



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	454261	20	AI
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			15-12-76		

Como DIVISIONAL de la sol. de pat. 437.331 del 30-4-75

**PATENTE DE INVENCION**

20 PRIORIDADES:		
21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
91996/74	13-8-74	Japón
24 FECHA DE PUBLICIDAD	25 CLASIFICACION INTERNACIONAL	26 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
27 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN NUEVO DERIVADO DE AMINOACIDOS.		
28 SOLICITANTE (S)		
TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
1-18, Kayabacho, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo, Japón		
29 INVENTOR (ES)		
Isamu Saikawa; Shuntaro Takano; Chosaku Yoshida; Okuta Takashima; Kaishu Momonoi; Seietsu Kuroda; Miwako Komatsu; - Takashi Yasuda; Yutaka Kodama, todos de nacionalidad japonesa		
30 TITULAR (ES)		
31 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

OF.

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Nuevos derivados de aminoácidos que son útiles como intermediarios para la obtención de penicilinas y cefalosporinas. Esta memoria se refiere a un procedimiento para la preparación de dichos derivados.

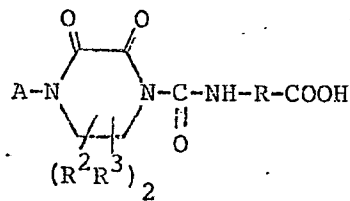
5

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos derivados de aminoácidos, que comprenden compuestos representados por la fórmula general (I) sales de los mismos y derivados reactivos en el grupo carboxilo de los mismos:

10

15



(I)

20

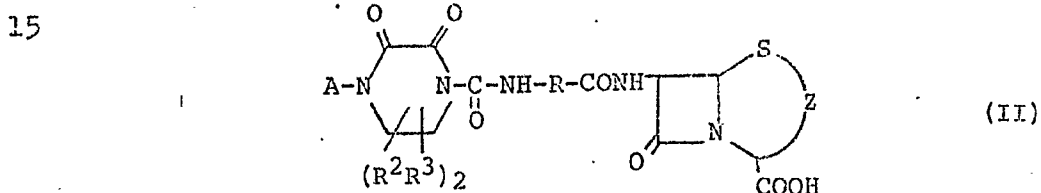
donde R representa un resto aminoácido; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están unidos al mismo átomo de carbono, pueden ser iguales o diferentes y representan individualmente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y A representa un grupo alquilo, alquenoilo, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido.

25

Un objeto de esta invención es proporcionar los nuevos derivados de aminoácidos antes mencionados, que son útiles como intermediarios para la obtención de penicilinas y cefalosporinas con una amplia y eficaz actividad antibacteriana

1            contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, especial-  
 mente contra Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae  
 y especies de Proteus, que son importantes en la actualidad  
 desde el punto de vista clínico, y con una gran resistencia  
 5            a la  $\beta$ -lactamasa producidas por las bacterias.

Los compuestos de esta invención eran desconocidos has-  
 ta ahora. Los inventores encontraron que nuevos compuestos de  
 fórmula (II). y sus sales no tóxicas, que se preparaban por  
 acilación con los compuestos de esta invención del grupo ami-  
 no de los ácidos 6-aminopenicilánicos o 7-aminocefalosporá-  
 10            nicos, poseen las características antes mencionadas y pre-  
 sentan efectos terapéuticos extraordinariamente valiosos. (Véa-  
 se la solicitud de patente española n° 437.331, etc):



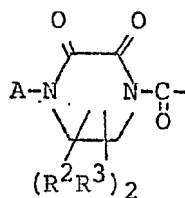
20            donde  $\text{>Z}$  representa  $\text{>C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  o  $\text{CH}_2$ , donde  $\text{R}^4$  representa

$\begin{matrix} | \\ \text{C} \\ || \\ \text{CH}_2\text{R}^4 \end{matrix}$

un átomo de hidrógeno, un grupo amonio cuaternario o un gru-  
 po orgánico enlazado a través de O o S y  $\text{R}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  y A son  
 25            los definidos anteriormente.

Las excelentes características de los compuestos de

1 fórmula (II) son debidas al siguiente radical de la molé-  
cula:



10 donde  $R^2$ ,  $R^3$  y A son los definidos anteriormente. Por lo  
tanto, los compuestos de esta invención, que contienen el  
radical mencionado, son bastante importantes como interme-  
diarios de los compuestos de fórmula (II). Es especialmente  
preferido el compuesto de esta invención donde A es un grupo  
etilo.

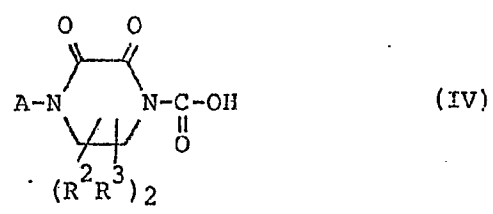
15 De acuerdo con la invención, los compuestos de la mis-  
ma se preparan por el procedimiento que consiste en hacer  
reaccionar un aminoácido representado por la fórmula general  
(III):



20 donde  $R'$  representa un átomo de hidrógeno o un catión formador  
de sal y R es el definido anteriormente, con un derivado  
reactivo en el grupo carboxilo de un ácido 2,3-dioxopipera-  
zinocarboxílico representado por la fórmula general (IV):

25

1



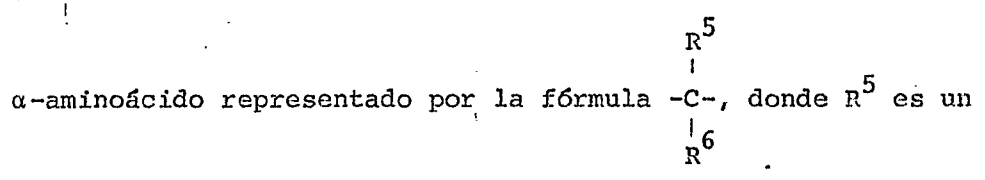
5

donde  $R^2$ ,  $R^3$  y A son los definidos anteriormente y después, si se desea, convertir el producto obtenido en una sal del mismo o en un derivado reactivo en el grupo carboxilo del mismo, por un método convencional.

10

En las fórmulas generales (I) a (III) anteriores, R representa un resto aminoácido. El resto aminoácido comprende los restos de aminoácidos derivados de diversos compuestos alifáticos, aralifáticos, aromáticos, alicíclicos y heterocíclicos con aminoácidos que pueden contener el grupo amino en una posición tal como la posición  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  con respecto al grupo carboxilo. Como radical R se prefiere un resto de

15



20

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, naf-

25

1       tilo o similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo  
o similares; un grupo ariloxi como fenoxi, naftoxi o simila-  
res; un grupo alquiltioalquilo como metiltiometilo, etiltio-  
metilo, metiltioetilo, etiltioetilo o similares; o un grupo  
5       heterocíclico como furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo,  
isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo,  
pirazilo, pirimidilo, piridazilo, quinolilo, isoquinolilo,  
quinazolilo, indolilo, indazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-  
oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo o simi-  
10       lares; cada grupo representado por  $R^5$  puede estar sustituido  
con diversos grupos, por ejemplo halógeno, hidroxilo, nitro,  
alquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, alquilsulfonilamino o si-  
milares;  $R^6$  representa un átomo de hidrógeno; y  $R^5$  y  $R^6$  jun-  
to con un átomo de carbono común pueden formar un anillo ci-  
15       cloalquílico como ciclohexilo, cicloheptilo o similares; un  
anillo cicloalquénílico como ciclopentenilo, ciclohexenilo  
o similares; o un anillo cicloalcadienílico como ciclopenta-  
dienilo, ciclohexadienilo o similares.

20       En la fórmula general (III),  $R^7$  es un átomo de hidró-  
geno o un catión formador de sal. El catión formador de sal  
comprende cationes capaces de formar las sales. Entre las  
sales se encuentran las de metales alcalinos como sal sódica,  
sal potásica, etc; sales de metales alcalino-térreos como  
sal cálcica, sal magnésica, etc; sal amónica; y sales con ba-  
25       ses orgánicas nitrogenadas como procaína, dibencilamina, N-

1        bencil- $\beta$ -fenetilamina, 1-efenamina, N,N-dibenciletilendiami-  
na, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, piridina, di-  
metilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dietilami-  
na, dicitclohexilamina, etc.

5                Las sales de los compuestos de fórmula (I) comprenden  
las sales antes mencionadas.

              En las fórmulas generales (I), (II) y (IV), A represen-  
ta un grupo alquilo como metilo, etilo, propilo, isopropilo,  
butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, dodecilo o simila-  
10        res; un grupo alqueno como vinilo, propeno, buteno o  
similares; un grupo aralquilo como bencilo, fenetilo o simila-  
res; o un grupo arilo como fenilo, naftilo o similares. Cada  
uno de los grupos antes mencionados para A puede estar sus-  
tituido con sustituyentes como, por ejemplo, átomos de haló-  
15        geno, grupos hidroxilo, grupos alquilo, grupos alcoxi, gru-  
pos alquiltio, grupos nitro, grupos ciano, grupos carboxilo,  
grupos acilo, grupos dialquilamino, grupos amino cíclicos, etc.

              Los derivados reactivos en el grupo carboxilo del com-  
puesto de fórmula (I) son, por ejemplo, haluros de ácido,  
20        anhídridos, anhídridos mixtos con ácidos orgánicos o inorgá-  
nicos, amidas activas, cianuros de ácido, ésteres activos,  
etc. Especialmente se prefieren como intermediarios los clo-  
ruros de ácido, los anhídridos mixtos y las amidas activas.  
Son ejemplos de anhídridos mixtos los anhídridos con ácidos  
25        acéticos sustituidos, ácidos alquilcarbónicos, ácidos aril-

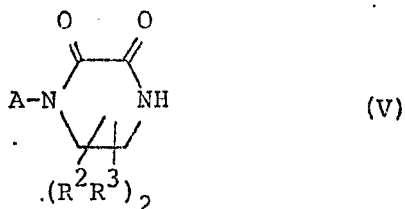
1 carbónicos y ácidos aralquilcarbónicos; son ejemplos de  
ésteres activos los ésteres cianometílicos, ésteres feníli-  
cos sustituidos, ésteres bencílicos sustituidos y ésteres  
tienílicos sustituidos y son ejemplos de las amidas acti-  
5 vas las N-acilsacarinas, N-acilimidazoles, N-acilbenzoilami-  
das, N,N'-diciclohexil-N-acilureas y N-acilsulfonamidas.

Los aminoácidos antes mencionados de fórmula (III) y  
los compuestos de fórmula (I), sus sales o sus derivados  
reactivos en el grupo carboxilo presentan isómeros ópticos  
10 y todos los isómeros D, L y mezclas racémicas están compren-  
didos dentro de los límites de esta invención.

Como derivado reactivo en el grupo carboxilo del com-  
puesto de fórmula (IV), se utiliza un derivado reactivo de  
un ácido carboxílico de los normalmente empleados para la  
15 síntesis de amidas de ácidos. Son ejemplos de derivados reac-  
tivos los haluros, azidas, cianuros, anhídridos mixtos con  
ácidos orgánicos o inorgánicos, ésteres activos, amidas acti-  
vas, etc. Son ejemplos especialmente preferidos los haluros  
de ácido como cloruros, bromuros, etc y los ésteres activos  
20 como éster cianometílico, éster triclorometílico, etc.

El derivado reactivo en el grupo carboxilo del com-  
puesto de fórmula (IV) puede ser obtenido fácilmente por reac-  
ción de 2,3-dioxopiperazinas de fórmula (V) sintetizadas por  
el procedimiento de la referencia bibliográfica descrita más  
25 adelante, con fosgeno, éster triclorometílico de ácido cloro

1 f6rmico o similares:



donde A y R<sup>2</sup> son los definidos anteriormente.

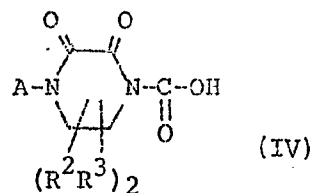
Referencia bibliogr6fica: J.I. Riebsomer, J.Org. Chem.,  
15, 68-73 (1950).

10 En la Tabla I se encuentran ejemplos concretos de los  
derivados reactivos de los compuestos de f6rmula (IV).

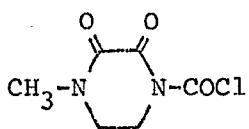
TABLA I

15

Derivados reactivos de



20



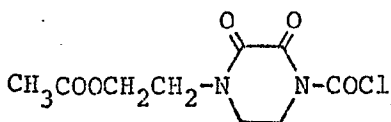
Propiedad  
f6sica

p.f. 94-95°C  
(desc.) (de  
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O)

l.R. (cm<sup>-1</sup>)

v<sub>C=O</sub> 1790, 1680

25

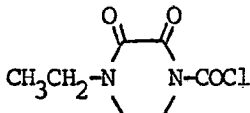
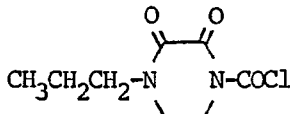
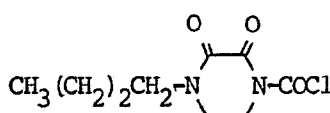
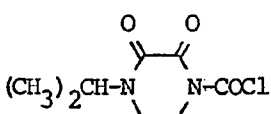
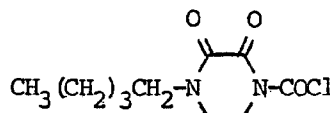
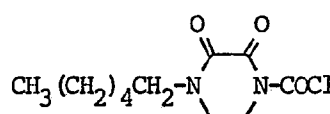
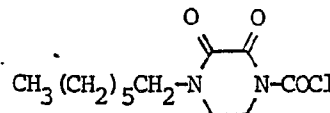


Material  
oleosc

v<sub>C=O</sub> 1790, 1720, 1670

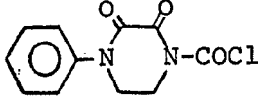
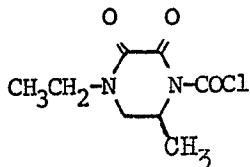
1

TABLA I (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad física</u>	<u>I.R. (cm<sup>-1</sup>)</u>
5	 <chem>CCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	P.f. 95-96°C (desc.) (de AcOBu)	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660
	 <chem>CCCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1710-1640
10	 <chem>CCCCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660
15	 <chem>CC(C)CN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	P.f. 130-131°C (desc.)	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1660
	 <chem>CCCCCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1720-1665
20	 <chem>CCCCCCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640
25	 <chem>CCCCCCN1C(=O)CCN(C1)C(=O)Cl</chem>	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640

1

TABLA I (continuación)

<u>Compuesto</u>	<u>Propiedad física</u>	<u>I.R. (cm<sup>-1</sup>)</u>
5 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1780, 1720-1640
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \text{N-COCl}$	Cristales	$\nu_{\text{C=O}}$ 1775, 1660-1620
10 	Cristales	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1720-1650
15 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-COCl}$	Material oleoso	$\nu_{\text{C=O}}$ 1790, 1730, 1680
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N-COCl}$ 	P.f. 65-70°C (desc.).	$\nu_{\text{C=O}}$ 1785, 1680

20

Nota: Et<sub>2</sub>O = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>AcOBu = CH<sub>3</sub>COO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>

La forma de poner en práctica el procedimiento de esta invención se explica a continuación.

25

El compuesto de fórmula (III) se disuelve o suspende en un disolvente inerte como mínimo, seleccionado, por

1 ejemplo, entre agua, acetona, tetrahidrofurano, dioxano,  
 acetonitrilo, dimetilformamida, metanol, etanol, metoxi-  
 etanol, acetato de etilo, metiletilcetona, cloruro de me-  
 tileno, 1,2-dimetoxietano y similares. La solución o sus-  
 5 pensión resultante se hace reaccionar con un derivado reac-  
 tivo en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (IV),  
 preferiblemente en presencia de una base. Son ejemplos de  
 las bases las bases inorgánicas como hidróxidos alcalinos,  
 hidrógeno-carbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos, etc  
 10 y las bases orgánicas como trimetilamina, N-metilpiperidi-  
 na, dietilamina, etc. En la reacción anterior, puede uti-  
 lizarse un agente sililante o un agente fosforilante de  
 los normalmente empleados para proteger un grupo amino y/o  
 carboxilo. Por ejemplo, después de la adición de un agente  
 15 sililante o de un agente fosforilante al compuesto de fór-  
 mula (III), puede realizarse la reacción. Son ejemplos de  
 agentes sililantes o de agentes fosforilantes el  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ ,  
 $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ ,  $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{SiCl}$ , hexametildisilazano,  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \square \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{P-Cl}$ ,  
 20  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \\ \square \\ \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{P-Cl}$ ,  $(\text{CH}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P-Cl}$ , etc. La reacción se lleva nor-  
 malmente a cabo a una temperatura comprendida entre -30 y  
 40°C y termina dentro de un periodo de 2 horas. Una vez  
 terminada la reacción, el compuesto puede ser fácilmente  
 aislado de la solución reaccionante por un procedimiento  
 25 habitual.

1            Además, las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente siguiendo un procedimiento habitual a partir del compuesto de fórmula (I).

5            Además, los derivados reactivos en el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse fácilmente siguiendo el procedimiento habitual a partir del compuesto de fórmula (I) o de una sal del mismo.

            Son ejemplos concretos del compuesto de fórmula (I) los siguientes:

10           ácido  $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

            ácido  $\alpha$ -(4-acetoxietil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

15           ácido  $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

            ácido  $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

            ácido  $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

20           ácido  $\alpha$ -(4-isopropil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

            ácido  $\alpha$ -(4-n-pentil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

25           ácido  $\alpha$ -(4-n-hexil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético

- 1 ácido  $\alpha$ -(4-n-heptil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-n-octil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 5 ácido  $\alpha$ -(4-alil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-fenil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 10 ácido  $\alpha$ -(4- $\beta$ -cloroetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-pirrolidinoetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidroxifenilacético
- 15 ácido  $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidroxifenilacético
- ácido  $\alpha$ -(6-metil-4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- 20 ácido  $\alpha$ -(4,6-dimetil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- ácido  $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético
- 25 ácido  $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-

- 1                    1,4-ciclohexadienilacético  
ácido  $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-  
                  1,4-ciclohexadienilacético  
                  ácido  $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-  
                  tienilacético  
5                    ácido  $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-  
                  tienilacético  
                  ácido  $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-  
                  tienilacético  
                  ácido  $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-  
10                    tienilacético

A continuación se indican ejemplos de procedimientos para la obtención 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.

#### EJEMPLO 1

(1) A una solución de 8,7 g de la sal sódica de D(-)- $\alpha$ -fenilglicina en 50 ml de agua se añaden 50 ml de acetato de etilo y 5,05 g de trietilamina. A la mezcla resultante se añaden gradualmente 9,5 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo, a 0-5°C, durante un periodo de 15 minutos y después la mezcla se hace reaccionar a 5-15°C durante 30 minutos. Una vez terminada la reacción, se separa la capa acuosa, se lava con éter dietílico y después se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico diluido para depositar cristales. Los cristales depositados se re-

1 obtener 14,1 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético, p.f. 138-141°C (desc.), rendimiento 87 %. Por recristalización en butanol acuoso se obtienen cristales blancos, p.f. 140-142°C (desc.).

5

Análisis elemental para  $C_{14}H_{15}N_3O_5 \cdot H_2O$ :

Calculado : C, 52,01; H, 5,30; N, 13,00

Encontrado: C, 52,54; H, 5,32; N, 12,87 %

IR (KBr)  $cm^{-1}$ :  $\nu_{C=O}$  1710, 1700, 1660;  $\nu_{NH}$  3280.

10

RMN ( $d_6$ -DMSO) $\tau$ : 0,1 (1H, d), 2,65 (5H, s), 4,60 (1H, d), 6,10 (2H, s ancho), 6,50 (2H, s ancho), 7,0 (3H, s).

En la forma descrita, se obtiene también el compuesto ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético, p.f. 130-132°C, rendimiento 84 %.

15

(2) A una solución de 10 g del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético antes mencionado en 200 ml de acetona se agrega gota a gota una solución de 5,2 g de sal sódica de ácido 2-etilhexanoico en 50 ml de acetona, con agitación, hasta depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración y después se lavan con acetona para obtener 9,6 g de la sal sódica de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético, p.f. 165°C (desc.), rendimiento 95 %.

20

25

(3) A una suspensión de 8,8 g de la sal sódica antes mencionada del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético en 80 ml de cloruro de metileno

1 se añaden 20 mg de N-metilmorfolina. A la mezcla resultante se añade gota a gota una solución de 3,1 g de clorocarbonato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno, entre -20 y -50°C, durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se hace reaccionar a dicha temperatura durante una hora para formar el anhídrido mixto del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético.

5 Sobre este líquido de reacción se añade gota a gota una solución de 9,4 g de la sal de trietilamina del ácido G-amino-penicilánico en 40 ml de cloruro de metileno, entre -40 y -30°C durante un periodo de 10 minutos y la mezcla resultante se hace reaccionar entre -40 y -20°C durante un periodo de una hora. Después de la reacción, se eleva gradualmente hasta 0°C la temperatura del líquido de reacción, a lo largo de un periodo de una hora y después la mezcla se somete a extracción con 100 ml de agua. Posteriormente se separa la capa acuosa y la capa de cloruro de metileno se somete de nuevo a extracción con 50 ml de agua y la capa acuosa resultante se combina con la capa acuosa anterior.

10 Las capas acuosas combinadas se ajustan a pH 2 por adición de ácido clorhídrico diluido, enfriando con hielo, para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan suficientemente con agua, se secan y después se disuelven en 200 ml de acetona. A la solución resultante se agrega gota a gota una solución de 4 g de la sal sódica del ácido 2-etilhexanoico en 40 ml de acetona,

15 20 25 durante un periodo de 10 minutos, para depositar cristales.

1 Los cristales depositados se recogen por filtración, se  
lavan con acetona y después se secan para obtener 11,4 g  
de la sal sódica del ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-  
5 1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]penicilánico,  
p.f. 170°C (desc.), rendimiento: 80,8 %.

La estructura de este compuesto se confirma por IR  
y RMN.

10

#### EJEMPLO 2

A una suspensión de 0,9 g de D(-)- $\alpha$ -alanina en 15 ml  
de agua se añaden 2,05 g de trietilamina para disolver la  
D(-)- $\alpha$ -alanina en agua y la solución resultante se enfría  
15 a 0°C. A la solución se añaden 2,3 g de cloruro de 4-me-  
til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo a lo largo de 15 mi-  
nutos, después de lo cual se efectúa la reacción durante  
30 minutos mientras se enfría con hielo. Luego se añade  
20 ácido clorhídrico diluido al producto de reacción para ajus-  
tar su pH a 2,0. El agua se separa por destilación a pre-  
sión reducida y se añaden 30 ml de acetona al residuo, des-  
pués de lo cual se separa por filtración la materia inso-  
25 luble. A la solución acetónica resultante se añaden 10 ml de

1 una solución acetónica de 1,6 g de la sal sódica del ácido  
2-etilhexanoico y los cristales depositados se recogen por  
filtración y se secan para obtener 2,1 g de la sal sódica  
5 del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-  
propiónico con un punto de fusión de 115-8°C (desc.), rendi  
miento: 78,5 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1700, 1680, 1600 (-CON<, -COO<sup>⊖</sup>).

10

### EJEMPLO 3

(1) A una solución de 2,28 g de ácido D(-)- $\alpha$ -amino-  
1,4-ciclohexadienilacético en 15 ml de NaOH 1N se añaden  
15 20 ml de acetato de etilo y 2,1 ml de trietilamina y la  
mezcla resultante se enfría a 0°C. A esta mezcla se añaden  
gradualmente 1,69 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-pipe-  
razinocarbonilo, a lo largo de un periodo de 10 minutos.  
20 Posteriormente la mezcla se hace reaccionar durante 30 mi-  
nutos mientras se enfría con hielo y después se separa la  
capa acuosa, A la capa acuosa se añaden otros 20 ml de ace  
tato de etilo. La mezcla resultante se ajusta a pH 2 por

25

1 adición de ácido clorhídrico 2N mientras se enfría con  
hielo y se separa la capa de acetato de etilo. La capa  
orgánica se lava suficientemente con agua, se seca sobre  
5 sulfato magnésico anhidro, se libera del disolvente por  
destilación a presión reducida y después se le añade alcohol  
isopropílico para depositar cristales. Los cristales depo-  
sitados se recogen por filtración para obtener 2,5 g de  
cristales blancos de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-pi-  
perazincarbonilamino)-1,4-ciclohexadienilacético, p.f.  
10 140-145°C (desc.), rendimiento: 74 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{NH}}$  3300,  $\nu_{\text{C=O}}$  1715, 1660,

RMN ( $d_6$ DMSO) valores  $\tau$ : 0,57 (1H,  $\delta$ ), 4,26 (1H, s),  
4,36 (2H, s), 5,29 (1H, d), 6,07-6,18 (2H, m), 6,38-6,49  
(2H, m), 7,05 (3H, s), 7,35 (4H, s).

15 De la misma forma, se obtienen los siguientes compuestos:

ácido D(-)- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)-  
1,4-ciclohexadienilacético

ácido (D)- $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilami-  
no)-1,4-ciclohexadienilacético

20 ácido D(-)- $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilami-  
no)-1,4-ciclohexadienilacético.

(2) A una suspensión de 0,45 g del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-me-  
til-2,3-dioxo-1-piperazincarbonilamino)-1,4-ciclohexadienil-  
acético antes mencionado en 15 ml de cloruro de metileno  
25 anhidro se añaden 0,24 ml de N-metilmorfolina agitando para

1 formar una solución. Después de enfriar la solución a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añaden gota  
a gota a la misma 3 ml de una solución en cloruro de metileno anhidro de  
0,24g de clorocarbonato de etilo y la mezcla resultante se hace reaccionar  
5 a dicha temperatura durante 90 minutos para formar el anhidro mixto del  
ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-1,4-ciclohexadi-  
enilacético. Posteriormente el líquido reaccionante se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$  y gra-  
dualmente se añaden gota a gota al mismo 5 ml de una solución en cloruro de  
metileno de 0,70 g de la sal de trietilamina del ácido 6-amino-  
penicilánico y 0,31 ml de trietilamina. La mezcla resultante  
10 se deja reaccionar a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante una hora, entre  $-20^{\circ}$  y  
 $0^{\circ}\text{C}$  durante otra hora y entre 0 y  $5^{\circ}\text{C}$  durante otra hora.  
Después el líquido de reacción se libera del disolvente por  
destilación a presión reducida. El residuo se disuelve en  
10 ml de agua y después se lava con 10 ml de acetato de etilo.  
15 De nuevo se añaden 15 ml de acetato de etilo a la capa  
acuosa y luego se ajusta a pH 2,0 por adición de HCl 2N  
enfriando con hielo. Posteriormente se separa la capa de  
acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato  
magnésico anhidro y se libera del disolvente por destilación  
20 a presión reducida para obtener 0,74 g de cristales blancos  
de ácido 6-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-  
amino)-1,4-ciclohexadienilacetamido] penicilánico, p.f.  $84$ -  
 $87^{\circ}\text{C}$  (desc.), rendimiento: 87 %. La estructura de este com-  
puesto fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

25

EJEMPLO 4

1  
5  
10  
15  
(1) A una solución de 2,2 g de ácido DL- $\alpha$ -amino-2-tienilacético en 14 ml. de una solución de hidróxido sódico 1N se añaden a 0°C 2,2 g de trietilamina. A la mezcla resultante se añaden poco a poco, a la misma temperatura, 3,6 g de cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo. Posteriormente la mezcla se hace reaccionar a 0°C durante 30 minutos y después a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la reacción, el líquido se ajusta a pH 1,0 por adición de ácido clorhídrico diluido para depositar cristales. Los cristales depositados se recogen por filtración, se lavan con agua y luego se secan para obtener 3,5 g de ácido DL- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)-2-tienilacético, p.f. 214-215°C (desc.), rendimiento: 80,5 %.

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1710, 1680-1660.

En la forma descrita se obtienen los siguientes compuestos:

20 ácido DL- $\alpha$ -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético

ácido DL- $\alpha$ -(4-n-propil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético

25 ácido DL- $\alpha$ -(4-n-butil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tienilacético.

(2) A una solución de 3,5 g del ácido DL- $\alpha$ -(4-metil-

1 2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)-2-tienilacético antes  
mencionado en 100 ml de acetona se añade gota a gota una  
solución de 1,86 g de la sal sódica del ácido 2-etilhexá-  
noico en 50 ml de acetona, con lo que se depositan unos cris-  
5 tales. Los cristales depositados se recogen por filtración  
y después se lavan con acetona para obtener 3,5 g de sal  
sódica del ácido DL- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxi-  
nilamino)-2-tienilacético, p.f. 175-176°C (desc.).

10 (3) A una suspensión de 3,3 g de la sal sódica antes  
mencionada del ácido DL- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-  
carboxilamino)-2-tienilacético en 50 ml de cloruro de me-  
tileno se añaden 30 mg de N-metilmorfolina y la mezcla re-  
sultante se enfría después entre -20 y -15°C. A la mezcla  
resultante se añade gota a gota una solución de 1,3 g de  
15 clorocarbonato de etilo en 20 ml de cloruro de metileno,  
durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita a dicha  
temperatura durante 90 minutos para formar el anhídrido mixto de ácido  
DL- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazincarboxilamino)-2-tienilacético. Posteri-  
ormente, a la mezcla de -50 a -40°C, se añade durante un periodo de 20 mi-  
20 nutos una solución de 3,3 g de la sal de trietilamina del ácido 6-amino-  
penicilánico en 50 ml de cloruro de metileno y la mezcla resultante se hace  
reaccionar con agitación entre -40 y -30°C durante 30 minutos, entre -30 y -20°C  
durante 30 minutos y después entre -20 y 0°C durante 30 mi-  
25 nutos. Después de la reacción, el disolvente se separa por  
destilación a presión reducida y el residuo se disuelve en

1            agua. La solución acuosa resultante se ajusta a pH 2,0  
por adición de ácido clorhídrico diluído mientras se enfría  
con hielo para depositar cristales. Los cristales deposi-  
tados se recogen por filtración, se lavan suficientemente  
5            con agua y después se secan para obtener 4,1 g de ácido  
6-(DL- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-2-tie-  
nilacetamido)penicilánico, p.f. 185°C (desc.), rendimiento:  
80,5 %.

10            La estructura de este compuesto fué confirmada por  
espectroscopía IR y RMN.

#### EJEMPLO 5

(1) A una solución de 28,2 g de la sal sódica de  
D(-)- $\alpha$ -fenilglicina en 150 ml de agua se añaden 200 ml de  
acetato de etilo y 18,2 g de trietilamina y la mezcla resul-  
15            tante se enfría a 0°C. A esta mezcla se añaden 34,3 g de  
cloruro de 4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilo durante  
un periodo de 15 minutos y la mezcla se hace reaccionar a  
5-10°C durante 15 minutos. Después se separa la capa acuosa  
y se ajusta a pH 0,5 por adición de ácido clorhídrico 2N,  
20            enfriando con hielo, para depositar cristales. Los crista-  
les depositados se recogen por filtración y después se secan  
para obtener 42 g de cristales blancos de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-  
dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético.

(2) A una suspensión de 0,31 g del ácido D(-)- $\alpha$ -(4-  
25            metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético obte-  
nido en el párrafo (1) anterior en 15 ml de cloruro de metilen

1 anhidro se añaden 0,11 g de N-metilmorfolina, agitando para  
formar una solución que después se enfría a  $-20^{\circ}\text{C}$ . A esta  
solución se añaden 3 ml de una solución en cloruro de meti-  
leno anhidro de 0,13 g de clorocarbonato de etilo y la mez-  
5 cla resultante se hace reaccionar entre  $-10$  y  $20^{\circ}\text{C}$  durante  
60 minutos para formar un anhídrido mixto. Al anhídrido ácido  
así formado se agrega gota a gota una solución formada por  
adición de 0,50 ml de trietilamina a una suspensión en 5 ml  
de metanol de 0,41 g de ácido 7-amino-3-[2-(5-metil-1,3,4-  
10 tiadiazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico. Después de  
la adición, la mezcla resultante se hace reaccionar entre  
 $-50$  y  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos, entre  $-30$  y  $-20^{\circ}\text{C}$  durante  
30 minutos, entre  $-20$  y  $0^{\circ}\text{C}$  durante 60 minutos y después a  
la temperatura ambiente durante 30 minutos. Después el líqui-  
15 do de reacción se concentra a presión reducida y el concentra-  
do se disuelve en 10 ml de agua, se lava con 5 ml de acetato  
de etilo, se añaden de nuevo 15 ml de acetato de etilo y lue-  
go se ajusta a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 2M  
mientras se enfría con hielo. Posteriormente se separa por  
20 filtración la materia insoluble y la capa de acetato de eti-  
lo se separa, se lava sucesivamente con agua y una solución  
saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico  
y después se libera del disolvente por destilación a presión  
reducida para dar 0,58 g de cristales de color amarillo pá-  
25 lido de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino-car-

1 bonilamino)fenilacetamido]-3-[2-(5-metil-1,3,4-tiadiazolil)-  
tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. 160<sup>o</sup>C (desc.), ren-  
dimiento: 91 %.

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

RMN ( $d_6$ -DMSO) valores  $\tau$ : 0,2 (1H, d), 0,6 (1H, d),  
2,60 (5H, s), 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 (2H, 2H, s ancho), 7,0  
(3H, s), 7,30 (3H, s).

10 Se repite la operación anterior a excepción de que el  
ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazino carbonilamino)fe-  
nilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de  
fórmula (I) indicados en la Tabla II, para obtener los res-  
pectivos compuestos de la invención descritos en dicha Ta-  
15 bla II. La estructura de cada compuesto de fórmula II  
fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

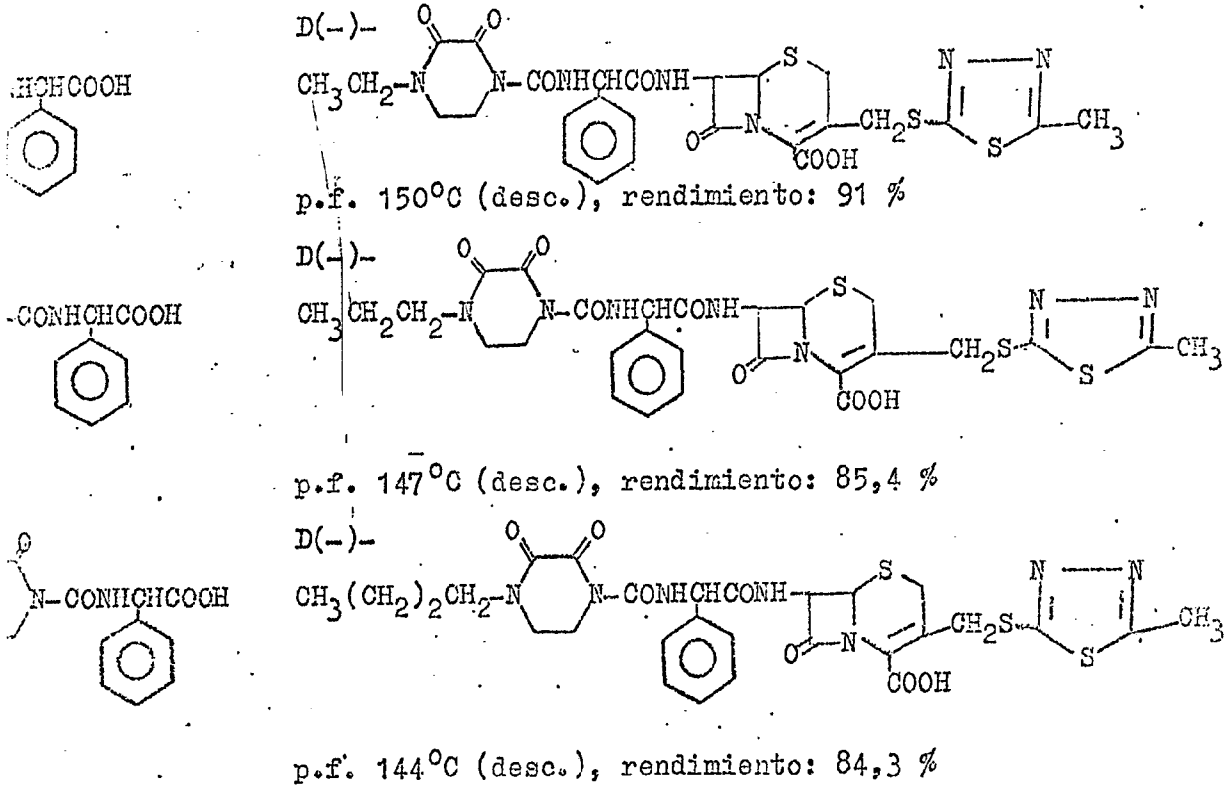
20

25

TABLA II

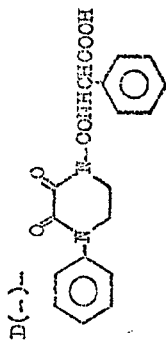
Formula (I)

Compuesto de la invención

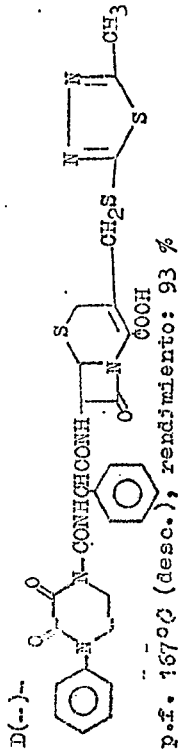


1

TABLE II (continuación)



5



p.f. 157°C (desc.), rendimiento: 93 %

10

15

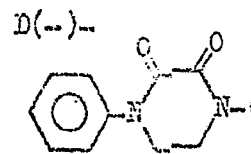
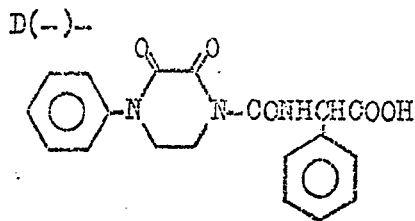
20

25

1

TABLA II (co:

5



p.f. 167°C (de:

10

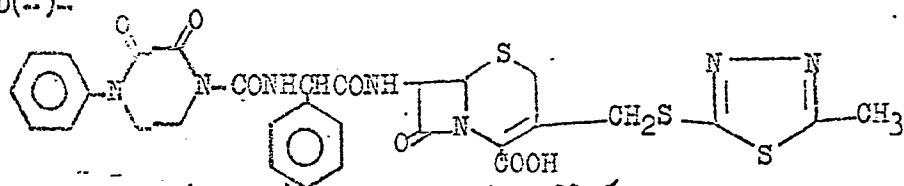
15

20

25

TABLA II (continuación)

D(--)-



p.f. 167°C (desc.), rendimiento: 93 %

EJEMPLO 6

Empleando 0,3 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético y 0,33 g de ácido 7-amino-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, se repite la operación del Ejemplo 5 para obtener 0,5 g de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-[5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico, p.f. 161-163° C (desc.), rendimiento: 76 %.

IR (Nujol)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1775 (lactama), 1720-1660. (-CON $\angle$ , -COOH).

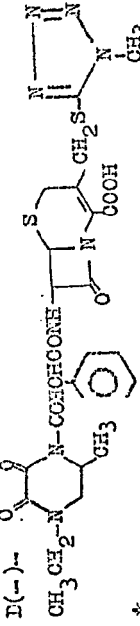
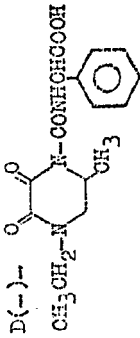
RMN ( $d_6$ -DMSO) valores  $\tau$ : 0,02 (1H, d), 0,34 (1H, d), 2,48 (5H, s), 4,17 (1H, q), 4,26 (1H, d), 4,92 (1H, d), 5,66 (2H, s), 6,01 (5H, s), 6,35 (4H, s), 7,0 (3H, s).

Se repite la operación anterior a excepción de que el ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético se sustituye por cada uno de los compuestos de fórmula (I) indicados en la Tabla III para obtener los respectivos compuestos de fórmula (II) descritos en dicha Tabla III. La estructura de cada compuesto de fórmula (II) fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

1

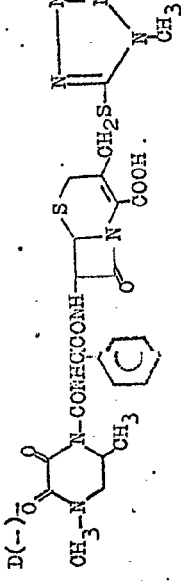
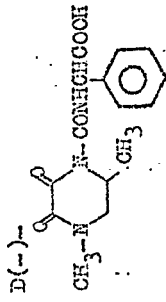
TABLA III

Comuesto de fórmula (I)

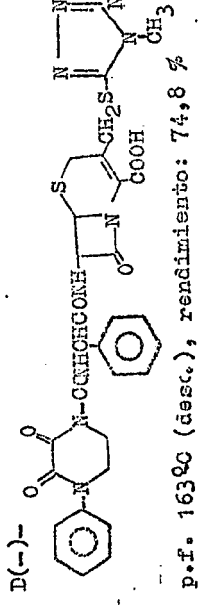
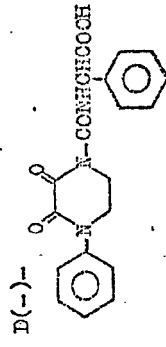


Comuesto de la invención

\* p.f. 170°C (desc), rendimiento 63,6 %



\* p.f. 173°C (desc), rendimiento: 68 %



\* p.f. 163°C (desc.), rendimiento: 74,8 %

\* El metanol empleado en el Ejemplo 5, se sustituye por cloruro de metileno anhidro.

1

5

10

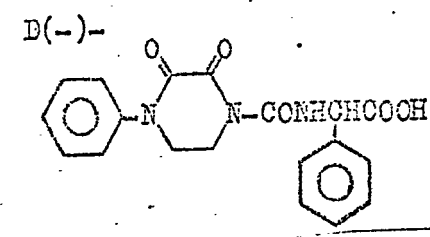
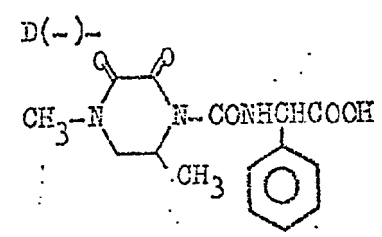
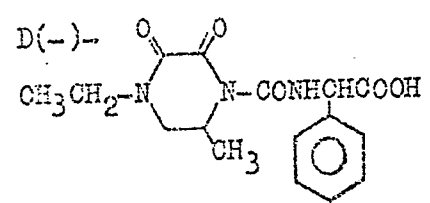
15

20

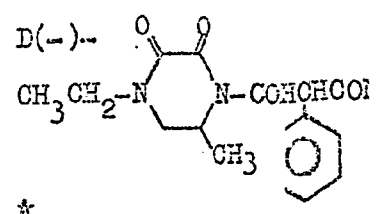
25

TABLA III

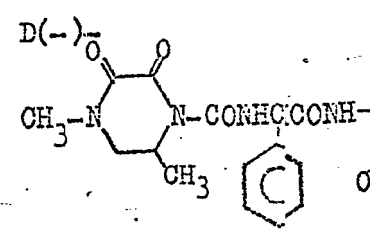
Compuesto de fórmula (I)



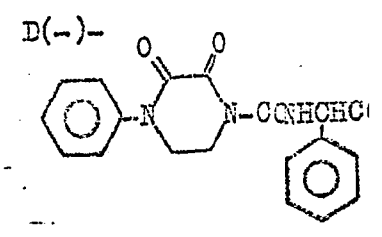
Compuesto



\*  
p.f. 170°C (desc), re



p.f. 173°C (desc), re

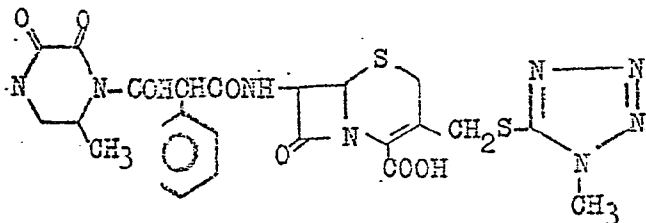


p.f. 163°C (desc.), r

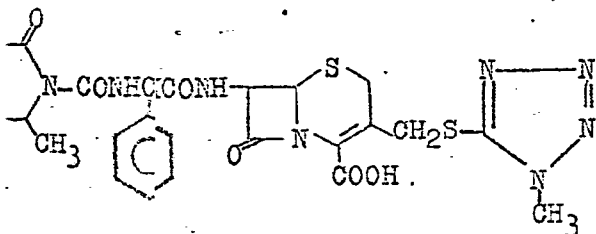
\* El metanol empleado en el Ejemplo 5 se sustituye p

A III

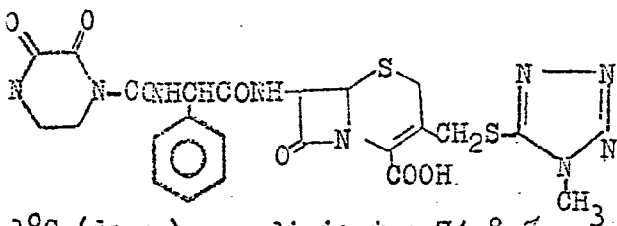
Compuesto de la invención



0°C (desc), rendimiento 63,6 %



3°C (desc.), rendimiento: 68 %



3°C (desc.), rendimiento: 74,8 %

se sustituye por cloruro de metileno anhidro.

EJEMPLO 7

1 Empleado 0,31 g de ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacético y 0,39 g de ácido  
7-amino-3-[2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil]- $\Delta^3$ -cefem-  
5 4-carboxílico, se repite la operación del Ejemplo 5 a excep-  
ción de que el metanol se sustituye por cloruro de metile-  
no anhidro para obtener 0,43 g de ácido 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-me-  
til-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)fenilacetamido]-3-  
2-(1-metil-1,3,4-triazolil)tiometil - $\Delta^3$ -cefem-4-carboxíli-  
10 có, rendimiento: 70 %.

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

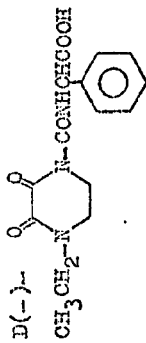
Se repite la operación anterior a excepción de que  
el ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilami-  
15 no)fenilacético se sustituye por cada uno de los compuestos  
de fórmula (I) indicados en la Tabla IV para obtener los  
respectivos compuestos de fórmula II descritos en dicha  
Tabla IV. La estructura de cada compuesto de fórmula (II)  
20 fué confirmada por espectroscopía IR y RMN.

25

1

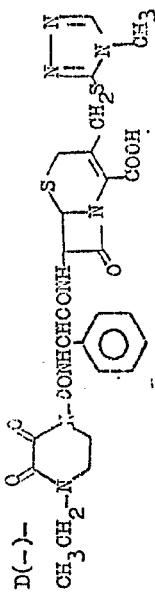
TABLA IV

Compuesto de fórmula (I)

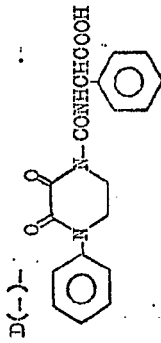


5

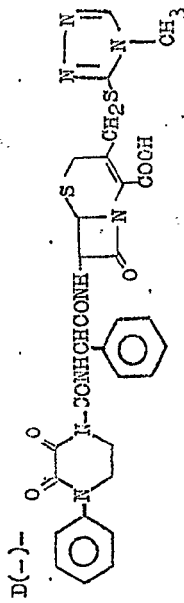
Compuesto de la invención



p.f. 147°C (desec.), rendimiento: 68,5 %



10



p.f. 158°C (desec.), rendimiento: 74,5 %

15

20

25

1

5

10

15

20

25

Compuesto de fórmula (I)

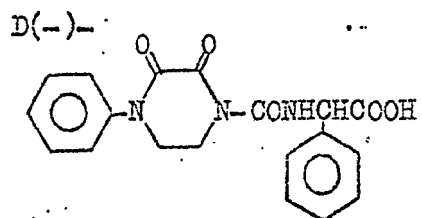
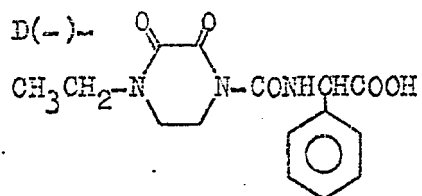
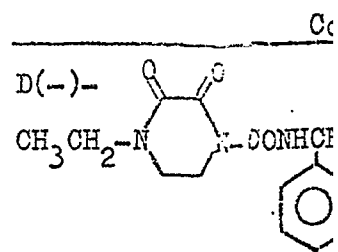
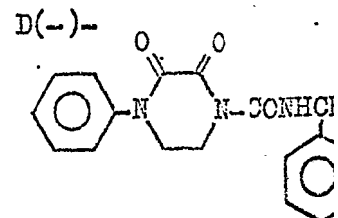


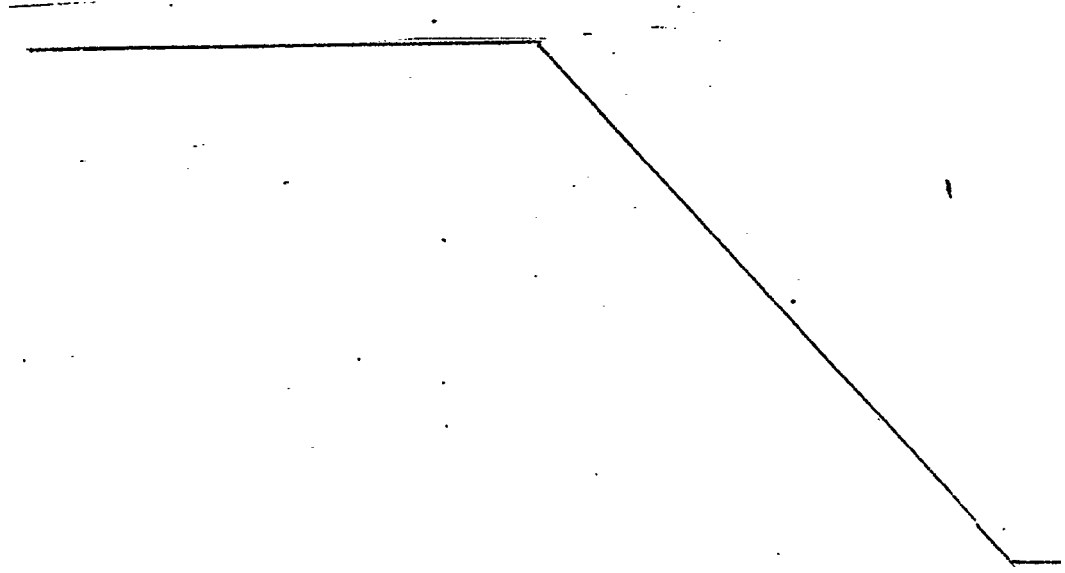
TABLA IV



p.f. 147°C (desc.),

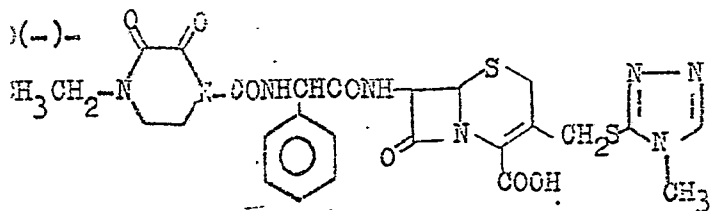


p.f. 158°C (desc.),

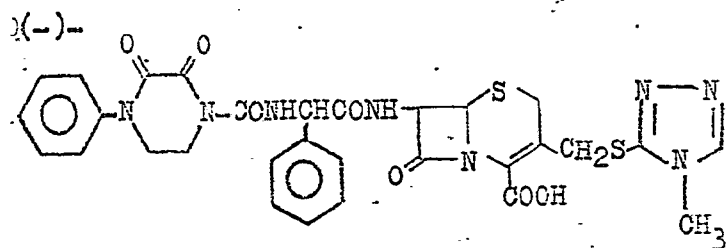


BIA IV

Compuesto de la invención



p.f. 147°C (desc.), rendimiento: 68,5 %



p.f. 158°C (desc.), rendimiento: 74,5 %

1

EJEMPLO 8

De la misma forma que en el Ejemplo 7, se obtiene ácido 7-{D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonil-amino)-p-hidroxifenilacetamido}-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico a partir de ácido 7-amino-3-{5-(1-metil-1,2,3,4-tetrazolil)tiometil}- $\Delta^3$ -cefem-4-carboxílico y ácido D(-)- $\alpha$ -(4-metil-2,3-dioxo-1-piperazinocarbonilamino)-p-hidroxifenilacético, p.f. (desc.) 147-9°C; rendimiento: 62,0 %.

5

10

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :  $\nu_{\text{C=O}}$  1765 (lactama), 1720-1660

(-CON<, -COOH).

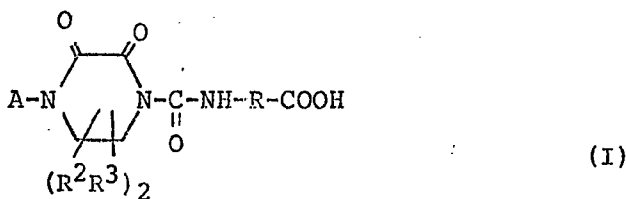
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un nuevo derivado de aminoácidos de fórmula general (I), una sal del mismo y un derivado reactivo en el grupo carboxilo del mismo:

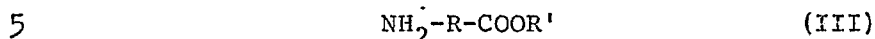
20



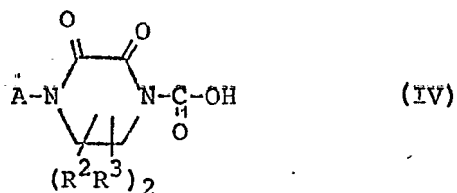
25

donde R representa un resto de aminoácido;  $R^2$  y  $R^3$  están unidos al mismo átomo de carbono, pueden ser iguales o diferentes y representan individualmente un átomo de hidrógeno

1 o un grupo alquilo y A representa un grupo alquilo, alque-  
nilo, arilo o aralquilo, sustituido o no sustituido; cuyo  
procedimiento consiste en hacer reaccionar una aminoácido  
representado por la fórmula general (III):



donde R' representa un átomo de hidrógeno o un catión for-  
mador de sal y R es el definido anteriormente, con un de-  
rivado reactivo en el grupo carboxilo de un ácido 2,3-dio-  
xopiperazinocarboxílico representado por la fórmula gene-  
ral (IV):



15 donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y A son los definidos anteriormente, en disol-  
ventes inertes y en presencia o ausencia de una base, a  
una temperatura comprendida entre -30° y +40°C y después,  
si se desea, convertir el producto obtenido en una sal del  
20 mismo o en un derivado reactivo en el grupo carboxilo del  
mismo.

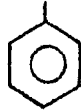
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
A es un grupo etilo.

25 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
la reacción se lleva a cabo después de la adición de un

1 agente sililante o de un agente fosforilante al compuesto de fórmula (III).

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 3, donde R es  $-CH-$ ; A es un grupo etilo; y  $R^2$  y  $R^3$  son átomos

5



de hidrógeno.

5. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 3, donde R es  $-CH-$ ; A es un grupo etilo; y  $R^2$  y  $R^3$  son átomos

10



de hidrógeno.

15

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN NUEVO DERIVADO DE AMINOACIDOS.

20

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

25

Madrid, 15 de Diciembre 1.976  
BERNARDO UNGRIA

