

409592



Int. Cl.: C07D/A61K

NUMERO 409.592

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 EAST LINCOLN AVENUE.-RAHWAY.-NEW JERSEY

07065.- ESTADOS UNIDOS.-

ENUNCIADO: UN METODO PARA LA PREPARACION DE SALES Y

ESTERES DE ACIDO 3-CARBAMOILOXIMETIL-7-ME

TOXI-7-(2-[2-TIENII] ACETAMIDO) DECEFALOSPORA
NICO.

Prioridad: Patente estadounidense n.º 208.939 del 16-12-71

l. a.

409592



1
5
10
15
20
25
30

Esta invención se refiere a un nuevo método para la preparación de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporánico y a sus sales y ésteres.

Los productos de este procedimiento y sus sales son antibióticos que presentan actividad contra diversas bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Aunque sus espectros biológicos son similares a los de las cefalosporinas conocidas, presentan una sorprendente eficacia contra ciertos microorganismos y una inesperada resistencia a ciertos enzimas. Así, por ejemplo, son activos contra muchos microorganismos que son resistentes a la β -lactamasa producida por los aislados clínicos resistentes a la cefalosporina de agentes patógenos como E. coli y A. cloacae. Asimismo, en general son más activos contra las variedades de Proteus como la mirabilis y son activos contra las variedades de Proteus morgeni que resisten a las cefalosporinas no sustituidas. Por estas razones, son útiles para eliminar los microorganismos susceptibles del equipo farmacéutico, dental y médico y como bactericidas en aplicaciones industriales como, por ejemplo, en las pinturas a base de agua y en el agua blanca de las fábricas de papel para inhibir el crecimiento de las bacterias perjudiciales.

De acuerdo con esta invención, el producto ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporánico y sus sales y ésteres (I, infra) se obtienen por tratamiento de un 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(halo o metaloalcanamido inferior)decefalosporanato (II, infra) con el (1) haluro o metaluro de 2-tienilo apropiados o con (2) un haluro o metaluro de 2-tenilo:

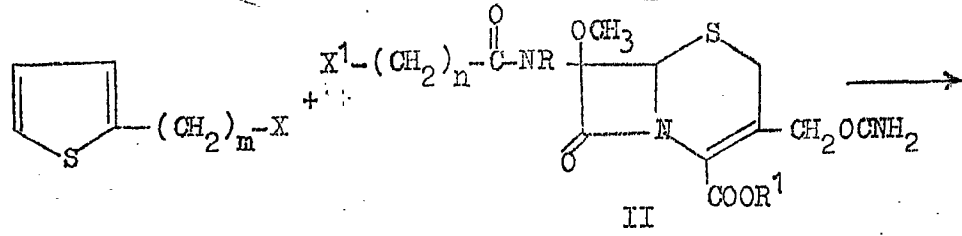
409592



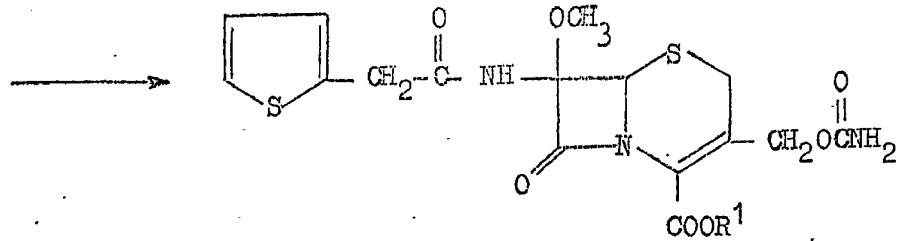
409592

13

1



5



10

donde X y X¹ son miembros diferentes seleccionados entre halógenos, como cloro, bromo, flúor o yodo y similares o un catión metálico alcalino como el catión sodio, potasio o litio; R es hidrógeno o un catión metálico alcalino como el catión sodio, potasio o litio, con la condición de que cuando X¹ es halógeno, R es hidrógeno; R¹ es el catión derivado de un metal alcalino como sodio, potasio o litio o un grupo bloqueante, por ejemplo alquilo inferior como metilo, etilo, n-propilo o terc-butilo, alcoxi(inferior)alquilo como metoximetilo, trialquil(inferior)sililo, como trimetilsililo, polihaloalquilo inferior como tricloroetilo, alqueno inferior como alilo o propenilo, alquino inferior como propargilo, arilo, por ejemplo arilo de un solo núcleo como fenilo, aralquilo como aralquilo de un solo núcleo donde el anillo bencénico puede estar sustituido con uno o más radicales seleccionados entre nitro y alcoxi inferior como, por ejemplo, bencilo, 2-nitrobencilo, 3,5-dinitrobencilo o 4-metoxibencilo, diaralquilo de un solo núcleo como benzohidrilo, arilcarbonylmetilo como fenacilo, alcancil(inferior)oximetilo como

15

20

25

30

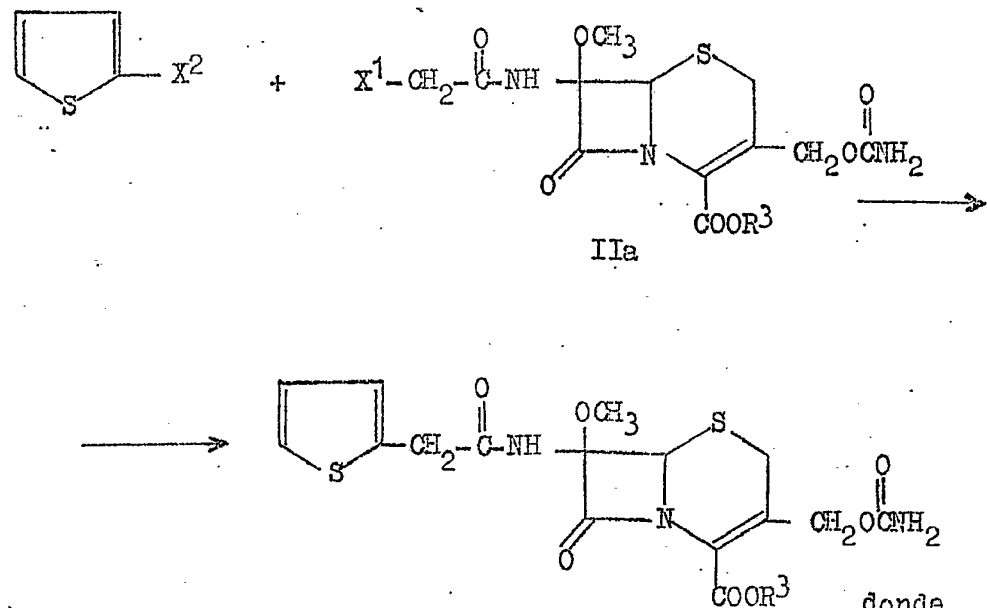


1
5
10
15
20
25
30

acetoximetilo o pivaloiloximetilo; y m y n son números enteros con un valor total de 1.

La elección de un disolvente adecuado no es crítica para la reacción pero, en la práctica, habitualmente es conveniente emplear un medio sustancialmente inerte como tetrahidrofurano o dimetilformamida. Las sustancias reaccionantes se combinan a temperaturas bajas comprendidas aproximadamente entre -78° y 25°C pero preferiblemente a temperaturas de -20° a 0°C. Después se deja que la mezcla de reacción se caliente a la temperatura ambiente y el producto resultante se aísla por medios convencionales para dar un producto cristalino (I).

Una realización preferida de esta invención consiste en tratar un metaluro de 2-tienilo, como el derivado de litio o de sodio con un 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-haloacetamido)decefalosporanato (IIa, infra) a una temperatura comprendida aproximadamente entre -50°C y -80°C:

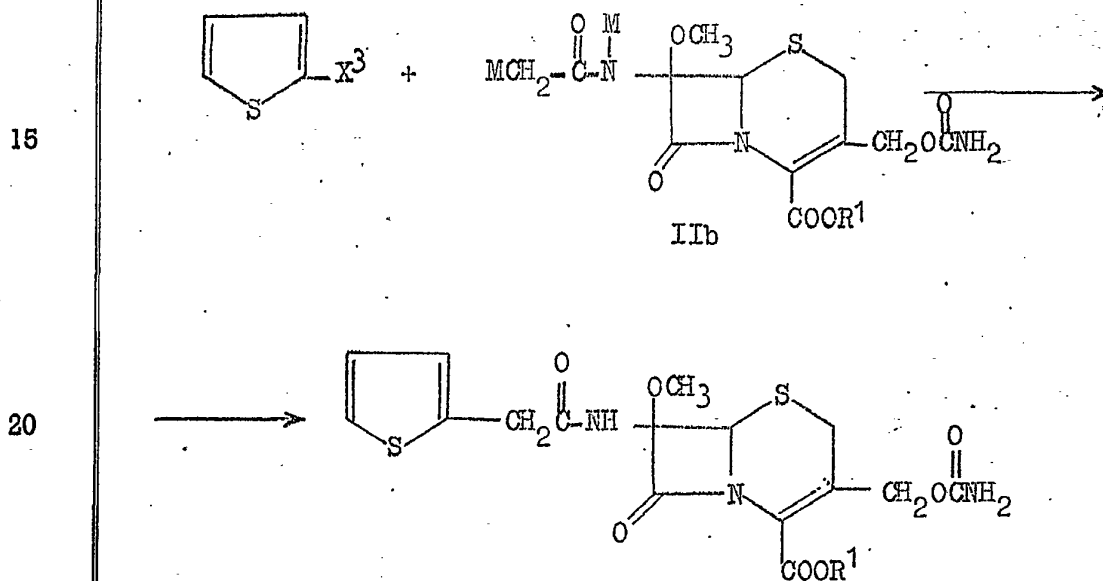


donde X² es el catión derivado de litio o sodio, X¹ es halógeno como cloro, bromo, flúor o yodo y R³ es uno de los grupos



1 bloqueantes comprendidos en la definición de R¹ pero prefe-
 2 riblemente bencilo o benzohidrilo. Este método de prepara-
 3 ción es especialmente adecuado para la obtención de los pro-
 4 ductos 7-metoxi-7-(2-tienilacetamido)cefalosporanatos de es-
 5 ta invención.

6 Otro aspecto de la invención consiste en tratar un
 7 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-metalo-N-[2-metaloacetil])-
 8 amino-decefalosporanato con un haluro de 2-tienilo. De acuer-
 9 do con este método, el radical 4-carboxi del material de par-
 10 tida (IIb, infra) puede ser esterificado o puede encontrarse
 11 en forma de su sal de metal alcalino. La siguiente ecuación
 12 ilustra este método de preparación:



31 donde M es un catión metálico alcalino como el catión deri-
 32 vado de sodio, potasio o litio y similares; X³ es halógeno
 33 y R¹ es el definido anteriormente pero preferiblemente un
 34 catión de metal alcalino o un grupo bloqueante bencilo o
 35 benzohidrilo. Cuando R¹ es un catión de metal alcalino, el
 36 producto resultante puede convertirse en el ácido libre por
 37 tratamiento con un ácido, por ejemplo con una solución acuo-

409592

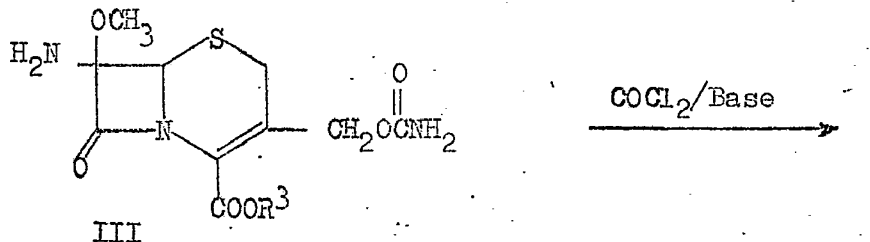
13



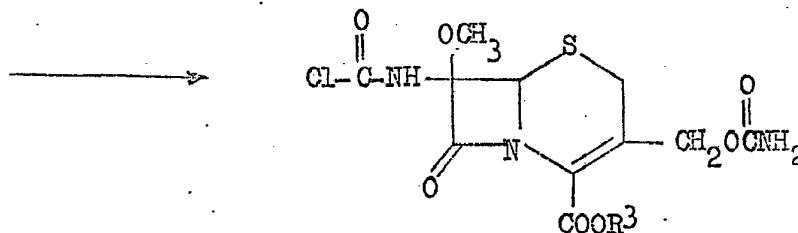
1 sa de un ácido mineral.

Las cefalosporinas de partida (II) de este procedi-
miento se preparan por varios métodos, que dependen en gran
parte del carácter del grupo X¹ en el radical alcanamido de
5 la molécula. Por ejemplo, los 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-
7-(haloalcanamido)decefalosporanatos de Fórmula II, supra,
donde X¹ es halógeno y n es 0, se obtienen convenientemente
por tratamiento de un éster de ácido 3-carbamoiloximetil-7-
metoxi-7-amino-decefalosporánico (III, infra) con un agente
10 acilante adecuado como fosgeno, en presencia de una base co-
mo piridina, a temperaturas comprendidas aproximadamente en-
tre 0° y -40°C. La siguiente ecuación ilustra este método de
preparación:

15



20



25

donde R³ es el definido anteriormente.

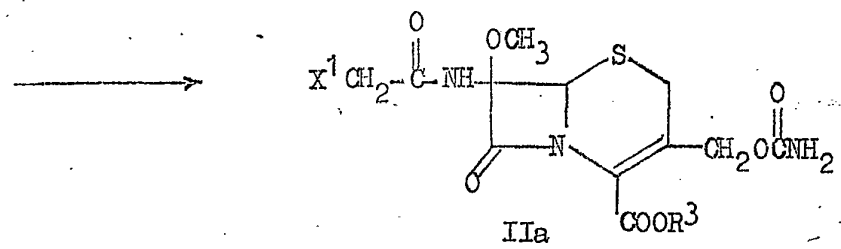
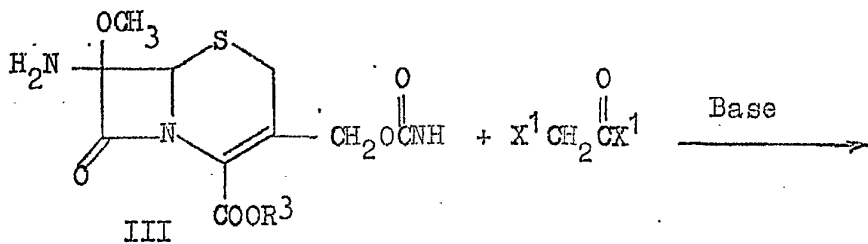
30

En el método anterior, el radical halógeno de la po-
sición 7 está unido directamente al carbono carbonílico. Al-
ternativamente, los materiales de partida donde el radical
halógeno está separado del carbono carbonílico por un puente
de metileno pueden ser obtenidos tratando simplemente un és-



1
5
10
15
20
25
30

ter de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-amino-decefalosporánico (III) con un haluro de haloacetilo en presencia de una base. Esta reacción se efectúa preferiblemente a temperaturas bajas del orden de 0°C:



donde R³ y X¹ son los definidos anteriormente.

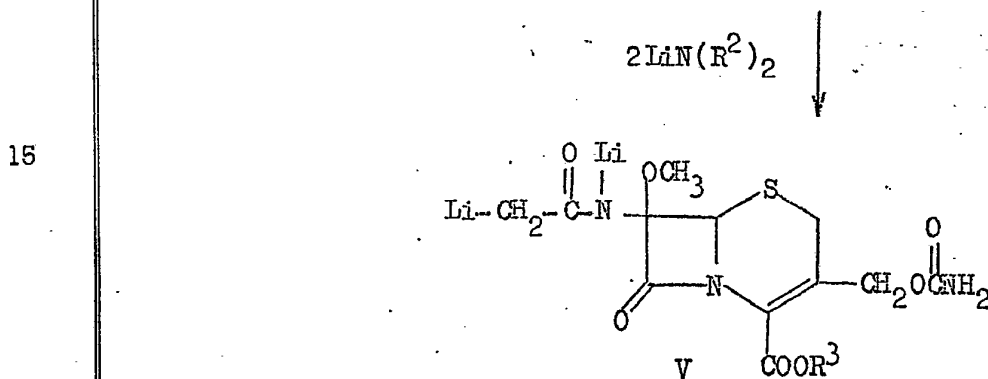
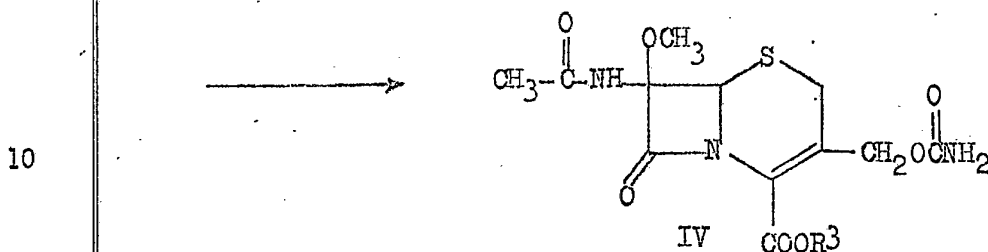
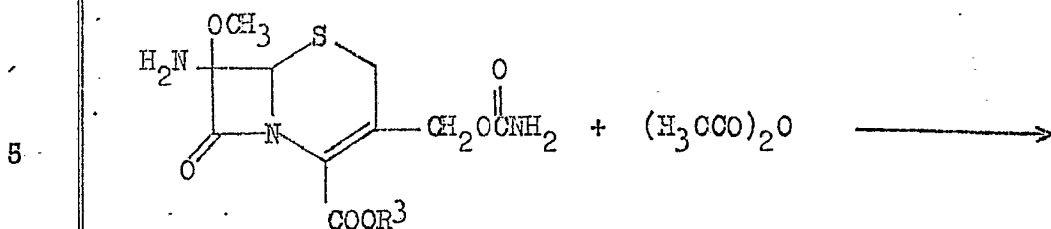
Las cefalosporinas reaccionantes correspondientes a la Fórmula II, supra, donde R y X¹ son cationes de metales alcalinos, también se obtienen a partir de ésteres de ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-amino-decefalosporánico (III). De acuerdo con este procedimiento, en primer lugar el 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-amino-cefalosporanato (III) es acetilado por tratamiento con anhídrido acético en presencia de una base y el 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamidodecefalosporanato (IV) resultante es después tratado con 2 equivalentes de una dialquilamida de metal alcalino como di-isopropilamida de litio, para dar el 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-metalo-N-[2-metaloacetil])amino-decefalosporanato (V) deseado. La siguiente ecuación ilustra este método de pre-

409592

13 DIC



1 paración:



20 donde R^2 es alquilo inferior como metilo, etilo, N-propilo o di-isopropilo y R^3 es el definido anteriormente.

25 Todavía de acuerdo con otro método de preparación de estas cefalosporinas de partida (II), donde R, R^1 y X^1 representan cada uno de ellos un catión de metal alcalino, consiste en convertir el 3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-7-acetamido-decefalosporanato (IV) en el correspondiente ácido libre por medios convencionales, seguido de tratamiento con

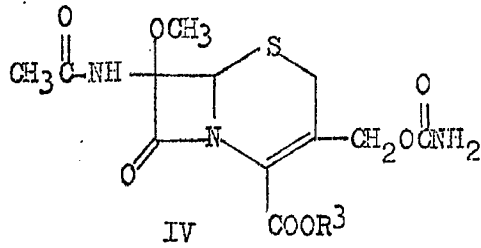
30 3 equivalentes de una dialquil(inferior)amida de metal alcalino, como di-isopropilamida de litio:

30

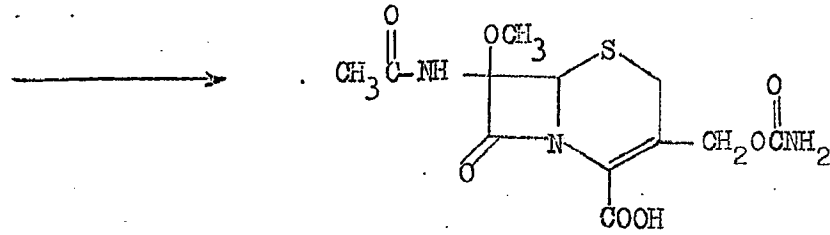
409592



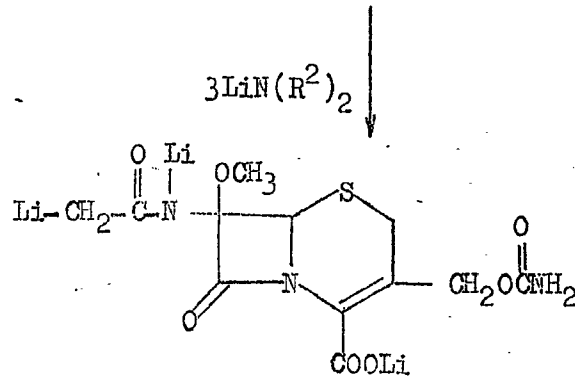
1



5



10



15

donde R^2 y R^3 son los definidos anteriormente.

20

Los ésteres producidos (I) de esta invención son convertidos en el correspondiente ácido libre y en sus sales por métodos conocidos por los expertos en la técnica. El éster bencílico, por ejemplo, se convierte en su ácido libre por hidrogenación catalítica y posterior acidulación. El éster benzohidrílico, por otra parte, puede ser convertido en el correspondiente ácido libre por tratamiento con ácido trifluoracético en anisoles.

25

Las sales del producto ácido carboxílico se obtienen por métodos convencionales. Las monosales, como la sal monosódica, se obtienen tratando un equivalente de hidróxido sódico con un equivalente de ácido 3-carbamiloioximetil-7-meto-

30

409592

13



1 xi-7-(2-tienilacetamido)decefalosporánico. Y asimismo, dichas sales pueden ser utilizadas para preparar otras sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de esta invención. Sin embargo, los ejemplos son ilustrativos solamente y debe resultar evidente para los expertos en la técnica que esta invención comprende otros productos funcionalmente equivalentes y los métodos para su preparación. Por lo tanto, cualquier modificación de esta síntesis que
10 dé lugar a la formación de un producto idéntico debe ser considerada como constituyente de un método análogo. El procedimiento reivindicado es susceptible de amplias variaciones y modificaciones y cualquier pequeña desviación del mismo o ampliación se considera dentro de la experiencia del técnico y dentro de los límites de esta invención.

15 EJEMPLO 1

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)dece-
falosporanato de benzohidrilo

20 Etapa A: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-cloroacetamido)-
decefalosporanato de benzohidrilo

25 Se tratan 469 mg de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-aminodecefalosporanato de benzohidrilo en 15 ml de cloruro de metileno, durante 15 minutos a 0°C, con 113 mg de cloruro de cloroacetilo y 0,2 ml de piridina. Después la solución se lava sucesivamente con solución acuosa reguladora de fosfato a pH 2, agua y solución acuosa reguladora de fosfato a pH 8. Después de secar con sulfato magnésico y filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene el producto 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-cloroacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo.



409592

1 Etapa B: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporanato de benzohidrilo

5 El 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-cloroacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo obtenido en la Etapa A se
trata con 1 milimol de 2-tienil-litio en 15 ml de tetrahidro-
10 furano a -78°C, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se de-
ja calentar a la temperatura ambiente durante media hora,
se diluye con 50 ml de benceno y se lava dos veces con agua.
Después la mezcla resultante se seca con sulfato magnésico,
se filtra y evapora para dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-
15 7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporanato de benzohidrilo.
Este producto se caracteriza por cromatografía en capa fina
(metanol al 7 % en una mezcla 1:1 de cloroformo y n-hexano)
como mancha única. También se caracteriza por los siguientes
espectros:

IR (CHCl₃): 1740, 1800 cm⁻¹,

UV λ_{max}: 263 μm, ε 5800

RMN: (disolvente: CDCl₃): δ = 3,45 (-OCH₃, s),
~3,4 (2-H₂, d), 5,02 (6-H, s), ~4,92 (10-H₂, parcialmente
20 visible), 3,85 (13-H₂, s).

EJEMPLO 2

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)dece-
falosporanato de benzohidrilo

25 Etapa A: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-clorocarbonilamino-
decefalosporanato de benzohidrilo

Se tratan 469 mg de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-
amino-decefalosporanato de benzohidrilo con 99 mg de fosgeno
a -20°C en 20 ml de cloruro de metileno conteniendo 79 mg de
piridina. La mezcla de reacción se calienta a 0°C y después
se bombea bajo alto vacío a 0°C para separar el disolvente.
30



1 Después el residuo se recoge en 15 ml de benceno frío y se
filtra para separar el hidrocloreuro de piridina. El produc-
to resultante se identifica como 3-carbamiloiloximetil-7-meto-

5 Etapa B: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]aceta-
mido)decefalosporanato de benzohidrido

La solución de 3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-7-(cloro-
carbonilamino)decefalosporanato de benzohidrido obtenida en
la Etapa A se evapora a vacío a 0°C y se recogen 10 ml de
10 tetrahidrofurano. Se añade una solución de 1 milimol de
2-tienil-litio en 10 ml de tetrahidrofurano, bajo nitrógeno
a -78°C, seguido de la adición de 20 ml de dimetilformamida.
(El compuesto 2-tienil-litio se prepara a partir de 2-metil-
tiefeno por tratamiento con una cantidad equimolecular de
15 n-butil-litio en tetrahidrofurano a -15°C). La mezcla de
reacción se agita durante 1 minuto a -78°C y después se de-
ja calentar a la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se
añaden 100 ml de benceno y la solución se lava seis veces
con agua; el segundo lavado se acidula a pH 2 y el quinto
20 lavado se regula a pH 8. Después de secar con sulfato magné-
sico y filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene el pro-
ducto 3-carbamiloiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)-
decefalosporanato de benzohidrido. El producto se caracteri-
za por los siguientes datos:

25 IR (CHCl₃): 1740, 1800 cm⁻¹;

UV λ_{max}: 263 μm, ε5800

RMN: (disolvente: CDCl₃): δ = 3,45 (-OCH₃, s),
~3,4 (2-H₂, d), 5,02 (6-H, s), ~4,92 (10-H₂, parcialmente
visible), 3,85 (13-H₂, s).



409592

EJEMPLO 3

3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefa-
losporanato de benzohidrilo

Etapa A: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamidodecefalos-
poranato de benzohidrilo

Se tratan 469 mg de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-aminodecefalosporanato de benzohidrilo con 102 mg de anhídrido acético a 0°C durante 15 minutos en 20 ml de cloruro de metileno conteniendo 79 mg de piridina. La solución se lava sucesivamente con solución acuosa reguladora a pH 2, agua y solución acuosa reguladora a pH 8 y después se seca con sulfato magnésico, se filtra y evapora para dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamidodecefalosporanato de benzohidrilo.

Etapa B: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litio-
acetil])amino-decefalosporanato de benzohidrilo

El 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamidodecefalosporanato de benzohidrilo preparado en la Etapa A se recoge en una mezcla 1:5 de tetrahidrofurano y hexano y se trata a 0°C con 2 milimoles de di-isopropilamida de litio en el mismo disolvente (volumen total 40 ml). El producto resultante en solución es 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioacetil])aminodecefalosporanato de benzohidrilo, en forma de solución.

Etapa C: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetami-
do)decefalosporanato de benzohidrilo

A la solución de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioacetil])amino-decefalosporanato de benzohidrilo obtenida en la Etapa B se añaden 116 mg de 2-clorotiofeno y después la solución se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente. Se agregan 60 mg de ácido acético y el di-

409592



1 solvente se evapora a vacío. Al residuo se añaden 25 ml de
benceno y la solución se lava sucesivamente con solución re-
2 guladora acuosa a pH 2, agua y solución reguladora acuosa a
pH 8. Después de secar con sulfato magnésico y filtrar y
5 evaporar el disolvente, se obtiene el compuesto 3-carbamoi-
loximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporanato
de benzohidrilo. El producto se caracteriza por los datos si-
guientes:

IR (CHCl₃): 1740, 1800 cm⁻¹,

10 UV λ_{max}: 2663 μm, ε 5800

RMN: (disolvente: CDCl₃): δ = 3,45 (-OCH₃, s),
~3,4 (2-H₂, d), 5,02 (6-H, s), ~4,92 (10-H₂, parcialmen-
te visible), 3,85 (13-H₂, s).

EJEMPLO 4

15 Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)-
decefalosporánico

Etapa A: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamido-de-
cefalosporánico

20 Se disuelven 511 mg de 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-
7-acetamido-decefalosporanato de benzohidrilo en 1 ml de ani-
sol a 0°C. Se añaden 5 ml de ácido trifluoracético agitando
a 0°C. Al cabo de 2 minutos se aplica alto vacío, separando
en frío el exceso de ácido trifluoracético y el anisol a
30°C. Se añaden otros 2 ml de anisol y después se separan a
25 vacío a 30°C. El producto ácido 3-carbamoiloximetil-7-meto-
xi-7-acetamido-decefalosporánico así obtenido se purifica di-
solviéndolo en agua a pH 8, lavando dos veces con cloruro de
metileno, acidulando a pH 2 y extrayendo el producto con ace-
tato de etilo. La solución en acetato de etilo se seca des-
30 pués con sulfato magnésico, se filtra y evapora para dar áci-



400502

13

do 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetamido-decefalospo
ránico puro.

Etapa B: 3-Carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-
[2-litio-acetil])amino-decefa³osporanato de
litio.

El ácido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-acetami
do-decefalosporánico obtenido en la Etapa A se recoge -
en tetrahidrofurano y se trata con 3 milimoles de di-
isopropilamida de litio a 0°C, por el procedimiento -
descrito en el Ejemplo 3, Etapa B. Así se obtie--
ne 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioace
til])amino-decefalosporanato de litio, que se emplea
directamente en la etapa siguiente.

Etapa C: Acido 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-
[2-tienil] -acetamido)decefalosporánico

A la solución de 3-carbamoiloximetil-
7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioacetil])amino-decefalos--
poranato de litio de la Etapa B se añaden 116 -
mg de 2-clorotiofeno y al cabo de 1 hora de agita
ción a la temperatura ambiente , 231 mg de hidroclo
ruro de piridina. El producto se extrae en solución -
acuosa reguladora a pH 7, se lava dos veces con clo
ruro de metileno, se acidula a pH 2 y se extrae en
acetato de etilo. Después de secar con sulfato magnési
co y filtrar y evaporar el disolvente, se obtiene ácido
3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil] acetamido)de
cefalosporánico, p.f. 165-167°C.

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

409592

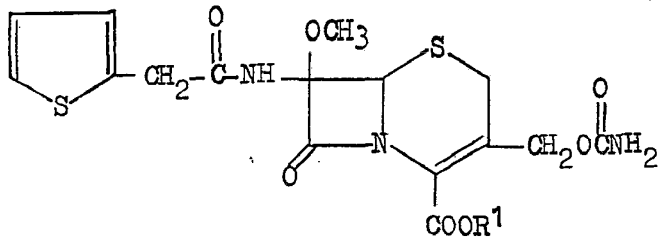


REIVINDICACIONES

1

1. Un método para la preparación de sales y ésteres de ácido 3-carbamoyloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporánico de fórmula:

5

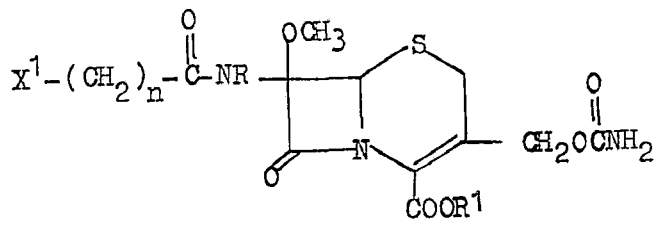


10 donde R¹ es un catión metálico alcalino o un grupo de bloqueo seleccionado entre alquilo inferior, alcoxi (inferior) alquilo, trialquil (inferior) sililo, polihaloalquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, arilo, aralquilo donde el anillo bencénico no lleva sustituyentes o

15 puede estar sustituido con uno o mas radicales nitro o alcoxi inferior, diaralquilo, arilcarbonilmetilo, alcanoil(inferior) oximetilo o pivaloiloximetilo; cuyo procedimiento consiste en tratar el 3-carbamoyloximetil-7-metoxi-7-(halo

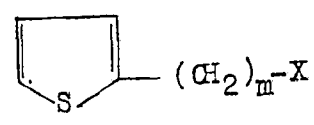
20 o metaloalcalino inferior) apropiado, de fórmula:

20

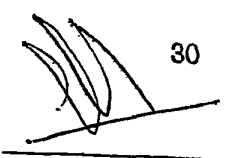


25

con un haluro o metaluro de 2-tienilo o de 2-tenilo de fórmula:



30



409592



1

donde X y X¹ son miembros diferentes seleccionados entre halógeno o un catión metálico alcalino; m y n son números enteros con un valor total de 1; R es hidrógeno o un catión metálico alcalino, con la condición de que cuando X¹ es halógeno, R es hidrógeno; y R¹ es el definido anteriormente.

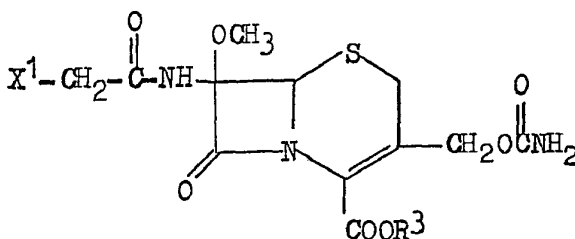
5

2. Un método según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre -20° y 0°C aproximadamente.

10

3. Un método según la Reivindicación 1, en el que un metaluro de 2-tienilo se trata con un compuesto de fórmula:

15



20

donde R³ es alquilo inferior, alcoxi(inferior)alquilo, trialquil(inferior)sililo, polihaloalquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, arilo, aralquilo donde el anillo bencénico no lleva sustituyentes o puede estar sustituido con uno o más radicales nitro o alcoxi inferior, diaralquilo, arilcarbonilmetilo, alcanoi(inferior)oximetilo o pivaloioximetilo y X¹ es halógeno.

25

4. Un método según la Reivindicación 3, en el que el metaluro procede de un metal alcalino.

5. Un método según la Reivindicación 3, en el que 2-tienil-litio es tratado con 3-carbamoiioximetil-7-metoxi-

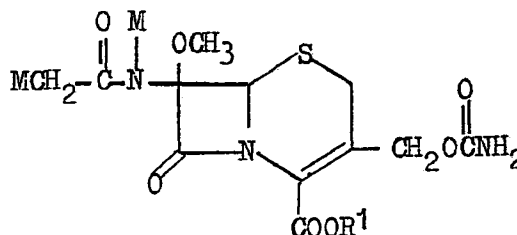
30



409592

1 7-(2-cloroacetamido)decefalosporanato de benzohidrilo para
dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)-
decefalosporanato de benzohidrilo.

5 6. Un método según la Reivindicación 1, en el que
un haluro de 2-tienilo es tratado con un compuesto de fórmula:



donde M es un catión metálico alcalino y R¹ es el definido
en la Reivindicación 1.

15 7. Un método según la Reivindicación 6, en el que
R¹ es un grupo de bloqueo.

8. Un método según la Reivindicación 6, en el que
R¹ es un catión metálico alcalino.

20 9. Un método según la Reivindicación 7, en el que
el 2-clorotiofeno es tratado con 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioacetil])amino-decefalosporanato de
benzohidrilo para dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporanato de benzohidrilo.

25 10. Un método según la Reivindicación 8, en el que
el 2-clorotiofeno es tratado con 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(N-litio-N-[2-litioacetil])amino-decefalosporanato de
litio y después es acidulado para dar ácido 3-carbamoiloxime-
til-7-(2-[2-tienil]acetamido)decefalosporánico.

30 11. Un método según la Reivindicación 1, en el que
el 2-tenil-litio es tratado con 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-
7-(clorocarbonilamino)decefalosporanato de benzohidrilo para



409592

1 dar 3-carbamoiloximetil-7-metoxi-7-(2-[2-tienil] acetamido)-
decefalosporanato de benzohidrilo.

5 12. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la patente de invención que se solicita
por: UN METODO PARA LA PREPARACION DE SALES Y ESTERES DE
ACIDO 3-CARBAMOILOXIMETIL-7-METOXI-7-(2-[2-TIENIL] ACETAMIDO)
DECEFALOSPORANICO.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 de diciembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

 30