

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

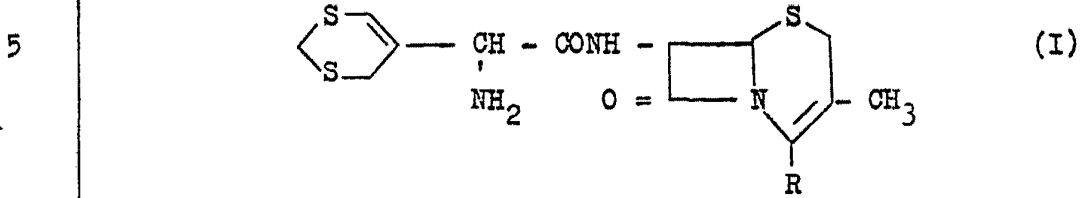
15 JUN 1978  
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	470680
21		
22	FECHA DE PRESENTACION	9 JUN 1978

PATENTE DE INVENCION

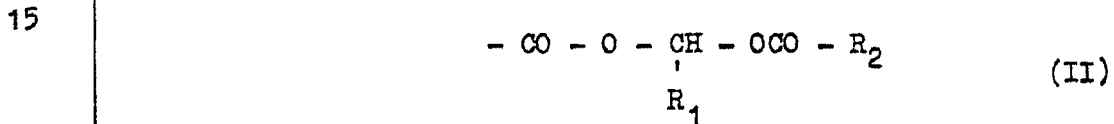
30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
77 17663	9 de junio de 1.977	FRANCIA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DE LA CEFALOSPORINA.		
71 SOLICITANTE (S)		
RHONE-POULENC INDUSTRIES.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
22, avenue Montaigne 75008 Paris, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Christian BERGER., Dominique DEPREZ., Daniel FARGE., Claude MOUTO NNIER., Gérard WOLFF.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

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

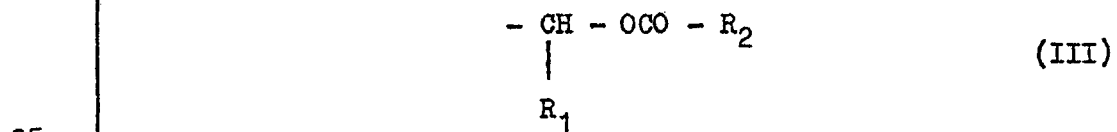


10 y sus sales de adición con los ácidos y eventualmente sus sales metálicas y sus sales de adición con las bases orgánicas nitrogenadas.

En la fórmula general I, R representa un radical carboxi libre ó en forma de sal metálica ó sal de adición con una base orgánica ó un radical de fórmula general:

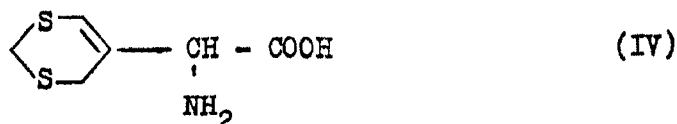


20 en la que  $R_1$  representa un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono y  $R_2$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta ó ramificada ó un radical ciclohexilo, siendo el radical:



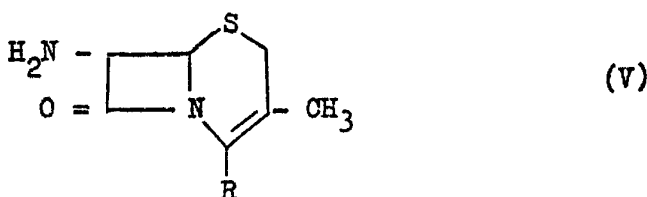
un radical fácilmente eliminable por vía enzimática tal como el radical pivaloíloximetilo.

Es sabido que los productos de fórmula general I derivan de las formas D, L y DL del aminoácido de fórmula:



5 y que las formas diastereoisómeras así resultantes de los productos de fórmula general I y sus mezclas entran dentro del marco de la presente invención.

Según la invención, los nuevos productos de fórmula general I pueden obtenerse por acción del ácido de fórmula IV  
10 en forma racémica u ópticamente activa cuya función amina es previamente protegida, ó de un derivado reactivo de este ácido, sobre una cefalosporina de fórmula general:



15

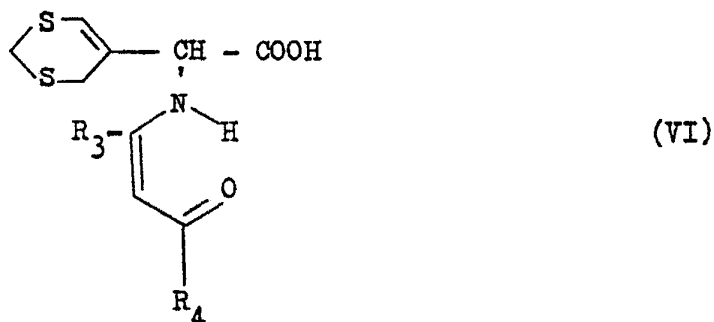
en la que R se define como anteriormente.

a) Cuando se utiliza el ácido de fórmula IV, la protección del grupo amino se efectúa por cualquier método conocido de por sí para el bloqueo de una función amina sin tocar por lo demás la molécula. Es necesario utilizar un grupo fácilmente eliminable tal como el grupo terciobutoxicarbonilo ó triclora-2,2,2 etoxicarbonilo. Resulta en particular ventajoso utilizar el grupo terciobutoxicarbonilo, que puede introducirse por acción por el bicarbonato de diterciobutilo, del azidoformiato de terciobutilo, del cloroformiato de terciobutilo ó del carbonato mixto de terciobutilo y p.nitrofenilo.

25

30

Igualmente es posible proteger el radical amino en forma de una enamina de fórmula general:



5

10

en la que el símbolo  $R_3$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y el símbolo  $R_4$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloxi cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ó fenilo.

15

La enamina de fórmula general VI puede prepararse según el método descrito por E. DANE et coll., Chem. Ber., 98, 789 (1.965).

20

α) Cuando R representa un radical carboxi, se efectúa generalmente la condensación del producto de fórmula IV cuya función ácido es libre y cuya función amina ha sido previamente protegida en el ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico cuya función ácido ha sido previamente protegida por un grupo fácilmente eliminable tal como el radical benzhidrilo terciobutilo ó tricloro-2,2,2 etilo.

25

Generalmente se efectúa la condensación en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano ó cloroformo, en presencia de un agente de condensación tal como una carbodiimida (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) ó N,N'-carbonildiimidazol a una temperatura comprendida entre 0 y 40°C y después se eliminan los grupos protectores de las funciones amina y ácida.

30

Según la naturaleza de los grupos protectores, esta

eliminación puede efectuarse en una sola etapa ó en dos etapas.

Cuando el grupo protector de la función amina es un radical terciobutiloxicarbonil, según la naturaleza del grupo protector de la función ácido, la eliminación se efectúa:

5                   - en una sola fase por tratamiento en medio ácido cuando la función ácido está protegida por un grupo terciobuti-  
lo ó benzhidrilo. Preferentemente se utiliza ácido trifluor-  
acético operando a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C  
(y, en el caso del radical benzhidrilo, en presencia de anisol)  
10                   ó ácido paratoluenosulfónico. En estas condiciones, el produc-  
to de fórmula general I se obtiene en forma de trifluoroaceta-  
to ó de paratoluenosulfonato, del que se puede liberar la fun-  
ción amina por cualquier método conocido de por sí para conse-  
guir una amina a partir de una de sus sales sin tocar por lo  
15                   demás la molécula. En particular se opera por contacto con  
una resina intercambiadora de iones (por ejemplo una resina po-  
liestirenoamina, tal como Amberlite IR-45) ó por acción de una  
base orgánica;

20                   - por tratamiento mediante cinc en ácido acético y  
después sustitución del radical terciobutiloxicarbonilo median-  
te tratamiento en medio ácido, cuando la función ácido está  
protegida por el radical tricloro-2,2,2 etilo. El tratamiento  
en medio ácido se efectúa por ácido trifluoroacético; en estas  
condiciones, el producto de fórmula general I se obtiene en  
25                   forma de trifluoroacetato y la amina libre puede ser liberada  
de su sal en las condiciones descritas anteriormente.

Cuando el grupo protector de la función amina es un radical tricloro-2,2,2 etoxicarbonilo, según la naturaleza del grupo protector de la función ácido, la eliminación se efectúa:

30                   - mediante tratamiento por cinc en ácido acético y des

pués tratamiento en medio ácido, preferentemente por acción del ácido trifluoroacético, cuando el grupo protector de la función ácido es un radical terciobutilo ó benzhidrilo;

5 - mediante tratamiento por cinc en ácido acético cuando el grupo protector de la función ácido es un radical tricloro-2,2,2 etilo.

Cuando la función amina está protegida en forma de enamina, según la naturaleza del grupo protector de la función ácido, la eliminación se efectúa:

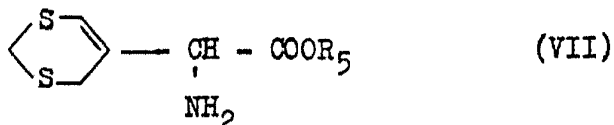
10 - por hidrolisis en medio ácido diluido, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico y después tratamiento por ácido trifluoroacético, cuando el grupo protector de la función ácido es un radical terciobutilo ó benzhidrilo,

15 - por hidrolisis en medio ácido, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico, y después tratamiento con cinc en ácido acético, cuando el grupo protector de la función ácido es un radical tricloro-2,2,2 etilo.

20  $\beta$ ) Cuando R representa un radical de fórmula general II tal como se describe anteriormente, generalmente se efectúa la condensación del ácido de fórmula IV en el derivado de fórmula general V en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida ó cloroformo, en presencia de un agente de condensación tal como una carbodiimida (por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida) ó N,N'-carbonildiimidazol a una temperatura comprendida entre 0 y 40 °C, y después se elimina el grupo protector de la función  
25 amina en las condiciones descritas más arriba.

b) Cuando se utiliza un derivado del ácido de fórmula IV, resulta ventajoso poner en práctica anhídrido, anhídrido mixto ó éster reactivo de fórmula general:

---



5 en la que R<sub>5</sub> representa un radical succinimido, benzotriazolil-  
-1, dinitro-2,4 fenilo y cuya función amina ha sido previamen-  
te protegida; igualmente resulta ventajoso poner en práctica  
cloruro de ácido haciendo reaccionar clorhidrato del cloruro  
del ácido de fórmula IV sobre cefalosporina de fórmula general  
10 V. También resulta posible utilizar anhídrido de Leuchs.

15 Cuando se pone en práctica anhídrido, anhídrido mix-  
to, anhídrido de Leuchs ó cloruro de ácido (que pueden preparar  
se in situ), se efectúa la condensación en un disolvente orgá-  
nico tal como tetrahidrofurano, cloroformo ó cloruro de metile-  
no, en presencia de un aceptador de ácido tal como una base or-  
gánica nitrogenada como piridina ó trietilamina, ó en un medio  
hidroorgánico en presencia de un agente alcalino de condensa-  
ción tal como bicarbonato de sodio y se opera a una temperatu-  
ra comprendida entre -40 y +40°C y después se sustituye even-  
20 tualmente el grupo protector de la función amina por un átomo  
de hidrógeno. En el caso en que R represente un radical carbo  
xi, no es necesario proteger la función ácido.

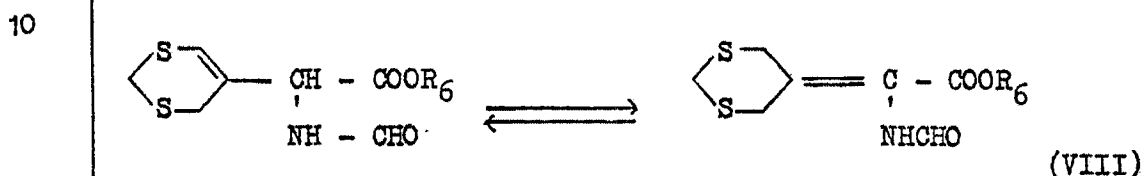
25 Cuando se pone en práctica un éster reactivo de fór-  
mula general VII se opera generalmente en presencia de trietil-  
amina en un disolvente orgánico tal como dimetilformamida a una  
temperatura comprendida entre 0 y 40°C y después se sustituye  
el grupo protector de la función amina por un átomo de hidróge-  
no. En el caso en que R represente un radical carboxi, no es  
necesario proteger la función ácido.

30 El ácido de fórmula IV puede obtenerse:

a) ó bien por deformilación del ácido  $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acético.

5 Generalmente, la reacción se efectúa en medio ácido acuoso a una temperatura comprendida entre 0 y 100°C. Preferentemente se utiliza un ácido mineral tal como ácido clorhídrico en solución en agua a una temperatura próxima de 100°C.

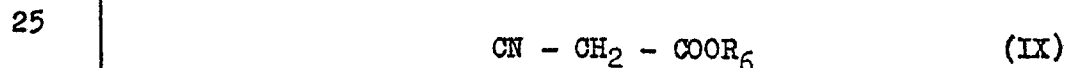
El ácido  $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acético puede obtenerse por saponificación del éster correspondiente de fórmula general:



15 en la que  $R_6$  representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, operando en condiciones que permitan saponificar el éster en el ácido correspondiente sin tocar por lo demás la molécula.

20 Generalmente se trata el éster a saponificar por un hidróxido alcalino en medio hidro-alcohólico a una temperatura comprendida entre 0 y 50°C. Preferentemente se utiliza el éster metílico ó etílico y se efectúa la saponificación en medio hidro-metanólico ó hidro-etanólico a una temperatura próxima a 5°C.

El éster de fórmula general VIII puede obtenerse por acción de un isocianoacetato de fórmula general:



en la que  $R_6$  se define como anteriormente en ditiino-1,3 ciclohexanona-5.

30 Generalmente la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro, tal como tetrahidrofurano en presencia de un

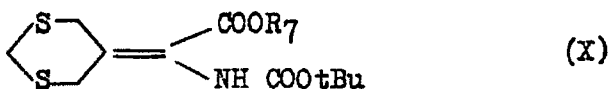
agente alcalino de condensación tal como terciobutilato de potasio y operando a una temperatura comprendida entre  $-70$  y  $0^{\circ}\text{C}$ .

El isocianoacetato de fórmula general IX puede prepararse según el método descrito por U.SCHOLLKOPF et coll., Chem. Ber., 108, 1.580 (1.975).

La ditia-1,3 ciclohexanona-5 puede prepararse según el método descrito por E. G. HOWARD et R.V. LINDSEY, J. Amer. Chem. Soc., 82, 158 (1.960).

Las formas ópticamente activas del ácido de fórmula IV pueden obtenerse a partir del racémico por aplicación de métodos físico-químicos ó por vía enzimática.

b) ó bien por saponificación del éster de fórmula general:



en la que  $R_7$  representa un radical alquilo que contiene 1 a 4 átomos de carbono, seguida de la eliminación del grupo protector de la función amina.

20 Se efectúa ventajosamente la saponificación en medio hidroalcohólico mediante tratamiento por un hidróxido alcalino a una temperatura comprendida entre  $0$  y  $50^{\circ}\text{C}$ .

Preferentemente se utiliza sosa, y se trata el éster metílico ó etílico en medio hidro-metanólico ó hidro-etanólico a una temperatura próxima de  $20^{\circ}\text{C}$ .

25 Cuando se desea obtener un producto de fórmula IV en el que la función amina sea libre, la eliminación del grupo protector se efectúa generalmente en presencia de ácido trifluoroacético a una temperatura comprendida entre  $0$  y  $30^{\circ}\text{C}$ .

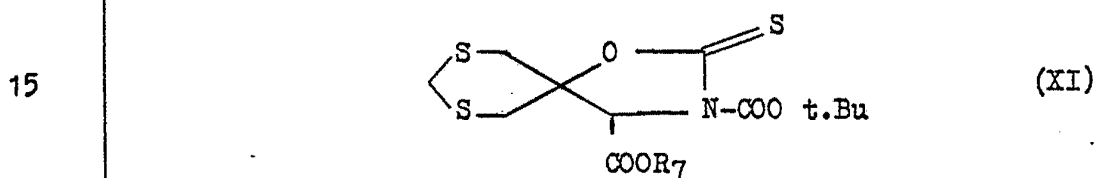
30 Cuando se desean obtener las formas D ó L del ácido

de fórmula IV puede resultar ventajoso efectuar la separación de las formas ópticamente activas antes de la eliminación del grupo protector de la función amina.

5 Por ejemplo se puede tratar la forma racémica por quinina en un disolvente tal como metiletilcetona.

Las sales de las formas D y L son purificadas por cristalización; los ácidos libres D y L son aislados a partir de estas sales y después el grupo protector de la función amina es eliminado para obtener las formas D y L del aminoácido de fórmula IV.

10 El éster de fórmula general X puede obtenerse por acción del terc.butilato de potasio sobre un producto de fórmula general:



en la que R<sub>7</sub> se define como anteriormente.

20 Generalmente se opera en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -78 y 0° C.

25 El producto de fórmula general XI puede obtenerse por acción de un isotiocianatoacetato de alquilo, (por ejemplo de etilo) sobre ditia-1,3 ciclohexanona-5, en presencia de terc.butilato de potasio, seguida de la acción del dicarbonato de diterc.butilo.

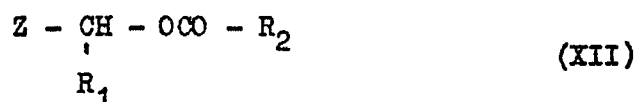
Generalmente se opera en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura comprendida entre -78 y 0° C.

30 El producto de fórmula general V en la que R representa el radical carboxi, es el ácido amino-7 desacetoxi-3 ce-

falosporánico (ó 7-ADCA), y puede obtenerse ya sea a partir de una penicilina según el procedimiento que ha sido objeto de la patente Belga 747.382, o bien por desacetoxilación del ácido amino-7 cefalosporánico (ó 7-ACA) según el procedimiento que ha sido objeto de la patente Belga 779.034.

El producto de fórmula general V en la que R representa un radical de fórmula general II en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, puede prepararse a partir del ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico por cualquier método conocido de por sí para preparar un éster a partir de un ácido sin tocar por lo demás la molécula.

Generalmente se hace reaccionar una sal alcalina ó una sal de amina terciaria del ácido amino-7 desacetoxi-3 cefalosporánico sobre un halogenuro de fórmula general:



en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente y Z representa un átomo de halógeno, en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C.

Los productos de fórmula general XII pueden prepararse según el método descrito en la solicitud de patente Alemana 2.350.230.

Según la invención, los productos de fórmula general I en la que R representa un radical de fórmula general II, en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se definen como anteriormente, pueden igualmente obtenerse por esterificación de un producto de fórmula general I en la que R representa un radical carboxi y cuya función amina ha sido previamente protegida por cualquier método conocido de por sí para preparar un éster a partir de un ácido

sin tocar por lo demás la molécula.

5                   Generalmente se hace reaccionar una sal alcalina ó una sal de amina terciaria de un producto de fórmula general I tal como se ha definido anteriormente cuya función amina ha si  
do previamente protegida, sobre un halogenuro de fórmula gene-  
ral XII en la que  $R_1$  y  $R_2$  y Z se definen como anteriormente.  
Preferentemente se opera en un disolvente inerte tal como dime-  
tilformamida, a una temperatura comprendida entre 0 y 30°C, y  
después se elimina el grupo protector de la función amina por  
10 cualquier método conocido de por sí.

                  Las formas diastereoisómeras de los productos de  
fórmula general I pueden igualmente obtenerse a partir de su  
mezcla mediante aplicación de métodos conocidos. Es posible  
efectuar esta separación en los diferentes estadios de la sín-  
15 tesis. Por ejemplo, la separación puede realizarse por cromato-  
grafía, por un soporte conveniente, de un producto de fórmula  
general I cuyas funciones amina y ácida son protegidas. Los  
diastereoisómeros de los productos de fórmula general I son ais-  
lados entonces tras la eliminación de los grupos protectores en  
20 las condiciones habituales.

                  Los nuevos productos según la invención pueden puri-  
ficarse eventualmente por métodos físicos tales como cristaliza-  
ción ó cromatografía.

25                   Los nuevos productos según la invención pueden trans-  
formarse en sales de adición con ácidos. Según los procedimien-  
tos de la presente invención, los productos generalmente son ob-  
tenidos en forma de trifluoracetato ó de paratoluenosulfonato.  
Los productos de fórmula general I obtenidos en forma de estas  
sales pueden liberarse y transformarse en sales de otros ácidos  
30 según los métodos habituales.

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

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.

In vitro, los productos según la invención se han mostrado activos a una concentración comprendida entre 2 y 15  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre cepas de estafilococos sensibles a la penicilina G (Staphylococcus aureus Smith), a una concentración comprendida entre 10 y 150  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre cepas de estafilococos resistentes a la penicilina G (Staphylococcus aureus MB 9), a una concentración comprendida entre 0,125 y 1,5  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre streptococcus pyogenes Dig 7, a una concentración comprendida entre 2 y 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre Escherichia coli cepa Monod, a una concentración comprendida entre 4 y 30  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre Klebsiella pneumoniae, a una concentración comprendida entre 1 y 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre Salmonella typhi, a una concentración comprendida entre 1 y 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre Shigella flexneri y a una concentración comprendida entre 5 y 20  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  sobre Proteus mirabilis.

In vivo, los productos se han mostrado activos sobre las infecciones experimentales del ratón con *Stafilococcus aureus* Smith (sensible a la penicilina G) a una dosis comprendida entre 0,05 y 0,6 mg/kg por vía oral ó sub-cutánea y con *Escherichia coli* a una dosis comprendida entre 1 y 6 mg/kg por vía oral ó sub-cutánea.

Por via sub-cutánea, en el ratón, los productos se muestran atóxicos a la dosis de 2,5 g/kg.

De un interés particular son los productos de fórmula general I en la que R representa un radical carboxi, y en particular el producto para el que el aminoácido unido al núcleo cefalosporina está en forma D.

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

EJEMPLO 1

A una solución de 13 g de ácido D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbo-  
nilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en 160 cm<sup>3</sup> de tetrahydro-  
furano se añade, con agitación, 6,25 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se en-  
fría la mezcla a -10°C y se añade gota a gota 5,8 cm<sup>3</sup> de cloro-  
formiato de isobutilo. La mezcla reaccionar es agitada duran-  
te 10 minutos a -10°C y después se añade una solución de 9,54 g  
de amino-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5, aza-1 biciclo [4.2.  
0.7] octeno-2 en una mezcla de tetrahydrofurano (140 cm<sup>3</sup>), de  
agua (140 cm<sup>3</sup>) y trietilamina (6,25 cm<sup>3</sup>). Se agita la mezcla  
reaccional a 0°C durante 30 minutos y después a 20°C durante  
90 minutos. Los disolventes son evaporados a presión reducida  
(20 mm de mercurio) a 30°C. Se añaden 300 cm<sup>3</sup> de agua y 50 cm<sup>3</sup>  
de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después  
se extrae con 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La fase acuosa es  
separada y acidificada hasta un pH = 2,0 por adición de ácido

clorhídrico 4N en presencia de 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo con 200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las dos últimas fases orgánicas reunidas son lavadas con 150 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y después secadas sobre sulfato de sodio y filtradas en presencia de negro decolorante. Se concentra en seco con presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C para obtener 18,7 g de [D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7-carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 en forma de un merengue blanco.

Se disuelven 2,7 g de [D,L- $\alpha$ -ter-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 3 cm<sup>3</sup> de anisol y 15 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético. La solución obtenida se agita durante 15 minutos a 20°C. Se concentra en seco a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es recuperado con 15 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y después se añaden 100 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Se pone de manifiesto un precipitado blanco que es separado por filtración. Se obtienen así 2,4 g de trifluoroacetato de D,L- $\alpha$ -amino (ditiina-1,3 il-5) acetamido-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octéno-2 bruto en forma de sólido blanco.

Una solución de 11,9 g de trifluoroacetato de [D,L- $\alpha$ -amino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 500 cm<sup>3</sup> de agua destilada se extrae con, tres veces, 100 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La fase acuosa es tratada mediante 50 cm<sup>3</sup> de resina húmeda Amberlite IR-45 (OH<sup>-</sup>) hasta que el pH sea estabilizado hacia 5,25 (aproximadamente 1 hora). La resina es separada por filtración. La fase acuosa es liofilizada. Se obtienen

así 5,7 g de  $\left[ \text{D,L-}\alpha\text{-amino (ditiina-1,3 il-5) acetamido} \right]_{-7}$   
 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo  $\left[ 4.2.0 \right]$  octeno-2  
 cuyas características son las siguientes:

$$-[\alpha]_D^{20} = + 131,2 \pm 2^{\circ} (c = 0,98 : \text{agua}),$$

5 - Análisis elemental: % Calc. C 43,39; H 4,42; N 10,84;  
 O 16,52; S 24,83  
 % Encont. C 42,6 ; H 3,8 ; N 10,7;  
 S 24,6.

- Espectro IR: Bandas características

10 3.300-2.200  $\text{cm}^{-1}$  (NH amida y  $\text{NH}_3^+$ )  
 1.755  $\text{cm}^{-1}$ : carbonil du  $\beta$ -lactama  
 1.685  $\text{cm}^{-1}$ : -CONH-  
 1.775  $\text{cm}^{-1}$ : -COOH.

15 El ácido D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3  
 il-5) acético puede prepararse de la siguiente manera:

A una suspensión de 19,1 g de ácido D,L- $\alpha$ -amino (di-  
 tiina-1,3 il-5) acético en una mezcla de 130  $\text{cm}^3$  de dioxano y  
 de 130  $\text{cm}^3$  de agua se añade sucesivamente 10,6 g de carbonato  
 de sodio y después una solución de 24 g de bicarbonato de di-  
 20 -terc-butilo en 130  $\text{cm}^3$  de dioxano. Esta suspensión es agitada  
 durante 18 horas a 20°C. Los disolventes son evaporados a pre-  
 sión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se añaden 200  $\text{cm}^3$   
 de agua y 50  $\text{cm}^3$  de una solución acuosa saturada de bicarbona-  
 to de sodio. Se lava tres veces con 300  $\text{cm}^3$  de acetato de eti-  
 25 lo. La fase acuosa es acidificada hasta un pH = 1,5 con ácido  
 clorhídrico 4N.

30 Se extrae con, dos veces, 250  $\text{cm}^3$  de acetato de eti-  
 lo. Los extractos orgánicos reunidos son lavados con 150  $\text{cm}^3$   
 de solución saturada de cloruro de sodio y secados sobre sulfato  
 de sodio. La solución es tratada mediante negro decolorante

y después filtrada, y concentrada en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen 26 g de ácido D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en forma de un merengue blanco.

5 El ácido D,L- $\alpha$ -amino (ditiino-1,3 il-5) acético puede prepararse de la siguiente manera:

Una suspensión de 63 g de D,L- $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en 320 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 4N, es calentada a 90°C hasta la disolución completa. Se enfría a 20°C y se trata mediante negro decolorante. La solución es filtrada y después llevada a un pH = 4,5 por adición de sosa 4N. El precipitado que aparece es separado por filtración. Se obtienen así 41 g de ácido D,L- $\alpha$ -amino (ditiino-1,3 il-5) acético en forma de sólido blanco que funde a 270°C aproximadamente con descomposición.

15

El ácido D,L- $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acético puede prepararse de la siguiente manera:

Una suspensión de 72 g de mezcla en equilibrio de  $\alpha$ -formilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo y de D,L- $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acetato de etilo en 720 cm<sup>3</sup> de etanol y 200 cm<sup>3</sup> de agua, se refrigera a 5°C. Se añaden 80 cm<sup>3</sup> de sosa 4N. La mezcla reaccional es agitada durante 90 minutos a 5°C. Se concentra hasta un volumen de 100 cm<sup>3</sup> a presión reducida (20 mm de mercurio). La solución obtenida es refrigerada en un baño de hielo y acidificada hasta un pH = 2,0 por adición de ácido clorhídrico 4N. El precipitado que aparece se separa por filtración. Se obtienen así 67 g de ácido D,L- $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acético bruto en forma de sólido blanco.

25

30

La mezcla de  $\alpha$ -formilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3

ilideno-5) acetato de etilo y de D,L- $\alpha$ -formilamino(ditiino-1,3 il-5) acetato de etilo puede prepararse de la siguiente manera.

Una solución de 27,2 g de terc-butolato de potasio en 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se enfría a 0°C. Se añade gota a gota una solución de 25 g de isocianoacetato de etilo en 150 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se agita todavía durante 1 hora a 0°C y después se añade una solución de 29,6 g de ditia-1,3 ciclohexanona-5 en 375 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. La mezcla reaccional es todavía agitada durante 90 minutos a 0°C. Se añaden 50 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se separa el precipitado por filtración. Los disolventes son evaporados a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es recuperado en 2.500 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno. Se extrae con una mezcla de 500 cm<sup>3</sup> de agua y de 300 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica es todavía lavada con 500 cm<sup>3</sup> de agua y secada sobre sulfato de sodio. La solución es tratada por negro decolorante, filtrada y después concentrada en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es fuertemente agitado con 400 cm<sup>3</sup> de éter etílico. El precipitado obtenido es separado por filtración. Se obtiene así 18,5 g de  $\alpha$ -formilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo. El filtrado es concentrado en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 20°C. El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna (diámetro 3,7 cm; altura 47 cm) que contiene 250 g de sílice. Se eluye con dos litros de mezcla cloruro de metileno-acetato de etilo (85-15 en volúmenes). Se obtiene así 4,4 g de una mezcla de  $\alpha$ -formilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo y de  $\alpha$ -formilamino (ditiino-1,3 il-5) acetato de etilo.

El isocianoacetato de etilo puede prepararse según

U. SCHOLLKOPF, D. HOPPE y R. JENTSCH, Chem. Ber., 108, 1.580 (1.975).

La ditia-1,3 ciclohexanona-5 puede prepararse según E.G. HOWARD y R.V. LINDSEY, J. Amer. Chem. Soc., 82, 158 (1.960).

5. EJEMPLO 2

A una solución agitada de 102 g de ácido D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en 1.330 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, se añaden 49 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se enfría la mezcla a -10°C y se añade gota a gota 48,4 cm<sup>3</sup> de clo-  
10 roformiato de isobutilo. La mezcla reaccional es agitada durante 15 minutos a -10°C y después se añade una solución de 75 g de amino-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en una mezcla de 1.190 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y de 49 cm<sup>3</sup> de trietilamina. Se agita la mezcla reaccio-  
15 nal a 0°C durante 1 hora y después a 20°C, durante dos horas. El disolvente es evaporado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 40°C. Se añaden 1.000 cm<sup>3</sup> de agua y 200 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y después se extrae con 1.000 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La fase acuosa es acidifi-  
20 cada a un pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 4N en presencia de 1.000 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae todavía, dos veces con 500 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánicas son reunidas, lavadas con 1.000 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secadas en  
25 sulfato de magnesio, filtradas y concentradas en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es tratado con 1.500 cm<sup>3</sup> de ciclohexano. El insoluble es escurrido y secado. Se obtiene así 158,5 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3  
30 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 bruto en forma de

un polvo blanco.

Se disuelven 354,5 g de producto obtenido en las condiciones descritas anteriormente en 1.770 cm<sup>3</sup> de metanol a 35°C. Se añaden 145 cm<sup>3</sup> de dicitclohexilamina y después 1,770 cm<sup>3</sup> de acetona. Se deja reposar la mezcla durante 90 minutos a 0°C y después se escurren y se secan los cristales a presión reducida (1 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 326,4 g de la sal de dicitclohexilamina de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de cristales blancos.

Una suspensión de 29,5 g de la sal así obtenida en 300 cm<sup>3</sup> de agua es acidificada a un pH = 2 por adición de ácido clorhídrico 4N en presencia de 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Se separa la fase orgánica y se extrae todavía dos veces con, en total, 150 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. Las fases orgánica se reúnen, se lavan con 150 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 21,5 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de un sólido blanco.

Espectro IR (KBr): bandas características:

3.320 cm<sup>-1</sup> (NH amida y carbamato)  
1.770 cm<sup>-1</sup> (carbonilo de  $\beta$ -lactama)  
1.700 cm<sup>-1</sup> (carbonilo del ácido y del carbamato)  
1.680 cm<sup>-1</sup> (carbonilo de la amida)  
1.390 y 1.365 cm<sup>-1</sup> (terc-butilo).

Una solución de 20,3 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8

tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 200 cm<sup>3</sup> de ácido tri-  
fluoroacético es agitada durante 20 minutos a 20°C aproxima-  
mente. Esta solución es añadida en 30 minutos, con agitación,  
en 1.000 cm<sup>3</sup> de éter etílico a 0°C. El precipitado es escurri-  
do y secado a presión reducida (1 mm de mercurio) a 20°C. Se  
obtienen así 15,7 g de trifluoroacetato de [D-α-amino (diti-  
no-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1  
biciclo [4.2.0] octeno-2 que se disuelve en 750 cm<sup>3</sup> de aceto-  
na. Se añaden entonces 3,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina para obtener  
un pH = 4,8. El precipitado es escurrido y lavado con 400 cm<sup>3</sup>  
de éter etílico. Se obtienen así 10,6 g de [D-α-amino (diti-  
no-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1  
biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de un sólido beige.

Se disuelven 14,45 g de [D-α-amino (ditiino-1,3 il-  
5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo  
[4.2.0] octeno-2 así preparado en 750 cm<sup>3</sup> de agua, y después  
se añaden 750 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Al cabo de una hora, los  
cristales son escurridos y secados a presión reducida (1 mm de  
mercurio) a 20°C. Se obtienen así 9,8 g de [D-α-amino (di-  
tiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5  
aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de cristales blancos.

$$[\alpha]_D^{20} = + 137 \pm 2^\circ \quad (c = 1, \text{ bicarbonato de sodio } 0,1 \text{ N}).$$

Análisis elemental: % Calc. C 43,39; H 4,42; N 10,84; O 16,52;  
S 24,83.

% Encont. C 43,9; H 4,9; N 10,3; O 16,6;  
S 23,5.

El ácido D-α-terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3  
il-5) acético puede obtenerse de la siguiente manera:

Se calienta a reflujo una solución de 212 g de ácido  
D,L-α-terc-butoxi-carbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético y

de 236 g de quinina en 4.300 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona. Se deja enfriar, se deja durante 3 horas con agitación y se separa por filtración 169 g de cristales blancos que se separan. El filtrado es agitado durante 16 horas a temperatura ambiente. Una filtración permite aislar 150 g de cristales blancos.

Una suspensión de 375 g de cristales así obtenidos en 3.750 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona es calentada a 80°C hasta la disolución completa. Se deja enfriar la solución y después se separan por filtración los cristales obtenidos. Se obtienen así 187 g de sal de quinina del ácido D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en forma de cristales blancos.

Se añaden 98,5 g de sal de quinina del ácido D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético a una mezcla agitada de 2 litros de agua y 2 litros de éter etílico manteniendo el pH a 11 por adición de sosa 4N. Después de la disolución, se decanta la fase acuosa y se acidifica a un pH = 1 mediante adición de ácido clorhídrico 4N en presencia de un litro de éter etílico. Se decanta la fase orgánica, se extrae todavía con un litro de éter etílico. Los extractos orgánicos se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio. Se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 41,7 g de ácido D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en forma de un aceite amarillo. 5 g del ácido así obtenido se disuelven en una mezcla de 10 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo y de 25 cm<sup>3</sup> de ciclohexano a reflujo. Después del enfriamiento, los cristales son escurridos. Se obtienen así 4 g de ácido D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en forma de cristales blancos que funden a 110°C (PF inst. Kofler).

30  $[\alpha]_D^{20} = -121 \pm 2^\circ$  (c = 1, dimetilformamida).

El ácido D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético puede obtenerse de la siguiente manera:

Una suspensión de 0,96 g de  $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo en 7 cm<sup>3</sup> de etanol y 3,3 cm<sup>3</sup> de sosa N es agitada durante 90 minutos a 20°C. Se concentra hasta un volumen de 5 cm<sup>3</sup> a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. La solución obtenida es acidificada hasta un pH = 2,0 por adición de ácido clorhídrico N en presencia de 25 cm<sup>3</sup> de éter etílico. La fase orgánica es decantada y secada sobre sulfato de sodio. La solución es filtrada y concentrada en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. Se obtienen así 0,85 g de ácido D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acético cuyas características son las siguientes:

Análisis elemental: % Calc. C 45,34; H 5,88; N 4,80; O 21,97; S 22,01.

% Encont. C 44,8; H 5,7; N 4,7; S 21,5.

El  $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo puede prepararse de la siguiente manera:

Una solución de 5,35 g de terc-butilato de potasio en 40 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se refrigera a -70°C. Se añade gota a gota una solución de 9 g de terc-butoxicarbonil-3 etoxicarbonil-4 tioxo-2 oxa-1 ditia-7,9 aza-3 espiro [4.5] decano en 40 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se agita todavía durante 3 horas y después se añaden 2,9 g de ácido acético y se deja la mezcla reaccional que se calienta de nuevo hasta la temperatura ambiente. El tetrahidrofurano es evaporado a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es disuelto en 25 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La solución es lavada con 25 cm<sup>3</sup> de agua y después

secada sobre sulfato de sodio. Se filtra la solución y se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio). Se obtiene un residuo sólido que se trata con 100 cm<sup>3</sup> de éter de petróleo. El precipitado es escurrido y secado a presión reducida. Se obtienen así 5,3 g de  $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (dihidro-4,5 ditiino-1,3 ilideno-5) acetato de etilo en forma de un sólido beige que funde a 154°C (PF inst. Kofler).

El terc-butoxicarbonil-3 etoxicarbonil-4 tioxo-2 oxa-1 ditia-7,9 aza-3 espiro [4.5] decano puede prepararse de la siguiente manera:

Una solución de 4,6 g de terc-butolato de potasio en 40 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano se refrigera a -70°C. Se añade gota a gota una solución de 5,8 g de isotiocianatoacetato de etilo y de 5,4 g de ditia-1,3 ciclohexanona-5 en 80 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Al cabo de 40 minutos, la solución es recalentada a 0°C aproximadamente y se añade una solución de 8,75 g de dicarbonato de di-terc-butilo en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano. Se agita todavía durante 12 horas a 20°C aproximadamente y después se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo se disuelve en 150 cm<sup>3</sup> de cloruro de metileno, se añaden 3 cm<sup>3</sup> de ácido acético y se separa el insoluble por filtración. El filtrado se concentra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es cristalizado en 100 cm<sup>3</sup> de éter etílico y después se escurre y se seca a presión reducida (1 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 9,8 g de terc-butoxicarbonil-3 etoxicarbonil-4 tioxo-2 oxa-1 ditia-7,9 aza-3 espiro [4.5] decano en forma de cristales blancos que funden a 125°C (PF inst. Kofler).

El isotiocianatoacetato de etilo puede prepararse según D. HOPPE y R. FOLLMANN, Chem. Ber., 109, 3.047 (1.976).

EJEMPLO 3

24 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3  
11-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 bici-  
clo [4.2.0] octeno-2 obtenidos en las condiciones descritas  
5 anteriormente se disuelven en 750 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se aña-  
den 18,7 g de ácido p-toluenosulfónico y se deja reaccionar a  
20°C durante 20 horas aproximadamente. Se añaden 40 cm<sup>3</sup> de  
agua y se trata con negro decolorante. La solución es filtra-  
da y 17,2 cm<sup>3</sup> de trietilamina se añaden lentamente hasta un pH  
10 = 4,8. Los cristales son escurridos y secados a presión redu-  
cida (1 mm de mercurio) a 20°C. Se obtienen así 17,7 g de [D-  
 $\alpha$ -amino (ditiino-1,3 11-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3  
oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 cuyas caracterís-  
ticas son idénticas a las del producto obtenido en el ejemplo  
15 2.

EJEMPLO 4

Se disuelven 18,7 g de [D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonil-  
amino (ditiino-1,3 11-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8  
tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2, preparado según el ejem-  
20 plo 1, en 200 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano, y después se añade una  
solución de 7,45 g de difenildiazometano en 50 cm<sup>3</sup> de tetrahi-  
drofurano. Se agita durante 16 horas a 20°C. Se evapora en  
seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C. El resi-  
duo es recuperado en 350 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La capa or-  
25 gánica es lavada mediante 100 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada  
de bicarbonato de sodio y después secada sobre sulfato de sodio.  
La solución es tratada con negro decolorante y filtrada. Se con-  
centra en seco a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C.  
El residuo es purificado por cromatografía sobre una columna  
30 (diámetro: 4,5 cm; altura: 54 cm) que contiene 400 g de sílice.

Se eluye sucesivamente con mezclas de acetato de etilo-ciclohexano de concentración creciente en acetato de etilo (10-90 en volúmenes, 1.000 cm<sup>3</sup>; 20-80 en volúmenes, 1.000 cm<sup>3</sup>; 25-75 en volúmenes, 1.000 cm<sup>3</sup>) recogiendo fracciones de 100 cm<sup>3</sup>. Se concentra en seco las fracciones 35 a 45 a presión reducida (20 mm de mercurio a 30°C. Se obtienen así 10g de [D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino(ditiino-1,3 il-5)acetamido]-7-7 benzidriloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]octeno-2 en forma de un rengue blanco.

El producto bruto de la esterificación de 13,6 g de [D,L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 por difenildiazometano, es cromatografiado en una columna que contiene 1.200 g de gel de sílice (diámetro: 6,6 cm; altura: 73 cm). Se eluye sucesivamente, recogiendo fracciones de 250 cm<sup>3</sup> por

1.500 cm<sup>3</sup> de mezcla ciclohexano-acetato de etilo (90-10 en volúmenes),

1.500 cm<sup>3</sup> de mezcla ciclohexano-acetato de etilo (85-15 en volúmenes),

1.500 cm<sup>3</sup> de mezcla ciclohexano-acetato de etilo (75-25 en volúmenes),

1.500 cm<sup>3</sup> de mezcla ciclohexano-acetato de etilo (70-30 en volúmenes), y

5.000 cm<sup>3</sup> de mezcla ciclohexano-acetato de etilo (65-35 en volúmenes).

Las fracciones 35 a 37 [elución por la mezcla ciclohexano-acetato de etilo (65-35 en volúmenes)] proporcionan, tras la evaporación, 1,83 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7-7 benzidriloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2. Después de la recrista

lización en 165 cm<sup>3</sup> de metanol, se obtienen 1,19 g de este producto en forma de cristales blancos.

Las fracciones 38 a 40 proporcionan 3,09 g de una mezcla de las formas D y L.

5 Las fracciones 41 a 45 proporcionan, tras la evaporación, 3,09 g de un producto que es recristalizado en 150 cm<sup>3</sup> de etanol. Se obtienen así 2,01 g de [L- $\alpha$ -terc-butoxicarbonil-amino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 benzidriloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma  
10 de cristales blancos.

Se disuelven 1,09 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 benzidriloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en 1,3 cm<sup>3</sup> de anisol y 50 cm<sup>3</sup> de ácido trifluoroacético. La solución obtenida es agitada durante 15 minutos a 20°C, y después concentrada en seco a presión reducida (0,5 mm de mercurio) a 30°C.  
15 El residuo se disuelve en 5 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La solución obtenida es vertida en 40 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. El precipitado obtenido se separa por filtración. Se obtienen así  
20 0,94 g de un polvo blanco que se disuelve en 20 cm<sup>3</sup> de agua y 10 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico 0,1N. La fase acuosa es lavada dos veces por 15 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y después tratada con agitación mediante 15 cm<sup>3</sup> de resina húmeda Amberlite IR-45 (OH<sup>-</sup>) hasta que el pH se estabilice hacia 5,0. La resina es separada  
25 por filtración y el filtrado liofilizado. Se obtienen así 0,33 g de [D- $\alpha$ -amino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 128 \pm 4^{\circ} (c = 1,020, \text{agua}).$$

Análisis elemental: % Calc. C 43,39; H 4,42; N 10,84; O 16,52;  
30 S 24,83.

% Encont. C 39,7; H 3,5; N 10,0; S 22,1.

Espectro de RMN del proton:

5  
 6 (ppm) (CF<sub>3</sub>COOH) : 2,40 (s, CH<sub>3</sub> en -3, 3H); 3,46 (s, -CH<sub>2</sub>-S-  
 cefemo, 2H); 3,55 (s, -CH<sub>2</sub>-S- ditiino, 2H); 4,06 (s, -S-CH<sub>2</sub>-  
 -S-, 2H); 5,15 (s, -CH-CO; 1H); 5,26 (d, J = 5 Hz, H en -6);  
 $\begin{array}{c} | \\ \text{N} < \end{array}$   
 5,80 (d, J = 5 Hz, H en -7); 7,06 (s, -CH=, 1H).

10 Este producto tiene una concentración mínima bacterios  
 tática de 2µg/cm<sup>3</sup> en estafilococos aureus Smith, 15µg/cm<sup>3</sup> sobre  
 staphylococcus aureus MB 9, Escherichia coli y Klebsiella pneumo  
 nia.

15 Operando del mismo modo a partir de 1,99 g de [L-α-  
 -terc-butoxicarbonilamino (ditiino-1,3 il-5) acetamido]-7 ben-  
 zidriloxicarbonil-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0]  
 octeno-2, se obtienen 0,57 g de [L-α-amino (ditiino-1,3 il-5)  
 acetamido]-7 carboxi-2 metil-3 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.  
 2.0] octeno-2.

$$[\alpha]_D^{20} = + 120 \pm 2^\circ \text{ (c = 1,012 agua).}$$

20 Análisis elemental: % Calc. C 43,39; H 4,42; N 10,84; O 16,52;  
 S 24,83.

% Encont. C 42,7; H 3,8; N 11,1; S 24,5.

Espectro de RMN del proton:

25  
 6 (ppm) (CF<sub>3</sub>COOH); 2,43 (s, CH<sub>3</sub>- en -3, 3H); 3,43 (s, CH<sub>2</sub>-S-  
 cefemo, 2H); 3,55 (s, -CH<sub>2</sub>-S- ditiino, 2H); 4,06 (s, -S-CH<sub>2</sub>-S-,  
 2H); 5,13 (s, -CH-CO; 1 H); 5,26 (d, J = 5 Hz, H en -6); 5,70  
 $\begin{array}{c} | \\ \text{N} < \end{array}$   
 (d, J = 5 Hz, H en -7); 7,03 (s, -CH=, 1H).

EJEMPLO 5

30 A una solución de 10 g de ácido D-α-terc-butoxicarbo  
 nilamino (ditiino-1,3 il-5) acético en 100 cm<sup>3</sup> de dimetilforma-

mida se añade 11,3 g de amino-7 metil-3 oxo-8 pivaloiloximeto-  
xicarbonil-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 y 7,1 g de  
díciclohexilcarbodiimida. La mezcla reaccional es agitada du-  
rante 2 horas y después filtrada. El filtrado es diluido con  
5 300 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y 500 cm<sup>3</sup> de agua. La fase orgáni-  
ca es decantada y lavada con 100 cm<sup>3</sup> de agua y después con 100  
cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y des-  
pués secada sobre sulfato de sodio y filtrada en presencia de  
negro decolorante. Se concentra en seco a presión reducida  
10 (20 mm de mercurio) a 30°C. El residuo es cromatografiado en  
una columna (diámetro 3,5 cm, altura 35 cm) que contiene 150 g  
de sílice. Se eluye sucesivamente con mezclas acetato de etilo-  
ciclohexano de concentración creciente en acetato de etilo  
(10-90 en volúmenes, 500 cm<sup>3</sup>; 20-80 en volúmenes, 500 cm<sup>3</sup>; 30-  
15 70 en volúmenes, 500 cm<sup>3</sup>; 40-60 en volúmenes, 2.000 cm<sup>3</sup>). Se  
recogen fracciones de 200 cm<sup>3</sup>. Se concentra en seco las frac-  
ciones 14 a 21 a presión reducida (20 mm de mercurio) a 30°C.  
Se obtienen así 8 g de [D- $\alpha$ -terc-butoxicarbonilamino (ditii-  
no-1,3 il-5) acetamido]-7 metil-3 oxo-8 pivaloiloximetoxicar-  
bonil-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de un  
20 merengue anaranjado.

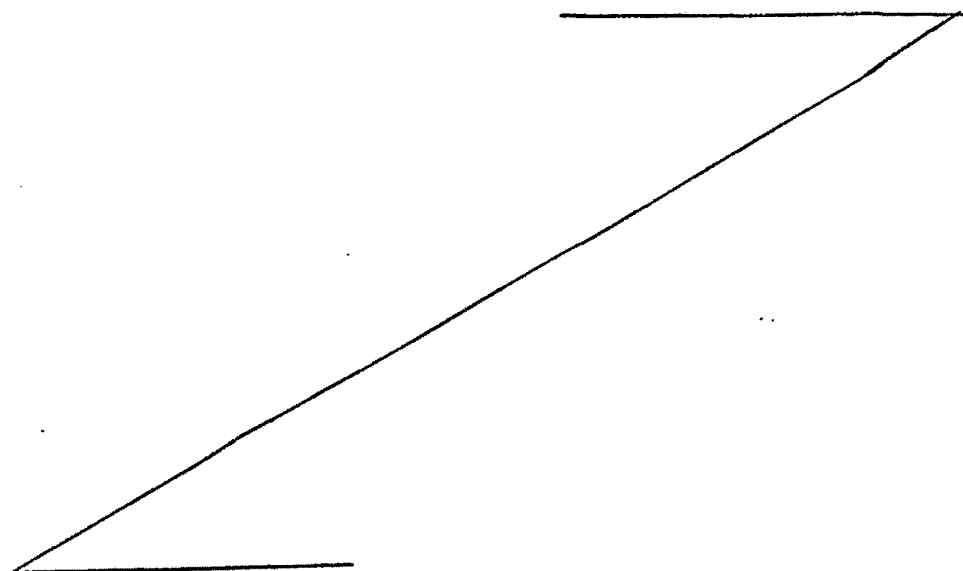
El producto así preparado se disuelve en 50 cm<sup>3</sup> de  
ácido trifluoroacético y se agita durante 15 minutos a 20°C.  
Se concentra en seco a presión reducida (0,5 mm de mercurio)  
25 a 30°C. El residuo se disuelve en 200 cm<sup>3</sup> de agua. Se lava la  
solución con 100 cm<sup>3</sup> de éter. La fase acuosa es cubierta  
con 250 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y agitada. Se añaden con agi-  
tación 100 cm<sup>3</sup> de solución acuosa saturada de bicarbonato de  
sodio. La fase orgánica es decantada, secada sobre sulfato de  
30 sodio y filtrada en presencia de negro decolorante. Se concen

tra a 15 cm<sup>3</sup> bajo presión reducida (20 mm Hg) a 30°C. Después se añaden 100 cm<sup>3</sup> de éter etílico y luego se añaden, gota a gota, 10 cm<sup>3</sup> de solución 2,7 N de ácido clorhídrico anhidro en éter. Se agita durante 10 minutos y después se escurre el precipitado. Se obtiene así 4,8 g de clorhidrato de  $\Delta^D$ - $\alpha$ -amino (ditiina-1,3 il-5) acetamido-7 metil-3 pivaloiloximetoxicarbonil-2 oxo-8 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 en forma de un polvo blanco.

10 Análisis elementos: % Calc. C 44,64; H 5,24; Cl 6,59;  
N 7,81; O 17,84; S 17,88  
% Encont. C 45,3; H 5,4; Cl 6,7; N 7,9;  
S 17,7.

15 El amino-7 metil-3 oxo-8 pivaloiloximetoxicarbonil-2 tia-5 aza-1 biciclo [4.2.0] octeno-2 puede prepararse según el método descrito en la patente Alemana 1.951.012.

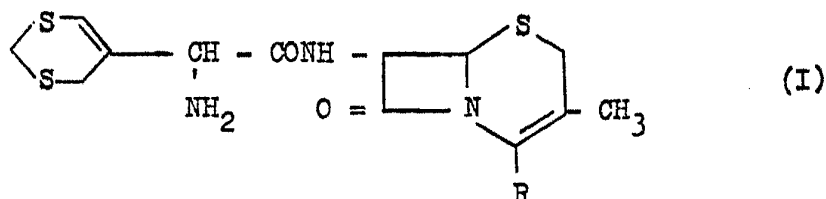
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

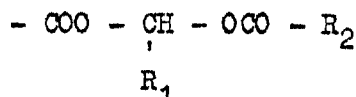
12.- Procedimiento para preparar nuevos derivados de la cefalosporina, de fórmula general:

5



10

en la que R representa el radical carboxi ó un radical de fórmula general:



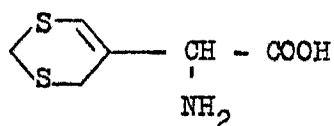
15

en la que R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno ó un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y R<sub>2</sub> representa un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta ó ramificada ó un radical ciclohexilo, siendo el radical  $-\underset{\text{R}_1}{\text{CH}}-\text{OCOR}_2$  fácilmente eliminable por vía enzimática,

20

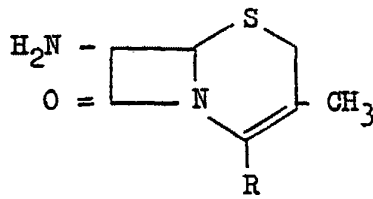
bajo sus formas diastereoisómeras y sus mezclas, sus sales de adición con los ácidos y eventualmente sus sales metálicas y sus sales de adición con las bases orgánicas nitrogenadas; caracterizado porque se hace reaccionar el ácido de fórmula:

25



en forma racémica ú ópticamente activa, cuya función amina es previamente protegida, ó un derivado reactivo de este ácido, con una cefalosporina de fórmula general:

30



5 en la que R tiene la definición correspondiente y cuya función ácido está eventualmente protegida, se separa eventualmente el producto obtenido en sus diastereoisomeros, y después se eliminan los grupos protectores y se transforma eventualmente el producto obtenido en una sal de adición con un ácido ó cuando R representa el radical carboxi, en una sal metálica ó una sal de adición con una base orgánica nitrogenada.

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

Esta Memoria consta de 32 hojas escritas a máquina por una sola cara.

6 JUL 1978  
Madrid,  
RHONE-POULENC INDUSTRIES

B. P. Hemado, J. Suarez Diaz