

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con las normas que figuran en la presente disposición y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 ES	11 NUMERO	10 A1
21	4700	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	15 ENE. 1979	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES:	22 FECHA	23 PAIS
21 NUMERO		
413/78	16 de enero de 1.978	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	68 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDOS AZABICICLO- [3,2-O]- CARBOXILICOS.

71 SOLICITANTE (S)
SANDOZ, AG.

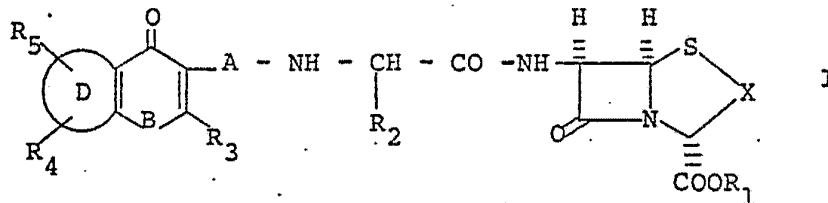
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
CH-4002 Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Helmut HAMBERGER., Dr. Peter STÜTZ., Dr. Dieter SCHOLZ., Dr. Hans FLIRI

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I



en donde  $R_1$  es hidrógeno o pivaloiloximetilo,

$R_2$  es fenilo, 4-hidroxifenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo,

$R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquiltio inferior,

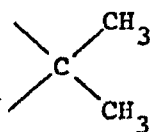
$R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alcoxicarbonilmetilo inferior, carboximetilo o halógeno,

A es el grupo  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$  ó  $\begin{array}{c} \text{R}_6 \quad \text{O} \\ | \quad \parallel \\ -\text{N} \quad \text{C}- \end{array}$ , en donde

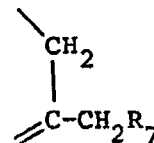
$R_6$  es hidrógeno o alquilo inferior,

B es oxígeno o azufre,

X es un grupo de fórmula IIa ó IIb,

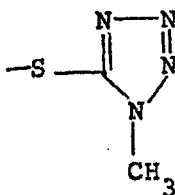


IIa



IIb

en donde  $R_7$  es hidrógeno, acetoxi o un grupo de fórmula IIc,



IIc

y el anillo D es un anillo de 5 ó 6 miembros, no saturado, que puede contener uno o más heteroátomos,

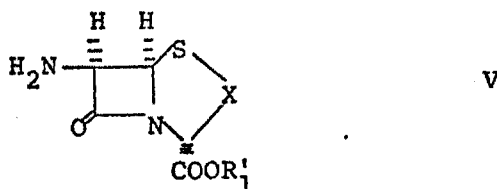
y sales de los compuestos de fórmula I, en donde  $R_1$  es hidrógeno.

El término "inferior" tal como se usa aquí con referencia a los grupos alquilo, alcoxi y alquiltio, significa que contienen preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, con mayor preferencia 1 ó 2 átomos de carbono. El término "halógeno" significa preferentemente flúor, cloro o bromo, a menos que se hagan otras indicaciones.



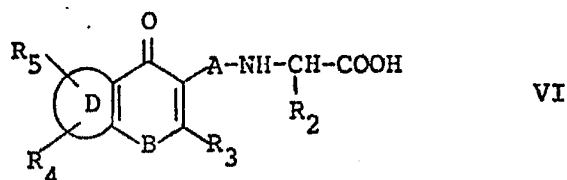
IV, y, cuando  $R'_1$  significa un grupo protector de ácido carboxílico, se separa éste bajo condiciones suaves, o

b) se reacciona un compuesto de fórmula V,



5 en donde X y  $R'_1$  tienen los significados previamente indicados,

con un derivado reactivo de un ácido de fórmula VI,



en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A, B y el anillo D tienen los significados previamente indicados,

10 y, cuando  $R'_1$  significa un grupo protector de ácido carboxílico, se separa éste bajo condiciones suaves.

Los procedimientos a) y b) pueden efectuarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante  
15 reacción de una solución o suspensión de un compuesto

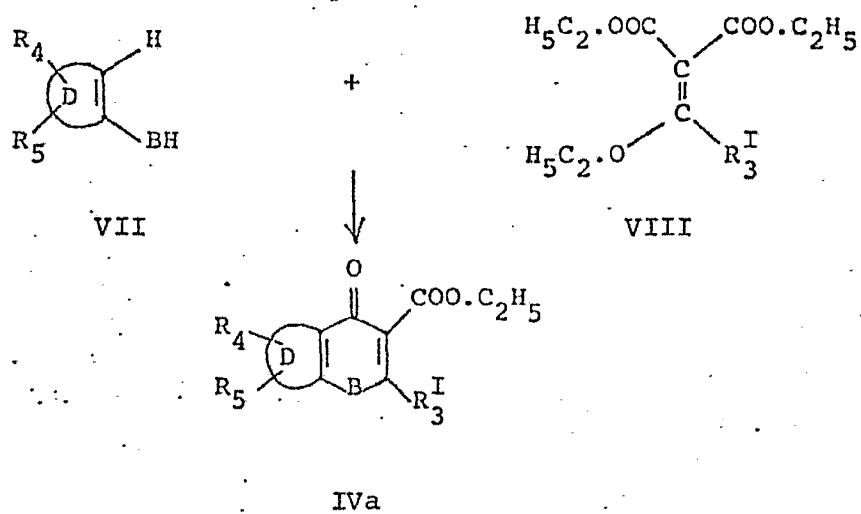
de fórmula IV ó VI, o un derivado reactivo del mismo, por ejemplo un haluro de ácido, anhídrido o éster, en un disolvente inerte, tal como un éter cíclico, por ejemplo tetrahidrofurano, o un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, con una solución o suspensión del compuesto de fórmula III ó V, convenientemente en el mismo disolvente. Cuando se emplea un ácido libre de fórmula IV ó VI, se efectúa la reacción convenientemente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida o carbonil-diimidazol. Cuando  $R_1$  es un grupo protector de ácido carboxílico, éste puede ser cualquier grupo protector capaz de ser separado bajo condiciones suaves y de por sí conocido en el campo de la penicilina y la cefalosporina para reacciones de acilación, y dicho grupo puede ser separado en forma de por sí conocida, con el fin de obtener compuestos de fórmula I en donde  $R_1$  es hidrógeno, o sales de los mismos.

Los compuestos resultantes de fórmula I pueden ser aislados y purificados usando las técnicas de por sí conocidas. De ser necesario, las formas de ácido libre de los compuestos de fórmula I (es decir  $R_1 = H$ ) pueden ser convertidas en formas de sal de

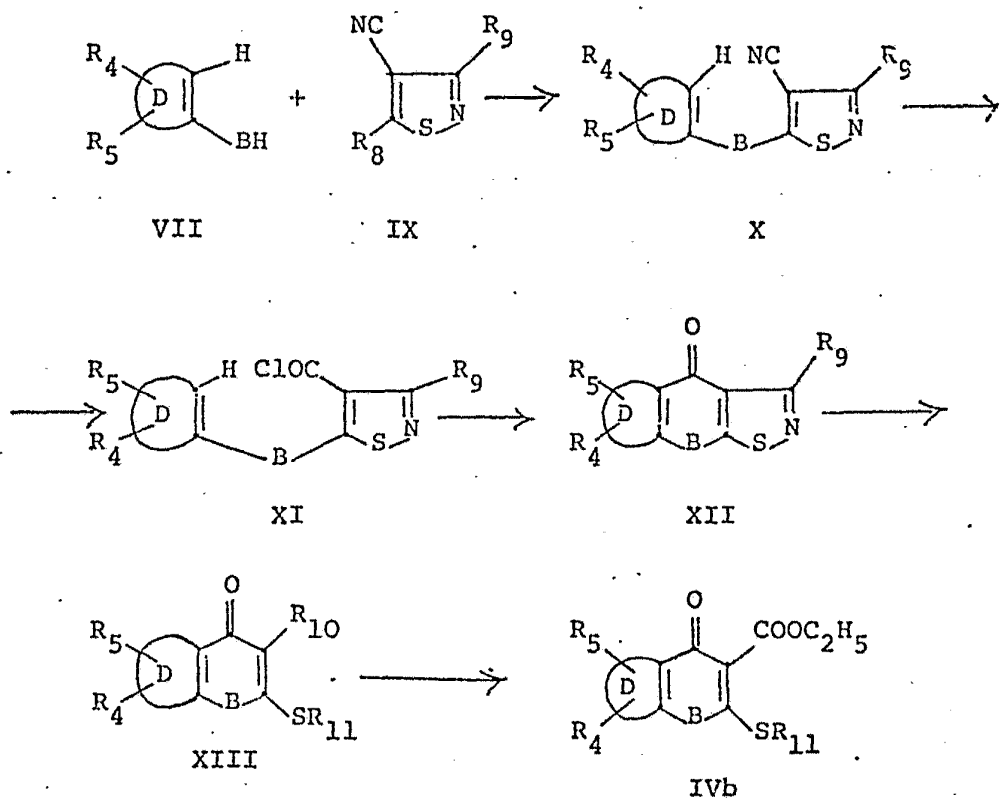
los mismos en forma de por sí conocida y viceversa.  
Las formas de sal preferidas son las formas de sal de metal alcalino. Los compuestos de fórmula I, y particularmente las formas de sal de los mismos, más particularmente las formas de sal de metal alcalino de los  
5 mismos, pueden existir en forma de hidratos, los que también quedan incluidos en el alcance de la invención.

Los materiales de partida de fórmula IV son nuevos, por lo menos en parte. Los ésteres etílicos de los compuestos IV, en donde A es CO, pueden ser  
10 producidos, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas de reacción siguientes:

a)



b)



en donde  $R_4$ ,  $R_5$ , B y el anillo D tienen los significados previamente indicados,

$R_3'$  es hidrógeno o alquilo inferior,

$R_8$  y  $R_9$  son, cada una, cloro,

5      ó  $R_8$  es  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$  y  $R_9$  es  $-\text{OH}$ ,

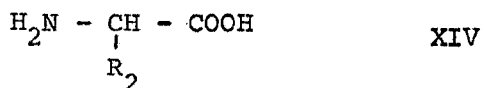
$R_{10}$  es  $-\text{CH}$  ó  $-\text{CONH}_2$ ,

y  $R_{11}$  es alquilo inferior.

Estas reacciones pueden llevarse a cabo en forma de por sí conocida, por ejemplo tal como se ilustra en los ejemplos siguientes. Los ésteres etílicos correspondientes de los compuestos de fórmula IV en donde A es  $-\text{N}(\text{R}_6)\text{CO}-$  pueden ser producidos en forma de por sí conocida a partir de los compuestos de fórmulas IVa y IVb, por ejemplo a través del cloruro de ácido, de la azida de ácido y del isocianato. Los ésteres etílicos de los compuestos de fórmula IV pueden ser convertidos en los ácidos libres de fórmula IV y otros derivados reactivos en forma de por sí conocida. Los compuestos de fórmula IV también pueden ser producidos por otros métodos conocidos, por ejemplo tal como se ilustra más adelante.

Los compuestos de fórmula VI también son

nuevos y pueden prepararse, por ejemplo, mediante reacción de un compuesto de fórmula IV o un derivado reactivo del mismo, con la sal de trietilamonio de un ácido de fórmula XIV,



5 en donde  $\text{R}_2$  tiene el significado previamente indicado.

Este procedimiento se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo clorado, por ejemplo cloroformo o cloruro de metileno, o dimetilformamida. Cuando se emplea un ácido libre de fórmula IV, la reacción se efectúa convenientemente en presencia de un agente de condensación, por ejemplo dicitclohexilcarbodiimida.

15 Los ácidos libres de fórmula VI pueden ser convertidos en derivados reactivos de los mismos en forma de por sí conocida.

Los compuestos resultantes de fórmulas IV y VI y los derivados reactivos de los mismos, pueden ser aislados y purificados usando las técnicas de por sí conocidas.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad quimioterapéutica, particularmente una actividad antimicrobiana como queda demostrado por sus efectos inhibidores contra diversas bacterias, particularmente bacterias gramnegativas in vitro en el ensayo de dilución en series a concentraciones de, por ejemplo, aprox. 0,1 a 50 µg/cc y en ensayos in vivo con ratones. Por lo tanto, el uso de los compuestos esté indicado como antibióticos con actividad antibacteriana.

La dosificación diaria total indicada es de aprox. 1 a 6 g, administrada convenientemente en dosis divididas de aprox. 250 a 3000 mg, dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I, en donde  $R_1$  es hidrógeno, pueden ser usados en forma de ácido libre o en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente sales hidrosolubles, más particularmente sales de metal alcalino, estas formas de sal poseyendo el mismo grado de actividad como los ácidos libres. Las formas de hidrato pueden ser empleadas en forma similar.

Los compuestos pueden ser mezclados con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, usuales, y facultativamente con otros excipientes, y pueden ser administrados en formas tales como cápsulas o preparaciones inyectables.

En un grupo de compuestos, X significa un radical de fórmula IIb. En tal caso  $R_7$  puede ser hidrógeno. También puede ser un radical de fórmula IIc. Preferentemente es acetoxi. Sin embargo, X significa preferentemente un radical de fórmula IIa.

$R_1$  puede ser hidrógeno, en cuyo caso los compuestos pueden tener la forma de ácido libre (o forma de hidrato). Alternativamente,  $R_1$  puede ser pivaloiloximetilo.

A puede ser  $-N(R_6)-CO-$ .  $R_6$  puede ser hidrógeno. Alternativamente,  $R_6$  puede ser alquilo inferior. Preferentemente, sin embargo, A es  $-CO-$ .

$R_2$  puede ser 1,4-ciclohexadien-1-ilo. Preferentemente, sin embargo,  $R_2$  es fenilo o 4-hidroxifenilo.

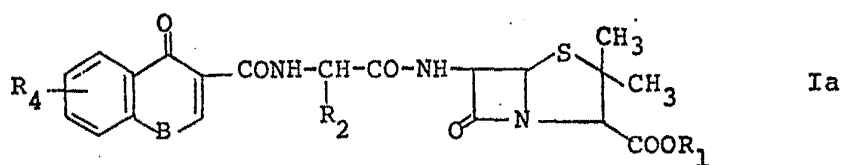
$R_3$  puede ser alquilo inferior. Preferentemente, sin embargo, es hidrógeno o alquiltio inferior, con mayor preferencia hidrógeno.

B puede ser oxígeno. Alternativamente, puede ser azufre.

Los sustituyentes preferidos  $R_4$  y  $R_5$  cuando éstos tienen un significado que no sea hidrógeno, son cloro, bromo, flúor, alquilo inferior o alcoxi inferior. Preferentemente, sin embargo, una o ambas de  $R_4$  y  $R_5$  son hidrógeno.

El anillo D preferentemente es un anillo bencénico. En tal caso, cuando éste es monosustituído, el sustituyente ocupa preferentemente la posición 6 ó 8, y cuando es disustituído, los sustituyentes ocupan preferentemente las posiciones 8 y 5 ó 6. Alternativamente, el anillo D puede ser un anillo heterocíclico. Este preferentemente contiene un heteroátomo simple, tal como oxígeno, azufre o nitrógeno, con mayor preferencia azufre, y preferentemente es de 5 miembros.

Los compuestos de fórmula I más preferidos son aquellos de fórmula Ia,



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ , B y  $R_4$  tienen los significados previamente indicados.

Los compuestos de fórmula Ia preferidos son los que tienen los significados preferidos para  $R_1$ ,  $R_2$ , B y  $R_4$  antes descritos, particularmente

5 ácido 6-{N-[6-fluotiocromon-3-carbonil]-[(4-hidroxifenil)glicilamino]}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carboxílico;

y ácido 6-{N-[cromon-3-carbonil]-[(4-hidroxifenil)glicilamino]}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-aza-

10 bicyclo-[3,2,0]-heptan-2-carboxílico;

y formas de sal de metal alcalino de los mismos.

Deberá apreciarse que, en virtud del átomo de carbono asimétrico (substituído por  $R_2$ ), los

15 compuestos de la invención existen en forma racémica u ópticamente activa. Aunque la invención no ha de quedar limitada a cualquier forma particular de los compuestos, como con las aminopenicilinas y aminocefalosporinas conocidas, tales como ampicilina,

20 amoxicilina y cefaloglicina, se prefieren los isómeros D. Las formas diversas pueden ser obtenidas en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante síntesis estereoespecífica a partir de los materiales de

partida correspondientes, o por disociación de racematos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención. Todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius y todos los productos de fórmula I se obtienen en la forma de isómeros D.

EJEMPLO 1: Acido 6-{N-[tiocromon-3-carbonil]-[(fenilglicil)-amino]}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tiazabicyclo-[3,2-0]-heptan-2-carboxílico [procedimiento a)]

5                   A una suspensión agitada de 3 g de ácido tiocromon-3-carboxílico en 50 cc de cloruro de metileno se le añade, por gotas a 0°, 1,97 cc de trietilamina y luego 1,07 cc de cloruro de tionilo. Esta solución se añade simultáneamente con 2,96 cc de trietilamina a  
10 una mezcla enfriada (-30°C) de 5,85 g de trihidrato de ampicilina y 3,94 cc de trietilamina en 110 cc de cloruro de metileno, que contiene 25 g de tamices moleculares 4A<sup>o</sup> (que pueden, sin embargo, ser separados antes de la adición de la solución de cloruro de  
15 ácido), por gotas. Después de reaccionar a -20° durante 24 horas, los tamices moleculares se separan (si no han sido separados ya), la mezcla se evapora en un vacío y el residuo se disuelve en agua. La solución se ajusta a un pH de 7 con 1,2 g de CO<sub>3</sub>HNa y se extrae  
20 cuatro veces con éter dietílico. La fase acuosa se ajusta a un pH de 1,5 a 10° con ClH 6 normal y el precipitado se recoge y se seca. La forma de ácido libre resultante del compuesto del título se disuelve en

50 cc de tetrahidrofurano y se le añade a 6° 7 cc de una solución 2 M de etilhexanoato de potasio - isopropanol. El precipitado se lava bien con tetrahidrofurano y cloroformo con el fin de obtener la forma de sal potásica del compuesto del título con un P.F. de 214-218°.

10 EJEMPLO 2: Acido 6-{N-[tiocromon-3-carbonil]-[(fenilglicil)-amino]}-3,3-dimetil-7-oxo-4-tiazabicyclo-[3,2-0]-heptan-2-carboxílico [procedimiento a)]

67,71 g de trihidrato de ampicilina se suspenden en 1115 cc de cloruro de metileno y se añaden 260 g de tamices moleculares 4A y 36,86 cc de trietilamina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y los tamices moleculares se separan. A la mezcla resultante se le añade 18,43 cc de trietilamina y luego, por gotas, con agitación, a -30°, una solución de 30 g de cloruro de ácido tiocromon-3-carboxílico en 600 cc de cloruro de metileno. Después de 17 horas a -20°, el disolvente se separa en un vacío y el residuo se recoge en 7 litros de agua a +10°. La solución se ajusta a un pH de

7,0 con ClH 1 normal y la mezcla se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se ajusta a un pH de 1,5 a +10° con ClH 6 normal y el precipitado resultante se lava hasta que quede libre de ClH y se seca en un vacío para obtener la forma de ácido libre del compuesto del título con un P.F. 155°-162°. 60 g de este producto se disuelven en 2 litros de agua con 8,9 g de CO<sub>3</sub>HNa. La solución se filtra con el fin de separar las sustancias insolubles, se extrae varias veces con éter dietílico y se liofiliza durante 48 horas para obtener la forma de sal sódica del compuesto del título con un P.F. de 216-219°.

EJEMPLO 3: Ester pivaloiloximetílico del ácido 6-  
[N-[tiocromon-3-carbonil]-[(fenilglicil)-  
amino]]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-azabicclo-  
[3,2-O]-heptan-2-carboxílico  
[procedimiento a)]

A una mezcla de 2,64 g de éster pivaloiloximetílico de ampicilina en 30 cc de dicloruro de metileno se le añade, por gotas a 0°, 0,95 cc de trietilamina y luego una solución de 1,3 g de cloruro de ácido tiocromon-3-carboxílico en 40 cc de dicloruro de metileno. Después de reaccionar durante 16

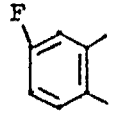
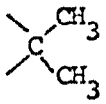
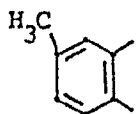
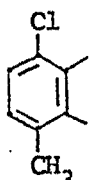

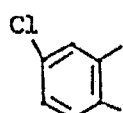
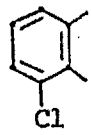
horas a +4° y 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se evapora en un vacío y el residuo se divide varias veces entre benceno y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se evapora en un vacío. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice con una solución al 3% de isopropanol en cloroformo para obtener el compuesto del título con un P.F. de 104-108°.


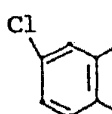
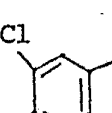
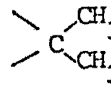
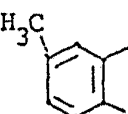
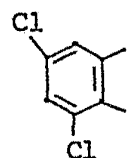
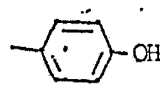

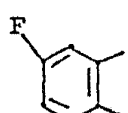
10 EJEMPLO 4: Acido 7-{N-[6-fluotiocromon-3-carbonil]-  
[(fenilglicil)amino]}-3-acetoximetil-8-  
oxo-5-tia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-en-  
2-carboxílico [procedimiento b)]

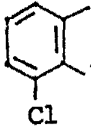
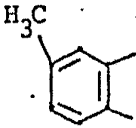
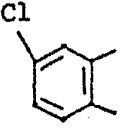
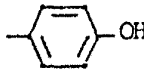

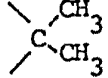
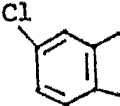
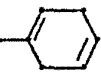

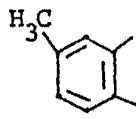
5 gotas de ácido trifluoacético se añaden a una suspensión de 2,02 g de cefaloglicina en 40 cc de dicloruro de metileno y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añaden 1,12 g de bis-trimetilsililacetamida y la mezcla se agita hasta que se obtiene una solución clara. Se añade, por gotas a 10°, una solución de 1,21 g de cloruro de ácido 6-fluotiocromon-3-carboxílico en 40 cc de dicloruro de metileno y, después de un tiem-

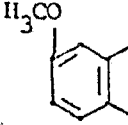

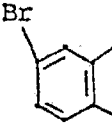

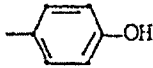

po de reacción de 90 minutos, se evapora la mezcla.  
El residuo se divide entre agua y acetato de etilo,  
y la fase orgánica se lava con ClH 1 normal y solución  
saturada de cloruro de sodio. La mezcla se extrae con  
5 bicarbonato de sodio y la solución se acidifica con ClH  
1 normal. El compuesto del título se aísla mediante  
extracción con acetato de etilo y evaporación. P.F.  
230-240°.

Los compuestos indicados en la Tabla si-  
10 guiente pueden ser obtenidos en forma análoga a cual-  
quiera de los ejemplos precedentes usando materiales  
de partida apropiados en cantidades aproximadamente  
equivalentes. Cuando se obtiene un compuesto en una  
forma de sal particular, esto queda indicado en la  
15 columna  $R_1$  por razones de conveniencia.

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D	X	P.F.
5	K	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	S			118-122°
6	K	--	H	CO	S		--	231-236°
7	K	--	H	CO	S		--	230°
8	K	--	S.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO	S		--	210-215°
9	K	--	H	CO	S		--	218-221°
10	Na	--	H	CO	S	--	--	220-225°
11	K	--	H	CO	S		--	220°

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D	X	P.F.
12	K	--	H	CO	O		--	208-215°
13	K	--	H	CO	O		--	220-225°
14	K	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	S.CH <sub>3</sub>	CO	O			230°
15	Na	--	H	CO	O		--	118-120°
16	Na	--	H	CO	O		--	235-239°
17	K		H	CO	S		--	222°
18	K	--	H	CO	S		--	230-235°

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D	X	P.F.
19	K	—"	H	CO	S		—"	230°
20	K	—"	H	CO	S		—"	231°
21	K	—"	H	CO	S		—"	222-230°
22	K		H	CO	O			220°
23	K	—"	H	CO	O		—"	225-230°
24	K		H	CO	S		—"	225-229°
25	K	—"	H	CO	S		—"	215°

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D	X	P.F.
26	K	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	S		--	200-210°
27	K		H	CO	S	--	--	218-220°
28	K	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CO	O		--	240-245°
29	Na	--	H	CO	O		--	233-237°
30	Na		H	CO	S		--	232° (des-comp.)
31	H	--	H	CO	S	--	--	178-180°

Los materiales de partida de fórmula IV empleados en los ejemplos precedentes pueden ser producidos como sigue:-

5 A. Cloruro de ácido tiocromon-3-carboxílico (ejemplos 1, 2, 3, 17, 24)

a) Ester dietílico del ácido mercaptofenilmetilomalónico

Una mezcla de 440 g de tiofenol y 864 g de éster dietílico del ácido etoximetilomalónico se calienta a 140° durante 48 horas. La mezcla se evapora bajo presión y el residuo se destila bajo un alto vacío para obtener el compuesto del título con un punto de ebullición de 185°,  $2 \times 10^{-4}$  mm Hg.

b) 3-Etoxicarboniltiocromon

15 380 g de ácido polifosfórico se mezclan a 75° durante un período de 20 minutos con 50 g del producto de la etapa a). La mezcla se agita durante 15 minutos, se vierte sobre hielo/agua y se extrae 3 veces con éter dietílico. La fase de éter se sacude una vez con solución de bicarbonato y se evapora. El residuo se cristaliza de benceno/hexano (7:3) para obtener el compuesto del título con un punto de fusión de 65-70°.

c) Acido tiocromon-3-carboxílico

37 g del producto de la etapa b) se mantienen en 300 cc de ácido sulfúrico al 50% a 80° durante 16 horas. El residuo se filtra y se lava con agua y etanol para obtener el compuesto del título con un punto de fusión de 230-233°.

d) Cloruro de ácido tiocromon-3-carboxílico

30,93 g del producto de la etapa c) se hierven al reflujo en 310 cc de cloruro de tionilo durante una hora. La mezcla se evapora hasta sequedad y el residuo se filtra, se lava con n-hexano y se seca en un vacío para obtener el compuesto del título con un punto de fusión de 135-140°.

Procediendo en forma análoga al ejemplo

15 A a) a c) antes descrito, pueden obtenerse los compuestos de fórmula IV siguientes:-

ácido 6-clorotiocromon-3-carboxílico, P.F. 191-208°

[para los ejemplos 9, 10, 21];

ácido 8-clorotiocromon-3-carboxílico, P.F. 192-200°

20 [para los ejemplos 11, 19];

ácido 6-fluotiocromon-3-carboxílico, P-F. 273°

[para los ejemplos 5, 18];

ácido 6-metiltiocromon-3-carboxílico, P.F. 218-220°

[para los ejemplos 6, 20, 25];

ácido 5-cloro-8-metoxitiocromon-3-carboxílico, P.F.

262-264° [para el ejemplo 7];

5 ácido 6-metoxitiocromon-3-carboxílico, P.F. 205°

[para los ejemplos 26, 27].

B. Acido 2-etilmercaptotiocromon-3-carboxílico

[para el ejemplo 8]

10 a) Amida de ácido 3-cloro-5-mercaptofenilisotiazol-4-carboxílico

65 g de 3-cloro-4-ciano-5-mercaptofenil-  
isotiazol se añaden a 200 cc de ácido sulfúrico con-  
centrado y la mezcla se calienta rápidamente hasta 90°  
y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante  
15 18 horas. La mezcla se sacude sobre hielo/agua y el  
precipitado se separa mediante filtración y se lava  
con agua.

b) Acido 3-cloro-5-mercaptofenilisotiazol-4-carboxílico

20 57 g del producto de la etapa a) se di-  
suelven en 1,3 litros de ácido sulfúrico (77 % por  
volumen) y la mezcla se enfría hasta 5°. Se intro-  
ducen bajo la superficie 33,2 g de nitrito de sodio

en 100 cc de agua en el transcurso de 10 minutos y la mezcla se agita a 30° durante 90 minutos y a 60° durante 15 minutos. La mezcla se mezcla con 1,5 litros de agua, a temperatura ambiente y con enfriamiento, y el precipitado resultante se filtra y se lava con agua para obtener el compuesto del título con un P.F. de 150-160°.

c) Cloruro de ácido 3-cloro-5-mercaptofenilisotiazol-4-carboxílico

10 50 g del producto de la etapa b) se disuelven en 500 cc de cloruro de tionilo y la mezcla se mantiene a 50° durante 20 horas. El cloruro de tionilo se separa a 12 mm para obtener el compuesto del título.

15 d) 3-Cloroisotiazolo[4,5-b]tiocromon

39,7 g del producto de la etapa c) en 250 cc de disulfuro de carbono se añaden, por gotas, a una mezcla calentada al reflujo de 1 litro de disulfuro de carbono y 99 g de cloruro de aluminio en el transcurso de una hora. La mezcla se calienta al reflujo durante 2 horas y el disulfuro de carbono se separa mediante decantación. El residuo se digiere con metanol/agua y, después de la filtración, se

-----  
-----

hierve el residuo durante corto tiempo con metanol/ agua, se filtra y se lava con metanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de 218-220°.

e) 2-Etilmercapto-3-cianotiocromon

5                   4,7 g del producto de la etapa d) en 50 cc de dimetilformamida se calientan hasta 60° y se mezclan, por gotas, con 10 cc de solución de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  0,01 molar. Después de la adición de 20 cc de yoduro de etilo, la mezcla se deja reposar durante 18 horas  
10 y el precipitado resultante se filtra y se lava para obtener el compuesto del título con un P.F. de 175-179°.

f) Amida de ácido 2-etilmercapto-3-cianotiocromon-3-carboxílico

15                   0,5 g del producto de la etapa e) en 10 cc de ácido sulfúrico concentrado se calientan a 50° durante 38 horas. La mezcla se sacude sobre hielo/agua, se agita durante 10 minutos y el precipitado resultante se separa y se lava con agua para obtener el compuesto del título con un P.F. de 165-168°.  
20

g) Acido 2-etilmercapto-3-cianotiocromon-3-carboxílico

0,3 g del producto de la etapa f) se di-

suelven en 5 cc de ácido sulfúrico al 80% y se mezclan con 0,15 g de nitrito de sodio en 1 cc de agua. La mezcla se agita a 50-55° durante 40 minutos, se sacude sobre agua y el precipitado resultante se separa y se lava con agua. El producto bruto se recristaliza de metanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de 213-217°.

Procediendo en forma análoga al ejemplo B a) a g) y empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes, puede obtenerse el compuesto siguiente:-  
ácido 6-cloro-2-metilcromon-3-carboxílico, con un P.F. de 265° [para el ejemplo 14].

C. Acido 6,8-diclorocromon-3-carboxílico  
[para el ejemplo 16]

a) 3-Ciano-6,8-diclorocromon

15 g de 6,8-diclorocromon-3-aldehído, 5,43 g de clorhidrato de hidroxilamina, 7,55 g de formamida sódica y 100 cc de ácido fórmico se mezclan a temperatura ambiente y se calientan al reflujo durante 4 horas. Después de otras 18 horas a temperatura ambiente, el precipitado se separa y el filtrado

se vierte sobre un litro de agua. El precipitado resultante se separa mediante filtración y se lava dos veces con agua y dos veces con etanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de 150°.

5 b) Acido 6,8-diclorocromon-3-carboxílico

8 g del producto de la etapa a) se disuelven en 30 cc de ácido sulfúrico concentrado y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la adición de 90 cc de ácido sulfúrico concentrado y 200 cc de ácido sulfúrico al 80 %, se introducen 5,5 g de nitrito de sodio en 10 cc de agua bajo la superficie líquida a 5-10°. La mezcla se agita a 10° durante 15 minutos y a 70° durante 30 minutos y luego se vierte en un litro de agua. El precipitado resultante se separa, se lava tres veces con agua y dos veces con etanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de 196°, el que puede ser cristalizado de ácido acético.

20 D. Acido 6-bromocromon-3-carboxílico  
[para el ejemplo 28]

a. 6-Bromocromon-3-aldehído

110 g de 2-hidroxi-5-bromoacetofenona se disuelven en un litro de dimetilformamida secada.



trado, a temperatura ambiente. La mezcla se diluye luego con 10 cc de agua y se enfría hasta 0°. Se introduce lentamente bajo la superficie líquida, una solución de 15 g de nitrito de sodio en 30 cc de agua, con agitación, manteniéndose la temperatura a 15° mediante enfriamiento. Después de la adición, la mezcla se calienta a 70° durante una hora y se vierte sobre hielo, y el precipitado se separa mediante filtración con succión, se suspende en 600 cc de acetona, se calienta al reflujo, se filtra en caliente y el filtrado se evapora luego sobre un evaporador rotatorio. El residuo se recristaliza de cloroformo para obtener el compuesto del título con un P.F. de 260-264°.

E. Acido tieno[2,3-a]tiopiron(4)-5-carboxílico  
[para los ejemplos 30, 31]

a) Acido 3-(2-mercapto)tienilpropiónico

14,28 g de sodio se disuelven en 300 cc de etanol secado. Al mismo tiempo se disuelven 35 g de 2-mercaptotiófeno en 50 cc de etanol secado y se vierten, bajo una atmósfera de argón, sobre el etóxido de sodio. Después de agitar durante 15 minutos, se añaden 47,4 g de ácido 3-bromopropiónico. La mezcla

se agita durante 3 horas a temperatura ambiente y luego se vierte en 500 cc de ClH 2 normal con agitación. Esta mezcla se sacude luego con 500 cc de éter dietílico. Las fases de éter se extraen con 5 700 cc de solución saturada de  $\text{CO}_3\text{HNa}$  y la fase acuosa se acidifica hasta un pH de 2, se extrae con cloroformo, se seca con sulfato de sodio y se evapora sobre un evaporador rotatorio. El residuo aceitoso se disuelve en un poco de éter dietílico y se mezcla con n-pentano. 10 El compuesto del título cristaliza al enfriar e introducir cristales en la solución supersaturada para inducir la cristalización. P.F. 43-44°.

b) Tieno[2,3-a]tiopirona(4)

41 g de ácido 2-(2-mercapto)tienil- 15 propiónico se disuelven en 100 cc de solución de éster de polifosfato (obtenida disolviendo 60 g de  $\text{P}_2\text{O}_5$  en 60 cc de éter dietílico y 120 cc de cloroformo y calentando al reflujo durante 24 horas). La mezcla se calienta al reflujo durante 2 1/2 horas y se evapora 20 con el fin de separar el disolvente. El residuo se recoge en 300 cc de acetato de etilo y se extrae con agua hasta que el agua ya no adquiera un color rojo. La fase de acetato de etilo resultante se seca sobre

sulfato de sodio y se evapora hasta sequedad en un vacío. El residuo aceitoso cristaliza en frío con frotamiento. El precipitado se filtra con una mezcla de éter dietílico y éter de petróleo y luego se disuelve en 70 cc de etanol (al 96%) con calentamiento. La mezcla se enfría y se precipita con agua para obtener el compuesto del título con un P.F. de 54-58°.

c) Ester etílico del ácido (tieno[2,3-a]-5,6-dihidrotiopiron(4)-5-il)-glioxílico

0,805 g de sodio se disuelven en 30 cc de etanol absolutamente seco y la mezcla se enfría hasta 0°. Entretanto se disuelven 5,98 g de tieno[2,3-a]-tiopirona(4) y 5,08 g de éster dietílico del ácido oxálico en 9 cc de etanol seco y esta solución se añade, por gotas, al etóxido de sodio enfriado. La mezcla se agita durante 30 minutos a 0° y luego durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre 150 cc de una solución buffer con un pH de 6,5. La mezcla se acidifica ligeramente con ClH 1 normal y se extrae con 400 cc de éter dietílico. La fase de éter se lava una vez con solución saturada de cloruro de potasio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora en un vacío para separar el disolvente completa-

mente. El compuesto del título se obtiene como aceite de color amarillo intenso, el que se emplea directamente en la etapa siguiente.

5 d) Ester etílico del ácido (tieno[2,3-a]tiopiron(4)-5-il)glioxílico

11,205 g de hidruro de sodio se suspenden en 750 cc de tetrahidrofurano absoluto y la mezcla se enfría hasta 0°. Se añade, por gotas, una solución de 67,3 g de éster etílico del ácido (tieno[2,3-a]-5,6-  
10 dihidrotiopiron(4)-5-il)glioxílico en 100 cc de tetrahidrofurano absoluto. Se vierte dentro de la mezcla una solución de bromuro de fenilselenilo (obtenida disolviendo 42,76 g de diseleniuro de difenilo en  
15 100 cc de tetrahidrofurano absoluto y añadiendo, por gotas, 21,89 g de bromo mientras se enfría con hielo). La mezcla resultante se agita durante 1/2 horas mientras se enfría con hielo y luego se vierte dentro de una mezcla de 1,2 litros de éter dietílico, 600 cc de solución saturada de bicarbonato de sodio y un poco  
20 de hielo. La fase de éter se separa y la fase acuosa se extrae nuevamente con éter. Las fases de éter se recogen y se lavan con solución de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran, y el

precipitado resultante se filtra; P.F. 118-125°.

54,93 g de este precipitado se disuelven en 400 cc de cloroformo y a esta solución se le añade, por gotas, con enfriamiento, una solución de 32,8 cc de  $H_2O_2$  al 30% en 32,3 cc de agua. La mezcla se agita durante otros 10 minutos y luego se agita dentro de una mezcla de 300 cc de dicloruro de metileno y 130 cc de solución de sosa al 10%. La fase orgánica se separa y se extrae nuevamente con dicloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan en un vacío. El aceite claro resultante cristaliza inmediatamente al enfriar, obteniéndose el compuesto del título con un P.F. de 109-110°.

e) Acido tieno[2,3-a]tiopiron(4)-5-carboxílico

18 g del producto de la etapa d) se disuelven en 700 cc de ácido acético y se añaden 40,5 cc de  $H_2O_2$  al 30%. La mezcla se calienta durante 4 horas a 80° y luego se evapora en un vacío. El residuo se recoge en solución acuosa de bicarbonato de sodio y se extrae una vez con dicloruro de metileno y una vez con acetato de etilo. La fase acuosa se acidifica

hasta un pH de 1 y el precipitado resultante se separa mediante filtración, se lava con agua y se seca en un vacío. El producto se recristaliza de etanol al 96% para obtener el compuesto del título con un P.F. de 203-213°.

El ejemplo siguiente ilustra la producción de los materiales de partida de fórmula VI:-

N-[6-fluotiocromon-3-carbonil) fenilglicina




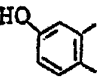
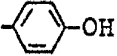
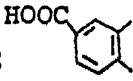

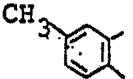



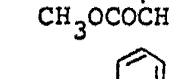
(para el ejemplo 4)

3,63 g de D(-)- $\alpha$ -fenilglicina se disuelven en 100 cc de agua y 4 g de carbonato de sodio. Se añade, con fuerte agitación, una solución de 4,85 g de cloruro del ácido 6-fluotiocromon-3-carboxílico en 160 cc de cloruro de metileno, y después de reaccionar durante 1 hora y 45 minutos, la fase acuosa se ajusta a un pH de 2 con ClH 2 normal. El precipitado cristalino se lava y se cristaliza con metanol para obtener el compuesto del título con un P.F. de 212-221°.

Los compuestos de fórmula VI correspondientes, requeridos para la producción de los compuestos de los ejemplos 1 y 5 a 31, pueden ser producidos en forma análoga, empleando materiales de partida

apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes.

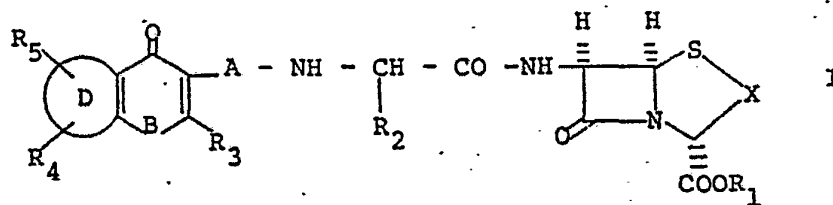
Los compuestos de fórmula I, indicados en la tabla siguiente, también pueden ser producidos en forma análoga a la de los ejemplos 1 a 4, empleando materiales de partida apropiados en cantidades aproximadamente equivalentes.

Ej.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	A	B	D	X
31	Na		CH <sub>3</sub>	-NHCO-	O		-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=
32	K		CH <sub>3</sub>	-CO-	O		-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=
33	H		H	-NHCO-	S		$\begin{matrix} \text{CH}_3\text{COOCH}_2 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}=\end{matrix}$
34	H		CH <sub>3</sub>	-NHCO-	S		-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=
35	t-but-COOCH <sub>2</sub>		CH <sub>3</sub>	-NHCO-	NH		=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
36	K		H	CO			=CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>

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:-

1.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos azabicyclo-[3,2-0]-carboxílicos, de fórmula I



en donde  $R_1$  es hidrógeno o pivaloiloximetilo,

$R_2$  es fenilo, 4-hidroxifenilo o 1,4-ciclohexadien-1-ilo,

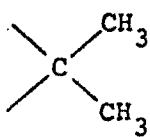
$R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior o alquiltio inferior,

$R_4$  y  $R_5$ , que pueden ser iguales o diferentes, son hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, alcoxycarbonilmetilo inferior, carboximetilo o halógeno,

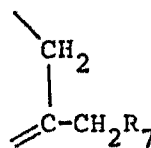
A es el grupo  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$  ó  $\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ | \\ -\text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}- \end{array}$ , en donde  $R_6$  es hidrógeno o alquilo inferior,

B es oxígeno o azufre,

X es un grupo de fórmula IIa ó IIb,

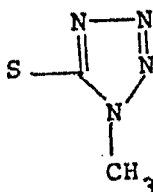


IIa



IIb

en donde  $R_7$  es hidrógeno, acetoxi o un grupo de fórmula IIc,



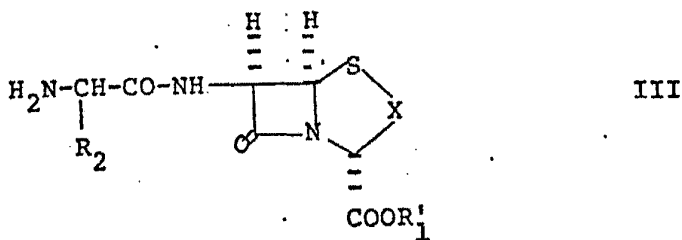
IIc

y el anillo D es un anillo de 5 ó 6 miembros, no saturado, que puede contener uno o más heteroátomos,

5

y sales de los compuestos de fórmula I, en donde  $R_1$  es hidrógeno, caracterizado porque

a) se reacciona un compuesto de fórmula III,



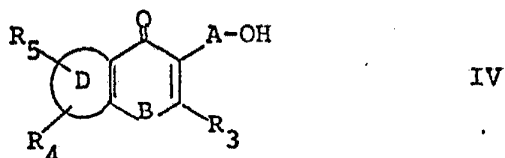
III

en donde  $R_2$  y X tienen los significados previamente indicados, y

10

$R_1'$  es hidrógeno, pivaloiloximetilo, o un grupo protector de ácido carboxílico capaz de ser separado bajo condiciones suaves,

5 con un derivado reactivo de un ácido de fórmula IV,

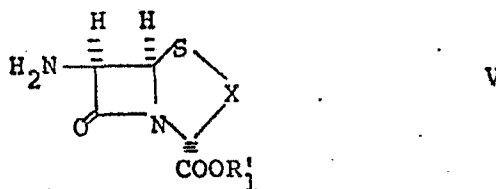


en donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A, B y el anillo D tienen los significados previamente indicados,

o, cuando A es CO, con el ácido libre de fórmula IV, y, cuando  $R_1'$  significa un grupo protector de

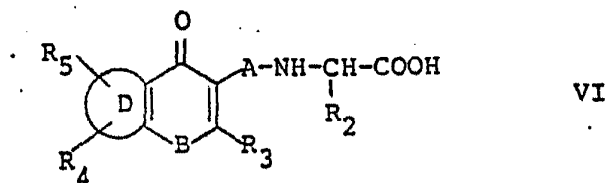
10 ácido carboxílico, se separa éste bajo condiciones suaves, o

b) se reacciona un compuesto de fórmula V,



en donde X y  $R_1'$  tienen los significados previamente indicados,

con un derivado reactivo de un ácido de fórmula VI,



en donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , A, B y el anillo D tienen los significados previamente indicados,

5 y, cuando  $R_1$  significa un grupo protector de ácido carboxílico, se separa éste bajo condiciones suaves.

10 2.- Procedimiento para preparar derivados de ácidos azabicyclo-[3,2-0]-carboxílicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15 ENE. 1970

SANBOZ, AG.

J. M. GÓMEZ ACEDO Y POMBU

p. p. Firmado: J. Suarez Díez