

431943



PATENTE DE INVENCION

Ref. SG. 4340/4403/Div.

Int. Cl. C 07 D
-----------------

## Memoria Descriptiva

sobre:

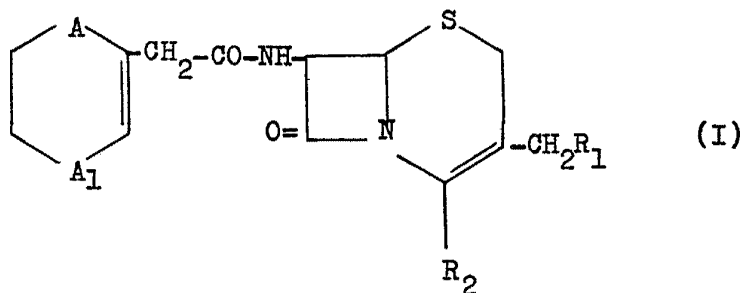
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINA.

=====

*Solicitante:* RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

=====

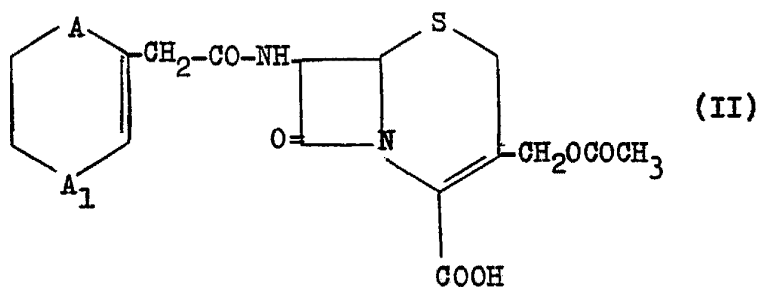
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la cefalosporina de fórmula general:



y de sus sales.

En la fórmula general (I), uno de los símbolos A y A<sub>1</sub> representa un átomo de oxígeno o de azufre y el otro representa un átomo de azufre; el símbolo R<sub>1</sub> representa un radical (metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tio ó (metil-1-tetrazol-1,2,3,4 il-5)tio y el símbolo R<sub>2</sub> representa un radical carboxi o bien R<sub>1</sub> representa un radical piridinio y R<sub>2</sub> representa el ión carboxilato.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden prepararse respectivamente por acción de la metil-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina, de la metil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina ó de la piridina sobre un producto de fórmula general



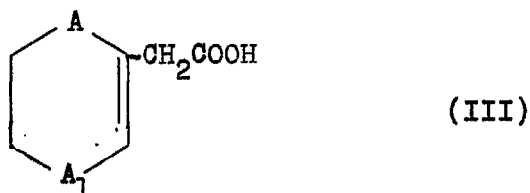
en la que A y A<sub>1</sub> se definen como antes.

La reacción se efectúa generalmente por calentamien-

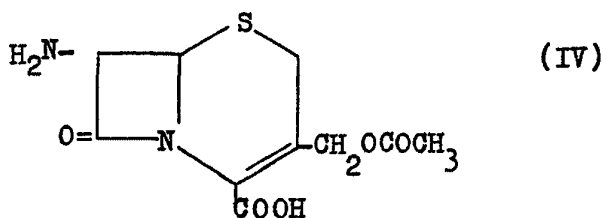


to en medio acuoso alcalino a una temperatura entre 40 y 80° C y, eventualmente, más particularmente cuando R<sub>1</sub> representa un radical piridinio, en presencia de un activador tal como un yoduro o un sulfocianuro alcalino.

5 Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción del ácido de fórmula general:



10 en la que A y A<sub>1</sub> se definen como antes, ó un derivado de éste ácido, tal como el halogenuro, el anhídrido o un anhídrido mixto, sobre una cefalosporina de fórmula:



15 Cuando se utiliza el ácido de fórmula general (III), es preferible proteger previamente la función ácido del producto de fórmula general (IV) por un agrupamiento fácilmente eliminable, tal como el radical terciobutilo. Generalmente, se efectúa la condensación en un disolvente orgánico tal como la dimetilformamida, en presencia de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida, a una temperatura com-



prendida entre 0 y 40°C, luego se elimina el grupo protector de la función ácido, mediante, por ejemplo, corte en medio ácido.

5 Cuando se utiliza el ácido de fórmula general (III) bajo forma de un halogenuro, de anhídrido, o de un anhídrido mixto, la protección de la función ácido del producto de fórmula general (IV) no es necesaria. Generalmente se efectúa la condensación en un disolvente orgánico tal como el cloroformo en presencia de un aceptor de ácido tal como una base orgánica nitrogenada como la piridina o la trietilamina o en un medio hidroorgánico en presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato sódico.

10 El producto de fórmula general (IV) es el radical amino-7 cefalosporánico (ó 7-ACA) que puede obtenerse, por ejemplo, según el procedimiento que es objeto de la patente belga 615.955 ó de la americana 3.239.394.

15 El ácido de fórmula general (III) puede obtenerse por saponificación del éster metílico o etílico correspondiente.

20 El éster metílico o etílico del ácido de fórmula general (III) para el que A representa un átomo de oxígeno o de azufre y A<sub>1</sub> representa un átomo de azufre puede obtenerse por acción del  $\gamma$ -bromoacetilacetato de metilo ó de etilo sobre el mercapto-2 etanol o el etanoditiol, según el caso.

25 El éster metílico o etílico del ácido de fórmula general (III) para el que A representa un átomo de azufre y A<sub>1</sub> representa un átomo de oxígeno, puede obtenerse por acción del bromo-3 formil-3 propionato de metilo ó de etilo sobre el mercapto-2 etanol.

30 Los nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención, pueden ser eventualmente purificados por métodos físicos tales como la cromatografía o la cristalización o por métodos químicos tales como formación de un éster,



purificación de éste último y saponificación.

Los productos de fórmula general (I) en la que  $R_2$  representa un radical carboxi, pueden transformarse en sales metálicas ó en sales de adición con las bases nitrogenadas según los métodos conocidos. Estas sales pueden obtenerse por acción de una base alcalina o alcalinotérrea, del amoniaco o de una amina sobre un producto de fórmula general (I) en un disolvente apropiado tal como un alcohol, un éter, una cetona ó el agua, ó por reacción de intercambio con una sal de un ácido orgánico. La sal formada precipita, después de la concentración eventual de su solución, y se separa por filtración o decantación.

Los nuevos derivados de la cefalosporina de fórmula general (I) presentan propiedades antibacterianas particularmente interesantes. Manifiestan una notable actividad in vitro e in vivo sobre los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

In vitro, los productos se muestran activos a concentraciones comprendidas entre 0,01 y  $50 \mu/cm^3$  sobre cepas de estafilococos sensibles a la penicilina G (Staphylococcus aureus 209 R, Staphylococcus aureus Smith) y a concentraciones comprendidas entre 0,1 y  $50 \mu g/cm^3$  sobre cepas de estafilococos resistentes a la penicilina G (Staphylococcus aureus MB 9) ó sobre Escherichia coli cepa Monod.

In vivo, los productos se muestran activos sobre las infecciones experimentales del ratón en Staphylococcus aureus Smith (sensible a la penicilina G) en dosis comprendidas entre 0,1 y 10 mg/kg. por día por vía oral, y a dosis comprendidas entre 0,01 y 10 mg/kg. por día por vía subcutánea, a Staphylococcus aureus MB 9 (resistente a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 10 y 300 mg/kg. por vía subcutánea, ó a Escherichia coli a dosis comprendidas entre 1 y 100 mg/kg. por vía oral por día.

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo,



muestran como puede ponerse en práctica la invención.

EJEMPLO 1

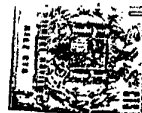
Se disuelven 10 g. de sal sódica del ácido acetoxi-  
metil-3 carboxi-2  $\left[ \text{dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2} \right]$  acetamido-7  
5 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo  $\left[ 4.2.0 \right]$  octeno-2 en 200 cm<sup>3</sup> de agua  
destilada. Se añaden a esta solución 2,25 g. de bicarbonato  
sódico, luego 3,54 g. de metil-2 tioxo-5 tiadiazol-1,3,4 ina  
y se calienta bajo agitación a 60°C durante 16 horas. Después  
de enfriar, el medio reaccional se lava por 200 cm<sup>3</sup> de acetato  
10 de etilo. Se lleva el pH del medio a 6,5 por adición de ácido  
clorhídrico 4 N, luego se lava nuevamente por 200 cm<sup>3</sup> de ace-  
tato de etilo. Se acidifica a pH 2 por adición de ácido clor-  
hídrico 4 N en presencia de 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Des-  
pués de decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces  
15 la fase acuosa con un total de 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo.  
Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan tres veces con un  
total de 500 cm<sup>3</sup> de agua, se secan sobre sulfato sódico, se  
tratan con negro decolorante, se filtran y luego se concen-  
tran a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio).  
20 El residuo sólido obtenido vuelve a tomarse por 200 cm<sup>3</sup> de  
óxido de isopropilo, se separa por filtración, luego se seca  
bajo presión reducida (2 mm. de mercurio).

Se obtienen así 6 g. de carboxi-2  $\left[ \text{dihidro-5,6-} \right]$   
ditiina-1,4 il-2) acetamido-7  $\left[ \text{metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2} \right]$   
25 tiometil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo  $\left[ 4.2.0 \right]$  octeno-2, fun-  
dente a 170°C.

$$\left[ \alpha \right]_D^{20} = - 70^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida}).$$

La metil-2 tioxo-5 tiadiazol-1,3,4 ina de origen,  
puede prepararse según la patente americana 3.073.731.

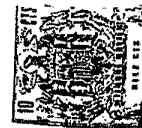
La sal sódica del ácido acetoximetil-3 carboxi-2



[(dihidro-5,6 ditiina- 11-2) acetamido]-7 oxo-8 tia-5 biciclo-  
[4.2.0]octeno-2 puede prepararse de la manera siguiente:

5 A una solución de 11 g. de ácido (dihidro-5,6 diti-  
ina-1,4 11-2) acético en 250 cm<sup>3</sup> de benceno, se añaden 14,9 g.  
de cloruro de tionilo y 3 gotas de dimetilformamida gaseoso y  
se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). En dos veces se añaden 75 cm<sup>3</sup> de benceno y se concentra  
en seco bajo presión reducida (20 mm. de mercurio) para elimi-  
nar el cloruro de tionilo residual.

10 Se disuelve el residuo en 100 cm<sup>3</sup> de cloroformo y,  
en 1 hora y manteniendo la temperatura a 0°C, se añade la so-  
lución obtenida a una solución de 17 g. de ácido amino-7 ce-  
falosporánico y de 12,75 g. de trietilamina en 250 cm<sup>3</sup> de clo-  
roformo. Se deja dos horas a una temperatura próxima a 20°C,  
15 luego se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm.  
de mercurio). Se vuelve a tomar el residuo en 300 cm<sup>3</sup> de agua,  
se añaden 50 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de bicarbona-  
to sódico y 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se agita la mezcla ,  
luego se filtra sobre "supercel". La fase orgánica se separa  
y elimina. A la fase acuosa se añaden nuevamente 300 cm<sup>3</sup> de  
20 acetato de etilo, luego se acidifica bajo agitación hasta pH  
1,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se separa la fase  
orgánica y se extrae la fase acuosa tres veces con 600 cm<sup>3</sup> de  
acetato de etilo en total. Se reúnen los extractos orgánicos,  
25 se les seca sobre sulfato sódico y se les trata con negro de-  
colorante. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20  
mm. de mercurio) y se obtienen 23,6 g. de un residuo que vuel-  
ve a tomarse en 1,5 litros de acetato de etilo. Se añaden  
83 cm<sup>3</sup> de una solución 0,6 N de etil-2 hexanoato sódico en  
30 butanol-1; precipita un producto. Se agita una hora, se separa



el sólido por filtración, se le lava con 100 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y se le seca bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 17,1 g. de sal de sodio del acetoximetil-3 carboxi-2 [(dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetamido]-7-7-oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo-[4.2.0] octeno-2.

$[\alpha]_D^{20} = + 110^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ;  $[\alpha]_{436}^{20} = + 226^{\circ} \pm 3^{\circ}$  (c = 1, agua).

El ácido (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acético de origen, se prepara del modo siguiente:

A una solución de 121,3 g. de (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetato de etilo en 800 cm<sup>3</sup> de etanol, se añaden 71,4 cm<sup>3</sup> de lejía de sosa 10 N. La mezcla reaccional se calienta durante 3 horas a unos 50° C. Después de la evaporación del disolvente bajo presión reducida (25 mm. de mercurio), el residuo se disuelve en 500 cm<sup>3</sup> de agua destilada. La solución acuosa alcalina se lava dos veces con 100 cm<sup>3</sup> en total de éter, se trata con 0,2 g. de negro decolorante, se filtra, luego se acidifica por un exceso de ácido clorhídrico (d = 1,19). El aceite que rebosa se extrae tres veces con 450 cm<sup>3</sup> en total de éter. Las soluciones etéreas reunidas se lavan tres veces con 300 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se secan sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. Se disuelve el residuo (102,2 g.) en 150 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo hirviendo, luego se añaden 50 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo (40 - 60°C). Después de 3 horas a 2°C los cristales aparecidos se separan por filtración, se lavan dos veces con 60 cm<sup>3</sup> en total de óxido de isopropilo helado y se secan bajo presión reducida (25 mm. de mercurio). Se obtienen



82,2 g. de ácido (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acético que funde a 82°C.

El (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetato de etilo, se prepara de la siguiente forma:

5 A una solución de 68 g. de etilato sódico en 700 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro, se añade hacia 10°C, en 15 minutos, una solución de 94 g. de etanoditiol en 300 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro, luego se añade hacia 45 - 50°C en 30 minutos, 209 g. de  $\gamma$ -bromoacetilacetato de etilo. La mezcla reaccional se agita durante 2,5 horas a una temperatura próxima a 10 25°C. Después de filtrar, el disolvente se evapora hacia 70°C bajo presión reducida (25 mm. de mercurio). El residuo se disuelve en 1.000 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro; después de filtrar y tras la adición de 2 g. de ácido paratoluenosulfónico 15 monohidratado, la mezcla reaccional se calienta al reflujo hasta deshidratación completa; (el agua formada se separa en un aparato Dean - Stark). Después de enfriar, la solución toluénica se lava dos veces por 200 cm<sup>3</sup> en total de una solución acuosa a 5 % de bicarbonato sódico, dos veces 20 por 400 cm<sup>3</sup> en total de agua destilada, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora bajo presión reducida (25 mm. de mercurio). El residuo (197,5 g.) se destila. Se obtienen 100,7 g. de (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetato de etilo (P.E.<sub>0,1</sub> = 125 - 128°C).

25 El  $\gamma$ -bromoacetilacetato de etilo puede prepararse según A. Burger y G. E. Ulliyot, J. Org. Chem. 12, 346 (1.947).



EJEMPLO 2

A 250 cm<sup>3</sup> de una solución tampón a pH 6,4 se añaden 16,4 g. de acetoximetil-3 carboxi-2 [(dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]octeno-2, 3,75 g. de bicarbonato sódico y 5,05 g. de metil-1-tioxo-5-tetrazol-1,2,3,4-ina y se calienta la solución obtenida durante 6 horas a 60° C. Después de enfriar, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de bicarbonato sódico y se lava con 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, luego se trata la fase acuosa con negro decolorante y se lleva ésta a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 250 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se separa el acetato de etilo por decantación y se lava la fase acuosa por 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro decolorante y se filtran.

Para purificar el derivado de la cefalosporina, se añaden a esta solución 8,4 g. de difenildiazometano y se deja la mezcla bajo agitación a una temperatura de unos 20° C durante 16 horas. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio) y el residuo (18,8 g.) se cromatografía sobre 200 g. de gel de sílice, eluyéndose una mezcla acetato de etilo - ciclohexano (50 - 50 en volúmenes). Por evaporación del disolvente se obtienen 7,6 g. de [(dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetamido]-7-difenilmetoxicarbonil-2 [(metil-1-tetrazol-1,2,3,4 il-5) tiometil]-3-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]octeno-2 bajo forma de una laca. El éster difenilmetílico (7,5 g.) se disuelve en 25 cm<sup>3</sup> de anisol y 20 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoracético, y se deja a 20° C aproximadamente durante 15 minutos bajo agitación. Se concentra en seco bajo presión reducida (1 mm. de mercurio), luego se añaden



den 20 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y una solución saturada de bi  
carbonato sódico hasta pH 8. La fase acuosa se separa por de  
cantación, se lava por 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, se trata  
con negro decolorante, se filtra y se acidifica a pH 2 por -  
5 adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 400 cm<sup>3</sup> de  
acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato só-  
dico, se filtra y se concentra a sequedad bajo presión redu-  
cida (20 mm. de mercurio). Se obtienen 4,5 g. de carboxi-2 -  
10 [ (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetamido ]-7 [ (metil-1 te  
trazol-1,2,3,4 il-5) tiometil ]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo  
[ 4.2.0 ] octeno-2.

La metil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina ha sido -  
preparada según R. Stolle y Fr. Henke-Stark, J. Prakt, Chem.,  
124, 261 (1.930).

### EJEMPLO 3

15 A 45,2 g. de sal de sodio de acetoximetil-3 carbo  
xi-2 [ (dihidro-5,6 ditiina-1,4 il-2) acetamido ]-7 oxo-8 -  
tia-5 aza-1 biciclo [ 4.2.0 ] octeno-2 y 194 g. de tiociana  
20 to de potasio, se añaden 47 cm<sup>3</sup> de agua y 16,1 cm<sup>3</sup> de piridi  
na. Después de agitar, se obtiene un medio siruposo (de con-  
sistencia de jarabe) homogéneo cuyo pH se ajusta a 6,5 por -  
adición de ácido fosfórico concentrado. Se calienta a 60° C  
durante 5 horas. Después de enfriar, se diluye la mezcla --  
reaccional por un litro de agua destilada y se lava tres ve-  
ces por 800 cm<sup>3</sup> de cloroformo, en total. Se eliminan las úl-  
25 timas trazas de cloroformo en la fase acuosa por destilación  
bajo presión reducida (20 mm. de mercurio), luego se trata -  
con negro decolorante, se filtra por "supercel" y se enfría  
en un baño de hielo - agua. Se acidifica a pH = 2 por adi-



ción de ácido clorhídrico 4 N, manteniendo la temperatura -  
por debajo de 5° C. Precipita un producto. Se agita durante  
una hora continuando el enfriamiento en una mezcla hielo -  
- agua, luego se lava dos veces por decantación con un litro  
5 de agua helada. Se aísla el precipitado por filtración y se  
le lava tres veces por un total de 2 litros de agua helada.  
El sólido obtenido se pone en suspensión en 120 cm<sup>3</sup> de agua  
y se añaden 120 cm<sup>3</sup> de una solución al 25 % de "Amberlite LA  
2" en la metilisobutilcetona. Se agita hasta disolución to-  
10 tal del sólido, luego se decanta la fase orgánica, que se -  
elimina. Se extrae la fase acuosa dos veces por un total de  
240 cm<sup>3</sup> de solución al 25 % de "Amberlite LA 2" en la metil-  
isobutilcetona, luego por 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y, fi-  
nalmente, tres veces por un total de 300 cm<sup>3</sup> de éter anesté-  
15 sico. Se evapora el agua bajo presión reducida (20 mm. de -  
mercurio) a 40° C. Se obtiene un aceite que se tritura en 800  
cm<sup>3</sup> de acetona. El sólido aparecido se aísla por filtración,  
se lava tres veces por un total de 300 cm<sup>3</sup> de acetona, luego  
se seca bajo presión reducida (0,5 mm. de mercurio). Se ob-  
20 tienen así 8,3 g. de carboxilato-2 [ (dihidro-5,6 ditina-1,4  
il-2) acetamido ]-7 oxo-8 (piridinio-1 metil)-3 tia-5 aza-1  
biciclo [ 4.2.0 ] octeno-2.  
[  $\alpha$  ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 67,8° ± 1,3° (c = 1, agua).

EJEMPLO 4.

25 Se disuelven 14 g. de sal sódica del ácido acetoxi  
metil-3 carboxi-2 [ (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetami-  
do ]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [ 4.2.0 ] octeno-2 en 350 -  
cm<sup>3</sup> de agua destilada. Se añade a esa solución 2,69 g. de bi  
carbonato sódico, luego 4,65 g. de metil-2 tioxo-5 tiadiazol-

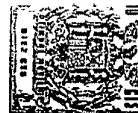


-1,3,4 ina y se calienta bajo agitación a 60° C durante 6 ho-  
ras. Después de enfriar, se lava el medio reaccional por dos  
veces 150 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, luego se acidifica a pH 2  
por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 350 cm<sup>3</sup>  
5 de acetato de etilo. Después de decantación de la fase orgá-  
nica, se extrae dos veces la fase acuosa con un total de 150  
cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen,  
se lavan seis veces con 600 cm<sup>3</sup> de agua en total, se secan -  
sobre sulfato de sodio, se tratan con negro decolorante, se  
10 filtran y luego se concentran a sequedad bajo presión reduci-  
da (20 mm. de mercurio) hasta un volumen final de 80 cm<sup>3</sup>. -  
Después de 30 minutos a 2° C se separa por filtración el com-  
puesto sólido formado, luego se le lava dos veces por 10 cm<sup>3</sup>  
de acetato de etilo y, finalmente, por 100 cm<sup>3</sup> de óxido de -  
15 isopropilo. Después de secar bajo presión reducida (0,5 mm.  
de mercurio), se obtienen 7,5 g. de carboxi-2 [ (dihidro-5,6  
oxatiina-1,4 il-2) acetamido ]-7 [ (metil-5 tiadiazol-1,3,4  
il-2) tiometil ]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octe-  
no-2.

20  $[\alpha]_D^{20} = -90,7^\circ \pm 1,5^\circ$  (c = 1, dimetilformamida).

La sal de sodio del acetoximetil-3 carboxi-2 [ (di-  
hidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido ]-7 oxo-8 tia-5 aza-1  
biciclo [4.2.0] octeno-2 se prepara del modo siguiente:

A una solución de 70 g. de acetoximetil-3 carboxi-2  
25 [ (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido ]-7 oxo-8 tia-5  
aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 2.000 cm<sup>3</sup> de acetato de  
etilo, se añaden 325 cm<sup>3</sup> de una solución 0,6 N de etil-2 he-  
xanoato de sodio en el butanol-1; precipita un producto. Se  
agita una hora, luego se separa el sólido por filtración, Se  
30 le lava tres veces con un total de 900 cm<sup>3</sup> de acetato de eti-



lo, luego tres veces con un total de 750 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y se seca bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 53,8 g. de sal de sodio del acetoximetil-3 carboxi-2 [(dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-7 oxo-8

5 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 122,1^{\circ} \pm 1,8^{\circ} \quad (c = 0,96 ; \text{agua}).$$

El ácido acetoximetil-3 carboxi-2 [(dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 de partida puede prepararse de la manera siguiente:

10 A una solución de 8,3 g. de ácido (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acético en 50 cm<sup>3</sup> de éter anestésico anhidro, se añaden 12,4 g. de cloruro de tionilo y 5 gotas de dimetilformamida. Se calienta el reflujo hasta el fin del desprendimiento gaseoso y se concentra a sequedad bajo presión reducida

15 da (20 mm. de mercurio). Por tres veces, se añaden 70 cm<sup>3</sup> de benceno y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio) para eliminar el cloruro de tionilo residual.

Se disuelve el residuo en 80 cm<sup>3</sup> de cloroformo; la solución obtenida se añade en una hora y manteniendo la temperatura a - 10°C a una solución de 14,3 g. de ácido amino-

20 -7 cefalosporánico y de 10,6 g. de trietilamina en 220 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Se deja durante 15 horas a una temperatura de unos 4°C, luego se concentra en seco bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se vuelve a tomar el residuo en 300 cm<sup>3</sup>

25 de agua, se añaden 50 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo; se agita esta mezcla, luego se filtra sobre "supercel". La fase orgánica se separa y elimina. A la fase acuosa se añaden 400 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, luego se acidifica bajo agitación hasta

30 pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se agita la mezcla,



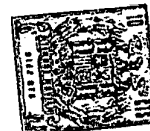
luego se filtra sobre "supercel" y, finalmente, se aísla la fase orgánica por decantación. Se lavan los extractos orgánicos cuatro veces con 250 cm<sup>3</sup> de agua, se les seca sobre sulfato sódico y se les trata con negro decolorante. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio) y se obtienen 14,8 g. de un residuo que vuelve a tomarse por 50 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Después de 30 minutos a 22°C, el sólido precipitado se aísla por filtración, se lava dos veces por 15 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo, luego dos veces por 15 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y se seca bajo presión reducida (0,5 mm. de mercurio). Se obtienen así 6,4 g. de acetoximetil-3 carboxi-2 [dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2, fundente con descomposición a 190/191°C.

$$[\alpha]_D^{20} = + 67,82 \pm 1,52 \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida}).$$

El ácido (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acético de origen puede prepararse de la forma siguiente:

A una solución de 20 g. de (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetato de etilo en 55 cm<sup>3</sup> de etanol, se añade una solución de 5 g. de sosa en 30 cm<sup>3</sup> de agua. La mezcla reaccional se calienta una hora a 50°C, luego se deja que baje a 20°C aproximadamente y se añaden 100 cm<sup>3</sup> de etanol. Después de una hora a 22°C, los cristales aparecidos se separan por filtración y se lavan 2 veces por 25 cm<sup>3</sup> de etanol. El compuesto cristallino obtenido se seca bajo presión reducida sobre potasa (0,5 mm. de mercurio). Se obtienen así 15,2 g. de sal sódica del ácido (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acético fundente a 248°C.

La sal de sodio obtenida se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de agua destilada; se acidifica por adición de ácido clorhídrico



4 N, luego se extrae dos veces por 150 cm<sup>3</sup> de éter anestésico. Se reúnen los extractos eterados, luego se lava dos veces con 100 cm<sup>3</sup> de agua. Se seca sobre sulfato de sodio y se trata con negro decolorante. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 13 g. de ácido (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acético bajo forma aceitosa.

El (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetato de etilo, puede prepararse del modo siguiente:

A una solución etanólica de etilato sódico (obtenida haciendo reaccionar 17,2 g. de sodio sobre 570 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro), se añaden a unos 10°C y en una hora, una solución de 58,5 g. de mercapto-2 etanol en 220 cm<sup>3</sup> de etanol anhidro. Después de haber llevado la mezcla reacciona a 45/50°C, se añaden en 45 minutos 157 g. de  $\gamma$ -bromoacetilacetato de etilo, luego la mezcla reaccional se agita durante 2 horas a una temperatura de unos 25°C. Después de filtrar, el disolvente se evapora hacia 50°C bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). El residuo se disuelve en 1.000 cm<sup>3</sup> de tolueno anhidro; se filtra nuevamente, luego se añaden 1,5 g. de ácido paratoluenosulfónico monohidratado. Se calienta la mezcla reaccional al reflujo hasta la completa deshidratación (el agua formada se separa en un aparato Dean - Stark), luego se destila 200 cm<sup>3</sup> de tolueno. Después de enfriar, se filtra la solución toluénica, se lava dos veces por 200 cm<sup>3</sup> de una solución saturada de bicarbonato sódico, luego por dos veces 200 cm<sup>3</sup> de agua; se seca sobre sulfato de sodio y se trata con negro decolorante, se filtra y se evapora bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtiene un residuo (131,9 g.) que se cromatografía sobre 550 g. de alúmina. Se eluye con 2,5 litros de una mezcla acetato de etilo - ciclohexano



(1 - 19 en volúmenes) y se concentran los eluados a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 75,7 g. de (dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetato de etilo, bajo forma de aceite.

5

EJEMPLO 5

Se disuelven 14 g. de sal de sodio del ácido acetoximetil-3 carboxi-2 [(dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 350 cm<sup>3</sup> de una solución tampón pH = 6,2 compuesta de 47,1 g. de fosfato monopotásico, 80,9 cm<sup>3</sup> de sosa N y agua. Se añaden a esta solución 2.69 g. de bicarbonato sódico, luego 3,7 g. de metil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4-ina y se calienta bajo agitación a 60°C durante 6 horas. Después de enfriar, el medio reaccional se lava con dos veces 150 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se acidifica a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 350 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Después de decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con un total de 150 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan siete veces con 700 cm<sup>3</sup> de agua en total, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro decolorante, se filtran y luego se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm. de mercurio) hasta obtener un volumen final de 120 cm<sup>3</sup>. Se añaden entonces, bajo agitación 120 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo; después de la precipitación, se agita una hora, luego se separa el sólido por filtración. Se le lava dos veces con un total de 100 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo, luego se seca bajo presión reducida (20 mm. de mercurio). Se obtienen así 4,5 g. de carboxi-2 [(dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-7 [(metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 con

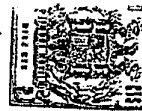
10

15

20

25

30



alrededor de un 10 % de acetato de etilo.

Se obtiene sal de sodio del carboxi-2 [(dihidro-5,6 oxatiina-1,4 il-2) acetamido]-7 [(metil-1 tetrazol-1, 2,3,4 il-5) tiometil]-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 disolviendo el ácido correspondiente en una solución acuosa 0,1 N de bicarbonato de sodio y liofilizando.

5

$$[\alpha]_D^{20} = + 34,9^{\circ} \pm 0,9^{\circ} (c = 0,87, \text{ agua}).$$

N O T A

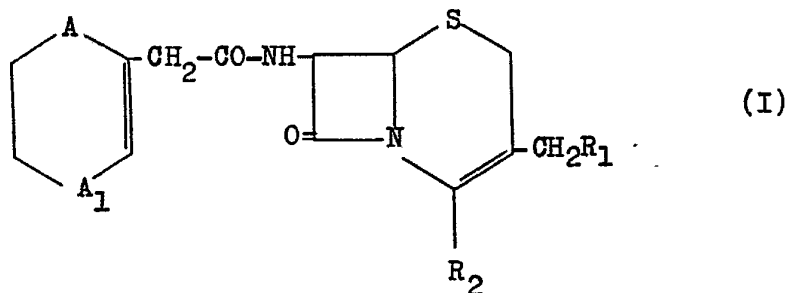
10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas en Francia con los números y fechas siguientes: 73.40431 de 14 de noviembre de 1.973 y 74.14436 de 25 de abril de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE CEFALOSPORINA; caracterizándose por lo siguiente:

15

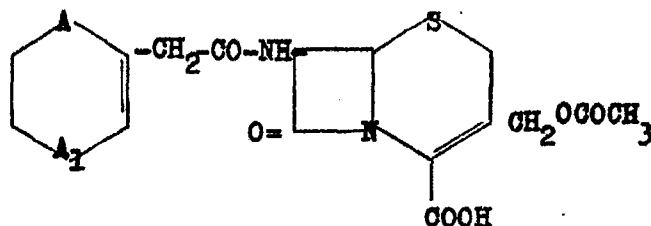
20

1.- Procedimiento para preparar derivados de cefalosporina, de fórmula general:



76

5 en la que uno de los símbolos A y A<sub>1</sub> representa un átomo de  
oxígeno ó de azufre y el otro representa un átomo de azufre,  
el símbolo R<sub>1</sub> representa un radical (metil-5 tiadiazol-1,3,4  
11-2) tio ó (metil-1 tetrazol-1,2,3,4 11-5)tio y el símbolo  
R<sub>2</sub> representa un radical carboxi ó bien el símbolo R<sub>1</sub> repre-  
senta un radical piridinio y el símbolo R<sub>2</sub> representa el ión  
carboxilato, así como sus sales metálicas y sus sales de adi-  
ción con las bases nitrogenadas cuando R<sub>2</sub> es el radical carbo-  
xi; caracterizado porque se hace reaccionar respectivamente  
10 la metil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina ó la piridina sobre  
un producto de fórmula general:



20 en la que A y A<sub>1</sub> se definen como antes, y luego, cuando R<sub>2</sub>  
representa el radical carboxi, se transforma eventualmente  
el producto obtenido en una sal metálica ó en una sal de adi-  
ción con una base nitrogenada.

25 2. Procedimiento para preparar derivados de cefalos-  
porina, tal y como queda sustancialmente descrito en la pre-  
sente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara

Madrid, 26 JUL. 1976

RHONE-POULENC, S.A.

GOMEZ ACEBS Y MODEL  
a. p. Firmador: L. Gaeta Fernández

