

437 269

P.-60.260  
3.115.-135 cepha  
losporin 189 Div.

MEMORIA DESCRIPTIVA

COD 50/00 //A61K

28 MAYO 1975

para solicitar PATENTES DE INVENCION

a nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

establecida en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN ANTIBIOTICO  
DE ACIDO 7  $\beta$ -2-ARIL-2-(QUINOLINO BENZILICADO)ACETAMIDIC7-  
-3-CARBAMOILOXIMETILCET-3-EN-4-CARBOXILICO"

(Clase Internacional 007D)

Esta invención se refiere a la pre-  
paración de nuevos antibióticos de la serie de la cefalos-  
porina.

Los compuestos de cefalosporina con  
siderados en esta memoria descriptiva se nombran con refe  
5

26.4.75

- 1 -

POOR  
QUALITY

rencia al "cefam" según J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3400, refiriéndose al término "cefem" a la estructura básica del cefam con un doble enlace.

5                    Se conocen en la técnica un gran número de compuestos de cefalosporina que poseen un cierto grado de actividad antibacteriana, poseyendo estos compuestos insaturación  $\Delta^3$  y estando sustituidos ordinariamente en la posición 3 por un grupo metilo o metilo sustituido y en la posición  $7\beta$  por un grupo acilamido. En la actualidad está perfectamente reconocido que las propiedades anti-  
10                    bióticas de un ácido cef-3-em-4-carboxílico particular están controladas predominantemente tanto por la naturaleza del grupo acilamido de la posición  $7\beta$  del mismo como por la naturaleza del sustituyente en la posición 3 que lleva  
15                    el compuesto; se han realizado investigaciones considerables a fin de encontrar combinaciones de tales grupos que sean capaces de producir antibióticos con propiedades particulares.

20                    Los antibióticos de la cefalosporina son utilizados ampliamente en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales irracionales, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades ocasionadas por bacterias que son resistentes a otros antibióticos tales como los compuestos  
25                    de la penicilina y en el tratamiento de pacientes sensibles

a la penicilina. En un gran número de aplicaciones, es deseable emplear un antibiótico de cefalosporina que exhiba actividad tanto contra los microorganismos gram-positivos como contra los gram-negativos, y una cantidad importante de investigaciones se ha orientado al desarrollo de antibióticos mejorados de cefalosporina de amplio espectro.

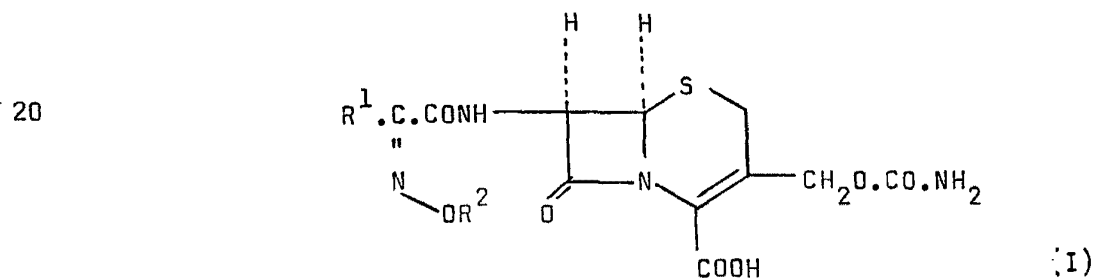
La utilidad práctica de un número importante de antibióticos comerciales y experimentales de cefalosporina conocidos está limitada por su susceptibilidad relativamente alta a las  $\beta$ -lactamasas que son producidas por muchas bacterias. Por esta razón, una propiedad deseable de un antibiótico de cefalosporina de espectro amplio es que el mismo debería exhibir una resistencia sustancial a las  $\beta$ -lactamasas, con inclusión de las producidas por microorganismos gram-negativos.

Una dificultad adicional que se presenta con muchos antibióticos de cefalosporina destinados a aplicaciones terapéuticas es que aquéllos se ven sometidos a degradación in vivo. Así, se ha encontrado que un número importante de antibióticos de cefalosporina conocidos presentan la desventaja de que, después de su administración, dichos antibióticos se desactivan, con frecuencia rápidamente, por la acción de las enzimas (p.ej., las esterases) presentes en el cuerpo.

Como resultado de estudios prolonga-

dos de numerosos compuestos de cefalosporina, se ha encontrado ahora una clase de antibióticos de cefalosporina que tienen una combinación particular de grupo acilamido en la posición  $7\beta$  y sustituyente en la posición 3, combinación
   
 5 que confiere a los compuestos una actividad satisfactoria de amplio espectro unida a los objetivos deseados arriba descritos de una elevada estabilidad a las  $\beta$ -lactamasas y una estabilidad satisfactoria in vivo. Estos compuestos se caracterizan por el hecho de que el grupo acilamido de la
   
 10 posición  $7\beta$  es un grupo 2-aril-2-(oxiimino eterificado)acetamido que tiene sustancialmente la configuración sin (como se define más adelante en esta memoria) y por el hecho de que el sustituyente de la posición 3 es un grupo carbamoiloximetilo.

15 Estos compuestos pueden representarse por la fórmula general



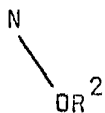
25

(en la que  $R^1$  representa un grupo furilo, tienilo o fenilo y  $R^2$  representa un grupo alcoholo  $C_1-C_4$ , un grupo cicloalcoholo  $C_3-C_7$  o un grupo fenilo) y derivados no tóxicos de estos ácidos, siendo los compuestos isómeros sin o existiendo como mezclas de isómeros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero sin. Lo más preferible es que los compuestos sean los isómeros sin esencialmente exentos de los correspondientes isómeros anti.

Los compuestos se definen como correspondiendo a la forma isómera sin (cis) en la que se refiere a la configuración del grupo  $OR^2$  con respecto al grupo carboxamido. En esta memoria descriptiva, la configuración sin se representa estructuralmente así:



"



La configuración sin se asigna sobre la base del trabajo de Ahmad y Spenser, publicado en Can. J. Chem., 1961, 39, 1340.

La expresión "no tóxico", tal como se aplica a los derivados de los compuestos de fórmula I, significa aquellos derivados que son fisiológicamente aceptables en las dosis a las que se administran. Tales derivados pueden incluir, por ejemplo, sales, ésteres biológicamente aceptables, óxidos en la posición 1 y solvatos (en especial hidratos) de los compuestos.

Las sales que se pueden formar a partir de los compuestos de la fórmula general I incluyen sales de bases inorgánicas tales como sales de metal alcalino (p.ej. sodio y potasio), sales de metal alcalino-térrec (p.ej. calcio) y sales de bases orgánicas (p.ej. procaína, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucosamina). Las sales pueden comprender también resinatos, formados con, por ejemplo, una resina de poliestireno o una resina de un copolímero reticulado de poliestireno y divinilbenceno que contenga grupos amino o grupos amino cuaternarios.

Cuando  $R^1$  en la fórmula general I es un grupo furilo, puede ser fur-2-ilo ó fur-3-ilo, y cuando aquél es un grupo tienilo puede ser tien-2-ilo ó tien-3-ilo. Preferiblemente, el grupo  $R^1$  es un grupo fur-2-ilo.

Como se ha indicado arriba, el grupo  $R^2$  en la fórmula I representa un grupo alcoholilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, p.ej. un grupo metilo, etilo

o terc-butilo; un grupo cicloalcohilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, p.ej. un grupo ciclopentilo; o un grupo fenilo.

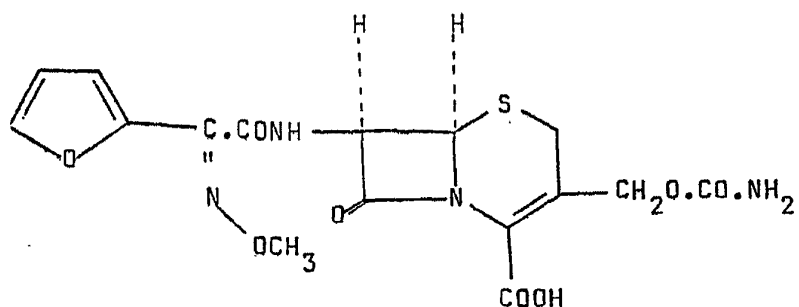
5 Los compuestos de fórmula I y sus derivados no tóxicos, como se ha indicado arriba, poseen una combinación particularmente valiosa de propiedades, exhibiendo una gran actividad antibacteriana contra una extensa gama de organismos gram-positivos y gram-negativos. La amplitud del espectro de actividad se ve aumentada por la  
10 estabilidad particularmente alta de los compuestos frente a las  $\beta$ -lactamasas producidas por diversos organismos gram-negativos. Los compuestos presentan la propiedad ventajosa de poseer una estabilidad satisfactoria in vivo, particularmente frente a las esterasas.

15 Las propiedades exhibidas por estos compuestos los hacen útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades producidas por bacterias patógenas en los seres humanos y en los animales irracionales.

20 Un compuesto importante de fórmula I es el ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin), que tiene la fórmula

---

25



(II)

5

10 y que se prepara convenientemente en la forma de una sal de metal alcalino, especialmente la sal de sodio. Este compuesto es activo contra una extensa gama de microorganismos gram-positivos y gram-negativos, p.ej., estafilococos, con inclusión de Staphylococcus aureus,

15 Streptococcus pyogenes y Streptococcus vilidans, Diplococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, especies de Neisseria y Clostridia, Escherichia coli, Klebsiella, especies de Proteus y Enterobacter, como se demuestra por ensayos tanto in vitro como in vivo. El compuesto

20 exhibe una actividad satisfactoria in vitro a niveles de inoculación tan altos como  $10^7$  organismos/ml, y posee una actividad particularmente elevada in vitro contra cepas de Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae y Neisseria meningitidis. El compuesto posee una esta-

25 bilidad muy elevada frente a las  $\beta$ -lactamasas produ-

cidas por una gama de organismos gram-negativos, que se evidencia, por ejemplo, por su actividad in vitro contra diversas cepas productoras de  $\beta$ -lactamasas de especies de Escherichia, Enterobacter y Klebsiella. El  
5 compuesto es resistente a la acción de las esterases de los mamíferos y es estable, por tanto, en los cuerpos de seres humanos y animales como se demuestra por los altos niveles de recuperación del compuesto inalterado en la orina. Adicionalmente, el compuesto proporciona  
10 altos niveles en suero subsiguientes a la administración parenteral tanto en pacientes humanos como en animales irracionales, al mismo tiempo que exhibe una baja fijación de suero.

La utilización de sales de bases  
15 muy solubles (p.ej. sales de metal alcalino tales como la sal de sodio) del compuesto es ventajosa en aplicaciones terapéuticas debido a su rápida distribución en el cuerpo después de su administración por inyección.

Se ha encontrado que el (6R,7R)-3-  
20 -carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) existe en cierto número de formas cristalinas diferentes, con inclusión de solvatos.

La sal de sodio se prepara de un  
25 modo sumamente conveniente poniendo en contacto una solu-

ción del compuesto (II) en un disolvente orgánico polar (p.ej. dimetilacetamida), una mezcla de tales disolventes, (p.ej. dimetilacetamida/acetona o dimetilformamida/alcohol desnaturalizado industrial) o en un sistema de disolventes orgánico polar-acuoso (p.ej., acetona acuosa) con un ligero exceso molar de 2-etilhexanoato de sodio disuelto en un disolvente orgánico adecuado (p.ej., en un alcohol tal como etanol, una cetona tal como acetona, un hidrocarburo clorado tal como cloruro de metileno, un éster tal como acetato de etilo o un éter tal como dioxano), convenientemente a la temperatura ambiente, y recogiendo después la sal precipitada, si se desea después de enfriar la disolución (p.ej., a 4°C).

Si se emplean disolventes sustancialmente anhidros en este procedimiento, se obtiene el (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-(furfur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma I (isómero sin), conteniendo este material 1,5% de agua aproximadamente. Si el sistema disolvente contiene más de aproximadamente 2% de agua, se obtiene la sal de la Forma II, conteniendo ésta por lo general aproximadamente 2% de agua. Cuando el sistema disolvente contiene más de aproximadamente 60% de dioxano, se obtiene la sal de la Forma III, comprendiendo este material un solvato de dioxano que contiene aproximadamente 1 ml de dioxano, aún cuando se

5 puede obtener la sal de la Forma II si se utiliza un sistema de disolvente húmedo acuoso a temperatura elevada (p.ej., 60 a 80°C). La cristalización del (6R,7R)-3-carbamiloiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-metoxiiminoacetamido] cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) liofilizado amorfo a partir de sistemas disolventes apropiadamente secos, sistemas que contienen agua o sistemas ricos en dioxano, produce análogamente la sal de la Forma I, Forma II ó Forma III, respectivamente.

10 La exposición de la sal de la Forma I al vapor de agua (p.ej. con un 75% de humedad relativa) ocasiona la absorción de agua adicional por la sal y hace que dicha sal experimente un cambio de forma cristalina que conduce por regla general a la sal de la Forma  
15 IV. El material resultante contiene aproximadamente 4% de agua (esto es, aproximadamente 1 mol) y se cree es un hidrato. Este cambio es reversible, de tal modo que la sal de la Forma IV puede convertirse en la sal de la Forma I, por ejemplo, por secado a vacío sobre un agente desecante tal como pentóxido de fósforo. La sal de la Forma  
20 II no absorbe agua adicional cuando se expone al vapor de agua, pero puede convertirse en la sal de la Forma I por calentamiento (p. ej., durante aproximadamente 5 minutos) de una suspensión de material de la Forma II  
25 en metanol que se encuentra prácticamente a la tempera-

tura de ebullición.

La sal de la Forma III obtenida por reacción del compuesto (II) y 2-etilhexanoato de sodio en sistemas disolventes ricos en dioxano como se ha descrito arriba se precipita normalmente en forma de un gel, el cual puede secarse a vacío para dar un sólido que tiene una densidad aparente muy baja y que exhibe poca o ninguna cristalinidad. La sal de la Forma cristalina III puede obtenerse, sin embargo, por tratamiento de una solución acuosa de la sal de sodio con un exceso sustancial (p. ej., aproximadamente 8 volúmenes) de dioxano, si se desea junto con una proporción relativamente pequeña de etanol) recolección de los cristales blancos de forma de aguja resultantes, convenientemente después de enfriar a una temperatura reducida (p.ej., 4°C), lavado del producto con dioxano y secado posterior de los cristales (p. ej., a vacío a 20°C).

La sal de la Forma III es higroscópica y, por exposición al vapor de agua (p.ej., a 75% de humedad relativa) pierde todo el dioxano presente y forma el material de la Forma IV, que puede secarse después (p. ej., sobre pentóxido de fósforo) para dar la sal de la Forma I. Si se trata de este modo el material cristalino de la Forma III, el hábito cristalino del producto parece conservarse a lo largo de toda la secuencia de

transformaciones. La sal de la Forma III puede convertirse también en la sal de la Forma I por calentamiento de una suspensión del material de la Forma III en metanol prácticamente a la temperatura de ebullición; esta transformación da como resultado una pérdida de cristalinidad cuando se utiliza material de la Forma III.

Las cuatro formas del (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\beta$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/ caf-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) arriba descritas se caracterizan por los siguientes espectros de rayos X sobre polvos (separaciones d, e intensidades) y datos espectroscópicos en el infrarrojo:

Espectros de rayos X sobre polvos

Cámara: Debye-Scherrer, de 114,6 mm de radio.- Radiación  $K_{\alpha}$  del cobre = 1,5418 Å.- Intensidades (I) por comparación visual con un patrón calibrado.

20

25

Forma I

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
	8,33	80	3,05	4	
5	7,44	4	2,93	14	(amplio)
	6,85	45	2,72	8	) resuelto ) deficientemente
	6,38	5	2,69	10	
	5,86	4	2,57	9	
10	5,36	4	2,47	6	
	4,82	100	2,40	10	
	4,56	35	2,35	10	
	4,36	6	2,26	4	
	4,19	40	2,20	3	
15	3,95	26	2,11	8	(amplio)
	3,82	24	2,04	3	
	3,62	28	1,94	4	
	3,47	28	1,89	5	
	3,32	10	1,82	6	(amplio)
20	3,19	10	1,77	2	
25					

Forme II

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
	8,78	60	3,49	14	
5	7,81	9	3,07	6	(amplio)
	6,65	25	2,91	8	
	4,68	100 (am- plio)	2,77	6	
	4,45	10	2,32	3	(amplio)
10	4,20	10	2,19	2	
	3,76	20 (am- plio)	2,08	2	

15

20

25

26.4.75

Forma III

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>	
5	14,98	60	4,29	20	
	12,95	40	4,16	100	
	10,16	20	3,81	25	(amplio)
	8,23	45	3,60	20	
	7,52	5	3,47	5	
10	6,61	65	3,32	10	
	6,08	3	3,26	30	
	5,57	20	3,13	17	(amplio)
	4,98	40	2,43	10	
	4,73	60	2,15	15	

15

20

25

Forma IV

	<u>d</u>	<u>I</u>	<u>d</u>	<u>I</u>
	8,85	70	3,75	35
5	7,80	6	3,10	1
	7,15	25	2,93	4
	6,01	20	2,76	12
	5,06	18	2,62	1
	4,65	100	2,41	2
10	4,30	25	2,30	3
	4,01	25		

Espectros infrarrojos

Espectómetro: Perkin-Elmer 521, gama 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ ,  
15 Espectros registrados para papillas con Nujol (se han  
excluido las bandas asociadas con el Nujol)

20

25

Forma I

	3520 d	*1590 f	1262 m	1004 m
	3460 m	1556 m	1248 m	978 m
5	3370 m	1534 f	1170 m	918 d
	3265 f	1480 m	1152 m	882 f
	1770 p.i.	1410 f	1134 d	878 p.i.
	1752 f	1400 f	1112 m	838 d
	1706 f	1338 f	1076 m	814 d
10	1660 f	1328 f	1054 p.i.	790 d
	1620 f	1284 m	*1042 f	778 d
				754 m

Forma II

15	3526 m	1544 f	1152 m	920 d
	3492 d	1478 m	1142 m	882 m
	*3364 m	1412 f	1112 m	878 d
	3250 m	1398 f	1080 m	840 d
20	1758 f	1332 f	1058 m	818 d
	1695 f	1284 m	*1045 m	792 d
	1665 f	1268 m	1005 m	752 m
	1642 p.i.	1240 m	980 m	
	1624 f	1172 m	954 d	
25				

Forma III

	3465 m	1532 f	1155 m	820 d
	3415 m	1482 m	*1124 f	800 d
5	3345 m	1412 f	1078 m	790 d
	3275 m	1395 f	*1058 f	768 m
	3200 m	1326 f	1048 f	748 m
	1780 f	1285 m	1014 m	
	1702 f	1260 m	985 m	
10	1660 f	1230 m	938 d	
	1632 m	1225 m	888 m	
	1618 f	1196 d	878 f	
	1552 m	1180 m	836 d	

15 Forma IV

	3585 d	1594 f	1264 m	1008 m	788 d
	3520 d	1555 m	1240 m	980 m	752 m
	3370 m	1540 m	1172 d	956 d	
20	*3260 f	1478 m	1152 m	920 d	
	1758 f	1410 f	1114 d	882 m	
	1712 f	1400 f	1078 m	878 d	
	1664 f	1330 f	1058 m	838 d	
	1620 f	1285 m	1042 m	818 d	

25

Clave:

f = fuerte

p.i. = punto de inflexión

m = moderada

d = débil

\* denota bandas características de cada forma cristalina.

5  
10

Si se desean sales insolubles del compuesto (I) en una aplicación particular, por ejemplo para uso en preparaciones de tipo de depósito, tales sales se pueden formar de una manera convencional, por ejemplo con aminas orgánicas apropiadas.

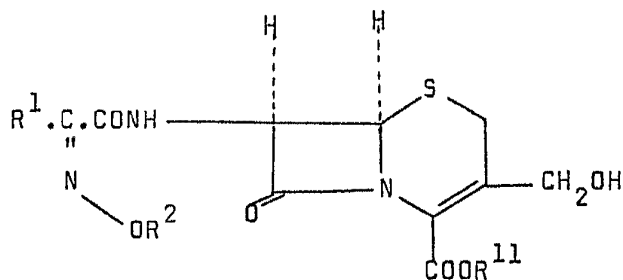
15

De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto antibiótico de la fórmula I (como se ha definido anteriormente en esta memoria) y derivados no tóxicos del mismo (p.ej., sales, ésteres, óxidos en posición 1 y solvatos), caracterizado porque un compuesto de fórmula general

20

25

5



(III)

10

(en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados antes definidos y R<sup>11</sup> es hidrógeno o un grupo carboxilo de bloqueo, por ejemplo el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster o un fenol, silanol o estannanol formador de éster o un grupo anhídrido simétrico o mixto derivado de un ácido apropiado) se hace reaccionar con un agente de carbamoilación que sirve para formar un grupo carbamoiloximetilo o un grupo carbamoiloximetilo protegido en N en la posición 3, después y se separa cualesquiera de los grupos protectores.

Los derivados no tóxicos de los compuestos de la fórmula I se pueden formar de cualquier manera conveniente, por ejemplo de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Así, por ejemplo, se pueden

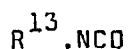
formar sales de bases por reacción del ácido de cefalosporina con 2-etilhexanoato de sodio o de potasio. Pueden formarse derivados de tipo éster biológicamente aceptables utilizando agentes esterificantes convencionales.

5 Se pueden formar óxidos en la posición 1 por tratamiento del sulfuro de cefalosporina correspondiente con un agente oxidante apropiado, por ejemplo con un perácido tal como ácido metaperyódico, ácido peracético, ácido monoperftálico o ácido m-cloroperbenzoico, o con hipoclorito de terc-butilo convenientemente en presencia de una base débil tal como piridina.

10

Los agentes de carbamoilación que pueden emplearse en el procedimiento del invento incluyen isocianatos de fórmula general

15

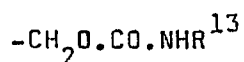


(IV)

en la que  $R^{13}$  es un grupo sustituyente lábil; tales agentes de carbamoilación sirven para formar en la posición 3 un grupo carbamoiloximetilo protegido en N de la fórmula

20

25



(en la que  $R^{13}$  tiene el significado arriba definido), el cual se puede convertir en el grupo deseado carbamoiloximetilo en la posición 3 sin sustituir por escisión subsiguiente del grupo  $R^{13}$ , por ejemplo mediante hidrólisis. Grupos lábiles  $R^{13}$  que se pueden escindir con facilidad como consecuencia de tal tratamiento subsiguiente incluyen clorosulfonilo y bromosulfonilo; grupos aralcohilo tales como bencilo, p-metoxibencilo y difenilmetilo; terc.butilo; grupos alcanóilo inferiores halogenados tales como dicloroacetilo y tricloroacetilo; y grupos alcoxicarbonilo inferiores halogenados tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. Los grupos  $R^{13}$  de este tipo, con la excepción de grupos aralcohilo tales como difenilmetilo, pueden escindirse con facilidad por hidrólisis catalizada por ácidos o bases (p.ej., por hidrólisis catalizada por bases utilizando bicarbonato de sodio). Los grupos halogenados tales como clorosulfonilo, tricloroacetilo y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo se pueden escindir también por tratamiento con tioamidas tales como tiourea. Los grupos aralcohilo tales como difenilmetilo se escinden convenientemente por tratamiento con ácido, p.ej. con un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoroacético.

El agente de carbamoilación de la fórmula IV se utiliza deseablemente en exceso (por ejemplo,

al menos 1,1 moles con relación al compuesto de la fórmula III). La carbamoilación puede favorecerse en presencia de una base, p.ej., una base orgánica terciaria tal como una tri-(alcoholo inferior)amina (p.ej., trietilamina) o mediante el empleo del ácido III en la forma de una sal de metal alcalino (p.ej., de sodio), aún cuando tal contribución puede no ser necesaria en el caso de isocianatos más activos, p.ej., compuestos (IV) cuando  $R^{13}$  es un grupo que atrae fuertemente electrones tal como clorosulfonilo o tricloroacetilo. Las carbamoilaciones que implican la reacción de un ácido libre (III) con un exceso de isocianato (IV) en el que  $R^{13}$  es un grupo tal como clorosulfonilo o tricloroacetilo son, por tanto, de una ventaja práctica particular en virtud de la simplicidad de las condiciones de reacción, dado que no hay necesidad alguna de bloqueo temporal y subsiguiente desbloqueo del grupo carboxilo de la posición 4 de la cefalosporina, y dado que el grupo  $R^{13}$  de separación de electrones del producto resultante de 3-carbamoiloximetil-cefalosporina protegida en N es fácilmente separado, por ejemplo, por hidrólisis con bicarbonato de sodio acuoso.

Otro agente de carbamoilación útil es el ácido ciánico, el cual se genera convenientemente in situ a partir, por ejemplo, de un cianato de metal alcalino.

lino tal como cianato de sodio, facilitándose la reacción en presencia de un ácido, p. ej., un ácido orgánico fuerte tal como ácido trifluoroacético. El ácido cianúrico corresponde efectivamente al compuesto de la fórmula IV en el que R<sup>13</sup> es hidrógeno y, por tanto, convierte los compuestos de fórmula III directamente en sus análogos sustituidos con carbamoiloximetilo en la posición 3.

El material de partida sustituido con hidroximetilo en la posición 3 para uso en el procedimiento de la invención, puede prepararse, por ejemplo, por los métodos descritos en la Patente Británica Núm. 1.121.308 y en la Patente de Bélgica Núm. 783.449.

Cualquier grupo bloqueante que sustituya el grupo carboxilo de la posición 4 de los compuestos de las fórmulas III, es deseablemente un grupo que pueda eliminarse con facilidad después de la carbamiloación, y ventajosamente es un grupo que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Los grupos carboxilo bloqueados adecuados son bien conocidos en la técnica, incluyéndose una lista de grupos representativos en la Patente de Bélgica antes mencionada de los mismos autores Núm. 783.449. Los grupos carboxilo bloqueados preferidos incluyen grupos aril-alcoxi inferior-carbonilo tales como *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo y difenilmetoxicarbonilo; grupos alcoxi inferior-carbonilo tales como terc.butoxicarbonilo;

y grupos haloalcoxi inferior-carbonilo tales como 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo. El grupo bloqueante del carboxilo puede separarse subsiguientemente por cualquiera de los métodos apropiados que se describen en la bibliografía; así, por ejemplo, es aplicable en muchos casos la hidrólisis catalizada por ácidos o por bases, al igual que lo son las hidrólisis catalizadas enzimáticamente.

Los ejemplos que siguen ilustran la invención. Todas las temperaturas están expresadas en °C. Los puntos de fusión se determinaron en un bloque Kefler.

#### Ejemplo 1

Acido (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin).

#### Método (i)

Se enfrió acetona (750 ml) a °C y se trató con isocianato de tricloroacetilo (28,8 ml, 240 milimoles), y la solución se enfrió de nuevo a 0°. Se añadió ácido (6R,7R)-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxiacetilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (43,6 g,

120 milimoles) a la solución de isocianato agitada en porciones durante 5 minutos, de tal modo que la temperatura de reacción no excediera de 6°. La solución amarilla se agitó durante 15 minutos más, y se añadió metanol (4,5 ml). Se concentró la solución a 60 ml, y el concentrado se disolvió en metanol (750 ml). Se añadió bicarbonato de sodio (45,3 g, 540 milimoles) en agua (600 ml), seguido por carbón vegetal activado (4,5 g), y la suspensión resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. El carbón vegetal se separó por filtración a través de Kieselguhr, y el filtrado amarillo claro se ajustó a pH 4,5 por adición de ácido clorhídrico diluido. La solución se concentró a la mitad de su volumen a presión reducida y se añadió un volumen igual de agua. Se ajustó el pH a 2,0 con ácido clorhídrico diluido, y el producto se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 150 ml) y se secó a 40° durante 16 horas a vacío para dar el compuesto del título (37,46 g, 73,5%);  $[\alpha]_D^{20} + 63,7^\circ$  (c 1,0; tampón de fosfato 0,2 M de pH 7);  $\lambda_{\text{máx}}$  (tampón de fosfato de pH 6 274 nm ( $\epsilon$  17.600)).

Los datos de infrarrojo, R.M.N. y microanalíticos confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

25

Método (ii)

Una suspensión espesa de ácido (6R,7R)-  
-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroximetil-  
5 cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (3,81 g, 9,55 mili-  
moles) en diclorometano (70 ml)/tetrahidrofurano (25 ml)  
a 5º se trató con isocianato de dicloroacetilo (2,6 ml,  
25 milimoles). La mezcla de reacción se trató luego de la  
misma manera que en el Método (i) para dar el compuesto del  
10 título (3,36 g, 83,0%);  $[\alpha]_D^{20} + 63^\circ$ ;  $\lambda_{\text{máx}}$  273,5 nm  
( $\epsilon$  17.800); con datos espectrales de infrarrojos y R.M.N.  
similares a los del producto del Método (i).

Método (iii)

15 Una suspensión espesa de ácido (6R,  
7R)-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]-3-hidroxime-  
tilcef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (19,05 g, 50 mi-  
lilmoles) en acetonitrilo seco (250 ml) se trató entre 5  
20 y 10º con isocianato de clorosulfonilo (6,33 ml, 75 mi-  
lilmoles) en acetonitrilo (80 ml).

La mezcla de reacción se agitó entre  
0 y 5º durante 10 minutos y se añadió agua (50 ml). Se  
agitó la mezcla a aproximadamente 20º, y después de 20  
25 minutos se separó un sólido cristalino blanco. La evapo-

5 ración y filtración dió el compuesto del título (18,17 g, 85,7%);  $[\alpha]_D^{20} + 62,5^\circ$ ;  $\lambda_{\text{máx}}$  273,5 nm ( $\epsilon$  17.820); con espectros infrarrojos y R.M.N. similares a los del producto del Método (i). Se obtuvo una segunda cantidad (1,88 g, 8,6%) del producto, con constantes similares. por evaporación de las aguas madres.

#### Ejemplo 2

10 (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma I (isómero sin).

#### Método (i)

15 Se trató ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (100 g) en N,N-dimetilacetamida (400 ml)/acetona (1 litro) con 2-etilhexanoato de sodio (40 g) en acetona (200 ml). Se sembró la mezcla y se agitó a la temperatura ambiente durante 1,25 horas. El producto se separó por filtración, se lavó con acetona (500 ml) y se convirtió luego en una suspensión espesa con acetona (3 x 300 ml), convirtiéndose por último en una suspensión espesa con éter para dar el com-

20  
25

puesto del título (101,4 g, 92,5%) que contenía (después de alcanzado el equilibrio en la atmósfera) 0,65 equivalentes molares de agua. El producto tenía  $[\alpha]_D^{20} + 61^{\circ}$  (c 0,5, tampón de fosfato de pH 4,5) y  $\tau_{\text{máx}}$  de 273 nm,  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  412 (H<sub>2</sub>O).

Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título, indicando el espectro infrarrojo que el compuesto era la sal de la Forma I.

#### Método (ii)

Se repitió el procedimiento del Método (i), excepto que el ácido de cefalosporina se disolvió inicialmente en N,N-dimetilformamida/alcohol desnaturalizado industrial en lugar de N,N-dimetilacetamida/acetona, para dar el compuesto del título (80 %) similar en propiedades al producto del método (i). El espectro infrarrojo indicó que el compuesto era la sal de la Forma I.

#### Método (iii)

Se disolvió ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-

5           -3-em-4-carboxílico (isómero sin) (4,24 g, 10 milimoles)  
          en N,N-dimetilacetamida (20 ml), la cual se había secado  
          sobre tamiz molecular (linde 4A) durante 24 horas; Se añadió a  
10           ésto una solución de 2-etilhexanoato de sodio (2,0  
          g, 12 milimoles) recristalizado en dioxano y secado sobre  
          pentóxido de fósforo) en acetato de etilo (80 ml) que se  
          había secado sobre tamiz molecular (Linde 4A) durante 24  
          horas. La solución se agitó en un recipiente cerrado duran-  
          te aproximadamente 15 minutos hasta que comenzó la crista-  
15           lización, y se enfrió luego a 4º durante 1 hora. El pro-  
          ducto se filtró, se lavó con acetato de etilo seco (aproxima-  
          damente 100 ml) y, mientras que estaba todavía mojado  
          con este disolvente, se transfirió a una estufa y se secó  
          a 20º a vacío sobre pentóxido de fósforo durante una noche  
          para proporcionar el compuesto del título (3,89 g, 87%).

          Los espectros infrarrojo y R.M.N.  
          del producto estaban de acuerdo con los de una muestra  
          auténtica.

20           Ejemplo 3

(6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiimi-  
          noacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma  
          II (isómero sin)

25

Método (i)

Se añadió carbón vegetal (0,2 g) a una solución de ácido (6R,7R)-3-carbamoyloximetil-7-  
5 -[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (4,00 g, 9,42 milimoles) en una mezcla de acetona (132 ml) y agua (1,33 ml). La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró a través de un lecho de Kieselguhr, lavándose el lecho del filtro con acetona (10 ml). Se añadió una solución filtrada de 2-etilhexanoato de sodio (1,66 g, 10 milimoles) en acetona (20 ml) en el transcurso de 1 hora al filtrado agitado. La suspensión resultante se agitó durante 10 minutos más, y el sólido blanco se separó por filtración, se lavó con  
10 acetona (2 x 25 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título (4,06 g, 93,0%);  $[\alpha]_D^{20} + 60^{\circ}$  (c 0,91, H<sub>2</sub>O);  $\lambda_{\text{máx}}$  (H<sub>2</sub>O) 274 nm ( $\epsilon$  17.400); (encontrado: C, 41,0, 41,2; H, 3,45, 3,6; N, 12,3, 12,4; Na, 5,2; S, 6,6, 6,85; H<sub>2</sub>O, 2,7, 2,7. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>8</sub>S. 0,7 H<sub>2</sub>O (459,0)  
15 requiere: C, 41,8; H, 3,6; N, 12,2; Na, 5,0; S, 7,0; H<sub>2</sub>O, 2,7%); pureza por CLPE, 99,4%. El espectro R.M.N. del producto era semejante al de una muestra auténtica, y el espectro infrarrojo indicaba que el producto era la  
20 sal de la Forma II.

25

Método (ii)

5 Se añadió ácido (6R,7R)-3-carbamoi-  
loximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-  
-4-carboxílico (isómero sin) (16,98 g, 40 milimoles) a una  
mezcla agitada de acetona (333 ml) y agua (8,5 ml). Des-  
pués de tratamiento con carbón vegetal y filtración de  
esta solución, se añadió lentamente 2-etilhexanoato de so-  
10 dio (7,32 g, 44 milimoles) en acetona (85 ml), en el trans-  
curso de 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante  
15 minutos, se filtró, y el producto se lavó con acetona  
(2 x 65 ml) y se secó a vacío a 20° durante la noche para  
15 dar el compuesto del título (17,95 g, 98,5%), que conte-  
nía 0,5 moles de H<sub>2</sub>O. El espectro R.M.N. del producto  
estaba de acuerdo con el de una muestra auténtica, y el  
espectro infrarrojo indicaba que el producto era la sal  
de la Forma II.

Ejemplo 4

20

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxii-  
minoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la For-  
ma III (isómero sin)

25

Se disolvió (6R,7R)-3-carbamoi-

ximetil-7- $\gamma$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido $\gamma$ -cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (4,0 g) en agua (20 ml). Se añadieron alcohol desnaturalizado industrial (20 ml) y dioxano (160 ml), y la solución se filtró y luego se dejó aparte a 4º para que cristalizase. Los cristales de forma de aguja y de color muy blanco se separaron por filtración, se lavaron con dioxano (100 ml) y, mientras que estaban todavía mojados con dioxano, se transfirieron a una estufa y se secaron a 20º a vacío durante una noche para dar el compuesto del título (3,96 g, 78,5%). Los espectros infrarrojo y R.M.N. del producto estaban de acuerdo con los de una muestra auténtica.

#### Ejemplo 5

(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\gamma$ -2-fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de sodio de la Forma IV (isómero sin).

Muestras de 3-carbamoiloximetil-7- $\gamma$ -2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido $\gamma$ cef-3-em-4-carboxilato de sodio de las Formas I y III (isómero sin), preparadas de acuerdo con el Método (iii) del Ejemplo 7 y del Ejemplo 9 respectivamente, se expusieron a la humedad (75% de humedad relativa) durante 3 días para dar el com-

5 puesto del título. Los espectros infrarrojo y R.M.N. de los productos estaban de acuerdo con los de una muestra auténtica. Las determinaciones de agua por el método de Karl Fischer dieron, respectivamente, 4,0 y 3,85% (1 mol de agua es equivalente a 3,9%).

#### Ejemplo 6

10 a) (6R,7R)-3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il-2-metoxi-  
iminoacetamido/cef-3-em-4-carboxilato de terc.butilo  
(isómero sin).

15 Una suspensión de ácido (6R,7R)-  
-3-carbamiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoace-  
tamido/cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin) (4,4 g) en  
cloruro de metileno seco (200 ml) se trató con O-terc.  
butil-N,N'-díciclohexilisourea (6,6 ml), con lo que se  
formó una solución de color amarillo pálido. Después de  
20 24 horas a 23<sup>o</sup>, quedaba material de partida y se añadió  
más isourea (3,3 ml). Al cabo de 48 horas, se filtró la  
mezcla y el filtrado se evaporó a presión reducida. El  
material resultante se convirtió en una suspensión es-  
25 pesa con éter/acetato de etilo para eliminar la dici-  
clohexilurea remanente. El filtrado se lavó con hidroge-  
nocarbonato de sodio acuoso saturado y agua, y luego se

5      secó y se evaporó para dar un material alveolar (5,2 g).  
La cromatografía sobre gel de sílice con tolueno:acetato  
de etilo = 2:1 como disolvente dió el compuesto del título  
(3,9 g) en forma de un material alveolar de color amarillo  
pálido  $\lambda_{\text{máx}}$  (etanol) 275,5 nm ( $\epsilon$  18.400).

Los datos de infrarrojo y R.M.N.  
confirmaron que la estructura era la del compuesto del  
título.

10      b) 1-Oxido de (1R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-  
2-il)-metoxiiminoacetamido $\sqrt{7}$ -cef-3-em-4-carboxilato de  
terc.butilo (isómero sin)

Se añadió hipoclorito de terc.buti  
15      lo (0,3 ml) a una solución agitada enérgicamente de  
(6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\sqrt{2}$ -(fur-2-il)-2-metoxii-  
minoacetamido $\sqrt{7}$ cef-3-em-4-carboxilato de terc.butilo (0,98  
g) en piridina (25 ml) y agua (1 ml) a -45°. Después de  
agitar durante 2 minutos, se añadió ácido sulfuroso 2N  
20      (1 ml) a la solución y la mezcla se vertió inmediatamen-  
te en ácido ortofosfórico acuoso al 20% peso/vol (100 ml).  
Se extrajo la solución con acetato de etilo (2 x 100 ml), y  
los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO<sub>3</sub>  
(100 ml), y agua (100 ml), y después de ello se secaron  
25      (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío.

El producto bruto se sometió a cromatografía sobre placas preparativas de gel de sílice, utilizando acetato de etilo como eluyente, pasando el componente de S-óxido, que se encontraba en proporción relativamente pequeña, antes del R-óxido. La extracción del componente más lento con acetato de etilo dió el compuesto del título (0,27 g, 27%).

Los datos de infrarrojo y R.M.N. confirmaron que la estructura era la del compuesto del título.

c) 1-Óxido del ácido (1R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxílico (isómero sin)

Se disolvió 1-óxido de (1R,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-[2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de terc.butilo (isómero sin) (0,42 g) en ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó a la temperatura ambiente durante 8 minutos. La solución se evaporó para dar un aceite rojo a vacío, se disolvió en acetato de etilo; acetona (1:1, 5 ml) y se añadió gota a gota, con agitación, a éter de petróleo (60-80°, 50 ml). El sólido depositado se recogió y se secó en un desecador. El producto bruto se convirtió en una suspensión espesa

con acetato de etilo, y la fase líquida se decantó y se añadió gota a gota a éter de petróleo (60-80°, 50 ml), obteniéndose el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (150 mg, 40%),

55  $\lambda_{\text{máx}}$  (NaHCO<sub>3</sub> 0,25N) 263,5 ( $\epsilon$  15.000) y 281 nm ( $\epsilon$  13.700);  
 $\nu_{\text{máx}}$  (Nujol) 1.799 ( $\beta$ -lactama), 1725 y 1716 (COOH y OCONH<sub>2</sub>), 1684 y 1538 (CONH) y 1060 y 1050 cm<sup>-1</sup>  
(S → O); los valores  $\tau$  (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) incluyen 0,02 (d, J8Hz, CONH), 4,17 (dd, J4 y 8Hz, 7-H), 4,99 (d, J4Hz, 6-H) y  
10 6,09 (s, N-OCH<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 7

15 1-Oxido del ácido (1S,6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7- $\beta$ -  
(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/cef-3-em-4-carboxílico  
(isómero sin)

A una solución agitada de (6R,7R)-  
-3-carbamoiloximetil-7- $\beta$ -(fur-2-il)-2-metoxiiminoaceta-  
20 mido/cef-3-em-4-carboxilato de sodio (isómero sin) (2,59 g)  
en agua (25 ml) se añadió metaperyodato de sodio (1,93  
g). La solución se agitó durante 30 minutos a la tempera-  
tura ambiente y se acidificó luego por adición gota a go-  
ta de ácido clorhídrico acuoso 2N. El precipitado resul-  
25 tante se recogió, se lavó sucesivamente con agua, etanol  
y éter, y se secó después a vacío para proporcionar el

compuesto del título en forma de un polvo blanco (1,63g),  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 113° (c 0,86, Me<sub>2</sub>SO);  $\tau$ <sub>máx</sub> (tampón de pH6)  
264,5 (E 17.200) y 279 nm (E 15.600);  $\nu$ <sub>máx</sub> (Nujol)  
1770 ( $\beta$ -lactama), 1740 y 1716(CO<sub>2</sub>H), 1688, 1654, 1589  
5 y 1530 (CONH y OCONH<sub>2</sub>) y 1030 cm<sup>-1</sup> (S  $\rightarrow$  O),  $\tau$  (Me<sub>2</sub>SO-d<sub>6</sub>) 0,60  
(d, J 8Hz, NH), 2,11, 3,19, 3,31 (multipletes, protones  
de furilo), 4,08 (c J5 y 8Hz, C-7H), 4,87 y 5,45 (ABc,  
J13Hz, CH<sub>2</sub>OCONH<sub>2</sub>), 4,96(d, J 5Hz, C-6H), 6,08 (s, OCH<sub>3</sub>),  
6,10 y 6,42(ABc, J 18Hz, C-2 CH<sub>2</sub>).

10

#### Ejemplo B

1-Oxidos de los ácidos (1R,6R,7R)- y (1S,6R,7R)-3-carba-  
moiloximetil-7-/2-(fur-2-il)-2-metoxiiminoacetamido/  
15 cef-em-4-carboxílicos (isómeros sin)

Una solución de peryodato de sodio  
(1,93 g) en agua (10 ml) se añadió a una solución agita-  
da de (6R,7R)-3-carbamoiloximetil-7-/2-(fur-2-il)-2-meto-  
20 xiiminoacetamido/7-cef-3-em-4-carboxilato de sodio (2,59 g)  
en agua (25 ml). Se continuó la agitación durante 30 mi-  
nutos a la temperatura ambiente, y la solución se acidi-  
ficó después con HCl 2N (2 ml). Se separó por filtración  
el 1S-óxido depositado, se lavó con etanol (5 ml) y éter  
25 (20 ml) y se secó en un desecador, obteniéndose 1,55 g

de un sólido incoloro,  $[\alpha]_D + 110^\circ$  (c 1, Me<sub>2</sub>SO), que era semejante al producto descrito en el Ejemplo 7.

Las aguas madres se saturaron con cloruro de sodio y se filtraron, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío, obteniéndose un sólido amarillo. El producto bruto se lavó con acetona y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se evaporó a sequedad y se repitió el lavado con acetona, obteniéndose 380 mg del 1R-óxido,  $[\alpha]_D - 88^\circ$  (c 1, Me<sub>2</sub>SO), cuyos valores  $n_D(\text{Me}_2\text{SO}-d_6)$  eran similares a los indicados en el Ejemplo 6.

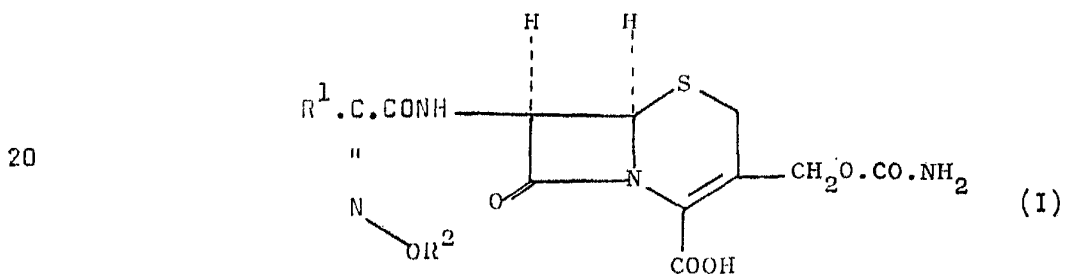
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 21 de Agosto de 1973, bajo el nº 39645/73, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

Los puntos de invención propia y nueva, que se  
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente  
de Invención en España, por TRECE años, son los que se re-  
cogen en las reivindicaciones siguientes:

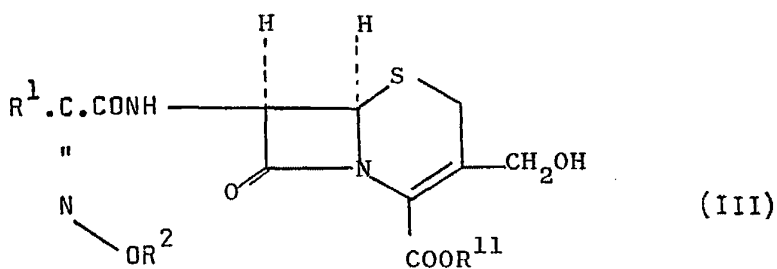
1a.-Un procedimiento para la preparación  
de un antibiótico de ácido 7 $\beta$ -[2-aryl-2-(oximino esterifi-  
cado)acetamido]-3-carbamoiloximetilcef-3-em-4-carboxílico  
de la fórmula general



26.4.75

(en la que  $R^1$  representa un grupo furilo, tienilo o fenilo, y  $R^2$  representa un grupo alcoholilo  $C_1-C_4$ , un grupo cicloalcoholilo  $C_3-C_7$  o un grupo fenilo), siendo dicho compuesto un isómero sin o existiendo como una mezcla de isómeros sin y anti que contienen al menos 90% del isómero sin, o un derivado no tóxico de aquél. caracterizado porque un compuesto de fórmula general

10



15

(en donde  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados antes definidos y  $R^{11}$  es hidrógeno o un grupo carboxilo de bloqueo) se hace reaccionar con un agente de carbamoilación que sirve para formar un grupo carbamoiloximetilo o un grupo carbamoiloximetilo protegido en N en la posición 3 y después se separan cualesquiera grupos protectores.

25

2ª.- Un procedimiento de acuerdo

con la reivindicación 1ª, caracterizado por el hecho de que el compuesto de la fórmula I o un derivado no tóxico del mismo se recupera en forma del isómero sin esencialmente exento del isómero anti.

5

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que el agente de carbamoilación es un isocianato de la fórmula

10



en la que  $R^{13}$  es un grupo sustituyente lábil.

15

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto (III) en el que  $R^{11}$  es hidrógeno se hace reaccionar con un exceso de un compuesto (IV) en el que  $R^{13}$  es un grupo que atrae fuertemente electrones.

20

5ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª ó la reivindicación 2ª, caracterizado por el hecho de que un compuesto (III) se somete a carbamoilación por reacción con ácido ciánico generado in situ a partir de un cianato de metal alcalino.

25

6ª.- Un procedimiento de acuerdo

