

443492

3. **COPIA**

PATENTE DE INVENCIÓN
SC 4424/4520/4521/Div. 1.

Int. Cl.: C07D//A61K

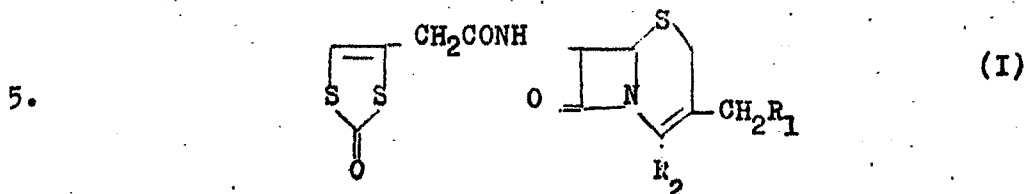
Memoria Descriptiva

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.

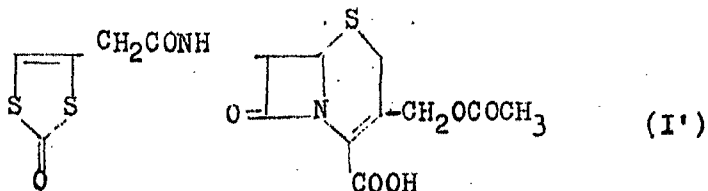
En la fórmula general (I), el símbolo R_1 representa un radical azido o un resto heterocíclico o heterocíclicarbonílico elegido de entre los radicales:

5. -(tiadiazol-1,3,4 il-2)tío eventualmente sustituido por un radical alquilo, alquilo-xilo, alquiltío, alquilsulfonilo, amino o acetilamino,
10. -(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,
15. -(triazol-1,2,4 il-3)tío,
-(metil-4 tiazol-1,3 il-2)tío,
-(metil-3 tiadiazol-1,2,4 il-5)tío y
20. -(tiadiazol-1,2,3 il-4)carboniltío,
entendiéndose que los radicales o 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 bien R_1 representa el radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato.

- Según la invención, los productos de fórmula general (I) pueden prepararse respectivamente por acción del azoturo sódico, de una tióxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina eventualmente sustituida por un radical alquilo, alquilo-xilo, alquiltío, alquilsulfonilo, amino o acetilamino, de una tióxo-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, de la tióxo-3 triazol-1,2,4 ina, de la metil-4 tióxo-2 tiazol-1,3 ina, de la metil-3 tióxo-5 tiadiazol-1,2,4 ina, del ácido (tiadia-
- 25.
 - 30.

zol-1,2,3 il-4)tiocarboxílico o de la piridina, (los radicales y porciones alquilos son rectos o ramificados y contienen de 1 a 4 átomos de carbono), sobre un producto de fórmula general:

5.



10.

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.

15.

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.

20.

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.RUFENACHT, Helv. Chim. Acta, 5, 1178 (1972).

25.

Las tioxo-2 alquilsulfonil-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden obtenerse por acción del pentasulfuro de fósforo sobre una oxo-2 alquilsulfonil-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.

30.

Las oxo-2 alquilsulfonil-5 tiadiazol-1,3,4 inas pueden obtenerse por oxidación de oxo-2 alquilo-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., Chi m. Acta*, 55, 1184 (1972).

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).

10. La acetilamino-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina puede obtenerse según el método descrito en la patente americana 2.937.182.

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).

15. 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).

20. 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.

25. Los (isotiocianatoalquiloxi)-2 tetrahidropiranos pueden obtenerse haciendo reaccionar el sulfuro de carbono sobre un (aminoalquiloxi)-2 tetrahidropirano en medio alcalino. La reacción se efectúa generalmente en presencia de sosa, a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional.

30. Los (aminoalquiloxi)-2 tetrahidropiranos pueden ob-

tenerse 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-5 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 benciltío-5 hidroxialquil-2 tetrazol. Se opera generalmente en un disolvente orgánico tal como el clorobenceno a una temperatura próxima a 0°C.

10. Los benciltío-5 alquil-2 tetrazoles y los benciltio-5 hidroxialquil-2 tetrazoles pueden obtenerse por alquilación del benciltío-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 represente 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.

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

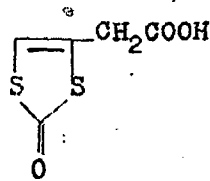
La metil-4 tioxo-2 tiazol-1,3 ina puede prepararse según el método descrito por T.G. LEVI, Gazz. Chim. Ital., 61, 719 (1931).

25. La metil-3 tioxo-5 tiadiazol-1,2,4 ina puede prepararse según el método descrito en la patente belga 772.417.

El ácido (tiadiazol-1,2,3 il-4) tiocarboxílico puede prepararse según el método descrito en la patente francesa 2.181.762.

30. Los productos de fórmula (I') pueden obtenerse por acción del ácido (ditiol-2,3 ona-2 il-4)acético de fórmula

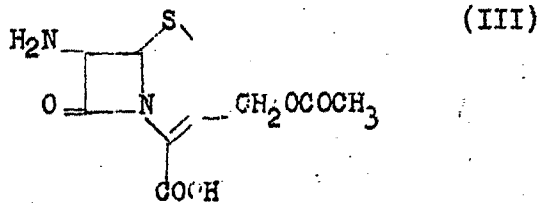
la:



5.

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

10.



15.

Cuando se utiliza el ácido de fórmula (II), es preferible proteger previamente la función ácido del producto de fórmula (III) 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 comprendida entre 0 y 40°C, a continuación se elimina el grupo protector de la función ácida, por ejemplo, por rotura en medio ácido.

20.

25.

Cuando se utiliza el ácido de fórmula (II) en forma de un halogenuro, del anhídrido o de un anhídrido mixto, la protección de la función ácido del producto de fórmula (III) no es indispensable. Sin embargo, es posible utilizar el producto de fórmula (III) cuya función ácido haya sido previamente protegida por un agrupamiento fácilmente eliminable,

30.

5. tal como el radical tricloro-2,2,2 étilo que se elimina a continuación por zinc en ácido acético. 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.
10. El producto de fórmula (III) 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 nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención pueden purificarse eventualmente por métodos físicos tales como la cromatografía o la cristalización.
20. 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 precipita, tras concentración eventual de su solución, y se separa por filtración, decantación o liofilización.
25. Los nuevos derivados de la cefalosporina según la presente invención presentan propiedades antibacterianas particularmente interesantes. Manifiestan una actividad notable
- 30.

in vitro e in vivo sobre los gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos.

5. 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 resiste 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.

10. In vivo, los productos se han mostrado activos 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 resiste 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.

15. Son particularmente interesantes los productos de fórmula general (I) en la que R_1 representa un radical azido o un resto heterocíclico o heterocíclicarbonílico 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 tiazol-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 bien R_1 representa un radical piridinio y R_2 representa el ión carboxilato.

5.

Son más especialmente activos los productos siguientes:

10.

-el [(metil-1 tetrazol-1,2,3, 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 [(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,

15.

-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,

-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,

20.

-el (piridinic-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.

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

25.

Ejemplo 1

30.

A una solución de 3 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1- biciclo [4.2.0] octeno-2 en 60 cm³ de agua y 0,588 g de bicarbonato sódico, se añaden 0,871 g de azoturo de sodio y se calienta durante 16 horas a 50°C. Se deja refrigerar y se añaden

- 0,4 g de bicarbonato sódico. Se extrae dos veces con 40 cm³ de acetato de etilo. Se trata la fase acuosa con negro decolorante y se la lleva a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 6 N. Precipita un producto que se extrae por 240 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 1,9 g de un residuo que se recrystaliza en 18 cm³ de acetonitrilo. Se obtienen así 1,29 g de 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 tras una nueva recrystalización en acetonitrilo.

$$[\alpha]_D^{20} = + 71^{\circ},4 \pm 1,3^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida}).$$

- El acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-3 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1- biciclo [4.2.0] octeno-2 puede prepararse de la manera siguiente.

- 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 terciolutoxicarbonil-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 por 600 cm³ de agua destilada, a continuación por 250 cm³ 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 Δ (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido-7-7
oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo Δ 4.2.0 Δ octeno-2 en forma amorfa.

5. Se disuelven 18,5 g de acetoximetil-3 terciobutoxi-
carbonil-2 Δ (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido-7-7 oxo-8 tia-5
aza-1 biciclo Δ 4.2.0 Δ octeno-2 en 150 cm³ de ácido trifluor-
acético. Se deja en contacto durante 15 minutos a una tempera-
tura próxima a 20°C y, a continuación, se concentra a seque-
dad bajo presión reducida (1 mm de mercurio). Al residuo, se
añaden 150 cm³ de acetato de etilo y, a continuación, se añaden,
10. a la suspensión obtenida, una solución saturada de bicar-
bonato 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 clorhídrico 4 N en presencia
de 700 cm³ de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre
15. sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y se fil-
tra. Se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de
mercurio). Se obtienen 10,7 g de un residuo que se recristalli-
za en 200 cm³ de metanol hirviendo. Se obtienen así 7,6 g de
acetoximetil-3 carboxi-2 Δ (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido-7-7
20. oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo Δ 4.2.0 Δ octeno-2.

$$\Delta \Delta \Delta \frac{20}{D} = + 66,9^\circ \pm 1,5^\circ (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

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

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

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

El ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético puede pre-
pararse de la forma siguiente:

30. 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 la fase orgánica por 500 cm³ de agua destilada, se seca 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.

El etoxitiocarbonil-4 oxo-3 butirato de etilo puede prepararse de la forma siguiente:

- 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 209 g de gamma-bromoacetoacetato de etilo en 500 cm³ de etanol.

- 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.

- dad 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 6 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.
- 5.
- El gamma-bromoacetoacetato de etilo puede prepararse según A.BURGER y G.E. ULLYOT, J.Org.Chem. 12, 346 (1947).
- 10.
- El ácido (ditiol-1,3 ona-2 il-4)acético puede prepararse igualmente de la manera siguiente:
- 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-cloroacetoacetato 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 mm de mercurio).
- 15.
- 20.
- 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.
- 25.
- 30.
- 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. 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 orgánicas 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 (386 g) se recrystaliza 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 óna-2 il-4)acético en forma de cristales crema que funden a 100°C.

Ejemplo 2

- Se disuelven 7 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 óna-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 en 100 cm³ de agua destilada y 1,46 g de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 1,92 g de tioxo-2 tia-diazol-1,3,4 ina en 60 cm³ de agua destilada y 1,45 g de bicarbonato sódico y se calienta la solución obtenida a 60°C durante 6 horas. Tras refrigeración, se acidifica a pH 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N y a continuación se extrae dos veces por 100 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se eliminan. Se prosigue la acidificación hasta pH 2 en presencia de 250 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 lavan los ex-

5.

tractos orgánicos reunidos dos veces con 200 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen así 4,5 g de 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, solvado con aproximadamente 10 % de acetato de etilo.

10.

Se obtiene la 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 disolviendo el ácido correspondiente en una solución acuosa 0,1 M de bicarbonato sódico y liofilizado.

$$[\alpha]_D^{20} = + 26^{\circ} \pm 1^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

Calc. % C 35,29 H 2,17 N 10,98 O 15,66 S 31,40

15.

Encontrado 35,3 2,5 10,2 17,6 30,6

Ejemplo 3

20.

Se disuelven 8,8 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 100 cm³ de agua destilada y 1,72 g de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 2,7 g de metil-2 tioxo-5 tiadiazol-1,3,4 ina en 100 cm³ de agua destilada y 1,72 g de bicarbonato sódico calentando la solución obtenida a 60°C durante 6 horas. Tras refrigeración, se acidifica a pH = 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N, a continuación se extrae dos veces por 100 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se eliminan. Se prosigue la acidificación hasta pH = 2 en presencia de 200 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 lavan

25.

los extractos orgánicos se eliminan. Se prosigue la acidificación hasta pH = 2 en presencia de 200 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 lavan

30.

los extractos orgánicos dos veces con 200 cm³ de agua, se se-

- ca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y a continuación se filtra y se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio) hasta un volumen final de 25 cm³. Se separa por filtración el compuesto sólido formado; a continuación se le lava dos veces por 25 cm³ de óxido de isopropilo. Tras secado bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio) se obtienen 5,5 g de carboxi-2 [(metil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2) tioximetil]-3 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2.
10. $n_D^{20} = -89,9^\circ \pm 1,5^\circ$ (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
- Ejemplo 4.
15. Se disuelven 7 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 100 cm³ de agua destilada y 1,46 g de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 2,63 g de etil-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina en 60 cm³ de agua destilada y 1,46 g de bicarbonato sódico y se calienta la solución obtenida a 60°C durante 6 horas. Tras refrigeración, se acidifica a pH 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N, a continuación se extrae dos veces por 100 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se eliminan. Se prosigue la acidificación hasta pH 2 en presencia de 300 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 lavan los extractos orgánicos reunidos dos veces con 200 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante y después se filtra y concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo obtenido se re-
- 20.
- 25.
- 30.

cristaliza en 100 cm³ de metanol. Se obtienen de este modo 2 g de 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-2 que funde a 155°C.

5. $[\alpha]_D^{20} = -89,2 \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1, dimetilformamida)

Calc. % C 39,52 H 3,12 N 10,84 O 15,49 S 31,03

Encontrado 39,5 3,5 10,4 16,6 30,2

Ejemplo 5

10. A 12,2 g de sal sódica del acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 100 cm³ de tampón pH 6,5, se añaden 4,43 g de metoxi-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina y 2,27 g de bicarbonato sódico en 20 cm³ de agua. Se calienta bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas a 50°C. Se deja refrigerar y se trata con negro decolorante. Se añaden 100 cm³ de acetato de etilo y bajo agitación se lleva a pH 2,5 por adición de ácido clorhídrico 5 N. Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con 160 cm³ de acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se les trata con negro decolorante y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 11,5 g de residuo que se tritura con 8 cm³ de acetonitrilo y 8 cm³ de óxido de isopropilo. Por filtración se separan 2,4 g de un sólido que se recrystaliza en 375 cm³ de acetonitrilo y 400 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtienen de este modo 1,52 g de 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.

15. $[\alpha]_D^{20} = -96,0 \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1, dimetilformamida).

20.

25.

Ejemplo 6

5. A 6,1 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2
oxo-8 $\left[\left(\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right) \text{acetamido} \right]$ -7 tia-5 aza-1 bici-
clo $\left[4.2.0 \right]$ octeno-2 en 50 cm³ de tampón pH 6,5 se añaden
2,21 g de metiltio-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina y 1,13 g de
bicarbonato sódico en 10 cm³ de agua. Se calienta bajo atmós-
fera de nitrógeno durante 16 horas a 50°C. Se deja refrigerar,
se diluye con 50 cm³ de agua y a continuación se extrae con
200 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se elimi-
nan. Se trata la fase acuosa con negro decolorante y se la lle-
va a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 6 N en presencia
10. de 80 cm³ de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y
se extrae de nuevo la fase acuosa con 250 cm³ de acetato de
etilo. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfa-
to de sodio, se les trata con negro decolorante y se les con-
centra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio).
15. Se obtienen 3,7 g de un residuo que se tritura en 15 cm³ de
acetonitrilo. Por filtración se separa un sólido que se lava
con 6 cm³ de acetonitrilo y 20 cm³ de óxido de isopropilo. Se
obtienen 2,15 g de un producto que funde a 156-159°C que se
20. recristaliza en 160 cm³ de acetonitrilo y 240 cm³ de óxido de
isopropilo. Se obtienen de este modo 1,2 g de carboxi-2 $\left[\left(\text{me-} \right. \right.$
tiltio-5 tiadiazol-1,3,4 il-2)tiometil]-3 oxo-3 $\left[\left(\text{ditiol-1,3} \right. \right.$
ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo $\left[4.2.0 \right]$ octeno-2
que funde a 160°C.

25. $\left[\alpha \right]_D^{20} = -112^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1, dimetilformamida).

Ejemplo 7

30. A una solución de 1,01 g de bicarbonato sódico en
10 cm³ de agua, se añaden 1,31 g de mesil-5 tioxo-2 tiadia-
zol-1,3,4 ina y a continuación 2,36 g de acetoximetil-3 car-
boxi-2 oxo-8 $\left[\left(\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right) \text{acetamido} \right]$ -7 tia-5 aza-1

- biciclo $\overline{[4.2.0]}$ octeno-2 y después 10,7 g de tiocianato potásico. Se calienta durante 8 horas a 60°C. Se deja refrigerar, se añaden 50 cm³ de agua y se ajusta el pH a 7 por adición de bicarbonato sódico. Se extrae por 50 cm³ de acetato de etilo y se elimina el extracto orgánico. Se trata la fase acuosa con negro decolorante, se añaden 40 cm³ de acetato de etilo y se acidifica hasta pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa por 120 cm³ de acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con 120 cm³ de agua y después se les seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 1,9 g de un residuo que se tritura con 25 cm³ de éter etílico. Por filtración se separa un sólido que se lava con 40 cm³ de éter dietílico. Se obtienen 1,78 g de un producto pulverulento.
- 5.
- 10.
- 15.

- Se disuelven 1,36 g de este producto en 6 cm³ de agua y 0,2 g de bicarbonato sódico. Se añaden 40 cm³ de etanol y se calienta a 40°C. Por refrigeración a 4°C cristaliza un producto que se separa por filtración. Se obtienen de este modo 0,58 g de sal sódica del carboxi-2 $\overline{[mesil-5 tiadiazol-1,3,4 il-2]tiometil-3 oxo-8 \overline{[ditiol-1,3 ona-2 il-4]acátamido-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2}}$.
- 20.

- 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 dihidrotiazina; 3,55 (singlete, 3H) -CH₃.
- 25.

El mesil-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina puede obtenerse de la manera siguiente:

- A 3,6 g de mesil-5 oxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina en 150
- 30.

5. cm^3 de xileno, se añaden 12 g de pentasulfuro de fósforo y se calienta 26 horas a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno. Se deja refrigerar y se decanta la fase orgánica. Se la extrae por 500 cm^3 de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lavan los extractos acuosos reunidos con 80 cm^3 de éter etílico y se acidifica a pH 2 por adición de ácido sulfúrico concentrado. Se forma un aceite que se extrae por 500 cm^3 de acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos reunidos con 100 cm^3 de agua, se les seca sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 2,2 g de un residuo que se recristaliza en una mezcla de 3 cm^3 de éter etílico y 3 cm^3 de ácido de isopropilo. Se obtienen de este modo 0,62 g de mesil-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina que funde a 148°C .

15. La mesil-5 oxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina puede obtenerse de la manera siguiente:

20. A una solución de 17,7 g de metiltio-5 oxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina en 180 cm^3 de ácido acético, se añaden $27,6 \text{ cm}^3$ de agua oxigenada de 110 volúmenes. Se deja reaccionar una noche a temperatura ordinaria. Se concentra a continuación hasta aproximadamente la cuarta parte de su volumen inicial bajo presión reducida (20 mm de mercurio); cristaliza un producto que se separa por filtración. Se obtienen 14,3 g de un producto que funde a 159°C que se recristaliza en 32 cm^3 de etanol. De este modo, se obtienen 11,6 g de mesil-5 oxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina que funde a 162°C .

25. Ejemplo 8

30. A una solución de 5,52 g de bicarbonato sódico en 50 cm^3 de agua, se añaden 4,8 g de amino-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina, 12,9 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [ditiol-

5. 1,3 ona-2 il-4) acetamido-7-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 y a continuación 58 g de tiocianato potásico. Se calienta la mezcla reaccional durante 7 horas a 60°C. Se deja refrigerar, se diluye con 60 cm³ de agua y se lava la mezcla obtenida con 180 cm³ de acetato de etilo. Se añaden 100 cm³ de acetato de etilo y, bajo agitación, se lleva a pH 3 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Precipita un producto que se separa por filtración. El sólido obtenido pesa 12,8 g de extracto con seis recogidas por 100 cm³ de metanol. Por concentración a sequedad de los filtrados metanólicos bajo presión reducida (20 mm de mercurio), se obtienen 4,2 g de un residuo que se purifica por recristalización en una mezcla de 8 cm³ de etanol y 15 cm³ de agua. Se obtienen de este modo 2 g de [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.

15. $n_D^{20} = -103,5 \pm 1,5$ (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

20. Ejemplo 9

Se calienta a 60°C durante 10 horas una mezcla de 12,9 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 50 cm³ de agua, 5,52 g de bicarbonato sódico y 6,3 g de acetil-amino-5 tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina y 58 g de tiocianato potásico. Se deja refrigerar y se disuelve con 1 litro de agua. Se separa un ligero insoluble por filtración sobre supercel y se lava con 250 cm³ de acetato de etilo que se elimina. Se lleva a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 250 cm³ de acetato de etilo. Se separa por filtración

30.

- 6,3 g de un sólido que se recoge por 200 cm³ de metanol hirviendo. Se separa un insoluble por filtración y se concentra el filtrado a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se lava el residuo sólido obtenido con 5 cm³ de metanol. Se obtienen de este modo 2,9 g de $\left[\begin{array}{c} \text{acetilamino-5} \\ \text{tiadiazol-} \\ \text{1,3,4 il-2) tiometil} \end{array} \right] \text{-3 carboxi-2 oxo-8} \left[\begin{array}{c} \text{ditiol-1,3} \\ \text{ona-2} \\ \text{il-4)acetamido} \end{array} \right] \text{-7 tia-5 aza-1 biciclo} \left[\begin{array}{c} \text{4.2.0} \end{array} \right] \text{octeno-2.}$
- $\left[\begin{array}{c} \text{D} \\ \text{D} \end{array} \right]^{20} = -108,52 \pm 2^{\circ} \text{ (c = 1, dimetilformamida)}$
- Calc. % C 37,42 H 2,77 N 12,84 O 17,59 S 29,38
10. Encontrado 37,00 2,89 12,74 18,51 28,84

Ejemplo 10

- A una solución de 1,87 g de bicarbonato sódico en 32 cm³ de agua, se añaden 2,24 g de tioxo-5 tetrazol-1.2,3,4 ina, 8,4 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 $\left[\begin{array}{c} \text{ditiol-1,3} \\ \text{ona-2 il-4)acetamido} \end{array} \right] \text{-7 tia-5 aza-1 biciclo} \left[\begin{array}{c} \text{4.} \\ \text{2.0} \end{array} \right] \text{octeno-2 y a continuación 36 g de tiocianato potásico. Se calienta la mezcla reaccional durante 4 horas 30 minutos a 60°C. Se deja refrigerar, se diluye hasta un volumen de 300 cm³ por adición de agua y se lleva a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Precipita un producto que se separa por filtración y se lava con 150 cm³ de agua. Se obtiene de este modo un primer lote de sólido de 5,7 g. Se extrae el filtrado por 400 cm³ de acetato de etilo, se lava el extracto orgánico con 100 cm³ de agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo en 50 cm³ de tetrahidrofurano y se añade, gota a gota, la solución obtenida con 1 litro de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se separa por filtración. Se obtiene de este modo un segundo lote de sólido de 2 g.$

30. Se reúnen los dos lotes de sólido, se les disuelve

5. en 100 cm³ de acetona, se añaden a la solución 15 g de sílice y, finalmente, se elimina la acetona bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se carga el polvo obtenido sobre una columna de 30 g de sílice. Se eluye con 1,3 litros de acetato de etilo y se concentra el eluado a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). El residuo obtenido (6,2 g) se disuelve en 50 cm³ de tetrahidrofurano y la solución obtenida se añade, gota a gota, a 750 cm³ de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se separa por filtración. Se obtienen
10. de este modo 4,5 g de 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.
- $$[\alpha]_D^{20} = -46^{\circ} \pm 1^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida}).$$
15. Calcl. % 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

Ejemplo 11

20. Se calienta a 50°C durante 5 horas una mezcla de 78 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 oxo-8 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 en solución en 250 cm³ de agua, 24,1 g de metil-1 tio-oxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina, 17,5 g de bicarbonato sódico y 336 g de tiocianato sódico. Se deja refrigerar, se diluye con 1 litro de agua y se lleva a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Precipita un producto que se separa por filtración y se agita con 1 litro de agua. Se filtra de nuevo y se lava con 1 litro de agua. Se obtienen 39,9 g de un sólido pulverulento. Se extraen los filtrados reunidos tres veces con 500 cm³ de acetato de etilo, se lava la fase orgánica con 1 litro de agua y a continuación se extrae con 400 cm³ de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se elimina a 40°C, ba-
- 25.
- 30.

5. jo vacío, (20 mm de mercurio), el acetato de etilo disuelto en la fase acuosa y se lleva a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Precipita un producto que se separa por filtración y se agita con 1 litro de agua; se filtra de nuevo y se lava con 500 cm³ de agua. Se obtiene de este modo un segundo lote de 11,5 g de un sólido pulverulento.

10. Se reúnen los dos lotes de sólido y se les disuelve en 400 cm³ de acetona; se añaden 100 g de sílice y a continuación se elimina la acetona bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se elimina el polvo obtenido sobre una columna de 154 g de sílice y se eluye con 8 litros de acetato de etilo. Se concentra el eluado a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen 45,6 g de un residuo sólido que se disuelve en una solución de 8,13 g de bicarbonato sódico en 137 cm³ de agua.

15. Se añaden 318 cm³ de etanol. Cristaliza un producto que se separa por filtración. Se obtienen de este modo 22,1 g de sal sódica del $\left[\text{metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5} \right] \text{tiometil-3 carboxi-2} \left[\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right] \text{acetamido-7-7 oxo-8 tia-5 aza-1-biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2}$.

20. $\left[\text{metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5} \right] \text{tiometil-3 carboxi-2} \left[\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right] \text{acetamido-7-7 oxo-8 tia-5 aza-1-biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2}$
 $\left[\text{metil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5} \right] \text{tiometil-3 carboxi-2} \left[\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right] \text{acetamido-7-7 oxo-8 tia-5 aza-1-biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2}$
Calcl. % C 34,22 H 2,87 N 15,96 Na 4,36 O 18,23 S 24,36
Encontrado 34,8 3,0 15,8 4,25 23,65

Ejemplo 12

25. Se disuelven 12,2 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 $\left[\text{ditiol-1,3 ona-2 il-4} \right] \text{acetamido-7-7 tia-5 aza-1 biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2}$ en 350 cm³ de una solución tampón pH 6,2 compuesta de 47,1 g de fosfato monopotásico, 80,9 cm³ de sosa N y agua. A esta solución se añaden 2,6 g de bicarbonato sódico y a continuación 4 g de etil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina y se calienta bajo agitación a 60°C du-

30.

- rante 6 horas. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se lava dos veces por 150 cm³ de acetato de etilo. Se acidifica a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 350 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con un total de 150 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan dos veces con 300 cm³ de agua en total, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro decolorante, se filtran y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 11 g de un residuo que se disuelve en 200 cm³ de acetato de etilo. A esta solución, se añaden 30 cm³ de una solución 0,6 N de etil-2 hexanoato sódico en butanol. Precipita un producto. Se agita 1 hora, se separa el sólido por filtración, se le lava con 100 cm³ de acetato de etilo y a continuación 100 cm³ de óxido de isopropilo y se le seca bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se obtienen de este modo 5,2 g de sal sódica de carboxi-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 biciclo [4.2.0] octeno-2.
20. $\alpha_D^{20} = + 34,7^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1; agua).
Calc. % C 36,78 H 2,89 Na 4,40 O 15,31 S 24,54
Encontrado 36,7 3,0 5,3 15,0 24,7
- Ejemplo 13
25. Se disuelven 12 g de sal sódica de acetóximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 22 cm³ de agua. Se añade a esta solución 29 g de tiocianato potásico, 2,45 g de bicarbonato sódico, 4,6 g de terc-butil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4
30. ina y se calienta a 60°C durante 6 horas. Tras refrigeración,

5. la mezcla reaccional se diluye por 150 cm³ de agua y se lava con 200 cm³ de acetato de etilo tras haber acidificado a pH 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se acidifica a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 350 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con un total de 150 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan dos veces con 300 cm³ de agua en total, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro decolorante, se filtran y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo en 60 cm³ de tetrahidrofurano y a continuación se cuele esta solución en 600 cm³ de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se aísla por filtración y se seca bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se obtienen de este modo 4,5 g de carboxi-2 oxo-8
10. $\left[\text{ditiol-1,3 on-2 il-4} \right] \text{acetamido-7} \left[\text{terc-butil-1 tetrazol-1,2,3,4 il-5} \right] \text{tiometil-3 tia-5 aza-1 biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2.}$
15. $\left[\alpha \right]_D^{20} = -64,2^\circ \pm 1,2^\circ$ (c = 1, dimetilformamida)
- Calc. % C 40,90 H 3,81 N 15,90 O 15,13 S 24,26
20. Encontrado 41,8 3,7 15,2 15,6 23,9

Ejemplo 14

- Se calienta a 60°C durante 4 horas 30 minutos una mezcla de 14,2 g de sal sódica del acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 $\left[\text{ditiol-1,3 on-2 il-4} \right] \text{acetamido-7} \text{tia-5 aza-1 biciclo} \left[4.2.0 \right] \text{octeno-2}$ en solución en 55 cm³ de agua, 5,5 g de (hidroxi-2 etil)-1 tioxi-5 tetrazol-1,2,3,4 ina, 3,16 g de bicarbonato sódico y 61 g de tiocianato potásico. Se deja refrigerar, se diluye con 250 cm³ de agua y se acidifica hasta pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se extrae por 2 litros de acetato de etilo; los extractos orgánicos se levantan con 200
- 25.
- 30.

5. cm^3 de agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo en 100 cm^3 de tetrahidrofurano y se añade, gota a gota, la solución obtenida con 2 litros de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se separa por filtración. El sólido pulverulento obtenido (12 g) se disuelve en 100 cm^3 de acetona; a esta solución se añaden 10 g de sílice y se elimina la acetona bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se carga el polvo obtenido sobre una columna de 15 g de sílice. Se eluye con 500 cm^3 de acetato de etilo y se concentra el eluado a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 4,1 g de un residuo que se disuelve en 50 cm^3 de tetrahidrofurano. Se añade esta solución, gota a gota, a 750 cm^3 de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se separa por filtración. Se obtienen así 3,4 g de 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 biciclo [4.2.0] octeno-2.
10. $[\alpha]_D^{20} = -72^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1, dimetilformamida).
15. Calcl. % 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
- La (hidroxi-2 etil)-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina puede prepararse de la forma siguiente:
20. A una suspensión de 28,6 g de azoturo sódico en 400 cm^3 de etanol al reflujo se añaden en 30 minutos 55 g de (isotiocianato-2etoxi)-2 tetrahidropirano manteniendo una corriente de gas carbónico en el medio reaccional. Se deja reaccionar 6 horas al reflujo y a continuación se deja una noche a 25°C aproximadamente. Se separa por filtración el sólido en suspensión y se concentra el filtrado a sequedad bajo presión
- 25.
- 30.

5. reducida (20 mm de mercurio). Se recoge el residuo por 200 cm³ de éter etílico; precipita un producto que se separa por filtración. Se obtienen 33,5 g de un sólido que se disuelve en 800 cm³ de metanol. Se acidifica la solución obtenida por paso de una corriente de gas clorhídrico bajo agitación durante una hora. Se separa un sólido por filtración y se concentra el filtrado a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 22,4 g de un residuo que se recrystaliza en una mezcla de 180 cm³ de una mezcla acetonitrilo-dicloro-1,2 etano (1-1 en volúmenes). Se obtienen de este modo 9,7 g de (hidroxi-2 etil)-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina que funde a 139°C.
- 10.

El (isocianato-2 etoxi)-2 tetrahidroxipirano puede prepararse de la forma siguiente:

15. A 52,5 g de sulfuro de carbono, se añade una solución de 27,6 g de sosa en 100 cm³ de agua manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se añaden a continuación, gota a gota, 99,7 g de (amino-2 etoxi)-2 tetrahidroxipirano en 15 minutos. Se calienta 4 horas al reflujo. A continuación se deja refrigerar hasta 40°C y manteniendo esta temperatura se añade, gota a gota, 74,5 g de cloroformiato de etilo y se deja reaccionar una noche. Se extrae dos veces por 200 cm³ de cloruro de metileno, se reúnen los extractos clorometilénicos y se les lava con 200 cm³ de agua. Se seca sobre sulfato sódico, se trata con negro decolorante y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 123,7 g de un residuo oleaginoso que se destila bajo presión reducida. Se obtienen de este modo 55,7 g de (isotiocianato-2 etoxi)-2 tetrahidropirano P.E._{0,3} = 83-93°C.
- 20.
- 25.
- 30.

Ejemplo 15

- Se disuelven 10 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 51 cm³ de agua. Se añaden
5. a esta solución 60 g de tiocianato de potasio, 2,24 g de bicarbonato sódico, 4,75 g de fenil-1 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina y se calienta a 60°C durante 8 horas. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se diluye por 250 cm³ de agua y se lava por 200 cm³ de acetato de etilo tras haber acidificado a pH
10. 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N. Se acidifica a pH 1,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 100 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae cuatro veces la fase acuosa con un total de 400 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen,
15. se lavan tres veces con un total de 300 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y a continuación dos veces con 300 cm³ de agua en total, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro decolorante, se filtran y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se
20. disuelve el residuo obtenido en 50 cm³ de tetrahidrofurano y a continuación se añade a esta solución con 1 litro de éxido de isopropilo. Precipita un producto que se aísla por filtración y se seca bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se obtienen de este modo 5,4 g de carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3
25. 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.

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

Calcl. % 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

Ejemplo 16

- Se disuelven 6,1 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 20 cm³ de agua. Se añade a esta solución 26,6 g de tiocianato potásico, 1,38 g de bicarbonato sódico, 1,9 g de metil-2 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina y se calienta a 60°C durante 5 horas. Tras refrigeración, la mezcla reaccional se diluye con 100 cm³ de agua, se acidifica a pH 5,8 por adición de ácido clorhídrico 4 N y se lava por 50 cm³ de acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica a pH 1,6 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 200 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con, en total, 200 cm³ de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reúnen, se lavan dos veces con, en total, 140 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 0,1 N y, a continuación, dos veces con 200 cm³ de agua en total, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro decolorante, se filtran y a continuación se concentran a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo obtenido en 25 cm³ de tetrahydrofurano y, a continuación, se añade esta solución, gota a gota, a 300 cm³ de óxido de isopropilo. Precipita un producto que se aísla por filtración y se seca bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se obtienen así 5,1 g de carboxi-2 [(metil-2 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.
- $[\alpha]_D^{20} = -63,4^\circ \pm 1,2^\circ$ (c = 1, dimetilformamida).
- | | | | | | |
|------------|---------|--------|---------|---------|---------|
| Calc. % | C 37,03 | H 2,90 | N 17,27 | O 16,44 | S 26,36 |
| Encontrado | 37,6 | 3,4 | 18,5 | 16,4 | 25,9 |
- La metil-2 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina puede pre-

pararse de la forma siguiente:

5. Se disuelven 6 g de benciltio-5 metil-2 tetrazol en 10 cm³ de clorobenceno y se añade esta solución a una solución de 11,3 g de bromuro de aluminio en 25 cm³ de clorobenceno a 0°C. Se deja agitar 1 hora a 0°C y a continuación 24 horas a 25°C aproximadamente. Se refrigera por un baño de hielo, se añaden 20 cm³ de agua y se extrae dos veces por 100 cm³ de éter. Los extractos orgánicos se reúnen y se tratan dos veces con, en total, 100 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase etérea se elimina; la fase acuosa se acidifica y se extrae dos veces con 100 cm³ de éter. Los extractos se reúnen, se secan sobre sulfato sódico, se tratan con negro y se filtran. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 2,5 g de metil-2 tioxo-5 tetrazol-1,2,3,4 ina en forma de un aceite que se solidifica.
- 10.
- 15.

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃)

4,12 (s, 1H) -SH ; 4,42 (s, 3H) -CH₃.

20. El benciltio-5 metil-2 tetrazol puede prepararse de la forma siguiente:

25. Se suspenden 10 g de benciltio-5 tetrazol en 80 cm³ de éter. Bajo agitación y manteniendo la temperatura inferior a 10°C, se añade una solución etérea de diazometano; el producto en suspensión se disuelve. Se prosigue la adición hasta disolución total y persistencia de una ligera coloración amarilla, a continuación se deja aún agitar durante 1 hora. Se lava la fase etérea sucesivamente por: 100 cm³ de agua, 20 cm³ de una solución saturada de bicarbonato sódico, 100 cm³ de agua, 20 cm³ de una solución de ácido clorhídrico 4 N y 30. 100 cm³ de agua; se seca sobre sulfato sódico y se evapora

5. el disolvente bajo presión reducida (0,1 mm de mercurio). Se obtienen 9,8 g de un residuo que se cromatografía sobre 150 g de sílice. Se eluye sucesivamente por 800 cm³ de ciclohexano, a continuación por 400 cm³ de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (1-19 en volúmenes) y por 1400 cm³ de una mezcla acetato de etilo-ciclohexano (1-9 en volúmenes); concentrado bajo presión reducida (20 mm de mercurio), esta fracción, se obtienen 6,3 g de benciltio-5 metil-2 tetrazol en forma de un aceite incoloro. Prosiguiendo la elución por 400 cm³ de la mezcla acetato de etilo-ciclohexano (1-1 en volúmenes), se obtienen, tras evaporación del disolvente bajo presión reducida (20 mm de mercurio), 2,9 g de benciltio-5 metil-1 tetrazol en forma de un aceite incoloro.

15. Espectro de resonancia magnética nuclear: (CDCl₃) 4,35 (s, 3H)-CH₃; 4,50 (s, 2H) -CH₂-; 7,42 (m, 5H) - C₆H₅.

El benciltio-5 tetrazol puede prepararse según E. LIEBER J.Org. Chem., 26, 4472 (1961).

Ejemplo 17

20. A 12,9 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(di- tiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0.] octeno-2 en 250 cm³ de tampón pH 6,4 se añaden 5,55 g de bicarbonato sódico y 3,63 g de tioxo-3 triazol-1,2,4 ina. Se calienta a 60°C durante 7 horas. Se deja refrigerar y se añade 1 g de bicarbonato sódico y se lava con 250 cm³ de acetato de etilo que se elimina. Se trata la solución acuosa con negro decolorante y se acidifica a pH 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N en presencia de 200 cm³ de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y a continuación se extrae la fase acuosa por 750 cm³ de acetato de etilo. Se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato sódico, se les trata con ne-
- 25.
- 30.

- gro decolorante y se les concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtienen 5,5 g de un residuo que se tritura con 25 cm³ de acetonitrilo. Se separa el sólido por filtración y se le lava con 25 cm³ de acetonitrilo y 20 cm³ de óxido de isopropilo. Se obtienen así 2,9 g de carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 [(triazol-1, 2,4, il-3)tiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 que funde a 227°C con descomposición.
- 5.
- $\left[\frac{D}{D} \right]^{20} = -74,9^{\circ} \pm 1,4^{\circ}$ (c = 1, dimetilformamida)
10. Calc. % C 38,21 H 2,78 N 14,83 O 16,96 S 27,20
 Encontrado 38,3 2,8 14,4 16,65 26,5
- Ejemplo 18
- Se disuelven 7,7 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 100 cm³ de agua destilada y 1,64 g de bicarbonato sódico. Se añade una solución de 2,76 g de metil-4 tioxo-2 tiazol-1,3 ina en 75 cm³ de agua destilada y 1,64 g de bicarbonato sódico y se calienta la solución obtenida a 60°C durante 6 horas. Tras refrigeración, se acidifica a pH 5,5 por adición de ácido clorhídrico 4 N, a continuación se extrae por 100 cm³ de acetato de etilo que se elimina. Se prosigue la acidificación hasta pH 2 en presencia de 300 cm³ de acetato de etilo. Tras decantación de la fase orgánica, se extrae dos veces la fase acuosa con, en total, 200 cm³ de acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos dos veces con 200 cm³ de agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se trata con negro decolorante, a continuación se filtra y se concentra a sequedad bajo presión reducida (20 mm de mercurio). Se disuelve el residuo obtenido en 30 cm³ de metanol y, a continuación, se añade esta solución a 200 cm³ de óxido de
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

isopropilo. Precipita un producto que se aísla por filtración. Se obtienen de este modo 2 g de carboxi-2 [(metil-4 tiazol-1, 3 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.

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

Calc. % C 40,70 H 3,01 N 8,38 O 15,95 S 31,96

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

Ejemplo 19

10. A la solución de 3,65 g de metil-3 tioxo-5 tiadiazol-1,2,4 ina, y de 2,33 g de bicarbonato potásico en 30 cm³ de agua, se añaden 10 g de sal sódica del acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 ona-2 il-4)acetamido]-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 y 40 g de tiocianato potásico. La mezcla se calienta a 60°C. Al cabo de dos horas aparece un precipitado y se hace cada vez más abundante. La mezcla reaccional se refrigera a 0°C tras 5 horas de calentamiento, se filtra y el precipitado blanco se suspende en 50 cm³ de agua destilada y 100 cm³ de acetato de etilo y se acidifica a pH 1 por adición de ácido clorhídrico 4 N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo (5,5 g) se suspende en 50 cm³ de agua destilada y se añaden 0,95 g de bicarbonato sódico. La solución obtenida se concentra a sequedad bajo presión reducida (15 mm de mercurio) y el residuo se tritura y se agita con 25 cm³ de agua destilada a 80°C. La suspensión se refrigera a 0°C, se filtra y el sólido blanco se seca. Se obtienen así 2,1 g de sal sódica de carboxi-2 [(metil-3 tiadiazol-1,2,4 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 en forma de polvo blanco.

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

Calc. % C 36,63 H 2,50 N 10,68 Na 4,38 O 15,25 S 30,56
Encontrado 36,65 2,5 10,3 4,2 30,56

Ejemplo 20

5. Se añaden 4,9 g de ácido (tiadiazol-1,2,3 il-4)tio-
carboxílico a una solución de 2,85 g de bicarbonato sódico en
50 cm³ de agua destilada. A la solución amarilla obtenida se
añaden 12,6 g de sal sódica de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8
10. $\left[\left(\text{ditiol-1,3 on-2 il-4} \right) \text{acetamido} \right] \text{-7 tia-5 aza-1 biciclo } \left[4.2.0 \right]$
octeno-2 y 54 g de tiocianato potásico y se calienta 4 horas
1/2 a 60°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución refrige-
rada se diluye a 250 cm³ y se acidifica a pH 2 por adición
de ácido clorhídrico 4 N. El precipitado beig formado se se-
para por filtración, se lava dos veces por 100 cm³ de agua y
a continuación se suspende en 100 cm³ de agua y se extrae por
15. 200 cm³ de acetato de etilo. Las dos fases se filtran sobre
"supercel", la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato
sódico y se concentra bajo presión reducida (20 mm de mercurio).
El residuo se tritura en 100 cm³ de éter etílico y se
filtra. Se obtienen 10 g de un sólido que se cromatografía so-
20. bre 60 g de gel de sílice por elución con acetato de etilo
por fracción de 50 cm³.

- Al cabo de 16 horas, las fracciones 2 y 3 dejan de-
positar un precipitado cristalino que se separa por filtración
y, a continuación, se seca. Se obtienen así 3,1 g de carboxi-
25. 2 oxo-8 $\left[\left(\text{ditiol-1,3 on-2 il-4} \right) \text{acetamido} \right] \text{-7} \left[\left(\text{tiadiazol-1,2,} \right. \right.$
3 il-4)carboniltiometil]-3 tia-5 aza-1 biciclo $\left[4.2.0 \right]$ octe-
no-2.

$$\left[\alpha \right]_{\text{D}}^{20} = - 61,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ} \quad (c = 1, \text{ dimetilformamida})$$

- Calc. % C 37,20 H 2,35 N 10,84 O 18,58 S 31,03
30. Encontrado 37,75 2,55 10,60 18,85 30,50

Ejemplo 21

5. A 22 g de acetoximetil-3 carboxi-2 oxo-8 [ditiol-1,3 ona-2 il-4) acetamido-7-7 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octe-
10. no-2, 4,35 g de bicarbonato sódico y 99,5 g de tiocianato potásico, se añaden 50 cm³ de agua y 8,3 cm³ de piridina. Tras agitación, se obtiene un medio siruposo homogéneo cuyo pH se ajusta a 6,5 por adición de ácido fosfórico concentrado. Se calienta a 60°C durante 5 horas. Tras refrigeración, se diluye el medio por 350 cm³ de agua destilada y se lava tres veces por 300 cm³ de cloroformo en total. Se eliminan las últimas trazas de cloroformo en la fase acuosa, bajo presión reducida (20 mm de mercurio), y a continuación se trata con negro decolorante, se filtra sobre supercel y se refrigera por un baño hielo-agua. Se acidifica a pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 4 N, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Tras precipitación, se agita durante 1 hora, continuando la refrigeración por un baño hielo-agua, después se lava dos veces por decantación con un litro de agua helada. Se aísla el precipitado por filtración y se le lava tres veces por 300
15. cm³ en total de agua helada. El sólido húmedo obtenido se suspende en 100 cm³ de agua y se añaden 100 cm³ de una solución al 25 % de Amberlite LA 2 en metilisobutilcetona. Se agita hasta disolución total del sólido, después se decanta la fase orgánica que se elimina. Se extrae la fase acuosa dos veces
20. por, en total, 150 cm³ de solución al 25 % de Amberlite LA 2 en metilisobutilcetona y después por 100 cm³ de acetato de etilo y, finalmente, 3 veces por 300 cm³ en total de éter anestésico. Se evapora el agua bajo presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se obtiene un aceite que, triturado en
25. 30. 150 cm³ de acetona, da un sólido blanco que se separa por fil-

tración. Se lava el compuesto obtenido, tres veces por un total de 150 cm³ de acetona, a continuación se la seca bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio). Se obtienen 11,7 g de carboxilato-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 oxa-2 il-4)acetamido]-7 (piridinio-1 metil)-3 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2.

5.

Se efectúa la recrystalización de este compuesto operando de la forma siguiente:

Se disuelven 9 g de producto en 10 cm³ de agua, y a continuación se añade, gota a gota, 10 cm³ de metanol. Se obtiene una solución que se enturbia y después deja depositar un precipitado. Los cristales se separan por filtración, se les lava dos veces, por, en total, 10 cm³ de metanol, después por 50 cm³ de óxido de isopropilo. Tras secado bajo presión reducida (0,5 mm de mercurio), se obtienen 5 g de carboxilato-2 oxo-8 [(ditiol-1,3 oxa-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.

10.

15.

$$[\alpha]_D^{20} = + 52,62 \pm 3,52 \text{ (c = 1, agua).}$$

N O T A

20.

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 con los números y fechas siguientes en Francia: No. 74 22 867 de 1 de julio de 1.974 y 75 15 937 de 22 de mayo de 1.975; accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye

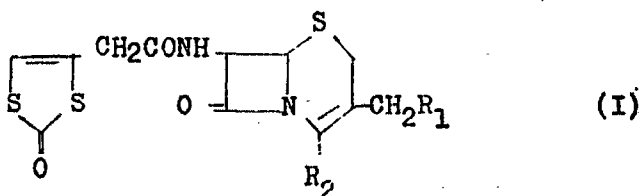
25.

30.

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 siguientes:

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



10.

en la que el símbolo R_1 representa un radical azido o un res-
to heterocíclico o heterocíclicocarbonílico elegido de entre
los radicales:

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

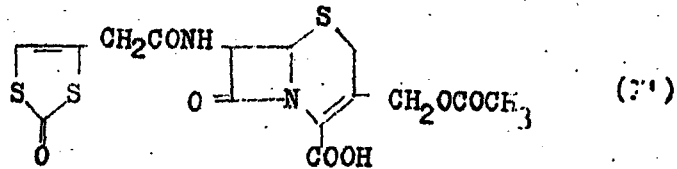
20. - (tetrazol-1,2,3,4 il-5)tio eventualmente sustituido en po-
sición 1 por un radical alquilo, hidroxialquilo, fenilo o
hidroxifenilo, o en posición 2 por un radical alquilo hi-
droxi alquilo,

- (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)carbonílico,

25. entendiéndose que los radicales o porciones alquilo 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 bien
 R_1 representa el radical piridinio y R_2 representa el ión
carboxilato, así como sus sales metálicas y sales de adición
30. con las bases nitrogenadas, caracterizado porque:

5. se hace reaccionar respectivamente el azoturo sódico, una tioxo-2 tiadiazol-1,3,4 ina eventualmente sustituida por un radical alquilo, alquilo xilo alquiltio, 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 tio-
 10. ro-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 rectos o ramificados y contienen de 1 a 4 átomos de carbono), sobre un producto de fórmula:

15.



20.

En continuación, eventualmente, cuando el símbolo R₂ representa el radical carboxi, se transforma el producto obtenido en sal metálica o en sal de adición con una base nitrogenada.

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

Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15 DIC. 1975

Madrid,

RHONE-POULENC INDUSTRIES

L. GOMEZ AREDO Y ROBERTO
 de P. Elmadfa La Grata Encantador