



MNL

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	457.057		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			21. Marzo 1.977		

40	PRIORIDADES:	42	FECHA	43	PAIS
31	NUMERO				
	669,365		22 Marzo 1.976		ESTADOS UNIDOS

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			07D		

54	TITULO DE LA INVENCION
UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-HALOME TILCEFEM.	

71	SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY:	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
307 East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS.	

72	INVENTOR (ES)
Gary Allen Koppel, de nacionalidad estadounidense.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.	

UNE A - 4 MOD. 3106

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

[Firma]

20 JUL. 1978

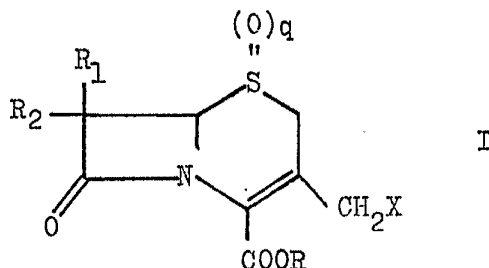
1 Se proporcionan 3-halometil-3-cefemas por medio
de un procedimiento nuevo caracterizado por hacer reaccio-
nar un 3-metilencefema con una sal de metal alcalino de un
alcohol inferior o una base de amidina bicíclica en presen-
5 cia de un agente de halogenación positivo a una temperatura
que varía de -80°C. a 20°C. Los 3-halometilcefemas que se
proporcionan por medio de esta invención son intermediarios
útiles para la preparación de antibióticos de cefalosporina
conocidos.

10 Los 3-halometilcefemas son conocidos en la técni-
ca de las cefalosporinas y han probado ser intermediarios
útiles para la preparación, por medio del desplazamiento nu-
cleofílico del átomo de halógeno, de muchos compuestos anti-
bióticos de cefalosporina relacionados. Hasta la fecha las
15 3-halometilcefemas han sido obtenidas por medio de la halo-
genación alílica de los compuestos de desacetoxicefalospo-
ri na correspondientes (Patentes de los Estados Unidos Números
3.637.678 y 3.705.897) y por medio de la halogenación de
las desacetilcefalosporinas correspondientes (Patente de los
20 Estados Unidos No. 3.658.799). Más recientemente, los 3-halo
metilcefemas se han preparado por medio de la disociación de
los 3-acetoximetil y 3-carbamiloimetil-cefemas con ácidos
halohídricos.

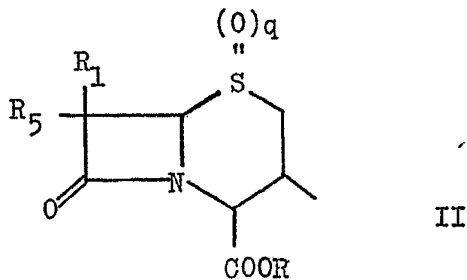
25 La Patente Británica No. 1.407.348 muestra una
preparación de los 3-halometilcefemas haciendo reaccionar
primero un 3-metilencefema con un halógeno libre, y luego
haciendo reaccionar el 3-halo-3-halometilcefema intermedia-
rio con una base. Koppel y Koehler, J. Am. Chem. Soc. 95,
2403-04 (1973) describen la 7-metoxilación del 3-acetoxime-
30 tilcefema con metóxido de litio e hipoclorito de butilo ter

ciario.

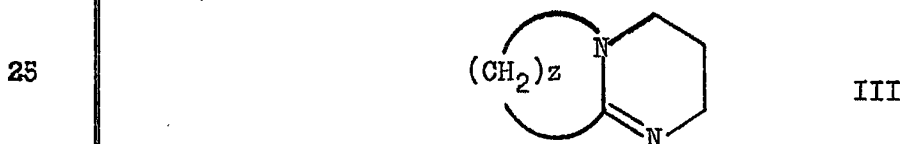
Esta invención proporciona un procedimiento nuevo para preparar un compuesto de 3-halometilcefema de fórmula



10 caracterizado por hacer reaccionar una 3-metilencefema de fórmula



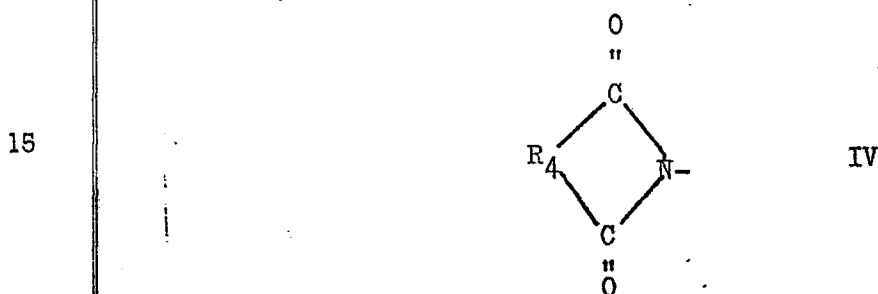
20 con una base que es de 3 a 6 equivalentes de una sal de metal alcalino de un alcohol secundario de C₁-C₇, o de 1 a 3 equivalentes de una sal de metal alcalino de un alcohol primario o terciario de C₁-C₇ o una base de amidina bicíclica de fórmula



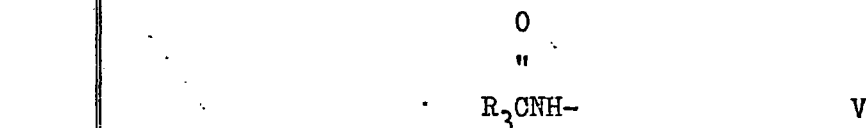
30 en presencia de 1 a 6 equivalentes de un agente de halogenación positivo seleccionado del grupo formado por hipoclorito

1 de butilo terciario, bromo, hipobromito de butilo terciario,
2 monobromuro de yodo, perbromuro de hidrobromuro de 1,5-
3 diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, yodo, monocloruro de yodo,
4 hipoyodito de butilo terciario y fluoruro de perclorilo en
5 un solvente orgánico inerte a una temperatura de -80°C. a
6 20°C., en donde en las fórmulas anteriores .

- 7 X es flúor, cloro, bromo o yodo;
8 z es 3, 4 ó 5;
9 q es 1 ó 0;
10 R es un grupo protector de ácido carboxílico;
11 R₁ es hidrógeno o metoxi;
12 R₂ y R₅ son (1) un grupo imido de fórmula



17 en donde R₄ es alquenileno de C₂-C₄, 1,2-fenileno
18 no o 1,2-ciclohexenileno;
19 (2) un grupo amido de fórmula



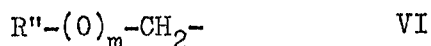
24 en donde R₃ es
25 (a) hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, halometilo,
26 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo o
27 4-amino protegido-4-carboxibutilo protegido;
28 (b) benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloro-
29 etoxi, butoxi terciario o 4-metoxibenciloxi;
30

1

(c) el grupo -R'' en donde R'' es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes, independientemente seleccionados del grupo que consiste en halo, hidroxiprottegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₃ y alcoxi de C₁-C₇;

5

(d) un grupo arilalquilo de fórmula



en donde R'' es como se define anteriormente, y m es 0 ó 1;

10

(e) un grupo arilalquilo sustituido de fórmula



15

en donde R''' es R'' como se define anteriormente, 2-tienilo, 3-tienilo, bromo-2-tienilo o bromo-3-tienilo y W es hidroxiprottegido o amino protegido; o

20

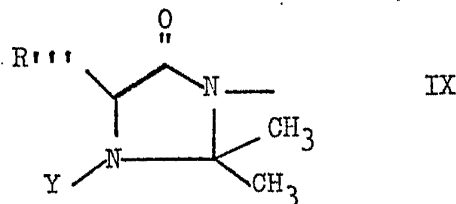
(f) un grupo heteroarilmetilo de fórmula



en donde R'''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, bromo-2-tienilo, bromo-3-tienilo, bromo-2-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo o 1-tetrazolilo; o

25

(3) un grupo imidazolidinilo de fórmula



30

1 en donde R''' es como se define anteriormente
 e Y es acetilo o nitroso;

 con las limitaciones de que cuando una sal de metal alcali-
no de un alcohol primario de C₁-C₇ se emplean junto con,
5 hipoclorito de butilo terciario, R₁ en las Fórmulas I y II
 es metoxi; y de que R₅ no representa bromotienilacetamido o
 bromofurilacetamido.

 En la definición anterior del procedimiento de la
presente invención el término "alquilo de C₁-C₃" se refiere
10 a metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. El término "alcoxi
de C₁-C₇" se refiere a grupos tales como metoxi, etoxi, n-
propoxi, isopropoxi, n-butoxi, butoxi terciario, ciclohexi
loxi y benciloxi. Ilustrativos de una "sal de metal alcali-
no de un alcohol primario de C₁-C₇" son metóxido de litio,
15 etóxido de sodio, etóxido de potasio, butóxido de litio,
bencilóxido de sodio y n-propóxido de sodio. Representati-
vos de una "sal de metal alcalino de un alcohol secundario
de C₁-C₇" son isopropóxido de sodio, butóxido secundario de
litio, ciclohexilóxido de sodio, y ciclohexilóxido de pota-
20 sio. Ilustrativos de una "sal de metal alcalino de un al-
cohol terciario de C₁-C₇" son ter-butóxido de potasio, 1-me
tilciclohexilóxido de sodio, 2-metil-2-butóxido de potasio
y ter-butóxido de litio.

 Ejemplares de grupos "halometilo" son fluorometi
25 lo, clorometilo, bromometilo y yodometilo. Grupos imido re-
presentados cuando R₄ es alquenileno de C₂-C₄ son ejemplifi-
cados por maleimido, 3-etilmaleimido y 3,4-dimetilmaleimido.
Grupos imido representados cuando R₄ es 1,2-ciclohexenileno
o 1,2-fenileno son 2,3,5,6-tetrahidroftalimido ó ftalimido,
30 respectivamente.

1 Cuando en la definición anterior R" representa
un grupo fenilo sustituido, R" puede ser un grupo halofenilo
mono o disustituido tal como 4-clorofenilo, 2,6-diclorofeni-
lo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-
5 bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3-cloro-4-
fluorofenilo y 2-fluorofenilo; un grupo hidroxifenilo prote-
gido tal como 4-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo, 4-terbu-
toxifenilo, 4-tetrahidropirani^loxifenilo, 4-(4-nitrobencilo
xi)fenilo, 2-fenacilo^loxifenilo, 4-benzhidri^loxifenilo y 4-tri
10 tiloxifenilo; un grupo nitrofenilo tal como 3-nitrofenilo o
4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo 4-ciano^lfe
nilo; un grupo fenilo sustituido como mono- o di-alquilo tal
como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-etilfenilo, 4-iso-
propilfenilo, 4-etilfenilo y 3-n-propilfenilo; un grupo mo
15 no- o di-alcoxifenilo, por ejemplo 2,6-dimetoxifenilo, 4-
metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-isopropoxifenilo, 4-ter-buto
xifenilo y 3-etoxi-4-metoxifenilo. Asimismo, R" representa
grupos fenilo disustituídos en donde los sustituyentes pue-
den ser diferentes, por ejemplo 3-metil-4-metoxifenilo, 3-
20 cloro-4-benciloxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-me
toxifenilo, 3-cloro-4-nitrofenilo y 2-metil-4-clorofenilo.

El término "amino protegido" como se emplea en la
definición anterior hace referencia a un grupo amino susti-
tuído con uno de los grupos de bloqueo de amino comúnmente
25 empleados tales como el grupo ter-butoxicarbonilo; el grupos
benciloxicarbonilo, el grupo 4-metoxibenciloxicarbonilo, el
grupo 4-nitrobenciloxicarbonilo o el grupo 2,2,2-tricloroeto
xicarbonilo. Serán reconocidos como adecuados los grupos pro
30 tectores de amino convencionales tales como aquellos descri
tos por J. W. Barton en "Protective Groups in Organic Che-

1 mistry", J. F. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N.Y.,
1973, Capítulo 2.

5 El término "hidroxi protegido" hace referencia a
los grupos fácilmente dissociables formados con un grupo hi-
droxilo tal como el grupo formiloxi, el grupo cloroacetoxi,
el grupo benciloxi, el grupo benzhidriloxi, el grupo tritilo
xi, el grupo 4-nitrobenciloxi, el grupo trimetilsililoxi, el
grupo fenaciloxi, el grupo butoxi terciario, el grupo metoxi
metoxi, el grupo tetrahidropiraniloxi, y similares. Otros
10 grupos protectores de hidroxi, incluyendo aquellos descri-
tos por C. B. Reese en "Protective Groups in Organic Chemis-
try", mencionado anteriormente, Capítulo 3, serán considera-
dos como dentro del término "hidroxi protegido" como se uti-
liza en la presente.

15 El término "carboxi protegido" hace referencia a
un grupo carboxi que ha sido protegido por uno de los grupos
protectores de ácido carboxílico comúnmente utilizados para
bloquear o proteger la funcionalidad de ácido carboxílico
mientras se llevan a cabo reacciones que involucran otros
20 sitios funcionales del compuesto. Dichos grupos carboxi pro-
tegidos se caracterizan por su facilidad de disociación por
medio de los métodos hidrolíticos o hidrogenolíticos al co-
rrespondiente ácido carboxílico. Ejemplos de grupos protec-
tores de éster de ácido carboxílico incluyen metilo, butilo
terciario, bencilo, 4-metoxibencilo, alcanciloximetilo de
25 C₂-C₆, 2-yodoetilo, 4-nitrobencilo, difenilmetilo (benzhdri-
lo), fenacilo, 4-halofenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, succini-
midometilo y tri(alquilo de C₁-C₃)-sililo. Otros grupos pro-
tectores de carboxi conocidos convencionales tales como
30 aquellos descritos por E. Haslam en "Protective Groups in Or

1 ganic Chemistry", mencionado anteriormente, Capítulo 5, se-
rán reconocidos como adecuados. La naturaleza de dichos gru-
pos formadores de éster no es crítica en tanto que el éster
particular formado con el mismo sea estable bajo las condi-
5 ciones de reacción descritas en lo que antecede. Los grupos
protectores de éster de ácido carboxílico preferidos son
butilo terciario, 4-metoxibencilo, benzhidrilo, 4-nitroben-
cilo y 2,2,2-tricloroetilo.

10 En las definiciones anteriores, no se definen ex
haustivamente los grupos protectores de hidroxilo, amino y
carboxilo. La misión de dichos grupos consiste en proteger
los grupos funcionales reactivos durante la preparación de
los grupos deseados y luego se separan sin perturbar el res-
to de la molécula. Gran parte de dichos grupos protectores
15 son bien conocidos en la técnica y el uso de otros grupos
igualmente aplicables al procedimiento y compuestos de la
presente invención será reconocido como adecuado.

20 Igualmente, la naturaleza de los grupos de cadena
lateral R_2 y R_5 no es crítica para el procedimiento de la
presente invención, es decir, el procedimiento de convertir
una 3-metilencefama en una 3-halometilcefama. Sin embargo,
debe notarse que algunos grupos de cadena lateral principal-
mente aquellos que contienen un resto tienilo o furilo, son
particularmente susceptibles a la halogenación en el grupo
25 heteroarilo bajo condiciones de reacción que caen dentro del
alcance de la presente invención. Sin embargo, como se deta-
lla a continuación, pueden tomarse precauciones especiales,
incluyendo el uso de agentes de enfriamiento rápido de haló-
geno de preferencia junto con temperaturas de reacción in-
30 feriores, para reducir al mínimo la posibilidad de halogena-

1 ción de cadena lateral concomitante durante la conversión a
la cual está dirigida el presente procedimiento. Puesto que
las cadenas laterales en el producto del procedimiento de es
ta invención y en los compuestos derivados del mismo con fre
5 cuencia son subsecuentemente disociadas, y los ésteres del
núcleo resultante luego son reacilados, la posible halogena
ción de la cadena lateral no afecta la utilidad del procedi
miento de esta invención.

Representativos del grupo amido de la Fórmula V
10 según se define anteriormente en la presente, son formamido,
acetamido, propionamido, butiramido, 2-pentenoilamino, cloro
acetamido, bromoacetamido y 5-ter-butoxicarbonilamino-5-ter-
butoxicarbonilvaleramido.

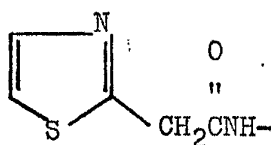
Ilustrativos del grupo amido particular de la Fórm
15 mula V en donde R_3 es R'' son benzamido, 2,6-dimetoxi-benza
mido, 4-clorobenzamido, 4-metilbenzamido, 3,4-diclorobenza
mido, 4-cianobenzamido, 3-bromobenzamido y 3-nitrobenzamido.

Ejemplos del grupo amido de Fórmula V cuando R_3
es de fórmula VI y m es 0, son ciclohexa-1,4-dienilacetami
20 do, fenilacetamido, 4-clorofenilacetamido, 3-metoxifenilace
tamido, 3-cianofenilacetamido, 3-metilfenilacetamido, 4-bro
mofenilacetamido, 4-etoxifenilacetamido, 4-nitrofenilaceta
mido y 3,4-dimetoxifenilacetamido; y cuando m es 1, grupos
amido representativos son fenoxiacetamido, 4-cianofenoxiace
25 tamido, 4-clorofenoxiacetamido, 3,4-diclorofenoxiacetamido,
2-clorofenoxiacetamido, 4-metoxifenoxiacetamido, 2-etoxife
noxifenoxiacetamido, 3,4-dimetilfenoxiacetamido, 4-isopropil
fenoxiacetamido, 3-cianofenoxiacetamido y 3-nitrofenoxiace
tamido.

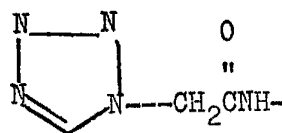
30 Ilustrativos del grupo amido de la Fórmula V

1 cuando R₃ es de Fórmula VII y cuando W es hidroxí protegido
son 2-formiloxi-2-fenilacetamido, 2-benciloxi-2-(4-metoxi-
fenil)acetamido, 2-(4-nitrobenciloxi)-2-(3-clorofenil)aceta-
mido, 2-cloroacetoxi-2-(4-metoxifenil)acetamido, 2-bencilo-
5 xi-2-fenilacetamido, 2-trimetilsililoxi-2-(4-clorofenil)ace-
tamido y 2-benzhidriloxi-2-fenilacetamido. Representativos
de dichos grupos cuando W es amino protegido son 2-(4-nitro-
benciloxicarbonilamino)-2-(2-tienil)acetamido, 2-(2,2,2-tri-
cloroetoxicarbonilamino)-2-fenilacetamido, 2-cloroacetamido-
10 2-(1,4-ciclohexadien-1-il)acetamido, 2-(4-metoxibenciloxicar-
bonilamino)-2-(4-metoxifenil)acetamido, 2-benzhidriloxicar-
bonilamino-2-(3-tienil)acetamido y 2-(1-carbometoxi-2-propé-
nil)amino-2-fenilacetamido.

Ejemplos del grupo amido de Fórmula V cuando R₃
15 es de Fórmula VIII son tienilacetamido, 3-tienilacetamido,
2-furilacetamido, un grupo 2-tiazolilacetamido de fórmula

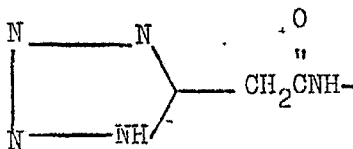


un grupo 1-tetrazolilacetamido de fórmula



30 un grupo 5-tetrazolilacetamido de fórmula

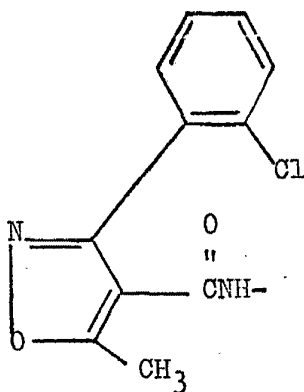
1



5

o un grupo 3-(2-clorofenil)-5-metilisoaxazol-4-ilamido de fórmula

10



15

Representativos de R_2 y R_5 cuando son un grupo imidazolidinilo de Fórmula IX son el grupo 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinilo, el grupo 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-(4-benciloxifenil)-1-imidazolidinilo, el grupo 2,2-dimetil-3-acetil-5-oxo-4-(1,4-ciclohexadien-1-il)-1-imidazolidinilo y el grupo 2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-(2-tienil)-1-imidazolidinilo.

20

Los grupos amido preferidos incluyen formamido, acetamido, 4-nitrobenciloxycarbonilamino, fenoxiacetamido, fenilacetamido y 2-tienilacetamido. Los que más se prefieren son el fenilacetamido y el fenoxiacetamido.

25

Los productos de partida para el procedimiento de la presente invención, las 3-exometilencefamas de Fórmula II, fueron descritos primeramente como una clase genérica en la Patente de los Estados Unidos No. 3.275.626. Las

30

1 7-amino y 7-acilamino-3-exometilencefamas pueden prepararse
mediante la reducción electrolítica (pH de 2-7) de los com-
puestos de cefalosporina correspondientes que tienen un gru-
po metilo 3-sustituído tal como aciloximetilo, aciltiometi-
5 lo o metilo de amonio cuaternario (Patente de los Estados
Unidos No. 3.792.995). Alternativamente, los productos de
partida de exometilencefam para la presente invención, pue-
den prepararse de acuerdo con el procedimiento de R. R. Chau-
vette y P.A. Pennington en el Journal of Organic Chemistry
10 38, 2994 (1973), en donde las 3-metilencefamas se preparan
a partir de ácidos cefalosporánicos tratando primeramente
los ácidos cefalosporánicos con nucleófilos de azufre selec-
cionados, tales como tiourea, ácido tiobenzoico, etilxanta-
to de potasio o tiosulfato de sodio y reduciendo posterior-
15 mente el producto respectivo, los derivados de C₃(sustitui-
do)tiometilcefema, ya sea con níquel de Raney en etanol acu-
oso o con zinc en ácido fórmico-dimetilformamida. Los deriva-
dos de ácido cefalosporánico también han sido convertidos
en las 3-exometilencefamas mediante tratamiento con sales
20 de cromo (II) en medios acuosos. Los productos de partida de
sulfóxido de 3-exometilencefama para el procedimiento de la
presente invención, se preparan mediante oxidación de los
sulfóxidos correspondientes con una cantidad equivalente de
ácido meta-cloroperbenzoico. Las 3-exometilencefamas que
25 tienen un grupo 7-metoxi pueden prepararse a partir de los
correspondientes ácidos 7-metoxicefalosporánico por medio
de procedimientos idénticos a los descritos en las referen-
cias citadas anteriormente en la presente para la formación
de los compuestos de 3-exometilencefama no sustituidos.

30

Los productos del procedimiento de esta invención

1 son las 3-halometilcefemas. El término "halometilo" se re-
fiere a clorometilo, bromometilo, yodometilo o fluorometilo.
Se determina si los productos son derivados de cloro, bromo,
yodo o flúor por medio del agente de halogenación positivo
5 empleado en el procedimiento. Los agentes de halogenación
son los siguientes: hipoclorito de butilo terciario, que pro-
porciona las 3-clorometilcefemas; bromo, perbromuro de hidro-
bromuro de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno, monobromuro
de yodo e hipobromito de butilo terciario que proporcionan
10 las 3-bromometilcefemas; yodo, monocloruro de yodo e hipoyo-
dito de butilo terciario que proporcionan las 3-yodometil-
cefemas, y fluoruro de perclorilo que proporciona las 3-fluo-
rometilcefemas.

15 Aun cuando no es crítica la forma en la que se
combinan los reactivos para el procedimiento de esta inven-
ción, lo más preferible es que la base no haga contacto con
el producto de partida de exometilencefama sin que esté pre-
sente el agente de halogenación. Sin embargo, debe notarse
que las bases empleadas en el procedimiento de esta inven-
20 ción reaccionarán con la exometilencefama en ausencia de
los agentes de halogenación, a velocidades variables depen-
diendo de la temperatura de reacción, para proporcionar las
desacetoximetilcefalosporinas. Dichas conversiones han si-
do reportadas en la literatura química [R. R. Chauvette y
25 P. A. Pennington, Journal of Organic Chemistry, 38, 2994
(1973)]⁷. Por lo tanto, si la base y la exometilencefama se
combinan, es preferible que el agente de halogenación esté
presente en la mezcla o que se agregue inmediatamente después.
La conversión de las 3-exometilencefamas en las 3-halometil-
30 cefemas se lleva a cabo típicamente añadiendo una solución

1 del substrato 3-exometilencefama a una solución agitada de
una base de amidina bicíclica o de una sal de metal alcalino
de un alcohol de C₁-C₇ y el agente de halogenación positivo
en un solvente orgánico inerte.

5 Como medio de reacción para el procedimiento de
halogenación de esta invención puede emplearse una amplia va
riedad de disolventes orgánicos inertes. Por "disolvente or
gánico inerte" se quiere dar a entender un disolvente orgá
nico que, bajo las condiciones del procedimiento, no reaccio
na apreciablemente con los reactivos ni con los productos.
10 Se prefiere un disolvente orgánico aprótico seco. Pueden to
lerarse pequeñas cantidades de agua tal como la cantidad de
agua que se encuentra en los disolventes secados comercial
mente; sin embargo, generalmente se prefiere que el procedi
miento de esta invención se lleve a cabo en condiciones anhi
dras. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, hidro
carburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, toluen
o, etilbenceno y xileno; hidrocarburos alifáticos halogena
dos tales como cloroformo, cloruro de metileno, tetracloruro
de carbono, 1,2-dicloroetano (cloruro de etileno), 1,1,2-tri
20 cloroetano y 1,1-dibromo-2-cloroetano; nitrilos alifáticos
tales como acetonitrilo o propionitrilo; ésteres tales como
acetato de etilo y acetato de butilo; éteres tales como 1,4-
dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetoxietano;
25 amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetami
da o triamida hexametilfosfórica (HMPA); y otros disolventes
apróticos apropiados. Los disolventes o mezclas de disolven
tes preferidos son aquellos que tienen un punto de congela
ción inferior a -10°C. Los disolventes sumamente preferidos
30 para el procedimiento de la presente invención son cloruro.

1 de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y tetrahidrofurano. El que más se prefiere es el tetrahidrofurano.

Las bases adecuadas que pueden emplearse para efectuar la halogenación del procedimiento de esta invención incluyen las bases de amidina bicíclica y las sales de metal alcalino de alcoholes de C_1-C_7 . Las bases de amidina bicíclica están representadas por la fórmula general III. Ejemplos de dichas bases son 1,4-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU).

10 El término "sales de metal alcalino de alcoholes de C_1-C_7 " incluye las sales de sodio, potasio y litio de alcoholes primarios, secundarios y terciarios de C_1-C_7 tales como metanol, etanol, isopropanol, sec-butanol, terc-butanol, n-propanol, ciclohexanol, alcohol bencílico y n-hexanol.

15 Ejemplos de dichas bases de alcóxido adecuadas para el procedimiento de esta invención son el metóxido de litio, el metóxido de sodio, el etóxido de potasio, el bencilóxido de sodio, el ter-butóxido de potasio, el isopropóxido de litio, el n-propóxido de sodio y el ciclohexilóxido de sodio.

20 Las preferidas, de las bases anteriormente mencionadas, para emplearse en el procedimiento de esta invención son las bases de amidina bicíclica y las sales de litio de alcoholes secundarios; las que más se prefieren son el DBU y el isopropóxido de litio.

25 Debe notarse que cuando el sustituyente C_7 , R_1 en la fórmula anterior, en el producto de partida de exometilencefama de Fórmula I es hidrógeno y se emplea una sal de metal alcalino de un alcohol primario de C_1-C_7 como base en el presente procedimiento, el agente de halogenación debe ser diferente de hipoclorito de butilo terciario. Si el hipoclorito de butilo terciario es el agente de halogenación, el agente de halogenación debe ser diferente de hipoclorito de butilo terciario. Si el hipoclorito de butilo terciario es el agente de halogenación, el agente de halogenación debe ser diferente de hipoclorito de butilo terciario.

30

1 clorito de butilo terciario se emplea junto con una base de
alcóxido primario, la alcoxilación de C-7 concomitante se
efectuará junto con la halogenación de C-3' deseada. De esta
5 manera cuando, por ejemplo, se emplea DBU o ter-butóxido de
potasio como base y cuando se emplea hipoclorito de butilo
terciario como agente de halogenación, solamente se efectúa
la cloración de C-3'. Sin embargo, si se utiliza metóxido
de litio en lugar de DBU o ter-butóxido de potasio, tendrán
lugar simultáneamente la cloración de C-3' y la metoxilación
10 de C-7, produciendo una 7-metoxi-3-clorometilcefema.

Al llevar a cabo el procedimiento de la presente
invención en donde una 3-exometilencefama de Fórmula II se
convierte en una 3-halometilcefema de Fórmula I, la exometi
15 lencefama se hace reaccionar con 3 a 6 equivalentes de una
sal de metal alcalino de un alcohol secundario de C₁-C₇ o
con 1 a 3 equivalentes de una sal de metal alcalino de un al
cohol primario o terciario de C₁-C₇ o una base de amidina
bicíclica por equivalente de exometilencefama en presencia
de 1 a 6 equivalentes de un agente de halogenación positivo.
20 Generalmente cuando se emplea un alcóxido terciario o pri
mario o una base de amidina bicíclica, la conversión se lle
va a cabo utilizando de 2 a 3 equivalentes de base y de 3 a
4 equivalentes de agente de halogenación; de preferencia la
reacción se lleva a cabo utilizando 3 equivalentes de base
25 y 3 equivalentes de agente de halogenación por cada equiva
lente de 3-exometilencefama de Fórmula II. Sin embargo,
cuando se emplea una base de alcóxido secundario, la conver
sión se efectúa típicamente utilizando de 4 a 6 equivalentes
de base y agente de halogenación por cada equivalente de exo
30 metilencefama de la Fórmula II; se prefiere el empleo de 6

1 equivalentes de cada uno. Debe notarse que a medida que se
disminuye la cantidad de agente de halogenación por debajo
de aproximadamente 2,5 equivalentes por equivalente de exome
tilencefama, se encuentra en los productos de reacción una
5 cantidad incrementada de la desacetoxicefalosporina corres-
pondiente.

Cuando se emplea una sal de metal alcalino de un
alcohol de C_1-C_7 como base en el presente procedimiento, de
preferencia se agrega a la mezcla de reacción un exceso de
10 un ácido prótico, antes de que se deje calentar a una tem-
peratura superior a $0^\circ C$. Este procedimiento opcional pero
preferido sirve para excluir cualesquiera reacciones secunda
rias indeseables entre el producto de 3-halometilcefama y el
exceso de base en la mezcla de reacción. Son adecuados los
15 ácidos próticos tanto orgánicos como inorgánicos. Represen-
tativos de dichos ácidos son el ácido fórmico, el ácido acé-
tico, el ácido propiónico, el ácido trifluoroacético, el áci-
do metanosulfónico, el ácido p-toluensulfónico, el ácido
clorhídrico y el ácido sulfúrico.

20 El procedimiento de la presente invención se lle-
va a cabo a una temperatura que varía de $-80^\circ C$. a $20^\circ C$. De
preferencia el procedimiento se lleva a cabo a una temperatu-
ra comprendida entre $-80^\circ C$. y $0^\circ C$. Generalmente, lo que más
se prefiere es una temperatura de reacción de desde $-10^\circ C$.
25 hasta $-40^\circ C$.; sin embargo, cuando la porción de cadena late-
ral de cefama de Fórmula II también está sujeta a halogena-
ción, especialmente a bromación, el procedimiento de esta
invención se lleva a cabo de preferencia a una temperatura
inferior a $-40^\circ C$. Dichas cadenas laterales de C-7 reactivas
30 con el halógeno incluyen 2-tienilacetamido, 3-tienilacetami

1 do y 2-furilacetamido.

5 Además de preferiblemente llevar a cabo el procedimiento de esta invención a temperatura baja cuando el producto de partida tiene dichos sustituyentes reactivos con el halógeno, es aconsejable cuando el agente de halogenación es un agente de bromación, que también se agregue a la mezcla de reacción un agente de extinción del halógeno. El agente de extinción del halógeno se agrega para destruir cualquier exceso de reactivo de halogenación eliminando de esta manera o disminuyendo sustancialmente la probabilidad de reacciones secundarias entre cualquier exceso de agente de halogenación y las cadenas laterales reactivas con el halógeno, presentes en los productos de partida y las 3-halometilcefemas producidas.

10

15 El término "agente de extinción del halógeno" utilizado anteriormente en la descripción del procedimiento de esta invención, se refiere a aquellos agentes no reactivos con los productos de partida de cefama ni con los productos de cefema del procedimiento de esta invención, pero capaces de reaccionar con el reactivo de halogenación, haciendo de esta manera al reactivo de halogenación o más correctamente a cualquier exceso del mismo, no reactivo con los productos de 3-halometilcefema del procedimiento de esta invención.

20

25 Típicamente los agentes de extinción del halógeno empleados en el procedimiento de esta invención son los agentes reductores del halógeno, sin embargo, son adecuados otros agentes de extinción con los cuales el exceso de agente de halogenación reaccionará preferentemente (versus la reacción adicional con los productos de 3-halocefema). Los agentes de extinción del halógeno adecuados incluyen los sulfuros de

30

1 di(alquilo de C_1-C_6), los fosfitos de tri(alquilo de C_1-C_6)-
olefinas y acetilenos. Igualmente pueden emplearse con éxito
soluciones acuosas de sales inorgánicas reductoras conocidas
tales como sales de bisulfito, meta-bisulfito, tiosulfato y
5 ditionito.

Ejemplos de agentes de extinción del halógeno de
tipo sulfuro y fosfito útiles en el procedimiento de la pre
sente invención son el sulfuro de dimetilo, el sulfuro de
di-n-propilo, el sulfuro de dicitclohexilo, el sulfuro de me
10 tiletilo, el fosfito de trimetilo, el fosfito de trietilo y
el fosfito de tri-n-butilo. Representativos de las olefinas
y acetilenos que pueden emplearse como agentes de extinción
en el procedimiento de esta invención son el acetilendicar-
boxilato de dietilo; los éteres vinílicos incluyendo el éter
15 metilvinílico y el éter etilvinílico; y los ésteres viníli-
cos como el acetato de vinilo. Ejemplos de las sales inorgá
nicas reductoras adecuadas son el bisulfito de sodio, el bi
sulfito de potasio, el meta-bisulfito de sodio, el tiosulfa
to de potasio y el ditionito de sodio.

20 Los agentes de extinción del halógeno típicamente
se agregan a la mezcla de reacción después de que se ha com
pletado la reacción de halogenación, lo que se detecta, por
ejemplo, mediante cromatografía en capa fina comparativa,
y de preferencia antes de que la mezcla de reacción se deje
25 calentar a una temperatura superior a 0°C . Cuando las solu
ciones acuosas de las sales inorgánicas reductoras menciona
das anteriormente se emplean como agentes de extinción, su
adición típicamente constituye la primera etapa en la ela
boración de la mezcla de reacción. Sin embargo, cuando la
30 temperatura de reacción es inferior a -20°C ., los agentes

1 de extinción del halógeno orgánicos mencionados en lo que
antecedentes pueden agregarse a la mezcla de reacción antes de
que se inicie la reacción de halogenación. De esta manera,
por ejemplo, el 7-(2-tienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-
5 4-carboxilato de 4'-metoxibencilo puede prepararse añadiendo
una solución de un equivalente de 7-(2-tienilacetamido)-3-
metilencefama-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo en tetrahi-
drofurano a una solución de 3 equivalentes de DBU, 3 equi-
valentes de bromo y 5 equivalentes de fosfito de trimetilo
10 en tetrahidrofurano a una temperatura de -40°C. El fosfito
de trimetilo no es reactivo frente al agente de halogena-
ción a temperaturas de reacción bajas, pero a medida que la
mezcla de reacción se deja calentar a una temperatura supe-
rior a la temperatura de reacción, después de que se comple-
15 ta la halogenación, sólo entonces, el fosfito de trimetilo
reacciona con el exceso de bromo en la mezcla.

El producto principal del ejemplo antes citado
llevado a cabo sin la presencia de un agente de extinción
del halógeno es el 7-2-(5-bromotienil)acetamido-3-bromome-
20 til-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo. Debe notarse
que aún cuando generalmente es indeseable la halogenación de
la cadena lateral, los productos de 3-halometilcefema produ-
cidos en dichas reacciones de ningún modo son menos útiles
en la preparación de otros compuestos de 3-halometilcefema.
25 De esta manera, por ejemplo, el 7-2-(5-bromotienil)acetami-
do-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo
puede disociarse en condiciones de disociación de cadena la-
teral convencionales (PCl₅, piridina/metanol) para proporcio-
nar el correspondiente 7-amino-3-bromometil-3-cefem-4-carbo-
30 xilato de 4'-metoxibencilo del éster de núcleo, el cual poste

1 riormente puede reacilarse según se desee. Por lo tanto, las
conversiones de las 3-metilencefamas en las 3-halometilcefe-
mas que tienen, además, cadenas laterales sustituidas con
halógeno, también están consideradas dentro del alcance de
5 la presente invención.

La cantidad de agente de extinción que se emplea
no es crítica en tanto que se agregue una cantidad sufi-
ciente para hacer inactivo el exceso de agente de halogena-
ción en la mezcla de reacción. En términos generales, se em-
10 plea un exceso de 1 a 10 veces o más del agente de extin-
ción del halógeno.

Generalmente se obtienen rendimientos mayores de
las 3-halometilcefemas cuando se emplean dichos agentes de
extinción. Por lo tanto, típicamente, se emplean en el proce-
15 dimiento de la presente invención los agentes de extinción
del halógeno, aún cuando el substrato exometilencefama no
tenga una cadena lateral reactiva con el halógeno. Por lo
tanto, se prefiere el uso general de los agentes de extin-
ción del halógeno en el procedimiento de esta invención.

20 El tiempo de reacción generalmente variará de 2
minutos a una hora, dependiendo hasta cierto punto de los
reactivos particulares, de los disolventes empleados y de la
temperatura a la cual se lleva a cabo la reacción. Usualmen-
te la reacción se completa después de que los reactivos se
25 han mantenido en contacto a las temperaturas preferidas du-
rante 5 a 15 minutos. Puede controlarse fácilmente la mezcla
de reacción, por ejemplo, mediante cromatografía en capa fi-
na comparativa, para determinar cuando se ha completado la
reacción de halogenación.

30 Ejemplos de las conversiones efectuadas empleando

1 el procedimiento de la presente invención son los siguientes:

5 7-fenilacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de butilo terciario en 7-fenilacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario utilizando DBN e hipobromito de butilo terciario;

10 7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-metilencefam-4-carboxilato de bencilo en 7-(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de bencilo utilizando ter-butóxido de potasio e hipoclorito de butilo terciario;

7-acetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 7-acetamido-3-yodometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo utilizando yodo y DBU;

15 7-(2-fenil-2-benciloxiacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2',2',2'-tricloroetilo en 7-(2-fenil-2-benciloxiacetamido)-3-yodometil-3-cefem-4-carboxilato de 2',2',2'-tricloroetilo utilizando yodo y metóxido de sodio;

20 1-óxido de 7-formamido-3-metilencefam-4-carboxilato de benzhidrilo en 1-óxido de 7-formamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo utilizando perbromuro de hidrobromuro de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno y DBU;

25 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 2'-yodoetilo en 7-(2-formiloxi-2-fenilacetamido)-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato de 2'-yodoetilo utilizando fluoruro de perclorilo y DBN;

30 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo en 7-fenoxiacetamido-7-metoxi-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo utilizando ciclohexilóxido de litio y bromo;

1 7-(2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenil-1-imidazolinil)-3-metilencefam-4-carboxilato de benzhidrilo en 7-(2,2-dimetil-3-nitroso-5-oxo-4-fenil-1-imidazolinil)-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrilo utilizando DBU
5 e hipoclorito de butilo terciario;

7- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido-7-3-metilencefam-4-carboxilato de 2',2',2'-tricloroetilo en 7- $\sqrt{2}$ -(4-nitrobenciloxicarbonilamino)-2-fenilacetamido-7-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato de 2',2',2'-tricloroetilo utilizando DBU y fluoruro de perclorilo;

10 7-(2-furilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 7-(5-bromo-2-furilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo utilizando monobromuro de yodo y DBN;

15 1-óxido de 7-(4-clorofenilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de butilo terciario en 1-óxido de 7-(4-clorofenilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de butilo terciario utilizando etóxido de litio y bromo; y

20 7-cloroacetamido-7-metoxi-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo en 7-cloroacetamido-7-metoxi-3-yodometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-metoxibencilo utilizando DBU y yodo.

25 Los productos producidos de acuerdo con el procedimiento de esta invención pueden aislarse y purificarse empleando técnicas experimentales convencionales. Estas incluyen la separación cromatográfica, la filtración, la cristalización y la recristalización.

30 Los compuestos de 3-halometilcefema del producto de Fórmula I son útiles como intermediarios en la preparación de antibióticos. Los sulfóxidos pueden reducirse median

1 te procedimientos conocidos, típicamente con tribromuro de
fósforo o con tricloruro de fósforo en dimetilformamida para
proporcionar las 3-halometilcefemas correspondientes. Los
ésteres de 3-halometilcefema se convierten en antibióticos
5 activos mediante la disociación de la función éster (Patente
de los Estados Unidos No. 3.658.799). Puede producirse
la desesterificación, dependiendo de la naturaleza del grupo
éster, por medio de cualquiera de los diversos procedimien-
tos conocidos, incluyendo (1) el tratamiento con un ácido
10 tal como ácido trifluoracético, ácido fórmico o ácido clor
hídrico; (2) el tratamiento con zinc y un ácido tal como
ácido fórmico, ácido acético o ácido clorhídrico; o (3) la
hidrogenación en presencia de paladio, platino, rodio o un
compuesto de los mismos, en suspensión, o en un portador tal
15 como sulfato de bario, carbono o alúmina.

Alternativamente, las 3-halometilcefemas pueden
convertirse en otros compuestos de 3-(sustituido)-metilcefe
ma por medio del desplazamiento nucleofílico de la porción
halo. Este es un procedimiento conocido por los expertos en
20 la técnica para preparar una amplia variedad de compuestos
de 3-heteroariltiometilcefema activos conocidos.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilus
trar adicionalmente la presente invención. Debe entenderse
que esta invención no queda limitada en el alcance en razón
25 de cualquiera de estos ejemplos. En los siguientes ejemplos
los espectros de resonancia magnética nuclear (rmn) se obtu
vieron en un Espectrómetro Varian Associates T-60 utilizando
tetrametilsilano como referencia interna. Los desplazamien-
tos químicos se expresan en valores de δ en partes por mi-
llón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se expresan
30

1 en ciclos por segundo.

EJEMPLO 1 - 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

5 (A). A una solución de 248 mg. de DBN y 20 ml. de tetrahidrofurano (THF) a una temperatura de -78°C ., se agregan 0,109 ml. de bromo. Inmediatamente después se agrega una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 15 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 10 minutos a una temperatura de -78°C ., y luego se calienta a 0° a cuya temperatura la mezcla se agita durante 10 minutos. Luego se agregan 0,118 ml. de fosfito de trimetilo. La mezcla de reacción se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar una espuma de color rojo-café, la cual luego se disuelve en cloruro de metileno, se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar 536 mg. (95%) del producto del título en forma de una espuma de color rosa:

15 resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 3,6 (s ancho, 2, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,46 (s ancho, 2, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{-Br}$), 4,58 (s, 2, CH_2 de cadena lateral), 5,05 (d, 1, $J = 5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,40 (s, 2, CH_2 de éster), 5,95 (q, 1, $J = 5$ y 9 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) y 6,8-8,3 (ArH).

25 (B). A una solución de 0,336 gramos de t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C ., se agregan 0,12 ml. de bromo. Luego se agrega una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se deja calentar a 0°C ., a cuya tem-

30

1 peratura la solución se agita durante 10 minutos antes de
agregar 10 gotas de fosfito de trimetilo. La mezcla de reac
ción se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar un
5 sucesivamente con ácido clorhídrico al 5% y dos veces con
salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se
evapora a vacío hasta sequedad. El producto que se obtiene
de esta manera se purifica mediante cromatografía en capa
10 fina preparativa para proporcionar 0,50 gramos del producto
del título. La resonancia magnética nuclear del producto
que se obtiene de esta manera es idéntico al espectro de re-
sonancia magnética nuclear del producto obtenido en la Parte
A que se acaba de dar inmediatamente antes.

(C). A una solución de 36,48 gramos de DBU en 820 ml.
15 de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C ., se agregan
14,4 ml. de bromo y una solución de 38,64 gramos de 7-fenoxi
acetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo
en 160 ml. de tetrahidrofurano. Después de 10 minutos a una
temperatura de -80°C ., se agregan gota a gota durante un pe
20 ríodo de 6 minutos 14,4 ml. de fosfito de trimetilo. La
reacción luego se deja calentar a una temperatura de 0°C .
Luego se agrega a la mezcla una cantidad adicional de 60 ml.
de fosfito de trimetilo. Después la mezcla de reacción se
evapora a vacío hasta casi sequedad y el residuo se disuel-
25 ve en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metile
no se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhí-
drico al 5% y con una solución saturada de cloruro de sodio
y luego se vierte a través de un filtro de gel de sílice y
carbón. Después, se evapora el filtrado a vacío hasta seque
30 dad para proporcionar 35,6 gramos (80%) del producto del tí

1 tulo.

(D). A una solución de 0,456 gramos de DBU en 15 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C , se agregan 0,18 ml. de bromo. Después se agrega una solución de 0,483
5 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se deja calentar a una temperatura de 0°C ., a cuya temperatura se agita durante diez minutos. Después, la mezcla de reacción se filtra a través de gel de sílice Merck
10 utilizando acetato de etilo como eluyente. Los eluatos combinados se evaporan a vacío hasta sequedad para proporcionar el producto del título según se indica en el espectro de resonancia magnética nuclear.

15 EJEMPLO 2 - 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

(A). A una solución de 2,28 gramos de DBU en 50 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -20°C ., se agregan 0,82 ml. de bromo seguido inmediatamente por una solución de 2,415 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 20 ml. de tetrahidrofurano.
20 La mezcla de reacción se deja agitar durante 30 minutos a una temperatura de -20° a -15°C . Luego se agregan 50 ml. de cloruro de metileno y 150 ml. de una solución de meta-bisulfito de sodio acuosa. La capa orgánica se separa, y se lava dos veces con una solución de bisulfito de sodio. La evaporación a vacío hasta sequedad proporciona 2,90 gramos de
25 producto, el cual se disuelve en 75 ml. de cloruro de metileno. La solución resultante se lava tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio/ácido clorhídrico al 5%,
30 se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a va

1 cío hasta sequedad. El producto que se obtiene de esta mane
ra se suspende en 50 ml. de éter dietílico durante 2 horas.
La filtración proporciona 1,71 gramos (60,8%) del producto
del título.

5 (B). Se sigue el mismo procedimiento que se describe
en el Ejemplo 2A con la excepción de que se utiliza hisulfi
to de sodio en lugar de meta-bisulfito de sodio. El producto
del título se aísla en un rendimiento de 59,4%.

10 EJEMPLO 3 - 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-car-
boxilato de 4'-nitrobencilo

15 (A). A una solución de 0,228 gramos de DBU en 20 ml.
de cloruro de metileno a una temperatura de -78°C. (hielo
seco/acetona) se agregan 0,082 ml. de bromo seguido inmedia
tamente por la adición de una solución de 0,241 gramos de
20 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitro
bencilo en 15 ml. de cloruro de metileno. La mezcla de reac
ción se agita durante 10 minutos a una temperatura de -78°C.,
y luego se calienta a 0°C., a cuya temperatura se agita du
rante un período adicional de 10 a 15 minutos. Luego se
25 agrega sulfuro de dimetilo (0,07 ml.) a la mezcla de reac
ción. La mezcla de reacción se evapora a vacío hasta sequed
dad y el residuo que se obtiene de esta manera se disuelve
en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno
se lava con una solución saturada de ácido clorhídrico al
30 5%/cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio anhi
dro y se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar
300 gramos de una espuma de color café. Los datos de la cro
matografía en capa fina comparativa y de resonancia magnéti
ca nuclear indican que el producto del título es el consti
tuyente principal.

1 (B). Se sigue el mismo procedimiento que se describe
en la parte (A) que se acaba de dar, con la excepción de
que se emplea tolueno como disolvente en lugar de cloruro
de metileno. Los datos de la cromatografía en capa fina y
5 de la resonancia magnética nuclear confirman la conversión
al producto del título. El rendimiento es de 256 mg. de pro-
ducto impuro.

(C). De nuevo se sigue el mismo procedimiento general
que se describe en la parte (A) anterior con las siguientes
10 excepciones: se emplea 1,1,2-tricloroetano como disolven-
te en lugar de cloruro de metileno; se utiliza un baño de
nitrógeno líquido/acetónitrilo (-41°C.) en lugar de un baño
de hielo seco/acetona para evitar que se congele el disolven-
te; y se emplea fosfito de trimetilo en lugar de sulfuro de
15 dimetilo como agente de extinción. Los datos de la cromato-
grafía en capa fina y de la resonancia magnética nuclear in-
dican un rendimiento de aproximadamente 100 mg. del produc-
to del título.

(D). Se sigue el mismo procedimiento que se describe
20 en la parte (A) anterior con la excepción de que se emplea
metanol como medio de reacción en lugar de cloruro de meti-
leno y se utiliza fosfito de trimetilo como agente de ex-
tinción en lugar de sulfuro de dimetilo. La cromatografía
en capa fina del producto crudo, 229 mg., es indicativa de
25 la conversión deseada al producto del título.

(E). Se sigue el mismo procedimiento general que se
describe en la parte (A) anterior con las siguientes excep-
ciones: Se emplea triamida hexametilfosfórica como disol-
vente de reacción en lugar de cloruro de metileno; se uti-
liza un baño de nitrógeno líquido/acetónitrilo (-41°C.) en
30

1 lugar de un baño de hielo seco/acetona; y se emplea fosfito de trimetilo como agente de extinción en lugar de sulfuro de dimetilo. La cromatografía en capa fina muestra un rendimiento de aproximadamente 150 mg. del producto del título.

5 (F). Se sigue el mismo procedimiento que se describe en la parte (A) anteriormente dada con las siguientes excepciones: Se emplea 1,4-dioxano como disolvente de reacción en lugar de cloruro de metileno; se utiliza un baño de hielo en lugar de un baño de hielo seco/acetona para evitar que
10 se congele el disolvente; y se utiliza fosfito de trimetilo como agente de extinción en lugar de sulfuro de dimetilo. La cromatografía en capa fina indica un rendimiento de aproximadamente 150 mg. del producto del título.

15 (G). Se sigue el mismo procedimiento general que se describe en el Ejemplo (A) que se da anteriormente en la presente con las siguientes excepciones: se utiliza 1,2-dimetoxietano como disolvente de reacción en lugar de cloruro de metileno; se utiliza un baño de nitrógeno líquido/acetonitrilo (-41°C.) en lugar de un baño de hielo seco/acetona
20 para evitar que se congele el disolvente; y se utiliza fosfito de trimetilo como agente de extinción en lugar de sulfuro de dimetilo. La cromatografía en capa fina indica una conversión limpia y completa al producto del título con un rendimiento de 279 mg.

25 (H). Se sigue el mismo procedimiento que se describe en la parte (A) que se da anteriormente en la presente excepto que se utiliza dimetilformamida como medio de reacción en lugar de cloruro de metileno y se utiliza fosfito de trimetilo como agente de extinción en lugar de sulfuro
30 de dimetilo. La cromatografía en capa fina del producto cru

1 do final indica la conversión al compuesto del título.

EJEMPLO 4 - 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

5 A una solución de 64 mg. de metanol en 20 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C., se agregan 1,15 ml. de una solución 1,75 M de metilitio. Después de 5 minutos se agregan 0,11 ml. de bromo a la solución de tetrahidrofurano de metóxido de litio resultante. Luego se agrega a gotas una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. Después de que se completa la adición de la solución del substrato de metilencefama la mezcla se deja agitar durante 5 minutos a una temperatura de -80°C., y luego se deja calentar a 0°C. Después de 10 minutos a una temperatura de 0°C., se agregan 4 gotas de fosfito de trimetilo. Subsecuentemente, la mezcla de reacción se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo que se obtiene de esta manera se recoge en cloruro de metileno. La solución que se obtiene de esta manera se lava sucesivamente con una solución de ácido clorhídrico al 5%, agua, y con una solución de cloruro de sodio saturada. Después se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío hasta sequedad. El producto que se obtiene de esta manera se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa empleando placas de gel de sílice que se desarrollan con una solución de benceno/acetato de etilo, 7:3. Se aísla un total de 126 mg. del producto del título. El espectro de resonancia magnética nuclear del producto aislado es idéntico al del producto preparado en el Ejemplo 1.

30 EJEMPLO 5 - 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-

1 cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

5 A una solución de 0,912 gramos de DBU en 15 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C., se agregan 0,36 ml. de bromo. Posteriormente se agrega una solución de 0,499 gramos de 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de triamida hexametilfosfórica, seguido después de 10 minutos por 0,186 ml. de fosfito de trimetilo. Después, la mezcla de reacción se deja calentar a una temperatura de 0°C., y después de 5 minutos se agrega una cantidad adicional de 2 ml. de fosfito de trimetilo. La mezcla de reacción posteriormente se evapora a vacío hasta sequedad y el residuo que se obtiene de esta manera se disuelve en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava sucesivamente con ácido clorhídrico al 5%, agua, y dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar un producto que se purifica mediante cromatografía en capa fina preparativa; se aislan 60 mg. del producto del título. resonancia magnética nuclear (DMSO_{d-6}) delta 3,96 (s ancho, 2, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,57 (s, 2, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{Br}$), 4,73 (s, 2, CH_2 de cadena lateral), 5,09 (d, 1, $J = 5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,50 (s, 2, CH_2 de éster), 6,10 (q, 1, $J = 10$ y 5 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) y 6,9-8,2 (ArH).

15 EJEMPLO 6 - 7-(2-tienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

20 A una solución de 9,12 gramos de DBU en 200 ml. de tetrahidrofurano seco a una temperatura de -78°C., (hielo seco/acetona) se agregan 3,5 ml. de bromo. La mezcla resultante se deja agitar a una temperatura de -78°C., durante 10 minutos. A esta mezcla se agrega una solución de 9,46

1 gramos de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato
de 4'-nitrobencilo en 100 ml. de tetrahidrofurano, gota a
gota, durante 5 minutos. Después de que se completa la adi-
ción de la solución del substrato, la mezcla se deja agitar
5 durante 10 minutos a una temperatura de -78°C . Luego se se-
para el baño de hielo seco/acetona y se reemplaza con un ba-
ño de agua helada, y la mezcla se deja agitar durante 6 mi-
nutos, después de cuyo tiempo se agregan 5,0 ml. de fosfito
de trimetilo. La mezcla se deja agitar durante 10 minutos y
10 luego se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar
un residuo de color oscuro. El residuo se recoge en cloruro
de metileno y la solución resultante se lava sucesivamente
con agua, ácido clorhídrico al 5% y salmuera, y luego se se-
ca sobre sulfato de sodio anhidro. Luego se agregan aproxi-
15 madamente 10 gramos de Darco G-60. La solución después se
filtra y el filtrado de color amarillo anaranjado resultan-
te se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo que se ob-
tiene de esta manera se recristaliza en cloruro de metileno/
hexano para proporcionar 6,96 gramos (63%) del producto del
20 título: resonancia magnética nuclear (DMSO_{d-6}) delta 3,80
(s ancho, 4, CH_2 de cadena lateral + $\text{C}_2\text{-H}$), 4,55 (s ancho,
2, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 5,20 (d, 1, $J = 4,5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,82 (dd, 1, $J =$
4,5 y 9 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) y 6,9 - 8,4 (ArH).

25 EJEMPLO 7 - 7-(2-tienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-
4-carboxilato de benzhidrilo

El 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-car-
boxilato de benzhidrilo, 4,91 gramos, se convierte en el pro-
ducto del título de acuerdo con el procedimiento descrito
en el Ejemplo 6. Resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta
30 3,50 (s ancho, 2, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,84 (s, 2, CH_2 de cadena lateral),

1 4,30 (s, C₃-CH₂Br), 4,98 (d, 1, J = 4,5, C₆-H), 5,86 (q, 1, J = 4,5 y 9 Hz, C₇-H), 6,84 (d, 1, J = 9 Hz, NH de cadena lateral) y 7,0-7,6 (ArH).

5 EJEMPLO 8 - 7-(2-tienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

10 Se prepara perbromuro de hidrobromuro de DBU de la siguiente manera: A una solución de 20,3 gramos de DBU y 100 ml. de ácido bromhídrico al 48% a una temperatura de -5°C., se agregan 32,06 gramos de bromo, gota a gota, duran-
te 10 minutos. El precipitado de color anaranjado que se forma se separa, se lava con ácido acético y agua y se disuelve en cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Después, se agrega el acetato de etilo a la
15 solución de cloruro de metileno con enfriamiento hasta que se inicia la cristalización. Después de que la solución se deja reposar a una temperatura de 0°C., durante dos horas, se separa el perbromuro mediante filtración y se lava con acetato de etilo y éter. Rendimiento: 22,6 gramos; punto de
20 fusión de 119-122°C. El filtrado de antes se concentra y con enfriamiento proporciona una cantidad adicional de 9,5 gramos del perbromuro en forma de cristales de color anaranjado (punto de fusión de 118-121°C.). Rendimiento total: 32,1 gramos (61%).

25 A una solución de 2,35 gramos de perbromuro de hidrobromuro de DBU y 0,34 gramos de DBU en 20 ml. de tetra-
hidrofurano a temperatura ambiente, se agregan 0,946 gramos de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-
nitrobencilo y 20 ml. de tetrahidrofurano. La solución oscu-
30 rece inmediatamente. Después de dos minutos se agregan 0,5

1 ml. de fosfito de trimetilo y, después, la mezcla de reac-
ción se evapora inmediatamente a vacío hasta sequedad. El re-
siduo que se obtiene de esta manera se disuelve en cloruro
de metileno y la solución resultante se lava con una solu-
5 ción de ácido clorhídrico al 5% una solución saturada de
cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y
luego se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se cris-
taliza en cloruro de metileno/etanol para dar 0,92 gramos
del producto del título en forma de cristales de color rojo.
10 La estructura del producto se confirma por los datos del es-
pectro de resonancia magnética nuclear y de la cromatografía
en capa fina.

EJEMPLO 9 - 7-[2-(5-bromotienilacetamido)]-3-bromometil-
3-cefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

15 A una solución de 4,56 gramos de DBU y 50 ml. de
tetrahidrofurano a una temperatura de $-78^{\circ}\text{C}.$, se agregan
1,8 ml. de bromo. Después de que la mezcla se agita duran-
te 15 minutos a una temperatura de $-78^{\circ}\text{C}.$, se agrega una so-
lución de 4,73 gramos de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilen-
20 cefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 40 ml. de tetra-
hidrofurano. La mezcla se deja calentar a una temperatura
de $-15^{\circ}\text{C}.$, durante un período de 30 minutos. Luego se agre-
gan a la mezcla de reacción 250 ml. de agua y 150 ml. de
cloruro de metileno. La capa orgánica se separa, se lava con
25 ácido clorhídrico al 5% y de nuevo con agua, y se seca so-
bre sulfato de sodio anhidro. Después, la solución de cloru-
ro de metileno se filtra a través de 150 gramos de gel de
sílice que se eluye con cloruro de metileno. El eluato que
30 contiene el producto de reacción principal se evapora a va-
cío hasta sequedad. El residuo que se obtiene de esta manera

1 se cristaliza en cloruro de metileno/hexano para dar el producto del título como 370 mg. de cristales de color amarillo pálido; con punto de fusión de 144-146°C. (con descomp.):

5 $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 360 m μ (19,600); resonancia magnética nuclear (DMSO_{d-6}) delta 6,79 y 7,05 (d's, 1 cada uno, J = 3,5 Hz, protones de C₃ y C₄ de tiofeno).

Análisis calculado para C₂₁H₁₇N₃O₆S₂Br₂:

C, 39,01; H, 2,63; N, 6,50; Br, 24,76

Encontrado: C, 40,22; H, 2,57; N, 6,59; Br, 24,37.

10 EJEMPLO 10 - 7-fenoxiacetamido-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

15 A una solución de 0,312 gramos de DBU en 15 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C., se agregan 0,286 ml. de hipoclorito de butilo terciario. Luego se agrega a la mezcla fría (-80°C.) una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. Después de agitar la mezcla de reacción a una temperatura de -80°C., durante 10 minutos, se agregan 10 gotas de fosfito de trimetilo. La mezcla de reacción se deja calentar a 0°C., y luego se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y la solución resultante se lava con una solución de HCl al 5% y con una solución saturada de cloruro de sodio, se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a vacío hasta sequedad para proporcionar 260 mg. del producto del título:

25 resonancia magnética nuclear (CDCl₃) delta 3,60 (s ancho, 2, C₂-H), 4,58 (s, 4, C₃-CH₂Cl + CH₂ de cadena lateral), 5,03 (d, 1, J = 5 Hz, C₆-H), 5,38 (s, 2, CH₂ de éster), 5,93 (q,

30

1, J = 5 y 9 Hz, C₇-H), y 6,8-8,4 (ArH).

EJEMPLO 11 - 7-fenoxiacetamido-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

5 A una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 30 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -78°C., en atmósfera de nitrógeno seco, se agregan 25 ml. de una solución saturada seca de fluoruro de perclorilo en dimetilformamida (4,7 gramos de FClO₃/litro a una temperatura de 25°C.)
10 que se prepara burbujeando gas de fluoruro de perclorilo en dimetilformamida a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución resultante del sustrato de metilencefama y fluoruro de perclorilo a una temperatura de -78°C., se agrega una solución de 0,153 gramos de DBU en 5 ml. de tetrahidrofurano seco, gota a gota durante un período de 5 minutos.
15 Cuando se completa la adición de la solución de DBU, la mezcla se agita durante 3 minutos a una temperatura de -78°C., después de cuyo tiempo se agregan 0,118 gramos de fosfito de trimetilo. Después, la mezcla de reacción se evapora a vacío hasta casi sequedad. El residuo que se obtiene
20 de esta manera se disuelve en cloruro de metileno y la solución se lava sucesivamente con HCl 1N, agua, y dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio. La solución de cloruro de metileno lavada se seca sobre sulfato de sodio
25 anhidro y posteriormente se evapora a vacío hasta sequedad para dar 443 mg. de una espuma incolora. Después de una purificación preliminar mediante cromatografía de líquido de alta presión el producto se purifica finalmente mediante cromatografía en capa fina preparativa utilizando una solución de benceno/acetato de etilo, 7:3, para desarrollar pla

1
5
10
15
20
25
30

1 cas de cromatografía en capa fina preparativa de gel de sílice. La extracción de la banda apropiada con cloruro de metileno proporciona 21,1 mg. del producto del título como una resina incolora:

5 resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 3,56 (s ancho, 2, $\text{C}_2\text{-H}$), 4,55 (s, 2, CH_2 de cadena lateral), 5,0 (d, 1, $J = 5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 5,35 (d, ABq's, 2, $J_{\text{F}} = 47$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{F}$), 5,32 (s, 2, CH_2 de éster), 5,91 (q, 1, $J = 5$ y 9 Hz, $\text{C}_7\text{-H}$) y 6,7-8,2 (ArH); resonancia magnética de flúor (CDCl_3) triplete, $J_{\text{H}} = 47$ Hz.

10

EJEMPLO 12 - 7-(2-tienilacetamido)-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato de benzhidrido

Se prepara el producto del título a partir de 7-(2-tienilacetamido)-3-metilencefam-4-carboxilato de benzhidrido de conformidad con los procedimientos descritos en el Ejemplo 11, produciendo 187 mg. del producto del título; resonancia magnética nuclear (CDCl_3) delta 3,44 (s, 2, $\text{C}_2\text{-H}$), 3,80 (s, 2, CH_2 de cadena lateral), 4,89 (d, 1, $J = 5$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$), 4,84 y 5,64 (2s anchos, 1 cada uno, $J_{\text{F}} = 48$ Hz, $\text{C}_3\text{-CH}_2\text{F}$), 5,86 (q, 1, $J = 5$ y 9 Hz), 6,65 (d, 1, $J = 9$ Hz, NH de cadena lateral) y 6,8-7,5 (ArH).

15

20

EJEMPLO 13 - 7-fenoxiacetamido-3-yodometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo

A una solución de 0,456 gramos de DBU en 15 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de -80°C ., se agregan 0,84 gramos de yodo en 4 ml. de tetrahidrofurano y después, gota a gota, una solución de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilcefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. Después de 5 minutos a una temperatura de -80°C ., se agregan 0,983 ml. de fosfito de trimetilo y

25

30

1 la mezcla de reacción se deja calentar a 0°C. Después de
aproximadamente 10 minutos se agrega una cantidad adicional
de 1 ml. de fosfito de trimetilo. La mezcla de reacción lue-
go se evapora a vacío hasta sequedad. El residuo que se ob-
5 tiene de esta manera se disuelve en cloruro de metileno y se
lava sucesivamente con HCl al 5%, agua, y dos veces con una
solución saturada de cloruro de sodio. La solución de cloru-
ro de metileno luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro
y después se evapora a vacío hasta sequedad para proporcio-
10 nar un producto impuro, el cual se cromatografía sobre una
columna de gel de sílice para proporcionar 260 mg. del pro-
ducto del título:

Resonancia magnética nuclear (CDCl₃) 3,44 y 3,82 (ABq, 2,
J = 18Hz, C₂-H), 4,40 (s, 2, C₃-CH₂I), 4,54 (s, 2, CH₂ de
15 cadena lateral), 4,98 (d, 1, J = 5 Hz, C₆-H), 5,34 (s, 2,
CH₂ de éster), 5,82 (q, 1, J = 5 y 9 Hz, C₇-H) y 6,8 - 8,4
(ArH).

EJEMPLO 14 - 7-fenoxiacetamido-3-clorometil-3-cefam-4-
carboxilato de 4'-nitrobencilo

20 A una solución de 0,12 gramos de isopropanol en
20 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de 0°C., se
agrega 1,1 ml. de metillito 1,84 M en tetrahidrofurano. Des-
pués de que la solución resultante se enfría a una tempera-
tura de -80°C., se agregan sucesivamente 0,286 ml. de hipo-
25 clorito de butilo terciario y una solución de 0,483 gramos
de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-ni-
trobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. La mezcla de reac-
ción se deja calentar a una temperatura de 0°C. Después de
10 minutos a 0°C., se agrega 1 ml. de ácido acético y 1 ml.
30 de fosfito de trimetilo. La mezcla luego se evapora a vacío

1 hasta sequedad para proporcionar un residuo que se disuelve
en cloruro de metileno y se lava con una solución acuosa
de bicarbonato de sodio. Después, la solución de cloruro de
metileno se seca y se evapora a vacío hasta sequedad. El pro
5 ducto que se obtiene de esta manera se purifica mediante cro
matografía en capa gruesa preparativa (placas de gel de sí
lice/gradiente de benceno-acetato de etilo) para proporcio
nar 100 mg. del producto del título: resonancia magnética
nuclear (CDCl₃) delta 3,63 (s ancho, 2, C₂-H), 4,58 (s, 4,
10 C₃'-H y CH₂ de cadena lateral), 5,05 (d, 1, J = 5 Hz, C₆-H),
5,38 (s, 2, CH₂ de éster), 5,94 (dd, 1, J = 5 y 9 Hz) y 6,8-
8,4 (m, 9, ArH).

EJEMPLO 15 - 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-
carboxilato de 4'-nitrobencilo

15 A una solución de 0,360 gramos de isopropanol en
25 ml. de tetrahidrofurano a una temperatura de 9°, se agre
gan 3,26 ml. de metillitio 1,84 M en tetrahidrofurano. Des
pués de que la mezcla se enfría a una temperatura de -80°C.,
se agregan sucesivamente 0,36 ml. de bromo y una solución
20 de 0,483 gramos de 7-fenoxiacetamido-3-metilencefam-4-carbo
xilato de 4'-nitrobencilo en 4 ml. de tetrahidrofurano. Des
pués, la mezcla de reacción se deja calentar a una tempera
tura de 0°C. Después de 10 minutos, se agregan 1 ml. de áci
do acético y 2 ml. de fosfito de trimetilo. La evaporación a
25 vacío hasta sequedad proporciona un producto que se disuelve
en cloruro de metileno y se lava sucesivamente con una solu
ción acuosa de bicarbonato de sodio y ácido clorhídrico al
5%. Luego, la solución se filtra a través de gel de sílice
Merck. El filtrado se evapora a vacío hasta sequedad para
30 dar 0,374 gramos (67%) del producto del título.

1 EJEMPLO 16 - 7-fenilacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxi-
lato de 4'-nitrobencilo

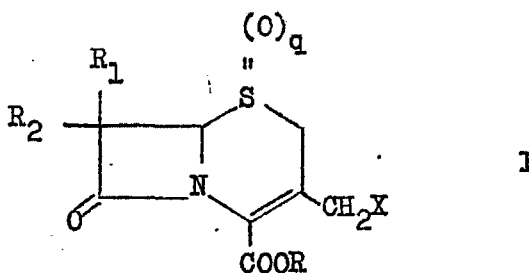
5 A una solución de DBN en tetrahidrofurano a una temperatura baja se agrega una pequeña cantidad de bromo. Incege se agrega una solución de 7-fenilacetamido-3-metilencefam-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo en tetrahidrofurano.

10 La mezcla de reacción se agita a una temperatura baja constante durante un corto tiempo, y se agrega una porción de fosfito de trimetilo. La mezcla de reacción se elabora en la forma descrita en el ejemplo 1 para producir un rendimiento sustancial del producto del título.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15 REIVINDICACIONES

1.- Un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de 3-halometilcefema de fórmula



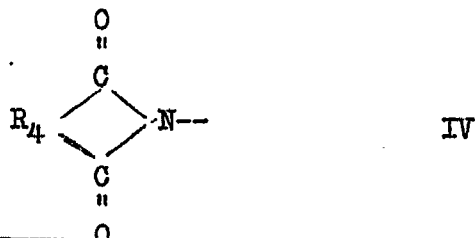
donde: X es flúor, cloro, bromo o yodo;

q es 1 ó 0;

25 R es un grupo protector de ácido carboxílico;

R₁ es hidrógeno o metoxi;

R₂ es (1) un grupo imido de fórmula:



1

en donde R₄ es alquencileno de C₂-C₄, 1,2-fenileno o 1,2-ciclohexenileno;

(2) un grupo amido de fórmula

5



en donde R₃ es

(a) hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, halometilo, 3-(2-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo ó 4-amino protegido-4-carboxibutilo protegido;

10

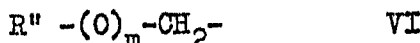
(b) benciloxi, 4-nitrobenciloxi, 2,2,2-tricloroetoxi, butoxi terciario ó 4-metoxibenciloxi;

(c) el grupo -R" en donde R" es 1,4-ciclohexadienilo, fenilo o fenilo sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halo, hidroxil protegido, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo de C₁-C₃ y alcoxi de C₁-C₇ ;

15

(d) un grupo arilalquilo de fórmula

20



en donde R" es como se define anteriormente, y m es 0 ó 1;

(e) un grupo arilalquilo sustituido de fórmula

25



en donde R''' es R" como se define anteriormente, 2-tienilo, 3-tienilo, bromo-2-tienilo o bromo-3-tienilo, y W es hidroxil protegido o amino protegido; o

(f) un grupo heteroarilmetilo de fórmula

30

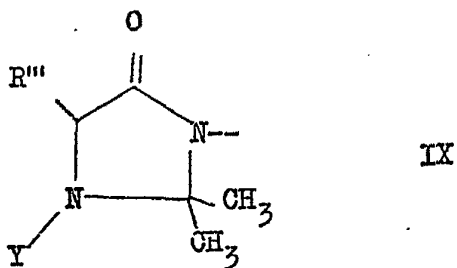


en donde R'''' es 2-tienilo, 3-tienilo, 2-furilo, bromo

1

-2-tienilo, bromo-3-tienilo, bromo-2-furilo, 2-tiazolilo, 5-tetrazolilo, o 1-tetrazolilo; o
(3) un grupo imidazolidinilo de fórmula

5

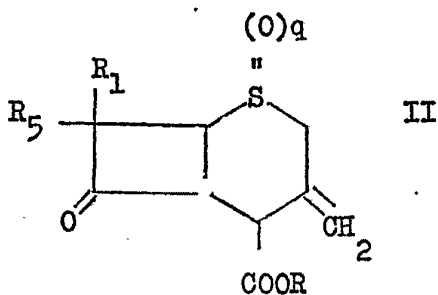


10

en donde R''' es como se define anteriormente e
Y es acetilo o nitroso;

cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar una 3-metilen
cefema de fórmula

15

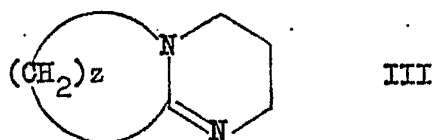


20

con una base que es de

3 a 6 equivalentes de una sal de metal alcalino de un alcohol secundario de C₁-C₇, o de 1 a 3 equivalentes de una sal de metal alcalino de un alcohol primario o terciario de C₁-C₇ o una base de amidina bicíclica de fórmula

25



30

donde z es 3,4, ó 5; en presencia desde 1 hasta 6 equivalen-

1 tes de un agente de halogenación positivo seleccionado del
grupo que consiste de hipoclorito de butilo terciario, bro-
mo, hipobromito de butilo terciario, monobromuro de yodo,
5 perbromuro de hidrobromuro de 1,5-diazabicyclo[5.4.0] undec-
5-eno, yodo, monocloruro de yodo, hipoyodito de butilo ter-
ciario y fluoruro de perclorilo en un disolvente orgánico
inerte a una temperatura de desde -80°C hasta 20°C , donde
 R_5 en la fórmula (II) tiene los mismos significados que R_2
en la fórmula (I) con las limitaciones de que cuando se em-
10 plea una sal de metal alcalino de un alcohol primario de C_1 -
 C_7 junto con el hipoclorito de butilo terciario, R_1 en las
fórmulas (I) y (II) es metoxi; y de que R_5 no representa -
bromotienilacetamido o bromofurilacetamido y, opcionalmente
antes de que la masa de reacción se deje calentar a una tempe-
15 ratura superior a aproximadamente 0°C , adicionar a la misma
un exceso de un ácido protónico y/o de un agente de extin-
ción de halógeno.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, donde
20 R en las fórmulas I y II es metilo, butilo terciario, bencilo
4-metoxibencilo, alcanoiloximetilo de C_2 - C_6 , 2-yodo-etilo,
4-nitrobencilo, benzhidrilo, fenacilo, 4-halofenacilo, 2,2,2-
tricloroetilo, tri(alquilo de C_1 - C_3) sililo o succinimidome-
tilo.

25 3.- El procedimiento de las reivindicaciones 1 ó 2
donde $q = 0$ en las fórmulas I y II.

4.- El procedimiento de cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3, donde la base es una base de amidina bicíclica
de la fórmula III.

30



1

5. El procedimiento de la reivindicación 4, donde la base es 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU) o 1,4-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).

5

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la base es una sal de metal alcalino de un alcohol de C₁-C₇.

10

7. El procedimiento de la reivindicación 6, donde, adicionalmente, antes de que la masa de reacción se deje calentar a una temperatura superior a aproximadamente 0°C., se agrega a la masa de reacción un exceso de un ácido protéico.

15

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 ó 6-7, donde la base es una sal de metal alcalino de un alcohol secundario de C₁-C₇.

20

9. El procedimiento de la reivindicación 8, donde la base es una sal de litio de un alcohol secundario de C₁-C₇.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, donde la base es isopropóxido de litio.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R₂ en la Fórmula I y R₅ en la Fórmula II son grupos amido de la Fórmula V.

25

12. El procedimiento de la reivindicación 11, donde R₂ en la Fórmula I y R₅ en la Fórmula II son formamido, acetamido, 4-nitrobenciloxicarbonilamino, fenilacetamido, fenoxiacetamido o 2-tienilacetamido.

30

13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el disolvente orgánico es cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano o tetrahidrofurano.



1 14. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 13, en donde, adicionalmente, se agrega a la
mezcla de reacción un agente de extinción del halógeno.

5 15. El procedimiento de la reivindicación 14,
donde el agente de extinción del halógeno es un sulfuro de
di(alquilo de C_1-C_6), un fosfito de tri(alquilo de C_1-C_6),
acetilendicarboxilato de dietilo, éter metilvinílico, éter
etilvinílico, acetato de vinilo o una sal de bisulfito, meta-
bisulfito, tiosulfato o ditionito.

10 16. El procedimiento de la reivindicación 14,
donde el agente de extinción del halógeno es un agente re-
ductor de halógeno.

15 17. El procedimiento de la reivindicación 16,
donde el agente de extinción del halógeno es sulfuro de di-
metilo, sulfuro de di-n-propilo, sulfuro de dicitclohexilo,
sulfuro de metiletilo, fosfito de trimetilo, fosfito de
trietilo o fosfito de tri-n-butilo.

20 18. El procedimiento de la reivindicación 16,
donde el agente de extinción del halógeno es una sal inor-
gánica soluble en agua de bisulfito, meta-bisulfito, tiosul-
fato o ditionito.

25 19. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 5 ó 11 a 18, donde, en las Fórmulas I y II,
X es bromo, R_1 es hidrógeno, y donde el producto de partida
de exometilencefama se agrega a una solución de 3 equivalen-
tes de bromo y 3 equivalentes de DBU por equivalente de exo-
metilencefama.

~~30~~ 20. El procedimiento de la reivindicación 19,
donde R_2 en la Fórmula I y R_5 en la Fórmula II son un grupo
amido de la Fórmula V en donde R_3 es un grupo arilalquilo de

1 la Fórmula VI.

21. El procedimiento de la reivindicación 19, donde R_2 en la Fórmula I y R_5 en la Fórmula II son un grupo amido de la Fórmula V, donde R_3 es un grupo arilalquilo sustituido de la Fórmula VII.

22. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el disolvente orgánico es tetrahidrofurano.

23. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 6 a 18 ó 22, donde, en las Fórmulas I y II, X es bromo y R_1 es hidrógeno y donde la conversión se efectúa empleando 6 equivalentes de bromo y 6 equivalentes de isopropóxido de litio por equivalente de producto de partida de exometilencefama.

24. El procedimiento de la reivindicación 23, donde R_2 en la Fórmula I y R_5 en la Fórmula II son un grupo amido de la Fórmula V, donde R_3 es un grupo arilalquilo de la Fórmula VI.

25. El procedimiento de la reivindicación 24, donde adicionalmente antes de que la masa de reacción se deje calentar a una temperatura superior a 0°C ., se agrega un exceso de un ácido prótico y de un agente de extinción del halógeno.

26. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

27. El procedimiento de la reivindicación 26, donde el agente de halogenación positivo es bromo.

~~30~~

1

28. El procedimiento de la reivindicación 27, donde la base es DBU.

29. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

5

30. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es cloruro de metileno.

31. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es tolueno.

10

32. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es 1,1,2-tricloroetano.

33. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es metanol.

34. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es triamida hexametilfosfórica.

15

35. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es 1,4-dioxano.

36. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es 1,2-dimetoxietano.

20

37. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolventes e dimetilformamida.

38. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y triamida hexametilfosfórica.

25

39. El procedimiento de la reivindicación 28, donde el disolvente es cloroformo.

40. El procedimiento de la reivindicación 27, donde la base es metóxido de litio.

41. El procedimiento de la reivindicación 27, donde la base es isopropóxido de litio.

30

1 42. El procedimiento de la reivindicación 40,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

 43. El procedimiento de la reivindicación 41,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

5 44. El procedimiento de la reivindicación 29,
donde la temperatura es de -78°C .

 45. El procedimiento de la reivindicación 29,
donde la temperatura es de -80°C .

10 46. El procedimiento de la reivindicación 29,
donde la temperatura es de -20°C .

 47. El procedimiento de la reivindicación 30,
donde la temperatura es de -78°C .

 48. El procedimiento de la reivindicación 31,
donde la temperatura es de -78°C .

15 49. El procedimiento de la reivindicación 32,
donde la temperatura es de -41°C .

 50. El procedimiento de la reivindicación 33,
donde la temperatura es de -78°C .

20 51. El procedimiento de la reivindicación 34,
donde la temperatura es de -41°C .

 52. El procedimiento de la reivindicación 35,
donde la temperatura es de 0°C .

25 53. El procedimiento de la reivindicación 36,
donde la temperatura es de -41°C .

 54. El procedimiento de la reivindicación 37,
donde la temperatura es de -78°C .

 55. El procedimiento de la reivindicación 38,
donde la temperatura es de -80°C .

30 56. El procedimiento de la reivindicación 42,



1

donde la temperatura es de -80°C .

57. El procedimiento de la reivindicación 43, donde la temperatura es de -80°C .

5

58. El procedimiento de la reivindicación 27, donde la base es ter-butóxido de potasio.

59. El procedimiento de la reivindicación 27, donde la base es DBN.

60. El procedimiento de la reivindicación 58, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

10

61. El procedimiento de la reivindicación 59, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

62. El procedimiento de la reivindicación 61, donde la temperatura es de -78°C .

15

63. El procedimiento de la reivindicación 60, donde la temperatura es de -80°C .

64. El procedimiento de la reivindicación 63, donde se agrega fosfito de trimetilo.

65. El procedimiento de la reivindicación 62, donde se agrega fosfito de trimetilo.

20

66. El procedimiento de la reivindicación 46, donde se agrega meta-bisulfito de sodio.

67. El procedimiento de la reivindicación 46, donde se agrega bisulfito de sodio.

25

68. El procedimiento de la reivindicación 47, donde se agrega sulfuro de dimetilo.

69. El procedimiento de la reivindicación 48, donde se agrega sulfuro de dimetilo.

70. El procedimiento de la reivindicación 49, donde se agrega fosfito de trimetilo.

30



1 71. El procedimiento de la reivindicación 50,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

 72. El procedimiento de la reivindicación 51,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

5 73. El procedimiento de la reivindicación 52,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

 74. El procedimiento de la reivindicación 53,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

10 75. El procedimiento de la reivindicación 54,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

 76. El procedimiento de la reivindicación 55,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

 77. El procedimiento de la reivindicación 56,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

15 78. El procedimiento de la reivindicación 57,
donde se agregan ácido acético y fosfito de trimetilo.

 79. El procedimiento de la reivindicación 63,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

20 80. El procedimiento de la reivindicación 62,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

 81. El procedimiento de cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 25 donde el nombre del compuesto obtenido es
7-(2-tienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de
4'-nitrobencilo.

25 82. El procedimiento de la reivindicación 81,
donde el agente de halogenación positivo es bromo.

 83. El procedimiento de la reivindicación 82,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

30 84. El procedimiento de la reivindicación 83,
donde la base es DBU.

1 85. El procedimiento de la reivindicación 84,
donde la temperatura es de -78°C .

86. El procedimiento de la reivindicación 85,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

5 87. El procedimiento de la reivindicación 81,
donde el agente de halogenación positivo es perbromuro de
hidrobromuro de 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno.

88. El procedimiento de la reivindicación 87,
donde la base es DBU.

10 89. El procedimiento de la reivindicación 88,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

90. El procedimiento de la reivindicación 89,
donde la temperatura es de -78°C .

15 91. El procedimiento de la reivindicación 90,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

92. El procedimiento de cualquiera de las reivin
dicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es
7-(2-tienilacetamido)-3-bromo-metil-3-cefem-4-carboxilato
de benzhidrilo.

20 93. El procedimiento de la reivindicación 92,
donde el agente de halogenación positivo es bromo.


94. El procedimiento de la reivindicación 93,
donde la base es DBU.

25 95. El procedimiento de la reivindicación 94,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

96. El procedimiento de la reivindicación 95,
donde la temperatura es de -78°C .

97. El procedimiento de la reivindicación 96,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

30 98. El procedimiento de cualquiera de las reivin



1 dicaciones 1 a 25, donde el nombre del producto obtenido es
7- $\overline{2}$ -(5-bromotienilacetamido)-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

5 99. El procedimiento de la reivindicación 98,
donde el agente de halogenación positivo es bromo.

100. El procedimiento de la reivindicación 99,
donde la base es DBU.

101. El procedimiento de la reivindicación 100,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

10 102. El procedimiento de la reivindicación 101,
donde la temperatura es de -78°C.

15 103. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es 7-fenoxiacetamido-3-clorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

104. El procedimiento de la reivindicación 103,
donde el agente de halogenación positivo es hipoclorito de butilo terciario.

20 105. El procedimiento de la reivindicación 104,
donde la base es DBU.

106. El procedimiento de la reivindicación 105,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

107. El procedimiento de la reivindicación 106,
donde la temperatura es de -80°C.

25 108. El procedimiento de la reivindicación 107,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

30 109. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es 7-fenoxiacetamido-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

1 110. El procedimiento de la reivindicación 109,
donde el agente de halogenación positivo es fluoruro de per-
clorilo.

5 111. El procedimiento de la reivindicación 110,
donde la base es DBU.

112. El procedimiento de la reivindicación 111,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

113. El procedimiento de la reivindicación 112,
donde la temperatura es de -78°C .

10 114. El procedimiento de la reivindicación 113,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

15 115. El procedimiento de cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido
es 7-(2-tienilacetamido)-3-fluorometil-3-cefem-4-carboxilato
de benzhidrilo.

116. El procedimiento de la reivindicación 115,
donde el agente de halogenación positivo es fluoruro de per-
clorilo.

20 117. El procedimiento de la reivindicación 116,
donde la base es DBU.

118. El procedimiento de la reivindicación 117,
donde el disolvente es tetrahidrofurano.

119. El procedimiento de la reivindicación 118,
donde la temperatura es de -78°C .

25 120. El procedimiento de la reivindicación 119,
donde se agrega fosfito de trimetilo.

30 121. El procedimiento de cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido
es 7-fenoxiacetamido-3-yodometil-3-cefem-4-carboxilato de
4'-nitrobencilo.



1

122. El procedimiento de la reivindicación 121, donde el agente de halogenación positivo es yodo.

123. El procedimiento de la reivindicación 122, donde la base es de DBU.

5

124. El procedimiento de la reivindicación 123, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

125. El procedimiento de la reivindicación 124, donde la temperatura es de -80°C .

10

126. El procedimiento de la reivindicación 125, donde se agrega fosfito de trimetilo.

127. El procedimiento de la reivindicación 104, donde la base es metóxido de litio.

128. El procedimiento de la reivindicación 127, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

15

129. El procedimiento de la reivindicación 128, donde la temperatura es de -80°C .

130. El procedimiento de la reivindicación 129, donde se agrega fosfito de trimetilo.

20

131. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es 7-fenilacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

132. El procedimiento de la reivindicación 131, donde el agente de halogenación positivo es bromo.

25

133. El procedimiento de la reivindicación 132, donde la base es DBU.

134. El procedimiento de la reivindicación 133, donde el disolvente es tetrahidrofurano.

30

135. El procedimiento de la reivindicación 134, donde se agrega fosfito de trimetilo.

1 136. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde el nombre del compuesto obtenido es 1-óxido de 7-fenoxiacetamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de 4'-nitrobencilo.

5 137. El procedimiento de la reivindicación 136, donde el agente de halogenación positivo es bromo.

 138. El procedimiento de la reivindicación 137, donde la base es DBU.

10 139. El procedimiento de la reivindicación 138, donde el disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y trimetila hexametilfosfórica.

 140. El procedimiento de la reivindicación 139, donde la temperatura es de -80°C.

15 141. El procedimiento de la reivindicación 140, donde se agrega fosfito de trimetilo.

 142. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN NUEVO PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 3-HALOMETILCEFEM.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 21 de Marzo de 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



25

30

