

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

⑩ ES	⑪	NUMERO	⑩ AT
	⑫	467.635	
	⑬	FECHA DE PRESENTACION	
		7-3-78	

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

**PATENTE DE INVENCION**

⑭ PRIORIDADES: ⑮ NUMERO 9425/76 41145/76	⑯ FECHA 9-3-76 4.10.76	⑰ PAIS Gran Bretaña " "
---	------------------------------	-------------------------------

⑱ FECHA DE PUBLICIDAD	⑲ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D AG1K	⑳ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA Nº 456.625
-----------------------	--	---

⑳ TITULO DE LA INVENCION

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR COMPUESTOS DE ACIDOS 3-CEFEM-4-CARBOXILICOS 3,7-DISUBSTITUIDOS"

㉑ SOLICITANTE (ES)

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (File: 1647-1-Div )

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No. 3, 4-chome Doshomachi, Hagashi-ku, Osaka, Japón

㉒ INVENTOR (ES)

Takashi Kamiya, Kunihiko Tanaka, Yoshiharu Nakai y Kazuo Sakane

㉓ TITULAR (ES)

㉔ REPRESENTANTE

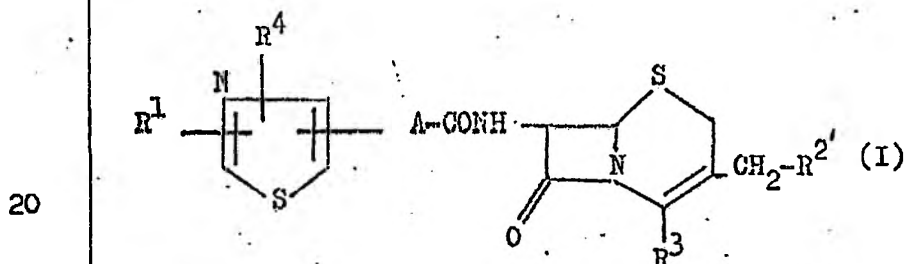
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 68.446)

**POOR  
QUALITY**

1 La presente invención se relaciona con un pro-  
 cedimiento para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-  
 -4-carboxílicos 3,7-disustituídos, y sus sales farmacéuti-  
 camente aceptables. Más particularmente trata de un pro-  
 5 cedimiento para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-  
 -cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos y sus sales far-  
 macéuticamente aceptables, que tienen actividades antimicrobianas.

10 Por lo tanto, una finalidad de la presente invención consiste en obtener compuestos de ácidos 3-cefem-  
 -4-carboxílicos 3,7-disustituídos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Dichos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos son nuevos y se pueden representar mediante la siguiente fórmula general (I):



25 donde  $R^1$  es amino, alquilamino inferior, amino protegido, alquilamino inferior protegido, hidroxilo inferior, o alcoxi inferior,

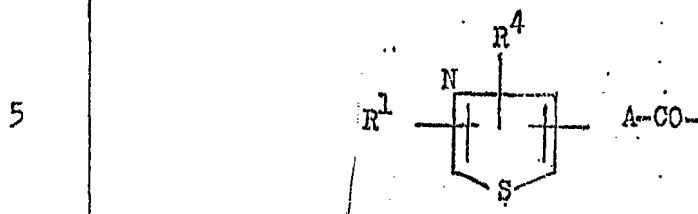
$R^{2'}$  es un grupo tio heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes apropiados,

$R^3$  es carboxi o su derivado,

A es carbonilo, hidroxilo alquilenol inferior, o hidroxialquilenol inferior protegido, y

30  $R^4$  es hidrógeno o halógeno,

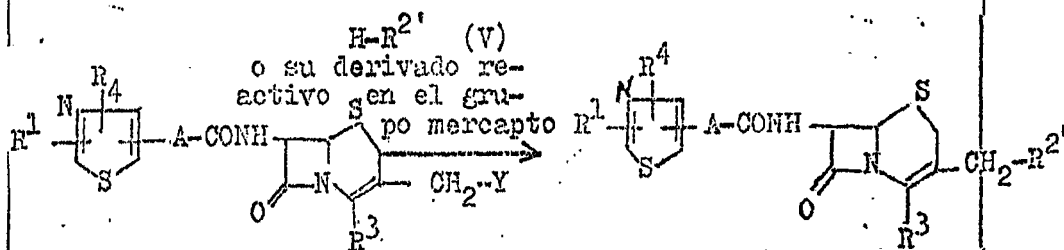
1 a condición que  $R^{2'}$  no sea 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio cuando el grupo de la fórmula



10 es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetilo o 2-hidroxi-2-(2-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)acetilo.

De acuerdo con la presente invención, los compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos (I) se pueden preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el siguiente esquema:

15



20

(IV)

(I)

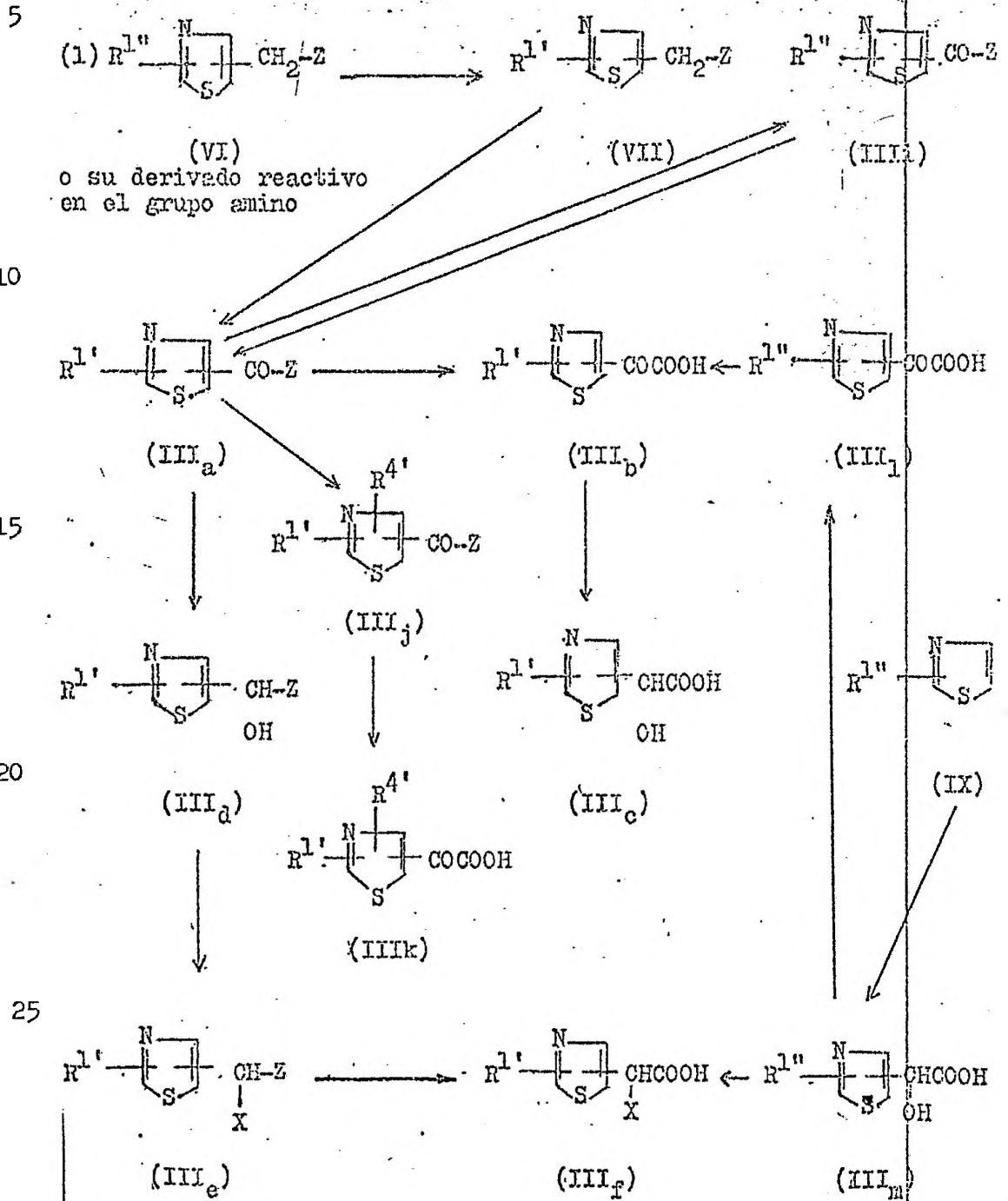
donde:

25  $R^1$ ,  $R^{2'}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y A tienen cada cual el significado ya definido; e

Y es un grupo convencional, capaz de ser reemplazado por el residuo ( $-R^{2'}$ ) de un compuesto de la fórmula  $HR^{2'}$ , donde  $R^{2'}$  tiene el significado ya definido.

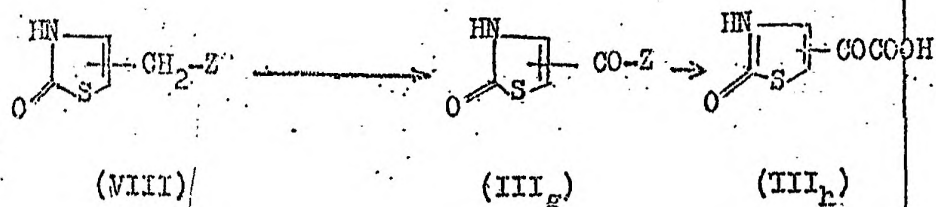
30

1 Los compuestos iniciales (IV), pasando por com-  
 puestos (III) se pueden preparar del modo que está ilus-  
 trado por el siguiente esquema.



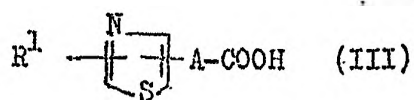
1

(2)

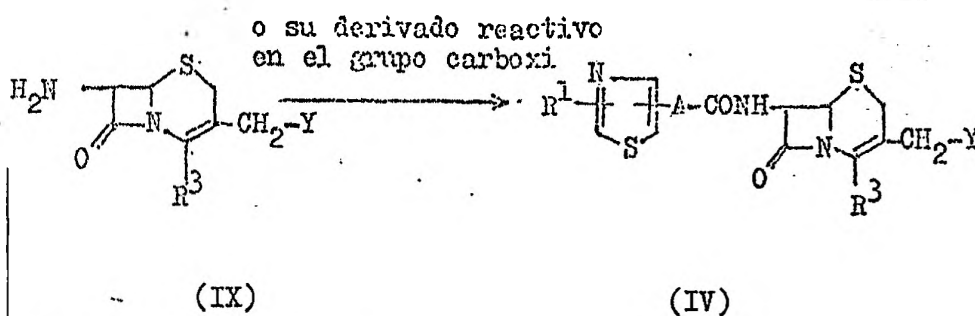


5

(3)



10



15

o su derivado reactivo  
en el grupo amino

donde

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A e Y tienen cada cual el significado ya defi

20

nido,

R<sup>1'</sup> es amino protegido o alquilamino inferior protegido,

R<sup>1''</sup> es amino o alquilamino, inferior,

R<sup>4</sup> es halógeno

X es hidroxil protegido, y

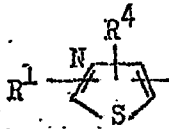
25

Z es carboxil protegido.

En cuanto a los compuestos (I), que son objeto del procedimiento, y los compuestos de partida (III), (IIIa)-(IIIm), (IV) y (VI)-(VIII), ha de quedar entendido que incluyen isómeros tautómeros.

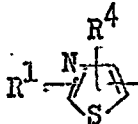
1

Quiere decir que si el grupo de la fórmula



5

(con tal que R<sup>1</sup> sea amino, alquilamino inferior, amino protegido o hidroxil, y R<sup>4</sup> tenga el significado ya definido) en la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida adopta la fórmula



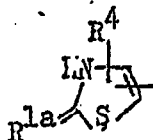
10

(R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> tienen cada cual el significado ya definido) dicho grupo de la fórmula



15

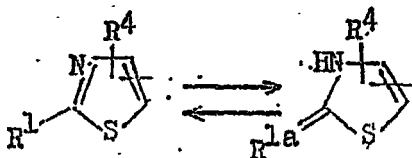
se puede representar también alternativamente mediante su fórmula tautómera



20

(R<sup>1a</sup> es imino, alquilimino inferior, imino protegido u oxo, y R<sup>4</sup> tiene el significado ya definido). Es decir que ambos grupos se encuentran en estado de equilibrio, y este tautomerismo se puede representar mediante el siguiente equilibrio

25

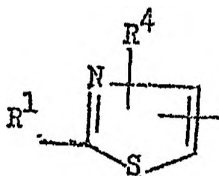


30

230278

1                    Estos tipos de tautomerismo de los compuestos  
amino- e hidroxitiazólicos, arriba señalados, son bien co-  
nocidos en la literatura y es obvio para toda persona prác-  
tica en la materia que ambos isómeros tautómeros son fácil-  
5                    mente convertibles recíprocamente y están incluidos en la  
categoría del compuesto en sí. Por lo tanto, ambas formas  
tautómeras de los compuestos objeto (I) y los compuestos  
iniciales (III), (III<sub>a</sub>) - (III<sub>m</sub>), (IV) y (VI) - (VIII) es-  
tán claramente incluidas en el alcance de la presente in-  
10                    vención. En esta memoria descriptiva, los compuestos obje-  
to del procedimiento y los compuestos iniciales, inclusive  
el grupo de dichos isómeros tautómeros, se representan tan-  
sólo para mayor conveniencia mediante una de las expresio-  
nes para los mismos, es decir la fórmula

15



                  Sales farmacéuticamente aceptables, convenien-  
20                    tes, de los ácidos 3-cephem-4-carboxílicos 3,7-disubstituídos,  
de fórmula (I), son sales atóxicas convencionales y pueden  
incluir sales metálicas, tal como una sal alcalinometálica  
(por ejemplo, la sal sódica, la potásica, etc.) y sales de  
metales alcalinotérreos (por ejemplo, la sal de calcio, la  
25                    sal de magnesio, etc.), sales amónicas, sales de aminas or-  
gánicas (por ejemplo, la sal trimetilamínica, la sal trie-  
tilamínica, la sal piridínica, la sal picolínica, la sal  
diciclohexilamínica, la sal N,N'-dibenciletilenodiamínica,  
etc.), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos,  
30                    maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos,

1 toluenosulfonatos, etc.), sales de ácidos inorgánicos, (por  
ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos,  
etc.); o sales con aminoácidos (por ejemplo, la arginina,  
el ácido aspártico, el ácido glutámico, etc.), y lo simi-  
5 lar.

A continuación se explican detalladamente diversas  
definiciones incluidas en el alcance de la presente inven-  
ción, y se ofrecen ejemplos ilustrativos de las mismas.

10 La palabra "inferior" significa 1 hasta 6 átomos  
de carbono.

Fracciones alquilo inferior convenientes, compren-  
didas por las expresiones "alquilamino inferior" y "alqui-  
lamino inferior protegido", pueden incluir metilo, etilo,  
propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, y  
15 similares.

Grupos protectores convenientes, comprendidos por  
la expresión "amino protegido" y "alquilamino inferior pro-  
tegido", pueden incluir acilo y grupos protectores conven-  
cionales, que no sean el grupo acilo, tales como bencilo y  
20 lo similar.

Fracciones hidroxiprotegidas, convenientes, com-  
prendidas por la expresión "hidroxialquilen(inferior) pro-  
tegido, pueden incluir grupos aciloxi e hidroxí substituí-  
dos por un grupo protector convencional, que no sea el gru-  
25 po acilo, tal como tetrahidropiranioloxi y lo similar.

Acilo y fracciones acilo apropiadas, comprendidas  
por la palabra "aciloxi", pueden incluir carbamoilo, tio-  
carbamoilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que con-  
tienen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos apro-  
piados de dicho acilo con alcanoil inferior (por ejemplo,  
30

1 formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, vale-  
-rilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloilo, etc.);  
alcoxicarbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, eto-  
xicarbonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo,  
5 isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo,  
pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.); alcanosulfo-  
nilo inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propa-  
nosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.);  
arenosulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilo, etc.);  
10 aroilo (por ejemplo, benzoilo, toluilo, naftoilo, ftaloilo,  
indanocarbonilo, etc.); y lo similar. Como ya se dijo, la  
fracción acilo puede tener uno hasta diez substituyentes  
apropiados, tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo,  
yodo o flúor), ciano, alquilo inferior (por ejemplo, metilo,  
15 etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), alquenilo infe-  
rior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), o lo similar, ejem-  
plos apropiados de los cuales son el mono- (o di- o tri-)  
haloalcanoilo (inferior) (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.).

20 Alcoxi inferior conveniente puede incluir metoxi,  
etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, y lo simi-  
lar.

25 Grupos heterocíclicos convenientes, comprendidos  
por la expresión "grupo tio heterocíclico que puede tener  
uno o más substituyentes apropiados", son grupos heterocí-  
clicos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insatura-  
dos, que contienen al menos un heteroátomo tal como oxíge-  
no, azufre, nitrógeno, y lo similar.

30 Grupos heterocíclicos especialmente preferidos  
son grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales  
como grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8

- 7 miembros, que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno; por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirimidilo, pirazinilo, piradizini-  
5 2,3-triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo,  
10 etc.); grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, indolilo, iscin-  
dolilo, indolizini-  
15 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); etc.; grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.); etc.;  
20 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno  
25 (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo, (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.;  
30

1 Grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.);

5 grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.), y lo similar, en que el grupo heterocíclico puede tener uno hasta cuatro substituyentes apropiados, tales como alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo, etc.); alqueno inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, etc.); arilo (por ejemplo, fenilo, toliilo, etc.); halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor); amino y lo similar.

15 Derivados carboxílicos convenientes pueden incluir -COO- y carboxi protegido, tal como un éster carboxílico o lo similar.

20 Ejemplos convenientes de dicho éster son ésteres de alquilos inferiores (por ejemplo el éster metílico, el éster etílico, el éster propílico, el éster isopropílico, el éster butílico, el éster isobutílico, el éster pentílico, el éster hexílico, el éster 1-ciclopropiletílico, etc.); ésteres de alquenos inferiores (por ejemplo, el éster vinílico, el éster alílico, etc.);

25 ésteres de alquinos inferiores (por ejemplo, el éster etínico, el éster propínico, etc.);

ésteres de mono- (o di- o tri-)haloalquilos inferiores (por ejemplo, el éster 2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico), etc.);

30 ésteres de inferior alcanoloxialquilos (inferiores) (por

- 1 ejemplo, el éster acetoximetílico, el éster propioniloxi-  
metílico, el éster butiriloximetílico, el éster valerilo-  
ximetílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster 2-aceto-  
xiético, el éster 2-propioniloxietílico, etc.);
- 5 ésteres de inferior alcanosulfonilalquilos (inferiores) (por  
ejemplo, el éster 2-mesiletílico, etc.);  
ésteres de fenilalquilos (inferiores), que pueden tener uno  
o más substituyentes apropiados (por ejemplo, el éster ben-  
cílico, el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrobenci-  
10 lico, el éster fenético, el éster tritético, el éster di-  
fenilmetílico, el éster bis(metoxifenil)metílico, el éster  
3,4-dimetoxibencílico, el éster 4-hidroxi-3,5-di-t-butil-  
bencílico, etc.);  
ésteres arílicos que pueden tener uno o más substituyentes  
15 apropiados (por ejemplo, el éster fenílico, el éster toli-  
lico, el éster t-butilfenílico, el éster xilílico, el és-  
ter mesitílico, el éster cumenílico, etc.), y lo similar.

Fracciones alquilenos inferior convenientes, com-  
prendidas por las expresiones "hidroxialquilenos (inferior)"  
20 e "hidroxialquilenos (inferior) protegido", incluyen metile-  
no, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y lo si-  
milar, de entre los cuales se prefieren hidroxialquilenos  
 $C_{1-2}$  e hidroxialquilenos protegido  $C_{1-2}$ , y los más preferi-  
dos son el hidroximetileno y el hidroximetileno protegido.

25 Convenientes "grupos convencionales capaces de  
ser reemplazados por un residuo de un compuesto de la fór-  
mula  $H-R^2$ " en el símbolo Y, incluyen átomos de halógeno  
(por ejemplo, cloro, bromo, etc.), grupos azido, grupos  
aciloxi tales como alcanoiloxi inferior (por ejemplo, for-  
30 miloxi, acetoxi, propioniloxi, butiriloxi, etc.), y arofi-

1 -loxi (por ejemplo, benzoíloxi, toluoíloxi, etc.), y lo similar.

Halógenos apropiados incluyen los ya mencionados.

"Carboxi protegido" apropiado puede incluir un éster como los ya mencionados.

5 A continuación se explicará detalladamente el procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (I), objeto del mismo.

Los compuestos de la fórmula (I) o una sal de los mismos se pueden preparar por reacción del compuesto (IV) o una sal del mismo con el compuesto (V) o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

10 El compuesto de partida (IV), que ha de ser usado en el presente procedimiento, se puede preparar por reacción del compuesto (IX) o su derivado reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con el compuesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxi.

15 Derivados reactivos convenientes del compuesto (IX), en el grupo amino, pueden incluir imino del tipo de base de Schiff o su isómero tautómero del tipo de la anamina, formado por reacción del compuesto (IX) con un compuesto carbonílico; un derivado silílico, formado por la reacción del compuesto (IX) con un compuesto silílico tal como la bis(trimetilsilil)-acetamida, o lo similar; un derivado formado por reacción del compuesto (IX) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y lo similar.

25 Sales convenientes del compuesto (IX) pueden incluir una sal por adición de ácido, tal como una sal de ácido orgánico (por ejemplo el acetato, el maleato, el tartrato, el bencenosulfonato, el toluenosulfonato, etc.), o una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el fosfato, etc.); una sal metálica (por ejemplo, la sal sódica, la sal potásica, la

F-

1 sal de calcio, la sal de magnesio, etc.); sales amónicas; sales amónicas orgánicas (por ejemplo, la sal trietilamínica, la sal dicitclohexilamínica, etc.), y lo similar.

5 Derivados reactivos convenientes en el grupo carboxi del compuesto (III) pueden incluir haluros ácidos, anhídridos ácidos, una amida activada, un éster activado, y lo similar. Ejemplos apropiados son cloruros ácidos; azidas ácidas; anhídridos ácidos mixtos con un ácido tal como el ácido fosfórico substituído (por ejemplo, ácido dialquilfosfórico, ácido fenilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido dibencilfosfórico, ácido fosfórico halogenado, etc.), ácido dialquilfosforoso, ácido sulfuroso, ácido tiosulfúrico, ácido sulfúrico, ácido alquilcarbónico, ácidos carboxílicos alifáticos (por ejemplo, el ácido piválico, 15 el ácido pentanoico, el ácido isopentanoico, el ácido 2-etilbutírico, o el ácido tricloroacético, etc.), o ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, el ácido benzoi- co, etc.); anhídridos ácidos simétricos; una amida activa- da con imidazol, imidazol 4-substituído, dimetilpirazol, 20 triazol o tetrazol; o un éster activado (por ejemplo, el éster cianometílico, el éster metoximetílico, el éster dimetiliminometílico  $[(CH_3)_2N^+ = CH-]$ , el éster vinílico, el éster propargílico, el éster p-nitrofenílico, el éster 2,4- dinitrofenílico, el éster tricloro- fenílico, el éster pentacloro- fenílico, el éster mesilfenílico, el éster fenilazofenílico, el tioéster fenílico, el tioéster p-nitrofení- 25 lico, el tioéster p-cresílico, el tioéster carboximetílico, el éster piranílico, el éster piridílico, el éster piperidílico, el tioéster 8-quinolílico, o un éster con la 30 N,N-dimetilhidroxilamina, la l-hidroxi-2-(1H)-piridona, la

230278

1 N-hidroxisuccinimida, la N-hidroxiftalinida, o el 1-hidroxi-6-cloro-1H-benzotriazol, y lo similar. Estos derivados reactivos se pueden elegir a voluntad, según el tipo del compuesto (III) a usar.

5 Por lo común, la reacción se lleva a cabo en un solvente convencional, tal como agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloroformo, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, piridina, o cualquier otro solvente orgánico que  
10 no influya adversamente en la reacción. De entre estos solventes se pueden usar solventes hidrófilos en mezcla con agua.

15 Cuando el compuesto (III) se usan en forma de ácido libre, o su sal se forma en la reacción, la reacción se realiza con preferencia en presencia de un convencional agente de condensación, tal como la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, la N,N-dietilcarbodiimida, la N,N-diisopropilcarbodiimida, la  
20 N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, el N,N--carbonil-bis(2-metilimidazol), la pentametilenoqueteno-N-ciclohexilimina, la difenilqueteno-N-ciclohexilimina, alcxiacetileno, 1-alcxi-1-cloroetileno, fosfito trialquílico, polifosfato etílico, polifosfato isopropílico, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, la sal de 2-etil-  
25 -7-hidroxibencisoxazoilo, la sal intramolecular del hidróxido de 2-etil-5-(m-sulfofenil)-isoxazolio, el cloruro de (clorometileno)dimetilamonio, el 1-(p-clorobencenosulfoni-  
30 loxi)-6-cloro-1H-benzotriazol, o lo similar.

1                    La reacción se puede efectuar también en presen-  
cia de una base inorgánica u orgánica, tal como bicarbona-  
to alcalinometálico, trialquilamina(inferior), piridina,  
N-alquilmorfolina(inferior), N,N-dialquilbencilamina(infe-  
5                    rior), o lo similar. La temperatura de la reacción no es  
crítica, y por lo común la reacción se lleva a cabo con en-  
friamiento o a temperatura ambiente.

                    Derivados reactivos apropiados en el grupo mer-  
capto del compuesto (V) pueden incluir una sal metálica,  
10                    tal como una sal alcalinometálica (por ejemplo la sal só-  
dica, la sal potásica, etc.), una sal de metal alcalinoté-  
rreo (por ejemplo, la sal de magnesio, etc.), o lo similar.

                    La reacción del compuesto (IV) o su sal con el com-  
puesto (V) o su derivado reactivo en el grupo mercapto,  
15                    se realiza con preferencia en un solvente tal como agua,  
acetona, cloroformo, nitrobenceno, dimetilformamida, meta-  
nol, etanol, dimetilsulfóxido, o cualquier otro solvente  
orgánico que no afecte adversamente la reacción, con pre-  
ferencia un solvente altamente polar. De entre estos sol-  
20                    ventos se pueden usar solventes hidrófilos, en mezcla con  
agua. Con preferencia, la reacción se lleva a cabo en un  
medio neutro. Cuando el compuesto (IV) o el compuesto (V)  
se usa en forma libre, se prefiere realizar la reacción en  
presencia de una base, tal como un-hidróxido alcalinometá-  
25                    lico, un carbonato alcalinometálico, un bicarbonato alca-  
linometálico, una trialquilamina, o lo similar. La tempe-  
ratura de la reacción no es crítica, y por lo común la  
reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente o tempera-  
tura ligeramente elevada.

30                    El alcance de la presente invención incluye el

1 caso en que el grupo amino protegido y/o el grupo hidroxí  
protegido y/o el derivado carboxílico se transforman en el  
correspondiente grupo amino libre y/o grupo hidroxí y/o  
grupo carboxi, durante la reacción o durante el tratamien  
5 to posterior a la misma.

A continuación se explicarán detalladamente los  
procedimientos para preparar los compuestos iniciales (III).

Los compuestos iniciales (III<sub>c</sub>) se pueden preparar  
por reducción del compuesto (III<sub>b</sub>), y los compuestos ini-  
10 ciales (III<sub>g</sub>) se pueden preparar por reducción de los com-  
puestos (III<sub>a</sub>), respectivamente.

La presente reducción se efectúa mediante métodos  
convencionales, tal como un método que emplea un borohidru-  
ro alcalinometálico (por ejemplo, borohidruro sódico, boro-  
15 hidruro potásico, etc.), o lo similar.

Por lo común, la presente reducción se lleva a ca-  
bo en un solvente que no influye adversamente en la reacción,  
por ejemplo, agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dio-  
xano, y lo similar. Esta reducción se puede llevar a cabo  
20 también en presencia de una base inorgánica u orgánica, ta-  
como un metal alcalino (por ejemplo, sodio, potasio, etc.)  
un metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio, calcio,  
etc.), su hidróxido, carbonato o bicarbonato, trialkilami-  
na(inferior) (por ejemplo, la trimetilamina, la trietilami-  
25 na, etc.), picolina, N-metilpirrolidina, N-metilmorfolina,  
1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, 1,4-diazabicyclo(2,2,2)oc-  
tano, 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, o lo similar.

La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
presente reacción se realiza preferentemente en condiciones  
30 moderadas, es decir con enfriamiento o ligero calentamiento.

1 El compuesto (VII) se puede preparar haciendo re-  
accionar el compuesto (VI) o su derivado reactivo en el  
grupo amino, o una sal del mismo, con un agente protector  
del amino; y el compuesto inicial (IIIa) se puede preparar  
5 por reacción del compuesto (IIIi) o su derivado reactivo en  
el grupo amino, o una sal del mismo, con un agente protec-  
tor del amino; y el compuesto (IIIb) se puede preparar, ha-  
ciendo reaccionar un compuesto (III<sub>1</sub>) o su derivado reacti-  
vo en el grupo amino, o una sal del mismo, con un agente  
10 protector del amino; y el compuesto inicial (IIIf) se puede  
preparar por reacción del compuesto (III<sub>m</sub>) o su derivado  
reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con un  
agente protector del amino, respectivamente.

Apropiados derivados reactivos en el grupo amino  
15 de los compuestos (VI), (IIIi), (III<sub>1</sub>) y (III<sub>m</sub>), y sales  
apropiadas de los compuestos (VI), (IIIi), (III<sub>1</sub>) y (III<sub>m</sub>)  
pueden incluir las mismas sustancias que las ya menciona-  
das en las explicaciones de los derivados reactivos en el  
grupo amino del compuesto (IX), y sales del compuesto (IX)  
20 respectivamente.

Apropiados agentes protectores del amino pueden  
incluir agentes acilizantes, los que a su vez pueden in-  
cluir isocianatos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos,  
y los correspondientes isotiocianatos; y ácidos carboxíli-  
25 cos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, y los corres-  
pondientes ácidos sulfónicos, ésteres de ácidos carbónicos,  
y el ácido carbámico; y los correspondientes tioácidos, y  
los derivados reactivos de los susodichos ácidos.

Apropiados derivados reactivos de los ácidos precipi-  
30 pitados pueden incluir los mismos que los ya mencionados

1 en la explicación de los "derivados reactivos en el grupo  
carboxílico del compuesto (III)". El ejemplo del grupo pro-  
tector (por ejemplo, el grupo acilo) a introducir en el  
grupo amino en los compuestos (VI), (III<sub>i</sub>), (III<sub>1</sub>) y (III<sub>m</sub>)  
5 mediante el susodicho agente protector del amino (por ejem-  
plo, un agente acilizante), puede ser el mismo grupo pro-  
tector (por ejemplo, el grupo acilo) que el ya mencionado  
en la explicación del grupo protector en las expresiones  
"amino protegido" y "alquilamino inferior protegido".

10 La presente reacción (por ejemplo, una reacción de  
acilización) se realiza de manera similar a la ya descrita  
con respecto a la reacción del compuesto (IX) o su derivado  
reactivo en el grupo amino, o una sal del mismo, con el com-  
puesto (III) o su derivado reactivo en el grupo carboxílico.

15 El compuesto de partida (III<sub>a</sub>) se puede preparar  
por oxidación del compuesto (VII), y el compuesto de par-  
tida (III<sub>g</sub>) se puede preparar por oxidación del compuesto  
(VIII).

20 La presente reacción de oxidación se efectúa según  
un método convencional que se emplea para transformar un  
así llamado grupo metileno activado en un grupo carbonilo.  
Quiere decir que la presente oxidación se efectúa mediante  
un método convencional, por ejemplo usando un agente oxi-  
dante convencional tal como el dióxido de selicio, com-  
puestos trivalentes del magnésio (por ejemplo, el acetato  
25 manganeso y el permanganato de potasio, etc.) o lo simi-  
lar. Por lo común, la presente oxidación se lleva a cabo  
en un solvente que no influye adversamente en la reacción,  
por ejemplo agua, dioxano, tetrahidrofurano, y lo simi-  
lar.

1 La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
reacción se realiza con preferencia con calentamiento.

5 El compuesto inicial (IIIb) se puede preparar, sometiendo el compuesto inicial (IIIa) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; el compuesto inicial (IIIg) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIc) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; y el compuesto inicial (IIIh) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIg) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; y el compuesto inicial (IIIi) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIg) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi; y el compuesto inicial (IIIk) se puede preparar, sometiendo el compuesto (IIIj) a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi, respectivamente.

15 En la presente reacción de eliminación se pueden emplear todos los métodos convencionales que se usan en la reacción de eliminación del carboxi protegido, por ejemplo, la hidrólisis, la reducción, etc.

20 Cuando el grupo protector es un éster, se lo puede eliminar por hidrólisis. La hidrólisis se realiza con preferencia en presencia de una base o un ácido. Bases convenientes incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales como metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio, etc.), sus hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos, trialkilaminas (por ejemplo la trimetilamina, la trietilamina, etc.), la picolina, el 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, el 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, el 1,8-diazabicyclo(5,4,0)undeceno-7, o lo similar, Ácidos apropiados incluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico, etc.), y ácidos incor-

1 gánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido brom-  
hídrico, el ácido sulfúrico, etc.). La reducción se puede  
emplear para eliminar grupos protectores tales como el éster  
2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico, o lo si-  
5 milar. La reducción aplicable a la reacción de eliminación  
de la presente invención puede incluir, por ejemplo, la  
reducción con una combinación de un metal (por ejemplo,  
cinc, amalgama de cinc, etc.) o una sal de cromo (por ejem-  
plo, cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.) y un ácido  
10 orgánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético, el  
ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.), y la reduc-  
ción en presencia de un catalizador metálico. Los catali-  
zadores metálicos para reducción catalítica incluyen, por  
ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, alambre de  
16 platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide de  
platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo, pa-  
ladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, pala-  
dio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de ba-  
rio, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre gel de  
20 sílice, coloide de paladio, etc.), catalizadores de níquel  
(por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel, níquel Ran-  
ney, níquel Urushibara, etc.), y lo similar.

La temperatura de la reacción no es crítica y se  
puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo del  
25 grupo protector del carboxi, y según el método de la eli-  
minación.

El compuesto inicial (IIIe) se puede preparar por  
reacción del compuesto (IIIId) con un agente protector del  
hidroxi. Como agente protector del hidroxi se puede usar  
30 un agente convencional que sea capaz de introducir un

1 grupo protector como los ya ejemplificados, en el grupo  
hidroxi, para proporcionar hidroxi protegido. Apropriados  
agentes protectores del hidroxi pueden incluir, por ejem-  
plo, un agente acilizante, inclusive los ya mencionados en  
5 la explicación del agente acilizante con respecto al agen-  
te protector del amino, un compuesto olefínico heterocíclico  
(por ejemplo, el 3,4-dihidro-2H-pirano, etc.), y lo si-  
milar. El ejemplo del grupo acilo a introducir en el gru-  
po hidroxi en el compuesto (IIIId) mediante el susodicho  
10 agente acilizante puede ser el ya mencionado en la explica-  
ción de la fracción acilo en la expresión "aciloxi".

La presente reacción, usando un compuesto olefíni-  
co heterocíclico, se realiza con preferencia en presencia  
de un catalizador ácido, tal como el ácido p-tolueno-sulfó-  
15 nico, el ácido clorhídrico, el oxicloriguro de fósforo, o lo  
similar. Por lo común, la presente reacción se lleva a ca-  
bo en un solvente que no influye adversamente en la reac-  
ción, por ejemplo el acetato etílico, tetrahydrofurano, dio-  
xano, y similares, en condiciones anhidras.

20 La temperatura de la reacción no es crítica, y la  
presente reacción se produce suficientemente con enfriamien-  
to o a temperatura ambiente.

El compuesto inicial (IIIi) y su sal se pueden  
preparar, sometiendo el compuesto (IIIa) a una reacción de  
25 eliminación del grupo protector del amino.

La presente reacción de eliminación se realiza de  
acuerdo con un método convencional, tal como hidrólisis, re-  
ducción o lo similar. La hidrólisis puede incluir un méto-  
do que emplea un ácido o una base, o hidrazina, y lo simi-  
lar. Estos métodos se pueden elegir según el tipo de grupo  
30

1 protector a eliminar.

De entre estos métodos, la hidrólisis con un ácido es el más común y preferido para eliminar grupos protectores tales alcóxicarbonilo (por ejemplo, t-pentiloxycarbonilo, etc.), alcóxicarbonilo sustituido, aralcóxicarbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, etc.), aralcóxicarbonilo sustituido, tritilo, feniltio sustituido, aralquilideno sustituido, alquilideno sustituido, cicloalquilideno sustituido, o lo similar. Acidos convenientes incluyen, por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, el ácido bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y lo similar; el ácido más conveniente es uno que se pueda separar fácilmente de la mezcla de reacción de manera convencional, tal como por destilación bajo presión reducida; por ejemplo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, etc. El ácido conveniente para la reacción se puede elegir según el tipo de grupo protector a eliminar. Cuando la reacción de eliminación se efectúa con ácido, se la puede llevar a cabo en presencia o ausencia de un solvente. Solventes apropiados incluyen solventes orgánicos hidrófilos, agua, o solventes mezclados con agua. La hidrólisis con hidrazina se emplea comúnmente para eliminar un grupo protector como, por ejemplo, ftaloílo.

La eliminación reductiva se emplea, por lo general, para eliminar grupos protectores tales como, por ejemplo, tricloroetoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, benciloxycarbonilo sustituido, 2-piridilmetoxycarbonilo, etc. Una reducción apropiada puede incluir, por ejemplo, la reducción con un borohidruro alcalinometálico (por ejemplo, el borohidruro sódico, etc.), la reducción con una combinación de un

1 metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro, etc.) o dicho  
metal juntamente con un compuesto metálico (por ejemplo,  
cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.), y un ácido or-  
gánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético, el  
5 ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.); y la reduc-  
ción catalítica. Catalizadores apropiados para la reduc-  
ción catalítica incluyen, por ejemplo, níquel Raney, óxido  
de platino, paladio sobre carbón, y otros catalizadores  
convencionales.

10 De entre los grupos protectores, por lo general  
el grupo acilo se puede eliminar por hidrólisis, como ya  
se mencionó, y mediante otros métodos de hidrólisis con-  
vencionales. En particular, el grupo trifluoroacetilo  
15 se puede eliminar fácilmente por tratamiento con agua en  
presencia o ausencia de la base; y grupos alcoxicarbonilo  
substituídos por halógeno, y grupos 8-quinoliloxicarboni-  
lo se eliminan comúnmente por tratamiento con un metal pe-  
sado tal como cobre, cinc o lo similar.

20 La temperatura de la reacción no es crítica y  
se puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo  
de grupo protector para el grupo amino y según el mé-  
todo de eliminación, como ya se mencionó, y la presente  
reacción se realiza preferentemente en condiciones mode-  
25 radas, con enfriamiento o a temperatura ligeramente ele-  
vada.

El compuesto inicial (IIIj) se puede preparar  
por reacción del compuesto (IIIa) con un agente halogenan-  
te.

30

1

Agentes halogenantes apropiados incluyen halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, etc.), ácido trihaloisocianúrico (por ejemplo, el ácido tricloroisocianúrico), etc.), N-halosuccinimida (por ejemplo, la N-clorosuccinimida, la N-bromosuccinimida, etc.), y lo similar.

5

Por lo común, la presente invención se lleva a cabo en un solvente que no afecta adversamente la reacción; por ejemplo, dimetilformamida, dioxano, ácido acético, y lo similar.

10

La temperatura de la reacción no es crítica, y la reacción se realiza con preferencia a temperatura ambiente o con calentamiento.

El compuesto inicial (IIIIa) se puede preparar por reacción del compuesto (IX) con ácido glioxílico.

15

Esta invención se realiza comúnmente en un solvente que no influye adversamente en la reacción, por ejemplo agua, acetona, dioxano, acetonitrilo, cloruro de metileno, dimetilformamida, y lo similar.

20

La presente reacción se lleva a cabo comúnmente en presencia de una base, tal como un hidróxido alcalinometálico, un carbonato alcalinometálico, un bicarbonato alcalinometálico, y lo similar.

El compuesto inicial (IIII) se puede preparar por oxidación del compuesto (IIIm).

25

Esta reacción de oxidación se efectúa mediante un método convencional que se emplea para transformar el grupo hidroximetileno en un grupo carbonilo. Es decir que la presente oxidación se realiza mediante un método convencional, como el que emplea un convencional agente oxidante, tal como el dióxido de manganeso o lo similar. Por lo común, esta

30

1 oxidación se lleva a cabo en un solvente que no afecta ad-  
versamente la reacción; por ejemplo, agua, dioxano, tetra-  
hidrofurano, y lo similar.

5 La temperatura de la reacción no es crítica, y se  
prefiere efectuar la reacción con calentamiento.

10 En las susodichas reacciones y/o en el tratamien-  
to subsiguiente, de acuerdo con la presente invención, los  
isómeros tautómeros precipitados se pueden transformar oca-  
sionalmente en otros isómeros tautómeros, y estos casos  
también están comprendidos por el alcance de la presente  
invención.

15 Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen  
en forma de ácido libre en posición 4, y/o cuando los com-  
puestos de fórmula (I) tienen un grupo amino libre, se pue-  
den transformar en sus sales farmacéuticamente aceptables  
mediante métodos convencionales.

20 Los compuestos de la fórmula (I) exhiben gran ac-  
tividad antibacteriana e inhiben el desarrollo de un núme-  
ro de microorganismos, inclusive bacterias Gram-positivas  
y Gram-negativas. Para administración terapéutica, los com-  
puestos cefalosporínicos, obtenidos mediante el procedimien-  
to de la presente invención, se usan en forma de prepara-  
ciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con ve-  
hículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipien-  
tes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que se  
presten para administración por vía bucal, parentérica o  
externa. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma  
25 sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, grageas, unguen-  
tos o supositorios, o forma líquida, por ejemplo soluciones,  
30 suspensiones o emulsiones. Si así se desea, se pueden in-

1 cluir en estas preparaciones sustancias auxiliares y ad-  
yuvantes, tales como estabilizadores, humectantes o emul-  
sores, amortiguadores, y otros aditivos que se emplean co-  
múnmente.

5 Si bien la dosificación de los compuestos variará  
y dependerá también de la edad y del estado del paciente,  
se ha observado que, término medio, una sola dosis de apro-  
ximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg, de los compues-  
tos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención,  
10 es eficaz para tratar enfermedades causadas por infección  
bacteriana. Por lo general, se pueden administrar cantida-  
des entre 1 mg y 1000 mg aproximadamente, o mayores aún.

A fin de ilustrar la utilidad de los compuestos  
obtenidos mediante el procedimiento de la presente inven-  
15 ción, se ofrecen a continuación datos de ensayos realiza-  
dos para verificar la actividad antimicrobiana de algunos  
compuestos representativos, de la fórmula (I).

Compuestos ensayados

20 (1) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-  
-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-  
-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihí-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

25 (2) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-car-  
boxílico, que se puede representar como ácido 3-(1,3,4-  
-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico.

30 (3) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-ce-

1 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
 --(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-  
 --dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxí-  
 lico.

5 (4) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tio-  
 metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-  
 --4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-  
 --metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-  
 --dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-carboxí-  
 lico.

10 (5) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
 --tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -  
 --cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-  
 --2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{3}$ -cefem-4-car-  
 boxílico.

#### El método de ensayo

Se determinó la actividad antibacteriana in vi-  
 tro, mediante el método de dilución en placas de agar, por  
 20 duplicado, que a continuación se describe.

Una porción de un cultivo, desarrollado durante  
 la noche, de cada cepa ensayada, en caldo de tripticasa-so-  
 ja ( $10^8$  células viables por ml), se aplicó a agar de infu-  
 sión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones gra-  
 duadas de antibióticos, y la concentración inhibidora mí-  
 25 nima (CIM) se expresó en términos de microgramos/mililitro,  
 después de incubar a 37°C durante 20 horas.

#### Resultados de los ensayos

<u>bacteria ensayada</u>	<u>compuestos ensayados, CIM (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
E. Coli 324	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

1 Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ilustrar la presente invención:

Preparación de los compuestos iniciales

5 (1) Preparación del ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonil-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

10 A una solución de 14 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetato etílico, en una mezcla de 40 g de piridina y 300 ml de cloruro de metileno, se agregaron gradualmente 70 ml de solución de cloroformato t-pentílico en éter dietílico, que contenía 0,35 mol de cloroformato t-pentílico, durante 10 minutos a -20°C, con agitación, y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma temperatura y seguidamente media hora más a 0°C. Después de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml de agua, y seguidamente la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y agua otra vez, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se separó de la capa orgánica por destilación, para proporcionar en forma de aceite de color marrón oscuro el acetato etílico del 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo), que se puede representar como acetato etílico del 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo) (12 g).

Espectro infrarrojo (líquido)

1667, 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro de resonancia magnética nuclear ( $\text{CDCl}_3$ ,

1

delta)

3,75 (2H, s)

6,75 (1H, s)

5

10

15

20

25

30

230278

A una solución de 0,11 g de dióxido de selenio en una mezcla de 2,5 ml de dioxano y 0,1 ml de agua, se agregó una mezcla de 0,3 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y 2,5 ml de dioxano a 110°C con agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura, se le agregó 0,055 g de dióxido de selenio, y seguidamente se la agitó durante una hora y media más, a la misma temperatura. Después de la reacción, el líquido de reacción se separó por decantación y el residuo se lavó con un poco de dioxano. El líquido de reacción y el líquido de lavado se combinaron, y el solvente se separó por destilación. El residuo se disolvió en acetato etílico. La solución se lavó con agua y se secó, y el solvente se separó por destilación para proporcionar 0,22 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico en forma de aceite marrón, que se puede representar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

Espectro i.f. (líquido)

1720, 1690 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{COCl}_2$ , delta)

8,3 (1H, s)

Una mezcla de 2,8 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-

1 -1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 10 ml de etanol  
se mezcló con una solución de 0,54 g de hidróxido sódico  
en 20 ml de agua, y esta mezcla se agitó durante una hora  
a temperatura ambiente. Después de la reacción se separó  
5 por destilación un poco de etanol. La mezcla de reacción  
restante se lavó con éter dietílico, y seguidamente la ca-  
pa acuosa se separó. A la capa acuosa se agregó acetato de  
etilo, el pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con ácido  
clorhídrico al 10%, y seguidamente la capa de acetato de  
10 etilo se separó. La capa de acetato de etilo se lavó con  
solución de cloruro de sodio, acuosa, saturada, se secó  
sobre sulfato de magnesio, y seguidamente se trató con car-  
bón activado. El solvente se separó por destilación de la  
capa de acetato de etilo, para proporcionar 1,75 g de áci-  
15 do 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxí-  
lico en forma de polvo de color marrón amarillento, que se  
puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

Espectro i.f. (Nujol)

20 1730, 1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

8,4 (1H, s)

(2) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-t-penti-  
loxycarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede  
25 representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimi-  
no-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético

A una mezcla de 1,7 g de ácido 2-(2-t-pentiloxi-  
carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede  
representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-  
30 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, 0,5 g de bicarbona-

1 to de sodio, 10 ml de etanol y 10 ml de agua, se agregó  
0,23 g de borohidruro de sodio con agitación y enfriamien-  
to con hielo, y la mezcla se agitó entonces durante una ho-  
ra a la misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla  
5 de reacción se concentró ligeramente. A la mezcla de reac-  
ción restante se agregaron 6 ml de solución acuosa de hi-  
dróxido sódico 1N y 20 ml de éter dietílico, y la capa acuo-  
sa se separó. A la capa acuosa se agregó acetato etílico,  
el pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con ácido clorhi-  
10 drico al 10%, y seguidamente se separó la capa de acetato  
etílico. Esta capa de acetato de etilo se lavó con solución  
saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de mag-  
nesio, y se trató con carbón activado. El solvente se se-  
paró por destilación para proporcionar 1,5 g de polvo ma-  
15 rrón, que era el ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarboni-  
lamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-di-  
hidro-1,3-tiazol-4-il)-acético.

Espectro i.r. (Nujol)

1690-1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta$ -dimetilsulfóxido, delta)

5,0 (1H, s)

7,05 (1H, s)

(3) Preparación del ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-  
25 -1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar co-  
mo ácido 2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

A una solución preparada por calentamiento de una  
mezcla de 0,33 g de dióxido de selenio, 15 ml de dioxano  
y 0,3 ml de agua a 110°C, con agitación, se agregó sin ca-  
30 lentamiento 0,56 g de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-

1 -ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
-hidroxi-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y esta mezcla  
se agitó durante 30 minutos a 110°C. Después de la reacción,  
el líquido de reacción se separó y el residuo se lavó con  
5 un poco de dioxano. El líquido de reacción y el líquido de  
lavado se combinaron, y el solvente se separó por destila-  
ción. Al residuo se agregó acetato de etilo, y la mezcla  
se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El  
solvente se separó por destilación para proporcionar 0,55  
10 g de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato eti-  
lico sólido, que se puede representar como 2-(2-hidroxi-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

Espectro i.r. (Nujol)

1720, 1630-1680 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

15

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

7,96 (1H, s)

Una mezcla de 1,45 de 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-  
tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar  
como 2-(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico y 21  
20 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, se dejó des-  
cansar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después  
de la reacción, la mezcla de reacción se lavó con éter die-  
tílico y el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico al 10%.  
El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua  
25 y éter dietílico, y se secó para proporcionar 0,30 g de  
ácido 2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico pul-  
verulento, que se puede representar como ácido 2-(2-hidro-  
xi-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico. Por otra parte, el filtrado  
se extrajo con acetato de etilo, y éste se separó del ex-  
tracto por destilación para proporcionar 0,40 g del mismo

30

1 compuesto desecado.

Espectro i.r. (Nujol)

1740, 1660, 1620 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

5 (4) Preparación del ácido 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

10 Una mezcla de 40 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y 200 ml de piridina se agitó en una corriente de gas nitrógeno a 40°C, y se le agregó de a gotas una mezcla de 61,3 g de cloruro propanosulfónico y 100 ml de cloruro de metileno durante dos horas, y seguidamente la mezcla se agitó durante dos

15 horas a la misma temperatura. Después de la reacción, la piridina y el cloruro de metileno se separaron de la mezcla de reacción por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la solución se lavó con agua, ácido clorhídrico 0,5N y agua otra vez, y se secó. El acetato

20 de etilo se separó por destilación y el residuo se lavó con una mezcla de acetato de etilo y éter dietílico, y se secó entonces para proporcionar 16,4 g de 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, p.f. 140-142°C.

25

Espectro i.r. (Nujol)

1740 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,62 (2H, s)

6,56 (1H, s)

30

230278

1

A una solución preparada por agitación de una mezcla de 6,2 g de dióxido de selenio, 320 ml de dioxano y 6,4 ml de agua a 50-60°C, se agregaron 16,3 g de 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se reflujo durante una hora. A la mezcla se agregó 0,6 g de dióxido de selenio y se la reflujo durante 30 minutos; seguidamente se agregó 0,3 g de dióxido de selenio y la mezcla se reflujo durante 30 minutos más. Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró y el dioxano se separó por destilación. El residuo se disolvió en acetato de etilo, con calentamiento, y luego se trató con carbón activado. El solvente se separó por destilación, y el residuo se lavó con un poco de acetato de etilo y éter dietílico, por turno, y se secó para proporcionar 12,5 g de 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 132-134°C.

15

20

Espectro i.r. (Nujol)

1690, 1725 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -acetona, delta)

8,3 (1H, s)

25

Una mezcla de 12,0 g de 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 93 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, se agitó durante una hora con enfriamiento por hielo. Después de la reacción se agregaron a la mezcla de reacción 93 ml de ácido clorhídrico 1N, y la

30

1 mezcla se extrajo con acetato de etilo bajo saturación con  
cloruro de sodio. El extracto se lavó con solución acuosa  
de cloruro de sodio, saturada, y se secó. El solvente se  
5 separó por destilación, el residuo se lavó con éter dieti-  
lico, se recuperó por filtración y se secó; para propor-  
cionar 7,3 g de ácido 2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-  
-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-  
-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glio-  
xílico, p.f. 148-150°C.

10 Espectro i.r. (Nujol)

1685, 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\text{d}_6$ -acetona, delta)

8,3 (1H, s)

15 (5) Preparación del ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)-  
oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede  
representar como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-me-  
silimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético

20 Una mezcla de 5,6 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, 6,9  
g de cloruro de mesilo, 15 ml de piridina y 45 ml de clo-  
ruro de metileno, se reflujo durante cinco horas. Después  
de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El re-  
siduo se vertió en 150 ml de hielo y agua, y se agitó. El  
25 precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua  
y éter dietílico, y se secó para proporcionar 6,3 g de pol-  
vo de color castaño claro, que era el 2-(2-mesilamino-1,3-  
-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar co-  
mo 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato  
etílico.

1

Espectro i.r. (Nujol)

1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,95 (3H, s)

5

3,73 (2H, s)

6,7 (1H, s)

10

A una solución preparada por agitación de una mezcla de 0,22 g de dióxido de selenio, 10 ml de dioxano y 0,2 ml de agua durante 10 minutos a 110°C, se agregó 0,53 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se reflujo durante una hora. Después de la reacción, la mezcla de reacción se trató con carbón activado. Los cristales precipitados en el filtrado se recuperaron por filtración y se secaron, para proporcionar 0,22 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 222-225°C. Por otra parte, el filtrado restante se concentró y el residuo se lavó con agua y éter dietílico, por turno, y luego se secó para proporcionar 0,12 g del mismo compuesto descado.

15

20

25

Espectro i.r. (Nujol)

1685, 1720 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,05 (3H, s)

8,36 (1H, s)

30

A una mezcla de 3,60 g de 2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxila-

1 to etílico, se agregó 0,32 g de borohidruro sódico con  
agitación y enfriamiento por hielo, y seguidamente la mez-  
cla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Des-  
pués de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El  
5 residuo se vertió en una mezcla de 100 ml de acetato de  
etilo y ácido clorhídrico diluido, y la solución acuosa se  
separó. La solución acuosa así obtenida (pH 1 hasta 2) se  
salificó y luego se extrajo con acetato de etilo. El ex-  
tracto se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio,  
10 saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se  
trató con carbón activado y el solvente se separó por des-  
tilación para proporcionar 2,6 g de 2-hidroxi-2-(2-mesila-  
mino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico sólido, que se pue-  
de representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
15 -4-ilo)-acetato etílico.

Espectro i.r. (líquido)

1710 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

2,9 (1H, s)

20 5,1 (1H, s)

6,7 (1H, s)

A una suspensión de 1,0 g de 2-hidroxi-2-(2-mesila-  
mino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede repre-  
sentar como 2-hidroxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
zol-4-ilo)-acetato etílico, y 0,36 g de 3,4-dihidro-2H-pi-  
25 rano en 5 ml de acetato de etilo, se agregaron 10 mg de áci-  
do p-toluenosulfónico a temperatura ambiente, con agitación,  
y seguidamente la suspensión se agitó durante ocho horas a  
la misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla de  
reacción se vertió en 10 ml de solución acuosa de bicarbo-  
30

1 nato de sodio al 5%, y la capa acuosa se separó. La capa  
orgánica restante se agregó a 10 ml de éter dietílico y se  
extrajo con 20 ml de solución acuosa de bicarbonato de so-  
dio al 5%. El extracto acuoso así obtenido se combinó con  
5 la capa acuosa separada, el pH se ajustó a 4 con ácido acé-  
tico, y se extrajo entonces con acetato de etilo. El extrac-  
to se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, satu-  
rada, se trató con carbón activado y se secó sobre sulfato  
de magnesio. El solvente se separó por destilación para  
10 proporcionar 1,0 g de 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mes-  
silamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico en forma de acei-  
te de color amarillo oscuro, que se puede representar co-  
mo 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico.

15

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

3,03 (3H, s)

5,2 (1/2H, s)

5,3 (1/2H, s)

6,6 (1H, s)

20

A 0,85 g de 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesi-  
lamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede re-  
presentar como 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, se agregó  
solución acuosa de hidróxido sódico 1N, preparada con 0,28  
25 g de hidróxido sódico y 7 ml de agua, y seguidamente la mez-  
cla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Des-  
pués de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla  
de reacción. El pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2 con  
ácido clorhídrico 2N, y la capa acuosa se separó, se sali-  
ficó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

30

230278

1 lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, se  
secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se separó  
por destilación para proporcionar como sustancia espumo-  
sa 0,52 g de ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metil-  
5 amino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-metilimino-2,3-  
-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético.

Espectro i.r. (líquido)

1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

10

Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)

3,0 (3H, s)

5,30 (1/2H, s)

5,33 (1/2H, s)

6,7 (1H, s)

15

(6) Preparación del ácido 2- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pen-  
tiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il- $\sqrt{7}$ -glicólico

(a) A una solución de 8 g de 2-(2-metilamino-1,3-  
-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar  
como 2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato  
20 etílico, en una mezcla de 80 ml de piridina y 40 ml de clo-  
ruro de metileno, se agregó de a gotas cloroformato t-pen-  
tílico durante dos horas a  $-25$  hasta  $-20^\circ\text{C}$ , con agitación,  
y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempera-  
tura. Después de la reacción, la mezcla de reacción se ver-  
25 tió en 200 ml de agua, se extrajo con 300 ml de acetato de  
etilo, y seguidamente la capa orgánica se separó. Se la  
lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bi-  
carbonato de sodio al 5%, y nuevamente con agua. La capa  
orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
30 para proporcionar en forma de aceite 14,5 g de 2- $\sqrt{2}$ -(N-me-

230278

1      til-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-ilo]-acetato  
 -etilico.

Espectro r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, delta)

5      0,92 (3H, t, J=8Hz)  
 1,25 (3H, t, J=8Hz)  
 1,52 (6H, s)  
 1,9 (2H, c, J=8Hz)  
 3,55 (3H, s)  
 3,7 (2H, s)  
 10     4,17 (2H, c, J=8Hz)  
 6,75 (1H, s)

(b) Una mezcla de 0,452 g de dióxido de selenio,  
 9 ml de dioxano y 0,36 ml de agua, se reflujo en baño a  
 110°C, y a esta solución se agregó una solución de 1,07 g  
 15 de 2-[2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-  
 -ilo]-acetato etílico y 9 ml de dioxano, y la mezcla se  
 agitó durante cuatro horas y media a la misma temperatura.  
 Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró,  
 el dioxano se separó por destilación del filtrado bajo pre-  
 20 sión reducida, al residuo se agregó agua y acetato de eti-  
 lo, con agitación, y la capa de acetato de etilo se sepa-  
 ró. Se la secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
 para proporcionar 0,45 g de 2-[2-(N-metil-N-t-pentiloxi-  
 carbonilamino)-1,3-tiazol-4-ilo]-glioxilato etílico en for-  
 25 ma de aceite.

Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1690 cm<sup>-1</sup>

Espectro r.m.n. (CDCl<sub>3</sub>, delta)

30      0,95 (3H, t, J=8Hz)  
 1,4 (3H, t, J=8Hz)

- 1  
1,53 (6H, s)  
1,9 (2H, c, J=8Hz)  
3,6 (3H, s)  
4,42 (2H, c, J=8Hz)  
5  
8,17 (1H, s)

(c) A una solución de 3,1 g de 2-(2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glioxilato etílico en 40 ml de etanol se agregaron 14,2 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 1N, con agitación por hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a la misma temperatura. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación bajo presión reducida, a una temperatura inferior a 20°C. Al residuo se agregaron 50 ml de agua, y después de tratarla con acetato de etilo la mezcla se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico 2N. La capa de acetato de etilo se separó de la mezcla, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, y se trató entonces con carbón activado. El solvente se separó por destilación de la resultante capa de acetato de etilo, para proporcionar 2,4 g de ácido 2-(2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico sólido.

- 15  
Espectro i.r. (Nujol)  
1743, 1700, 1650  $\text{cm}^{-1}$   
Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)  
25  
0,92 (3H, t, J=8Hz)  
1,54 (6H, s)  
1,84 (2H, c, J=8Hz)  
3,6 (3H, s)  
8,54 (1H, s)

30  
(7) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-5-

1 -cloro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede represen-  
tar como ácido 2-(2-formilamino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico

5 (a) Una suspensión de 6,9 g de 2-(2-formilamino-  
 -1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede repre-  
 sentar como 2-(2-formilamino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
 -glioxilato etílico, en 40 ml de dimetilformamida se calen-  
 10 tó a 60°C para producir una solución, y a esta solución se  
 agregó entonces de a gotas durante 15 minutos, a la misma  
 temperatura, una solución de 2,8 g de ácido tricloroisocia-  
 mérico en 10 ml de dimetilformamida, con agitación, y esta  
 mezcla se agitó entonces durante una hora más a la misma  
 temperatura. Después de la reacción, la mezcla de reacción  
 se vertió en 400 g de hielo y agua. El precipitado se re-  
 15 cuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para pro-  
 porcionar 7,1 g de 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-  
 -ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-  
 -(2-formilamino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-gli-  
 oxilato etílico, p.f. 151-153°C. El filtrado restante se  
 20 extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con agua  
 y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se separó  
 por destilación, para proporcionar otro 0,75 g del mismo  
 compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

25 3150, 1740, 1675 (ancho)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1,33 (3H, t,  $J=13\text{Hz}$ )

4,40 y 4,57 (2H, AB<sub>q</sub>,  $J=13\text{Hz}$ )

8,67 (1H, s)

30 12,9 - 13,2 (1H, m)

1 (b) 1,3 g de 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-  
-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como  
2-(2-formilimino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-gli-  
oxilato etílico, se disolvió en 10 ml de solución acuosa de  
5 hidróxido potásico 1N a temperatura ambiente, con agita-  
ción, y la solución se agitó durante cinco minutos a la  
misma temperatura. Después de la reacción, la mezcla de  
reacción se enfrió con hielo y el pH se ajustó a 1 con áci-  
do clorhídrico al 10%. El precipitado se recuperó por fil-  
10 tración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 0,91  
g de ácido 2-(2-formilamino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-glioxí-  
lico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-  
-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, p.f.  
148-152°C (descomposición). El filtrado y el líquido de  
15 lavado se combinaron y se extrajeron con acetato de eti-  
lo. El extracto se lavó con agua, se secó sobre sulfato de  
magnesio, y el solvente se separó por destilación para pro-  
porcionar otro 0,23 g del mismo compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

20 3130, 2400-3000, 1735, 1670, 1640  $\text{cm}^{-1}$

(8) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como  
ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glio-  
xílico

25 (a) A 384 ml de anhídrido acético se agregaron de  
a gotas 169,2 ml de ácido fórmico durante 15 hasta 20 minu-  
tos, con enfriamiento por debajo de 35°C, y la mezcla se  
agitó durante una hora a 55-60°C. A esta mezcla se agrega-  
ron durante 15-20 minutos, con enfriamiento por hielo y  
30 agitación, 506 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato

1 etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se agitó entonces durante una hora a temperatura ambiente. Después de la reacción, el solvente se separó por destilación. Al residuo se agregaron 2500 ml de éter diisopropílico, y la mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó, para proporcionar 451,6 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, p.f. 125-126°C. El filtrado se concentró, el residuo se lavó con 500 ml de éter diisopropílico y se secó, para proporcionar otros 78,5 del mismo compuesto deseado.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1737, 1700  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ , delta)1,25 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

3,7 (2H, s)

20

4,18 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ )

6,9 (1H, s)

8,7 (1H, s)

25

(b)-(i) 250 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, se trataron de manera similar que la empleada en la ya descrita preparación (6)(b), para proporcionar 140,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

30

1 Espectro i.r. (Nujol)

1738, 1653  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1,34 (3H, t,  $J=8\text{Hz}$ )

5 4,38 (2H, c,  $J=8\text{Hz}$ )

8,52 (1H, s)

8,57 (1H, s)

(b)-(ii) Una mezcla de 120 g de acetato manganoso tetrahidratado, 1000 ml de ácido acético y 100 ml de anhídrido acético se agitó durante 20 minutos en baño de aceite calentado a 130-135°C, y a esta mezcla se agregaron 20 g de permanganato potásico durante cinco minutos a 105-110°C, con agitación, y seguidamente la mezcla se agitó durante 30 minutos más a 130-135°C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, y se le agregaron 53,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y seguidamente la mezcla se agitó durante 15 horas a 38-40°C, con introducción de aire a razón de 6000 ml por minuto. Después de la reacción, el precipitado se recuperó por filtración, se lavó con ácido acético y luego con agua, y se secó para proporcionar 41,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 232-233°C (descomp.)

(c) 281 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, se trataron de manera similar a la empleada en la ya descrita preparación (6)(c), para proporcionar 234 g de áci-

1 do 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se  
puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, p.f. 133-136°C (descomposi-  
ción).

5 Espectro r.m.n. (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, delta)

8,27 (1H, s)

8,6 (1H, s)

(9) Preparación del ácido 2-(2-(3-(metil)tioureido)-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-(3-(metil)tioureido)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

10 (a) A una suspensión de 31,3 g de 2-(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede re-  
presentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
15 -ilo)-glioxilato etílico, en 600 ml de etanol, se agrega-  
ron de a gotas 41,9 g de oxiclórico de fósforo, con enfria-  
miento por hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante  
30 minutos a 50°C. Después de la reacción, el solvente se  
separó por destilación. El residuo se lavó con éter dietí-  
lico y se secó, para proporcionar con rendimiento cuanti-  
20 tativo el clorhidrato del 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como clorhidrato del 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 263-264°C (descomposición).

25 Espectro i.r. (Nujol)

1748, 1697 cm<sup>-1</sup>

(b) Una solución de 30 g de clorhidrato del 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
30 -glioxilato etílico, se trató con carbón activado, y se

1 neutralizó con 10,7 g de bicarbonato de sodio a tempera-  
-tura ambiente, con agitación. El precipitado se recuperó  
por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcio-  
nar 21,8 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etí-  
5 lico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 186-187°C (des-  
composición).

(c) Una mezcla de 20 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-  
-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como  
10 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etíli-  
co, y 73 g de isotiocianato metílico se agitó durante cin-  
co horas a 90-95°C. Después de la reacción se agregó éter  
dietílico a la mezcla de reacción. El precipitado se recu-  
peró por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó,  
15 para proporcionar 21,3 g de 2-[2-3-(metil)tioureido]-1,3-  
-tiazol-4-ilo]-glioxilato, etílico, que se puede represen-  
tar como 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-  
-4-ilo]-glioxilato etílico, p.f. 121-123°C.

Espectro i.r. (Nujol)

20 1730, 1683  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1,38 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )

3,05 (3H, s)

4,43 (2H, c,  $J=7\text{Hz}$ )

25 8,33 (1H, s)

(d) A una mezcla de 21 g de 2-[2-3-(metil)tiurei-  
do]-1,3-tiazol-4-ilo]-glioxilato etílico, que se puede re-  
presentar como 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-ilo]-glioxilato etílico, 200 ml de etanol y 100  
30 ml de agua, se agregaron 154 ml de solución acuosa de hi-

1 dróxido sódico 1N, con agitación y enfriamiento por hielo.  
La mezcla se agitó durante diez minutos más y seguidamente  
se neutralizó con 154 ml de ácido clorhídrico 1N. El pre-  
cipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y  
5 se secó, para proporcionar 17,8 g de ácido 2-[2]-[3]-(metil)-  
tioureido[7]-1,3-tiazol-4-il[7]-glioxílico, que se puede re-  
presentar como ácido 2-[2]-[3]-(metil)tioureido[7]-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il[7]-glioxílico, p.f. más de 250°C.

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

10 3,01 (3H, s)

8,25 (1H, s)

(10) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-formi-  
lamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar  
como ácido 2-hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
15 zol-4-il)-acético

A una suspensión de 20 g de ácido 2-(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar  
como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-  
-glioxílico, en 400 ml de agua se agregaron 8,4 g de bicar-  
20 bonato de sodio, con agitación y enfriamiento por hielo, y  
la mezcla se agitó durante 10 minutos a la misma temperatu-  
ra; seguidamente se le agregaron 10 ml de éter dietílico.  
A la misma temperatura y con agitación se agregaron a la  
mezcla 1,52 g de borohidruro sódico, y la mezcla se agitó  
25 durante una hora 50 minutos a la misma temperatura. Después  
de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El fil-  
trado se ajustó a pH 4,0 con ácido clorhídrico al 10%, y  
se concentró bajo presión reducida hasta alcanzar un volu-  
men de 100 ml. El pH del filtrado concentrado se ajustó a 1  
30 con ácido clorhídrico al 10%, y se indujo cristalización

1 rascando. El filtrado concentrado se agitó durante una hora a temperatura ambiente, luego se dejó descansar durante la noche en la heladera. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó dos veces con agua helada y luego se  
5 secó con succión, para proporcionar 14,8 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético, p.f. 188-189°C (descomposición).

10

Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1635  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , delta)

5,07 (1H, s)

7,15 (1H, s)

15

8,5 (1H, s)

(11) Preparación del ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético

20

Una mezcla de 36,3 g de 2-amino-1,3-tiazol, que se puede representar como 2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol, 50 g de ácido glioxílico hidratado, y 543 ml de hidróxido sódico 1N, se agitó durante una hora y media a 90-93°C. Después de la reacción, la mezcla de reacción se trató con  
25 carbón activado y su pH se ajustó a 3. La mezcla se dejó descansar durante la noche, enfriándola con hielo. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 48,1 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, que se puede  
30 representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-

230278

1 -1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, p.f. 140-200°C (descomposición).

Espectro i.r. (Nujol)

1622-1642  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro r.m.n. (DCl, delta)

5,65 (1H, d, J=1,3 Hz)

7,35 (1H, s)

10 (12) Preparación del ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico

15 Una mezcla de 0,92 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético, y 10 ml de agua se ajustó a pH 7-7,5 con solución acuosa de hidróxido sódico al 10%, se le agregaron 1,74 g de dióxido de manganeso, y seguidamente la mezcla se agitó durante cinco horas a 50-60°C. Después de la reacción, el dióxido de manganeso se separó por filtración y se lavó con un poco de agua. El filtrado y el agua de lavado se combinaron, el pH se ajustó a 1 con ácido clorhídrico concentrado, y seguidamente se agitó durante 15 minutos, enfriando con hielo. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 0,53 g de ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, p.f. 185-250°C (descomposición).

30 Espectro i.r. (Nujol)

1690, 1650  $\text{cm}^{-1}$

30 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

1

8,25 (1H, s)

(13) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico

5

3 g de ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, se trataron de manera similar a la empleada en la ya descrita preparación (8)(a), para proporcionar 3,15 g de ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, p.f. 180-210°C.

10

Espectro i.r. (Nujol)

15

1712, 1689, 1665  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

8,22 (1H, s)

8,67 (1H, s)

20

(14) Preparación del ácido 2-formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-acético, que se puede representar como ácido 2-formiloxi-2-(formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético

25

Una mezcla de 10 mmoles de ácido fórmico y 10 mmoles de anhídrido acético se agitó durante dos horas a 50-60°C, luego se enfrió hasta -7°C - -5°C. A esta mezcla se agregó, a la misma temperatura, 0,48 g de ácido 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acético hidratado, que se puede representar como ácido 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético, y esta mezcla se agitó durante tres horas a igual temperatura. Se le agregó entonces, a la

30

230278

1 misma temperatura, una mezcla de 2,5 mmoles de ácido fórmico y 2,5 mmoles de anhídrido acético, y la mezcla se agitó durante una hora más a la misma temperatura. Después de la reacción, el solvente se separó por destilación. Al  
5 residuo se agregaron agua y metilisobutilquetona, y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se trató con carbón activado, y la capa metilisobutilquetónica se separó. La capa acuosa se extrajo con metilisobutilquetona y las capas metilisobutilquetónicas combinadas se  
10 secaron sobre sulfato de magnesio, se trataron con carbón activado, y el solvente se separó por destilación. El residuo se pulverizó en éter dietílico para proporcionar 0,31 g de ácido 2-formiloxi-2-(2-formilamino-1,3-tiazol-5-il)-acético pulverulento, que se puede representar como ácido  
15 2-formiloxi-2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acético.

o Espectro i.r. (Nujol)

1723, 1685  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $\delta$ -dimetilsulfóxido, delta)

20 6,25 (1H, s)

7,54 (1H, s)

8,24 (1H, s)

8,45 (1H, s)

25 (15) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

30 (a) 100 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, se trataron de

1 manera similar a la empleada en la ya descrita prepara-  
ción (6)(a), para proporcionar 109,9 g de 2-(2-formilami-  
no-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, que se puede repre-  
sentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-  
5 acetato metílico, p.f. 154-155°C.

Espectro i.r. (Nujol)

1733, 1680  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,72 (3H, s)

10 3,89 (2H, s)

7,01 (1H, s)

8,45 (1H, s)

(b) 60 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-  
-acetato metílico, que se puede representar como 2-(2-for-  
15 milimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico,  
se trataron de manera similar a la empleada en la ya des-  
cripta preparación (8)(b)-(ii), para proporcionar 27,1 g de  
2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, que  
se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-  
20 -tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, p.f. 223-225°C (descom-  
posición).

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,95 (3H, s)

8,2 (1H, s)

25 8,3 (1H, s)

(c) 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato  
metílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, se tra-  
tó de manera similar a la empleada en la ya descrita pre-  
paración (8)(c), para proporcionar el ácido 2-(2-formila-

30

230278

1 -mino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

Ejemplo 1

5 Una solución de 389 mg de ácido 7- $\sphericalangle$ 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7- $\sphericalangle$ 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-cefalosporánico, 116,13 mg

10 de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio, en 15 ml de amortiguador fosfático pH 5,2, se ajustó a pH 5,2 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante siete horas a 60-63°C. Después de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y su pH se ajustó a 2 con ácido clorhídrico 2N. El precipitado se recuperó

15 por filtración y se secó, para proporcionar 60 mg de ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sphericalangle$ 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sphericalangle$ 2-hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-

20 -1,3-tiazol-4-il)-acetamido7-3-cefem-4-carboxílico. Por otra parte, del filtrado se separó la capa acuosa; ésta se lavó con acetato de etilo, después de lo cual el acetato de etilo se eliminó por destilación bajo presión reducida. La capa acuosa se cromatografió en columna (usando la resina

25 iniónica de adsorción "Dianion HP 20" de la firma Mitsubishi Chemical Industries), se lavó con agua, y seguidamente se eluyó con alcohol isopropílico al 10%. Los eluados que contenían el compuesto deseado se juntaron, y el alcohol isopropílico se eliminó por destilación bajo presión reducida.

30

1 La solución acuosa se liofilizó para proporcionar 75 mg del mismo compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

1780 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

5 Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

3,65 (2H, s ancho)

4,1 y 4,45 (2H,  $AB_c$ ,  $J=15$  Hz)

4,95 (1H, s)

5,1 (1H, d,  $J=5$  Hz)

10 5,55-5,8 (1H, m)

6,7 (1H, s)

### Ejemplo 2

15 Una solución de 389 mg de ácido 7-[2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-cefalosporánico, que se puede representar como ácido 7-[2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido]-cefalosporánico, 116,3 mg de 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio en 15 ml de amortiguador fosfático pH 5,2, se ajustó a pH 5,2 con ácido clorhídrico al 10% y se agitó durante siete horas a 20 60-63°C. Después de la reacción se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y el pH de ésta se ajustó a 25 4,5 con ácido clorhídrico 2N; seguidamente se separó la capa acuosa. A la capa acuosa se agregó acetato de etilo, y la mezcla se ajustó a pH 1,5 con ácido clorhídrico 2N, después de lo cual se separó la capa acuosa. La capa acuosa se ajustó a pH 3 con solución acuosa de hidróxido sódico 30 1N, y se dejó descansar durante la noche en frío. El

1 precipitado se recuperó por filtración y se secó, para  
proporcionar 30 mg de ácido 3-(5-metil)-1,3,4-oxadiazol-  
-2-il)-tio-metil-7- $\int$ 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxil-  
amido $\int$ -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar  
5 como ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7-  
- $\int$ 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\int$ -  
-3-cefem-4-carboxílico. Por otra parte, el filtrado se  
cromatografió en columna, de manera similar a la empleada  
en el ejemplo 1, para proporcionar otros 65 mg del mismo  
10 compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

1775 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

15	3,7	(2H, s ancho)
	4,2 y 4,45	(2H, AB <sub>c</sub> , J=14 Hz)
	5,2	(1H, d, J=5 Hz)
	5,75	(1H, d, J=5 Hz)
	8,1	(1H, s)

20

### Ejemplo 3

Una mezcla de 389 mg de ácido 7- $\int$ 2-hidroxi-2-  
-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\int$   
25 -cefalosporánico, que se puede representar como ácido  
7- $\int$ 2-hidroxi-2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-acetamido $\int$ -cefalosporánico, 115,2 mg  
de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol, 119,4 mg de bicarbo-  
nato de sodio, y amortiguador fosfático pH 5,2, se agitó  
30

1 durante tres horas a 60-65°C. Después de la reacción se  
 agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción y la capa  
 acuosa se separó. A la capa acuosa se agregó acetato de  
 5 etilo, el pH de la mezcla se ajustó a 1 con ácido clorhídrico  
 2N, la capa acuosa se separó, y el acetato de etilo  
 restante en la misma se eliminó bajo presión reducida. La  
 solución acuosa se cromatografió en columna ("Amberlite  
 XAD-4" de la firma Rohm & Haas Co.), y la columna se lavó  
 con agua y se eluyó con solución acuosa de metanol del  
 10 20 al 50%. Los eluados que contenían el compuesto deseado  
 se juntaron y el metanol se eliminó por destilación de  
 los mismos. La solución acuosa se liofilizó para propor-  
 cionar 149 mg de ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-  
 -7-[2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-  
 15 -cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido  
 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7-[2-hidroxi-  
 -2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido]-3-  
 -cefem-4-carboxílico.

20 Espectro i.r. (Nujol)

1760 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

Espectro r.m.n. ( $d_6$ -dimetilsulfóxido, delta)

25 3,57 (3H, s)  
 3,69 (2H, s ancho)  
 4,0 - 4,3 (2H, m)  
 4,9 (1H, s)  
 30 5,1 (1H, d, J=5 Hz)

13128

1                    5,6 - 5,8            (1H, m)  
                       6,6                    (1H, s)

Ejemplo 4

5                    Una mezcla de 378 mg de ácido 7- $\int$ 2-(2-t-pentiloxi-  
                       carbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-cefalosporá-  
                       nico, que se puede representar como ácido 7- $\int$ 2-(2-t-penti-  
                       loxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilami-  
 10                   do-7-cefalosporánico, 115,2 mg de 4-metil-4H-1,2,4-triazol-  
                       -3-tiol, 119,4 mg de bicarbonato de sodio, y 15 ml de  
                       amortiguador fosfático 5,2, se agitó durante seis horas  
                       a 60-63°C. Después de la reacción, la mezcla de reac-  
                       ción se trató de manera convencional para proporcionar 160  
 15                   mg de ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7-  
                       - $\int$ 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-  
                       -carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(4-me-  
                       til-4H-1,2,4-triazol 3-il)-tiometil-7- $\int$ 2-(2-imino-2,3-  
                       -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxí-  
 20                   lico.

Espectro i.r. (Nujol)

1775 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

25                   De manera similar se obtuvieron los siguientes  
                       compuestos:

30

1

(1) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pálido.

5

10

(2) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 150°C (descomposición).

15

(3) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 160-170°C (descomposición).

20

(4) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-oxo-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 110-121°C (descomposición).

25

(5) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-triazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-metil-1,3,4-triazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-

30

230278

1 -2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
fem-4-carboxílico, en forma de polvo de color amarillo pá-  
lido.

5 (6) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7-  
- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-ce-  
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 151-180°C (descomposición).

10 (7) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-  
-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-  
metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxílico, p.f.  
15 147-160°C (descomposición).

(8) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tio-  
metil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-ce-  
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-  
-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-  
20 -dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-3-cefem-4-carboxí-  
lico, p.f. 156-160°C (descomposición).

(9) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetami-  
do-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como  
25 ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-  
-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-3-  
-cefem-4-carboxílico, p.f. 120-146°C (descomposición).

(10) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiome-  
til-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-3-  
30 -3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como áci-

do 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 130-200°C (descomposición).

(11) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-imino-5-cloro-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico; p.f. 148-154°C (descomposición).

(12) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, 155°C (sinterización), 160°C (descomposición).

(13) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acetamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 144-156°C (descomposición).

(14) El clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, en forma de polvo.

Espectro i.r. (Nujol)

1778 (beta-lactama)  $\text{cm}^{-1}$

30

230278

1

(15) El clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como clorhidrato del ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico; p.f. 140-160°C (descomposición).

5

10

(16) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, p.f. 146-155°C (descomposición).

15

(17) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-(metil)tiocarbamoilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-(metil)tiocarbamoilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico, 148°C (sinterización), 160°C expansión, 200°C (descomposición).

20

25

30

230278

VAL

1

REIVINDICACIONES

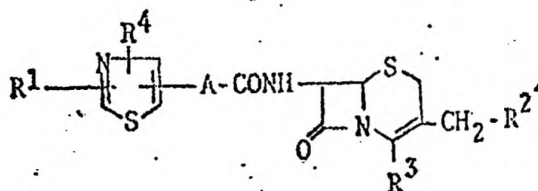
5

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:

10

1ª.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos, de la fórmula

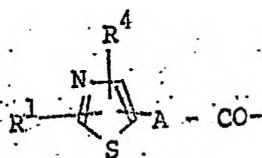
15



20

donde R<sup>1</sup> es amino, alquilamino inferior, amino protegido, alquilamino inferior protegido, hidroxí, o alcoxi inferior, R<sup>2'</sup> es un grupo tio heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes apropiados, R<sup>3</sup> es carboxi o su derivado, A es carbonilo, hidroxialquilen(inferior) o hidroxialquilen(inferior) protegido, y R<sup>4</sup> es hidrógeno o halógeno, a condición de que R<sup>2'</sup> no sea 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio cuando el grupo de la fórmula

25

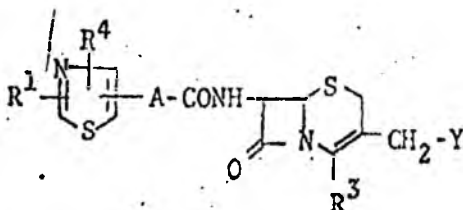


30

13128

1 es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetilo o 2-hidroxi-2-[2-(2,2,2-tricloroetoxi)-carbonilamino-1,3-tiazol-4-il]-acetilo, o una sal de los mismos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5 la



10

donde R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A tienen cada cual el significado ya definido e Y es un grupo convencional capaz de ser reemplazado por el residuo (-R<sup>2'</sup>) de un compuesto de la fórmula HR<sup>2'</sup>, en la cual R<sup>2'</sup> tiene el significado ya definido, con un compuesto de la fórmula H - R<sup>2'</sup>, donde R<sup>2'</sup> tiene el significado ya definido, o su derivado reactivo en el grupo mercapto.

15

20

2<sup>a</sup>.- Un procedimiento según la reivindicación 1<sup>a</sup>, en el que R<sup>1</sup> es amino, alcoholamino inferior, amino protegido, hidroxilo o alcoxi inferior, y R<sup>4</sup> es hidrógeno.

3<sup>a</sup>.- Un procedimiento para preparar compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos.

25

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

30

1

Esta Memoria consta de sesenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16. DIC. 1978

P.A.

**Alberto de Eizaburu**  
For Pader.



10

15

20

25

30

14128

JL