

3
PATENTE DE INVENCION

SC 4424/4520/4521.

439055

Int. Cl.: C07D/A61M

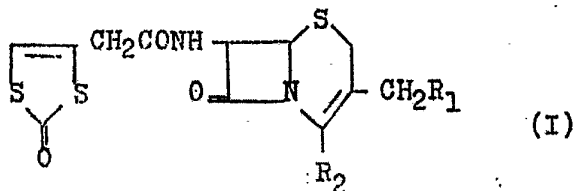
Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA CEFALOSPORINA.-

Solicitante: RHONE-POULENC INDUSTRIES, entidad francesa, residente en 22, Avenue Montaigne, 75008 PARIS, Francia.-

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



y sus sales.

En la fórmula general (I), el símbolo R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical acetoxi, un radical amido o un resto heterocíclico o heterocíclicarbonílico elegido de entre los radicales:

5.

-(tiadiazol-1,3,4 il-2)tio eventualmente sustituido por un radical alquilo, alquiloilo, alquiltio, alquilsulfonilo, amino o acetilamino,

10.

-(tetrazol-1,2,3,4 il-5)tio eventualmente sustituido en posición 1 por un radical alquilo, hidroxialquilo, fenilo o hidroxifenilo, o en posición 2 por un radical alquilo o hidroxialquilo,

-(triazol,1,2,4 il-3)tio,

-(metil-4 tiazol-1,3 il-2)tio,

15.

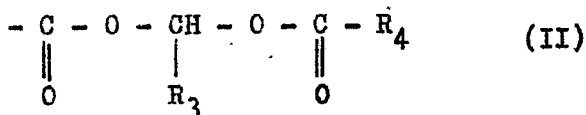
-(metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)tio y

(tiadiazol-1,2,3 il-4)carboniltio,

entendiéndose que los radicales o porciones alquilos pueden ser rectas o ramificadas y que contienen de 1 a 4 átomos de carbono,

20.

y el símbolo R_2 representa un radical carboxi o un radical de fórmula general:



25.

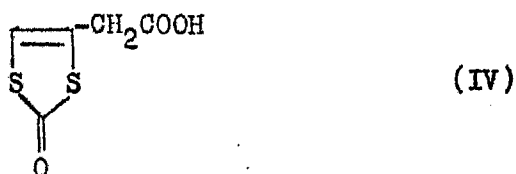
en la que R_3 representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada y R_4 representa un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono de cadena recta o ramificada o ciclohexilo, el radical:

30.

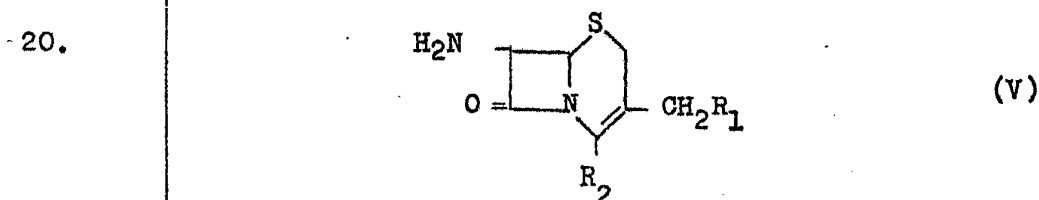


5. es un radical fácilmente eliminable por vía enzimática, o bien R_1 representa el radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato.

10. Según la invención, los nuevos productos de fórmula general (I) pueden obtenerse por acción del ácido (di-
tiol-1,3 ona-2 il-4)acético de fórmula:



15. o de un derivado de este ácido tal como el halogenuro, el anhídrido o un anhídrido mixto, sobre una cefalosporina de fórmula general:



25. en la que R_1 y R_2 se definen como precedentemente.

30. Cuando se utiliza el ácido de fórmula (IV) y cuando R_2 representa un radical carboxi, es preferible proteger previamente la función ácido del producto de fórmula general (V) por un agrupamiento fácilmente eliminable, tal como el radical terciobutilo. Generalmente se

5. 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 comprendida entre 0 y 40°C, a continuación se elimina el grupo protector de la función ácida, por ejemplo, por rotura en medio ácido.

10. Cuando se utiliza el ácido de fórmula (IV) en forma de un halogenuro, del anhídrido o de un anhídrido mixto, la protección de la función ácido del producto de fórmula general (V) no es indispensable. Sin embargo, es posible utilizar un producto de fórmula general (V) cuya función ácido haya sido previamente protegida por un agrupamiento fácilmente eliminable, tal como el radical tricloro-2,2,2 etilo que se elimina a continuación por zinc en ácido acético.

15. 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 trietilamina o en un medio hidroorgánico en presencia de un agente alcalino de condensación tal como el bicarbonato sódico, y a continuación, eventualmente, se elimina el radical protector de la función ácido.

20.

25. Cuando en la fórmula general (V) R_2 representa el radical de fórmula general (II) tal como el definido precedentemente, se efectúa, generalmente, la condensación en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida en presencia de un agente de condensación tal como la dicitclohexilcarbodiimida a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C.

30. El producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno y R_2 el radical carboxi es

5. el ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico (ó 7-ADCA) que puede obtenerse bien a partir de una penicilina, por ejemplo, según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 747.382, bien por desacetoxilación de un producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa un radical acetoxi y R_2 el radical carboxi, por ejemplo, según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 779.034.

10. el producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa un radical acetoxi y R_2 es el radical carboxi, es el ácido amino-7 cefalosporánico (ó 7-ACA) que puede obtenerse, por ejemplo, según el procedimiento que constituye el objeto de la patente belga 615.955 o de la patente americana 3.239.394.

15. Los productos de fórmula general (V) en la que R_1 se define como precedentemente pero con la excepción de que representa un átomo de hidrógeno o el radical acetoxi, y, simultáneamente, el símbolo R_2 representa un radical carboxi, o bien R_1 representa un radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato, pueden obtenerse respectivamente por acción del azoturo sódico, una tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina, eventualmente sustituida por un radical alquilo, alquiloalquilo, alquiltío, alquilsulfonilo, amino o acetilamino, una tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina, eventualmente sustituida en posición 1 por un radical alquilo, hidroxialquilo, fenilo o hidroxifenilo, o en posición 2 por un radical alquilo o hidroxialquilo, la tioxo-3 triazol-1,2,4 ina, la metil-4 tioxo-2 tiazol-1,3 ina, la metil-3 tioxo-5 tiadiazol-1,2,4 ina, el ácido (tiadiazol-1,2,3 il-4) tiocarboxílico o la piridina (los radicales y porciones alquilos son

20.

25.

30.

rectos o ramificados y contienen de 1 a 4 átomos de carbono), sobre un producto de fórmula general (V) en la que R_1 representa el radical acetoxi y R_2 representa el radical carboxi.

5. Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento en medio acuoso a una temperatura comprendida entre 40 y 80°C y, preferentemente, en presencia de un activador tal como un ioduro o un sulfocianuro alcalino.

10. Los productos de fórmula general (V) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical acetoxi, un radical azido o un resto heterocicliltío o heterociclicarboniltío elegido de entre los radicales (tiadiazol-1,3,4 il-2)tío, eventualmente sustituido por un radical alquilo, alquilo, alquiltío, alquilsulfonio, amino o acetilamino, (tetrazol-1,2,3,4 il-5)tío, eventualmente sustituido en posición 1 por un radical alquilo, hidroxialquilo, fenilo o hidroxifenilo, o en posición 2 por un radical alquilo o hidroxialquilo, (triazol-1,2,4 il-3)tío, (metil-4 triazol-1,3 il-2)tío, (metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)tío y (tiadiazol-1, 2,3 il-4)carboniltío, los radicales y porciones alquilo pueden ser rectos o ramificados y contienen de 1 a 4 átomos de carbono, y el símbolo R_2 representa un radical de fórmula general (II) en la que R_3 y R_4 se definen como precedentemente, pueden prepararse a partir de un producto de fórmula general (V) en la que R_1 se define como anteriormente, R_2 representa un radical carboxi, por cualquier método en sí conocido para preparar un éster a partir de un ácido sin tocar el resto de la molécula.

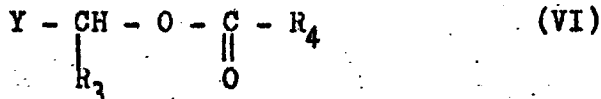
20. Generalmente, se hace reaccionar una sal alcalina o una sal de amina terciaria de un producto de fórmula gene-

25.

30.

ral (V) en la que R_1 se define como anteriormente y R_2 representa el radical carboxi, sobre un halogenuro de fórmula general:

5.



10.

en la que R_3 y R_4 se definen como precedentemente e Y representa un átomo de halógeno, en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida y a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

15.

El ácido de fórmula (IV) puede obtenerse por acción de un alquixantato potásico o sódico sobre un γ -halogenoacetato de alquilo seguido de la ciclación en medio ácido del alquiloxitiocarbonyl-4 oxo-3 butirato de alquilo obtenido.

20.

La tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina y las tioxo-2 alquilo-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden obtenerse según el método descrito en la patente japonesa 72 07371.

25.

Las tioxo-2 alquilo-5 tiadiazol-1,3,4 inas y tioxo-2 alquilo-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden obtenerse según el método descrito por K. RUPENACHT, Helv. Chim. Acta, 55, 1178 (1972).

30.

Las tioxo-2 alquilsulfonyl-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden obtenerse por acción del pentasulfuro de fósforo sobre una oxo-2 alquilsulfonyl-5 tiadiazol-1,3,4 ina. Generalmente, se opera bajo atmósfera de nitrógeno en un disolvente tal como el xileno, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Las oxo-2 alquilsulfonyl-5 tiadiazol-1,3,4 inas

pueden obtenerse por oxidación de oxo-2 alquiltio-5 tiadiazol-1,3,4 inas. La reacción se efectúa generalmente en presencia de agua oxigenada en ácido acético a una temperatura próxima a 20°C.

5. Las oxo-2 alquiltio-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden prepararse según el método descrito por K. RUFENACHT, Helv. Chim. Acta, 55 1184 (1972).

10. La amino-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina puede prepararse según el método descrito por J. SANDSTROM, Acta Chem. Scand., 15, 1295 (1961).

La acetilamino-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina puede obtenerse según el método descrito en la patente americana 2.937.162.

15. La tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina puede prepararse según el método descrito por M. FREUND et Coll., Chem. Ber., 34, 3110 (1901).

20. Las tioxo-5 alquil-1 tetrazol-1,2,3,4 inas, la tioxo-5 fenil-1 tetrazol-1,2,3,4 ina y las tioxo-5 hidroxifenil-1 tetrazol-1,2,3,4 inas pueden obtenerse según los métodos descritos por R. STOLLE et coll. J. Prakt. Chem., 124, 261 (1930) y R.E. ORTH, J. Pharm. Sci., 52 (9), 909 (1963).

25. Las tioxo-5- hidroxialquil-1 tetrazol-1,2,3,4 inas pueden obtenerse por adición de azoturo sódico sobre un (isotiocianatoalquiloxi)-2 tetrahidropirano. Generalmente, se opera en un disolvente orgánico tal como el etanol, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

30. Los (isotiocianatoalquiloxi)-2 tetrahidropiranos pueden obtenerse haciendo reaccionar el sulfuro de carbono sobre un (aminoalquiloxi)-2 tetrahidropirano en medio alca-

lino. La reacción se efectúa generalmente en presencia de aosa, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

Los (aminouiquiloxi)-2 tetrahidropirron pueden obtenerse según el método descrito por V.H. MADDOX, J. Med. Chem., 8, 230 (1965).

5.

Las tioxo-5 alquil-2 tetrazol-1,2,3,4, inas y las tioxo-2 hidroxialquil-2 tetrazol-1,2,3,4 inas pueden obtenerse haciendo reaccionar el bromuro de aluminio sobre un benciltio-5 alquil-2 tetrazol o un benciltio-5 hidroxialquil-2 tetrazol. Se opera generalmente en un disolvente orgánico tal como el clorobenceno a una temperatura próxima a 0°C.

10.

Los benciltio-5 alquil-2 tetrazoles y los benciltio-5 hidroxialquil-2 tetrazoles pueden obtenerse por alquilación del benciltio-5 tetrazol. La reacción se efectúa generalmente por acción de un halogenuro de alquilo o de una halohidrina en medio acuoso o en un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional, o en el caso de que el radical alquilo presente un radical metilo, por acción del diazometano en un disolvente tal como el éster etílico operando a una temperatura comprendida entre 0 y 10°C.

15.

20.

La tioxo-3 triazol-1,2,4 ina puede prepararse según el método descrito en Org. Syn., 40, 99.

25.

La metil-4 tioxo-2 tiazol-1,3 ina puede prepararse según el método descrito por T.G. LEVI, Gazz. Chim. Ital., 61, 719 (1931).

La metil-3 tioxo-5 tiadiazol-1,2,4 ina puede prepararse según el método descrito en la patente belga 772 417.

30.

El ácido (tiadiazol-1,2,3 il-4) tiocarboílico puede prepararse según el método descrito en la patente france-

sa 2.181.762.

Los nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención pueden purificarse eventualmente por métodos físicos tales como la cromatografía o la cristalización.

5.

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

10.

15.

Los nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención presentan propiedades antibacterianas particularmente interesantes. Manifiestan una actividad notable in vitro e in vivo sobre los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

20.

In vitro, los productos se han mostrado activos a concentraciones comprendidas entre 0,001 y $20 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre cepas de stafilococos sensibles a la penicilina G (Staphylococcus aureus 209P, Staphylococcus aureus Smith) o que resisten a la penicilina G (Staphylococcus aureus MB 9), a concentraciones comprendidas entre 0,1 y $60 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Escherichia coli cepa Monod, y a concentraciones comprendidas entre 0,5 y $150 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ sobre Klebsiella pneumoniae.

25.

30.

In vivo, los productos se han mostrado activos

5. sobre las infecciones experimentales del ratón con *Staphylococcus aureus* Smith (sensible a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 0,01 y 10 mg/kg por día, por vía oral o subcutánea, con *Staphylococcus aureus* MB 9 (que resisten a la penicilina G) a dosis comprendidas entre 5 y 100 mg/kg por vía sub-cutánea, con *Escherichia coli* a dosis comprendidas entre 0,5 y 50 mg/kg por día, por vía sub-cutánea, o comprendidas entre 1 y 250 mg/kg por día, por vía oral, o con *Klebsiella pneumoniae* a dosis comprendidas entre 100 y 500 mg/kg por día, por vía sub-cutánea.

10. Son particularmente interesantes los productos de fórmula general (I) en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical acetoxi, un radical azido o un resto heterocíclico o heterocíclicocarbonílico elegido de entre los radicales (tiadiazol-1,3,4 il-2)tío, eventualmente sustituido por un radical alquilo que contenga 1 ó 2 átomos de carbono, metoxi, metiltío, metilsulfonilo, amino o acetilamino, (tetrazol-1,2,3,4 il-5)tío, eventualmente sustituido en posición 1 por un radical alquilo que contenga de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo, cuya parte alquilo contenga 1 ó 2 átomos de carbono o fenilo, o en posición 2 por un radical metilo, (triazol-1,2,4 il-3)tío, (metil-4 tiadiazol-1,3 il-2)tío, (metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)tío y (tiadiazol-1,2,3 il-4)carboniltío; y el símbolo R_2 representa un radical carboxi o pivaloiloximetoxicarbonilo, o bien R_1 representa un radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato.
- 15.
- 20.
- 25.

Son más especialmente activos los productos siguientes:

- el [(metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2,
5. -el [(hidroxi-2 etil)-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5]tiometil]-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2,
- el [(amino-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2,
10. -el [(metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]- pivaloiloxi-metoxicarbonil-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2,
- el [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2,
15. -el (piridinio-1 metil)-3 carboxilato-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2, y presentan un interés muy particular.

20. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran cómo la invención puede ponerse en práctica.

Ejemplo 1

25. A una solución de 7,04 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético en 120 cm³ de dimetilformamida se añaden 13,12 g de acetoxi-3 amino-7 terciobutoxi-carbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.]octeno-2 y 8,96 g de dicitclohexilcarbodiimida. Se deja en contacto durante dos horas bajo agitación a una temperatura próxima a 20°C y, a continuación, se separa el sólido obtenido por filtración. Se recoge el filtrado con 400 cm³ de acetato de etilo, se lava dos veces
30. por 600 cm³ de agua destilada, a continuación por 250 cm³

5. de una solución saturada de bicarbonato sódico, por 500 cm³ de ácido clorhídrico 0,5 N y, finalmente, por 500 cm³ de agua destilada. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se trata con negro decolorante y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 18,6 g de acetoximetil-3 terciobutoxicarbonil-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]octeno-2 en forma amorfa.

10. Se disuelven 18,5 g de acetoximetil-3 terciobutoxicarbonil-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]octeno-2 en 150 cm³ de ácido trifluoracético. Se deja en contacto durante 15 minutos a una temperatura próxima a 20°C y, a continuación, se concentra a sequedad bajo presión reducida (1 mm de mercurio).

15. Al residuo, se añaden 150 cm³ de acetato de etilo y, a continuación, se añaden, a la suspensión obtenida, una solución saturada de bicarbonato sódico hasta pH 8. Se decanta la fase acuosa y se la lava con 100 cm³ de acetato de etilo. La solución acuosa se acidifica hasta pH 2 con ácido clor-

20. hídrico 4 N en presencia de 700 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y se filtra. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtie-

25. nen 10,7 g de un residuo que se recrystaliza en 200 cm³ de metanol hirviente. Se obtienen así 7,6 g de acetoximetil-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7-oxo-8-tia-5-aza-1-biciclo [4.2.0]octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 66,9^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

Calc. % C 41,85 H 3,28 N 6,51 O 26,02 S 22,34

30. Encontrado 42,1 3,5 6,3 26,1 21,9

El acetoximetil-3 amino-7 terciobutoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 puede prepararse según R.J. STEDMAN, J. Med. Chem. 9, 444 (1966).

5. El ácido (ditiol-1,3 il-4)acético puede prepararse de la forma siguiente:

10. A 161 g de etoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo se añaden, refrigerando al baño de hielo, 500 cm³ de ácido sulfúrico al 80 % (vol/vol). La temperatura asciende a 45°C y, a continuación, se calienta a 80°C durante 30 minutos. La solución pardo fuerte así obtenida se refrigera y, a continuación se vierte sobre 2,5 litros de agua destilada. La mezcla se calienta durante una hora al reflujo. Se refrigera, se extrae 4 veces con 500 cm³ de acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos por 500 cm³ de agua destilada y se extrae 3 veces con 500 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico. Se reúnen las fracciones básicas, se las lava con 500 cm³ de acetato de etilo y se acidifica la fase acuosa hasta pH 1 con ácido clorhídrico 4 N. Se extrae 3 veces por 500 cm³ de acetato de etilo, se lava la fase orgánica por 500 cm³ de acetato de etilo, se lava sobre sulfato de magnesio, se trata por negro decolorante y se concentra a sequedad el filtrado bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 96 g de un sólido ocre que se recristaliza en 150 cm³ de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (50-50 en volúmenes). Se obtienen así 68,7 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético en forma de cristales blancos que funden a 99°C.

20. El etoxitiocarboniltio-4 oxo-3 butirato de etilo puede prepararse de la forma siguiente:

30. Una suspensión de 160 g de etilxantato de potasio

en 2 litros de etanol se refrigera al baño de hielo. Se añade, en una hora, una solución de 200 g de gamma-brómoacetato de etilo en 500 cm³ de etanol.

5. Se deja en contacto durante 16 horas a una temperatura próxima a 20°C y, a continuación, se filtra la suspensión obtenida, se lava dos veces el precipitado por 100 cm³ de etanol y a continuación se concentra el filtrado a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 260 g de un aceite pardo que se cromatografía sobre 2000 g de gel de sílice. Se eluye con 5 litros de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (5-95 en volúmenes), a continuación, con 10 litros de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (10-90 en volúmenes). Estos eluatos se concentran bajo presión reducida. Se obtienen así 161,2 g de etoxitiocarbonil-4-oxo-3 butirato de etilo en forma de un aceite anaranjado.
- 10.
- 15.

El gamma-bromoacetato de etilo puede prepararse según A.BURGER y G.E. ULLYOT, J.Org.Chem., 12, 346 (1947).

El ácido (ditiol-1,3 on-2 il-4)acético puede prepararse igualmente de la manera siguiente:

20. En un matraz de tres cuellos de 4 l se disuelven 620 g de isopropilxantato de sodio dihidratado en 1500 cm³ de agua destilada. A la solución obtenida se añaden 450 g de gamma-cloroacetato de metilo de forma que la temperatura no sobrepase los 40°C. Se deja a continuación 1 h bajo agitación, se añaden 1500 cm³ de acetato de etilo y se agita durante 5 minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo con 500 cm³ de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reúnen, se lavan por 300 cm³ de una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre 150 g de sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida (15
- 25.
- 30.

mm de mercurio).

5. El residuo (765 g) se añade a 1500 cm³ de ácido sulfúrico al 80 % de forma que la temperatura de la solución no sobrepase los 30°C. La mezcla se deja bajo agitación durante 1 hora, y, a continuación, se diluye por adición de 9300 cm³ de agua destilada y se lleva al reflujo durante 2 horas 1/2. La mezcla reaccional se refrigera y se extrae tres veces por 1000 cm³ de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se reúnen, se lavan con 200 cm³ de agua y se extraen cinco veces por 700 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico.
10. Las fases acuosas se reúnen, se lavan por 500 cm³ de acetato de etilo y a continuación se llevan a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 2500 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae de nuevo por 500 cm³ de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas reunidas se lavan por 200 cm³ de una solución saturada de cloruro sódico, se secan por 500 g de sulfato de magnesio, se filtran en presencia de 50 g de negro decolorante y se concentran bajo presión reducida (15 mm de mercurio). El residuo
15. (386 g) se recristaliza en 1800 cm³ de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (4:5 en volúmenes). Tras secado se obtienen 281 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético en forma de cristales crema que funden a 100°C.
- 20.

Ejemplo 2

25. A una solución de 35,2 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético en 400 cm³ de éster etílico anhídrido, se añade una gota de dimetilformamida. Se refrigera en un baño de hielo y, a continuación, se añade, gota a gota, 34 cm³ de cloruro de oxalilo. Se observa un vivo desprendimiento gaseoso y
30. la mezcla se vuelve límpida. Se deja durante 1 hora 1/2 en

- contacto, se purga con nitrógeno y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a una temperatura próxima a 20°C. Se disuelve el residuo amarillo, parcialmente cristalizado, en 300 cm³ de acetona y se añade esta solución en una hora a una solución mantenida a 2°C de 54,4 g de ácido amino-7 cefalosporánico y de 37 g de bicarbonato sódico en 800 cm³ de agua destilada y 600 cm³ de acetona. Se deja en contacto durante 18 horas a una temperatura comprendida entre 0°C y 10°C y, a continuación, se elimina la acetona bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se lava la solución acuosa por 500 cm³ de acetato de etilo y a continuación se acidifica a pH 2 en presencia de 500 cm³ de acetato de etilo por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se filtran las fases orgánicas y acuosas sobre "supercel", se separa la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa por 250 cm³ de acetato de etilo, se reúnen las fracciones orgánicas y se las lava dos veces por 250 cm³ de agua destilada. Se seca sobre sulfato de magnesio, a continuación se evapora a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo se recristaliza en 180 cm³ de metanol. Se obtienen 32,7 g de acetoximetil-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 69,8^{\circ} \pm 1,3^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

Ejemplo 3

25. A una solución de 23 g de amino-7 metil-3 oxo-8 (tricloro-2,2,2 etoxicarbonil)-2 tia-5 aza-1- biciclo [4.2.0] octeno-2 y de 9,5 cm³ de trietilamina en 300 cm³ de cloroformo, mantenido a -10°C, se añade en una hora una solución de 13,2 g de cloruro de (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetilo en 110 cm³ de cloroformo. Se deja en contacto durante 24 horas a una

- temperatura comprendida entre 0°C y 10°C, a continuación se elimina el cloroformo bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se recoge el residuo por un litro de acetato de etilo y se lava, en primer lugar, por 250 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y, a continuación, por 250 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y, finalmente, dos veces por 250 cm³ de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y se filtra. El filtrado se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) hasta un volumen de 100 cm³ y, a continuación, se añade a un litro de óxido de isopropilo. El producto que precipita se separa por filtración. Se obtienen 27 g de metil-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 (tricloro-2,2,2 etoxicarbonil)-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2.
- Se disuelven 17 g de metil-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 (tricloro-2,2,2 etoxicarbonil)-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 en 120 cm³ de dimetilformamida y 35 cm³ de ácido acético. Se refrigera por un baño de hielo, se añaden 20,8 g de polvo de zinc y se deja agitar 3 horas 1/2. La mezcla reaccionar se filtra, se añaden 400 cm³ de acetato de etilo al filtrado y se lava dos veces con un total de 400 cm³ de agua. La fase orgánica se extrae tres veces por 200 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico. La solución alcalina se acidifica a pH 2,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 400 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con un total de 200 cm³ de acetato de etilo; se reúnen los extractos orgánicos que se lavan dos veces con un total de 200 cm³ de agua, se secan sobre sulfato de magnesio, se tratan con negro decolorante y se filtran. El filtrado se

5. concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo obtenido se recristaliza en 100 cm³ de una mezcla acetona-éter de petróleo. Se obtienen 3,5 g de carboxi-2 metil-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0]octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 131^{\circ} \pm 2^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

Calc. % = C 41,92 H 3,25 N 7,52 O 21,43 S 25,83

Encontrado 42,5 3,5 7,1 22,2 24,7.

10. El cloruro de (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetilo puede obtenerse de la manera siguiente:

15. A una solución de 35,2 g de ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético en 500 cm³ de éter etílico anhidro se añaden 36 g de cloruro de oxalilo. Se produce un ligero desprendimiento de ácido clorhídrico y, a continuación, se añaden tres gotas de dimetilformamida. El desprendimiento gaseoso se vuelve muy rápido y se manifiesta durante 30 minutos. Se añaden de nuevo tres gotas de dimetilformamida y se mantiene 30 minutos bajo agitación. Se deposita un aceite amarillo en el fondo del matraz. Se decanta y se concentra la fase etérea a sequedad bajo presión reducida (300 mm de mercurio y después 15 mm de mercurio). El residuo cristalizado se lava tres veces por 300 cm³ de éter de petróleo (PE = 40-65°C) y los cristales se secan bajo presión reducida (15 mm de mercurio). Se obtienen 34 g de un sólido gris que se recristaliza en 460 cm³ de una mezcla ciclohexano-tolueno (40 : 6 en volúmenes). Se obtienen así 29 g de cloruro de (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetilo en forma de cristales blancos que funden a 65°C.

20. El amino-7 metil-3 oxo-8 (tricloro-2,2,2 etoxicarbonil)-2 tia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0]octeno-2 puede prepararse según R.R. CHAUVETTE et coll., J.Org. Chem. 36, 1259 (1971).

25.

30.

Operando de la misma manera a partir de las materias primeras convenientes, pueden prepararse los productos siguientes:

5. -azidometil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 que funde a 160°C,
- sal sódica del carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2.
10. $[\alpha]_D^{20} = + 26^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
Calc. % = C 35,29 H 2,17 N 10,98 O 15,66 S 31,40
Encontrado 35,3 2,5 10,2 17,6 30,6
- carboxi-2 [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
15. $[\alpha]_D^{20} = - 89,9^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
Calc. % = C 38,24 H 2,80 N 11,15 O 15,91 S 31,90
Encontrado 38,7 2,8 11,0 17,6 31,5
- carboxi-2 [(etil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno que funde a 155°C
20. -carboxi-2 [(metoxi-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 que funde a 208°C
25. -carboxi-2 [(metiltio-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 que funde a 168°C
- sal sódica del carboxi-2 [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
- 30.

- Espectro de resonancia magnética nuclear (D₂O) =
- 6,85 (singlete, 1H)-H del ciclo ditiol; 5,65 y 5,1 (dobletes, 1H)-H del β-lactama; 4,4 (AB, 2H)-CH₂S -; 3,70 (macizo, 4H) -CH₂CO- y protones metilénicos del ciclo dihidrotiagina;
5. 3,55 (singlete, 3H)-CH₃.
 -[(amino-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2.
10. $[\alpha]_D^{20} = -103,5^\circ \pm 1,5$ (c = 1, dimetilformamida)
 Calc. % = C 35,78 H 2,60 N 13,91 O 15,88 S 31,83
 Encontrado 35,53 2,99 13,19 16,05 31,13
 -[(acetilamino-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
15. $[\alpha] = -108,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
 Calc. % = C 37,42 H 2,77 N 12,84 O 17,59 S 29,38
 Encontrado 37,00 2,89 12,74 18,51 28,84
 -carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
20. $[\alpha]_D^{20} = -46^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
 Calc. % = C 35,59 H 2,56 N 17,78 O 16,93 S 27,14
 Encontrado 35,78 2,64 16,72 15,59 27,01
 - sal sódica del [(metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
25. $[\alpha]_D^{20} = +37,2^\circ \pm 1^\circ$ (c 1, agua)
 Calc. % = C 34,22 H 2,87 N 15,96 Na 4,36 S 24,38
 Encontrado 34,8 3,0 15,8 4,25 23,65
30. - sal sódica del carboxi-2 [(metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)

tiometil-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetamido]-7 tia-5
aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = + 34,7^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ (c = 1, agua)}$$

Calcul. % C 36,78 H 2,89 Na 4,40 O 15,31 S 24,54

5. Encontrado 36,7 9,0 5,3 15,0 24,7

-carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(terc.
butil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5) tiometil]-3 tia-5 aza-1 bici-
clo [4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = -64,2^{\circ} \pm 1,2^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

20. Calc. % = C 40,90 H 3,81 N 15,90 O 15,13 S 24,26

Encontrado 41,8 3,7 15,2 15,6 23,9

-carboxi-2 [(hidroxi-2 etil)-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-
3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 bici-
clo [4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = - 72^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

15. Calc. % = C 37,20 H 3,12 N 16,27 O 18,58 S 24,83

Encontrado 36,62 3,04 15,98 17,41 25,27

-carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(fenil-1
tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]
octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = -17,4^{\circ} \pm 0,7^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

20. Calc. % = C 43,79 H 2,94 N 15,32 O 14,58 S 23,37

Encontrado 43,9 3,3 13,9 15,8 23,3

-carboxi-2 [(metil-2 tetrazol-1,2,3,4 il-5)tiometil]-3 oxo-8
25. [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo
[4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = -63,4^{\circ} \pm 1,2^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

Calc. % = C 37,03 H 2,90 N 17,27 O 16,44 S 26,36

Encontrado 37,6 3,4 16,5 16,4 25,9

30. -carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(tria-

zol-1,2,4 il-3)tiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octe-
no-2 que funde a 227°C con descomposición,

-carboxi-2 [(metil-4 tiazol-1,3 il-2)tiometil]-3 oxo-8 [(di-
tiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]
octeno-2

5.

$$[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \pm 4^\circ \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

Calc. % = C 40,70 H 3,01 N 8,98 O 15,95 S 31,96

Encontrado 41,4 3,0 8,1 15,8 30,0

- sal sódica del carboxi-2 [(metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)

10.

tiometil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5
aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = -25^\circ \pm 1^\circ \text{ (c = 1, dimetilsulfoxido)}$$

Calc. % = C 36,63 H 2,50 N 10,68 Na 4,38 S 30,56

Encontrado 36,65 2,5 10,3 4,2 30,5

15.

-carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(tia-
diazol-1,2,3 il-4)carboniltiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo
[4.2.0]octeno-2

$$[\alpha]_D^{20} = -61,5^\circ \pm 1,5^\circ \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$$

Calc. % = C 37,20 H 2,35 N 10,84 C 18,58 S 31,03

20.

Encontrado 37,75 2,55 10,60 18,85 vs 30,50

-carboxilato-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7
(piridinio-1 metil)-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2
que funde a 220°C con descomposición.

N O T A

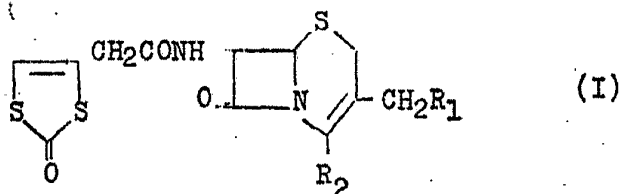
25.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento,
así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-
ceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren
su principio fundamental. También se hace constar que el in-
vento corresponde a dos solicitudes de patentes presentadas

30.

5. con los números y fechas siguientes en Francia: Número 74 22 867 de 1 de julio de 1.974; 75 15 937 de 22 de mayo de 1.975 y Número 75 15 938 de 22 de mayo de 1.975; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE LA CEFALOSPORINA; caracterizándose por lo siguiente:

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



15.

en la que el símbolo R_1 representa un átomo de hidrógeno, un radical acetoxi, un radical azido o un resto heterocíclico o heterocíclicarbonílico elegido de entre los radicales:

20.

-(tiadiazol-1,3,4 il-2)tio eventualmente sustituido por un radical alquilo, alquiloxilo, alquiltio, alquilsulfonilo, amino o acetilamino,

25.

-(tetrazol-1,2,3,4 il-5)tio eventualmente sustituido en posición 1 por un radical alquilo, hidroxialquilo, fenilo o hidroxifenilo, o en posición 2 por un radical alquilo o hidroxialquilo, -(triazol-1,2,4 il-3)tio, -(metil-4 tiazol-1,3 il-2)tio, -(metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)tio y -(tiadiazol-1,2,3 il-4)carboniltio, entendiéndose que los radicales o

30.

porciones alquilos pueden ser rectas o ramificadas y que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, y el símbolo R_2 representa un radical carboxi o un radical de fórmula general:

en la que R_1 y R_2 se definen como precedentemente, a continuación, eventualmente, cuando el símbolo R_2 representa el radical carboxi, se transforma el producto obtenido en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.

5.

2.- Procedimiento para preparar derivados de la cefalosporina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, 5 NOV. 1975

RHONE-POULENC INDUSTRIES.

L. J. REZ ABEDA Y CAÑAS
C/ta. Plaza de la Constitución

