

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

ES

NUMERO

FECHA DE PRESENTACION

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

6-3-80

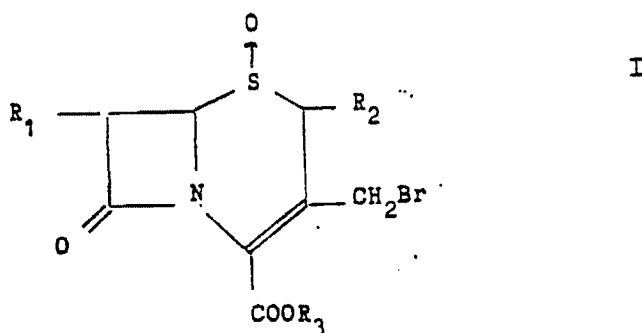
1489251

PATENTE DE INVENCION

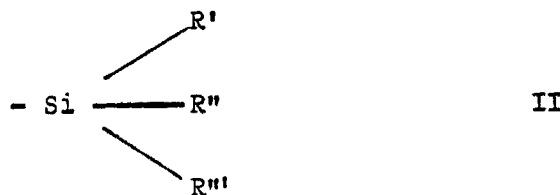
39 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
79 01774	6 de marzo de 1.979	Holanda
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C02A 50.1/24	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DEACETOXICEFALOSPORINAS BROMO-SUSTITUIDAS.		
71 SOLICITANTE (S)		
GIST-BROCADES N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Wateringseweg 1, P.O.Box 1, 2600 MA Delft, Holanda		
72 INVENTOR (ES)		
Cornelis Adrianus Bruynes		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas deacetoxicefalosporinas bromo-sustituidas que son unos intermediarios adecuados para la preparación de antibióticos conocidos y nuevos.

5 Estos nuevos compuestos pueden representarse por la fórmula general:



10 en la que  $R_1$  es un grupo benzamido, formamido, fenilacetamido o fenoxiacetamido,  $R_2$  es hidrógeno o bromo y  $R_3$  es un grupo sililo de fórmula general:



15 en donde  $R'$ ,  $R''$  y  $R'''$  son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo alquilo (con 6 átomos de carbono como máximo), un grupo alquilo halo-sustituido o un grupo arilo. Los sustituyentes en las posiciones 1 y 7 se encuentran en la configuración beta.

20 Los compuestos del tipo general de la fórmula I han sido descritos anteriormente en la literatura, por ejemplo, en las solicitudes de patente holandesas Nos. NL 70.04479, NL 70.12532 y NL 72.12992, en donde  $R_2$  representa normalmente un átomo de hidrógeno y  $R_3$  se define como el resto de un éster que puede ser hidrolizado facilmente. En la primera solicitud

mencionada, este resto se deriva siempre de ésteres de carbonos ordinarios, habiéndose mencionado en las otras dos solicitudes la posibilidad real de protección sililo para el grupo carboxilo relevante, pero apenas se ha utilizado en realidad. Los compuestos de fórmula I, en donde  $R_3$  es un grupo sililo de fórmula II, no han sido mencionados o caracterizados explícitamente en absoluto en estas solicitudes.

En adición, el empleo de protección sililo en compuestos del tipo anteriormente mencionado, tiene claras ventajas con respecto al empleo de la protección convencional de carbonos, debido principalmente a que el grupo sililo protector puede separarse muy simplemente de nuevo, es decir, por hidrólisis in situ, por ejemplo directamente después de haberse efectuado la sustitución del átomo de bromo en la posición 3' por otro sustituyente, tal y como se describe detalladamente a continuación.

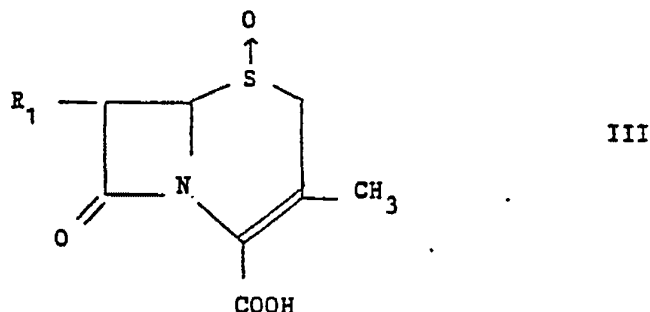
Los compuestos 3'-bromo-sustituídos de fórmula I en donde  $R_2$  es un átomo de hidrógeno, son intermediarios adecuados en procesos para la preparación de antibióticos nuevos y conocidos debido a que el átomo de bromo de la posición 3' puede ser reemplazado de forma conocida y simple mediante un sustituyente nucleófilo, cuyos sustituyentes no pueden ser introducidos directamente en el grupo 3-metilo de las correspondientes deacetoxicefalosporinas insustituídas.

Las deacetoxicefalosporinas 2,3'-dibromo-sustituídas de fórmula I, en donde  $R_2$  representa consecuentemente un átomo de bromo, pueden desbromarse parcialmente de forma comparativamente simple, sustituyendo así el átomo de bromo de la posición 2 por un átomo de hidrógeno, tal y como se ha descrito en la solicitud de patente europea 78200174.7. De este modo,

las deacetoxicefalosporinas 2,3'-dibromo-sustituídas de fórmula I pueden utilizarse también (después de una desbromación selectiva previa) como intermediarios en procesos para la preparación de deacetoxicefalosporinas 3'-nucleófilo-sustituídas.

5 La sustitución del átomo de bromo de la posición 3' de los compuestos de fórmula I (según sea el caso, después de la previa separación del átomo de bromo de la posición 2) por varios tipos de grupos nucleófilos, proporcionando intermediarios antibioticamente valiosos para cefalosporinas antibioticamente valiosas, ha sido ya descrita detalladamente en la literatura, por ejemplo, en la solicitud de patente holandesa 10 NL 70.12532. Por otra parte, los compuestos de fórmula I pueden emplearse también en procesos para la preparación, de forma convencional, de nuevas cefalosporinas 3'-nucleófilo-sustituídas.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I pueden prepararse también de forma conocida. Materiales de partida adecuados son, por ejemplo, los correspondientes sulfóxidos de cefalosporinas sin proteger y sin sustituir, de fórmula general:

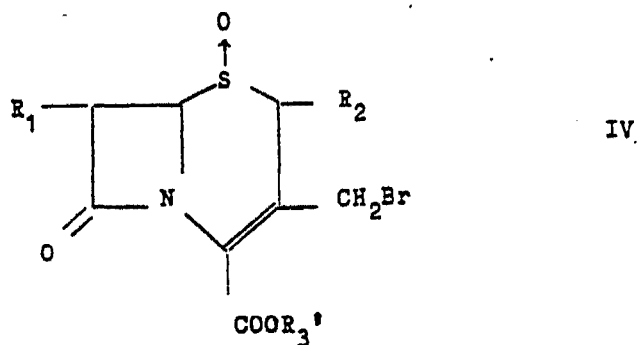


20 en donde R<sub>1</sub> se define como anteriormente.

Estos compuestos no protegidos se convierten preferiblemente en primer lugar de forma convencional en el correspondiente compuesto en donde el grupo carboxilo está protegido por un grupo que puede disociarse fácilmente, tal como el grupo 25 t-butilo, antes de que los compuestos se sometan a una reacción de bromación.

Esta última reacción puede efectuarse, por ejemplo, con uno de los agentes de bromación convencionales, tal como N-bromosuccinimida, en un medio orgánico adecuado, e irradiación con luz ultravioleta o visible.

5 Dichas reacciones de bromación proporcionan normalmente mezclas de los correspondientes compuestos 3'-bromo- y 2,3'-dibromo-sustituídos de fórmula general:



10 en donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente y  $R_3'$  es un grupo carboxilo-protector.

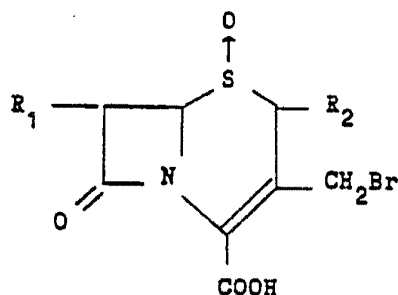
La proporción entre los productos 3'-bromo- y 2,3'-dibromo-sustituídos en la mezcla de reacción, se determina por los materiales de partida y por las otras condiciones aplicadas durante la reacción de bromación.

15 Los productos bromo-sustituídos pueden obtenerse por separado de la mezcla de reacción aplicando, por ejemplo, cromatografía preparativa de alta presión sobre gel de sílice. Si se desea, los productos 2,3'-dibromo-sustituídos pueden convertirse (tanto antes como después de la separación de la mezcla de reacción de bromación) en los correspondientes compuestos 3'-bromo-sustituídos 2-insustituídos de fórmula IV en donde  $R_2$  representa un átomo de hidrógeno, por medio del método des-

20

crito en la solicitud europea 78200174.7.

5 Los productos bromo-sustituídos de fórmula IV en donde  $R_1$  y  $R_3'$  se definen como anteriormente y  $R_2$  es un átomo de hidrógeno o de bromo, así obtenidos, pueden hidrolizarse posteriormente de forma conocida, por ejemplo, por medio de ácido trifluoracético, y los correspondientes compuestos con un grupo carboxilo libre de fórmula:



10 en donde  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente, así obtenidos, pueden sililarse entonces de forma conocida, para proporcionar así los nuevos compuestos de fórmula I (los compuestos de fórmula V en donde  $R_2$  es un átomo de bromo, son también compuestos nuevos).

15 La preparación de los compuestos de fórmula I se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos. Salvo que se indique lo contrario, los espectros IR fueron registrados como dispersiones en KBr. Los espectros RMN han sido medidos a 60 MHz (salvo que se diga lo contrario), empleando tetrametil-silano como referencia interna; los cambios químicos son indica-  
20 dos en valores  $\delta$ .

EJEMPLO 1

a. Una mezcla, consistente en 103,2 g de diciclo-

hexilcarbodiimida, 43,5 g de t-butanol y 1,1 g de cloruro cuproso, se almacena durante 3 días a temperatura ambiente. El compuesto obtenido se disuelve en 200 ml de diclorometano y la solución se añade gota a gota a una suspensión agitada de 35 g de 1-óxido de ácido 7-benzamido-3-metil-3-cefem-4-carboxílico en 500 ml de diclorometano. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, la N,N'-diciclohexilurea obtenida se separa por filtración y se lava con diclorometano. El filtrado y el líquido de lavado se combinan y se extracta posteriormente con una solución de ácido clorhídrico 2N, una solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con agua. El diclorometano se evapora bajo vacío y se añade tolueno al residuo obtenido. Los cristales obtenidos se filtran y se lavan con tolueno. Después de la cristalización en una mezcla de diclorometano y tolueno, se obtienen 19,6 g de 1-óxido de 7-benzamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo, que muestra las siguientes características:

RMP (CDCl<sub>3</sub>); 1,56 (s, 9H); 2,14 (s, 3H); 3,11; 3,41; 3,52; 3,83 (ABq, 2H, J 18,5 Hz); 4,65 (br, 1H); 6,25 (dd, 1H, J 4,5 y 9,5 Hz); 7,37-7,97 (m, 5H); 7,56 (d, 1H, J 9,5 Hz).  
IR: 3400, 1770, 1715, 1685, 1520, 1030 cm<sup>-1</sup>.

b. Una solución de 40 g de 1-óxido de 7-benzamido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 2 litros de una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido acético, se enfría en un baño de hielo. Bajo exposición a la luz de dos lámparas de tungsteno de 150 wattios, se efectúa la bromación empleando una cantidad total de 28 g de N-bromosuccinimida, la cual se añade en porciones durante 2 horas aproximadamente. La exposición se continúa durante 3 horas. La mezcla de reacción obtenida se lava tres veces con agua y posteriormente con una solución saturada

de bicarbonato sódico y de nuevo con agua.

La fase orgánica se trata con 5 g de carbón activo y se seca ulteriormente sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se destila bajo vacío. El residuo  
5 así obtenido consiste principalmente en una mezcla de los compuestos que a continuación se mencionan, cuya mezcla se separa en sus componentes por medio de una cromatografía de alta presión preparativa sobre gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano y acetona (12:1). Como componente  
10 se obtienen: 10,4 g de 1-óxido de 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

RMP ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}D_6$ ): 1,57 (s, 9H); 3,44; 3,74; 3,79; 4,09 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,26; 4,42; 4,51; 4,67 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,90 (d, 1H, J 4,8 Hz); 6,20 (dd, 1H, J 4,8 y 9,5 Hz); 7,35-7,96 (m, 5H); 7,85 (d, 1H, J 9,5 Hz).

IR: 3330, 1795, 1715, 1645, 1520, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

y 8,7 g de 1-óxido de 7-benzamido-2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo:

RMP ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}D_6$ ): 1,59 (s, 1H); 4,17; 4,34; 4,58; 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,34 (d, 1H, J 5 Hz); 5,73 (s, 2H); 6,35 (dd, 1H, J 5 y 9,5 Hz); aprox. 7,34-7,98 (m, 5H); 7,71 (d, 1H, J 9,5 Hz).

IR: 3380, 1790, 1725, 1680, 1520, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

c. Se añaden 6,25 g de 1-óxido de 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo a 25 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, el ácido trifluoroacético se evapora bajo vacío. Después de añadir 20 ml de diclorometano, se repite la evaporación hasta sequedad. Al residuo,  
25 se añaden 25 ml de éter tras lo cual los cristales formados se  
30

succionan, se lavan con éter y se seca bajo vacío. Se obtienen 5,77 g de 1-óxido de ácido 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico como un sólido ligeramente de color amarillo, que muestra las siguientes características:

5 RMP (DMSO-D<sub>6</sub>): 3,95 (s, 2H); 4,49; 4,78 (ABq, 2H, J 10 Hz)  
5,13 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,14 (dd, 1H, J 4,5 y 8 Hz); 7,4-8,1  
(m, 5H); 8,56 (d, 1H, J 8 Hz).  
IR: 3385, 3280, 2550, 1785, 1720, 1642, 1605, 1580, 1515,  
998 cm<sup>-1</sup>.

10 d. Se agitan 12,5 g de 1-óxido de 7-benzamido-2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 50 ml de ácido trifluoracético a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de evaporar hasta sequedad bajo vacío, se añaden 25 ml de diclorometano y se repite la evaporación hasta sequedad.  
15 Al residuo se añade una mezcla 1:1 de éter y heptano. Los cristales formados se succionan y se lavan con la misma mezcla. Se obtienen 9,6 g de 1-óxido de ácido 7-benzamido-2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico como un sólido casi incoloro, que muestra las siguientes características:

20 RMP (DMSO-D<sub>6</sub>): 4,55 (s, 2H); 5,52 (d, 1H, J 5,2 Hz);  
6,18 (dd, 2H, J 5,2 y 7,5 Hz); 6,20 (s, 1H); aprox. 7,4-8,1  
(m, 5 H); 8,90 (d, 1H, J 7,5 Hz).  
IR: 3400, 3315, 2565, 1800, 1725, 1660, 1620, 1600, 1580,  
1515, 1052, 997 cm<sup>-1</sup>.

25 e. Se añaden 258 mg de hexametildisilazano a una suspensión de 0,97 g de 1-óxido de ácido 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de diclorometano seco, pasando por encima de una corriente de nitrógeno. La temperatura de la mezcla se mantiene en 20°C mediante un baño de agua.  
30 Después de 2 horas de agitación, se evapora hasta sequedad la solución de color marrón ligero. Los componentes volátiles se

separan a una presión de 0,5 mm de mercurio.

Se obtienen 1,05 g de 1-óxido de 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo, que muestra las siguientes características:

5 RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,39 (s, 9H); 3,47; 3,95 (ABq, 2H, J 18,7 Hz)  
4,31; 4,93 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,71 (d, 1H, J 4,5 Hz);  
6,37 (dd, 1H, J 4,5 y 9,5 Hz); 7,2-8,0 (m, 6H).  
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3410, 1806, 1712, 1675, 1250, 1058, 1045, 843 cm<sup>-1</sup>.

10 f. A una suspensión de 0,29 g de 1-óxido de ácido  
7-benzamido-2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml  
de tolueno, mantenida bajo una presión de 5 cm de mercurio, se  
añaden gota a gota 94 mg de hexametildisilazano en 6 ml de to-  
lueno, a temperatura ambiente, en el transcurso de 30 minutos.  
La mezcla se agita adicionalmente durante 1,5 horas bajo las  
15 mismas condiciones, tras lo cual el tolueno se evapora a una  
presión de 0,5 mm de mercurio.

Se obtiene 0,31 g de 1-óxido de 7-benzamido-2-bromo-  
3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo como un  
sólido de color marrón amarillento, que muestra las siguientes  
20 características:

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,39 (s, 9H); 4,26; 4,84 (ABq, 2H, J 10 Hz);  
5,39 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,72 (s, 1H); 6,46 (dd, 1H, J 4,5 y  
9,5 Hz); 7,3-8,0 (m, 6H).  
IR (CDCl<sub>3</sub>): 3420, 1810, 1712, 1678, 1253, 1053, 1010, 850 cm<sup>-1</sup>.

25 EJEMPLO 2

a. Se añaden en porciones 27 g de N-bromosuccinimida  
a una solución enfriada con hielo de 30 g de 1-óxido de 7-forma-  
mido-3-metil-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 1.600 ml de  
una mezcla 1:1 de ácido acético y diclorometano, bajo exposición  
30 a la luz de dos lámparas de tungsteno de 150 wattios, durante

un tiempo de 3 horas. Después de una exposición total de 4 horas, la mezcla de reacción se lava posteriormente con tres porciones de agua, con una solución saturada de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. La fase orgánica se trata con carbón activado, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad después de la filtración. El residuo se somete a cromatografía preparativa de alta presión, empleando una mezcla 4:1 de diclorometano y acetona como eluyente.

Se obtienen 10,7 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo, que muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{CDCl}_3$  + una traza de  $\text{DMSO-D}_6$ ): 1,54 (s, 9H); 3,78 (s, 2H); 4,38 y 4,65 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,90 (d, 1H, J 5Hz); 5,99 (dd, 1H, J 5 y 9,5 Hz); 8,22 (d, 1H, J 9,5 Hz); 8,30 (s, 1H).  
IR: 3310, 1785, 1720, 1690, 1520, 1025  $\text{cm}^{-1}$ .

y 12,7 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo que muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO, D}_6$ ; 300 MHz): 1,57 (s, 9H); 4,35; 4,38; 4,61; 4,65 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,35 (d, 1H, J 5 Hz); 5,90 (s, 1H); 6,14 (dd, 1H, J 5 y 9 Hz); 8,28 (s, 1H); 8,46 (d, 1H, J 9 Hz).  
IR: 3280, 1805, 1730, 1690, 1510, 1060  $\text{cm}^{-1}$ .

por evaporación hasta sequedad de las fracciones adecuadas.

b. Se agitan 10 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 40 ml de ácido trifluoroacético durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de evaporar bajo vacío, se añaden 25 ml de diclorometano y se repite la evaporación hasta sequedad. Al residuo se añade éter. Los cristales formados se succionan y se lavan con éter. El sólido casi incoloro se seca bajo vacío.

Se obtienen 8,54 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxílico, que muestra las siguientes características:

5 RMP (DMSO-D<sub>6</sub>): 3,88 (s, 2H); 4,47; 4,77 (ABq, 2H, J 9,8 Hz);  
5,00 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,01 (dd, 1H, J 5,2 y 9,5 Hz); 8,25  
(s, 1H); 8,48 (d, 1H, J 9,5 Hz); 10,60 (s, 1H).  
IR: 3292, 2635, 2580, 1787, 1719, 1650, 1528, 1002, 993 cm<sup>-1</sup>.

10 c. Se agitan 10 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 40 ml de ácido trifluoroacético durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se separa por evaporación bajo vacío, tras lo cual se añaden 25 ml de diclorometano y se repite la evaporación hasta sequedad. Al residuo se añade una mezcla 1:1 de heptano y éter, tras lo cual los cristales ligeramente amarillos obtenidos se succionan y se lavan con la misma mezcla disolvente.

15 Se obtienen 9,57 g de 1-óxido de ácido 2-bromo-3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxílico, que muestra las siguientes características:

20 RMP (DMSO-D<sub>6</sub>): 4,55 (s, 2H); 5,45 (d, 1H, J 5,3 Hz);  
6,13 (dd, 1H, J 5,3 y 9 Hz); 6,23 (s, 1H); 8,25 (s, 1H);  
8,67 (d, 1H, J 9 Hz); 11,03 (s, 1H).  
IR: 3350, 2920, 2550, 1800, 1725, 1685, 1510, 1059, 993 cm<sup>-1</sup>.

25 d. Como se ha descrito en la etapa e. del ejemplo 1, se convierten 0,60 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxílico, con 265 g de hexametildisilazano, en 1-óxido de 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo por agitación durante 2,25 horas a temperatura ambiente. Se obtiene un rendimiento de 640 mg:

30 RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,39 (s, 9H); 3,49; 3,96 (ABq, 2H, J 18 Hz);  
4,34; 4,86 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,60 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,18 (dd,

1H , J 4,5 y 10,5 Hz); 7,25 (d, 1H, J 10,5 Hz); 8,42 (s, 1H).  
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3498, 1802, 1700, 1252, 1055, 1045, 850 cm<sup>-1</sup>.

5 e. A una suspensión de 244 mg de 1-óxido de ácido  
2-bromo-3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxílico en 10 ml  
de tolueno seco, mantenida bajo una presión de cm de mercurio  
por medio de una bomba de aceite, se añade gota a gota a una  
solución de 82 mg de hexametildisilazano en tolueno, durante  
1 hora. La mezcla de reacción se mantiene a 20°C por medio de  
un baño de agua. Después de terminada la adición del hexametil-  
10 disilazano, se continua la agitación durante 1 hora bajo las  
mismas condiciones, tras lo cual la mezcla se evapora hasta  
sequedad a una presión de 0,5 mm de mercurio.

Se obtienen 220 mg de un sólido coloreado ligera-  
mente de marrón amarillo, cuyos espectros RMP e IR están de  
15 acuerdo con la estructura de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-  
formamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo.

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,43 (s, 9H); 4,30; 4,90 (ABq, 2H, J 10,5 Hz)  
5,33 (d, 1H, J 5 Hz); 5,73 (s, 1H); 6,32 (dd, 1H, J 5 y 9 Hz);  
7,08 (d, 1H, J 9 Hz); 8,47 (s, 1H).

20 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1811, 1709, 1252, 1053, 999, 848 cm<sup>-1</sup>.

### EJEMPLO 3

a. Se añaden en porciones 3,05 g de N-bromosuccini-  
mida, durante 1,75 horas, a una solución enfriada con hielo de  
4,6 g de 1-óxido de 2-bromo-3-metil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-  
25 carboxilato de t-butilo en 350 ml de diclorometano, bajo expo-  
sición a la luz de una lámpara de tungsteno de 150 wattios. Ter-  
minada la adición de N-bromosuccinimida, se continua la exposi-  
ción durante 1 hora. La solución de color naranja se evapora  
hasta sequedad bajo vacío a baja temperatura. El residuo obteni-  
30 do se cromatografía sobre gel de sílice, empleando como eluyente

inicial mezcla 72:1 de cloruro de metileno y acetona y a continuación una mezcla 49:1 de los mismos componentes.

Por evaporación hasta sequedad de las fracciones adecuadas se obtienen 1,4 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 1,55 (s, 9H); 3,58 (s, 2H); 4,16; 4,61 (ABq, 2H, J 11 Hz); 5,10 (d, 1H, J Hz); 5,52 (s, 1H); 6,07 (dd, 1H, J 5 y 10 Hz); 6,76 (d, 1H, J 10 Hz); 7,26 (s, 5H).

IR: 3350, 3260, 1790, 1705, 1670, 1500, 1060 cm<sup>-1</sup>.

b. Se disuelven 5,6 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 40 ml de ácido trifluoracético y la solución se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se separa bajo vacío. Se añade éter al residuo, tras lo cual se repite la evaporación hasta sequedad. Después de la adición de éter, los cristales se recogen por filtración.

Se obtienen 4,72 g de 1-óxido de ácido 2-bromo-3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico como un sólido ligeramente amarillo, que muestra las siguientes características:

RMP (DMSO-D<sub>6</sub>): 3,60 (s, 2H); 4,46 (s, 2H); 5,29 (d, 1H, 4,5 Hz); 5,87 (dd, 1H, J 4,5 y 7,5 Hz); 6,09 (s, 1H); 7,20 (s, 5H); 8,53 (d, 1H, J 7,5 Hz).

IR: 3340, 1790, 1730, 1705, 1620, 1525, 1040 cm<sup>-1</sup>.

c. Una solución de 37,3 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 130 ml de ácido trifluoracético, se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se separa el disolvente por evaporación bajo vacío. Después de añadir 100 ml de 1,2-dicloroetano, se repite la evaporación hasta sequedad. Se añade éter al residuo y los cristales se succionan, se lavan con éter y se secan

bajo vacío. Se obtienen 33,7 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico como un sólido casi incoloro, que muestra las siguientes características:

5 RMP (DMSO- $D_6$ ): 3,52 y 3,80 (ABq, 2H, J 14,5 Hz); 3,85  
(s, 2H); 4,46, 4,79 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,95 (d, 1H, J 4,5 Hz);  
5,83 (dd, 1H, J 4,5 y 8 Hz); 7,33 (m, 5H); 8,42 (d, 1H, J 8 Hz).  
IR: 3280, 3035, 1788, 1755, 1730, 1660, 1638, 1530, 1498, 1454,  
1001, 709  $cm^{-1}$ .

10 d. Se añaden 258 mg de hexametildisilazano a temperatura ambiente a una suspensión de 1 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 30 ml de diclorometano seco, sustancialmente libre de alcohol, pasando por encima de una corriente de nitrógeno. Después de 20 minutos, se obtiene una solución clara coloreada ligeramente de marrón.  
15 Se continua el paso de nitrógeno por encima hasta una cantidad total de 2 horas, el disolvente y otros componentes volátiles se separan bajo una presión de 0,5 mm de mercurio. Se obtienen 1,14 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo como un polvo de color marrón amarillo, que muestra las siguientes características:

20 RMP ( $CDCl_3$ ): 0,30 (s, 9H); 3,31, 3,72 (ABq, 2H, J 18 Hz);  
3,57 (s, 2H); 4,20, 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,43 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,00 (dd, 1H, J 4,5 y 9 Hz); 6,95 (d, 1H, J 9 Hz);  
7,27 (s, 5H).  
25 IR ( $CHCl_3$ ): 3400, 3275, 1803, 1768, 1709, 1690, 1055, 1048, 848  $cm^{-1}$ .

30 e. Del mismo modo que se ha descrito en e del ejemplo 2, se obtienen 0,33 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo como un sólido de color marrón ligero, a partir de 0,30 g de 1-óxido de

ácido 2-bromo-3-bromometil-7-fenilacetamido-3-cefem-4-carboxílico y 107 mg de hexametildisilazano.

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,36 (s, 9H); 3,64 (s, 2H); 4,20 y 4,78 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 5,17 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,58 (s, 1H); 6,17 (dd, 1H, J 4,5 y 9,5 Hz); 6,78 (d, 1H, J 9,5 Hz); 7,34 (s, 5H). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1809, 1710, 1685, 1380, 1055, 998, 843 cm<sup>-1</sup>.

#### EJEMPLO 4

a. Se disuelven 21,8 g de 1-óxido de 3-metil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en una mezcla de 500 ml de diclorometano y 500 ml de ácido acético, pasando por encima una corriente de nitrógeno. La solución se enfría en un baño de hielo y se expone a la luz de una lámpara de tungsteno de 150 wattios. Se añaden 9,7 g de N-bromosuccinimida y la mezcla se expone durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lava dos veces con 1,5 litros de agua, 0,5 litros de una solución saturada de bicarbonato sódico y con 1 litro de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y después de la filtración se concentra por evaporación a un volumen de 50 ml aproximadamente. Se obtienen 3,2 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo por cromatografía de alta presión sobre gel de sílice y empleando una mezcla 12:1 de diclorometano y acetona, seguido por evaporación hasta sequedad de las fracciones adecuadas.

RMP (CDCl<sub>3</sub>): 1,58 (s, 9H); 4,23, 4,71 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,61 (s, 2H); 5,26 (d, 1H, J 5 Hz); 5,62 (s, 1H); 6,29 (dd, 1H, J 5 y 10,5 Hz); 6,8 - 7,6 (m, 5H); 7,90 (d, 1H, J 10,5 Hz). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3385, 1810, 1727, 1703, 1505, 1490, 1380, 1370, 1150, 1060, 1000 cm<sup>-1</sup>.

Después de evaporar las ulteriores fracciones, se obtienen 5,5 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-

cefem-4-carboxilato de t-butilo, que muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-D}_6$ ): 1,55 (s, 9H); 3,81 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 4,60 (s, 2H); 4,97 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,07 (dd, 1H, J 4,5 y 10 Hz); 6,8 - 7,5 (m, 5H); 8,08 (d, 1H, J 10 Hz).

IR: 3365, 1790, 1720, 1695, 1520, 1065  $\text{cm}^{-1}$ .

b. Se agitan 1,2 g de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo en 8 ml de ácido trifluoroacético durante 15 minutos. Después de evaporar hasta sequedad bajo vacío, se añaden 20 ml de 1,2-dicloroetano, tras lo cual se repite la evaporación hasta sequedad. Al residuo se añaden 5 ml de éter y 50 ml de heptano y el producto obtenido se succiona y se seca bajo vacío. Se obtienen 1,1 g de 1-óxido de ácido 2-bromo-3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico como cristales casi incoloros.

RMP ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 4,39 y 4,57 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,66 (s, 2H); 5,40 (d, 1H, J 4,8 Hz); 6,11 (dd, 1H, J 4,8 y 9 Hz); 6,18 (s, 1H); 6,7 - 7,5 (m, 5H); 8,24 (d, 1H, J 9 Hz).

IR: 3475, 1803, 1727, 1696, 1520, 1490, 1230, 1053, 996  $\text{cm}^{-1}$ .

c. Del mismo modo descrito en c. del ejemplo 3, se obtienen 2 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico a partir de 2,3 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butilo.

El compuesto obtenido muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{DMSO-D}_6$ ): 3,87 (s, 2H); 4,44 y 4,72 (ABq, 2H, J 10 Hz); 4,66 (s, 2H); 5,01 (d, 1H, J 4,8 Hz); 6,03 (dd, 1H, J 4,8 y 9,5 Hz); 6,8 - 7,5 (m, 5H); 8,11 (d, 2H, J 9,5 Hz); aprox. 1,5 (s, amplio, 1H).

IR: 3275, 1780, 1770, 1722, 1675, 1530, 1233, 1218, 1175, 996  $\text{cm}^{-1}$ .

d. De acuerdo con el proceso descrito en d del ejemplo 3, se obtienen 600 mg de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo a partir de 525 mg de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico en 138 mg de hexametildisilazano. El compuesto obtenido muestra las siguientes características:

5 RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,35 (s, 9H); 3,35 y 3,82 (ABq, 2H, J 18,5 Hz); 4,25 y 4,72 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,50 (s y d, 3H); 6,08 (dd, 1H, J 4,5 y 9,8 Hz); 6,7 - 7,5 (m, 5H); 7,82 (d, 1H, J 9,8 Hz).

10 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3380, 1807, 1702, 1388, 1372, 1255, 1062, 1050, 1003, 848 cm<sup>-1</sup>.

e. De acuerdo con el proceso descrito en e. del ejemplo 2, se obtienen 300 mg de 1-óxido de 2-bromo-3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de trimetilsililo como un sólido de color marrón ligero a partir de 330 mg de 1-óxido de ácido 2-bromo-3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico y 101 mg de hexametildisilazano. El compuesto obtenido muestra las siguientes características:

15 RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,39 (s, 9H); 4,17 y 4,75 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,55 (s, 2H); 5,19 (d, 1H, J 5 Hz); 5,54 (s, 1H); 6,26+ (dd, 1H, J 5 y 10 Hz); 6,7 - 7,5 (m, 5H); 7,77 (d, 1H, J 10 Hz).

20 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3390, 1810, 1710, 1700, 1380, 1253, 1060, 1000, 848 cm<sup>-1</sup>.

25 EJEMPLO 5

Se añaden 123 mg de tri-n-propilclorosilano a una suspensión de 312 mg de 1-óxido de ácido 7-benzamido-2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico (preparado según el proceso del ejemplo 1, d) en 25 ml de 1,2-dicloroetano, pasando por encima una corriente de nitrógeno. A continuación se añade gota a gota

30

una solución de 64 mg de trietilamina en 4 ml de 1,2-dicloro-  
etano, en el espacio de 15 minutos, bajo enfriamiento con un  
baño de hielo. La solución clara, de color amarillo ligero, se  
agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de la se-  
paración del disolvente bajo vacío, se añaden 7 ml de éter  
dietílico. La suspensión obtenida se centrifuga, se separa la  
capa de líquido claro y se evapora hasta sequedad bajo vacío.  
El residuo se mantiene a una presión de 0,5 mm de mercurio du-  
rante media hora. Se obtienen 210 mg de 1-óxido de 7-benzamido-  
2-bromo-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de tri-n-propilsili-  
lo, que muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,4 - 1,7 (m, 21H); 4,24 y 4,72 (ABq, 2H, J 10,5 Hz);  
5,30 (d, 1H, J 4,8 Hz); 5,65 (s, 1H); 6,33 (dd, 1H, 4,8 y 9,5  
Hz); 7,1 - 7,8 (m, 6H).

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3420, 1820, 1715, 1690, 1625, 1510, 1490, 1385,  
1260, 1070, 1015, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EJEMPLO 6

A una suspensión agitada de 0,5 g de 1-óxido de  
ácido 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxílico (preparado  
según el proceso del ejemplo 1, c) en 30 ml de una mezcla 1:1  
de tolueno y 1,2-dicloroetano, se añade una solución de 188 mg  
de t-butildimetilclorosilano en la mezcla disolvente antes men-  
cionada, pasando por encima una corriente de nitrógeno a  $-10^\circ\text{C}$ .  
A continuación, se añade gota a gota, en media hora, una solu-  
ción de 109 mg de trietilamina en 24 ml de la mezcla disolvente  
antes mencionada. Después se continua la agitación a  $-10^\circ\text{C}$  duran-  
te un cuarto de hora y a  $20^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Después de la  
evaporación hasta sequedad bajo vacío, se añaden 10 ml de éter  
dietílico y el precipitado se separa por centrifugado. El licor  
obtenido se evapora hasta sequedad. Después de secar el residuo  
bajo una presión de 0,5 mm de mercurio, se obtienen 0,1 g de

1-Óxido de 7-benzamido-3-bromometil-3-cefem-4-carboxilato de t-butildimetilsililo, que muestra las siguientes características:  
RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,38 (s, 6H); 0,97 (s, 9H); 3,45 y 3,92 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,24 y 4,86; 4,32 y 4,98 (2ABq, 2H, J resp. 10,5 y 12 Hz); 4,67 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,27 (dd, 1H, J 4,5 y 9 Hz); 7,1 - 7,9 (m, 6H).  
IR: (CHCl<sub>3</sub>): 3410, 1805, 1710, 1675, 1630, 1505, 1485, 1385, 1260, 1050, 1005, 840 cm<sup>-1</sup>.

#### EJEMPLO 7

Según el proceso descrito en el ejemplo 5, se obtienen 0,26 g de 1-Óxido de 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxilato de trihexilsililo por reacción de 0,35 g de 1-Óxido de ácido 3-bromometil-7-formamido-3-cefem-4-carboxílico (preparado según el proceso descrito en el ejemplo 2, b) con 0,33 g de trihexilclorosilano y 0,1 g de trietilamina en 1,2-dicloroetano. El compuesto obtenido muestra las siguientes características:  
RMP (CDCl<sub>3</sub>): 0,3 - 1,8 (m, 39H); 3,38 y 3,85 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,15 y 4,84; 4,24 y 4,93 (2ABq, 2H, J resp. 10,5 y 12 Hz); 4,52 (d, 1H, J 4,5 Hz); 5,83 (dd, 1H, J 4,5 y 9,5 Hz); 7,18 (d, 1H, J 9,5 Hz); 8,20 (s, 1H).  
IR (CHCl<sub>3</sub>): 3400, 1805, 1700, 1625, 1080, 1060, 1005 cm<sup>-1</sup>.

#### EJEMPLO 8

Según el proceso del ejemplo 5, se obtienen 0,18 g de 1-Óxido de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de t-butildimetilsililo a partir de 0,31 g de 1-Óxido de ácido 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico (preparado según el proceso del ejemplo 4, c), 90 mg de t-butildimetilclorosilano y 59 mg de trietilamina en 1,2-dicloroetano. El compuesto obtenido muestra las siguientes características:

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,36 (s, 6H); 0,95 (s, 9H); 3,35 y 3,82 (ABq, 2H, J 18 Hz); 4,25 y 4,63; 4,30 y 4,77 (2ABq, 2H, J resp. 10,5 y 12 Hz); 4,50 (s y d, 3H); 6,05 (dd, 1H, J 4,5 y 10 Hz); 6,7 - 7,4 (m, 5H); 7,85 (d, 1H, J 10 Hz).  
5 IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3395, 1810, 1710, 1700, 1260, 1075, 1060, 1015, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 9

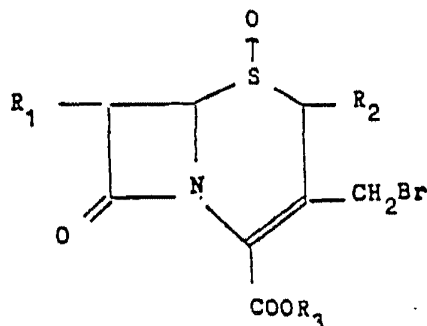
Según el proceso descrito en el ejemplo 5, se obtienen 0,12 g de 1-óxido de 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxilato de clorometildimetilsililo a partir de  
10 0,40 g de 1-óxido de ácido 3-bromometil-7-fenoxiacetamido-3-cefem-4-carboxílico (preparado según el proceso descrito en el ejemplo 4, c), 129 mg de clorometildimetilclorosilano y 85 mg de trietilamina en 1,2-dicloroetano. El compuesto obtenido muestra las siguientes características:

15 RMP ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}-D_6$ ): 0,50 (s, 6H); 3,05 (s, 2H); 3,79 (s, amplio, 2H); 4,42 y 4,73 (ABq, 2H, J 10,5 Hz); 4,56 (s, 2H); 4,90 (d, 1H, J 4,5 Hz); 6,06 (dd, 1H, J 4,5 y 10 Hz); 6,7 - 7,5 (m, 5H); 7,98 (d, 1H, J 10 Hz).  
IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 3390, 1810, 1705, 1260, 1080, 1020, 855  $\text{cm}^{-1}$ .

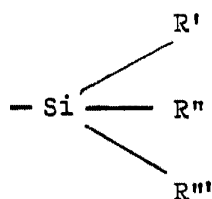
20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

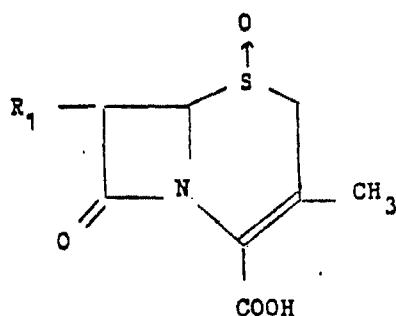
1.- Procedimiento para preparar deacetoxicefalosporinas bromo-sustituidas, de fórmula general:



5 en la que R<sub>1</sub> es un grupo benzamido, formamido, fenilacetamido o fenoxiacetamido, R<sub>2</sub> es un átomo de hidrógeno o de bromo y R<sub>3</sub> es un grupo sililo de fórmula general:

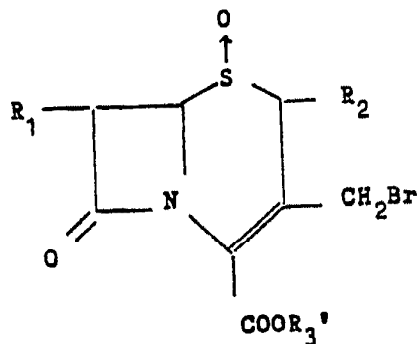


10 en donde R', R'' y R''' son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo de 6 átomos de carbono como máximo, un grupo alquilo halo-sustituido o un grupo arilo; caracterizado porque comprende proteger el grupo carboxilo de sulfóxidos de cefalosporina de fórmula general:

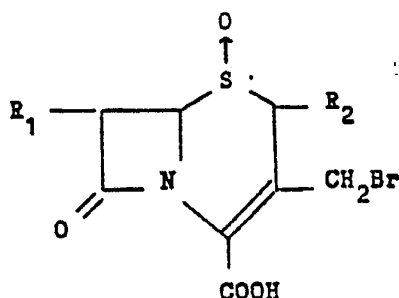


15 en la que R<sub>1</sub> se define como anteriormente, con un grupo que

puede dissociarse facilmente; bromar los compuestos así protegidos para proporcionar los correspondientes compuestos 3'-bromo- y 2,3'-dibromo-sustituido de fórmula general:



5 en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente y  $R'_3$  es un grupo carboxi-protector; hidrolizar a continuación las deacetoxicefalosporinas así obtenidas para proporcionar los correspondientes compuestos con un grupo carboxilo libre, de fórmula general:



10 en la que  $R_1$  y  $R_2$  se definen como anteriormente; y silar estos compuestos para proporcionar las deacetoxicefalosporinas bromo-sustituidas de fórmula general I.

15 2.- Procedimiento para preparar deacetoxicefalosporinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 ABR. 1960  
GIST-BROCADES N.V.  
A. M. GOMEZ AGUIRRE Y CAÑAS  
w. p. Firmado: J. S. [Signature]