

405.967

Int. No. CO7D//AGIK

No 405.967

F. C. 20-3-76

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey 07065, USA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CARBAMATOS".

Prioridad: De la solicitud de patente estadounidense No 174.949 del 25 de Agosto de 1.971

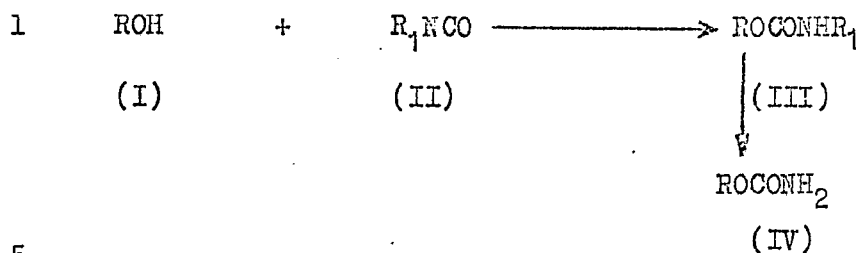
=====

MP.

1 Esta invención se refiere a la preparación de
carbamatos y productos útiles en su preparación. Más espe-
cialmente, se refiere a un método de conversión de alcoholes
en los correspondientes derivados carbamoiloxi, reactivos
5 adecuados para esta conversión y compuestos carbamoiloxi sus-
tituidos intermedios útiles en su preparación.

Los carbamatos son valiosos derivados de los alco-
holes, útiles en su identificación y caracterización. Ade-
más, se ha encontrado que los carbamatos como el meprobamato,
10 carbacol y novobiocina son productos medicinales útiles. Más
recientemente, se ha encontrado que las 3-carbamoiloximetil-
cefalosporinas obtenidas por fermentación son valiosas sus-
tancias antibióticas. El procedimiento de esta invención es
especialmente útil para proporcionar un método adecuado pa-
15 ra la preparación de estas cefalosporinas así como de otros
carbamatos.

De acuerdo con una realización de esta invención,
ahora se ha encontrado que los alcoholes pueden ser conver-
tidos en los correspondientes compuestos carbamoiloxi por
20 reacción del alcohol con un compuesto de isocianato de fór-
mula general R_1NCO , donde R_1 representa un grupo lábil que
es fácilmente sustituido por hidrógeno, para producir el co-
rrespondiente carbamato sustituido y después sustituyendo el
grupo lábil por hidrógeno. Este procedimiento puede ser ilus-
25 trado por la siguiente ecuación:



El grupo representado por R₁ es un grupo lábil que es fácilmente separado y reemplazado por hidrógeno. Así, R₁ puede ser un grupo hidrocarbilo o un grupo hidrocarbilo sustituido como benzohidrilo o benzohidrilo sustituido, un grupo acilo de ácido carboxílico como trifluoroacetilo o un grupo hidrocarbilo oxycarbonilo o hidrocarbilo oxycarbonilo sustituido. Por el término "hidrocarbilo sustituido" se entiende un grupo hidrocarbilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido sustituido por halógeno o un radical orgánico como alcoxi, alquilo y similares.

10

15

En este procedimiento, el alcohol I, donde R representa el radical orgánico del alcohol, se hace reaccionar con el isocianato sustituido II, donde R₁ representa un grupo lábil, para producir un producto intermedio N-sustituido III, que es tratado con un reactivo capaz de sustituir el grupo R₁ por hidrógeno para producir el carbamato deseado IV. En la puesta en práctica de este procedimiento, preferimos utilizar un isocianato sustituido con un grupo R₂-oxycarbonilo de fórmula R₂OCONCO, donde R₂ es un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido que es lábil y puede ser fácilmente

20

25

1 te separado para formar el carbamato deseado. Por lo tanto,
R₂ puede ser un grupo alquilo, un grupo alquilo sustituido
como haloalquilo, un grupo aralquilo o un grupo aralquilo
sustituido. Como isocianatos especialmente útiles en la
5 puesta en práctica de nuestra invención podemos mencionar
los de 2,2,2-tricloro(o tribromo)etoxicarbonilo, benciloxi-
carbonilo, benzohidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, p-
metoxibenciloxicarbonilo, benzoilmetoxicarbonilo, trifluor-
acetilo y o-nitrobenciloxicarbonilo. Estos representan las
10 sustancias reaccionantes preferidas, ya que los carbamatos
N-sustituídos obtenidos pueden ser fácilmente escindidos y
sustituídos por hidrógeno para obtener el carbamato deseado.
Así, el grupo 2,2,2-trihaloetoxicarbonilo y el grupo benzoil
oxicarbonilo son separados fácilmente por reacción con cinc
15 en presencia de un ácido, como ácido acético o fórmico; el
grupo benciloxicarbonilo es separado por reacción con hidró-
geno en presencia de un catalizador de metal noble, como ca-
talizador de paladio; el grupo tero-butiloxicarbonilo, el
grupo benzohidriloxicarbonilo y el grupo p-metoxibencilo son
20 fácilmente separados por reacción con ácido trifluoroacético
y anisol; el grupo trifluoroacetilo es fácilmente separado
por hidrólisis y el grupo o-nitrobenciloxicarbonilo es fácil-
mente separado por irradiación ultravioleta.

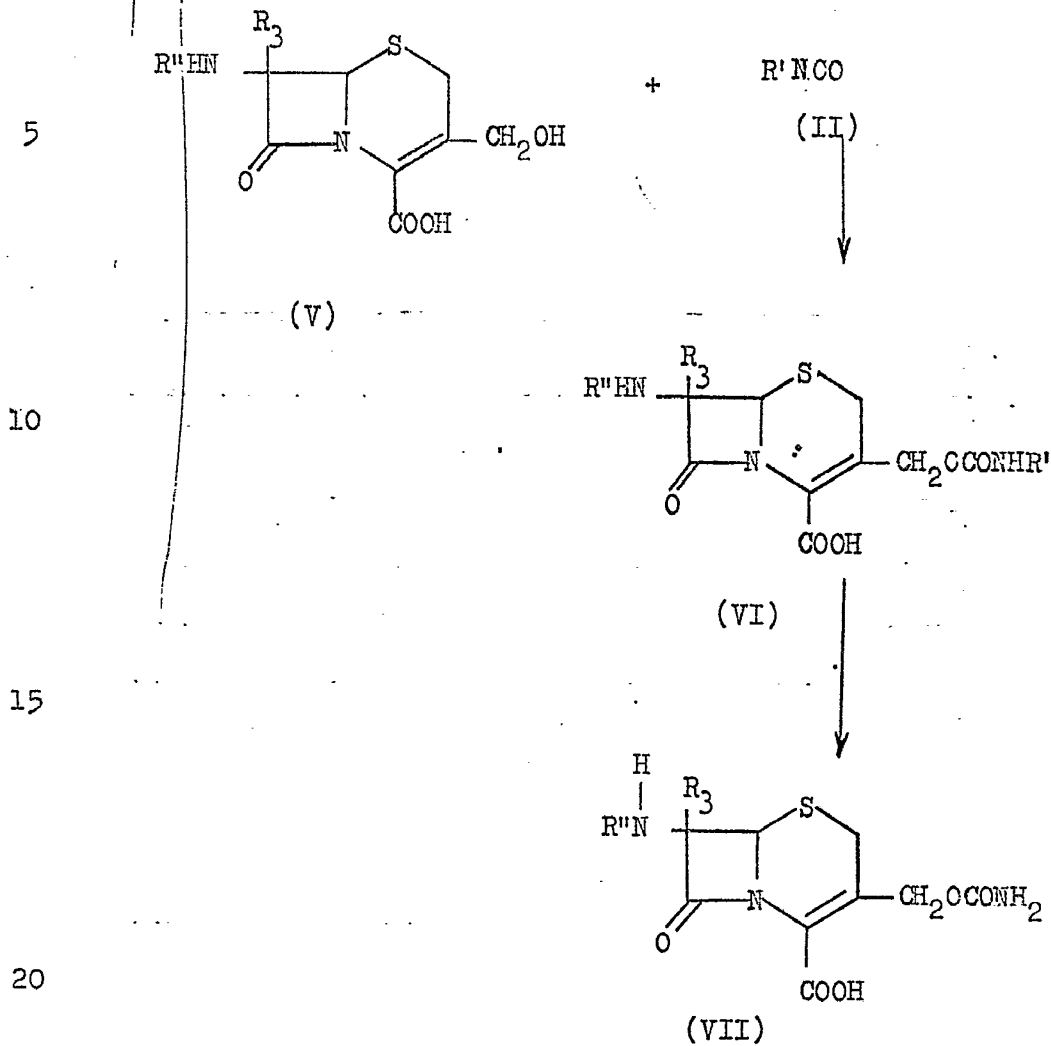
25 Alternativamente y de acuerdo con otra realización
de esta invención, se hace reaccionar un isocianato de hidro-

1 carbilo, como isocianato de aralquilo, por ejemplo isociana-
to de benzohidrilo, para formar el compuesto N-benzohidril-
carbamoiloxi. El sustituyente benzohidrilo puede ser separa-
do después, preferiblemente con reactivos ácidos.

5 La primera etapa del procedimiento descrito, a sa-
ber la preparación de los imidodicarboxilatos intermedios
o del compuesto N-hidrocarbilarbamoiloxi (III) se lleva a
cabo poniendo en contacto íntimo el alcohol y el isocianato,
preferiblemente en un disolvente no prótico como cloruro de
10 metileno, tetrahidrofurano, dimetilformamida y similares. En
general preferimos llevar a cabo la reacción en condiciones
anhídras y disponer de un exceso del isocianato presente,
con objeto de obtener rendimientos máximos del producto in-
termedio deseado. En general, la reacción puede ser efectua-
15 da a temperaturas comprendidas entre 0° y 100°C aproximadamen-
te. Sin embargo, generalmente se prefiere efectuar la adición
inicial del isocianato a temperatura baja, ya que al parecer
la reacción es exotérmica. Las condiciones exactas para poner
en práctica este procedimiento dependerán en parte del alco-
20 hol particular que se hace reaccionar. La separación del gru-
po protector y su sustitución por hidrógeno se realiza fácil-
mente por los procedimientos antes mencionados.

25 El procedimiento de esta invención es valioso pa-
ra producir compuestos de cefalosporina con un sustituyente
3-carbamoiloximetilo. Esta realización de nuestra invención

1 puede ser representada como sigue:



donde R' es el definido anteriormente, R'' representa hidrógeno
no o un radical acilo y R₃ representa hidrógeno o un grupo
como metoxi. En este procedimiento, el compuesto 3-hidroxi-

1 metilcefalosporina (V) se hace reaccionar con el isocianato
(II) para producir el compuesto carbamoiloxi N-sustituí-
do intermedio (VI) que después es desbloqueado para produ-
cir el compuesto 3-carbamoiloximetílico. El radical acilo
5 representado por R" puede ser un grupo acilo de un ácido car-
boxílico o un radical sulfonilo sustituido como fenilsulfo-
nilo, etilsulfonilo, bencilsulfonilo, 2,5-dimetilfenilsulfo-
nilo, 4-clorofenilsulfonilo, 4-metoxifenilsulfonilo y simila-
res. Así, R" puede ser un radical de ácido carboxílico alifá-
10 tico, aromático o heterocíclico, aralifático o heterociclo-
alifático, como el radical acilo de las cefalosporinas y pe-
nicilinas conocidas. Los sustituyentes acílicos de fórmula
general $R_{11}R_{10}CHCO$, donde R_{10} y R_{11} son los definidos más ade-
lante, representan un grupo preferido de sustituyentes debi-
do a su actividad antibiótica generalmente útil. R_{10} repre-
senta hidrógeno, halógeno, amino, guanidino, fosfono, hidro-
xi, tetrazolilo, carboxi, sulfo o sulfamino. R_{11} representa
15 fenilo, fenilo sustituido, un anillo monocíclico heterocí-
clico de cinco o seis miembros conteniendo uno o más átomos
de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, heterociclos
sustituídos, feniltio, grupos heterociclotio o heterociclo-
tio sustituídos o ciano. Los sustituyentes pueden ser haló-
geno, carboximetilo, guanidino, guanidinometilo, carboxami-
20 dometilo, aminometilo, nitro, metoxi o metilo. Como ejemplos

1 de estos sustituyentes preferidos podemos mencionar el fe-
nacetilo, 3-bromofenilacetilo, p-aminometilfenilacetilo,
4-carboximetilfenilacetilo, 4-carboxamidometilfenilacetilo,
2-furilacetilo, 5-nitrofurilacetilo, 3-furilacetilo, 2-tie-
5 nilacetilo, 5-clorotienilacetilo, 5-metoxitienilacetilo,
 α -guanidino-2-tienilacetilo, 3-tienilacetilo, 4-metiltienil
acetilo, 3-isotiazolilacetilo, 4-metoxi-isotiazolilacetilo,
4-isotiazolilacetilo, 3-metilisotiazolilacetilo, 5-isotia-
zolilacetilo, 3-cloroisotiazolilacetilo, 3-metil-1,2,5-oxa-
10 diazolilacetilo, 1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, 3-metil-1,2,5-
tiadiazolil-4-acetilo, 3-cloro-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo,
3-metoxi-1,2,5-tiadiazolil-4-acetilo, feniltioacetilo, 4-pi-
ridiltioacetilo, cianoacetilo, tetrazolilacetilo, α -fluorfe-
nilacetilo, D-fenilglicilo, 3-hidroxi-D-fenilglicilo, 2-tie-
15 nilglicilo, 3-tienilglicilo, fenilmalonilo, 3-clorofenilma-
lonilo, 2-tienilmalonilo, 3-tienilmalonilo, α -fosfonofenil-
acetilo, α -sulfaminofenilacetilo, α -hidroxifenilacetilo, α -
tetrazolilfenilacetilo y α -sulfofenilacetilo.

20 Los compuestos de 3-hidroxiacetilcefalosporina es-
pecialmente preferidos, que pueden ser convertidos en los
correspondientes compuestos de 3-carbamiloacetilcefalospo-
rina de acuerdo con esta invención, son aquellos donde R_{10}
es hidrógeno, amino o carboxi y R_{11} es fenilo o un anillo
25 heterocíclico de cinco miembros conteniendo un heteroátomo
de oxígeno o un heteroátomo de azufre y especialmente aque-

1 llos donde R" es bencilcarbonilo, 2- y 3-tienilmetilcarbo-
nilo o 2- y 3-furilmetilcarbonilo.

5 Los carbamatos de cefalosporina se preparan hacien-
do reaccionar compuestos de cefalosporina con un sustituyen-
te 3-hidroximetilo, o una sal o éster de estas cefalospori-
nas, con el isocianato y después escindiendo el producto
de reacción resultante como ya se ha descrito. Si la cefa-
10 losporina que se hace reaccionar contiene otros sustituyen-
tes que reaccionan con el isocianato, por ejemplo otros gru-
pos hidroxil o amino, estos sustituyentes son bloqueados o
protegidos por grupos como tritilo, tero-butiloxycarbonilo,
N-tricloroetoxycarbonilo y similares y después separados una
vez introducido el grupo carbamoiloxi. Por ejemplo, el áci-
15 do 7-tritilaminocefalosporánico se pone en íntimo contacto
con acetilesterasa cítrica para producir ácido 7-tritilamino
desacetilcefalosporánico que, por reacción con el isocianato
e hidrólisis del producto de reacción, forma el compuesto 3-
carbamoiloximetílico. Por separación de este grupo tritilo
20 protector por métodos conocidos en la técnica se obtiene el
ácido 3-carbamoiloximetil-7-aminodesacetilcefalosporánico,
que puede ser acilado por métodos conocidos para producir
3-carbamoiloximetildesacetilcefalosporinas.

25 Alternativamente, un ácido 3-hidroximetil-7-acil-
amido-3-cefer-4-carboxílico y los correspondientes compues-
tos con un sustituyente en la posición 7, como metoxi en lu-

1 gar de hidrógeno, pueden ser convertidos en los correspon-
dientes compuestos de 3-carbamoiloximetilcefalosporina por
el procedimiento de esta invención.

5 Las 3-carbamoiloximetilcefalosporinas preparadas
de acuerdo con el procedimiento de esta invención son valio-
sos antibióticos que presentan actividad a niveles bajos con-
tra diversos agentes patógenos Gram-positivos y Gram-negati-
vos, tales como Staphylococcus aureus, Staphylococcus
pyogenes, Proteus vulgaris, Escherichia coli y similares.

10 Por lo tanto, estas nuevas cefalosporinas son útiles en el
tratamiento de las infecciones en seres humanos y animales.
También pueden ser utilizadas a concentraciones acucsas di-
luídas inferiores a 100 partes de antibiótico por un millón
de partes de solución para eliminar los organismos suscepti-
15 bles del equipo farmacéutico, dental y médico y para aislar
los microorganismos de las mezclas de los mismos.

20 Pasando a otra realización de esta invención, se
ha encontrado que los isocianatos utilizados en el proce-
dimiento de nuestra invención se preparan por reacción del
carbamato correspondiente con cloruro de oxalilo, preferible-
mente en un disolvente no prótico como dicloruro de etileno.
Así, los isocianatos se preparan añadiendo lentamente a una
solución enfriada (alrededor de 0°C) 1-2 molar del carbamato
25 en dicloruro de etileno, una solución de cloruro de oxalilo
1,5 molar en dicloruro de etileno; son necesarios de 1,5 a 2

1 equivalentes molares de cloruro de oxalilo. Una vez completa-
da la adición del cloruro de oxalilo, la solución se calienta
a reflujo durante 10-20 horas, después de lo cual el disol-
vente se evapora y el isocianato se aísla por destilación
5 a vacío.

Los carbamatos de bencilo, tero-butilo y p-metoxi-
bencilo pueden ser preparados por procedimientos conocidos
en la técnica. Los carbamatos de 2,2,2-trihaloetilo se pre-
paran haciendo reaccionar el cloruro de trihaloetoxicarboni-
10 lo con amoniaco en un medio acuoso, a un pH de 9,8 aproxima-
damente. El carbamato de benzohidrido se prepara convenientemente
haciendo reaccionar benzohidrol con isocianato de 2,2,2-
tricloroetoxicarbonilo y tratando el imidocoxilato resul-
tante con el par cinc-cobre en presencia de ácido acético.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar los
procedimientos de esta invención antes descritos.

EJEMPLO 1

Preparación de isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo

A. Preparación de carbamato de 2,2,2-tricloroetilo

20 A una mezcla de 17 ml de NH₃ acuoso concentrado
y 17 ml de agua se añaden, con agitación y enfriamiento en
un baño de hielo, 10 ml de cloruro de 2,2,2-tricloroetoxi-
carbonilo en porciones de 1-2 ml, a una velocidad tal que
25 la temperatura se mantiene por debajo de 20°C. Se forma un
precipitado blanco y se añaden 4 ml más de amoniaco concen-

1 trado para mantener el pH a 9,8 aproximadamente. Una vez com-
pletada la adición, se continúa agitando durante una hora,
después de lo cual el precipitado se recoge en un filtro y
se seca disolviéndolo en cloruro de metileno y tratándolo
5 con sulfato magnésico anhidro. Por concentración se obtie-
nen 12,9 g de carbamato de 2,2,2-tricloroetilo. Por recris-
talización en ciclohexano se obtiene una muestra analítica
(agujas), p.f. 62-64°C.

B. Preparación de isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo

10 Se disuelven 25,1 g (131 milimoles) de carbamato
de 2,2,2-tricloroetilo en 100 ml de dicloruro de etileno
seco, se enfría a 10°C y se añaden 15,5 ml de cloruro de
oxalilo en 100 ml de dicloruro de etileno. La solución se -
deja calentar a la temperatura ambiente y después se refluye
15 durante 16 horas. Se deposita un sólido. Después se separan
por destilación 185 ml de dicloruro de etileno y el resto
se filtra y destila a vacío. Se recoge la fracción que desti-
la a 60-69°C/7-9 mm, dando 12,38 g de isocianato de tricloro-
etoxicarbonilo (D = 1,6) en forma de líquido móvil, extraor-
20 dinariamente sensible a la humedad [IR (CCl₄): 4,55 μ,
(N=C=O), carbonilo gemelo a 5,62 μ, 5,70 μ]. El material pa-
rece ser indefinidamente estable cuando se mantiene en seco
y en el refrigerador.

25 Siguiendo los procedimientos de este ejemplo y uti-
lizando cloruro de 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo como material

1 de partida en lugar del compuesto tricloro, se obtiene isocianato de 2,2,2-tribromacetoxycarbonilo.

EJEMPLO 2

5 Preparación de isocianato de benciloxycarbonilo, isocianato de tero-butiloxycarbonilo, isocianato de benzohidriloxycarbonilo, isocianato de p-metoxibenciloxycarbonilo, isocianato de benzoilmetoxycarbonilo e isocianato de o-nitrobenciloxycarbonilo

10 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 B y empleando una cantidad equimolecular de carbamato de bencilo, carbamato de tero-butilo, carbamato de benzohidrido, carbamato de p-metoxibencilo, éster de ácido carbámico de 2-hidroxiacetofenona ($C_6H_5COCH_2OCONH_2$) o carbamato de o-nitrobencilo en lugar del carbamato de 2,2,2-triclorometilo,
15 se obtienen los correspondientes isocianatos indicados en el título.

El carbamato de bencilo, el carbamato de tero-butilo y el carbamato de p-metoxibencilo son compuestos conocidos que pueden ser preparados por procedimientos conocidos. El
20 carbamato de bencilo también puede ser preparado en la forma descrita en el Ejemplo 3.

El éster de 2-hidroxiacetofenona del ácido carbámico se prepara de la siguiente forma:

25 Se disuelven 13,6 de 2-hidroxiacetofenona en 200ml de cloruro de metileno seco y esta solución se carga en un

1 matraz que contiene 13,0 g de cianato sódico. La mezcla se
agita lentamente y se añaden 16 ml de ácido trifluoracético,
a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por deba-
jo de 50°C. Una vez terminada la adición, se continúa agitan-
5 do durante 2 horas y después la solución se lava con agua y
se seca. Por concentración de la solución orgánica se obtie-
ne el producto, éster de 2-hidroxiacetofenona de ácido car-
bámico.

10 El carbamato de benzohidrilo se prepara de la si-
guiente forma:

15 A 368 mg de benzohidrol (difenilmetanol) disueltos
en 4 ml de tetrahidrofurano y enfriados en un baño de hielo,
se añaden gota a gota 0,3 ml de isocianato de tricloroacetoxi-
carbonilo. La solución se calienta a la temperatura ambien-
te y se mantiene a esta temperatura durante 18 horas. Des-
pués se concentra a vacío hasta formar un aceite que crista-
liza por trituración con hexano, dando 720 mg de 2,2,2-tri-
cloroetilimidodicarboxilato de benzohidrilo. [IR(CHCl₃): 2,92,
5,50, 5,70 μ]; p.f. 142-143°C.

20 Se disuelven 225 mg de 2,2,2-tricloroetilimidodi-
carboxilato de benzohidrilo en 4 ml de ácido acético glacial
y se agita a la temperatura ambiente con 400 mg del par
cinc-cobre y 600 mg de un cambiador de catión no acuoso, du-
rante 4 horas. Después la solución se filtra y concentra pa-
25

1 ra dar el producto deseado, carbamato de benzohidrilo, p.f.
123°C.

El carbamato de o-nitrobencilo se prepara de la siguiente forma:

5 Se disuelven 15,3 g (0,1 moles) de alcohol o-nitrobencílico en 200 ml de cloroformo, en una bomba formada por un tubo de vidrio. El tubo se enfría en un baño de hielo y se introduce fosgeno hasta que se han condensado 20 g. El tubo se cierra herméticamente y se calienta a 65°C durante 10 te 4 horas. El disolvente y el exceso de reactivo se separan después por destilación y se obtiene el producto, cloroformiato de o-nitrobencilo, en forma de aceite amarillo.

15 El aceite amarillo anterior se agrega poco a poco a una solución acuosa concentrada de amoníaco, agitada y enfriada, a una velocidad tal que la temperatura se mantiene por debajo de 15°C. Se utiliza amoníaco suficiente para que el pH no baje de 9. El sólido blanco que se deposita se disuelve en cloroformo y la solución resultante se lava con 20 agua y se seca sobre sulfato sódico. Por concentración y cristalización en benceno-ciclohexano se obtiene el carbamato de o-nitrobencilo.

25

1 EJEMPLO 3

Preparación de carbamato de bencilo

A. Preparación de 2,2,2-tricloroetilimidodicarboxilato de bencilo

5 Se prepara carbamato de bencilo disolviendo 354 mg (3,28 milimoles) de alcohol bencílico en 3 ml de cloruro de metileno en un matraz de dos bocas, de 10 ml de capacidad, provisto de un condensador coronado por un tubo desecador y una tapa de suero. La solución se enfría en un baño de

10 hielo y se introducen con una jeringa a través de la tapa de suero 0,48 ml (770 mg, 3,5 milimoles) de isocianato de tricloroetoxicarbonilo. Se observa una reacción exotérmica.

Después de agitar a la temperatura ambiente durante 40 minutos, la solución se concentra hasta formar un aceite y se

15 recristaliza en ciclohexano para dar 980 mg de 2,2,2-tricloroetilimidodicarboxilato de bencilo, p.f. 88,5-89,5°C. Una muestra analítica tiene un punto de fusión de 89,5-90,5°C.

B. Preparación de carbamato de bencilo

20 Se cubren 300 mg de cinc activado con 5 ml de solución acuosa de ácido acético al 90 %. Se añaden 200 mg de 2,2,2-tricloroetilimidodicarboxilato de bencilo y la mezcla se agita durante 2,5 horas. Después se filtra el cinc y el filtrado se satura con H₂S. El sulfuro de cinc precipitado se separa por centrifugación y se lava con ácido

25 acético acuoso al 90 %. Las soluciones combinadas en ácido.

1 acético se concentran a vacío y el residuo se tritura con
ciclohexano para dar 97 mg de una materia cristalina cuyo
espectro IR es idéntico al de un carbamato de bencilo
auténtico.

5

EJEMPLO 4

Preparación de carbamato de fenilo a través de tricloroeto- xicarbonilimidodicarboxilato de fenilo

A. Preparación del imidodicarboxilato

10 A una solución de 87 mg (0,925 milimoles) de fenol
en 2 ml de diclorometano se añaden 0,150 ml (1,1 milimoles)
de isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Después de
agitar durante la noche, el disolvente se evapora para dar
un sólido blanco; después de recristalizar en etanol-agua
(1:1), se obtiene 2,2,2-tricloroetoxicarbonilimidodicarboxi-
15 lato de fenilo con un rendimiento del 80 %, p.f. 143-144°C.

B. Preparación de carbamato de fenilo

20 Se disuelven 0,599 g del imidodicarboxilato obte-
nido en A en 25 ml de ácido acético al 90 %; se añaden 0,4 g
de cinc en polvo y la mezcla se agita durante la noche a
la temperatura ambiente. Se filtra y se concentra a vacío
para dar carbamato de fenilo crudo. Por recristalización
en agua se obtiene carbamato de fenilo puro, p.f. 147-148°C.
El espectro infrarrojo (en acetonitrilo) es idéntico al de
25 una muestra auténtica.

1

EJEMPLO 5

Preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

5

A. Preparación de ácido 3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-carbamoiloximetil]-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico

10

Se disuelven 641 mg (1,62 milimoles) de sal potásica de ácido 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico en 25 ml de solución reguladora de fosfato 0,05 M y se cubre con 25 ml de acetato de etilo. La mezcla se agita y enfría en un baño de hielo y el pH se ajusta a 2,2 con alrededor de 1,4 ml de HCl 2,5 N. Se separa el acetato de etilo y la capa acuosa se lava dos veces con 25 ml de acetato de etilo frío. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se concentran para dar 488 mg del ácido libre.

15

20

25

Este material, contenido en un matraz de fondo redondo provisto de un tubo desecador y un agitador magnético, se cubre con 10 ml de cloruro de metileno seco, se enfría en un baño de hielo y se añaden con una jeringa 0,205 ml de isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Después se añaden 4 ml de tetrahidrofurano seco y, después de calentar a la temperatura ambiente, el sólido pasa rápidamente a la solución. Después de agitar a la temperatura ambiente duran-

1 te una hora, la solución se concentra a sequedad para dar
927 mg del producto crudo. Mediante una cristalización en
metanol-agua, seguida de recristalización en metanol-éter-
ciclohexano, se obtienen 600 mg de ácido 3-[N-(2,2,2-tri-
5 cloroetoxicarbonil) carbamoiloximetil]-7-(2-tienilacetami-
do)-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 114-116°C.

El producto es soluble en solución acuosa de
NaHCO₃ y precipita con HCl diluido. El espectro infrarrojo
(Nujol) presenta una banda de NH a 2,87 y 3,05 μ; CO (lac-
10 tama) a 5,56 μ; CO de imidodiéster y ácido a 5,75 y un hom-
bro a 5,85 μ y amida a 5,98 μ.

B. Preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-tienilace-
tamido)-3-cefem-4-carboxílico

15 Se cubren 10 g de una resina cambiadora de catión
no acuosa (Amberlyst 15) con 50 ml de ácido acético glacial
en un matraz provisto de un tubo desecador y un agitador
magnético. Sobre esta mezcla se añaden 4,1 g (50 milimoles)
de acetato sódico anhidro (que se disuelve) y 850 mg (1,485
milimoles) de ácido 3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)car-
20 bamoiloximetil]-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxíli-
co. Se obtiene una solución amarilla. Se añaden 2,6 g de
cinc en polvo activado y la mezcla se agita durante 4 horas
a la temperatura ambiente. Después de filtrar a través de
25 tierra de diatomeas y lavar el residuo con 50 ml de ácido
acético, los filtrados combinados se concentran a vacío has-

1 ta formar una papilla y se trituran con 100 ml de éter.
El residuo no soluble se disuelve en 35 ml de agua y 35 ml
de acetato de etilo y el pH se ajusta a 2,0 con 7,5 ml de
HCl 2,5 N. Se separa la capa de acetato de etilo y la capa
5 acuosa se extrae con 30 ml de acetato de etilo. Las capas
orgánicas combinadas se lavan con solución saturada de clo-
ruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se concentran
a vacío para dar 400 mg de producto crudo. Por cristaliza-
ción en isopropanol se obtienen 125 mg de un sólido crista-
10 lino blanco cuyo IR presenta bandas de NH_2 a 2,92-3,05 μ ; lac-
tama a 5,63 μ ; carbamato a 5,85 μ y amida a 6,03 μ . El espec-
tro RMN, además de los picos indicados a continuación, mues-
tra alrededor de 0,8 moles de isopropanol.

15

20

25

<u>Número de H</u>	<u>Despl. químico (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>	<u>(Hz)</u>	<u>Atribución</u>
1				
2	3,51, 3,55	Pico partido	-	Metileno C-2
2	3,77	Singlete	-	Metileno tienilacetilico
2	4,77	Doblete AB	13	Metileno C-3 exocíclico
5	5,21	Doblete	4,5	C-6-H
1	5,68	Doble doblete	8, 4,2	C-7-H
1,7	6,57	Singlete ancho	-	NH ₂
2	6,95	Multiplete	-	Tienilo
1	7,37	"	-	"
10	9,07	Doblete	8	NH

15

20

25

	<u>Número de H</u>	<u>Despl. químico (ppm)</u>	<u>Multiplicidad</u>
1	2	3,51, 3,55	Pico partido
	2	3,77	Singlete
	2	4,77	Doblete AB
5	1	5,21	Doblete
	1	5,68	Doble doblete
	1,7	6,57	Singlete ancho
	2	6,95	Multiplete
	1	7,37	"
10	1	9,07	Doblete

15

20

25

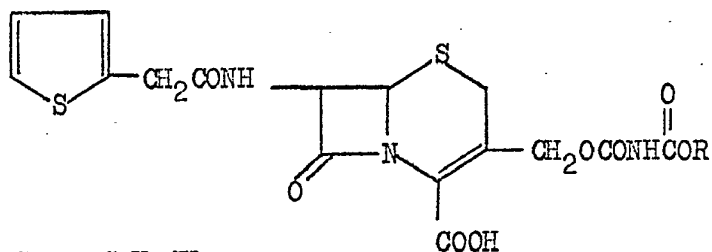
<u>dad</u>	<u>(Hz)</u>	<u>Atribución</u>
	-	Metileno C-2
	-	Metileno tienilacetílico
	13	Metileno C-3 exocíclico
	4,5	C-6-H
	8, 4,2	C-7-H
10	-	NH ₂
	-	Tienilo
	-	"
	8	NH

1 El 3-hidroximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-
 carboxilato potásico utilizado como material de partida en
 este ejemplo se prepara incubando el 7-(2-tienilacetamido)
 cefalosporanato sódico conocido con esterasa cítrica por pro-
 5 cedimientos conocidos en esta técnica.

EJEMPLO 6

Cuando se efectúa el procedimiento del Ejemplo 5 A
 utilizando una cantidad equivalente de isocianato de bencil-
 oxycarbonilo, isocianato de terc-butiloxycarbonilo, isocia-
 10 nato de benzohidriloxycarbonilo, isocianato de p-metoxiben-
 ciloxycarbonilo o isocianato de benzoilmetoxycarbonilo en lu-
 gar del isocianato de 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, se obtie-
 nen los correspondientes compuestos de carbameoilcefalospori-
 na sustituida de fórmula:

15



20

donde R es $C_6H_5CH_2-$
 $(CH_3)C-$
 $(C_6H_5)_2CH-$
 $p-CH_3OC_6H_4CH_2-$
 $C_6H_5COCH_2-$, respectivamente.

25

EJEMPLO 7

1 El ácido 3-[N-(benciloxicarbonil)carbamoiloximetil]-
7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, obtenido en la
forma descrita en el Ejemplo 6, se disuelve en 5 a 15 volú-
5 menes de alcohol y se añaden de 10 a 200 % en peso de cata-
lizador de paladio. La mezcla se agita con hidrógeno a pre-
siones comprendidas entre 1 y 150 atmósferas, pero preferi-
blemente a 3 atmósferas, entre 15 minutos y 16 horas a la
temperatura ambiente. Una vez completada la absorción de hi-
10 drógeno, la mezcla de reacción se libera del catalizador por
filtración y se concentra a vacío para dar ácido 3-carbamoil-
oximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 8

15 Se disuelven 600 mg de ácido 3-[N-(terc-butiloxicar-
bonil)carbamoiloximetil]-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-car-
boxílico, preparado en la forma descrita en el Ejemplo 6, en
1 ml de anisol y se enfría a 0°C. A esta solución se añaden
5 ml de ácido trifluoracético y la mezcla de reacción resul-
tante se mantiene a 0-5°C durante 5 minutos. Después el áci-
20 do trifluoracético se separa en alto vacío (<0,1 mm Hg) y
cuando todo el ácido se ha separado, se añade 1 ml de anisol
y la mezcla se calienta a 30°C bajo presión reducida hasta
que se han eliminado todos los productos volátiles. Después
el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de solución
25 acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo.

1 La solución acuosa extraída se acidula con ácido fosfórico
a pH 2,5 y el producto se extrae en acetato de etilo. La
solución orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y la
solución seca se evapora para dar ácido 3-carbamoiloximetil-
5 7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

EJEMPLO 9

Quando el ácido 3-[N-(benzohidriloxicarbonil)car-
bamoiloximetil]-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico
o el ácido 3-[N-(p-metoxibenciloxicarbonil)carbamoiloximetil]-
10 7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, preparados como
se ha descrito en el Ejemplo 6, se esciden por reacción con
ácido trifluoracético y anisol siguiendo el procedimiento
descrito en el Ejemplo 8, se obtiene ácido 3-carbamoiloxi-
metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

15

EJEMPLO 10

El ácido 3-[N-(benzoilmetoxicarbonil)carbamoiloxi-
metil]-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, prepara-
do en la forma descrita en el Ejemplo 6, se disuelve en áci-
do acético glacial y se añade un exceso 10 molar de cinc en
20 polvo activado. La mezcla resultante se agita a la tempera-
tura ambiente durante 2,5 horas, después de lo cual el ex-
ceso de cinc se separa por filtración y se lava con ácido
acético glacial. Las fracciones combinadas de ácido acéti-
co se concentran a vacío y el residuo se recoge con agua y
25 acetato de etilo y se trata con H₂S durante 15 minutos. Por

1 filtración a través de tierra de diatomeas se separa el sul-
furo de cinc. El pH del filtrado se ajusta a 2,5 con ácido
fosfórico, se separa la capa de acetato de etilo y la solu-
5 ción acuosa se extrae con más acetato de etilo. Después la
capa de acetato de etilo se cubre con agua alcalinizada a
pH 6,0 con hidróxido potásico y se separa la capa acuosa.
Esta última se acidula de nuevo con ácido fosfórico hasta
10 pH 2,5 y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica
se seca y se concentra para obtener el producto deseado,
ácido 3-carbamoilóximetil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-
4-carboxílico.

15

EJEMPLO 11

20

Preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-amino-3-cefem-4-
carboxílico

A. Preparación de ácido 7-(terc-butoxicarbonil)aminocefalos-
poránico

25

Se disuelven 27,2 g (0,1 moles) de ácido 7-aminoce-
falosporánico en 250 ml de agua y el pH de la solución se
ajusta a 8,7 con hidróxido sódico al 15 %. A esta solución

1 se añaden gota a gota y agitando rápidamente, a lo largo
de una hora, 16 g (0,11 moles) de terc-butiloxicarbonilazi-
da, mientras se mantiene el pH de la solución a 8,7 empleando
do un regulador de pH.

5 El final de la reacción es indicado porque la mez-
cla de reacción se mantiene por sí misma a un pH constante
de 8,7. El pH de la solución es ajustado a 2 con ácido fos-
fórico y extraído con tres porciones de 500 ml de acetato de
10 etilo. Los extractos en acetato de etilo se lavan dos veces
con agua, se secan y evaporan para dar ácido 7-(terc-butoxi-
carbonil)aminocefalosporánico.

B. Preparación de 3-hidroximetil-7-[N-(terc-butoxicarbonil)-
amino]-3-cefem-4-carboxilato potásico

15 Se disuelven 18,5 g de ácido 7-(terc-butoxicarbonil)
aminocefalosporánico en 1000 ml de un preparado que contiene
acetilesterasa cítrica, se mantiene la temperatura a 30°C
y el pH se mantiene entre 6,5 y 6,8 mediante adición de NaOH
1 N. Cuando el pH de la mezcla de reacción se mantiene cons-
tante por sí mismo, la mezcla se agita durante 2 horas más
20 y después se acidula a pH 2 y se extrae tres veces con 500 ml
cada vez de acetato de etilo. Los extractos en acetato de eti-
lo se lavan dos veces con agua y después se extraen con agua
que contiene bicarbonato potásico suficiente para mantener
el pH a 7,5. Se liofiliza la fase acuosa y el residuo se
25 cristaliza en metanol/isopropanol para dar 3-hidroximetil-7-

1 [N-(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cefem-4-carboxilato potásico.

C. Preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cefem-4-carboxílico

5 Se hacen reaccionar 5 g de 3-hidroximetil-7-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cefem-4-carboxilato potásico con isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y el producto resultante es desbloqueado siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-[N-(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cefem-4-carboxílico.

D. Preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico

15 Se agita a 0°C durante 10 minutos una mezcla de 1,5 g del derivado terc-butoxicarbonílico del párrafo C anterior en 15 ml de anisol y 25 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción resultante se evapora a 0,1 mm a 30°C. Se añaden 5 ml de anisol y se evaporan bajo 0,1 mm a 30°C. El residuo se recoge en 20 ml de agua y se ajusta a pH 7,5 por adición de NaOH 0,1 N. La solución acuosa se extrae tres veces con 10 ml de CH₂Cl₂ cada vez y después se ajusta a pH 2,5 mediante adición cuidadosa de una resina cambiadora de catión, fuertemente ácida, del tipo de sulfonato, con una matriz de estireno-divinilbenceno (Dowex 50) (ciclo H⁺). La resina sólida se separa por filtración y el filtrado se liofiliza para dar ácido 3-carbamoiloximetil-7-amino-3-cefem-4-carboxílico.

1 Este producto puede ser convertido en los derivados 7-acil-
amido, tal como la 7-(D- α -aminofenilacetamido)cefalosporina,
por métodos conocidos en la técnica.

EJEMPLO 12

5 Cuando el ácido 3-hidroximetil-7-metoxi-7-(2-tienil
acetamido)-3-cefem-4-carboxílico se hace reaccionar con iso-
cianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo y el imidodicarboxi-
lato resultante es desbloqueado siguiendo el procedimiento
descrito en el Ejemplo 5, se obtiene ácido 3-carbamiloxi-
10 til-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

El material de partida de este ejemplo se prepara
tratando 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporinato sódico
con esterasa cítrica, siguiendo los procedimientos descri-
tos en el Ejemplo 12 B anterior.

15 El 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporinato só-
dico se prepara en la forma descrita en la solicitud de pa-
tente estadounidense copendiente de Christensen y colaborado-
res, nº 149.364, presentada el 2 de Junio de 1971.

EJEMPLO 13

20 Se disuelve isocianato de trifluoracetilo (prepa-
rado en la forma descrita en la técnica) en tetrahidrofurano
seco a -10°C y se añade a una solución de ácido 3-hidroxime-
til-7-(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico a -10°C y la
mezcla se deja calentar muy lentamente hasta la temperatura
25 ambiente. Después de agitar durante una hora a la temperatu-

1 ra ambiente, se separa el disolvente a vacío y se obtiene
el producto, ácido 3-[N-(trifluoracetil)carbamoiloximetil]-
7-(2-furilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 Este se disuelve en una solución reguladora de áci-
do acético-acetato sódico 2 M, cuyo pH puede variar entre 4
y 6 y la solución se agita durante 10 a 72 horas a la tempe-
ratura ambiente. Después la solución se acidula a pH 2,5 con
ácido fosfórico y se extrae con acetato de etilo. A continua-
ción la solución orgánica se lava a fondo con agua, se seca
10 sobre sulfato sódico y se concentra para dar el producto de-
seado, ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-furilacetamido)-3-ce-
fem-4-carboxílico.

El material de partida de este ejemplo se prepara
por tratamiento de 7-metoxi-7-(2-furilacetamido)cefalospora-
nato sódico con esterasa cítrica, siguiendo los procedimien-
tos descritos en el Ejemplo 12 B anterior. El 7-metoxi-7-(2-
furilacetamido)cefalosporanato sódico se prepara en la for-
ma descrita en la solicitud de patente estadounidense copen-
diente de Christensen y colaboradores, nº 149.364, presenta-
da el 2 de Junio de 1971.

EJEMPLO 14

Se disuelven 510 mg (1,58 milimoles) de ácido 3-hi-
droximetil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico, pre-
parado a partir de la sal potásica como en el Ejemplo 5,
25 en 4 ml de tetrahidrofurano seco y se enfría en un baño de

1 hielo. A la mezcla agitada se añaden 355 mg (1,70 milimo-
les) de isocianato de benzohidrilo en 1 ml de tetrahidrofufu-
5 ra el disolvente a vacío y por cristalización se obtiene el
producto deseado, ácido 3-[N-(difenilmetil)carbamoiloxime-
til]-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

10 Se mezclan 500 mg del producto con 1 ml de anisol
y se enfría a 0°C. Después se añaden 5 ml de ácido trifluor-
acético y la mezcla resultante se mantiene a 0-5°C durante
12 minutos. El ácido trifluoracético se separa bajo alto va-
cío y cuando se ha eliminado todo el ácido, se añade 1 ml de
15 anisol y la mezcla se calienta a 30°C bajo presión reducida
hasta que se han separado todos los productos volátiles. Des-
pués el residuo se disuelve en una pequeña cantidad de solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de
etilo. La solución acuosa se acidula con ácido fosfórico a
20 pH 2,5 y se extrae en acetato de etilo. La solución orgánica
se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora para dar
ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-fenilacetamido)-3-cefem-4-car-
boxílico.

EJEMPLO 15

25 Siguiendo los procedimientos descritos en el Ejem-
plo 5 A anterior, se hace reaccionar isocianato de p-nitro-
benciloxycarbonilo con ácido 3-hidroximetil-7-(2-tianaften-2-

1 acetamido)-3-cefem-4-carboxílico para obtener ácido 3-[N-(o-nitrobenciloxicarbonil)carbamoiloximetil]-7-(2-tianaften-2-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

5 El compuesto 3-[N-(o-nitrobenciloxicarbonil)carbamoiloximetílico] así obtenido se disuelve en 10 a 20 volúmenes de dimetoxietano, se añade regulador de fosfato a pH 5 y la solución se irradia en un matraz de Pyrex de una a 24 horas con una lámpara de ultravioleta. Las soluciones resultantes se reparten después entre solución reguladora a pH 10 7,5 y acetato de etilo. La solución acuosa se acidula a pH 2,5 con ácido fosfórico y se extrae con acetato de etilo y, después de secar con sulfato sódico y concentrar, se obtiene ácido 3-carbamoiloximetil-7-(2-tianaften-2-acetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

15 El material de partida de este ejemplo se prepara tratando el cefalosporanato correspondiente con esterasa cítrica, siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 12 B. El compuesto cefalosporanato se prepara en la forma descrita en la solicitud de patente estadounidense copendien 20 te de Christensen y colaboradores, nº 149.364, presentada el 2 de Junio de 1971.

25 De la misma forma otros ácidos cefalosporánicos 7-sustituídos descritos en dicha solicitud y otros ácidos 3-hidroximetil-7-acilamido-3-cefem-4-carboxílicos conocidos en la técnica se convierten en los correspondientes compues-

1 | tos de 3-carbamoiloximetilcefalosporina utilizando los
procedimientos antes descrito.

 En resumen, la Patente de Invención que se soli-
cita, deberá recaer sobre las siguientes:

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1
5
10
15

1. Un procedimiento para la preparación de carbamatos que consiste en hacer reaccionar un alcohol de fórmula ROH, donde R representa el radical orgánico del alcohol, con un isocianato de fórmula $R_1\text{NCO}$, donde R_1 representa un grupo lábil fácilmente reemplazado por hidrógeno, del grupo formado por hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, un grupo acilo de un ácido carboxílico, hidrocarbiloxi carbonilo e hidrocarbiloxicarbonilo sustituido, para producir el correspondiente carbamato N-sustituido de fórmula ROCONHR_1 y tratar este producto intermedio con un reactivo capaz de reemplazar al R_1 por hidrógeno.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el alcohol es un compuesto de 3-hidroximetilcefalosporina.

3. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el isocianato es isocianato de benzohidrilo.

4. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el isocianato es isocianato de trifluoracetilo.

20
5. Un procedimiento según la reivindicación 2, en el que el isocianato es un isocianato de hidrocarbiloxi carbonilo o de hidrocarbiloxicarbonilo sustituido.

25
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el isocianato es isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, benciloxi-

1 carbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benzohidriloxicarboni-
lo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo
o benzoilmetoxicarbonilo.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 3, en
el que el N-benzohidrilcarbamato intermedio es escindido
por reacción con ácido trifluoracético y anisol.

8. Un procedimiento según la reivindicación 4, en
el que el N-trifluoracetilcarbamato intermedio es escin-
dido por hidrólisis.

10 9. Un procedimiento según la reivindicación 6, en
el que el isocianato es isocianato de 2,2,2-tricloroe-
toxicarbonilo o isocianato de benzoilmetoxicarbonilo y el
imidodicarboxilato intermedio se hace reaccionar con cinc
en presencia de ácido o con un par de cinc.

15 10. Un procedimiento según la reivindicación 6,
en el que el isocianato es isocianato deenciloxicarbo-
nilo y el imidodicarboxilato intermedio es reducido con
hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

20 11. Un procedimiento según la reivindicación 6,
en el que el isocianato es isocianato de terc-butiloxi-
carbonilo, isocianato de benzohidriloxicarbonilo o iso-
cianato de p-metoxibenciloxicarbonilo y el imidodicarbo-
xilato intermedio se hace reaccionar con ácido trifluora
cético y anisol.

25 12. Un procedimiento según la reivindicación 6,

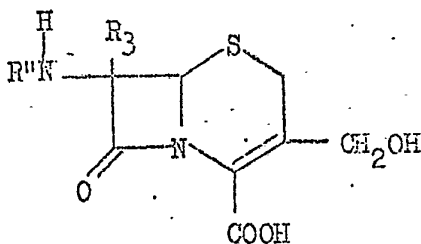
1

en el que el isocianato es isocianato de o-nitrobenciloxi carbonilo y el imidodicarboxilato intermedio es sometido a irradiación ultravioleta.

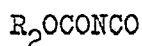
5

13. Un procedimiento según la reivindicación 2, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de 3-hidroxi metilcefalosporina de fórmula:

10



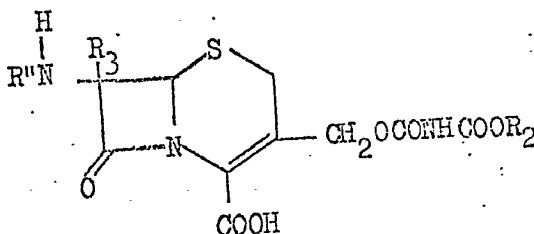
donde R₃ es hidrógeno o metoxi y R'' es un grupo acilo, con un isocianato de fórmula



15

donde R₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, para producir un imidodicarboxilato de fórmula:

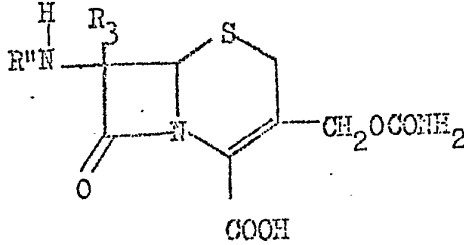
20



y hacer reaccionar este producto con un reactivo capaz de sustituir el grupo COOR' por hidrógeno para producir un compuesto de fórmula:

25

1



5

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el isocianato es isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, terc-butiloxicarbonilo, benzohidriloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo o benzoilmetoxicarbonilo.

10

15. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el isocianato es isocianato de 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo o isocianato de benzoilmetoxicarbonilo y el imidodicarboxilato intermedio se hace reaccionar con cinc en presencia de un ácido o con un par de cinc.

15

16. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el isocianato es isocianato de benciloxicarbonilo y el imidodicarboxilato intermedio es reducido con hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble.

20

17. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el isocianato es isocianato de terc-butiloxicarbonilo isocianato de benzohidriloxicarbonilo o isocianato de p-metoxibenciloxicarbonilo y el imidodicarboxilato intermedio se hace reaccionar con ácido trifluoracético

25

1

y anisol.

5

18. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el isocianato es isocianato de o-nitrobenciloxi-carbonilo y el imidodicarboxilato intermedio es sometido a irradiación ultravioleta.

19. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de cefalosporina es ácido 3-hidroxi metil-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

10

20. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de cefalosporina es ácido 3-hidroxi-metil-7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)-3-cefem-4-carboxílico.

21. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE CARBAMATOS.

15

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

Madrid, 18 de Agosto de 1.972.

BERNARDO UNGRIA
P.P.

20

25