

419270



419270

P.- 55.631

25.X.99-186-109.224  
Relay Compounds  
Part 2/4 Div

F.C. 22-3-76

CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de GLAXO LABORATORIES LIMITED

entidad británica

con domicilio en Greenford, Middlesex, Inglaterra.

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR TIAZOLINAS"

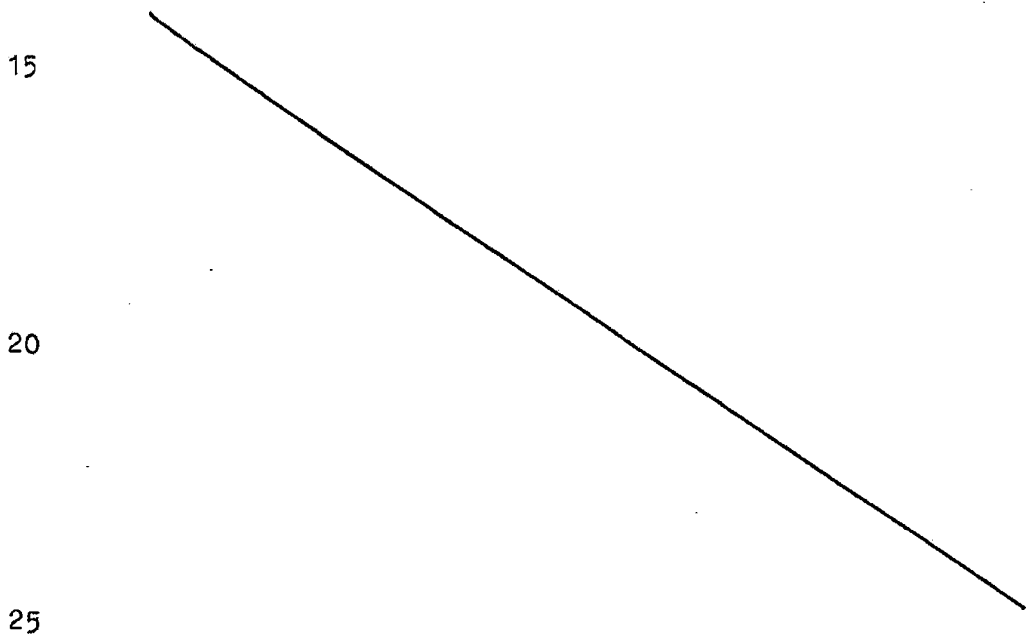
(Clase Internacional 007d)

419270



5 Este invento se refiere a nuevos compues-  
tos intermedios semisintéticos o compuestos "relevado-  
res" de utilización en la producción de cefalospori-  
nas, penicilinas y compuestos antibióticos de beta-lac-  
tama afines, y que por sí mismos son fisiológicamente  
activos.

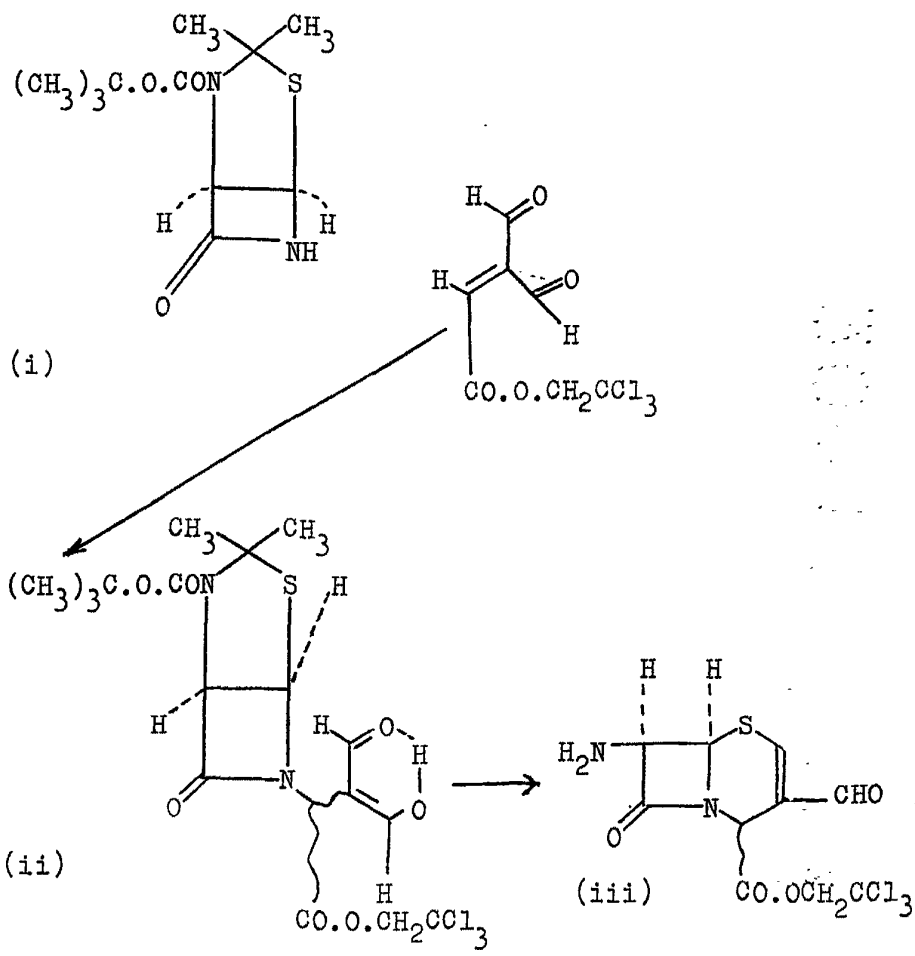
10 La primera síntesis total de un antibió-  
tico de cefalosporina fue lograda por R.B. Woodward  
(J. A. C. S. 1966, 88 (4), 852) partiendo de L-(+)-  
-cisteína y pasando por aproximadamente ocho etapas  
de síntesis para formar una beta-lactama (i), que lue-  
go era convertida en un cefem (iii) por la siguiente  
sucesión de reacción:



419270



5  
10  
15  
20



El compuesto (i) constituye por lo tanto un valioso compuesto intermedio en la preparación de cefalosporinas y otros antibióticos de beta-lactama; por reacción con un reactivo de aldehído análogo es también posible convertirlo (i) en una penicilina

419270



5 y se apreciará que de esta manera se pueden producir penicilinas que tienen sustituciones variables en el anillo de cinco miembros. Similarmente, reemplazando el reactivo de 3,3-diformilacrilato de 2,2,2-tricloroetilo por compuestos alternativos apropiadamente sustituidos, se pueden preparar una serie de análogos de cefalosporina.

10 R.B. Woodward partió de L(+)-cisteína con el fin de lograr una síntesis total. Sin embargo, este material es relativamente costoso e, incluso todavía más importante, su conversión en una beta-lactama con la configuración estereoquímica requerida requiere un control extremadamente cuidadoso de las condiciones estereoquímicas en diversos puntos. Se ha encontrado ahora que se pueden producir compuestos intermedios estrechamente similares al compuesto (i) de Woodward a partir de penicilinas; esta conversión se desarrolla con más facilidad y en menos etapas que la producción de (i) a partir de L(+)-cisteína y tiene el mérito de partir de una beta-lactama con la configuración estérica requerida. Además, las penicilinas, particularmente las penicilinas G y V, son generalmente más baratas de producir, por ejemplo por fermentación, que la L-(+)-cisteína.

25 La nueva síntesis de la firma solicitan-

22-11-73



te está basada en el descubrimiento de que la reacción de un penicilin-sulfóxido con un compuesto de fósforo trivalente da como resultado el desdoblamiento o rotura del enlace 1,2 con suficiente captura del átomo de azufre por el grupo carbonilo del grupo 6-acilamido para formar una tiazolina. Sin embargo, este desdoblamiento deja sobre el átomo de nitrógeno en el anillo de beta-lactama el resto del anillo tiazolidina de la penicilina original, y con el fin de obtener compuestos intermedios muy análogos al compuesto (i) de Woodward que permitan una N-funcionalización adicional y subsiguiente formación de otro anillo más, este resto debe ser eliminado. Dicho desdoblamiento, aplicado a un 1-óxido de éster de ácido penicilánico, ha sido descrito anteriormente y la solicitud de patente española 393.798 de la firma solicitante describe la eliminación de la cadena lateral unida al átomo de N, residual mediante un método oxidativo.

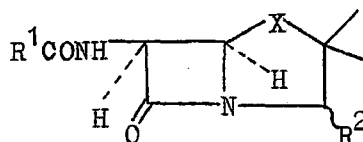
Se ha encontrado ahora que los penicilín-1-óxidos que llevan en la posición 3 un grupo hidroxilo o amino, al realizarse el desdoblamiento con un compuesto de fósforo trivalente, eliminan espontáneamente la cadena lateral unida al átomo de nitrógeno. Además, si el grupo hidroxilo o amino está en la forma protegida, es decir en la forma de un derivado que puede

419270



de ser convertido selectivamente en un grupo hidroxilo o amino, la cadena lateral unida al átomo de nitrógeno en la beta-lactama, aunque no sea eliminada espontáneamente, puede ser eliminada con facilidad por sub-  
 5 siguiente separación de los grupos protegidos. Por el término grupos "hidroxilo y amino protegidos" se entienden grupos que pueden ser convertidos con facilidad en grupos hidroxilo o amino libres, por ejemplo por hidrólisis, reducción o hidrogenólisis.

10 Penicilin-1-óxidos que tienen dichas agrupaciones en la posición 3 son, por lo tanto, varios compuestos intermedios en la conversión de penicilinas en nuevas estructuras de anillo, y de acuerdo con el presente invento se crean compuesto de la  
 15 fórmula



I

20

en que  $R^1CO$  representa un grupo acilo que tiene 1 a 21 átomos de carbono, por ejemplo uno de los muchos  
 25 grupos acilo que aparecen en las agrupaciones 6-acila



mido de penicilinas conocidas,  $R^2$  representa un grupo hidroxilo o amino o un grupo hidroxilo o amino protegido, y X representa SO en la configuración alfa o beta. El grupo  $R^2$  puede estar en la configuración alfa o en la configuración beta, pero se prefiere la configuración alfa.

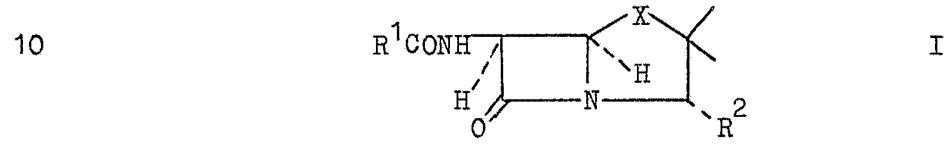
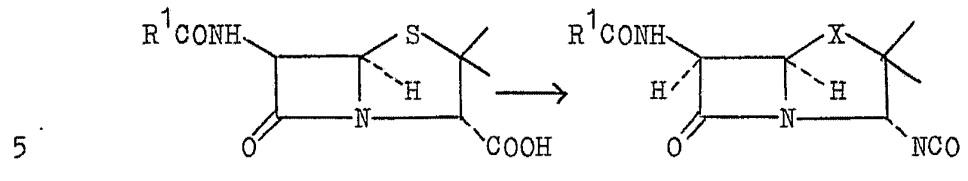
I. Además de su utilización como compuestos intermedios tal como se describe a continuación, los compuestos de fórmula I, tal como se describen anteriormente, exhiben actividad contra parásitos, por ejemplo lombrices y, en particular, el compuesto 1S, 3S, 5R, 6R-2,2-dimetil-3csi-hidroxi-6-fenilacetilamidopenam-1-óxido ha mostrado actividad contra Nippostrongylus muris y Ascaridia galli.

Los nuevos compuestos de fórmula I en los que  $R^1$ ,  $R^2$  y X tienen los significados anteriores pueden ser convertidos en un compuesto intermedio reactivo análogo al compuesto (i) anterior por la sucesión de reacciones que se muestran en el siguiente esquema de reacción, que muestra también la preparación de los compuestos de fórmula I.

25

22-11-73

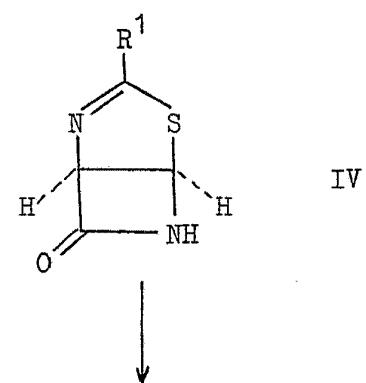
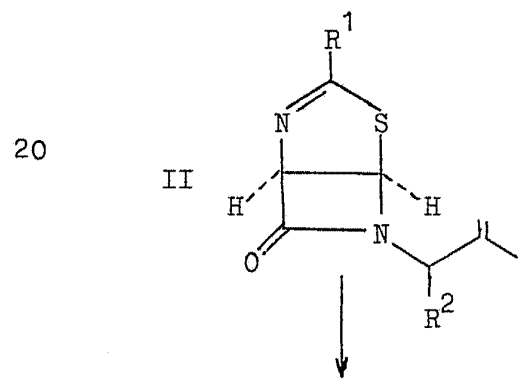
419270



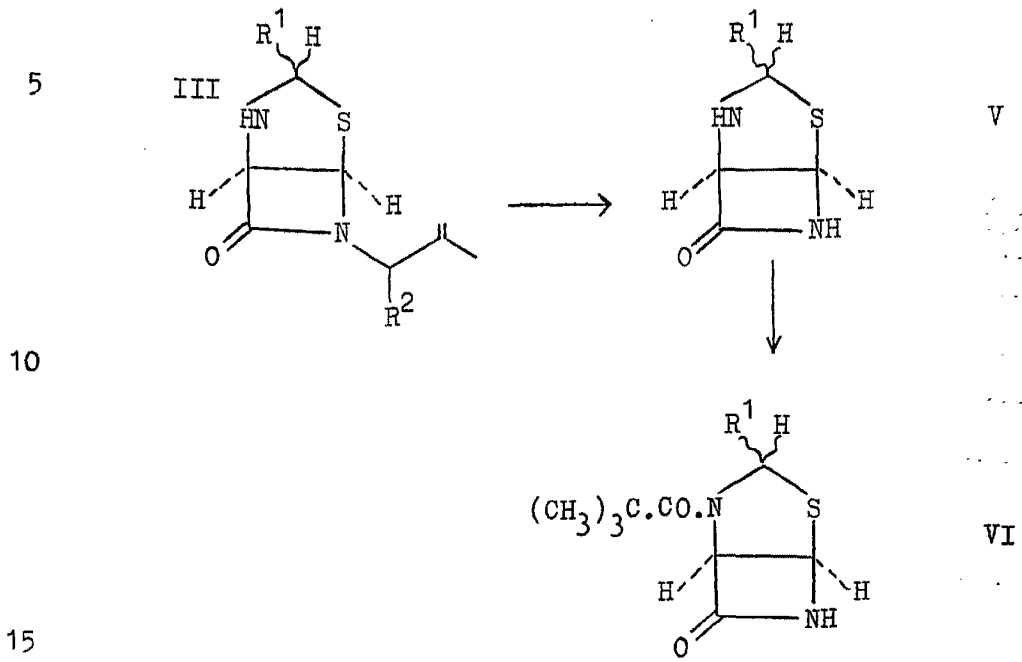
15

X = SO  
R<sup>2</sup> = hidroxí  
bloqueado  
o amino  
bloqueado

X = SO  
R<sup>2</sup> = OH ó NH<sub>2</sub>



25



20

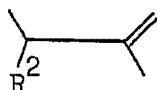
25

En el esquema de reacción anterior, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen los significados anteriores y X es un átomo de S o un grupo So en la configuración alfa o beta. El compuesto de fórmula I puede ser convertido en una tiazolina de fórmula II ó IV por reacción con un compuesto de fósforo trivalente. La tiazolina IV puede ser reducida a la tiazolidina V, por ejemplo utilizando

419270



licitud de patente española número 393.801 de la firma solicitante. La tiazolina II puede ser convertida en la tiazolina IV por eliminación de la cadena



tal como se describe a continuación, o

puede ser reducida a una tiazolidina III antes de la eliminación de la cadena lateral para rendir la deseada tiazolidina V. Luego, esta última puede ser protegida en el átomo de N, por ejemplo con la agrupación

10 ter-butoxi-carbonilo utilizada por Woodward para rendir un compuesto análogo al compuesto de (i) de Woodward muy similar (en que  $R^2$  tiene los significados anteriores) que difiere de él sólo con respecto a los grupos gem-dimetilo, y que puede ser hecho reaccionar con reactivos del tipo de 3,3-diformilacrilato

15 de 2,2,2-tricloroetilo, para proporcionar compuestos de anillo de cefalosporina (iii) idénticos a los de Woodward.

Sin embargo, se deberá hacer observar

20 que el presente método tiene la virtud de que puede partir de materiales muy fácilmente disponibles, a saber penicilinas producidas por fermentación, y que se conserva a todo lo largo de la síntesis la configuración estérica del anillo de beta-lactama. En algunos métodos semisintéticos que han sido propuestos

25

419270



para convertir penicilinas naturales en nuevos compues  
tos análogos tanto de la serie de la penicilina como  
de la cefalosporina, ha sido necesario eliminar el gru  
po acilo en la cadena 6-acilamido; sin embargo, di-  
5 chos métodos son bastante complicados en algunos ca-  
sos. Una ventaja de la presente nueva síntesis de la  
firma solicitante es la de que este grupo acilo es eli  
minado en el curso de ciclización sin recurrir a es-  
tos métodos anteriores.

10 Con el fin de convertir el compuesto de  
fórmula (iii) de Woodward en un antibiótico activo,  
éste puede ser sometido a acilación del grupo 7-amino,  
por ejemplo utilizando un halogenuro de acilo, con lo  
cual se puede introducir un margen muy amplio de sus-  
15 tituyentes 7-acilamido, por ejemplo grupos fenilo, fe  
noxi o tienil-acetamido. El grupo 4-carboxilo esterifi-  
cado puede ser desestirificado, por ejemplo por hi-  
drólisis. Cefemos que tienen un grupo 3-formilo mues-  
tran actividad antibiótica; pueden ser convertidos  
20 también en un amplio margen de antibióticos de cefem  
activos, por ejemplo por reducción del grupo formilo  
en CH<sub>2</sub>OH o por reacciones del tipo de Wittig para pro  
porcionar 3-vinil-cefemos. Durante tales conversiones  
es deseable convertir compuestos  $\Delta^2$  en sus isómeros  
25  $\Delta^3$ .

22-11-73

419270



En el desdoblamiento de un compuesto de fórmula I en que X es SO para formar una tiazolina de fórmula II ó IV, el reactivo de fósforo trivalente puede ser representado, por ejemplo, como  $PR^5R^6R^7$  en que  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes, son grupos hidrocarbilo, hidrocarbiloxi o hidrocarbilamino, por ejemplo grupos alcohilo, alcoxi o dialcohilamino, que tienen preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, ter-butilo, metoxi o etoxi; grupos aralcohilo, aralcoxi o diaralcohilamino, preferiblemente grupos monocíclicos con 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohólica, tales como grupos bencilo, fenetilo, benciloxi o fenetoxi; o grupos aromáticos, preferiblemente grupos monocíclicos, tales como grupos fenilo, tolilo, fenoxi o tolioxi, o grupos diarilamino; o  $R^5$  y  $R^6$  conjuntamente con el átomo de fósforo pueden formar un anillo; y  $R^7$  es otro grupo, tal como se define para  $R^5$  y  $R^6$  o un grupo hidroxilo. Reactivos particulares de este tipo son los fosfitos de di- y tri-alcohilo, preferiblemente los últimos, y las fosfinas tri-sustituídas; los fosfitos de trimetilo y de trietilo son reactivos particularmente convenientes.

El compuesto de fósforo es hecho reaccionar preferiblemente en un disolvente inerte tal co

419270



5 mo un éter, por ejemplo un acetato de alcohol inferior, por ejemplo acetato de etilo, o un disolvente hidrocarbonado aromático, por ejemplo benceno o tolueno. Se pueden lograr rendimientos mejorados incluyendo un carbonato de metal alcalino-térreo en el medio de reacción, por ejemplo carbonato de calcio.

10 Además de las conversiones de los compuestos de fórmulas II y IV que se muestran arriba, éstos pueden ser convertidos también en otros compuestos intermedios útiles capaces de ciclización para formar penamos, cefamos y cefemos. Las solicitudes de patentes españolas números 393.802, 393.803 y 393.804 de la firma solicitante muestran tales conversiones y nuevos compuestos de anillo bicíclicos obtenidos de este modo, que tienen actividad antibiótica.

15 Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados a partir de correspondientes penicilinas que tienen un grupo 3-isocianato, las cuales a su vez pueden ser preparadas con facilidad a partir de ácidos penicilánicos por cualquiera de los métodos para convertir un grupo carboxilo en un grupo isocianato. El isocianato puede ser hecho reaccionar con un ácido acuoso para rendir una 3-hidroxi-penicilina que lleva una agrupación de uretano en la posición 3; si se de-

419270



1973

5 sea los compuestos 3-hidroxi pueden ser protegidos sub  
siguientemente por reacción con reactivos de esterifi-  
cación o eterificación apropiados; los uretanos, si se  
desea, pueden ser convertidos en las correspondientes  
aminas libres por separación de la porción de carboxi-  
lo esterificado del mismo, lo que da como resultado  
una descarboxilación espontánea; el compuesto 3-amini-  
co puede ser convertido, si se desea, en otro derivado  
protegido, por ejemplo por acilación.

10 La conversión del ácido penicilánico VI  
o de su sulfóxido en el correspondiente isocianato VII  
se efectúa preferiblemente por conversión preliminar  
en un anhídrido mixto. Tales anhídridos mixtos y su  
preparación están descritos en la patente belga núme-  
ro 750.558 de la firma solicitante.

15 Se prefiere el método de Curtius de for-  
mación de isocianato, es decir la conversión en una  
azida de ácido seguida por transposición. La azida  
puede ser formada simplemente por reacción del anhí-  
drido con una sal de azida, por ejemplo una azida de  
20 metal alcalino, por ejemplo azida de sodio o potasio,  
o una azida de amonio cuaternario, convenientemente  
en un medio acuoso, siendo mantenida ventajosamente  
la temperatura por debajo de 0°C, preferiblemente por  
debajo de -10°C. La azida puede ser aislada para eli-



419270

minar impurezas o puede ser sometida a transposición "in situ".

La transposición de Curtius puede ser efectuada bajo condiciones neutras o básicas, por ejemplo por suave calentamiento, o puede tener lugar espontáneamente, y para formar el compuesto 3-hidroxílico, el isocianato así formado puede ser luego hidrolizado bajo condiciones ácidas. Se prefiere, sin embargo, descomponer el isocianato rápidamente para evitar reacciones secundarias, y por lo tanto la azida es hecha reaccionar preferiblemente en un medio ácido acuoso directamente para formar el compuesto 3-hidroxílico, por ejemplo por tratamiento con un ácido acuoso, por ejemplo un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o, preferiblemente, ácido sulfúrico, convenientemente en un disolvente de éter cíclico tal como dioxano o tetrahidrofurano, o un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo.

Para la formación de un uretano, el isocianato es formado preferiblemente en presencia de un alcohol o fenol apropiado de manera que la reacción deseada tiene lugar de modo inmediato y se evitan reacciones secundarias. El agua deberá estar ausente para evitar formación de ureidos o de carbinolaminas. Puede estar presente un disolvente inerte, por ejem-



419270



re que  $R^2$  sea un grupo acilamido, al compuesto amínico puede ser acilado, por ejemplo acetilado, utilizando métodos convencionales.

5 Tal como se indica arriba, el átomo de S de la penicilina debe ser oxidado a sulfóxido bien sea antes de una cualquiera de las conversiones arriba descritas bien sea subsiguientemente, por ejemplo después de formación de anhídrido mixto o después de introducción de  $R^2$ . Los sulfóxidos pueden ser de la configuración alfa o beta, o una mezcla de éstas puede ser apropiada.

15 La oxidación puede efectuarse tal como se describe por Chow, Hall y Hoover (J. Org., Chem. 1962, 27, 1381) utilizando per-ácidos tales como ácido peracético, ácido monoperoftálico, ácido meta-cloroperbenzoico o ácido meta-per-yódico. Está presente preferiblemente al menos un átomo de oxígeno activo por átomo de azufre de tiazolidina, pero un exceso de agente oxidante puede producir el 1,1-dióxido indeseable. Otros agentes oxidantes apropiados incluyen hipoclorito de ter-butilo, fenilyododocloruro, cloro o bromo moleculares o N-clorosuccinimida, siendo utilizados estos reactivos preferiblemente en presencia de una base débil, por ejemplo piridina; deberá estar presente agua en el medio, o los productos iniciales

419270



deberán ser tratados subsiguientemente con agua. Disolventes para la oxidación incluyen, por ejemplo, disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y dioxano, disolventes hidrocarbonados tales como benceno y tolueno; y disolventes hidrocarbonados halogenados tales como cloroformo o cloruro de metileno.

En general, las siguientes clases principales son especialmente apropiadas para el grupo acilo  $R^1CO$ :

- (i)  $R^u C_n H_{2n} - CO$  en que  $R^u$  es un grupo arilo (carbocíclico o heterocíclico, cicloalcohilo, arilo sustituido cicloalcohilo sustituido, ciclohexadienilo o un grupo heterocíclico no aromático o mesoiónico, y  $n$  es un número entero de 1 a 4. Ejemplos de este grupo incluyen fenilacetilo; fenilacetilo sustituido, por ejemplo fluorofenilacetilo, nitrofenilacetilo, aminofenilacetilo, acetoxifenilacetilo, metoxifenil acetilo, metilfenilacetilo, o hidroxifenilacetilo; N,N-bis-(2-cloroetil)-aminofenilpropionilo; tienil-2-acetilo y tienil-3-acetilo; 4-isoxazolilo y 4-isoxazolilacetilo sustituido; piridilacetilo; tetrazolilacetilo o un grupo sidnonacetilo. El grupo 4-isoxazolilo sustituido puede ser un grupo 3-aril-5-metil-ixoxazol-4-ilo, siendo el grupo arilo por ejemplo un grupo fenilo o halofenilo, por ejemplo clorofenilo o bromofe-



nilo. Un grupo acilo de este tipo es 3-orto-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-acetilo.

(ii)  $C_nH_{2n+1}CO-$  en que  $n$  es un número entero de 1 a 7. El grupo alcoholilo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede ser interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre o puede estar sustituido por ejemplo por un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo hidroxilo o un grupo carboxicarbonilo ( $-CO.COOH$ ). Ejemplos de tales grupos incluyen cianoacetilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, cloroacetilo, tricloroacetilo y butiltioacetilo.

(iii)  $C_nH_{2n-1}CO-$  en que  $n$  es un número entero de 2 a 7. El grupo alquenoilo puede ser de cadena recta o ramificada y, si se desea, puede estar interrumpido por un átomo de oxígeno o de azufre. Un ejemplo de dicho grupo es aliltioacetilo.

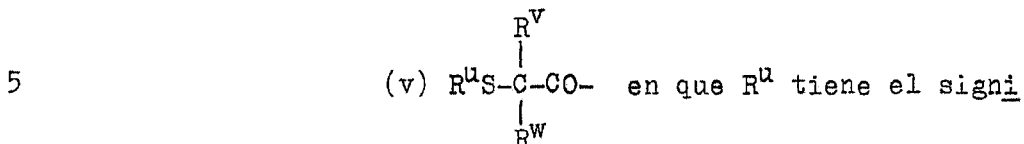
(iv)  $R^u \begin{array}{c} R^v \\ | \\ OC-CO- \\ | \\ R^w \end{array}$  en que  $R^u$  tiene el sig-

nificado definido en (i) y además puede ser bencilo, y  $R^v$  y  $R^w$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno, fenilo, bencilo, fenetilo o alcoholilo inferior. Ejemplos de dichos grupos incluyen fenoxiacetilo, 2-fenoxi-2-fenilacetilo, 2-fenoxi-

419270



propionilo, 2-fenoxibutirilo, 2-metil-2-fenoxipropionilo, para-cresoxiacetilo y para-metiltiofenoxiacetilo.



ficado definido en (i) y, además, puede ser bencilo y  $R^V$  y  $R^W$  tienen los significados definidos en (iv).

Ejemplos de dichos grupos incluyen S-feniltioacetilo, S-clorofeniltioacetilo, S-fluorofeniltioacetilo, piri-  
10 diltioacetilo y S-benciltioacetilo.

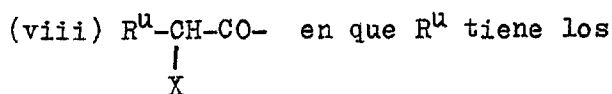
(vi)  $R^U Z (CH_2)_m CO -$  en que  $R^U$  tiene los significados definidos en (i) y, además, puede ser bencilo, Z es un átomo de oxígeno o de azufre y  $m$  es un número entero de 2 a 5. Un ejemplo de dicho grupo es S-benciltiopropionilo.

(vii)  $R^U CO -$  en que  $R^U$  tiene los significados definidos en (i). Ejemplos de dichos grupos incluyen benzoílo sustituido (por ejemplo aminobenzoílo), 4-isoxazolil-carbonilo y 4-isoxazolil-carbonilo sustituido, ciclopentanocarbonilo, sidnoncarbonilo, naftoílo y naftoílo sustituido (por ejemplo 2-etoxinaftoílo), quinoxalinilcarbonilo y quinoxalinilcarbonilo sustituido (por ejemplo 3-carboxi-2-quinoxalinilcarbonilo). Otros sustituyentes posibles para el grupo

419270



benzoílo incluyen alcoholo, alcoxi, fenilo, fenilo  
sustituído por carboxi, alcoholamido, cicloalcoholamido,  
alilamido, fenilalcohol (inferior)-amido, morfolinocarbo-  
5 bonilo, tetrahidropiridino, furfurilamido o N-alcohol  
-N-anilino, o sus derivados, y dichos sustituyentes  
pueden estar en las posiciones 2- ó 2 y 6-. Ejemplos  
de dichos grupos benzoílo sustituidos son 2,6-dimetil-  
xibenzoílo, 2-metilamidobenzoílo y 2-carboxibenzoílo.  
10 Cuando el grupo R<sup>u</sup> representa un grupo 4-isoxazolilo  
sustituído, los sustituyentes pueden ser tal como se  
indica arriba en (i). Ejemplos de dichos grupos 4-iso-  
xazolilo son 3-fenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo,  
3-orto-clorofenil-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo y  
15 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-isoxazol-4-il-carbonilo.



significados definidos en (i) y X es amino, amino sus-  
tituído (por ejemplo acilamido o un grupo obtenido ha-  
20 ciendo reaccionar el grupo alfa-aminoacilamido de la  
cadena lateral en posición 6 con un aldehído o cetona,  
por ejemplo acetona, metiletileetona o acetoacetato de  
etilo), hidroxí, carboxi, carboxi esterificado, tria-  
zolilo, tetrazolilo, ciano, halógeno, aciloxi (por  
25 ejemplo formiloxi o alcanoiloxi inferior) o grupos hi



419270

30



po de este tipo es el grupo para-aminofenilacetilo. Otros grupos acilo de este tipo incluyen aquellos por ejemplo delta-aminoadipilo, que están derivados de aminoácidos que aparecen en la naturaleza y sus derivados, por ejemplo N-benzoil-delta-aminodipóilo o N-cloroacetil-delta-aminodipóilo.

El grupo  $R^2$  es un grupo hidroxilo o amino o un grupo hidroxilo o amino protegido, es decir un grupo que puede ser convertido en hidroxilo o amino sin degradación indeseable de otras partes de la molécula, por ejemplo por hidrólisis ácida o básica suave, por hidrólisis enzimática por reducción o por hidrogenólisis. Grupos hidroxilo protegidos apropiados incluyen, por ejemplo, grupos éter y éster fácilmente separados tales como los grupos tetrahidropirani-  
lóxi ó 4-metoxi-tetrahidropirani-  
lóxi y di-(2-cloroetoxi)-  
-metoxi que pueden ser eliminados por hidrólisis ácida suave; y los grupos difenil-metoxi que pueden ser eliminados con facilidad por hidrogenólisis; y los grupos carbobenzoxi y trifluoroacetoxi que pueden ser eliminados con facilidad por hidrólisis. En alguno de estos casos, por ejemplo con el grupo tetrahidropirani-  
lóxi, puede ser introducido un centro asimétrico adicional. Sin embargo, el grupo 4-metoxi-tetrahidropirani-  
lóxi impide la introducción de dicho centro asimé-

419270



trico.

Grupos amino protegidos apropiados incluyen, en particular, grupos uretano, es decir grupos carboxilamino esterificados. Tal como se indica arriba, los uretanos pueden ser preparados a partir de los correspondientes 3-isocianatos y representan compuestos intermedios claves para preparar los compuestos amínicos libres y otros derivados protegidos de los mismos tales como acilatos. El grupo esterificador en los uretanos puede ser, por ejemplo, cualquier resto alcohólico que pueda ser separado con facilidad del uretano, por ejemplo por hidrólisis ácida o básica suave, por hidrólisis enzimática, por reducción o por hidrogenólisis. Dichas agrupaciones incluyen, por ejemplo, grupos 2-halo-alcoholo inferior que preferiblemente llevan más de un átomo de halógeno, por ejemplo un grupo 2,2,2-tricloroetilo ó 2,2,2-tricloro-1-metiletilo o un grupo 2,2,2-tribromoetilo; o un grupo 2-bromoetilo o 2-yodoetilo. En general, los átomos hal son preferiblemente cloro. Estos grupos haloalcoxi pueden ser eliminados con facilidad por tratamiento con un agente reductor químico bajo condiciones suaves, generalmente a la temperatura ambiente o con enfriamiento. Dichos agentes son principalmente hidrógeno nascente tal como se obtiene, por ejemplo,

419270



5 por la reacción de un metal, una aleación metálica o una amalgama metálica con un dador de hidrógeno; se pueden utilizar, por ejemplo, zinc, una aleación de zinc, por ejemplo zinc-cobre o amalgama de zinc, en presencia de un ácido tal como un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo un ácido alcano inferior-carboxílico tal como ácido fórmico o, más preferiblemente, un ácido acético, o un alcohol, tal como un alcohol inferior, por ejemplo metanol o etanol, o una amalgama de metal alcalino, tal como amalgama de sodio o de potasio, o amalgama de aluminio en presencia de un disolvente que contiene agua, tal como éter o un alcohol inferior. Se puede utilizar también zinc en disolventes apróticos tales como piridina y dimetilformamida. Este convierte el haloéster en una sal compleja de zinc del correspondiente ácido. El ácido puede ser generado luego por la acción de disolventes apróticos, tales como agua, preferiblemente en condiciones ácidas. Similarmente, el grupo haloalcosi puede ser separado por tratamiento con una sal metálica que tenga un elevado potencial Redox, tal como un compuesto de cromo divalente, por ejemplo cloruro o acetato cromoso, preferiblemente en un medio acuoso que contiene un disolvente orgánico miscible con agua tal como un alcohol inferior, un ácido alcancarboxílico inferior

10

15

20

25



419270

o un éster, por ejemplo metanol, etanol, ácido acético, tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter. R<sup>2</sup> puede ser también un grupo arilmetilamino, en cuyo caso la eliminación puede efectuarse por hidrogenólisis, por ejemplo utilizando un catalizador de platino o de paladio.

Además de los compuestos de fórmula I tal como se definen arriba, las azidas de la fórmula en que R<sup>1</sup> tiene el significado anterior, son también nuevas y constituyen una característica adicional del invento.

Otros nuevos compuestos incluyen las tiazolinas de fórmula II en que R es diferente de hidrógeno y R<sup>1</sup> tiene los significados anteriores.

Para la mejor comprensión del invento, se dan los siguientes Ejemplos sólo a título de ilustración.

Ejemplo 1

3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1(R),5(R)-biciclo [3,2,0]-hept 3-eno.

(a) Una solución de 2,2-dimetil-3csi-hidroxi-6beta-fenil-acetamidopenam, 1beta-óxido (20,8

419270



g, 64,5 milimoles) en 2,3-dihidropirano recientemente  
destilado fue calentada a reflujo durante 6 horas y  
luego el disolvente fue eliminado bajo presión redu-  
cida para proporcionar una espuma amarilla (véase Ejem-  
5 plo 3). Una solución de la espuma en acetato de etilo  
(300 ml) que contenía fosfito de trimetilo (11,1 ml,  
94 milimoles) y carbonato de calcio (8 g) fue calen-  
tada a reflujo durante 24 horas. La suspensión fue fil-  
trada y evaporada hasta sequedad bajo presión reduci-  
10 da para formar una goma. Una solución de esta goma en  
benceno (400 ml) fue agitada vigorosamente con una  
mezcla de ácido trifluoroacético (40 ml) y agua (15  
ml) durante 5 minutos, después de lo cual fue vertida  
en una mezcla vigorosamente agitada de hielo y bicar-  
15 bonato de sodio acuoso (100 ml). La capa orgánica fue  
separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de  
etilo (2 x 100 ml). Los extractos reunidos fueron se-  
cados y evaporados bajo presión reducida. La goma re-  
sultante fue cromatografiada sobre gel de sílice Merck  
20 de 0,05 a 0,2 mm (10 x 7 cm) con benceno: acetato de  
etilo = 3:1 en calidad de disolvente. Las fracciones  
que contenían el producto principal fueron reunidas y  
evaporadas. La espuma blanca fue disuelta en éter. El  
compuesto del título se separó en forma de prismas in-  
25 coloros (4,93 g, 35%), p. de f. 182 a 184°C (con des-

22-11-73



419270

composición),  $[\alpha]_D^{27} + 83^\circ$  (c 1, en tetrahidrofurano),  
 $\lambda_{\max}$  (en etanol), 243 nm. ( $\epsilon$  1920),  $\nu_{\max}$  (Nujol)  
3190 (NH), 1735 y 1710  $\text{cm}^{-1}$  (beta-lactama), RMN (100  
5 MHz,  $d_6$ -DMSO,  $\tau$ ) 1,10 (NH), 2,73 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,06 (1-pro-  
tón multiplete,  $\text{H}_5$ ), 4,45 (doblete,  $J = 4$  Hz,  $\text{H}_1$ ), 6,10  
( $\text{PhCH}_2$ ) (Encontrado: C, 60,5; H 4,5; N 13,1; S, 14,5.  
 $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$  requiere C, 60,5; H, 4,6; N, 12,8; S 14,4%).

(b) Una solución de 2,2-dimetil-3csi-hi-  
droxi-6beta-fenilacetamidopenam, 1beta-óxido (5 g, 15,5  
10 milimoles) en acetato de etilo seco (200 ml) que con-  
tenía fosfito de trimetilo (2,9 ml, 24,6 milimoles) y  
carbonato de calcio (1 g) fue calentada a reflujo du-  
rante 18 horas. La cromatografía en capa delgada (gel  
de sílice Merck F<sub>254</sub>, benceno:acetato de etilo = 2:1)  
15 rindió el compuesto del título (0,567 g., 17%) que  
cristalizó en forma de prismas incoloros en éter, cu-  
ya estructura fue confirmada por evidencia de RMN y de  
IR.

20 Ejemplo 2

3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1R,  
5R-biciclo[3,2,0]-hept-3-enil-bis(-cloroetoxi)-  
-metoxi- isopropenil-metano.

25

22-11-73

- 28 -

419270

30



Una solución de 3esi-di(2'-cloroetoxi)7 metoxi-2,2-dimetil-6betafenilacetamidopenam, 1beta-óxi do (0,53 g, 1,07 milimoles) en acetato de etilo (10 ml) fué calentada a reflujo con fosfito de trimetilo (0,16 ml, 1,4 milimoles) y carbonato de calcio finamen

5 te dividido (Calofort U) (50 mg) durante 16 horas. El Calofort U fué eliminado por filtración y el filtrado fue evaporado a presión reducida para proporcionar una goma de color pardo que fué cromatografiada sobre gel

10 de sílice Merck 0,05-0,2 mm (2 x 6 cm) con benceno : acetato de etilo = 5:1 en calidad de disolvente. Las fracciones que contenían el producto requerido fueron reunidas y evaporadas para proporcionar el 3-bencil-  
-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1/R/, 5/R/-biciclo [3,2,0]-  
-hept-3-enil/-bis(2-cloroetoxi)metoxi/-isopropenil/-

15 metano (0,38 g, 78%) en forma de una goma de color ama rillo pálido,  $\lambda_{\max}$  244 nm  $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$  1700; RMN (en  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\tau$ ) 2,76 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 4,12 y 4,43 (5-H y 6-H, cuar tete  $J = 4,5$  Hz), 4,54 ( $\text{N}^{\text{H}}$   $\lambda$ ), 4,60 ( $\text{OCH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2$   
20  $\text{Cl})_2$ ), 4,76 y 5,04 (2 singuletes anchos,  $\text{CH}_2$ ) 6,12 a 6,47 (8-protón multiplete ( $(\text{OCH}_2\text{CH}_2 \text{Cl})_2$ ), 6,18 ( $\text{PhCH}_2$ ), y 8,42 ( $\text{CH}_3$ ).

### Ejemplo 3

25

22-11-73

- 29 -

419270



3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1[R],  
5[R]-biciclo[3,2,0]-hept-3-eno.

5 3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1[R],  
5 5[R]-biciclo[3,2,0]-hept-3-enil]-bis(2-cloroetoxi)-  
metoxi]-isopropenil]metano (0,38 g, 0,83 milimoles)  
fue agitada con ácido acético al 80% (10 ml) durante  
3 horas, con lo que la cromatografía en capa delgada  
mostró que la reacción estaba completa. La solución  
10 resultante fue vertida en bicarbonato de sodio acuoso  
saturado en exceso y fue extraída en acetato de etilo  
(350 ml). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas  
con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml)  
fueron secadas y evaporadas bajo presión reducida para  
15 proporcionar una goma. La goma fue cromatografiada so-  
bre gel de sílice Merck 0,05 - 0,2 mm (2 x 10 cm) con  
benceno: acetato de etilo = 4:1 en calidad de disol-  
vente. Las fracciones que contenían el producto requere-  
20 do fueron combinadas y evaporadas para proporcionar  
un sólido cristalino que era 3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-  
-2-tia-1 [R]-5 [R]-biciclo[3,2,0]hept-3-eno (0,11  
g, 60%). Los espectros de RMN e IR estaban de acuer-  
do con el producto del ejemplo 1(b).

25

Ejemplo 4

419270



N-2,2,2-tricloroetoxicarbonil-alfa-iso-  
propenil-alfa-(3<sup>1</sup>-bencil-4<sup>1</sup>, 7<sup>1</sup>-diaz-6<sup>1</sup>-oxo-2<sup>1</sup>-tia-  
-1<sup>1</sup>(R,5<sup>1</sup>(R)-biciclo/3<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,0<sup>1</sup>7-hept-3-en-7<sup>1</sup>-il)-metil-  
amina.

5

Una solución de la mezcla de 2,2-dimetil-6beta-fenilacetamido-3alfa-(N-2<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>-tricloroetoxicarbonilamino)penam-1alfa-óxido y 1-beta-óxido (aproximadamente 1:1) (1 g, 2,02 moles) (véase Ejemplo 9) en acetato de etilo anhidro (10 ml) que contenía fosfito de trimetilo (0,375 ml, 1,5 equivalentes) fue calentada a reflujo durante 36 horas. El disolvente fue eliminado bajo presión reducida para dar un sólido. La cromatografía en capa delgada indicó un nuevo producto ( $R_f$  0,54) que fue aislado por cromatografía sobre gel de sílice Merck de 0,05-0,2 mm (10 g) con benceno: acetato de etilo = 2:1, como disolvente. El compuesto del título cristalizó en éter (0,25 g, 27%), p. de f. 141 a 142°C,  $[\alpha]_D^{22} = -81,5$  (c 1, en tetrahidrofurano),  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3440 (NH), 1760 (beta-lactama), 1745 ( $\text{NHCO}_2\text{R}$ ), 1610 (C=N) y 910  $\text{cm}^{-1}$  (C=CH<sub>2</sub>) RMN (en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ ), 2,7 (Ph), 4,1 (5-H y NH, multiplete), 4,45 (1-H y  $\text{CH-NCO}_2\text{R}$ , multiplete), 4,90 (=CH<sub>2</sub>), 5,22 (-CH<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>) 6,1 (CH<sub>2</sub>Ph) y 8,3 (CH<sub>3</sub>). (Encontrado: C, 46,8; H, 4,1; Cl, 22,7; N, 9,2; S, 6,2.

20

25

22-11-73

419270<sup>30</sup>



$C_{18}H_{18}Cl_3N_3O_3S$  requiere C 46,8; H, 3,9; Cl, 23,0; N, 9,1; S, 6,9%).

Ejemplo 5

5

3-bencil-4,7-diaza-6-oxo-2-tia-1(R),5(R)-bicyclo[3,2,0]hept-3-eno.

10

15

20

25

Una solución de N-2,2,2-tricloroetoxi-carbonil-alfa-isopropenil-alfa-(3<sup>1</sup>-bencil-4<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-diaza-6<sup>1</sup>-oxo-2<sup>1</sup>-tia-1<sup>1</sup>(R)5<sup>1</sup>(R)-bicyclo[3<sup>1</sup>,2<sup>1</sup>,0<sup>7</sup>-hept-3-en-7-il)metilamina (0,5 g, 1,17 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) que contenía ácido acético glacial (0,2 ml, 3,3 milimoles) fue tratada con polvo de zinc (0,5 g). La mezcla de reacción fue almacenada a 20°C durante 2½ horas. Después de filtración, el filtrado fue evaporado para formar una espuma y fue tratado con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica fue separada, fue lavada nuevamente con agua, fue secada y fue evaporada hasta un pequeño volumen. Por adición de éter cristalizó el compuesto del título (0,175 g, 68%), p. de f. 181 a 183°C. Este material tenía constantes físicas similares a las del producto descrito en el Ejemplo 1a.

Ejemplo 6

(1R,5R)-4,7-diaza-6-oxo-3-fenoximetil-  
-2-tiabiciclo[3,2,0]-hept-3-eno.

5

Una solución de (1S, 3S, 5R, 6R)-2,2-  
 -dimetil-3-hidroxi-6-fenoxiacetamidopenam-1-óxido (0,5  
 g, 1,48 milimoles) en acetato de etilo (15 ml) que  
 contenía fosfito de trimetilo (0,3 ml, 2,5 milimoles)  
 10 fue calentada a reflujo durante 16 horas. El disolven-  
 te en exceso fue eliminado bajo presión reducida para  
 proporcionar un aceite. Este fue cromatografiado sobre  
 gel de sílice (10 g) utilizando benceno: acetato de  
 etilo = 4:1 en calidad de disolvente. El componente  
 15 principal fue aislado ( $R_f$  0,3, benceno: acetato de  
 etilo = 1:1) y cristalizó en forma de prismas incolo-  
 ros en acetato de etilo y se encontró que era el com-  
puesto del título (0,12 g, 34,5%), p. de f. 155 a  
 157°C  $[\alpha]_D^{22} + 107^\circ$  ( $c$  1, en tetrahidrofurano),  $\nu_{\text{máx}}$   
 20 (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3386 (NH), 1780 (beta-lactama) 1619 (C=N)  
 y  $750 \text{ cm}^{-1}$  (Ph), RMN (60MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ ) 1,68 (NH), 2,5  
 a 3,2 (Ph), 3,95 (multiplete 5-H), 4,49 (doblete  $J=5\text{Hz}$ ,  
 1-H), y 5,05 (O  $\text{CH}_2$  Ph). (Encontrado: C, 56,6; H, 11,7;  
 S, 13,2;  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$  requiere C, 56,4; H, 4,3; N, 12,0;  
 25 S, 13,7%).

419270



Ejemplo 7

5 (1'R, 1R, 5R)-7/1'-(1'-2'',2'',2''-tri-  
cloroetoxicarbonilamino-2'-metilenpropil)/-4,7-diaza-  
-6-oxo-3-fenoxi-metil-2-tiabiciclo[3,2,0]-hept-3-eno.

10 Una solución de (3R,5R,6R)-2,2-dimetil-  
-6-fenoxiacetamido-3-(N-2',2',2'-tricloroetoxicarbo-  
nilamino)penam (1,23 g, 2,48 moles) en tetrahidrofura  
no anhidro (12,5 ml) a 0°C fue tratada con ácido pera  
cético al 37% (1,5 ml, 3 equivalentes) en ácido acéti  
co. La mezcla de reacción fue dejada calentarse a 22°C  
durante una hora. Después de evaporación el aceite re  
sultante fue redissuelto en acetato de etilo (50 ml) y  
15 fue lavado con solución de bicarbonato de sodio. El  
secado y la evaporación de la capa orgánica proporció  
naron una mezcla de (3R,5R,6R)-2,2-dimetil-6-fenoxia-  
cetamido-3-(N-2',2',2'-tricloroetoxicarbonilamino)-pe-  
nam-1-óxidos (1,23 g, 96,5%)  $\nu_{\text{máx}}$  (en  $\text{CHBr}_3$ ) 3400  
20 (NH), 1800 (beta-lactama), 1740 y 1510 ( $\text{NCO}_2\text{R}$ ), 1689  
y 1510 (CONH), 1040 (SO), y  $750\text{ cm}^{-1}$ . (Ph), RMN (6-MHz,  
 $\text{CDCl}_3, \tau$ ) 1,69 (NH), 2,4 a 3,2 (multiplete, Ph y NH),  
3,82 y 4,91 (multipletes, J 5 Hz, 6-H y 5-H respecti-  
vamente, isómero 1S), 4,49 y 5,12 (multipletes, J 5  
25 Hz, 6-H y 5-H, respectivamente, isómero 1R), 3,81 y



4,01 (3-H protones), 5,20 ( $\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ), 5,43 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ),  
8,52 y 8,60 (dos grupos metilo, isómero 1R), 8,41 y  
8,71 (dos grupos metilo, isómero 1S).

5 Una solución de los (3R,5R,6R)-2,2-di-  
metil-6-fenoxiacetamido-3-(N-2',2',2'-tricloroetoxi-  
carbonilamino)penam-1-óxidos (1,1 g, 2,14 moles en  
acetato de etilo (12 ml) que contenía fosfito de tri-  
metilo (0,4 ml, 3,2 milimoles) fue calentada a reflú-  
jo durante 16 horas. El disolvente en exceso fue eli-  
10 minado en vacío y el producto bruto fue cromatografía  
do sobre gel de sílice (12 g) con benceno : acetato  
de etilo = 4:1 en calidad de disolvente. El compuesto  
del título se obtuvo luego en forma de una espuma  
(0,425 g, 41,5%),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{CHBr}_3$ ) 3396 (NH), 1767 (beta-  
15 -lactama), 1738 y 1500 ( $\text{NHCO}_2\text{R}$ ), y  $750\text{ cm}^{-1}$  (PH); RMN  
(60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\tau$ ) 2,70 a 3,2 (Ph), 4,00 (multiplete,  
J 4 Hz, 5-H), 4,44 (doblete, J 4 Hz, 1-H), 4,08 y 4,40  
( $-\text{CH} <$  y NH), 4,75 y 4,96 ( $\text{CH}_2\text{OPh}$ , cuartete, J 13 Hz)  
5,04 (=  $\text{CH}_2$ ), 5,22 ( $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ) y 8,21 ( $\text{CH}_3$ ).

20

Ejemplo 8

(1R,5R)-4,7-diaza-6-oxo-3-fenoximetil-  
-2-tiabiciclo[3,2,0]-hept-3-eno.

25

419270



Una solución de (1'R, 1R,5R)-7/7'-(1'-  
-2'',2'',2''-tricloroetoxicarbonilamino-2''-metilen-  
propil)7-4,7diaz-6-oxo-3-fenoximetil-2-tiabiciclo  
[3,2,0]-hept-3-eno (0,3 g, 0,64 milimoles) en tetra-  
5 hidrofurano anhidro (12 ml) que contenía ácido acéti-  
co glacial (0,2 ml, 3,1 milimoles) fue tratada con  
polvo de zinc (0,45 g, 6,9 milimoles) durante 2 1/4  
horas a 22°C. Luego la mezcla de reacción fue filtra-  
da a través de kieselguhr y el filtrado fue evaporado  
10 para formar una goma. El reparto entre acetato de eti-  
lo (70 ml) y solución diluida de bicarbonato de sodio,  
el secado y la evaporación proporcionaron el producto  
bruto. La cromatografía sobre sílice (5g) utilizando  
benceno : acetato de etilo = 4:1 en calidad de disol-  
15 vente proporcionó el compuesto del título en forma de  
cristales blancos (0,09 g, 62%), p. de f. 152 a 153°C.  
Los otros datos físicos se asemejaban a los obtenidos  
en el Ejemplo 6.

Esta solicitud, que corresponde a la  
20 presentada en Gran Bretaña, el 31 de Julio de 1.970,  
bajo el número 37.189/70 Provisional, y el 3 de Noviem-  
bre de 1.970, bajo el número 52.285/70 Provisional,  
se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigen-  
te Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

22-11-73

- 36 -

419270



5

REIVINDICACIONES

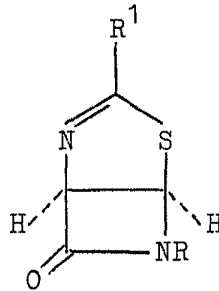
10

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

15

1ª.- Un procedimiento para preparar tiazolinas de la fórmula general:

20



25

22-11-73

- 37 -

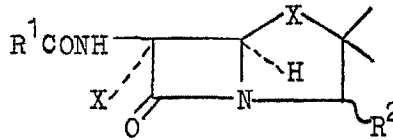
pe

419270



en que  $R^1$  representa un grupo acilo que tiene 1 a 21 átomos de carbono y R es un grupo hidrógeno o un grupo  $\begin{array}{c} \diagup \\ R^2 \\ \diagdown \end{array}$  en que  $R^2$  es un grupo hidroxilo o amino protegido, en que un compuesto de la fórmula I

5



I

10

en que  $R^1CO$  representa un grupo acilo que tiene 1 a 21 átomos de carbono,  $R^2$  representa un grupo hidroxilo o amino o un grupo hidroxilo o amino bloqueado y X representa SO en la configuración alfa o beta, es hecho reaccionar con un compuesto de fósforo trivalente.

15

20

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª en que  $R^2$  en el compuesto de fórmula I es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido.

25

3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª en que el compuesto de fósforo trivalente es un fosfito de tri-alcoholo inferior.

22-11-73

- 38 -

pe

419270



cación 3ª en que el fosfito es fosfito de trimetilo.

5 5ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 4ª en que el compuesto de fósforo trivalente es hecho reaccionar en un disolvente de éster o hidrocarburo aromático.

6ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 5ª en que el compuesto de fósforo trivalente es hecho reaccionar en presencia de un carbonato de metal alcalino-térreo.

10 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 6ª en que el carbonato es carbonato de calcio.

15 8ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2ª a 7ª en que, cuando R<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo protegido, el producto inicial es convertido en un compuesto en el que R<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo, con lo cual la cadena R es reemplazada por hidrógeno.

20 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª en que R<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo eterificado o esterificado y la conversión en un grupo hidroxilo se efectúa por hidrólisis ácida o básica suave, por hidrólisis enzimática, reducción o hidrogenólisis.

25 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 9ª en que R<sup>2</sup> es un grupo tetrahidropirani-loxi, (4-metoxi-tetrahidropirani-loxi), di-(2-cloroetoxi)-

22-11-73

419270



-metilo, difenilmetilo, carbobenzoxi o trifluoroacetilo y es convertido en un grupo hidroxilo por hidrólisis ácida suave.

5

11<sup>a</sup>.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup> en que R<sup>2</sup> es un grupo amino o amino protegido en vez de un grupo hidroxilo o hidroxilo protegido.

10

12<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 11<sup>a</sup>, en que R<sup>2</sup> es un grupo carbonilamino esterificado.

13<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 12<sup>a</sup>, en que R<sup>2</sup> es un grupo 2-haloalcoxi-carbonilamino.

15

14<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 13<sup>a</sup> en que R<sup>2</sup> es un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino.

20

15<sup>a</sup>.- Un procedimiento según las reivindicaciones 13<sup>a</sup> ó 14<sup>a</sup> en que cuando el grupo R<sup>2</sup> en el producto inicial es un grupo 2-haloalcoxicarbonilamino, éste es separado por subsiguiente reducción.

16<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 15<sup>a</sup>, en que la reducción se efectúa mediante zinc en un ácido alcancarboxílico inferior.

25

17<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 16<sup>a</sup> en que el ácido es ácido acético.

*RS*

419270

30 NOV 1973



18ª.- Un procedimiento según la reivindicación 17ª en que la reducción se efectúa en un disolvente de éter cíclico.

5 19ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 18ª en que R<sup>1</sup> es un grupo fenilacetamido.

20ª.- Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 18ª en que R es un grupo fenoxiacetamido.

10 21ª.- Un procedimiento para preparar tiazolinas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de cuarenta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

30 NOV. 1973

Madrid,

P.A. García de Elzaburu

Per

20

25

LJM/RMM  
22-11-73