



ESPAÑA

19 ES

11

NÚMERO

451.053

10 A1

21

22

FECHA DE PRESENTACION

27.8.1976

PATENTE DE INVENCION

|                              |           |          |
|------------------------------|-----------|----------|
| 30 PRIORIDADES:<br>31 NÚMERO | 32 FECHA  | 33 PAIS  |
| 104046/75                    | 29.8.1975 | japonesa |

|                        |                                |                                      |
|------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                        |                                |                                      |

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS.

71 SOLICITANTE (ES)

TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

1-18, Kayabachoi, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón.

72 INVENTOR (ES)

Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Chosaku Yoshida; Okuta Takashima; Kaishu Momonoi; Chiaki Kutani y Yutaka Kodama. Todos ellos japoneses.

73 TITULAR (ES)

El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

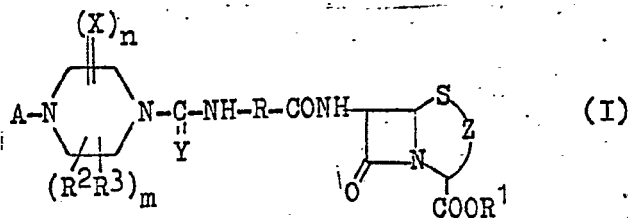
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Un procedimiento para la producción de una nueva peni  
 cilina y cefalosporina que contienen un grupo monooxo- o dio  
 xo-piperazino-(tio)carbonilamino en la molécula y que son va  
 5 liosos compuestos antibacterianos para uso en mamíferos, in-  
 cluído el hombre, por reacción de un compuesto imonoéter que  
 contiene un anillo de β-lactama con un derivado reactivo del  
 grupo carboxilo de un aminoácido que contiene un grupo mono-  
 o di-oxo-piperazinocarbonilo, hidrolizando después el produc  
 10 to de reacción resultante y, si es necesario, separando el  
 grupo protector.

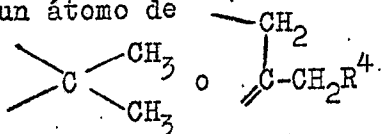
COMPENDIO DE LA INVENCION

15 Esta invención se refiere a un procedimiento para la  
 producción de un compuesto representado por la fórmula gene-  
 ral (I):



20 donde R representa un resto aminoácido; R<sup>1</sup> representa un áto-  
 mo de hidrógeno, un grupo protector del carboxilo o un catión  
 formador de sal; n representa 1 ó 2; X representa un átomo  
 de oxígeno y está unido al átomo de carbono en las posiciones  
 2, 3 ó 5 del anillo de piperazina y cuando n es 2, dos cua-  
 25 lesquiera de las posiciones 2, 3 y 5 pueden estar ocupadas  
 por dos radicales X; m representa 4-n; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unidos  
 en parejas al mismo átomo de carbono, pudiendo ser iguales o  
 diferentes las m parejas de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> individualmente  
 30 representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un gru-  
 po arilo o un grupo alquiloxycarbonilalquilo; o cualquier pa-  
 reja de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono común pueden

1 formar un anillo cicloalquílico; A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alqueno, alcadieno, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo, alquiloxicarbonilo, alquilsulfonilo, carbamoilo o acilcarbamoilo, sustituido o no sustituido; Y representa un átomo de

5 oxígeno o azufre; y  $\text{>Z}$  representa  donde R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo azido o un grupo alcoxi, ariloxi, aralquiloxi, aciloxi, alquiltio, ariltio, aralquiltio, aciltio, oxazoliltio, tiazoliltio, isoxazoliltio, isotiazoliltio, imidazoliltio, pirazoliltio, piridiltio, piraziniltio, pirimidiniltio, piridaziniltio, quinoliltio, isoquinoliltio, quinazoliltio, indoliltio, indazoliltio, oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tetrazoliltio, triaziniltio, bencimidazoliltio, benzoxazoliltio, benzotiazoliltio, triazolopiridiltio, o puriniltio que pueden ser

10 opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo nitro, un grupo ciano, y un grupo acilo.

20 En un aspecto, un objeto de esta invención es proporcionar valiosas penicilinas y cefalosporinas que presentan un amplio espectro antibacteriano contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y que son bastante eficaces como drogas terapéuticas para las enfermedades infecciosas del hombre y de los animales.

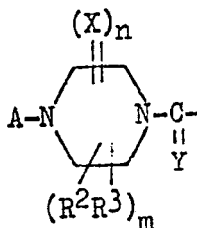
25 En otro aspecto, también es un objeto de esta invención proporcionar penicilinas y cefalosporinas semisintéticas con eficaz actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-negativas, especialmente las especies Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Proteus y una gran resistencia a la  $\beta$ -lactamasa producida por las bacterias, que es importante

30

1 actualmente desde el punto de vista clínico.

Además otro objeto es proporcionar un procedimiento para la producción de compuestos con las propiedades antes mencionadas.

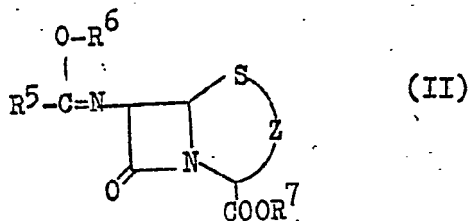
5 Por otra parte, como resultado de nuestras investigaciones, se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula general (I) que se preparan uniendo el radical



15 donde A, X, Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m y n son los definidos anteriormente, al grupo amino del grupo acilo del ácido 6-(aminoacilamino)-penicilánico o de los ácidos 7-(aminoacilamino)cefalosporánicos, pueden satisfacer suficientemente los objetivos antes mencionados y tienen unos efectos terapéuticos extraordinariamente valiosos (patente belga nº 828.692).

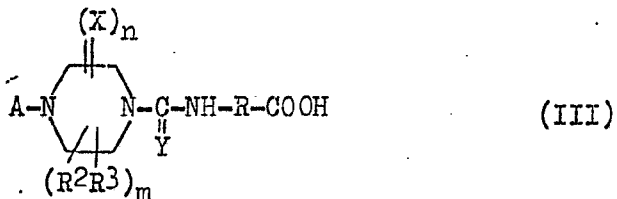
20 Esta invención proporciona un procedimiento para la producción de penicilinas y cefalosporinas representadas por la fórmula general (I), que consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula general (II):



30 donde R<sup>5</sup> representa un resto de un grupo acilo desprovisto del grupo carbonilo; R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo, aralquilo o alcoialquilo; R<sup>7</sup> representa un grupo protector del carboxilo y >Z es el definido anteriormente, con un derivado

1 reactivo en el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula (III):



5

donde R, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, X, Y, m y n son los definidos anteriormente y

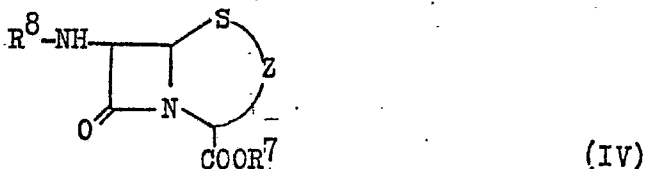
10

(b) hidrolizar el compuesto obtenido en la etapa (a) y, si se desea, tratar el producto de hidrólisis así obtenido por un método convencional para separar el grupo R<sup>7</sup> protector del carboxilo.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la producción del compuesto de fórmula (I), que consiste en:

15

(a) convertir un compuesto de fórmula (IV):



20

donde R<sup>8</sup> representa un grupo acilo y R<sup>7</sup> y >Z son los definidos anteriormente, mediante una reacción de iminohalogenación en el correspondiente compuesto iminohaluro,

25

(b) convertir el iminohaluro obtenido en la etapa (a) mediante una reacción de iminoeterificación, en el correspondiente compuesto de iminoéter,

(c) hacer reaccionar el iminoéter obtenido en la etapa (b) con un derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (III) y después

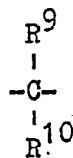
30

1 (d) hidrolizar el compuesto obtenido en la etapa (c) y, si se desea, tratar el producto de hidrólisis así obtenido por un método convencional para separar el grupo R<sup>7</sup> protector del carboxilo.

5 En lo que sigue, la invención será explicada con más detalle.

10 En las fórmulas generales (I) y (III), R representa un resto de un aminoácido. Son ejemplos de estos restos de aminoácidos los restos de aminoácidos derivados de diversos compuestos alifáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y heterocíclicos, aminoácidos que pueden contener el grupo amino en una posición tal como  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  con respecto al grupo carboxilo. Preferiblemente, como se ha dicho, R es un resto de un  $\alpha$ -aminoácido representado por la fórmula

15



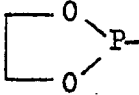
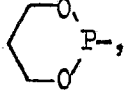
20

donde R<sup>9</sup> es un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o similares; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un grupo cicloalqueno como ciclopentenilo, ciclohexenilo o similares; un grupo cicloalcadieno como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o similares; un grupo alquiltioalquilo como metiltio-  
25 metilo, etiltio-  
30 metilo, metiltio-  
etilo, etiltio-  
etilo o similares; o un grupo heterocíclico como furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazilo, pirimidilo, piridazilo, quinolilo,

1 isoquinolilo, quinazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o similares. Cada grupo representado por  $R^9$  puede estar  
5 sustituido con átomos de halógeno o diversos grupos, por ejemplo hidroxilo, nitro, alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alquilsulfonilamino o similares;  $R^{10}$  representa un átomo de hidrógeno y  $R^9$  y  $R^{10}$  junto con el átomo de carbono común pueden  
10 formar un anillo cicloalquílico tal como ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un anillo cicloalquénílico como ciclo-pentilo, ciclohexenilo o similares o un anillo cicloalcadienílico como ciclopentadienilo, ciclohexadienilo o similares.

Estos aminoácidos comprenden compuestos ópticamente activos y mezclas racémicas.

15 En las fórmulas generales (I), (II) y (IV), el grupo protector del carboxilo representados por los símbolos  $R^1$  y  $R^7$ , respectivamente, puede ser uno cualquiera de los que se han utilizado hasta ahora en el campo de los compuestos del tipo de penicilina o cefalosporina. Concretamente, el grupo  
20 protector del carboxilo puede ser: (1) grupos formadores de éster susceptibles de ser eliminados por reducción catalítica, reducción química o tratamiento en condiciones suaves, v.g. grupos aralquilo como bencilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo, tritilo, 3,5-di(terc-butyl)-4-hidroxibencilo, etc.; grupos alquilo como terc-butilo, tricloroetilo, etc.; grupos fenil-carbonilalquilo como fenacilo, etc.; grupos alcoxialquilo como metoximetilo, etc.; y grupos aminoalquilo cíclicos no sustituidos o sustituidos con un grupo alquilo, tal como piperidinoetilo, 4-metilpiperidinoetilo, morfolinoetilo, pirrolidinoetilo, etc.; (2) grupos formadores de éster susceptibles  
25 de ser separados fácilmente por la acción de los enzimas en  
30

1 un organismo vivo, v.g. grupos aciloxialquilo como pivaloil-  
oximetilo, etc. y el grupo ftalidilo; (3) grupos que contienen  
silicio, fósforo o estaño y que son susceptibles de ser fácil-  
mente eliminados por tratamiento con agua o un alcohol, tal  
5 como  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}-$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}<$ ,  $\text{Cl}_2\text{P}-$ , , ,  
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$   
 $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$  \ P-,  $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{Sn}-$  y similares. Los ejemplos de grupos  
protectores del carboxilo mencionados en los apartados (1),  
10 (2) y (3) son simplemente típicos y pueden utilizarse en esta  
invención otros ejemplos como los descritos en las patentes  
estadounidenses 3.499.909, 3.573.296 y 3.641.018 y en las pa-  
tentes alemanas 2.301.014, 2.253.287 y 2.337.105.

15 En la fórmula general (I), el catión formador de sal  
representado por el símbolo  $\text{R}^1$  comprende los cationes que an-  
tes de ahora han sido conocidos en el campo de los compuestos  
del tipo de penicilina o cefalosporina y preferiblemente son  
los cationes capaces de formar sales no tóxicas. Entre las sa-  
les se encuentran las de metales alcalinos, tales como sal  
20 sódica, sal potásica, etc.; sales de metales alcalino-térreos  
como sal de calcio, sal de magnesio, etc. Además de los ca-  
tiones citados, pueden utilizarse cationes capaces de formar  
sales con otras bases orgánicas nitrogenadas como trimetil-  
amina, trietilamina, tributilamina, piridina, dimetilnilina,  
25 N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilamina, dicitclohe-  
xilamina, etc.

30 En las fórmulas generales (I) y (III),  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  repre-  
sentan individualmente un átomo de hidrógeno; un grupo alqui-  
lo como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, octi-  
lo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o simila-

1 res; un grupo alcóxicarbonilalquilo como metóxicarbonilmetilo  
etóxicarbonilmetilo o similares. Además,  $R^2$  y  $R^3$  junto con el  
átomo de carbono común pueden formar un anillo cicloalquí-  
lico como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o similares.

5 En las fórmulas generales (I) y (III), A representa un  
átomo de hidrógeno; un grupo alquilo como metilo, etilo, pro-  
pilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo,  
dodecilo o similares; un grupo alqueno como vinilo, prope-  
nilo, butenilo o similares; un grupo alcadieno como 1,3-  
10 butadienilo, 1,3-pentadienilo, 3,7-dimetil-2,6-decadienilo o  
similares; un grupo cicloalquilo como ciclopentilo, ciclohe-  
xilo, cicloheptilo o similares; un grupo arilo como fenilo,  
naftilo o similares; un grupo acilo como formilo, acetilo,  
propionilo, isovalerilo, caproilo, enantoilo, capriloilo,  
15 palmitoilo, estearoilo, acriloilo, ciclohexanocarbonilo, ben-  
zoilo, fenilglicilo, furoilo, tenoilo o similares; un grupo  
aralquilo como bencilo, fenetilo o similares; un grupo acil-  
oxialquilo como acetiloxietilo, pivaloiloioximetilo, benzoil-  
oximetilo o similares; un grupo alcóxicarbonilo como metoxi-  
20 carbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, butóxicarbonilo  
o similares; un grupo alquilsulfonilo como metanosulfonilo,  
etansulfonilo, propanosulfonilo, butanosulfonilo o simila-  
res; un grupo carbamoilo, como carbamoilo, N-alquilaminocar-  
bonilo (v.g. N-metilaminocarbonilo, N-etilaminocarbonilo,  
25 N-propilaminocarbonilo, N-butilaminocarbonilo o similares),  
N-arilaminocarbonilo (v.g. N-fenilaminocarbonilo o simila-  
res), N,N-dialquilaminocarbonilo (v.g. N,N-dimetilaminocarbo-  
nilo, N,N-dietilaminocarbonilo o similares), aminocarbonilo  
cíclico (v.g. pirrolidinocarbonilo, piperidinocarbonilo, mor-  
30 folinocarbonilo o similares); o un grupo acilcarbamoilo como

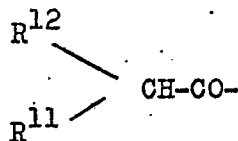
1 N-acetilcarbamoilo, N-propionilcarbamoilo, N-butililcarbamoilo, N-benzoilcarbamoilo, N-furoilcarbamoilo, N-tenoilcarbamoilo o similares. Cada uno de los grupos antes mencionados para A puede estar sustituido con cualquiera de estos sustituyentes como, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxi, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos alquiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos amino (v.g. dialquilamino, aminocíclico, etc.) grupos carboxilo, grupos acilo, etc.

5  
10 Además,  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo azido, un grupo alcoxi tal como metoxi, etoxi, propoxi, etc; un grupo ariloxi tal como fenoxi, naftoxi etc; un grupo aralquiloxi tal como benciloxi, fenetiloxi, etc; un grupo aciloxi tal como acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, benzoiloxi, naftoiloxi, ciclopentanocarboniloxi, ciclohexanocarboniloxi, furoiloxi, tenoiloxi etc; un grupo alquiltio tal como metiltio, etiltio, propiltio, etc; un grupo ariltio tal como feniltio, (1- o 2-)naftiltio, etc; un grupo aralquiltio tal como benciltío, fenetiltio, etc; un grupo aciltio tal como acetiltio, propioniltio, butiriltilio, benzoiltio, (1- o 2-)naftoiltio, ciclopentanocarboniltio, ciclohexanocarboniltio, furoiltio, tenoiltio, isotiazolocarboniltio, isoxazolocarboniltio, tiadiazolocarboniltio, triazolocarboniltio, etc.; un grupo oxazoliltio; un grupo tiazoliltio; un grupo isoxazoliltio; un grupo isotiazoliltio; un grupo imidazoliltio; un grupo pirazoliltio; un grupo piridiltio; un grupo piraziniltio; un grupo pirimidiniltio, un grupo piridaziniltio; un grupo quinoliltio; un grupo isoquinoliltio; un grupo quinazoliltio; un grupo indoliltio; un grupo indazoliltio; un grupo oxadiazoliltio; un grupo tiadiazoliltio; un grupo triazoliltio; un grupo tetrazoliltio; un grupo triaziniltio; un grupo bencimidazoliltio; un grupo benzoxazoliltio; un grupo benzotiazoliltio; un grupo triazolopiridil-

15  
20  
25  
30

1      tio o un grupo puriniltio. Cada uno de los grupos excepto  
para un átomo de hidrógeno y un grupo azido mencionado ante  
riormente para  $R_4$  puede estar opcionalmente sustituido por  
5      grupos seleccionados a partir de un átomo de halógeno, gru-  
po alquilo, grupo alcoxi, grupo alquiltio, grupo nitro, gru-  
po ciano y grupo acilo.

En la fórmula general (IV),  $R^8$  es un grupo acilo  
representado por  $R^5$  -CO-, donde  $R^5$  es un resto del grupo a-  
cilo desprovisto del grupo carbonilo. El grupo acilo es un  
10      grupo de los conocidos antes de ahora en el campo de los com-  
puestos del tipo de penicilina o cefalosporina. Son ejemplos  
de grupo acilo los grupos derivados de diversos compuestos  
alifáticos, aromáticos, aralifáticos, alicíclicos y hetero-  
cíclicos. Se prefieren como grupos acilo los representados  
15      por la fórmula



donde  $R^{11}$  es un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo,  
butilo o similares; un grupo arilo como fenilo, naftilo o si-  
20      milares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o simila-  
res; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o similares; o un  
grupo carboxipropilo  $\gamma$ -protegido  $\gamma$ -N-protegido-amino tal  
como  $\gamma$ -N-etoxicarbonilamino- $\gamma$ -benzohidriloxicarbonilpropi-  
lo,  $\gamma$ -N-etoxicarbonilamino- $\gamma$ -trimetilsililoxicarbonilpropi-  
25      lo,  $\gamma$ -N-fenilcarbamoilamino- $\gamma$ -benzohidriloxicarbonilpropi-  
lo,  $\gamma$ -N-fenilcarbamoilamino- $\gamma$ -trimetilsililoxicarbonilpropi-  
lo o similares; y  $R^{12}$  representa un átomo de hidrógeno; un  
grupo hidroxilo; un átomo de halógeno como cloro, bromo o si-  
30      milares; un grupo alquilo inferior como metilo, etilo, pro-  
pilo o similares. Cada uno de los grupos mencionados para  $R^{11}$

1 y R<sup>12</sup> puede estar sustituido con un sustituyente de los siguientes tipos: por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos nitro, grupos alquilo, grupos alquiloxi, grupos alquiltio o grupos acilo.

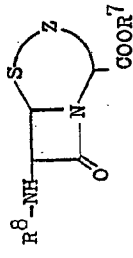
5 Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados por el método descrito en la patente belga nº 828.692.

10 El derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (III) es, por ejemplo, un haluro de ácido, un anhídrido, un anhídrido mixto con un ácido orgánico o inorgánico, una amida activa o un éster activo. Concretamente, los derivados reactivos son, por ejemplo, un cloruro de ácidos; una azida; un cianuro de ácido; un anhídrido mixto con un ácido carboxílico alifático, carboxílico aromático, alquil carbónico, aralquilcarbónico, dialquilfosfórico, difenilfosfórico, metanosulfónico o p-toluensulfónico; una amida de ácido con un imidazol, un imidazol 4-sustituido, dimetilpirazol, triazol, tetrazol o sacarina; un éster cianometílico; un éster fenílico sustituido y un tioéster fenílico sustituido. Además, como derivado reactivo en el grupo carboxílico del compuesto de fórmula (III), puede utilizarse un derivado reactivo producido por reacción del compuesto de fórmula (III) con un agente activante, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, N,N'-diethylcarbodiimida, N,N'-carbonil-di(2-metilimidazol), cloruro de dimetilcloroformiminio, cloruro de dimetiletoxiformiminio, ésteres trialquílicos de ácido fosforoso, oxiclорuro de fósforo, triclорuro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o similares.

20  
25  
30 A continuación serán explicadas las formas de puesta en práctica del procedimiento de la invención.

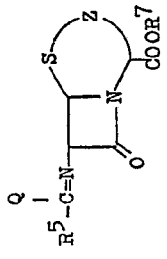
Los compuestos de fórmula general (I) pueden ser prepa-

rados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

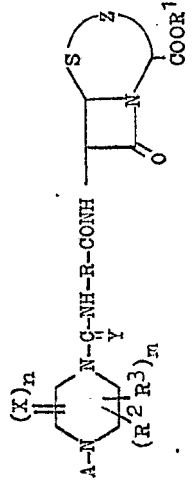


(IV)

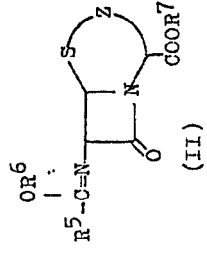
agente iminohalogenante  
(reacción de iminohalogenación)



(I)



R^6-OH (reacción de iminoeterificación)



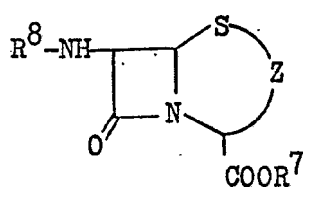
(1) reacción de acilación

(3) Si es necesario, se separa el grupo protector del carboxilo

(2) Hidrólisis

1 rados de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

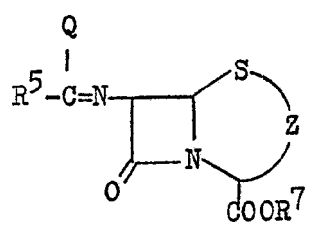
5



(IV)

10

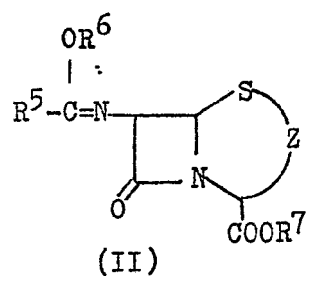
agente iminohalogenante  
(reacción de iminohalogenación)



15

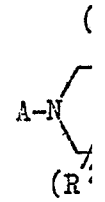
R6-OM (reacción de iminoeterificación)

20

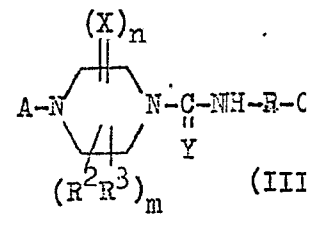


25

(II)



Derivado reactivo



(III)

(1) reacción de acilación

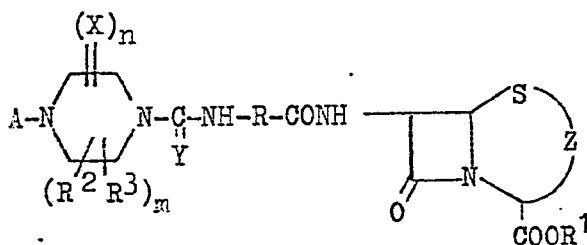
30

esquema de reacción:

Q: átomo de halógeno

halogenante

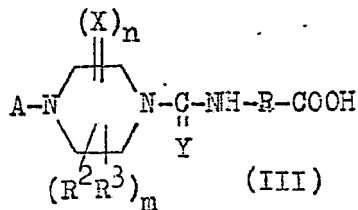
iminohalogenación)



(I)

esterificación)

Derivado reactivo de



(III)

(3) Si es necesario, se separa el grupo protector del carboxilo

(2) Hidrólisis

(1) reacción de acilación

1           “ La reacción de iminohalogenación, que es una reacción  
del compuesto de fórmula (IV) con un agente iminohalogenan-  
te, se realiza para formar el correspondiente compuesto imi-  
5           nohaluro. Como agentes iminohalogenantes se utilizan fre-  
cuentemente tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo,  
tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, oxiclорuro  
de fósforo, cloruro de tionilo y fosgeno. Esta reacción se  
lleva a cabo en un disolvente o disolventes. Como disolven-  
te se emplean frecuentemente, por ejemplo, cloruro de meti-  
10           leno, cloroformo, benceno, dicloroetano, tricloroetano y te-  
tracloroeetano. Además, pueden emplearse otros disolventes  
como tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, etc. Las con-  
diciones de la reacción de iminohalogenación no están espe-  
cialmente limitadas aunque normalmente la reacción se efec-  
15           túa mientras se enfría el medio de reacción.

El compuesto iminohaluro así obtenido se deja reaccio-  
nar con un agente iminoeterificante para formar el correspon-  
diente compuesto iminoéter (reacción de iminoeterificación).  
El agente iminoeterificante es un compuesto representado por  
20           la fórmula  $R^6-OM$ , donde  $R^6$  representa un grupo alquilo, aral-  
quilo o alcoxialquilo y M representa un átomo de hidrógeno o  
un átomo de metal alcalino. Más especialmente, el agente imi-  
noeterificante puede ser, por ejemplo, alcoholes como alcohol  
metílico, alcohol etílico, alcohol propílico, alcohol iso-  
25           propílico, alcohol butílico, alcohol isobutílico, alcohol  
terc-butílico, alcohol bencílico, alcohol metoximetílico,  
etc. y alcoholatos de estos alcoholes con metales alcalinos.  
Las condiciones de la reacción de iminoeterificación no son  
especialmente críticas aunque la reacción se efectúa normal-  
30           mente mientras se enfría o se calienta el medio de reacción.

1 La mezcla de reacción de iminoeterificación puede ser con-  
centrada por evaporación a presión reducida para separar el  
agente iminohalogenante y el agente iminoeterificante o  
bien puede pasarse directamente la mezcla de reacción a la  
5 reacción siguiente tal como está.

La reacción de acilación, que es una reacción del com-  
puesto de fórmula (II) con el derivado reactivo en el grupo  
carboxilo del compuesto de fórmula (III), se lleva a cabo  
normalmente mientras el medio de reacción se calienta o se  
enfía. Cuando la reacción de acilación se efectúa en pre-  
sencia de un disolvente adicional como dimetilformamida, pue-  
den obtenerse resultados satisfactorios. Sin embargo, las  
condiciones de reacción de acilación no están especialmente  
limitadas.

15 La reacción de iminohalogenación, la reacción de imino-  
eterificación y la reacción de acilación pueden efectuarse,  
como es sabido, en presencia de una base o bases orgánicas  
como N,N-dimetilanilina, piridina, quinoleina, picolina,  
lutidina, trialkuilamina, dialkUILbencilamina o similares.

20 El producto de reacción así obtenido es hidrolizado pa-  
ra separar el grupo acilo R<sup>8</sup>. En este caso, la hidrólisis  
transcurre suficientemente vertiendo la mezcla de reacción  
anterior en agua. El grupo R<sup>7</sup> protector del carboxilo tam-  
bién puede ser hidrolizado simultáneamente de acuerdo con el  
25 tipo de grupo protector del carboxilo y convertido en un  
átomo de hidrógeno. Además, el grupo protector del carboxi-  
lo restante que no ha sido hidrolizado puede ser separado si  
se desea. La reacción para separar el grupo protector del  
carboxilo varía de acuerdo con el tipo de grupo de que se  
30 trate y la reacción se lleva a cabo por un procedimiento

1 corriente conocido tal como reducción catalítica, reducción  
química o tratamiento en condiciones suaves. Especialmente  
cuando R<sup>7</sup> es un grupo fenacilo o benzohidrilo, el grupo pro-  
5 tector del carboxilo puede ser fácilmente separado por tra-  
tamiento con bencenotiolato sódico en dimetilformamida o te-  
trahidrofurano o con ácido trifluoracético en anisol.

La penicilina o cefalosporina así obtenida se aísla  
por el procedimiento habitual.

10 El compuesto de fórmula general (I) donde R<sup>1</sup> es un ca-  
tión formador de sal no tóxica se obtiene fácilmente por el  
procedimiento habitual a partir del compuesto de fórmula ge-  
neral (I) donde R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo pro-  
tector del carboxilo. Los compuestos así obtenidos de fórmu-  
15 la general (I) presentan no solamente un amplio espectro an-  
tibacteriano contra las bacterias Gram-positivas y Gram-nega-  
tivas sino también una actividad antibacteriana extraordina-  
riamente alta contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneu-  
moniae y especies de Proteus. Además, estos compuestos son  
bastante eficaces como drogas terapéuticas para las enferme-  
20 dades infecciosas del hombre y de los animales.

De acuerdo con esta invención, los compuestos de fór-  
mula general (I) pueden ser eficazmente preparados mediante  
una serie de reacciones a partir del compuestos de fórmula  
general (II) que a su vez se obtiene fácilmente.

25 A continuación se indican procedimientos para la pro-  
ducción de los compuestos de esta invención haciendo referen-  
cia a los ejemplos.

En los ejemplos, el compuesto objeto que se ha prepara-  
do utilizando el derivado reactivo del compuesto isómero  
30 D(-) de fórmula (III) se representa como D(-) o isómero D(-)

EJEMPLO 1

1 Se disuelven 2,9 g de éster trifenilmetílico de ácido  
6-(fenilacetamido)-penicilánico y 2,06 ml de N,N-dimetilanilina en 30 ml de cloruro de metileno y a esta solución a  
-25°C se añaden 1,15 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla  
se deja reaccionar entre -30 y -20°C durante hora y media,  
5 seguido de la adición gota a gota de 20 ml de alcohol metílico mientras se mantiene la temperatura entre -30 y -20°C.  
De nuevo se deja que la mezcla de reacción reaccione a la misma temperatura durante 2,5 horas, seguidas de la adición de  
3,43 ml de N,N-dimetilanilina.

10 Por otra parte, se disuelven 1,76 g de ácido D(-)- $\alpha$ -  
(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacético y  
0,76 ml de N,N-dimetilanilina en un disolvente mixto constituido por 8 ml de cloruro de metileno y 4 ml de dimetilformamida. La solución se enfría entre -10 y -5°C, seguido de la  
15 adición gota a gota de 0,65 g de clorocarbonato de etilo y se agita a la misma temperatura durante 30 minutos. Después la mezcla de reacción se enfría a -25°C y se agrega a la mezcla de reacción anterior.

20 La mezcla resultante se deja reaccionar a -25°C durante 2 horas y después se libera del disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en un disolvente mixto constituido por 30 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. La solución se ajusta a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico diluido mientras se enfría con hielo y se agita durante  
25 15 minutos. La capa orgánica se separa de la capa acuosa, seguido de la adición de 20 ml de agua y se ajusta a un pH de 7,0 por adición de hidrógeno-carbonato sódico mientras se enfría con hielo. La capa acuosa resultante se separa de la capa orgánica, se añaden 20 ml de acetato de etilo y después se ajusta a un pH de 2,0 por adición de ácido clorhídrico  
30 diluido con agitación. La mezcla se agita de nuevo a 15-20°C

1 durante 3 horas para depositar cristales que se recogen por  
filtración para obtener 1,2 g. de un monohidrato de ácido  
6-[D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenil-  
acetamido]-penicilánico, p.f. 154-156°C (desc.), rendimiento:  
5 45 %.

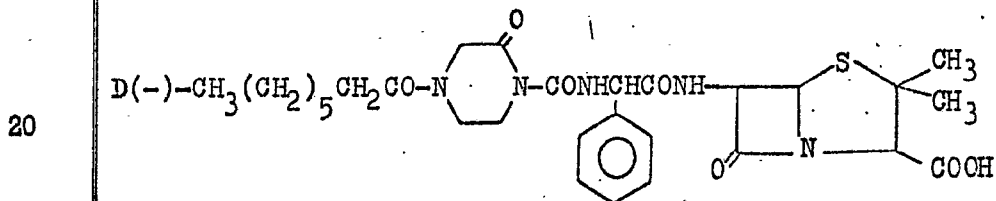
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 (lactama), 1735 (-COOH),  
1705, 1680, 1665 (-CON-).

10 RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ ) valores  $\tau$ : 0,20 (1H, d), 0,76 (1H, d),  
2,69 (5H, s), 4,32 (1H, d), 4,53 (1H,  
q), 4,64 (1H, d), 5,00 (3H, ancho),  
5,83 (1H, s), 6,13 (2H, s ancho), 6,49  
(2H, s ancho), 6,62 (2H, q), 8,44 (3H,  
s), 8,58 (3H, s), 8,91 (3H, t).

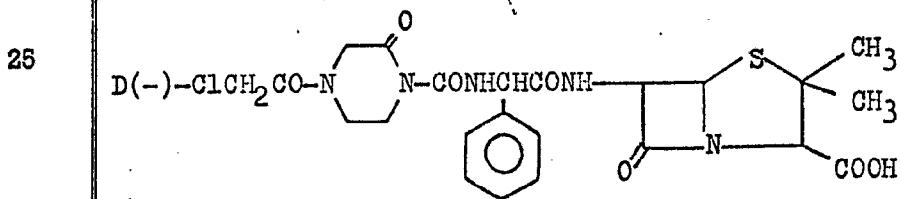
15 De la misma manera se obtienen los compuestos de fór-  
mula general (I) indicados en la Tabla I.

TABLA I

Compuestos de fórmula general (I)



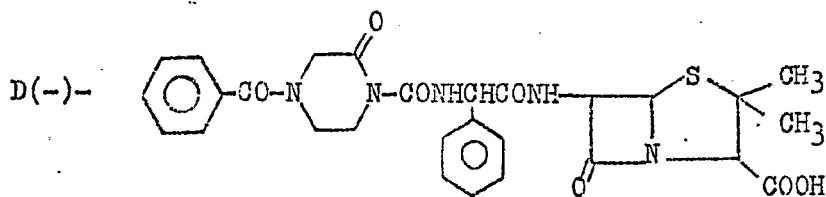
p.f. (desc.) 151-153°C



p.f. (desc.) 215°C

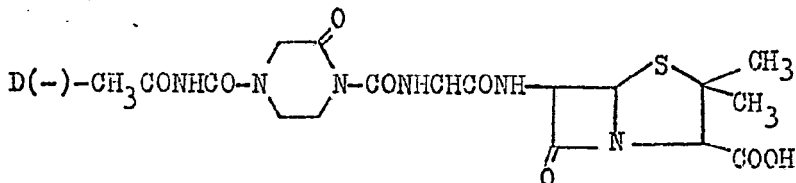
30

1



p.f. (desc.) 120-124°C

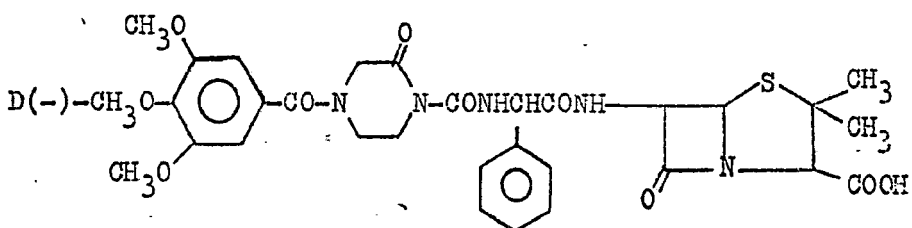
5



10

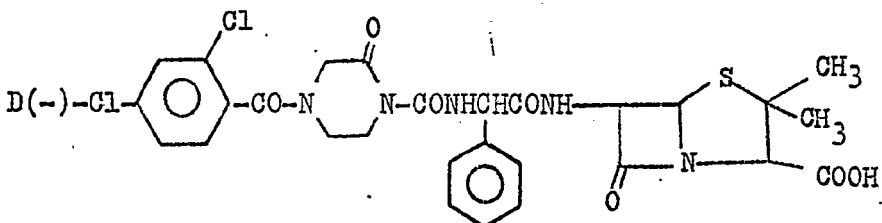
p.f. (desc.) 172-176°C

15



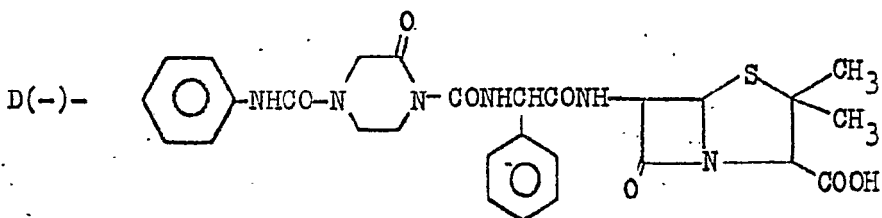
p.f. (desc.) 120-124°C

20



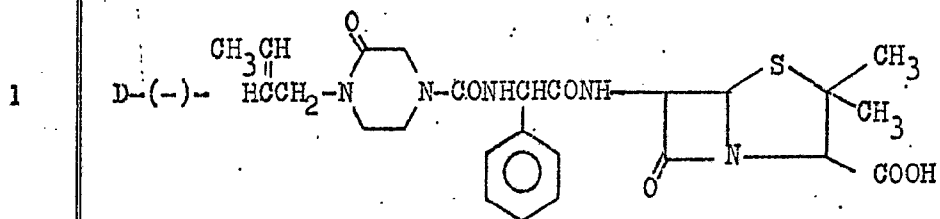
p.f. (desc.) 130-133°C

25



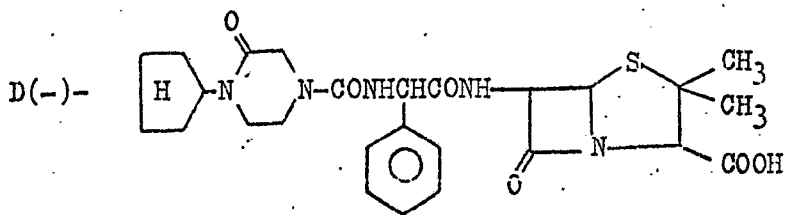
p.f. (desc.) 168-170°C

30

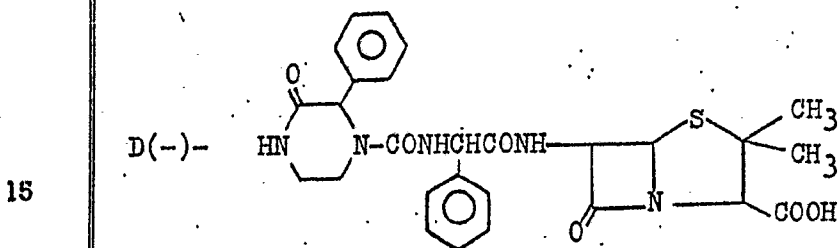


p.f. (desc.) 95°C

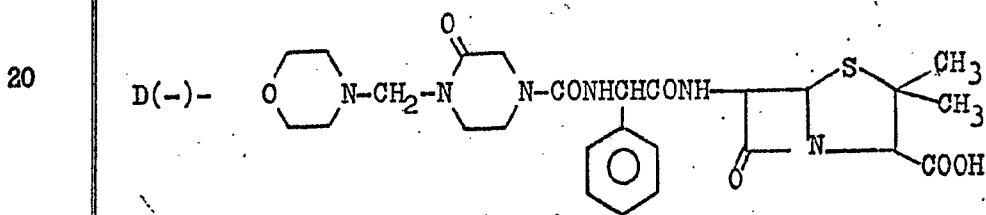
5



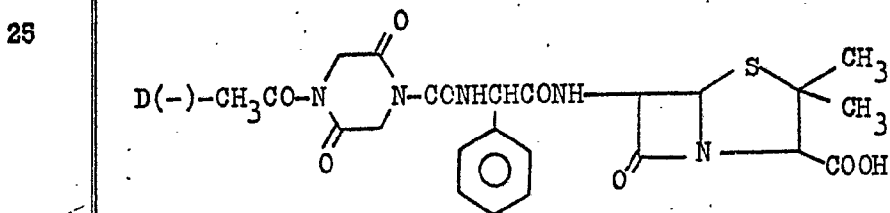
10 p.f. (desc.) 134°C



p.f. (desc.) 125-128°C



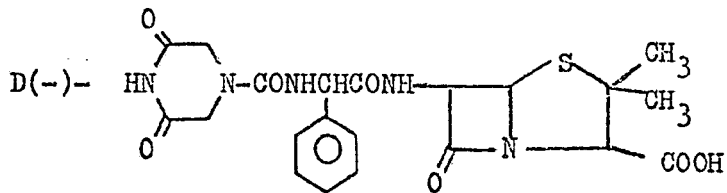
p.f. (desc.) 85°C



30 p.f. (desc.) 162-164°C

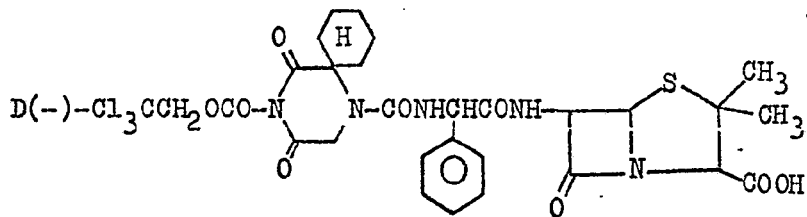
30

1



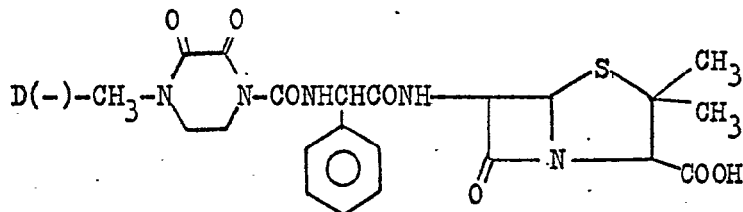
p.f. (desc.) 176-181°C

5



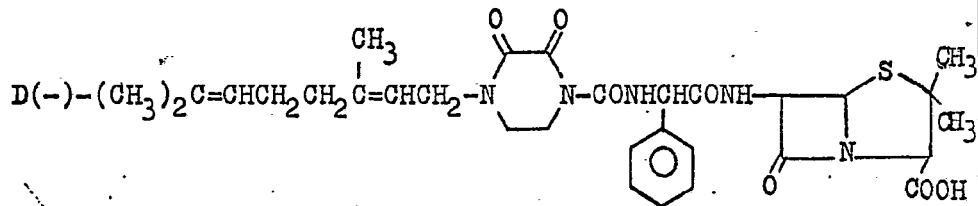
p.f. (desc.) 120-125°C

10



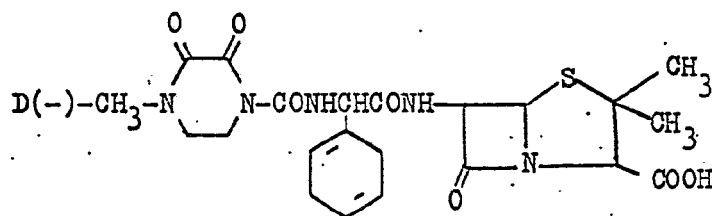
p.f. (desc.) 156-157°C

15



p.f. (desc.) 93-94°C

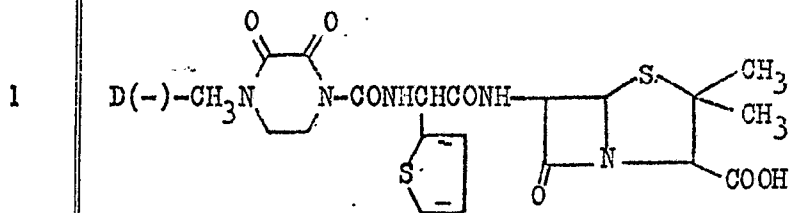
20



p.f. (desc.) 84-87°C

25

30



p.f. (desc.) 185°C.

5

EJEMPLO 2

10

(1) Se disuelven 2,26 g de un éster fenacílico de ácido 6-(fenilacetamido)penicilánico y 2,06 ml de N,N-dimetilanilina en 30 ml de cloruro de metileno y a esta solución a -25°C se añaden 1,15 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se deja reaccionar entre -30 y -20°C durante hora y media, seguida de adición gota a gota de 20 ml de alcohol metílico mientras se mantiene la temperatura entre -30 y -20°C. Se deja que la mezcla de reacción reaccione todavía más a la misma temperatura durante 3 horas, seguido de la adición de 3,43 ml de N,N-dimetilanilina.

15

20

Por otra parte, se disuelven 1,76 g de ácido D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacético y 0,76 ml de N,N-dimetilanilina en un disolvente mixto constituido por 8 ml de cloruro de metileno y 4 ml de dimetilformamida. La solución se enfría entre -15 y -10°C, seguido de la adición gota a gota de 0,65 g de clorocarbonato de etilo y se agita a la misma temperatura durante 40 minutos. Después la mezcla de reacción se enfría a -25°C y se agrega a la mezcla de reacción anterior.


25

30

La mezcla resultante se deja reaccionar a -25°C durante 3 horas y después se libera del disolvente por evaporación a presión reducida. El residuo se disuelve en una mezcla disolvente constituida por 20 ml de agua y 40 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separa de la capa acuosa, se lava

1 con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, ácido  
clorhídrico diluido y una solución acuosa al 5 % de hidróge-  
no-carbonato sódico y después se seca sobre sulfato magnésico  
anhidro. Se separa el acetato de etilo por evaporación a  
5 presión reducida y el residuo se solidifica por adición de  
50 ml de éter dietílico. El polvo blanco así obtenido se  
filtra y lava con éter dietílico para obtener 2,29 g de un  
éster fenacílico de ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-pi-  
perazino-carbonilamino)fenilacetamido}penicilánico, rendi-  
10 miento 72 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 (lactama), 1760 (éster), 1710-

1665 (-CON< , -CO-)

(2) Se disuelven 2 g del éster fenacílico de ácido 6-  
15 {D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenil-  
acetamido}penicilánico antes obtenido en 30 ml de tetrahi-  
drofurano y se añaden a esta solución, a 15-20°C, 0,42 g  
de bencenotiolato sódico. La mezcla se agita durante 1 hora  
para depositar cristales que se recogen por filtración y el  
20 filtrado se concentra por evaporación a presión reducida pa-  
ra dar una segunda masa de cristales. Se combinan los prime-  
ros y los segundos cristales y se disuelven en 10 ml de agua.  
A la solución se añaden 15 ml de acetato de etilo y después  
la mezcla se ajusta a pH 2,0 por adición de ácido clorhídri-  
co diluido mientras se agita a 18-20°C. La solución se agita  
25 de nuevo a 18-20°C durante 5 horas para depositar cristales  
que se recogen por filtración para obtener 1,47 g de monohi-  
drato de ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-car-  
bonilamino)fenilacetamido}penicilánico, rendimiento 87 %.

30 Esto concuerda con el compuesto obtenido en el Ejemplo 1

1 y los valores analíticos de IR, RMN y punto de fusión.

Las etapas (1) y (2) antes mencionadas se repiten con la excepción de que el éster fenacílico del ácido 6-(fenilacetamido)penicilánico utilizado en la etapa (1) se sustituye por un éster fenacílico de ácido 6-(butiramido)penicilánico para obtener el monohidrato del ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido}penicilánico, rendimiento 65 %.

5  
10  
15  
20  
(3) Se disuelven 1,0 g del monohidrato de ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido}penicilánico así obtenido en 20 ml de acetona. A la solución se añaden 5 ml de una solución acetónica que contiene 0,33 g de 2-etilhexanoato sódico para depositar cristales blancos. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan suficientemente con acetato de etilo y con éter dietílico y después se secan para obtener 1,02 g de la sal sódica del ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido}penicilánico, p.f. 183-185°C (desc.), rendimiento 98 %.

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

RMN ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO + D<sub>2</sub>O)  $\tau$ : 2,62 (5H), 4,31 (1H), 4,50 (1H), 4,70 (1H), 6,05 (1H), 6,35-6,65 (6H), 8,49 (3H), 8,60 (3H), 8,91 (3H).

25  
30  
Empleando el éster fenacílico del ácido 6-(fenilacetamido)penicilánico y el compuesto de fórmula (III) como se indica en la Tabla II, se repiten las etapas (1), (2) y (3) antes descritas para obtener los respectivos compuestos indicados en la Tabla II. La estructura de cada compuesto fue

1 confirmada por IR y RMN. Todos los compuestos eran los isó-  
meros D(-).

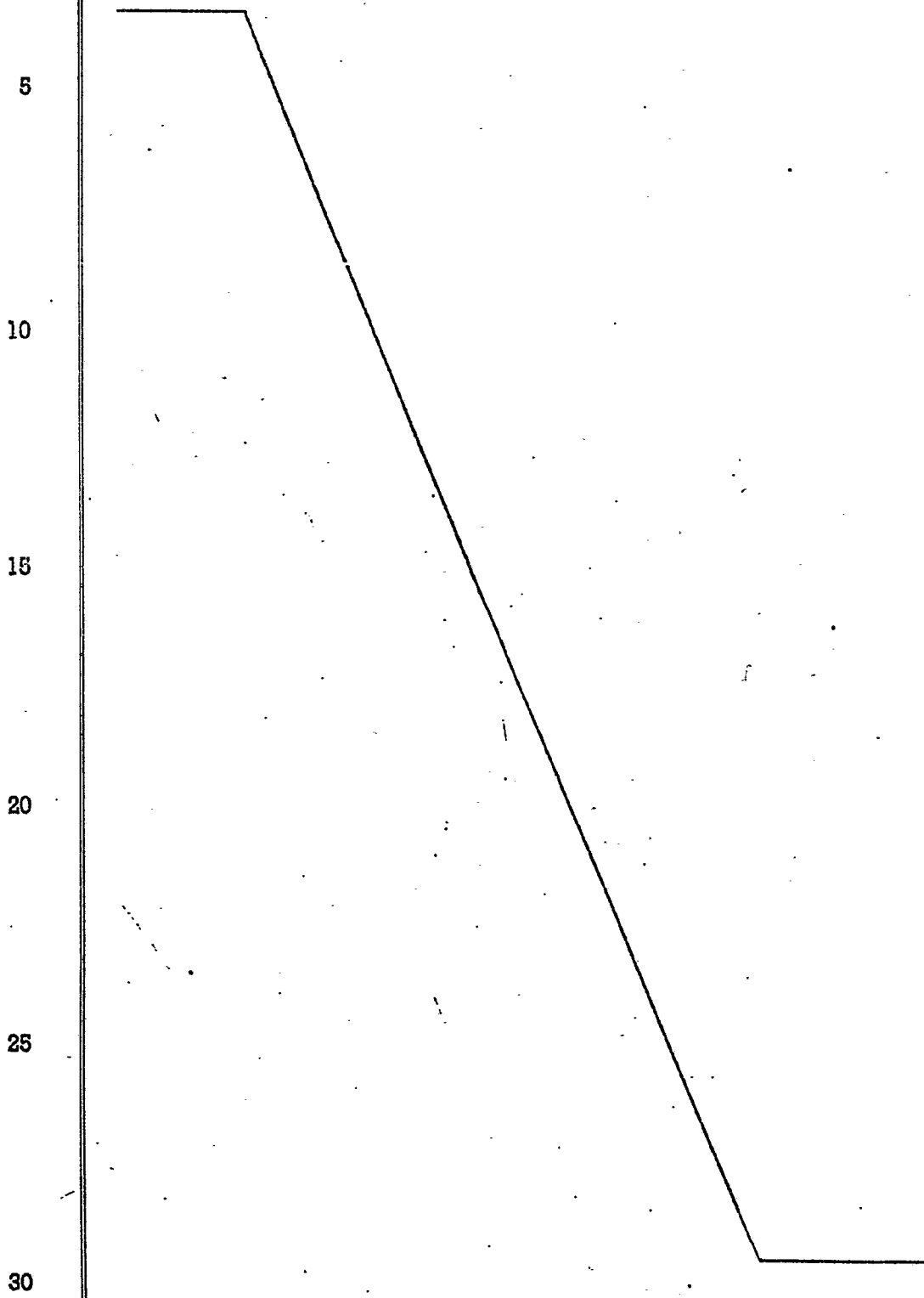


TABLA II

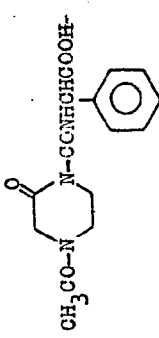
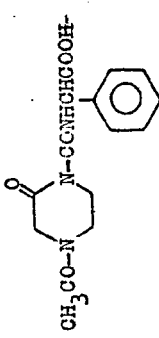
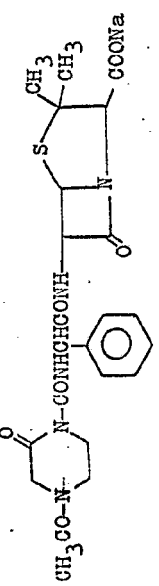
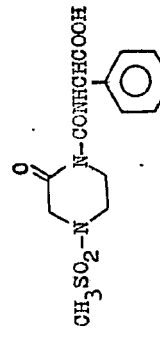
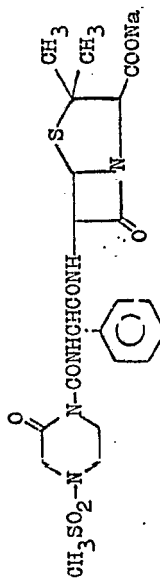
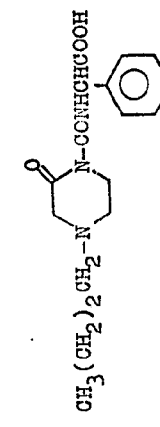
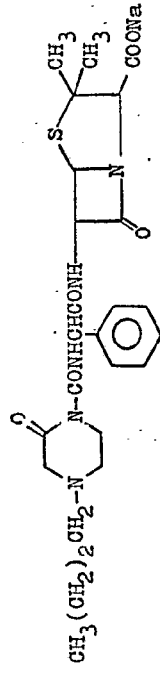
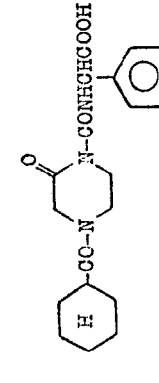
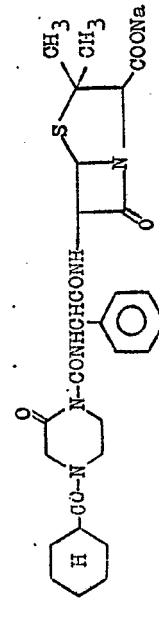
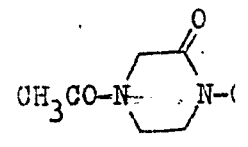
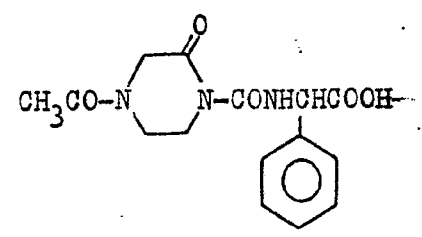
|    | Compuesto de fórmula (III)  | Compuesto obtenido   |
|----|---|--|
| 1  |    |  |
| 5  |    | <br>p.f. (desc.) 205°C, rendimiento 62 %.      |
| 10 |    | <br>p.f. (desc.) 199°C, rendimiento 59 %       |
| 15 |   | <br>p.f. (desc.) 158-161°C, rendimiento 53 %  |
| 20 |  | <br>p.f. (desc.) 203-205°C, rendimiento 60 % |
| 25 |   |  |
| 30 |   |  |

TABLA II

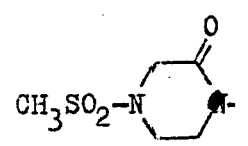
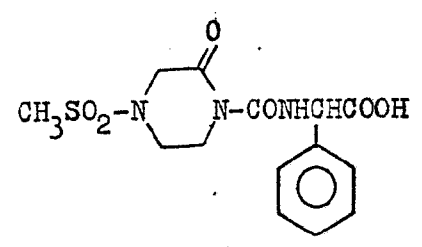
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

Compuesto de fórmula (III)

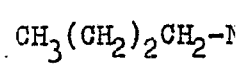
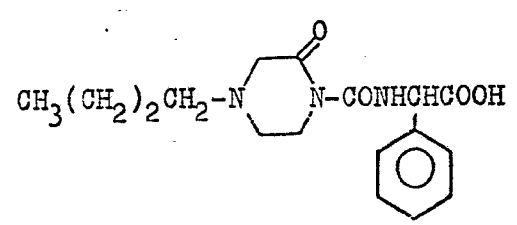
Compu



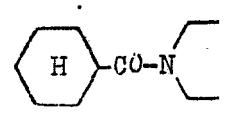
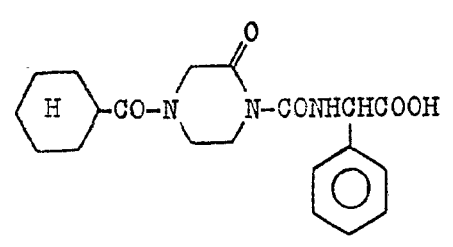
p.f. (desc.) 2



p.f. (desc.) 1



p.f. (desc.) 1

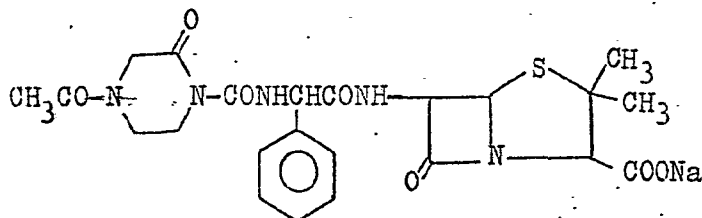


p.f. (desc.) 2

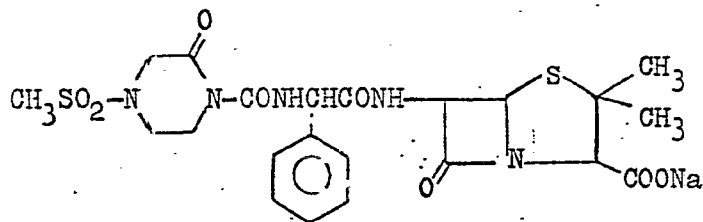
TABLA II

Compuesto obtenido

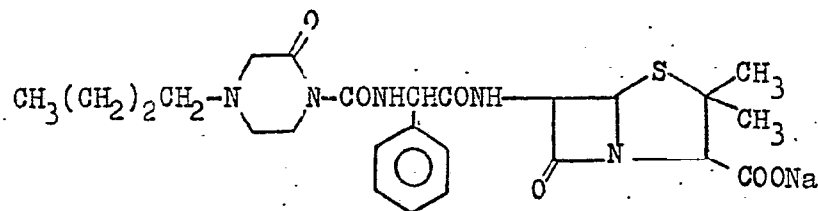
II)



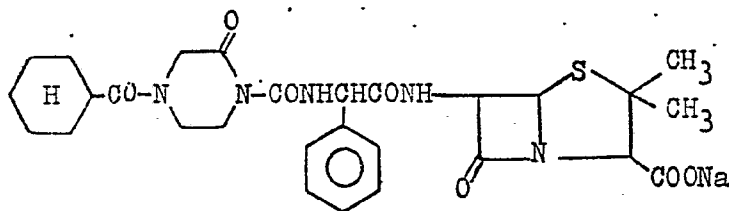
p.f. (desc.) 205°C, rendimiento 62 %.



p.f. (desc.) 199°C, rendimiento 59 %



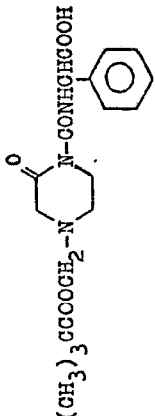
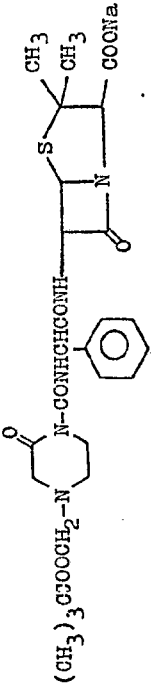
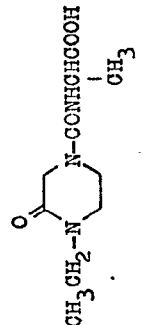
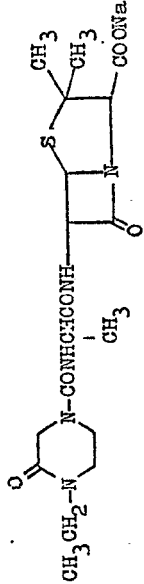
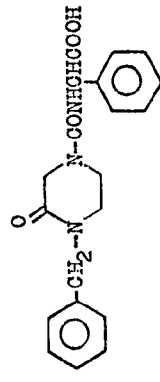
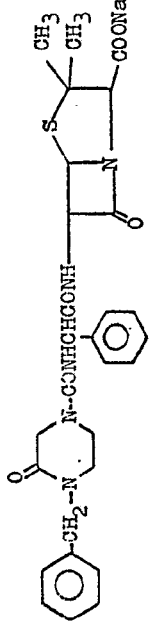
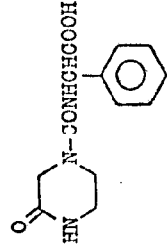
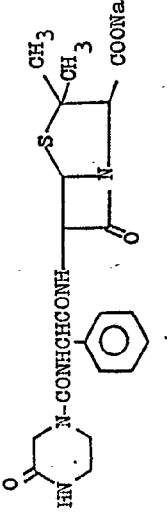
p.f. (desc.) 158-161°C, rendimiento 53 %



p.f. (desc.) 203-205°C, rendimiento 60 %

H

TABLA II (continuación)

|    | Compuesto de fórmula III  | Compuesto obtenido  |
|----|---|---|
| 1  |   |   |
| 5  |  <p>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOOCH<sub>2</sub>-N-CO-NH-CH(OH)-COOH</p> |  <p>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CCOOCH<sub>2</sub>-N-CO-NH-CH(OH)-COONa</p> |
| 10 |  <p>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N-CO-NH-CH(OH)-COOH</p>                   |  <p>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N-CO-NH-CH(OH)-COONa</p>                   |
| 15 |    |   |
| 20 |    |   |
| 25 |   |   |
| 30 |   |   |

p.f. (desc.) 218°C, rendimiento 52 %

p.f. (desc.) 195°C, rendimiento 55 %

p.f. (desc.) 205-208°C, rendimiento 62 %

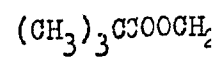
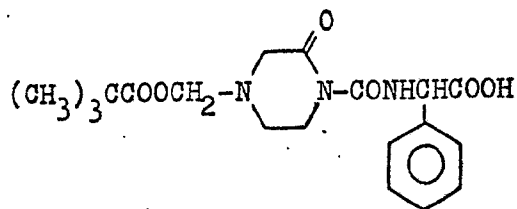
p.f. (desc.) 213°C, rendimiento 67 %

TABLA II (continuaci

Compuesto de fórmula III

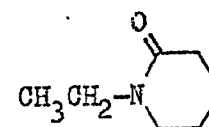
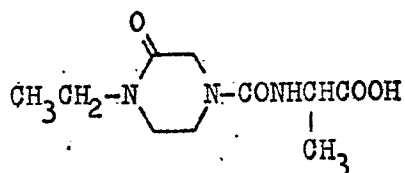
1

5



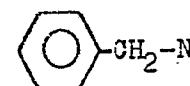
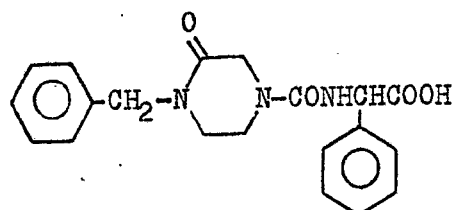
p.f. (desc.)

10



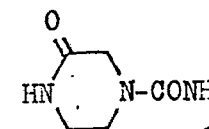
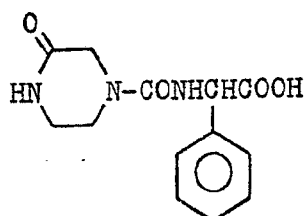
p.f. (desc.)

15



p.f. (desc.)

20



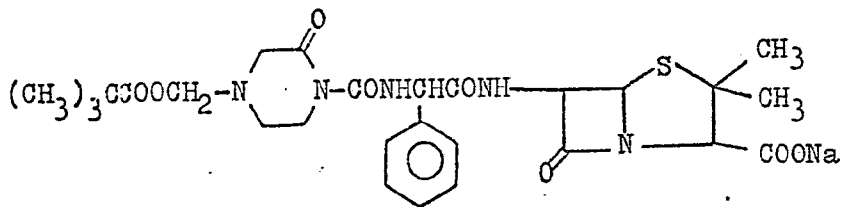
p.f. (desc.)

30

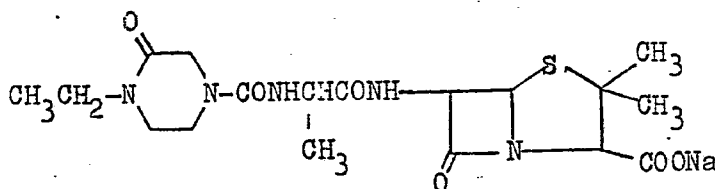
TABLA II (continuación)

III

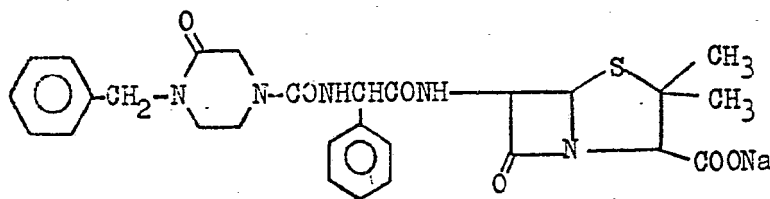
Compuesto obtenido



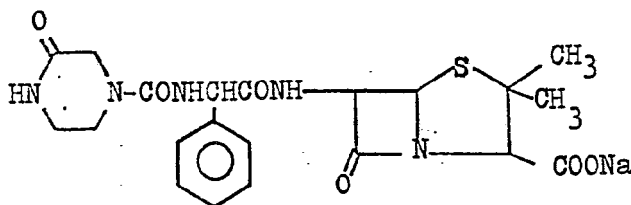
p.f. (desc.) 218°C, rendimiento 52 %



p.f. (desc.) 195°C, rendimiento 55 %



p.f. (desc.) 205-208°C, rendimiento 62 %



p.f. (desc.) 213°C, rendimiento 67 %

TABLA II (continuación)

|    | Compuesto de fórmula III                  | Compuesto obtenido                        |
|----|---|---|
| 1  | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 5  | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 10 | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 15 | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 20 | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 25 | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |
| 30 | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> | <chem>CC1CN(CCN1C(=O)O)C2=CC=CC=C2</chem> |

p.f. (desc.) 207°C, rendimiento 68 %

p.f. (desc.) 215°C, rendimiento 46 %

p.f. (desc.) 200°C, rendimiento 63 %

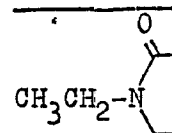
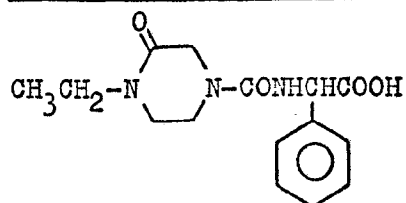
p.f. (desc.) 171°C, rendimiento 61 %

p.f. (desc.) 175°C, rendimiento 60 %

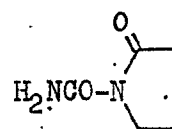
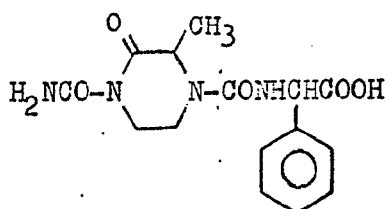
TABLA II (continuació)

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

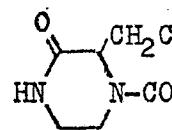
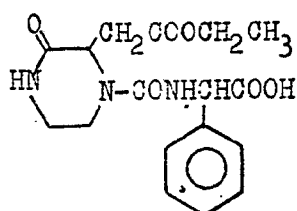
Compuesto de fórmula III



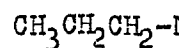
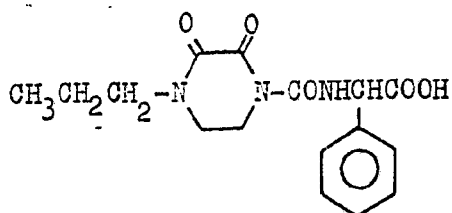
p.f. (desc



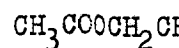
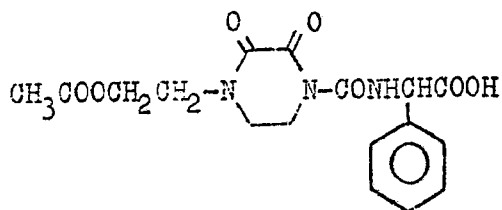
p.f. (desc



p.f. (desc.



p.f. (desc.

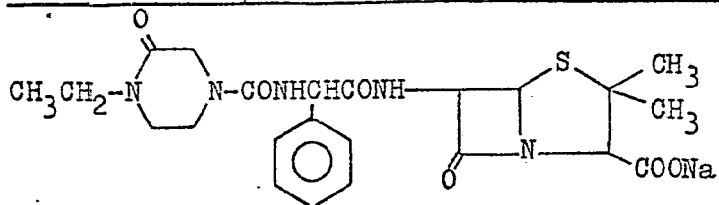


p.f. (desc.

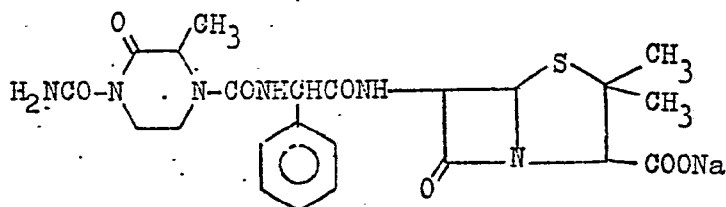
TABLA II (continuación)

III

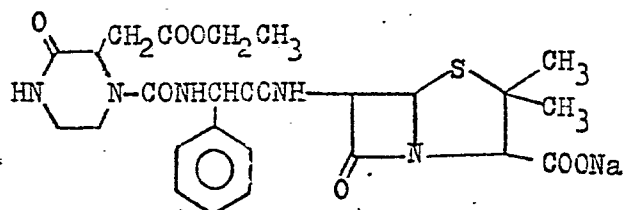
Compuesto obtenido



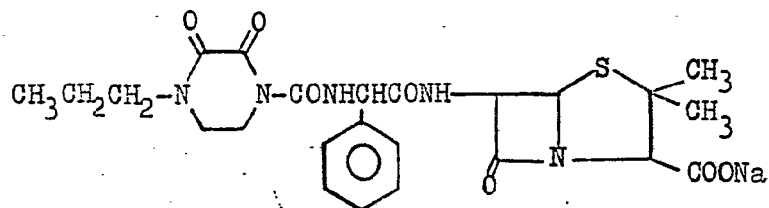
p.f. (desc.) 207°C, rendimiento 68 %



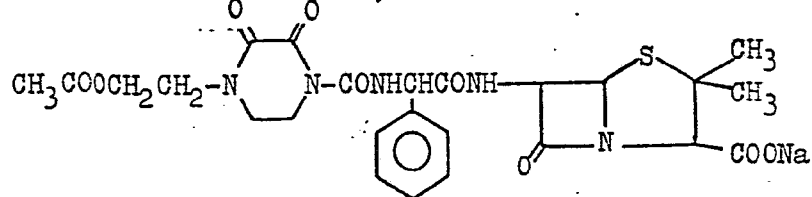
p.f. (desc.) 215°C, rendimiento 46 %



p.f. (desc.) 200°C, rendimiento 63 %



p.f. (desc.) 171°C, rendimiento 61 %



p.f. (desc.) 175°C, rendimiento 60 %

DH

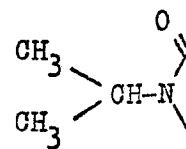
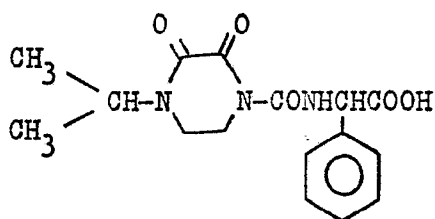
TABELA II. (continuación)

|    | Compuesto de fórmula III | Compuesto obtenido                           |
|----|--------------------------|--|
| 1  |                          |  |
| 5  |                          | <br>p.f. (desc.) 186°C, rendimiento 60 %     |
| 10 |                          | <br>p.f. (desc.) 177°C, rendimiento 54 %     |
| 15 |                          | <br>p.f. (desc.) 180°C, rendimiento 56 %     |
| 20 |                          | <br>p.f. (desc.) 165°C, rendimiento 56 %     |
| 25 |                          | <br>p.f. (desc.) 198-200°C, rendimiento 48 % |

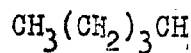
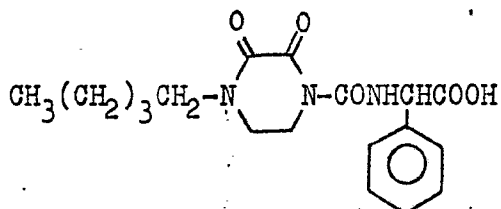
TABLA II (continuac

Compuesto de fórmula III

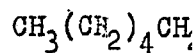
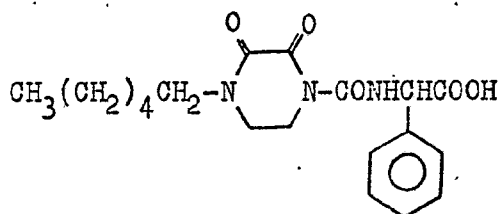
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



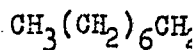
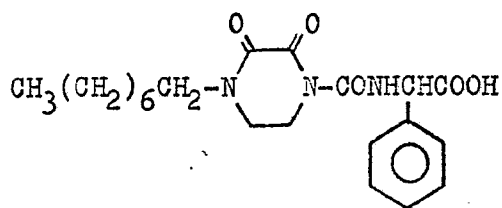
p.f. (desc.



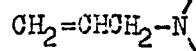
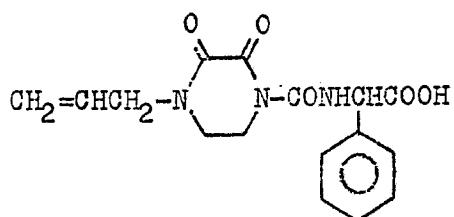
p.f. (desc.



p.f. (desc.



p.f. (desc.

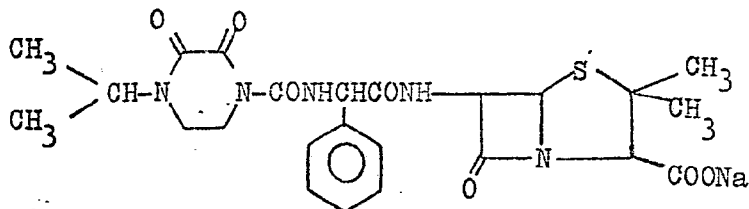


p.f. (desc.)

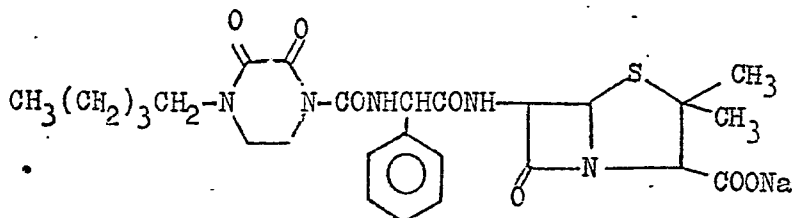
TABLA II (continuación)

III

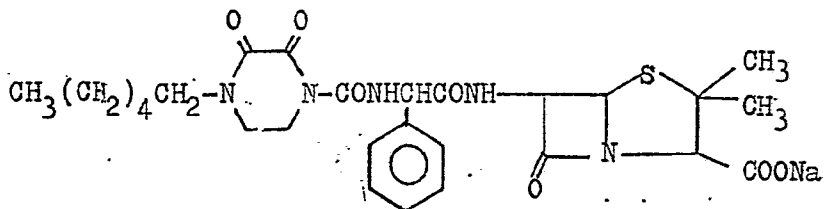
Compuesto obtenido



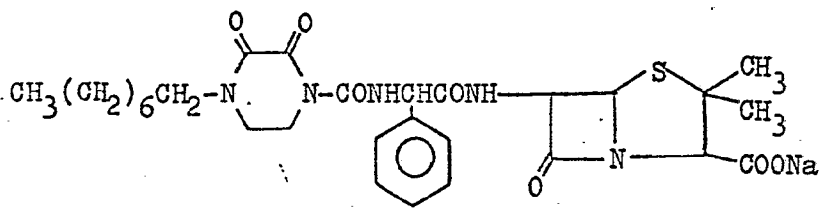
p.f. (desc.) 186°C, rendimiento 60 %



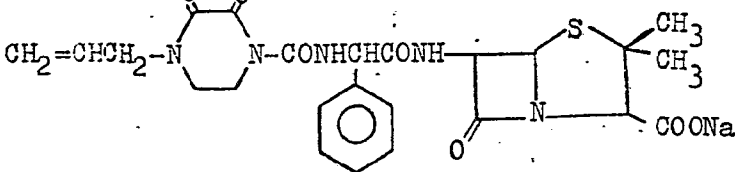
p.f. (desc.) 177°C, rendimiento 54 %



p.f. (desc.) 180°C, rendimiento 56 %

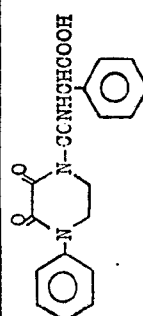
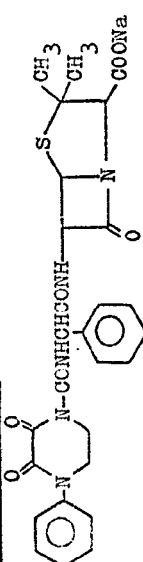
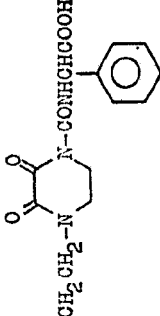
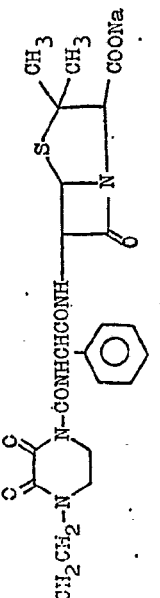
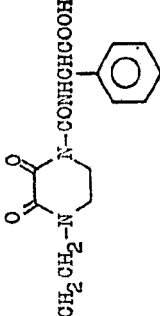
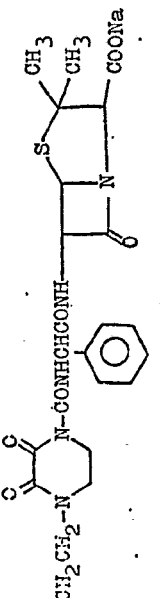
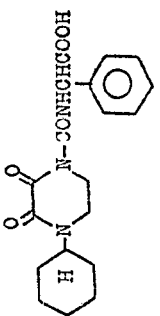
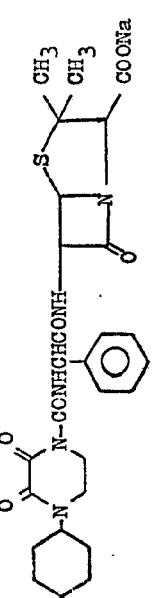
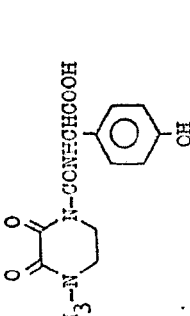


p.f. (desc.) 165°C, rendimiento 56 %



p.f. (desc.) 198-200°C, rendimiento 48 %

TABLA II (continuación)

|    | Compuesto de fórmula III  | Compuesto obtenido   |
|----|---|--|
| 1  |    |    |
| 6  |    |    |
| 10 |    |    |
| 15 |   |   |
| 20 |  |  |
| 25 |   |  |
| 30 |   |  |

p.f. (desc.) 185-187°C, rendimiento 71 %

p.f. (desc.) 210°C, rendimiento 64 %

p.f. (desc.) 166-167°C, rendimiento 65 %

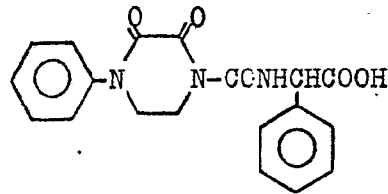
p.f. (desc.) 170-172°C, rendimiento 70 %

TABLA II (continuaci

1

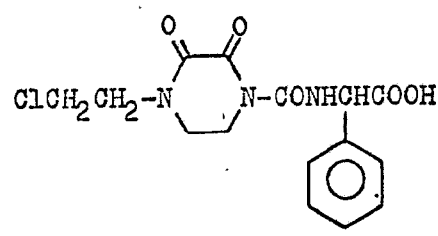
Compuesto de fórmula III

5



p.f. (d

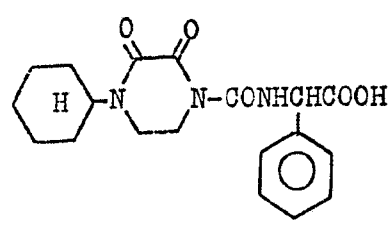
10



ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

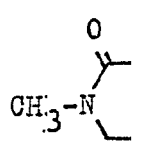
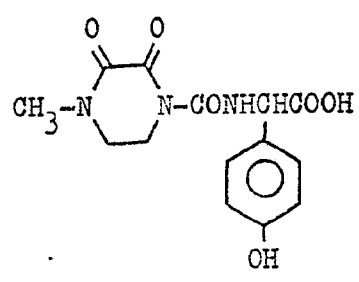
p.f. (d

15



p.f. (d

20



p.f. (d

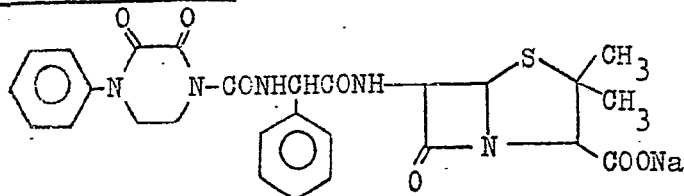
25

30

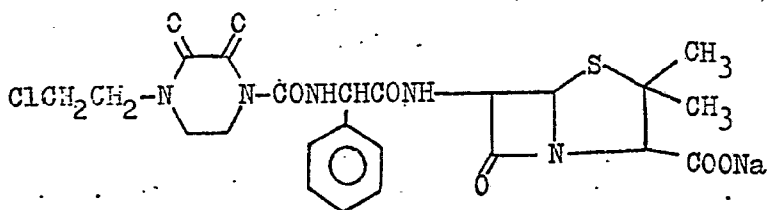
TABLA II (continuación)

III

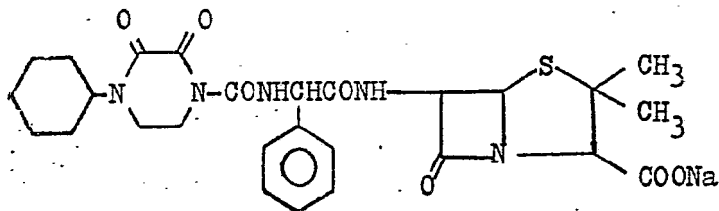
Compuesto obtenido



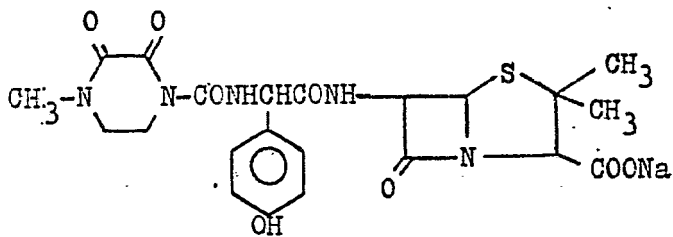
p.f. (desc.) 185-187°C, rendimiento 71 %



p.f. (desc.) 210°C, rendimiento 64 %

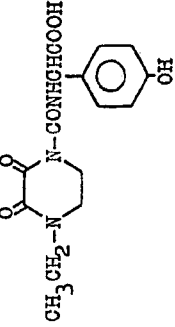
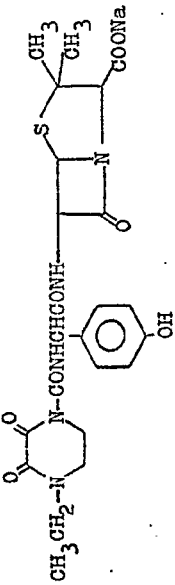
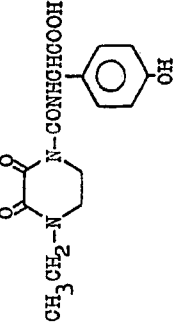
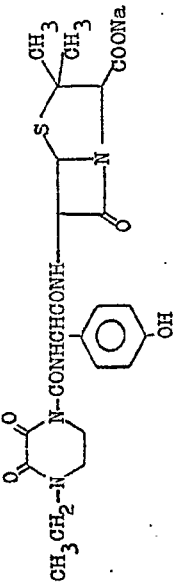
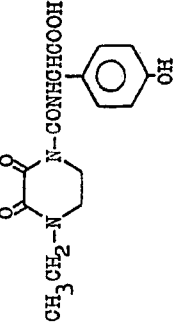
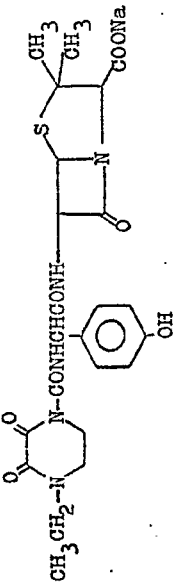
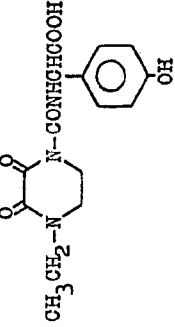
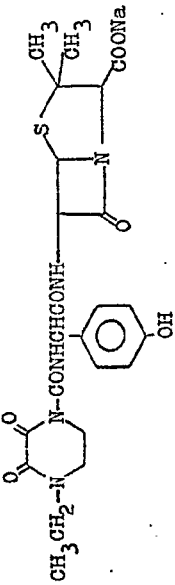


p.f. (desc.) 166-167°C, rendimiento 65 %



p.f. (desc.) 170-172°C, rendimiento 70 %

TABLA II (continuación)

|    | Compuesto de fórmula III  | Compuesto obtenido   |
|----|---|--|
| 1  |  |  |
| 5  |  |  |
| 10 |  |  |
| 15 |  |  |
| 20 |   |  |
| 25 |   |  |
| 30 |   |  |

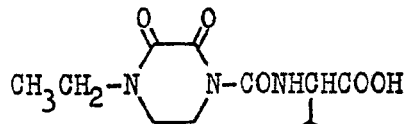
p.f. (desc.) 175°C, rendimiento 65 %

p.f. (desc.) 175-177°C, rendimiento 66 %

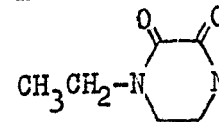
TABLA II (continuación)

1

Compuesto de fórmula III

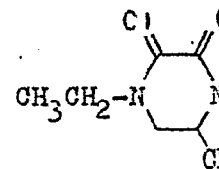
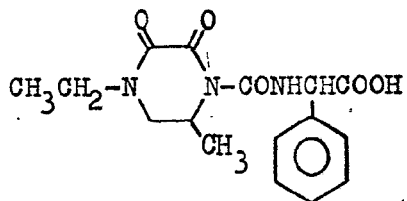


5



p.f. (desc.)

10



p.f. (desc.)

15

20

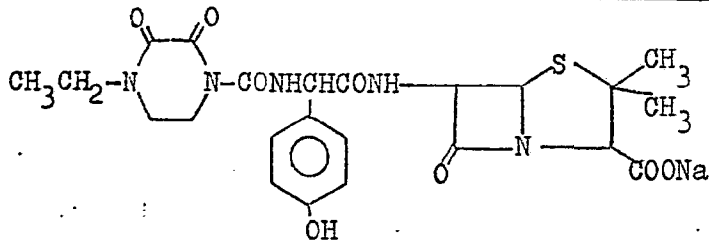
25

30

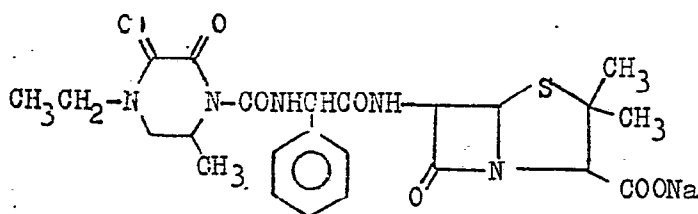
TABLA II (continuación)

ula III

Compuesto obtenido



p.f. (desc.) 175°C, rendimiento 65 %



p.f. (desc.) 175-177°C, rendimiento 66 %



1 to obtenido en el Ejemplo 1 en los valores analíticos de IR,  
RMN y punto de fusión.

5 Se repite la operación anterior a excepción de que se  
emplean 1,52 ml de cloruro de trimetilsililo en lugar de  
0,82 ml de tricloruro de fósforo para obtener 2,1 g de mono-  
hidrato de ácido 6-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-  
carbonilamino)fenilacetamido}penicilánico, rendimiento 39 %.

EJEMPLO 4

10 Empleando ácido (4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbo-  
nilamino)fenilacético y el compuesto de fórmula (IV) mostra-  
do en la Tabla III, se repite la misma operación que en el  
Ejemplo 2-(1) para obtener los respectivos compuestos indica-  
dos en la Tabla III. La estructura de cada compuesto fue con-  
firmada por IR y RMN.

15

20

25

30

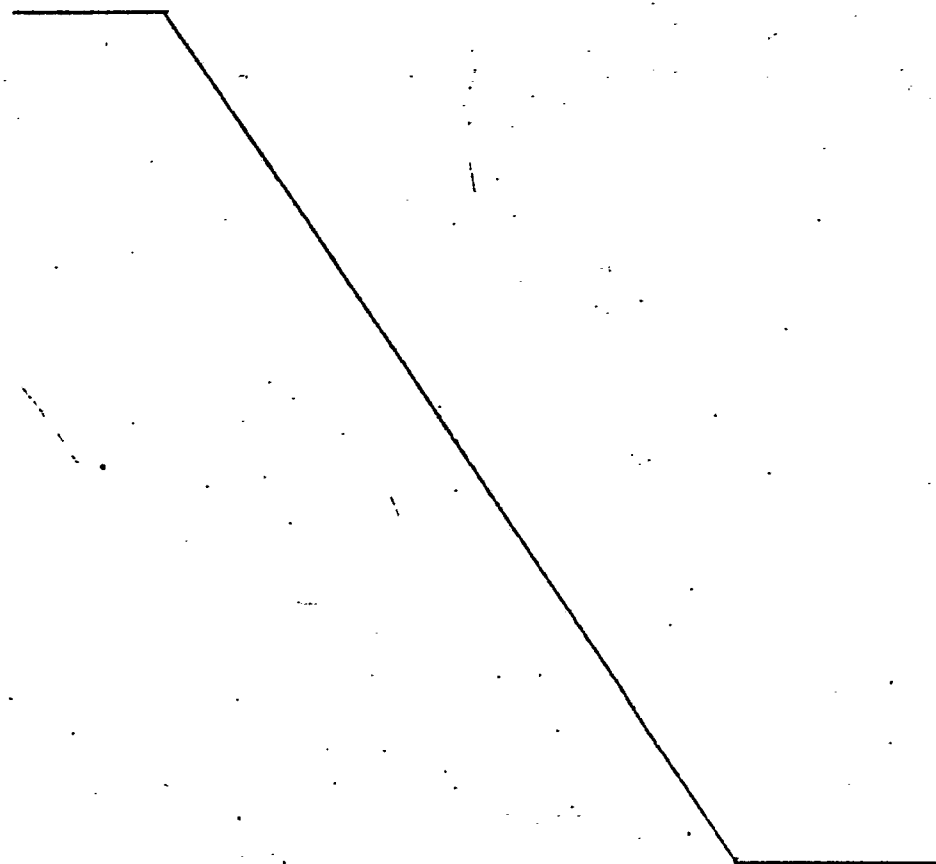


TABLA III

|    | Compuesto de fórmula (IV) | Compuesto obtenido              |
|----|---------------------------|---------------------------------|
| 1  |                           |                                 |
| 5  |                           | D(-)-<br>p.f. (desc.) 111-115°C |
| 10 |                           | D(-)-<br>p.f. (desc.) 108-111°C |
| 15 |                           | D(-)-<br>p.f. (desc.) 157-160°C |
| 20 |                           | D(-)-<br>p.f. (desc.) 166-169°C |
| 25 |                           |                                 |
| 30 |                           |                                 |

TABLA III

Compuesto de fórmula (IV)

1

5

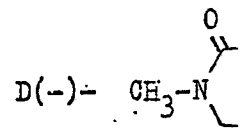
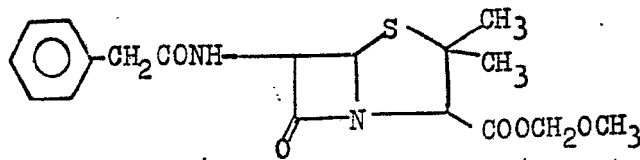
10

15

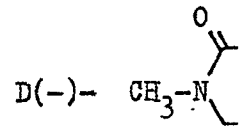
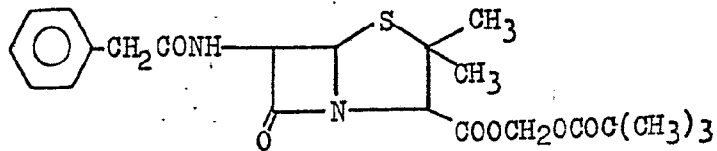
20

25

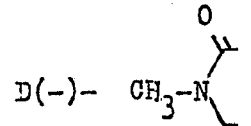
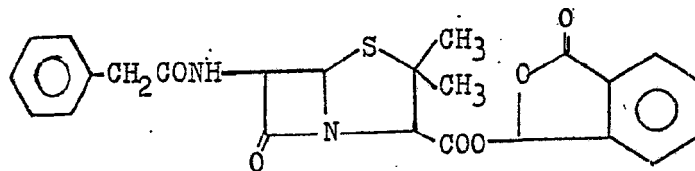
30



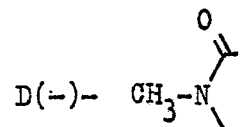
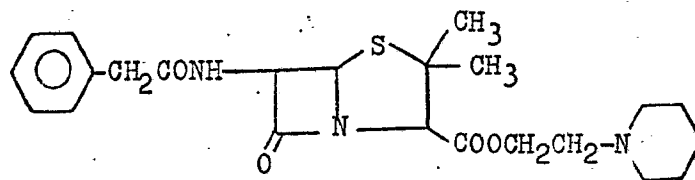
p.f. (desc.) 1



p.f. (desc.) 1



p.f. (desc.) 1

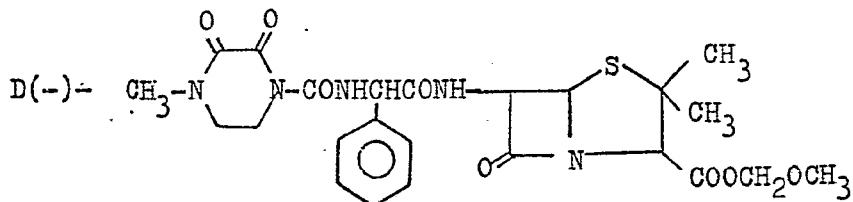
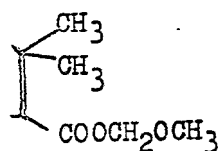


p.f. (desc.) 1

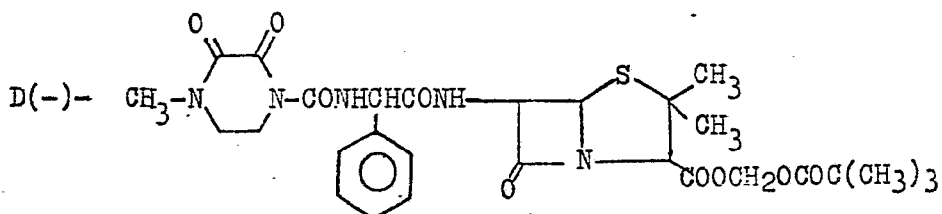
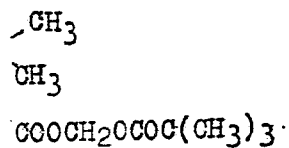
TABLA III

ula (IV)

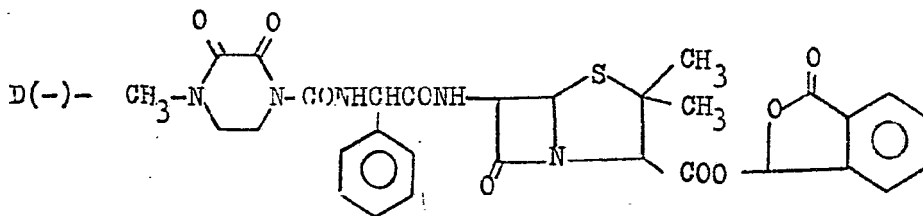
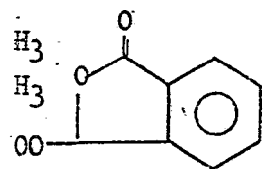
Compuesto obtenido



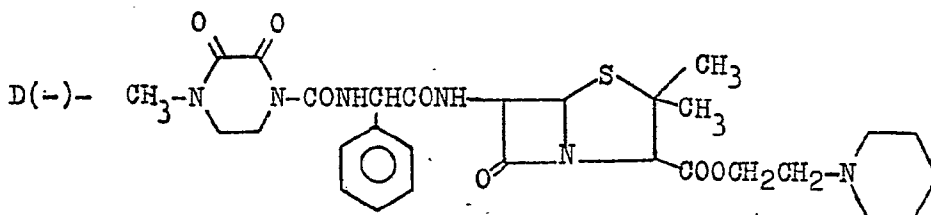
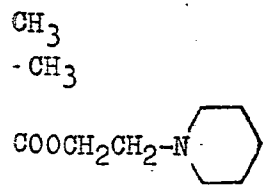
p.f. (desc.) 111-115°C



p.f. (desc.) 108-111°C



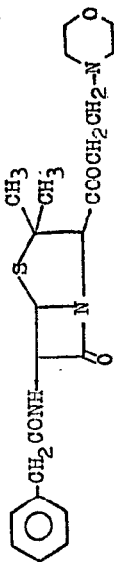
p.f. (desc.) 157-160°C



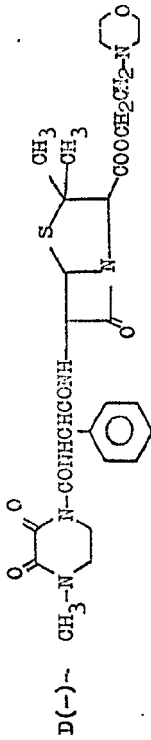
p.f. (desc.) 166-169°C

TABLA III (continuación)

Compuesto de fórmula (IV)



Compuesto obtenido



D(-)-

p.f. (desc.) 150-153°C

1

5

10

15

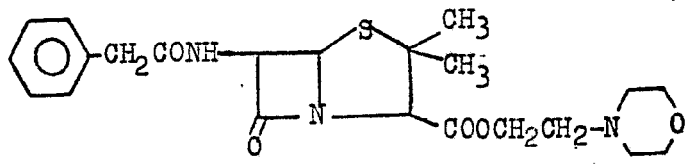
20

25

30

TABLA III (continua)

Compuesto de fórmula (IV)



D(-)- CH<sub>3</sub>

p.f. (desc

1  
5  
10  
15  
20  
25  
30

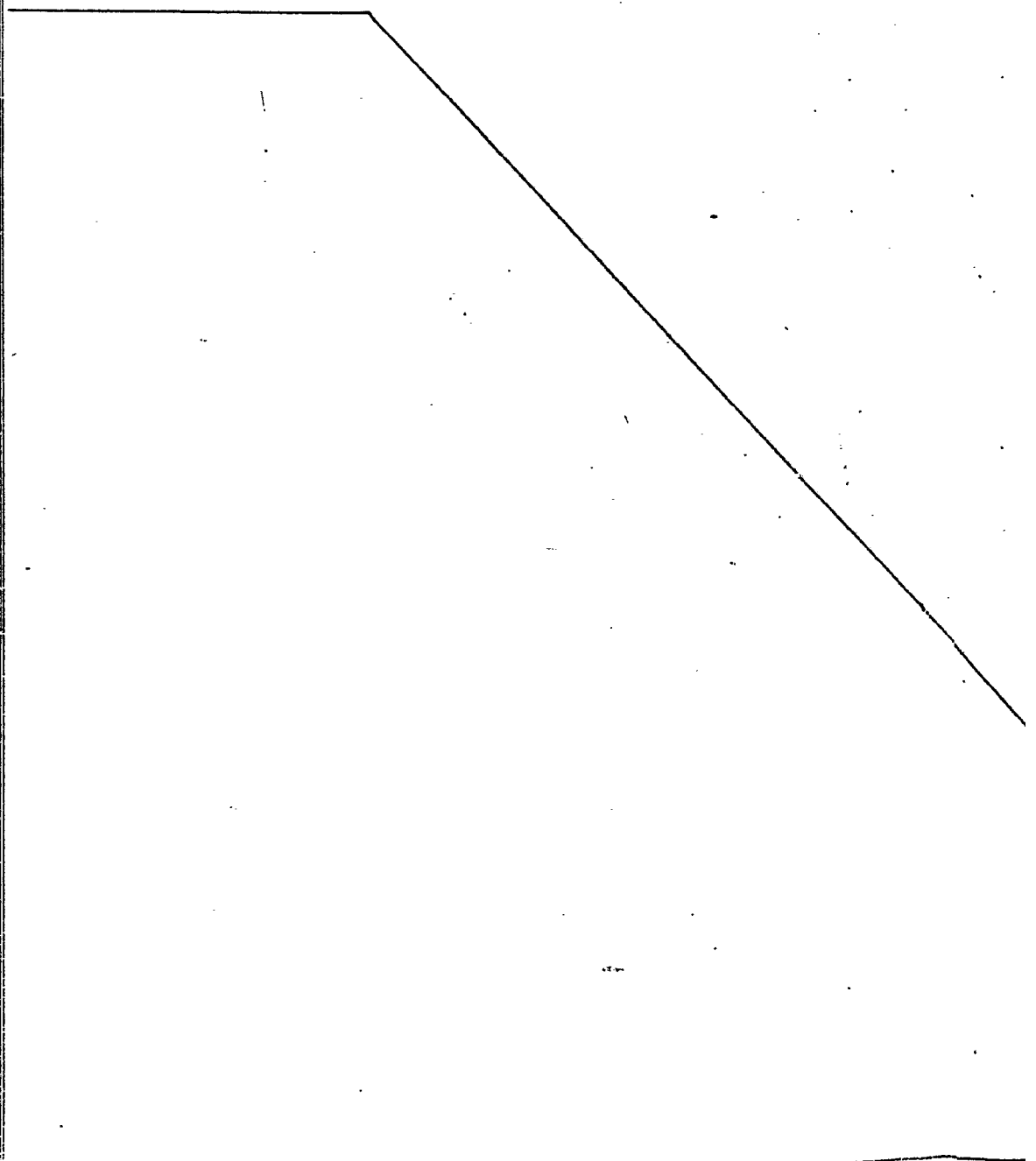
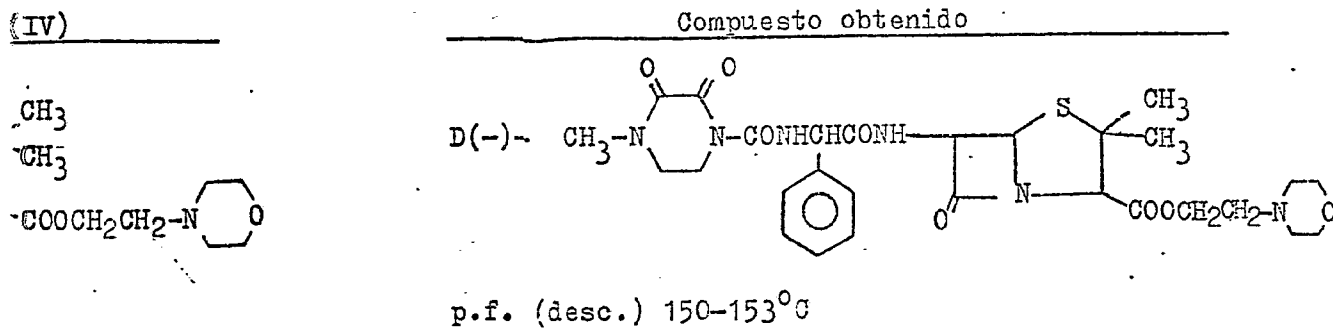


TABLA III (continuación)



EJEMPLO 5

1 Se suspenden 1,95 g de ácido 7-fenilacetamido-3-aceto-  
4 ximetil-  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en 20 ml de cloruro de meti-  
leno y a esta suspensión a 15-20°C se añaden sucesivamente  
5 0,72 ml de trietilamina y 0,48 ml de tricloruro de fósforo.  
La mezcla se agita a 15-20°C durante 1 hora, seguido de la  
adición de 2,06 ml de N,N-dimetilanilina y 1,15 g de penta-  
cloruro de fósforo mientras se mantiene la temperatura entre  
-20 y -15°C. Después la mezcla de reacción se deja reaccionar  
10 durante 3 horas a la misma temperatura, seguido de la adición  
gota a gota de 6,85 ml de alcohol isobutílico a la misma tem-  
peratura y se agita a -15°C durante 7 horas. Después el di-  
solvente se separa por evaporación a presión reducida, se  
disuelve el residuo en 20 ml de cloruro de metileno, se aña-  
15 den después 3,43 ml de N,N-dimetilanilina y se enfría a -25°C.

Por otra parte, se disuelven 1,68 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-  
metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacético y  
0,84 ml de trietilamina en 20 ml de cloruro de metileno, se-  
guido de la adición gota a gota de 0,65 g de clorocarbonato  
20 de etilo entre -20 y -15°C y se agita a la misma temperatura  
durante hora y media. Después la mezcla de reacción se en-  
fría a -25°C y se agrega a la mezcla de reacción anterior.

La mezcla resultante se deja reaccionar entre -20 y  
-15°C durante 2 horas y después entre -10 y -5°C durante  
25 1 hora. El disolvente se separa por evaporación a presión re-  
ducida y el residuo se disuelve en una mezcla disolvente cons-  
tituida por 30 ml de acetato de etilo, 3 ml de acetona y  
10 ml de agua. La solución se ajusta a pH 2,0 por adición de  
ácido clorhídrico diluido y se separa en una capa orgánica y  
30 una capa acuosa. La capa acuosa se extrae con 10 ml de aceta-

1 to de etilo. La capa orgánica y el extracto en acetato de etilo se combinan y después se añaden 10 ml de agua y se ajusta a pH 7,0 por adición de hidrógeno-carbonato sódico mientras se enfría con hielo. La capa acuosa resultante se separa de  
5 la capa orgánica, se lava con 20 ml de éter dietílico y después se ajusta a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico diluído para depositar cristales que se recogen por filtración  
4 para obtener 1,62 g de ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido}-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -  
10 cefem-4-carboxílico, p.f. 175°C, rendimiento 58 %.

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

RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\tau$ : 0,23 (1H, s), 0,63 (1H, d), 2,66  
15 (5H, s), 4,32 (1H, q), 4,43 (1H, d),  
5,05 (1H, d), 5,21 (2H, q), 6,15  
(2H, s ancho), 6,40 (2H, s ancho),  
6,57 (2H, s ancho), 7,0 (3H, s),  
8,0 (3H, s).

20 De la misma forma se obtienen los compuestos indicados en la Tabla IV. La estructura de cada uno de los compuestos fue confirmada por IR y RMN.

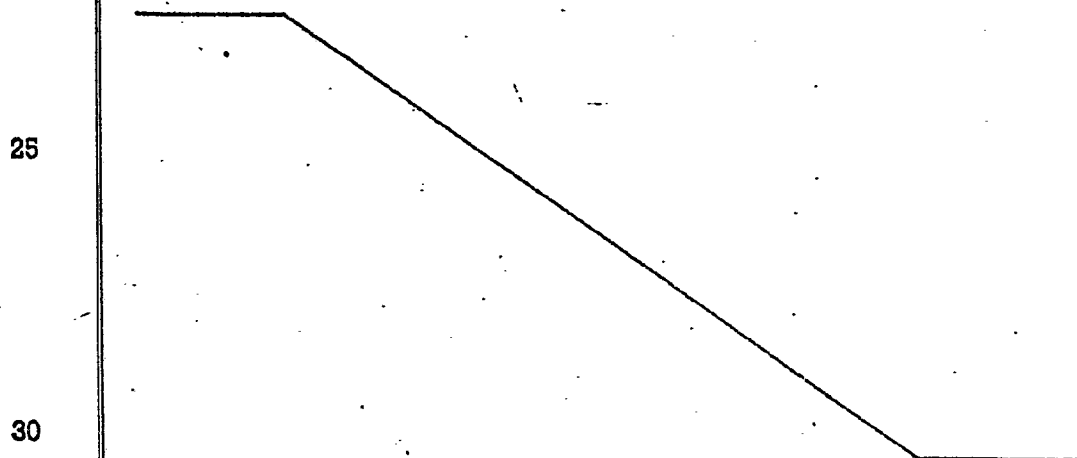
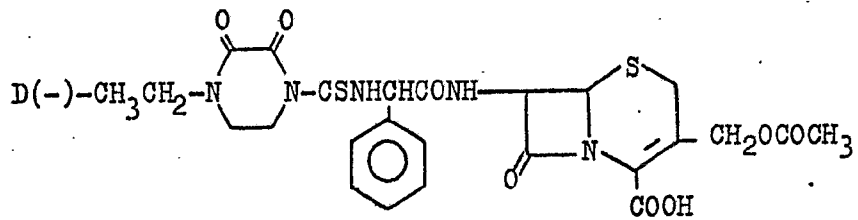


TABLA IV

Compuesto obtenido de fórmula general (I)

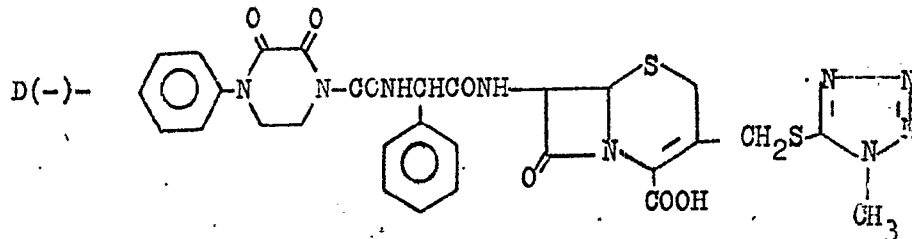
1

5



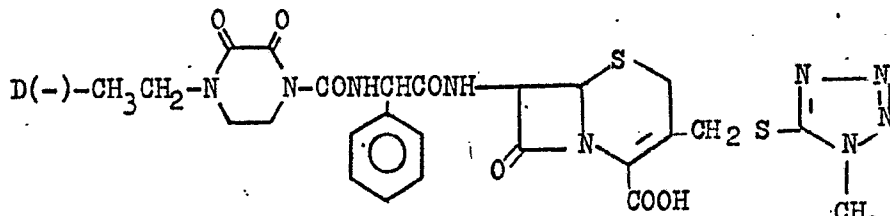
p.f. (desc.) 112°C

10



p.f. (desc.) 163°C

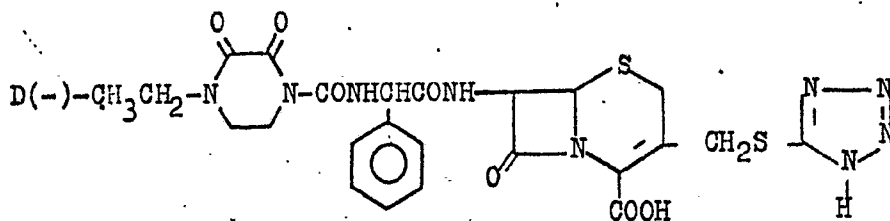
15



20

p.f. (desc.) 163-165°C

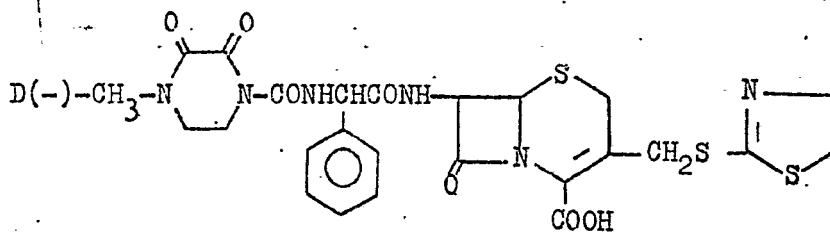
25



30

p.f. (desc.) 159-160°C

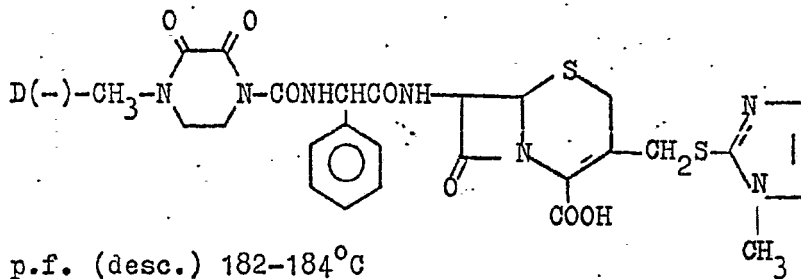
1



5

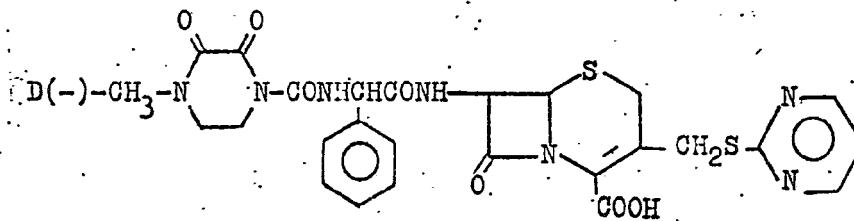
p.f. (desc.) 180-182°C

10



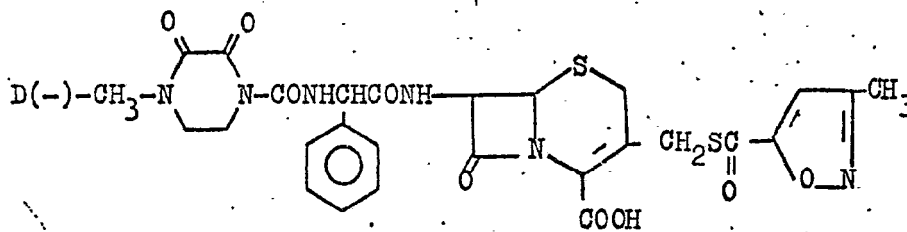
p.f. (desc.) 182-184°C

15



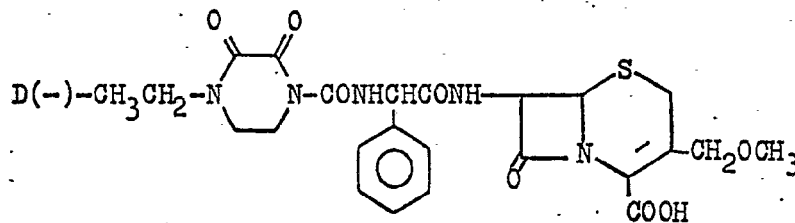
p.f. (desc.) 192-194°C

20



p.f. (desc.) 183°C

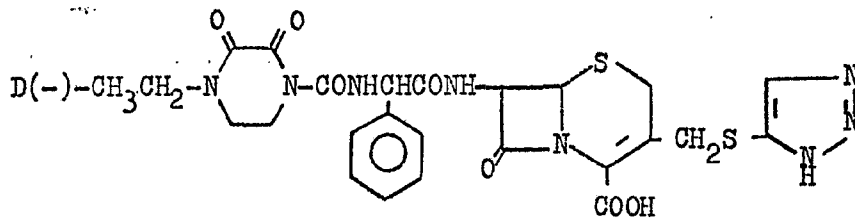
25



p.f. (desc.) 162-166°C

30

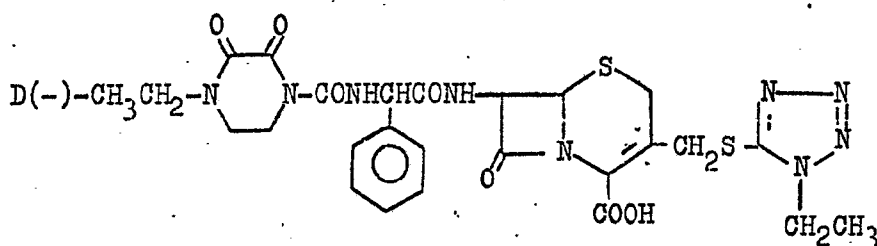
1



5

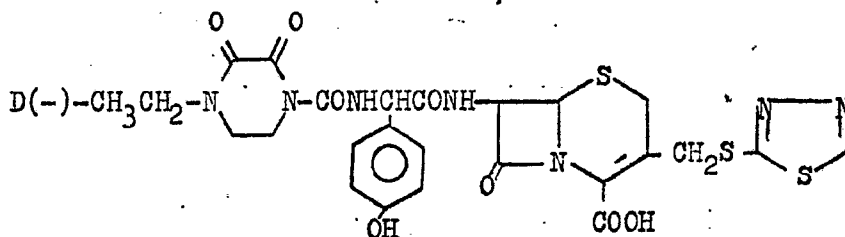
p.f. (desc.) 177-180°C

10



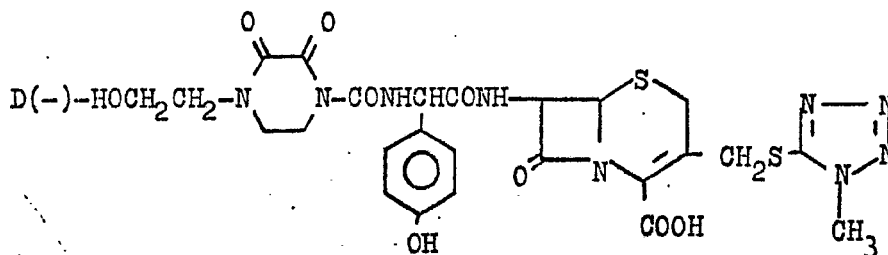
p.f. (desc.) 171-175°C

15



p.f. (desc.) 183-185°C

20

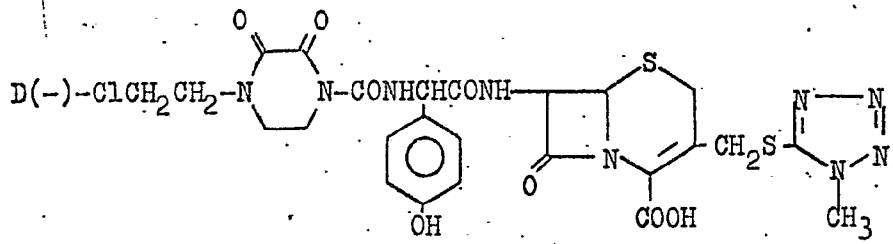


p.f. (desc.) 170-173°C

25

30

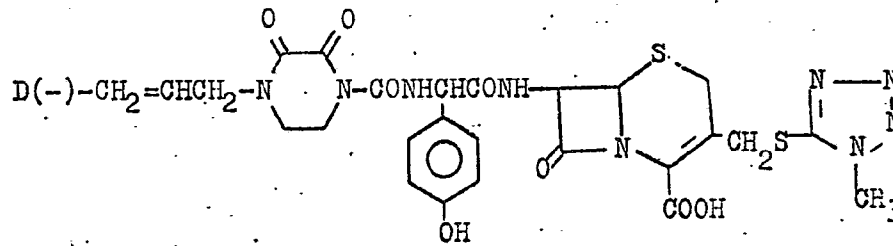
1



5

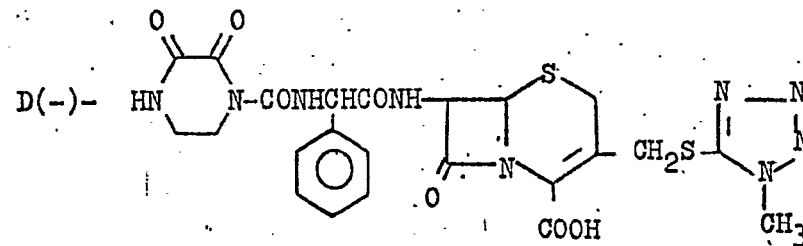
p.f. (desc.) 193-195°C

10



p.f. (desc.) 183-185°C

15



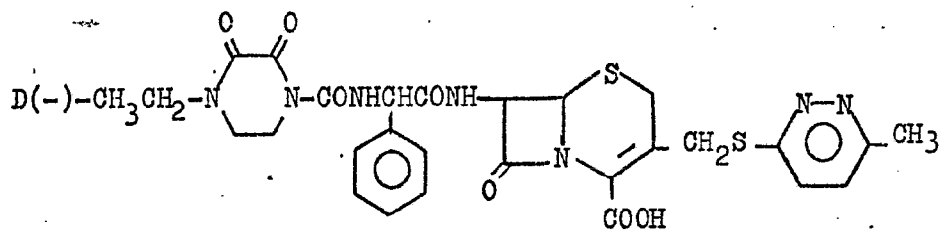
20

p.f. (desc.) 153-157°C

25

30

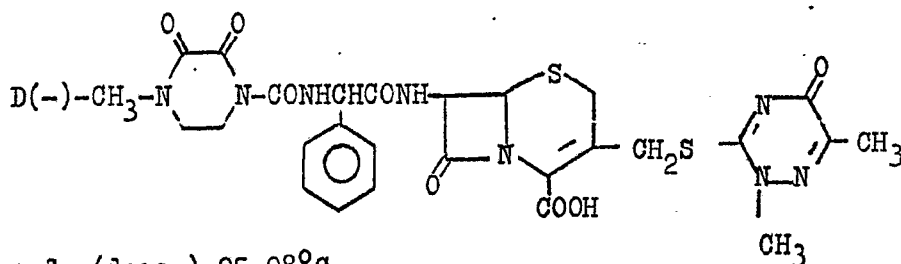
1



5

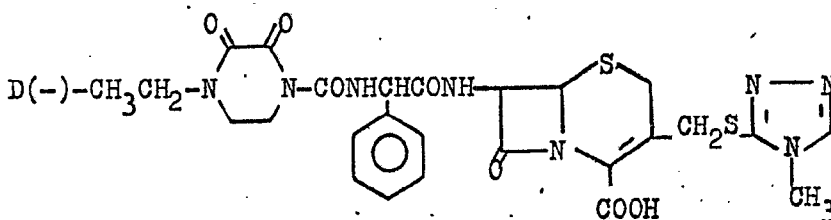
p.f. (desc.) 175-178°C

10



p.f. (desc.) 95-98°C

15



p.f. (desc.) 147°C

EJEMPLO 6

20

(1) Se disuelven 1,58 g de éster benzohidrílico de ácido 7-fenilacetamido-3- 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y 1,03 ml de N,N-dimetilanilina en 20 ml de cloruro de metileno y a esta solución entre -30 y -20°C se añaden 0,63 g de pentacloruro de fósforo. La mezcla se deja reaccionar entre -30 y -20°C durante 2 horas y entre -20 y -15°C durante 3 horas y después se enfría entre -30 y -20°C seguido de la adición de 3,5 ml de alcohol isobutílico. Después la mezcla de reacción se deja reaccionar entre -30 y -20°C durante 3 horas, seguido de la adición de 2,2 ml de N,N-dimetilanilina.

30

1 Por otra parte, se disuelven 0,84 g de ácido D(-)- $\alpha$ -  
(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacético  
y 0,38 ml de N,N-dimetilanilina en una mezcla disolvente  
5 constituida por 6 ml de cloruro de metileno y 3 ml de dime-  
tilformamida y a esta solución entre -10 y -5°C se añaden  
gota a gota 0,33 g de clorocarbonato de etilo. Después la  
mezcla se agita a la misma temperatura durante 30 minutos,  
se enfría entre -30 y -20°C y se agrega a la mezcla de reac-  
ción anterior.

10 La mezcla resultante se deja reaccionar entre -30 y  
-20°C durante 2 horas y después a -15°C durante la noche.  
Después de la reacción, el disolvente se separa por evapora-  
ción a presión reducida y el residuo se disuelve en una mez-  
cla disolvente constituida por 30 ml de acetato de etilo y  
15 10 ml de agua. Se separa la capa orgánica de la capa acuosa,  
se lava con una solución acuosa saturada de cloruro sódico,  
ácido clorhídrico diluido y una solución acuosa al 5 % de  
hidrógeno-carbonato sódico sucesivamente y después se seca  
sobre sulfato magnésico anhidro. El acetato de etilo se sepa-  
20 ra por evaporación a presión reducida y el residuo se cris-  
taliza por adición de 30 ml de éter dietílico para obtener  
1,33 g de éster benzohidrílico de ácido 7-(D(-)- $\alpha$ -(4-metil-  
2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido}-3-(2-  
(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil)- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxíli-  
co, p.f. (desc.) 148-150°C, rendimiento 68 %.

25 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775, (lactama), 1730 (éster),  
1710-1660 (-CON $\leq$ ).

30 (2) Se disuelven 1,0 g del éster benzohidrílico de áci-  
do 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-  
fenilacetamido}-3- 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil -

1  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en una mezcla formada por 10 ml de  
cloruro de metileno y 1 ml de anisol y a esta solución se  
añaden 0,5 ml de ácido trifluoracético a 15-20°C. La mezcla  
se deja reaccionar durante 3 horas y se libera del disolvente  
5 por evaporación a presión reducida. El residuo se pulveriza  
por adición de 10 ml de acetato de etilo para obtener 0,69 g  
de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonil-  
amino)fenilacetamido]-3{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil}-  
10  $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. (desc.) 158-162°C, rendimien-  
to 88 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780 (lactama), 1650-1720 (-CON  
-COOH).

RMN ( $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\tau$ : 0,2 (1H, d), 0,6 (1H, d), 2,60  
15 (5H, d), 4,35 (1H, q), 4,40 (1H, d),  
5,0 (1H, d), 5,70 (2H, q), 6,10 (2H,  
s ancho), 6,25-6,55 (4H, s ancho),  
7,0 (3H, s), 7,30 (3H, s).

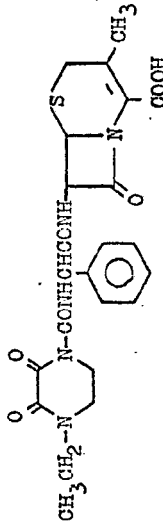
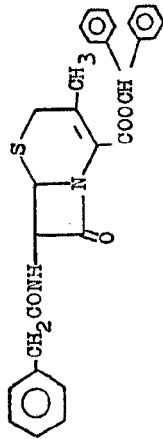
20 Empleado ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-  
carbonilamino)fenilacético, ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-  
1-piperazino-carbonilamino)fenilacético o ácido D(-)- $\alpha$ -(4-  
metil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxifenil-  
acético y el compuesto de fórmula (IV) indicado en la Ta-  
bla V, se repiten las etapas (1) y (2) antes descritas para  
obtener los respectivos compuestos de fórmula general (1)  
25 indicados en la Tabla V. Todos los compuestos obtenidos son  
los isómeros D(-) y la estructura de cada uno de los com-  
puestos fue confirmada por IR y RMN.

TABLA V

Compuesto de fórmula (IV)

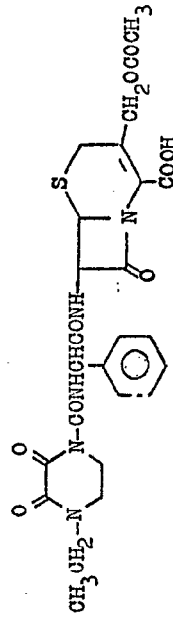
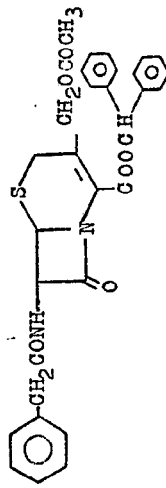
Compuesto obtenido

1

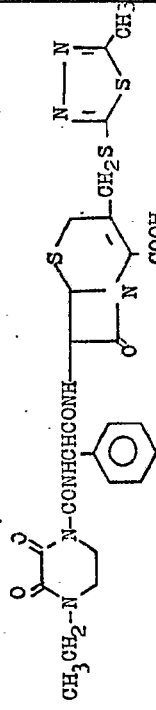
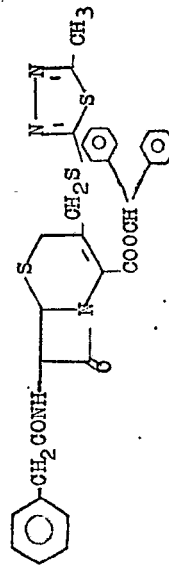


5

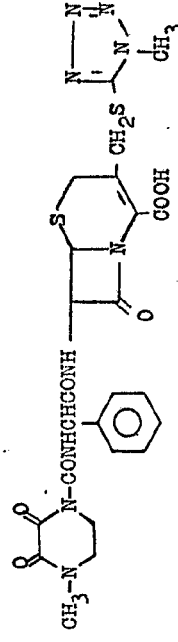
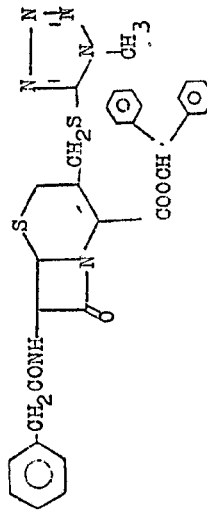
10



15



20



25

50

p.f. (desc.) 168°C, rendimiento 63 %

p.f. (desc.) 155°C, rendimiento 60 %

p.f. (desc.) 150°C, rendimiento 55 %

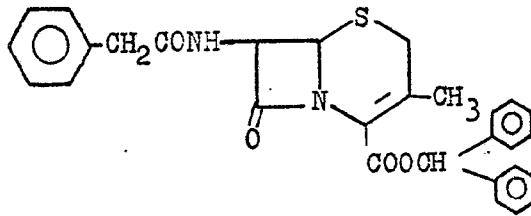
p.f. (desc.) 168-170°C, rendimiento 57 %

TABLA V

1

Compuesto de fórmula (IV)

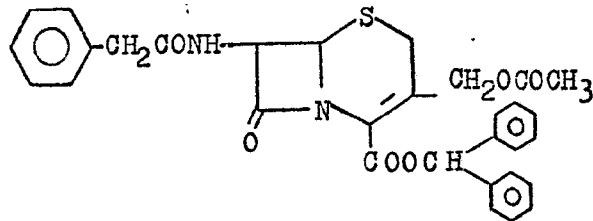
5



CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N

p.f. (de

10

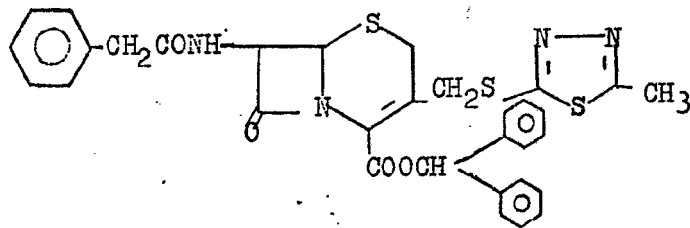


CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N

p.f. (de

15

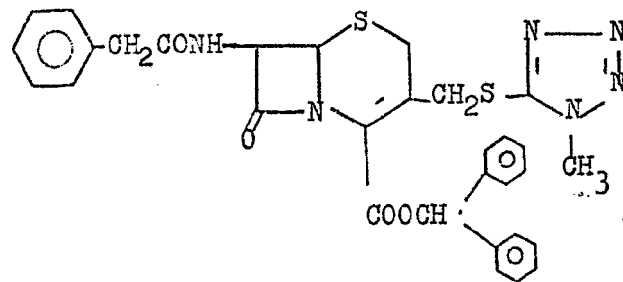
20



CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N

p.f. (de

25



CH<sub>3</sub>-N

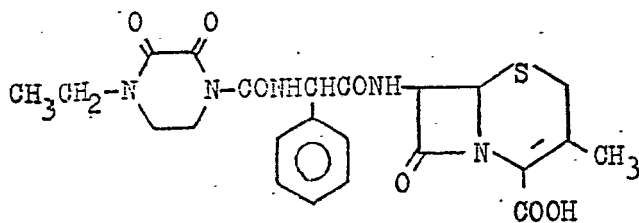
p.f. (de

50

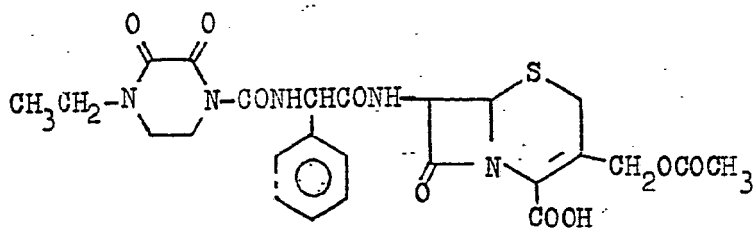
TABLA V

IV)

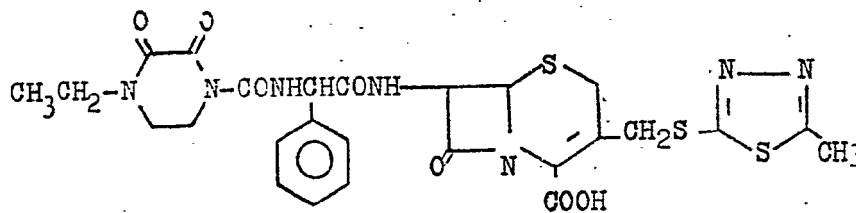
Compuesto obtenido



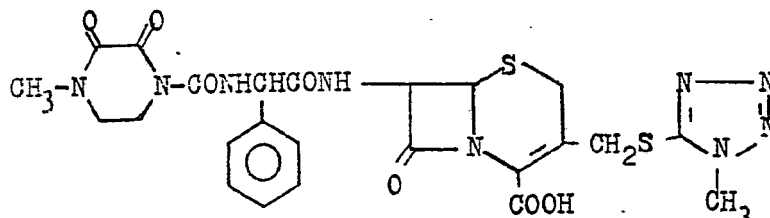
p.f. (desc.) 168°C, rendimiento 63 %



p.f. (desc.) 155°C, rendimiento 60 %



p.f. (desc.) 150°C, rendimiento 55 %



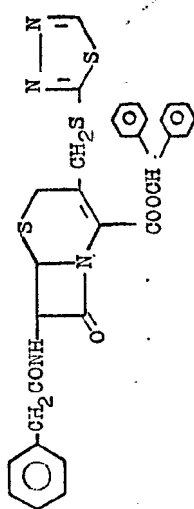
p.f. (desc.) 168-170°C, rendimiento 57 %

TABLE V (continuación)

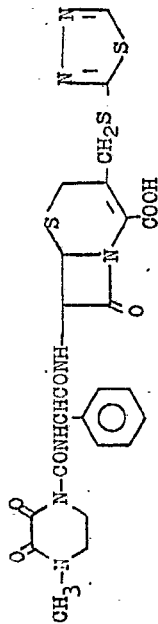
Compuesto de fórmula (IV)

Compuesto obtenido

1

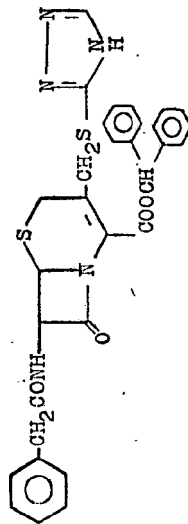


5

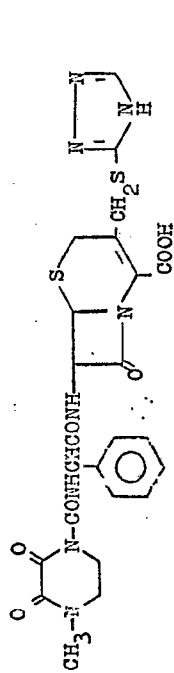


p.f. (desc.) 158-159°C, rendimiento 50 %

10

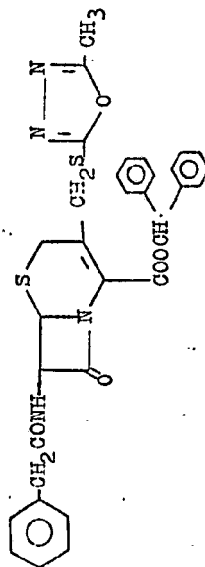


15

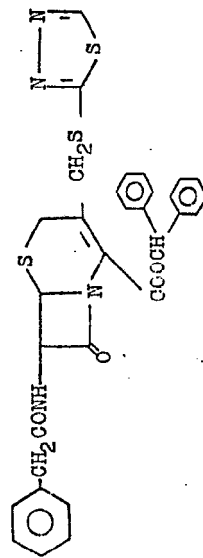


p.f. (desc.) 175-180°C, rendimiento 55 %

20

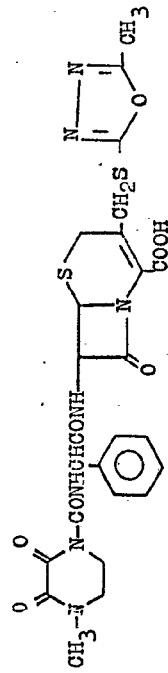


25



p.f. (desc.) 170-172°C, rendimiento 52 %

30



p.f. (desc.) 128-129°C, rendimiento 56 %

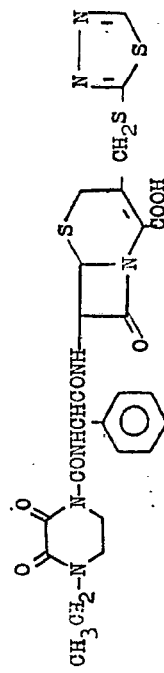
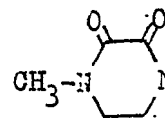
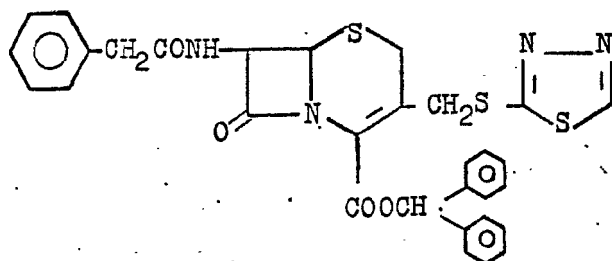


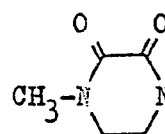
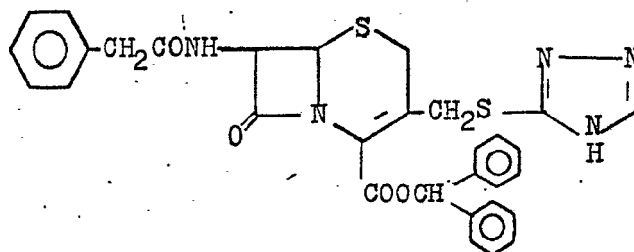
TABLA V (continuación)

Compuesto de fórmula (IV)

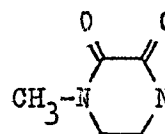
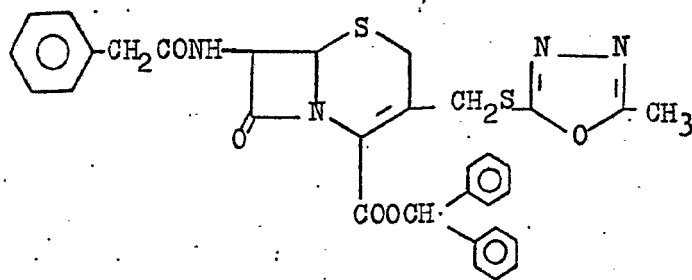
1  
5  
10  
15  
20  
25  
30



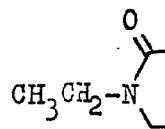
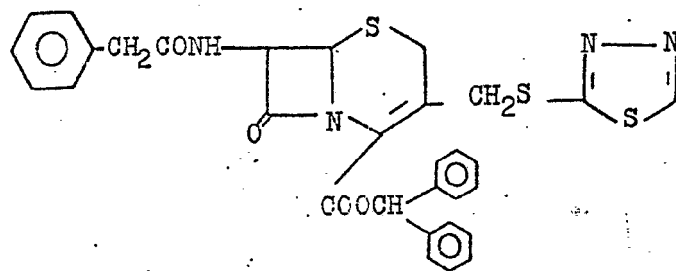
p.f. (desc)



p.f. (desc)



p.f. (desc)

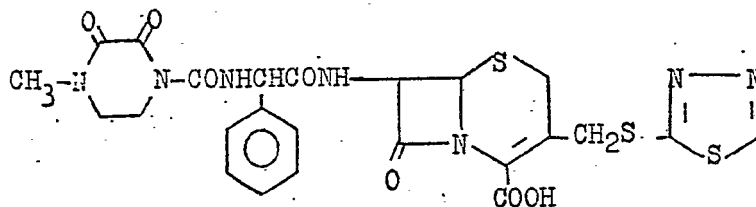
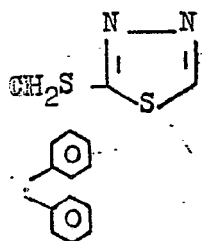


p.f. (desc)

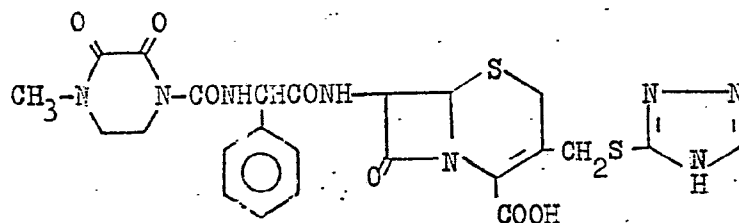
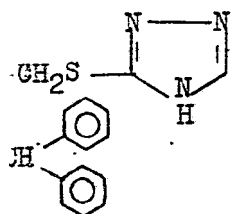
TABLA V (continuación)

Tabla (IV)

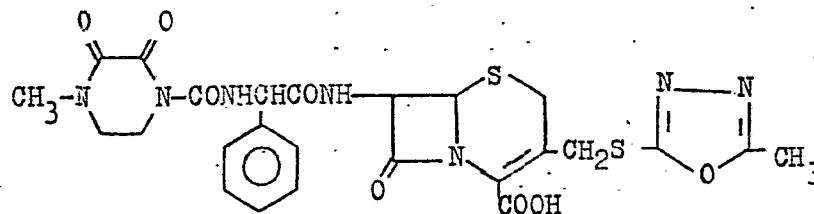
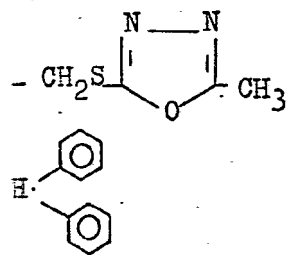
Compuesto obtenido



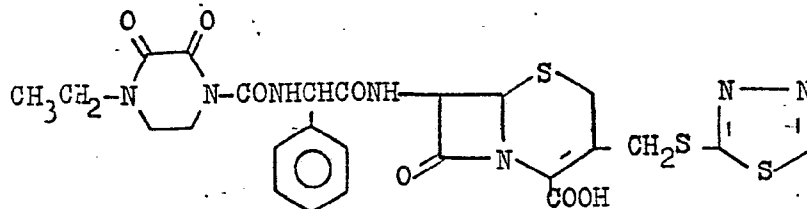
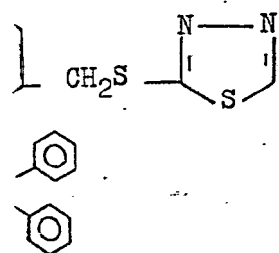
p.f. (desc.) 158-159°C, rendimiento 50 %



p.f. (desc.) 175-180°C, rendimiento 55 %



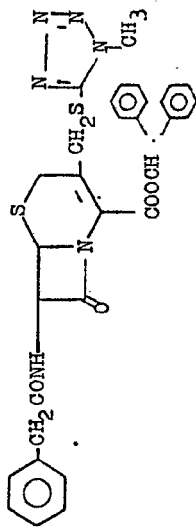
p.f. (desc.) 128-129°C, rendimiento 56 %



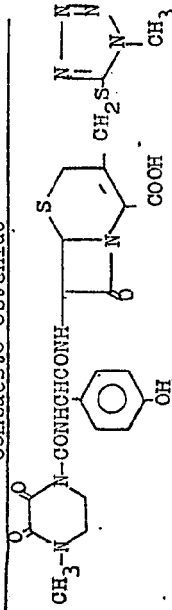
p.f. (desc.) 170-172°C, rendimiento 52 %

Tabla V (continuación)

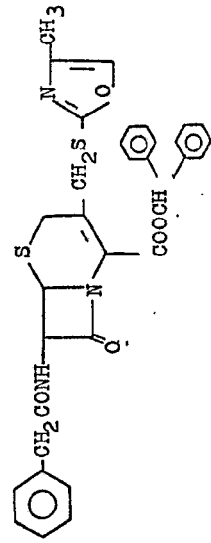
Compuesto de fórmula (IV)



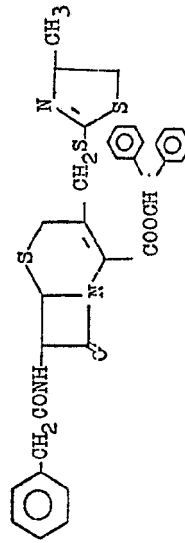
Compuesto obtenido



p.f. (desc.) 147-149°C, rendimiento 47 %



p.f. (desc.) 175-180°C, rendimiento 56 %



p.f. (desc.) 156-157°C, rendimiento 53 %

1

5

10

15

20

25

30

TABLA V (continuación)

Compuesto de fórmula (IV)

1

5

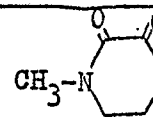
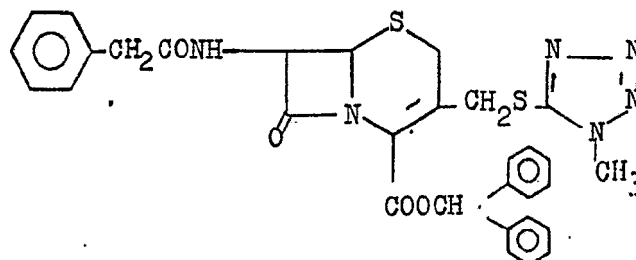
10

15

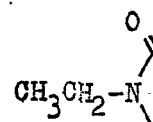
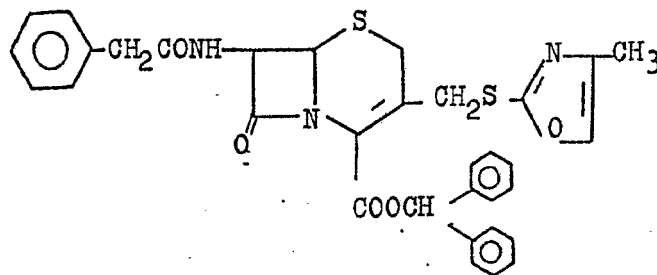
20

25

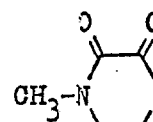
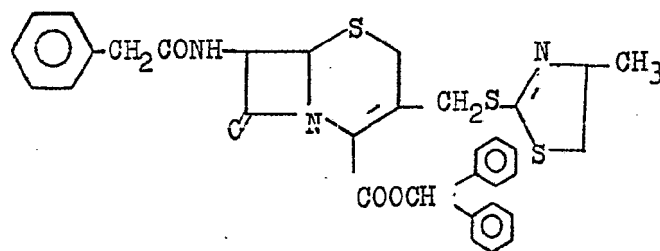
30



p.f. (des



p.f. (des



p.f. (des



TABLA V (cont: nuación)

| Compuesto de fórmula (IV) | Compuesto obtenido |
|---------------------------|--------------------|
|                           |                    |
|                           |                    |

1

5

10

15

20

25

30

TABLA V (cont: nuació)

Compuesto de fórmula (IV)

1

5

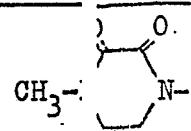
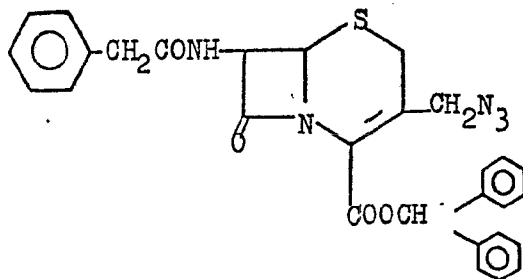
10

15

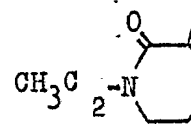
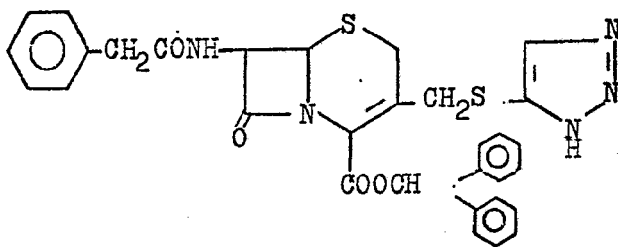
20

25

30



p.f. (desc.)

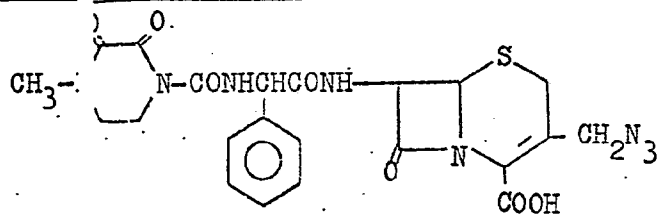


p.f. (desc.)

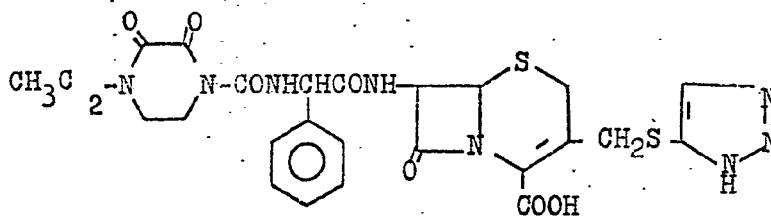
TABLA V (cont: nuación)

(IV)

Compuesto obtenido



p.f. (desc.) 185-188°C, rendimiento 58 %



p.f. (desc.) 170-172°C, rendimiento 55 %

EJEMPLO 7

1 Empleado ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-  
carbonilamino)fenilacético y éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloroetílico de  
ácido 7-fenilacetamido-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio-  
5 metil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, se repite la misma operación  
que en el Ejemplo 6-(1) para obtener éster  $\beta,\beta,\beta$ -tricloro-  
etílico de ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-  
carbonilamino)fenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazo-  
lil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. (desc.) 125-  
10 135°C.

EJEMPLO 8

(1) Se disuelven 3,06 g de éster benzohídrico de áci-  
do 7-fenilacetamido-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico  
en 45 ml de cloruro de metileno y a esta solución se añaden  
15 2,73 g de N,N-dimetilanilina y 0,96 g de cloruro de trime-  
tilsililo. La mezcla se deja reaccionar a la temperatura am-  
biente durante 1 hora y después se enfría a -45°C seguido  
de la adición de 1,49 g de pentacloruro de fósforo. Después  
la mezcla de reacción se deja reaccionar de nuevo entre -40  
20 y -30°C durante 1 hora y entre -30 y -20°C durante 3 horas,  
se enfría a -45°C y se añaden 6 ml de metanol absoluto du-  
rante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se de-  
ja reaccionar entre -40 y -30°C durante 1 hora y entre -30  
y -20°C durante 2 horas, seguido de la adición de 3,60 g  
25 de dimetilanilina.

Por otra parte, se disuelven 2,21 g de ácido D(-)- $\alpha$ -  
(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxife-  
nilacético en una mezcla disolvente constituida por 18 ml  
de cloruro de metileno y 4,4 ml de dimetilformamida y a esta  
30 solución se agregan 0,88 g de N,N-dimetilanilina. Se enfría

1 la mezcla a  $-15^{\circ}\text{C}$ , seguido de la adición gota a gota de  
0,79 g de clorocarbonato de etilo. Después de haber dejado  
reaccionar la mezcla de reacción durante 2 horas entre  $-15$   
y  $-10^{\circ}\text{C}$  y haberla enfriado a  $-25^{\circ}\text{C}$ , se agrega a la mezcla de  
5 reacción anterior.

La mezcla resultante se deja reaccionar entre  $-25$  y  
 $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora y entre  $-20$  y  $-10^{\circ}\text{C}$  durante 14 horas  
y se libera del disolvente por evaporación a presión reduci-  
da, seguido de la adición de 150 ml de acetato de etilo y  
10 50 ml de agua para disolver el residuo. Después se separa la  
capa orgánica de la capa acuosa, se lava con agua, ácido  
clorhídrico diluido, una solución acuosa de hidrógeno-carbo-  
nato sódico al 5 % y una solución acuosa saturada de cloru-  
ro sódico sucesivamente y se seca sobre sulfato magnésico  
15 anhidro. El acetato de etilo se separa por evaporación a  
presión reducida y el residuo se cristaliza por adición de  
30 ml de éter dietílico. Los cristales se recogen por fil-  
tración para obtener 4,0 g de éster benzohidrílico de ácido  
7-(D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-  
20 hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxíli-  
co, p.f. (desc.)  $143-145^{\circ}\text{C}$ , rendimiento 96,4 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 ( $\beta$ -lactama), 1710 ( $-\text{COO}-$ ),  
1680, 1670 ( $-\text{CON}-$ ).

(2) Se añaden 4,0 g del éster benzohidrílico del ácido  
25 7-(D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-  
hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxíli-  
co antes obtenido a una mezcla formada por 8 ml de anisol y  
32 ml de ácido trifluoracético a  $0-5^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se deja  
reaccionar durante 40 minutos y se libera del disolvente por  
30 evaporación a presión reducida, seguido de la adición de

1 20 ml de éter dietílico para depositar cristales que se re-  
cogen por filtración para obtener 2,9 g de ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -  
(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxife-  
nilacetamido}-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f.  
5 (desc.) 168-174°C, rendimiento 92 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1770 (lactama), 1710 (-COOH),  
1680, 1670 (-CON $\leftarrow$ ).

(3) Se disuelven 2,5 g del ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-  
2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetami-  
do}-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en una mezcla di-  
solvente constituida por 18 ml de acetona y 7 ml de alcohol  
n-butílico y se añaden a esta solución 20 ml de una solu-  
ción en alcohol n-butílico que contiene 0,7 g de 2-etil-  
hexanoato sódico. La mezcla se agita durante 1 hora para  
15 depositar cristales que se filtran, se lavan con acetona y  
se secan para dar 2,36 g de sal sódica de ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -  
(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxife-  
nilacetamido}-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendi-  
miento 91 %.

20 EJEMPLO 9

Se repite la misma operación que en el Ejemplo 8, a  
excepción de que el éster benzohidrílico de ácido 7-fenil-  
acetamido-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico se sustituye  
por éster benzohidrílico de ácido 7-fenoxiacetamido-3-aceto-  
ximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, éster dibenzohidrílico de  
25 ácido 7-( $\delta$ -1-etoxicarbonilamino- $\delta$ -carboxivaleramido)-3-ace-  
toximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico o éster dibenzohidrílico de  
ácido 7-( $\delta$ -N-fenilcarbamoilamino- $\delta$ -carboxivaleramido)-3-ace-  
toximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico para obtener la sal sódica  
30

1 de ácido 7-(D(-)- $\alpha$ -(4-*etil*-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonil-amino)-*p*-hidroxifenilacetamido)-3-acetoximetil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendimiento 60-80 %.

EJEMPLO 10

5 (1) Se disuelven 3,06 g de éster benzohidrílico de ácido 7-fenilacetamido-3-(5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-tiometil- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico en 45 ml de cloruro de metileno y a esta solución se añaden 2,5 g de N,N-dimetilanilina y 0,87 de cloruro de trimetilsililo. La mezcla se deja reaccionar a la temperatura ambiente durante 1 hora y después se enfría a 10 -45°C, seguido de la adición de 2,08 g de pentacloruro de fósforo. Después la mezcla de reacción se deja reaccionar entre -40 y -30°C durante 1 hora y entre -30 y -20°C durante 3 horas y se enfría a -45°C, seguido de la adición de 5,5 ml de alcohol metílico absoluto a lo largo de un periodo de 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se deja reaccionar entre -40 y -30°C durante 1 hora y entre -30 y -20°C durante 15 2 horas, seguido de la adición de 3,24 g de N,N-dimetilanilina.

20 Por otra parte, se disuelven 2 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-*etil*-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-*p*-hidroxifenil-acético en una mezcla disolvente constituida por 17 ml de cloruro de metileno y 4 ml de dimetilformamida y a esta solución se añaden 0,8 g de N,N-dimetilanilina. La mezcla se enfría 25 a -15°C, seguido de la adición gota a gota de 0,71 g de clorocarbonato de etilo y se deja reaccionar entre -15 y -10°C durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a -25°C y se agrega a la mezcla de reacción anterior.

30 La mezcla resultante se deja reaccionar entre -25 y -20°C durante 1 hora y entre -20 y -10°C durante 14 horas y

1 se libera del disolvente por evaporación a presión reducida,  
seguido de la adición de 150 ml de acetato de etilo y 50 ml  
de agua. Después se separa la capa orgánica de la capa acuosa,  
se lava con agua, ácido clorhídrico diluido, una solu-  
5 ción acuosa de hidrógeno-carbonato sódico al 5 % y una solu-  
ción acuosa saturada de cloruro sódico y a continuación se  
seca sobre sulfato magnésico anhidro. El acetato de etilo  
se separa por evaporación a presión reducida y al residuo  
se añaden 30 ml de éter dietílico para depositar cristales  
10 que se recogen por filtración para obtener 3,58 g de éster  
benzohidrílico de ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-pipe-  
razino-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-  
1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f.  
(desc.) 148-150°C, rendimiento 88,5 %.

15 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1773 (lactama), 1710 (-COO-),  
1680, 1670 (-CON<).

(2) Se añaden 3,5 g del éster benzohidrílico del áci-  
do 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-  
p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
20 tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico a una mezcla formada por  
7 ml de anisol y 30 ml de ácido trifluoracético a 0-5°C. La  
mezcla se deja reaccionar durante 40 minutos y se libera  
del disolvente por evaporación a presión reducida, seguida  
de adición de 20 ml de éter dietílico para depositar crista-  
25 les que se recogen por filtración dando 2,53 g de ácido  
7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-  
hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)-  
tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. (desc.) 170-171°C,  
rendimiento 91,0 %.

30

1 IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 (lactama), 1705 (-COOH),  
5 1680, 1670 (-CON $\angle$ ).

(3) Se disuelven 2,5 g del ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico así obtenido en una mezcla disolvente formada por 20 ml de acetona y 5 ml de alcohol n-butílico y a esta solución se añaden 15 ml de una solución en alcohol n-butílico que contiene 0,64 g de 2-etilhexanoato sódico. La mezcla se agita durante 1 hora para depositar cristales que se filtran, se lavan con acetona y se secan dando 2,2 g de la sal sódica del ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, rendimiento 84 %.

10  
15  
EJEMPLO 11

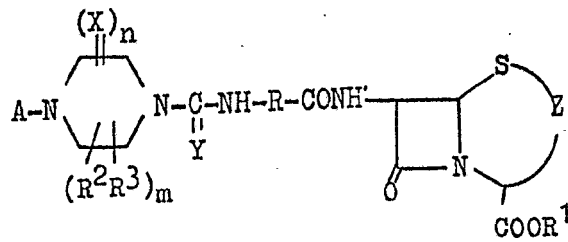
Se repite la misma operación que en el Ejemplo 10-(1) y (2), a excepción de que el éster benzohidrílico del ácido 7-fenilacetamido-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico se sustituye por el éster benzohidrílico del ácido 7-fenilacetamido-3-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico para obtener ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. (deso.) 172-177°C, rendimiento 83,2 %.

20  
25  
IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1780 (lactama), 1710 (-COOH),  
30 1685, 1672 (-CON $\angle$ ).

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparacion de nuevas penicilinas y cefalosporinas representadas por la fórmula general (I):



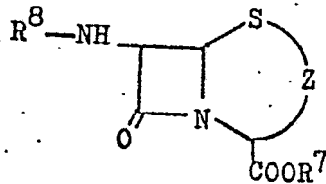
(I)

donde R representa un resto de un aminoácido; R<sup>1</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo protector del carboxilo o un catión formador de sal; n representa 1 ó 2; X representa un átomo de oxígeno y está unido al átomo de carbono en las posiciones 2, 3 ó 5 del anillo de piperazina y, cuando n es 2, dos cualesquiera de las posiciones 2, 3 y 5 pueden estar ocupadas por los dos radicales X; m representa 4-n; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unidos en parejas al mismo átomo de carbono, pudiendo ser iguales o diferentes las m parejas de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan indivisualmente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un grupo alquilocarbonilalquilo; o cualquier pareja de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con el átomo de carbono común puede formar un anillo cicloalquílico; A representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenoilo, alcadienilo, cicloalquilo, arilo, acilo, aralquilo, aciloxialquilo, alquilocarbonilo, alquilsulfonilo, carbamoilo o acilcarbamoilo, sustituido o no sustituido; Y representa un átomo de oxígeno

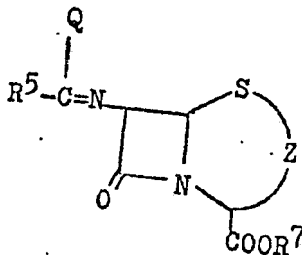
o azufre; y >Z representa  $\begin{matrix} & \text{CH}_3 \\ & / \\ > \text{C} & \\ & \backslash \\ & \text{CH}_3 \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} & \text{CH}_2 \\ & | \\ > \text{C} & - \text{CH}_2 \text{R}^4 \\ & // \end{matrix}$ , donde R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo azido o un grupo

1 alcoxí, ariloxi, aralquiloxi, aciloxi, alquiltio ariltio,  
 aralquiltio, aciltio, oxazoliltio, tiazoliltio, isoxazolil-  
 tio, isotiazoliltio, imidazoliltio, pirazoliltio, piridiltio,  
 5 piraziniltio, pirimidiniltio, piridaziniltio, quinoliltio,  
 isoquinoliltio, quinazoliltio, indoliltio, indazoliltio,  
 oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tetrazoliltio,  
 triaziniltio, bencimidazoliltio, benzoxazoliltio, benzotia-  
 zoliltio, triazolopiridiltio, o puriniltio que pueden ser  
 opcionalmente sustituidos por grupos seleccionados entre un  
 10 átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo alcoxi, un  
 grupo alquiltio, un grupo nitro, un grupo ciano, y un grupo  
 acilo cuyo procedimiento consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



20 donde  $R^7$  representa un grupo protector del carboxilo;  $R^8$   
 representa un grupo acilo; y  $Z$  es el definido anterior-  
 mente, con un agente iminohalogenante, en un disolvente or-  
 gánico adecuado, para obtener el correspondiente compuesto  
 iminohaluro de fórmula:

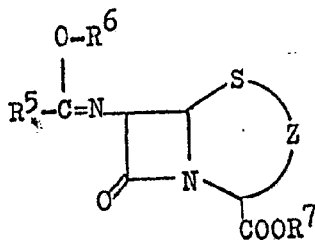


1 donde Q representa un átomo de halógeno, R<sup>5</sup> representa un resto de un grupo acilo desprovisto del grupo carbonilo y los demás símbolos tienen el significado dado anteriormente;

5 b) hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa anterior con un agente iminoeterificante de fórmula:

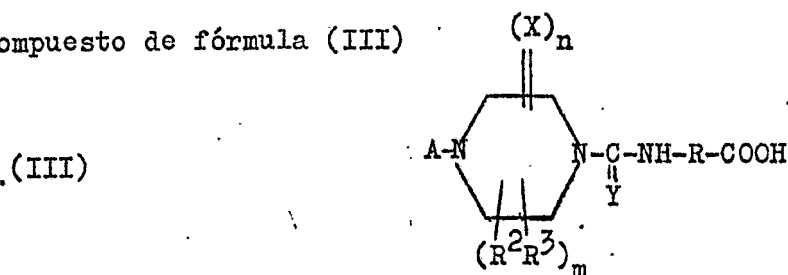


10 donde R<sup>6</sup> representa un grupo alquilo, aralquilo a alcoxilalquilo y M representa un átomo de hidrógeno o un átomo de metal alcalino, para obtener el correspondiente compuesto aminoéter de fórmula (II):



15 donde los diferentes símbolos tienen el significado dado anteriormente;

20 c) hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa anterior con un derivado reactivo en el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula (III)



25 donde los diferentes símbolos tienen los significados dados anteriormente;

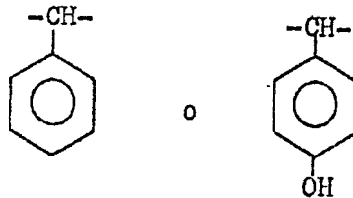
30 d) hidrolizar el compuesto obtenido en la etapa anterior y, si se desea, tratar el producto de hidrólisis obtenido para separar el grupo R<sup>7</sup> protector del carboxilo.

ME

1

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es

5



10

R<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno o un catión capaz de formar una sal no tóxica; n es 2; dos grupos X están unidos a los átomos de carbono en las posiciones 2 y 3 del anillo de piperazina; m es 2; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unidos en parejas al mismo átomo de carbono y dos parejas de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser iguales o diferentes y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; A es un grupo metilo o etilo; Y

15

es un átomo de oxígeno y Z es  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \text{C} \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$  o  $\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}=\text{CH}_2\text{R}^4 \end{matrix}$

20

donde R<sup>4</sup> es un grupo acetoxi, 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tio, 2-(1,3,4-tiadiazolil)tio, 2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tio, 5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tio o 5-(1,2,3,4-tetrazolil)tio.

25

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sup>7</sup> está seleccionado entre el grupo formado por grupos formadores de ésteres susceptibles de ser separados por reducciones suaves y grupos formadores de ésteres susceptibles de ser fácilmente separados por la acción de los enzimas en un organismo vivo.

30

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula general (I) es el ácido 6-D(-)-α-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)fenilacetamido)-penicilánico o una sal no tóxica del mismo.

1                    5. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde el compuesto de fórmula general (I) es el ácido 7-  
{D(-)-d-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hi-  
droxifenilacetamido}-3-acetoximetil- $\Delta^3$  -cefem-4-carboxílico  
5 o una sal no tóxica del mismo.

6. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde el compuesto de fórmula general (I) es el ácido 7-  
{D(-)-d-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-hi-  
droxifenil-acetamido}-3-{2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)tiome-  
10 til} - $\Delta^3$  -cefem-4-carboxílico o una sal no tóxica del mismo.

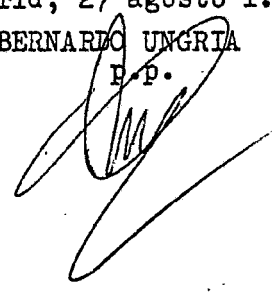
7. Un procedimiento según la reivindicación 2,  
donde el compuesto de fórmula general (I) es el ácido  
7-{D(-)-d-(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilamino)-p-  
hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)  
15 tiometil} - $\Delta^3$  -cefem-4-carboxílico o una sal no tóxica del  
mismo.

8. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS PENICILINAS  
Y CEFALOSPORINAS.  
20

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

Madrid, 27 agosto 1.976

BERNARDO UNGRIA  
E.P.



25

30

me