1,38 (9H, s), 2,07 (2H, m), 2,97 (1H, m), 3,2-4,2 (7H, m), 4,85 (1H, m), 5,25 (1H, m), 5,32 (1H, s), 6,7-7,5 (8H, m), 7,62 (1H, s), 9,00 (1H, m)
336	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{NHCOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	178 - 182
337	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COCONH}-$	$-\underset{\text{COOH}}{\text{CH}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5)-$	170 - 175 (desc.)
338	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CONH}-$	"	149 - 154 (desc.)
339	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\underset{\text{N}=\text{OH}}{\text{C}}-\text{CONH}-$	"	164 - 167,5

340	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{-CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ $\text{COOH}$	180 - 184 (desc.)
341	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CONH}-\text{NHCONH}_2$	"	RMN $\delta$ ppm ( $\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$ ): 2,24-2,36 (2H, m), 3, H; 3,20 (1H, d, d, J=2Hz, J=5Hz), 3,72-4,08 (2H, m), 4,19 (2H, t, J=6Hz), 4,93; 4,99 (1H, d, d, J=2Hz, 5Hz), 5,30 (1H, s), 6,84-7,50 (13H, m)
342		"	164 - 171,5 (desc.) (sal sódica)
343	$\text{HOOC}-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}(\text{CH}_2)_2}\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CONH}-\text{N}-\text{OH}$	"	215 - 217
344	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CONH}-$	$\text{-C}=\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}$ $\text{COOCH}_3$	127 - 128
345	$\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CONH}-\text{N}-\text{OH}$	$\text{-CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ $\text{COOH}$	145 - 149

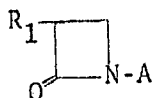
30.9.76

## REIVINDICACIONES

5

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de azetidionona de la fórmula:

10



15

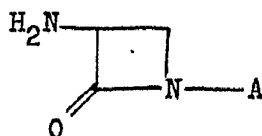
20

25

en la que R<sub>1</sub> es acilamino y A es hidrógeno, un residuo de hidrocarburo alifático normal saturado o no saturado que está sustituido con al menos un sustituyente de carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y amino; un residuo de hidrocarburo alifático ramificado saturado que está sustituido por al menos un sustituyente de carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y amino; un residuo de hidrocarburo alifático ramificado no saturado que está sustituido por al menos un sustituyente de carboxi o su derivado, ciano, hidroxí y amino, o un residuo de hidrocarburo alifático que está sustituido por arilo cuyo anillo puede estar sus-

tituido por uno o más sustituyentes seleccionado de hidroxil, amino, nitro, alcohilo, alcoxi, aralcoxi, alcohilitio, halógeno y sulfuro; que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:

5

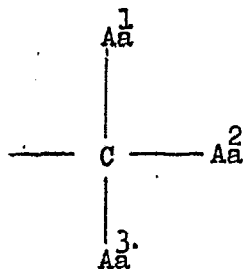


10

en el que A es como se ha definido antes, con un agente de acilación y si se desea, el producto resultante se somete a una reacción de eliminación del grupo protector en el grupo hidroxil, amino o carboxil.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el que A es un grupo de la fórmula

15



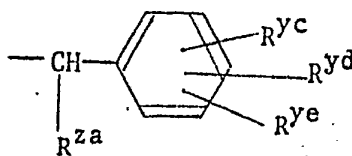
20

en la que Aa<sup>1</sup> es hidrógeno, Aa<sup>2</sup> es hidrógeno; radical alifático o arilo que puede estar sustituido por al menos un sustituyente adecuado seleccionado de hidroxil, amino, nitro, halógeno, radical alifático, radical alifático-oxi y radical alifático-tio o Aa<sup>1</sup> y Aa<sup>2</sup> juntos forman radical metileno alifático o cicloal-

25

cadienilideno, y  $A^3$  es carboxi o su derivado, ciano, amino, hidrox*i* o radical alifático que está sustituido por carboxi o su derivado.

5 3<sup>a</sup>.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1<sup>a</sup>, en la que A es un grupo de la fórmula



15 en la que  $R^{yc}$ ,  $R^{yd}$  y  $R^{ye}$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, hidrox*i*, amino, nitro, alcoholo que contiene hasta 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene hasta 6 átomos de carbono, aralcoxi en el que el resto alcano contiene hasta 6 átomos de carbono, alcoholitio que contiene hasta 6 átomos de carbono y halógeno; y  $R^{za}$  es carboxi o sus sales farmacéu-  
20 ticamente aceptables, o alcoholo que contiene hasta 6 átomos de carbono que está sustituido por carboxi o su sal farmacéuticamente aceptable.

4<sup>a</sup>.- UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZETIDINONA,

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

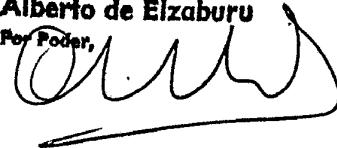
Esta Memoria consta de ciento noventa

y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14.OCT.1976

P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder,



5.

10