



19 ES	21	NUMERO	454266	A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	14-12-76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
91996/74	13-8-74	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO7D; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO REACTIVO EN EL GRUPO CARBOXILO DE LA 2,3-DIOXIPIPERAZINA. Como DIVISIONAL de la solic. de pat. 437.331 del 30-4-75.

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
1-18, Kayabacho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japon.

72 INVENTOR (ES)
ISAMU SAIKAWA; SHUNTARO TAKANO; CHOSAKU YOSHIDA; OKUTA TAKASHIMA; KAIISHU MOMONOI; SEIETSU KURODA; MIWAKO KOMATSU; TAKASHI YASUDA; YUTAKA KODAMA, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

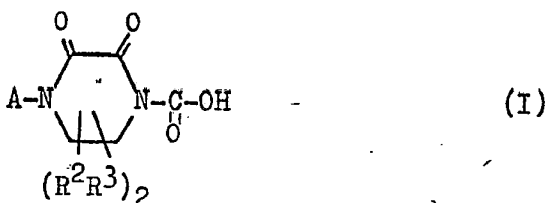
74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Nuevos derivados de 2,3-dioxopiperazina que son útiles
 como intermediarios para la obtención de penicilinas y cefa-
 5 losporinas. Esta memoria se refiere a un procedimiento para
 la preparación de dichos derivados.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento para la
 producción de nuevos derivados de 2,3-dioxopiperazina, que
 es un derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto
 10 representado por la fórmula general (I):

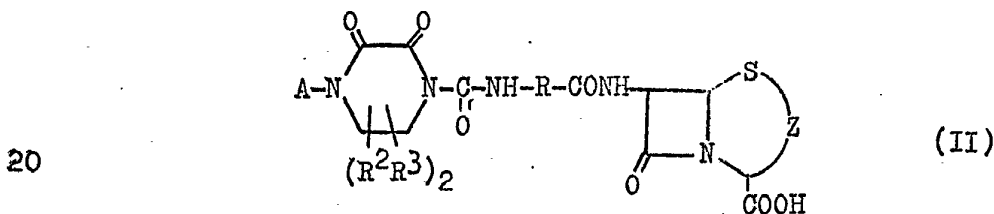


15 donde R^2 y R^3 están unidos al mismo átomo de carbono y ca-
 da uno de los grupos R^2 y R^3 , que pueden ser iguales o di-
 ferentes, representan individualmente un átomo de hidróge-
 no o un grupo alquilo; A representa un grupo alquilo, alque-
 20 nilo, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido; y el
 término derivado reactivo se refiere a haluros de ácido,
 azidas, cianuros de ácido, anhídridos mixtos, ésteres acti-
 vos y amidas activas.

25 Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos de-
 rivados de 2,3-dioxopiperazina (I) que son útiles como in-

1 intermediarios para la obtención de penicilinas y cefalosporinas con una amplia y eficaz actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, especialmente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y especies de Proteus, que son importantes en la actualidad desde el punto de vista clínico, y con gran resistencia a la β -lactamasa producida por las bacterias.

Los compuestos de esta invención eran desconocidos hasta ahora. Los inventores han encontrado que los nuevos compuestos de fórmula (II) y sus sales no tóxicas que, por ejemplo, se preparan por reacción de ácidos 6-aminoacilaminopenicilánicos o de ácidos 7-aminoacilaminocefalosporánicos con los compuestos de esta invención poseen las características antes mencionadas y efectos terapéuticos extraordinariamente valiosos. (véase la patente española número 437.331, etc.):

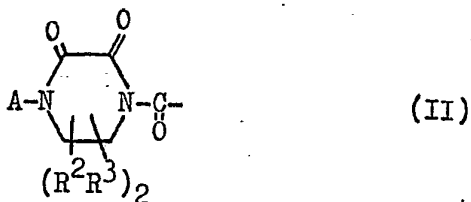


25 donde R representa un resto aminoácido; >Z representa

$\begin{matrix} \diagup & \text{CH}_3 \\ & | \\ \text{C} & \\ & | \\ \diagdown & \text{CH}_3 \end{matrix}$
 o
 $\begin{matrix} \diagup & \text{CH}_2 \\ & | \\ \text{C} & \\ & | \\ \diagdown & \text{CH}_2 \text{R}^4 \end{matrix}$
 , donde R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo amonio cuaternario o un grupo orgánico

1 unido a través de un átomo de oxígeno o de azufre y R^2 , R^3
y A son los definidos anteriormente.

5 Las excelentes características de los compuestos de
fórmula (II) y de sus sales no tóxicas son debidas al si-
guiente radical de la molécula:



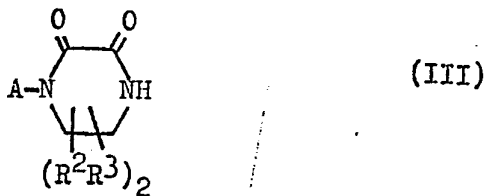
10

donde R^2 , R^3 y A son los definidos anteriormente. Por lo
tanto, los compuestos de esta invención que contienen el ra-
dical antes mencionado son bastante útiles como intermedia-
rios de los compuestos de fórmula (II) y de sus sales no tó-
xicas. Se prefiere en especial el derivado reactivo del gru-
po carboxilo del compuesto de fórmula (I), donde A es un
grupo etilo.

15

De acuerdo con esta invención los compuestos de la
misma se preparan por un procedimiento que consiste en ha-
cer reaccionar un compuesto representado por la fórmula ge-
neral (III):

20



25

1 donde R², R³ y A son los definidos anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula general (IV):



5 donde Y representa un átomo de halógeno y R⁵ representa un átomo de halógeno o un resto éster y después, si se desea, convertir el grupo $\begin{array}{c} -\text{C}-\text{R}^5 \\ || \\ \text{O} \end{array}$ en un derivado reactivo diferente en el grupo carboxilo, por un método convencional.

10 En las fórmulas generales (I), (II) y (III), A representa un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, dodecilo o similares; un grupo alqueno como vinilo, propenilo, butenilo o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o similares o un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares. Cada uno de los grupos mencionados antes para A puede ser sustituido con cualquiera de sustituyentes como, por ejemplo, átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alquilo, grupos alcoxi, grupos alquiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos carboxilo, grupos acilo, grupos dialquilamino, grupos amino cíclicos, etc. Un ejemplo preferido de derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) son los haluros de ácido como cloruros, bromuros, etc. y los ésteres activos como éster cianometílico, éster triclorometílico, etc.

15

20

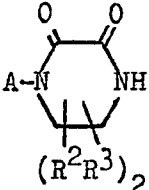
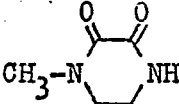
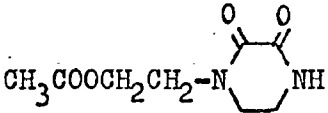
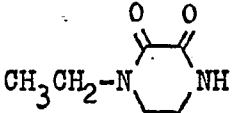
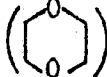
25

1 Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse fácilmente por reacción de una etilendianina N-sustituída con un diéster de ácido oxálico, de acuerdo con el procedimiento descrito en la siguiente referencia bibliográfica:

5 J.L. Riebsomer, J. Org. Chem., 15 68-73 (1950).

En la Tabla I se encuentran ejemplos concretos del compuesto de fórmula (III):

TABLA I

10		(III)	
15	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	I.R. (cm ⁻¹)
		158°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1695, 1660 ν_{NH} 3220
20		Material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1730 - 1650 ν_{NH} 3300 - 3200
25		124°C	 $\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3250

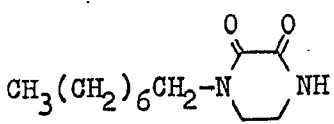
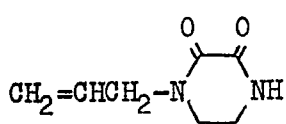
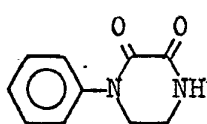
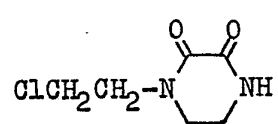
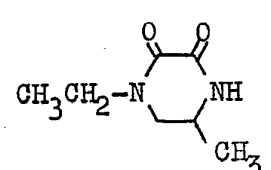
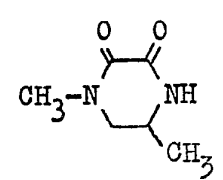
1

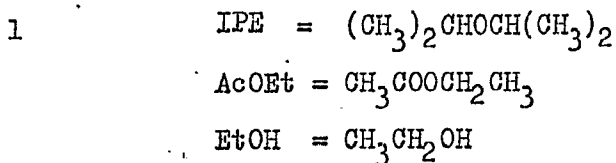
TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	I.R. (cm ⁻¹)
5	<chem>CCCC1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	98-100°C (C ₆ H ₁₂ O ₂)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1650 ν_{NH} 3200, 3100
10	<chem>CCCCC1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	111-113°C (CCl ₄)	$\nu_{C=O}$ 1695, 1670 ν_{NH} 3240, 3150
	<chem>CC(C)C1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	166-167°C (C ₆ H ₁₂ O ₂)	$\nu_{C=O}$ 1650 ν_{NH} 3300 - 3200
15	<chem>CCCCCC1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	104-106°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
20	<chem>CCCCCCC1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	111-115°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100
25	<chem>CCCCCCCC1=NC(=O)NC(=O)C1</chem>	112-115°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3200, 3100

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	p.f. (disolvente de recristalización)	I.R. (cm ⁻¹)
5		116-120°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1700, 1660 ν_{NH} 3225, 3100
		136-137°C (acetona)	$\nu_{C=O}$ 1680, 1655 ν_{NH} 3200, 3100
10		202-204°C (IPE)	$\nu_{C=O}$ 1690, 1645 ν_{NH} 3260
15		128-129°C (EtOH)	$\nu_{C=O}$ 1700 - 1650 ν_{NH} 3200 - 3100
20		127-128°C (AcOEt)	$\nu_{C=O}$ 1660 ν_{NH} 3200, 3080
		146-147°C (IPA)	$\nu_{C=O}$ 1660 ν_{NH} 3200, 3100
25	Nota: IPA = (CH ₃) ₂ CHOH		



5 El resto éster para R^5 comprende los que son capaces de reaccionar con el grupo amino en un grupo acilo de los ácidos 6-aminoacilaminopenicilánicos y de los ácidos 7-aminoacilaminocefalosporánicos. En especial, son ejemplos preferidos los grupos alcoxi sustituidos como triclorometoxi, cianometoxi, etc.

10 A continuación explicamos la forma de poner en práctica el procedimiento de esta invención.

15 Se hace reaccionar el compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IV) en un disolvente inerte por lo menos, en presencia o ausencia de un agente aceptor de ácido. El disolvente puede ser, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, acetato de metilo, acetona, metiletilcetona, 1,2-dimetoxietano, benceno y similares. Además, como ejemplos de agente aceptor de ácido podemos citar las bases orgánicas nitrogenadas como trietilamina, tributilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, piridina, diazobicycloundeceno, etc. La
20 reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura comprendida entre -60 y $+50^\circ\text{C}$ y el tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 4 horas. En la reacción anterior, la
25 reacción puede efectuarse después de la adición de un agente

1 sililante o de un agente fosforilante al compuesto de fórmula (III), en presencia o ausencia de un agente aceptor de ácido como el definido anteriormente. En este caso, el grupo $>NH$ del anillo de 2,3-dioxopiperazina es protegido por
5 el agente sililante o por el agente fosforilante. Son ejemplos de agentes sililantes los agentes organosililantes conocidos en el campo de las penicilinas y cefalosporinas, tales como $(CH_3)_3SiCl$, $(CH_3)_2SiCl_2$, $(CH_3O)_3SiCl$, hexametil-
disilazano, etc. y son ejemplos de agentes fosforilantes los
10 agentes fosforilantes orgánicos conocidos en el campo de las penicilinas y cefalosporinas, tales como $\begin{matrix} O \\ \diagdown \\ \square \\ \diagup \\ O \end{matrix} P-Cl$,
 $\begin{matrix} O \\ \diagdown \\ \square \\ \diagup \\ O \end{matrix} P-Cl$, $(C_2H_5)_2PCL$, etc. R^5 en la fórmula general (I) puede ser fácilmente sustituido por un grupo reactivo de derivados reactivos diferentes, por un método convencional.
15 Después de la reacción, el compuesto deseado puede ser aislado fácilmente de la solución reaccionante por un proceso habitual. El producto así obtenido, si es necesario, puede ser recristalizado en un disolvente o lavado con el mismo, por ejemplo acetona, alcohol isopropílico, cloruro de metileno, éter etílico o similares, para obtener el producto pu-
20 ro.

En la Tabla II se encuentran ejemplos concretos de los compuestos de esta invención pero es innecesario decir que
25 estos ejemplos no son limitativos.

1

TABLA II

5		p.f. 94-95°C (desc.) (de CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O)	$\nu_{C=O}$ 1790 - 1680
		material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720 1670
10		p.f. 95-96°C (desc.) (de AcOBu)	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660
		material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1780, 1710 - 1640
15		material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660
20		p.f. 130-131°C (desc.)	$\nu_{C=O}$ 1780, 1660
25		material oleoso	$\nu_{C=O}$ 1790, 1720 - 1665

1

TABLA II (continuación)

5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1640
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1640
10	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720 - 1640
	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	crisales	$\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1660 - 1620
15	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	crisales	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1720 - 1650
20	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720, 1680
25	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$ <p style="text-align: center;">CH_3</p>	p.f. 65-70°C (desc.)	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1680

Nota: Et₂O = CH₃CH₂OCH₂CH₃

AcOBu = CH₃COO(CH₂)₃CH₃

1 En los siguientes ejemplos se describen procedimientos para la producción de los compuestos de esta invención.

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

5

EJEMPLO 1

(1) A una mezcla de 8 g de éster dietético de ácido oxálico y 8 ml de etanol se añaden gota a gota, a la temperatura ambiente, 4,4 g de N-etiletildiamina. La mezcla resultante se deja reaccionar durante 3 horas y después se calienta para separar el etanol. Posteriormente el residuo se recristaliza en 10 ml de dioxano para obtener 5,4 g de 1-etil-2,3-dioxo-piperazina, p.f. 124°C, rendimiento 76,0 %.

10

(2) A una suspensión de 0,71 g de la 1-etil-2,3-dioxo-piperazina antes mencionada en 15 ml de dioxano anhidro se añaden con agitación 0,70 g de cloruro de trimetilsililo y 0,83 ml de trietilamina. La mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente durante 20 horas para depositar hidrocloreto de trietilamina. Este hidrocloreto se separa por filtración y el filtrado se agrega gota a gota, a 5-10°C, sobre una solución de 0,70 g de fosgeno en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro.

15

20

Posteriormente, la mezcla resultante se hace reaccionar a 5-10°C durante 30 minutos y a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se separa el disolvente por destilación a presión reducida para obtener 1,0 g de cristales amarillo pálido de cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazino-carbonilo.

25

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

(3) Una suspensión de 1,75 g de ácido 6-{D(-)- α -amino-
fenilacetamido}penicilánico en 50 ml de tetrahidrofurano con
teniendo 20 % en volumen de agua se ajusta a pH 8,0-8,5 por
5 adición de trietilamina, con agitación, para formar una so-
lución. Esta solución se enfría a 0-5°C y después se añaden
gota a gota a la misma 7 ml de una solución en tetrahidro-
furano anhidro que contiene 1,0 g del cloruro de 4-etil-2,3-
dioxo-1-piperazino-carbonilo antes citado. Durante este tiem-
10 po, el pH de la solución reaccionante se mantiene a 7,5-8,0
mediante la adición gradual de trietilamina. La solución mez-
clada resultante se hace reaccionar a dicha temperatura du-
rante 30 minutos y después a 5-10°C durante 1 hora, mientras
se mantiene su pH a 7,5-8,0. Después de la reacción, el te-
15 trahidrofurano se separa por destilación a presión reducida
y el residuo se disuelve en 20 ml de agua y después se lava
dos veces con 20 ml de acetato de etilo. A la capa acuosa se
añaden de nuevo 50 ml de acetato de etilo y la mezcla resul-
tante se ajusta a un pH de 1,5 por adición gradual de ácido
20 clorhídrico diluido, enfriando con hielo. Posteriormente se
separa la capa de acetato de etilo, se lava suficientemente
con agua y después se seca sobre sulfato magnésico anhidro.
A la capa así tratada se añaden gota a gota 10 ml de una so-
25 lución de acetato de etilo que contiene 0,83 g de 2-etil-
hexanoato sódico para depositar cristales blancos. Los cris-

1 tales depositados se recogen por filtración, se lavan sufi-
cientemente con acetato de etilo y con éter dietílico y des-
pués se secan para obtener 2,4 g de la sal sódica del ácido
6- (D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenil-
5 acetamido)penicilánico, p.f. 183-185°C (desc.), rendimiento
89 %.

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

RMN ((CD_3)₂SO + D₂O) τ :

10 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).

15 Se repite la operación antes mencionada, a excepción
de que el cloruro de 4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo
se sustituye por cada uno de los derivados reactivos de los
compuestos de fórmula (I) indicados en la Tabla III, para
obtener los compuestos respectivos de fórmula (II) indicados
en dicha Tabla III. La estructura de cada compuesto de fór-
20 mula (II) fue confirmada por IR y RMN.

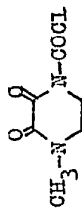
20

25

1

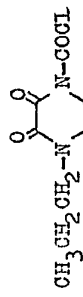
TABLE III

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (I)

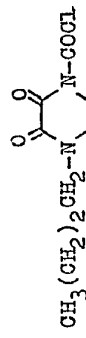


5

10

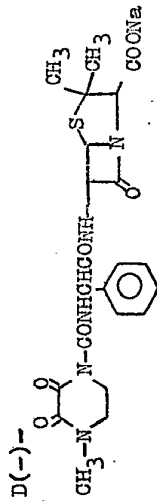


15



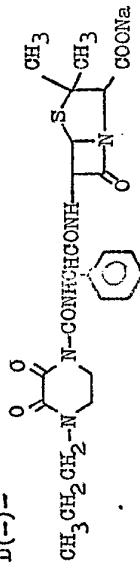
20

Compuesto de fórmula (II)



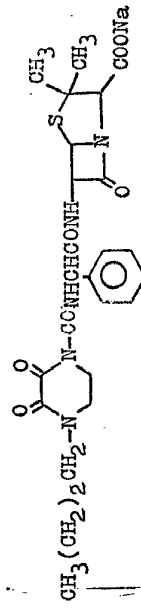
p.f. (desc.) 170°C, rendimiento 84 %

D(-)-



p.f. (desc.) 170°C, rendimiento 86 %

D(-)-



p.f. (desc.) 190°C, rendimiento 87 %

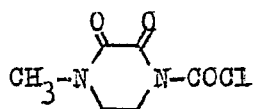
1

TABLA III

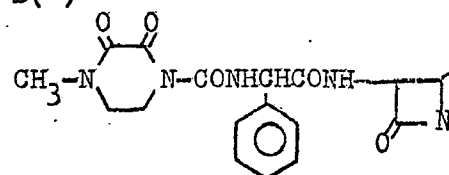
Derivado reactivo del compuesto de fórmula (I)

Compuesto c

5

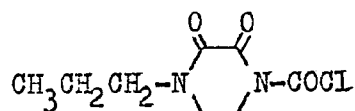


D(-)-

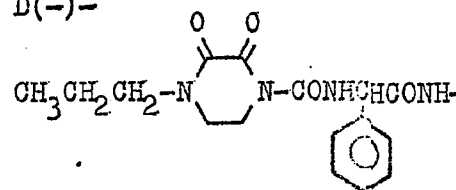


p.f. (desc.) 170°C, rendimiento

10

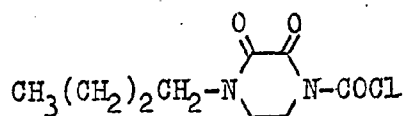


D(-)-

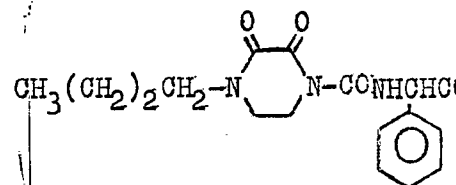


p.f. (desc.) 170°C, rendimiento

15



D(-)-

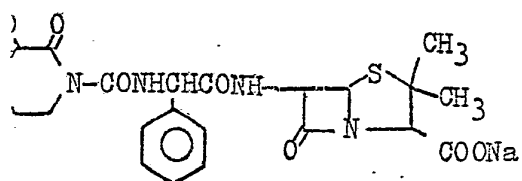


p.f. (desc.) 190°C, rendimiento

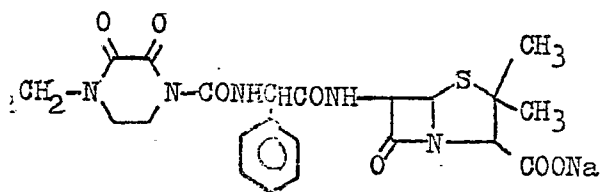
20

TABLE III

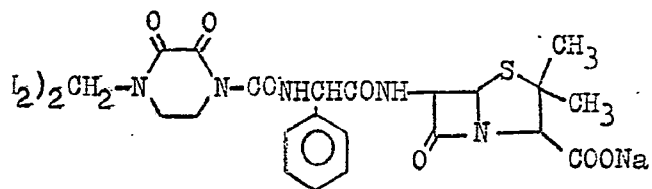
Compuesto de fórmula (II)



(desc.) 170°C, rendimiento 84 %



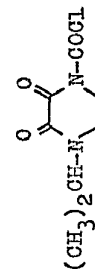
(desc.) 170°C, rendimiento 86 %



(desc.) 190°C, rendimiento 87 %

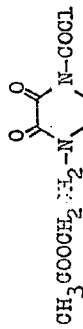
1

Derivado reactivo del compuesto
de fórmula (I)

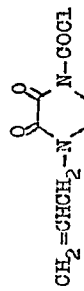


5

10



15

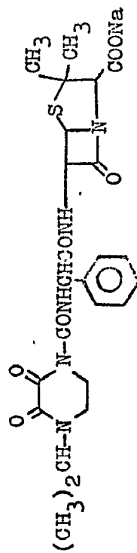


20

Tabla III (continuación)

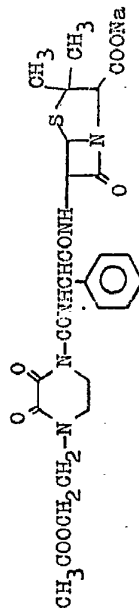
Compuesto de fórmula (II)

D(-)-



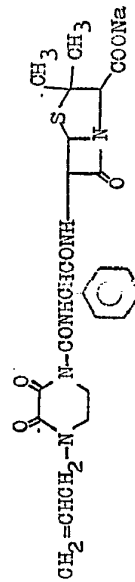
p.f. (desc.) 186°C, rendimiento 85 %

D(-)-



p.f. (desc.) 175°C, rendimiento 79 %

D(-)-

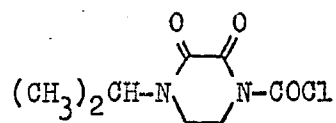


p.f. (desc.) 198-200°C, rendimiento 75 %

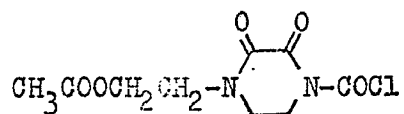
1

Derivado reactivo del compuesto
de fórmula (I)

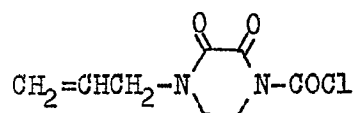
5



10



15

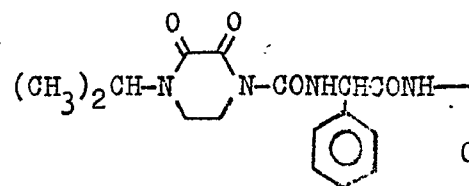


20

TABLA III (continuación)

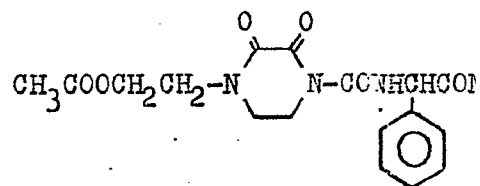
Compuesto de

D(-)-



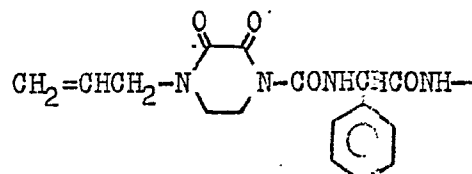
p.f. (desc.) 186°C, rendimiento

D(-)-



p.f. (desc.) 175°C, rendimiento

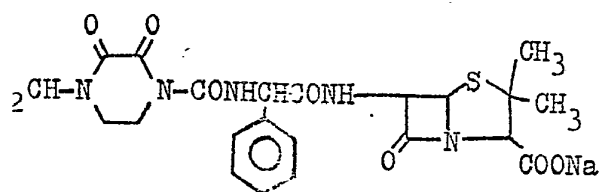
D(-)-



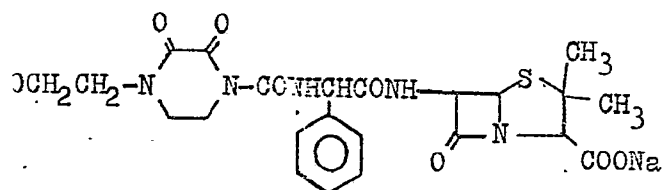
p.f. (desc.) 198-200°C, rendimiento

A III (continuación)

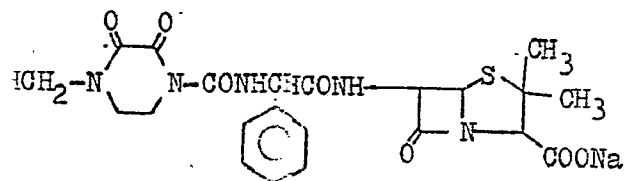
Compuesto de fórmula (II)



(desc.) 186°C, rendimiento 85 %



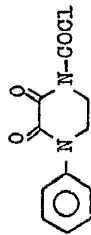
(desc.) 175°C, rendimiento 79 %



(desc.) 198-200°C, rendimiento 75 %

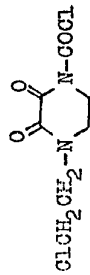
1

Derivado reactivo del compuesto de fórmula (I)

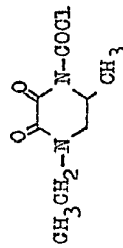


5

10



15

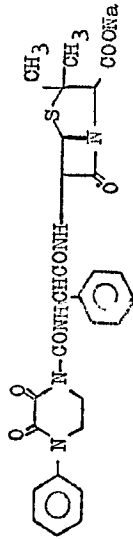


20

TABLA III (continuación)

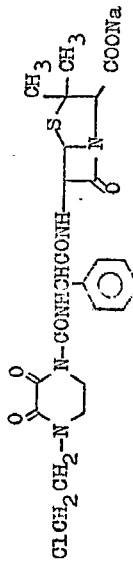
Compuesto de fórmula (II)

D(-)-



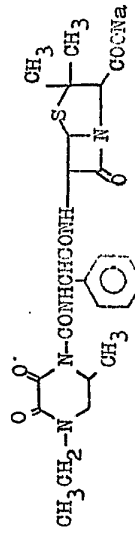
p.f. (desc.) 185-187°C, rendimiento 88 %

D(-)-



p.f. (desc.) 210°C, rendimiento 83 %

D(-)-

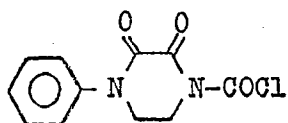


p.f. (desc.) 175-177°C, rendimiento 76 %

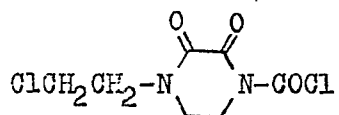
1

Derivado reactivo del compuesto
de fórmula (I)

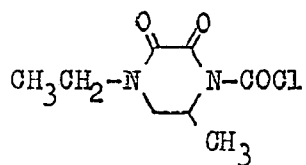
5



10



15

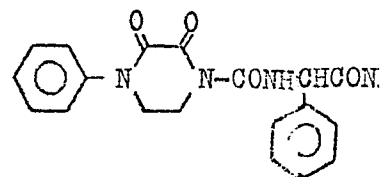


20

TABLA III (continuación)

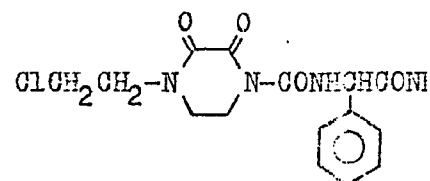
Compues

D(-)-



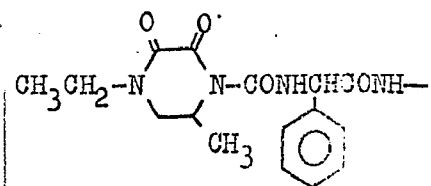
p.f. (desc.) 185-187°C, re

D(-)-



p.f. (desc.) 210°C, rendir

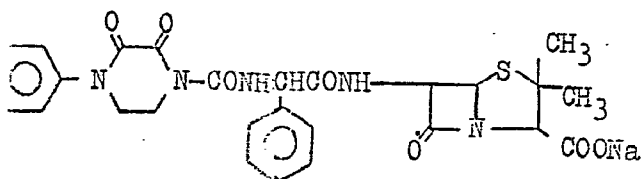
D(-)-



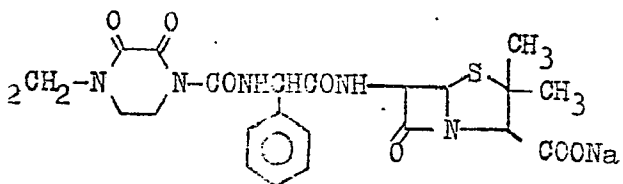
p.f. (desc.) 175-177°C, re

III (continuación)

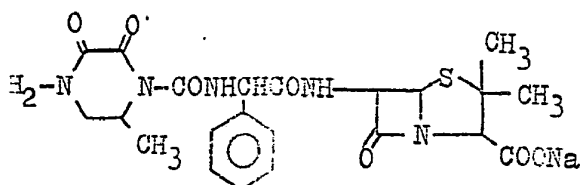
Compuesto de fórmula (II)



(desc.) 185-187°C, rendimiento 88 %



(desc.) 210°C, rendimiento 83 %



(desc.) 175-177°C, rendimiento 76 %

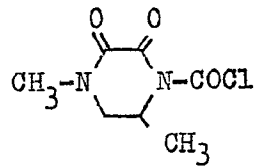
1

TABLA III (continuación)

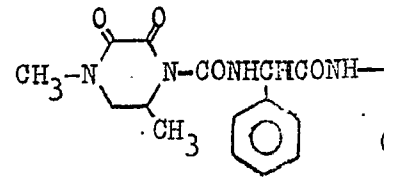
Derivado reactivo del compuesto
de fórmula (I)

Compuest

5



D(-)-



p.f. (desc.) 177-178°C,

10

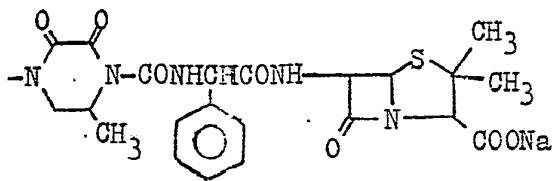
15

20

II (continuación)

Compuesto de fórmula (II)

)-



• (desc.) 177-178°C, rendimiento 79 %

EJEMPLO 2

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

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

20
25
(2) Una suspensión de 1,70 g de monohidrato de ácido
7-[D(-)- α -aminofenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxí-
lico en 50 ml de tetrahidrofurano, conteniendo 20 % en volu-
men de agua, se ajusta a pH 8,0-8,5 por adición de trietil-
amina con agitación, para formar una solución. Esta solución
se enfría a 0-5°C y se añaden gota a gota a la misma 7 ml
de una solución de tetrahidrofurano anhidro conteniendo
1,21 g del cloruro de 4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazino-
carbonilo obtenido en (I). Durante este periodo, el pH de la
solución se mantiene a 7,5-8,0 por adición de trietilamina.

1 Posteriormente la solución mezclada resultante se hace reac-
cionar a 0-5°C durante 1 hora y después a 5-10°C durante
2 horas mientras se mantiene el pH de la misma a 7,5-8,0.
Una vez terminada la reacción, el tetrahidrofurano se sepa-
5 ra por destilación a presión reducida y el residuo se disuel-
ve en 20 ml de agua y después se lava dos veces con 20 ml de
acetato de etilo. La capa acuosa se carga de nuevo con 40 ml
de acetato de etilo y después se ajusta a pH 1,5 por adición
gradual de ácido clorhídrico diluído mientras se enfría con
10 hielo. Posteriormente se separa la capa de acetato de etilo,
se lava con agua y después se seca sobre sulfato magnésico
anhidro. A continuación se añaden gota a gota 10 ml de una
solución de acetato de etilo que contiene 0,75 g de 2-etil-
hexanoato sódico a la capa de acetato de etilo a 0-5°C para
15 depositar cristales blancos. Los cristales depositados se
recogen por filtración, se lavan con acetato de etilo y des-
pués con éter dietílico para obtener 1,95 g de la sal sódica
del ácido 7-[D(-)- α -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbo-
nilamino)fenilacetamido]-3-metil- Δ^3 -cefem-4-carboxílico,
20 p.f. 164-166°C (desc.), rendimiento 75 %.

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

RMN (d_6 -DMSO + D₂O) τ :

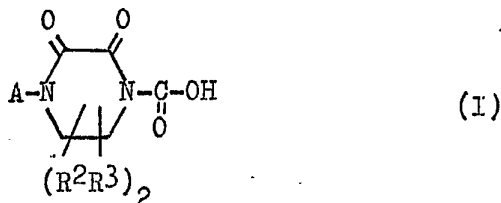
25 2,58 (5H, s), 4,33 (1H, s), 4,49 (1H, d),
5,17 (1H, d), 6,10 (2H, s ancho), 6,42-6,87

1 (6H, m), 8,09 (3H, s), 8,60-8,90 (6H, s ancho),
9,12 (3H, t).

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

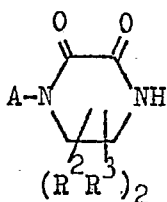
5 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un derivado
reactivo en el grupo carboxilo de la 2,3-dioxopiperazi-
na de fórmula general (I):



15 donde R^2 y R^3 están unidos al mismo átomo de carbono y cada
uno de ellos, que pueden ser iguales o diferentes, represen-
tan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo;
A representa un grupo alquilo, alquenilo, arilo o aralquilo,
sustituído o no sustituído y el término un derivado reactivo
20 significa haluros de ácido, azidas, cianuros de ácido, anhí-
dridos mixtos, ésteres activos y amidas activas; cuyo proce-
dimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto represen-
tado por la fórmula general (III):

25



(III)

donde R^2 , R^3 y A son los definidos anteriormente, con un compuesto representado por la fórmula general (IV):



donde Y representa un átomo de halógeno y R^5 representa un átomo de halógeno o un resto éster, en disolventes inertes, en presencia o ausencia de un agente aceptor de ácido, a una temperatura comprendida entre -60° y 50°C y después, si se desea, convertir el grupo -C-R^5 en un derivado reactivo diferente en el grupo carboxilo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo después de la adición de un agente sililante o de un agente fosforilante al compuesto de fórmula (III), en presencia o ausencia de un agente aceptor de ácido.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde el derivado reactivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) es un haluro de ácido o un éster activo del compuesto de fórmula (I) donde A es un grupo etilo.

