

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

|    |    |    |                       |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 10 | A1 |
|    |    | 21 | 476076                |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |    |
|    |    |    | 16. DIC. 1978         |    |    |

PATENTE DE INVENCION

|   |                                |                                      |                 |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| 50 PRIORIDADES:<br>51 NUMERO                                    |                                | 52 FECHA                             | 53 PAIS         |
| 9425/76<br>41145/76   |                                | 9.3.76<br>4.10.76                    | G. Bretaña<br>" |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD  | 61 CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |                 |
|   | C07D                           | 467.635                              |                 |
| 64 TITULO DE LA INVENCION                                       |                                |                                      |                 |
| "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1,3-TIAZOL"        |                                |                                      |                 |
| 71 SOLICITANTE (S)  |                                |                                      |                 |
| FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.                               |                                |                                      |                 |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE                                       |                                |                                      |                 |
| No. 3; 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japón             |                                |                                      |                 |
| 72 INVENTOR (ES)  |                                |                                      |                 |
| Takashi Kamiya, Kunihiro Tanaka, Yoshiharu Nakai y Kazuo Sakane |                                |                                      |                 |
| 73 TITULAR (ES)   |                                |                                      |                 |
|   |                                |                                      |                 |
| 74 REPRESENTANTE  |                                |                                      |                 |
| D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 70.716)                     |                                |                                      |                 |

1 La presente invención se refiere a un procedi-  
 miento para preparar nuevos derivados de 1,3-tiazol de la  
 fórmula:

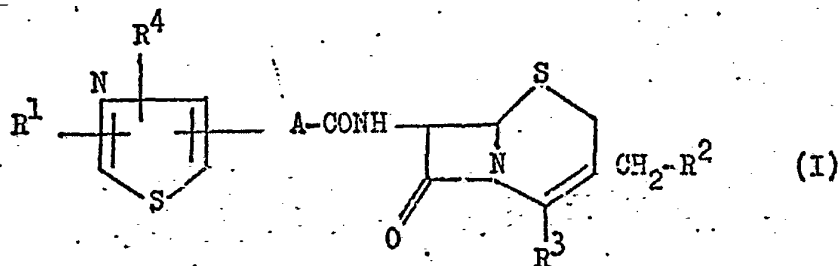
(III<sub>a</sub>)

5 en la que R<sup>1</sup> es amino protegido o alcoholamino inferior  
 protegido y Z es carboxi protegido.

10 Estos derivados son útiles como compuestos inter-  
 medios para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-4-  
 -carboxílicos 3,7-disustituídos, y sus sales farmacéutica-  
 mente aceptables, más particularmente para obtener nuevos  
 15 compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disusti-  
 tuídos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tie-  
 nen actividades antimicrobianas.

Por lo tanto, la finalidad de la presente inven-  
 ción consiste en preparar productos intermedios adecuados  
 para obtener compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos  
 20 3,7-disustituídos y sus sales farmacéuticamente acepta-  
 bles.

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



1 donde  $R^1$  es amino, alquilamino inferior, amino protegido,  
alquilamino inferior protegido, hidróxi o alcoxi inferior,  
5  $R^2$  es hidrógeno, aciloxi, piridinio o un grupo  
heterocíclico que puede tener uno o más substituyen-  
tes apropiados,

$R^3$  es carboxi o su derivado,

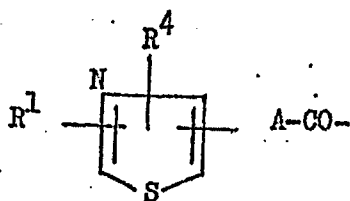
A es carbonilo, hidroxialquileno(inferior) o  
hidroxialquileno(inferior) protegido, y

$R^4$  es hidrógeno o halógeno, o

10  $R^2$  y  $R^3$  están enlazados entre sí para represen-  
tar un grupo de la fórmula  $-COO-$ ,

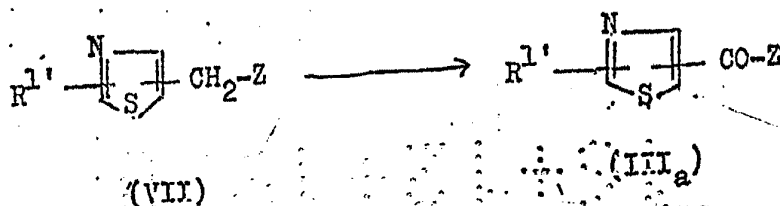
donde  $R^3$  es  $-COO-$  cuando  $R^2$  es piridinio, a con-  
dición que  $R^2$  no sea acetoxi o 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio  
cuando el grupo de la fórmula

15



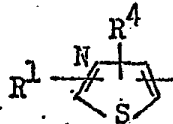
20 es 2-hidróxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetilo o 2-hidro-  
xi-2-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino-1,3-tiazol-4-  
-il/acetilo.

De acuerdo con la presente invención, los deri-  
vados de 1,3-tiazol (IIIa) se pueden preparar mediante el  
25 procedimiento que se ilustra en el siguiente esquema:



1 para lo cual se somete a oxidación el compuesto de la fórmula (VII), teniendo  $R^1$  y Z los significados definidos anteriormente.

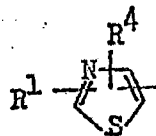
5 En cuanto a los compuestos (IIIa) que son objeto del procedimiento, y los compuestos de partida, ha de quedar entendido que incluyen isómeros tautómeros. Quiere decir que si el grupo de la fórmula



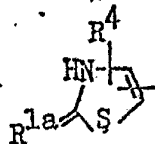
(con tal que  $R^1$  sea amino, alquilamino inferior, amino protegido o hidroxilo, y  $R^4$  tenga el significado ya definido) en la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida adopta la fórmula



( $R^1$  y  $R^4$  tienen cada cual el significado ya definido) dicho grupo de la fórmula

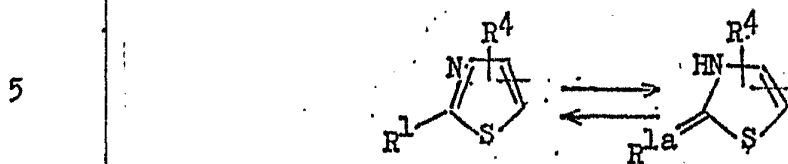


25 se puede representar también alternativamente mediante su fórmula tautómera

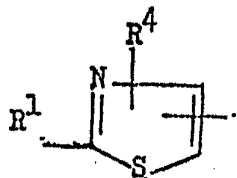


30 ( $R^{1a}$  es imino, alquilimino inferior, imino protegido u oxo, y  $R^4$  tiene el significado ya definido). Es decir que ambos

1 grupos se encuentran en estado de equilibrio, y este tautomerismo se puede representar mediante el siguiente equilibrio



Estos tipos de tautomerismo de los compuestos amino- e hidroxitiazólicos, arriba señalados, son bien conocidos en la literatura y es obvio para toda persona práctica en la materia que ambos isómeros tautómeros son fácilmente convertibles recíprocamente y están incluidos en la categoría del compuesto en sí. Por lo tanto, ambas formas tautómeras de los compuestos objeto (IIIa) y los compuestos iniciales (VII) están claramente incluidas en el alcance de la presente invención. En esta memoria descriptiva, los compuestos objeto del procedimiento y los compuestos iniciales, inclusive el grupo de dichos isómeros tautómeros, se representan tan sólo para mayor conveniencia mediante una de las expresiones para los mismos, es decir la fórmula



25 Sales farmacéuticamente aceptables, convenientes, de los ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos, 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

1 metales alcalinotérreos (por ejemplo, la sal de calcio,  
la sal de magnesio, etc.), sales amónicas, sales de ami-  
nas orgánicas (por ejemplo, la sal trimetilamínica, la  
5 sal trietilamínica, la sal piridínica, la sal picolínica,  
la sal díciclohexilamínica, la sal N,N'-dibenciletileno-  
diamínica, etc), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo,  
acetatos, maleatos, tartratos, metanosulfonatos, benceno-  
sulfonatos, toluenosulfonatos, etc.), sales de ácidos  
10 inorgánicos, (por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos,  
sulfatos, fosfatos, etc.), o sales con aminoácidos (por  
ejemplo, la arginina, el ácido aspártico, el ácido glutá-  
mico, etc.), y lo similar.

A continuación se explican detalladamente diver-  
sas definiciones incluídas en el alcance de la presente  
15 invención, y se ofrecen ejemplos ilustrativos de las mis-  
mas.

La palabra "inferior" significa 1 hasta 6 áto-  
mos de carbono.

20 Fracciones alquilo inferior convenientes, com-  
prendidas por las expresiones "alquilamino inferior" y  
"alquilamino inferior protegido", pueden incluir metilo,  
etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo,  
hexilo, y similares.

25 Grupos protectores convenientes, comprendidos  
por la expresión "amino protegido" y "alquilamino inferior  
protegido", pueden incluir acilo y grupos protectores con-  
vencionales, que no sean el grupo acilo, tales como benci-  
lo y lo similar.

30 Fracciones hidroxiprotegidas, convenientes, com-  
prendidas por la expresión "hidroxialquileno(inferior) pro

1 tegido, pueden incluir grupos aciloxi e hidroxil substituídos por un grupo protector convencional, que no sea el grupo acilo, tal como tetrahidropiranioloxi y lo similar.

5 Acilo y fracciones acilo apropiadas, comprendidas por la palabra "aciloxi", pueden incluir carbamoiolo, tiocarbamoiolo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos apropiados de dicho acilo con alcanoiolo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloiolo, etc.); alcocarbonilo inferior (por ejemplo, metocarbonilo, etocarbonilo, propocarbonilo, 1-ciclopropiletocarbonilo, isopropocarbonilo, butocarbonilo, t-butocarbonilo, pentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.); alcanosulfonilo inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.); arenosulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilolo, etc.); aroiolo (por ejemplo, benzoiolo, toluoiolo, naftoiolo, ftaloiolo, 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, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), alqueniolo inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), o lo similar, ejemplos apropiados de los cuales son el mono- (o di- o tri-) haloalcanoiolo (inferior) (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.).

Alcoxi inferior conveniente puede incluir metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, pentiloxi, y lo

1 similar.

Grupos heterocíclicos convenientes, comprendidos por la expresión "grupo tio heterocíclico que puede tener uno o más substituyentes apropiados", son grupos heterocíclicos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, que contienen al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre, nitrógeno, y lo similar.

5

10 Grupos heterocíclicos especialmente preferidos son grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno; por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, pirrimidilo, pirazinilo, piradizini-  
15 nilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-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, etc.);  
20

grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizini-  
25 nolilo, benzimidazolilo, quinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 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.;

30 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros,

- 1 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
- 5 (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.;
- 10 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.);  
grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno
- 15 (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, toli-  
lilo, etc.); halógeno (por ejemplo, cloro, bromo, yodo o flúor); amino y lo similar.

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

Ejemplos convenientes de dicho éster son ésteres de alquenos inferiores (por ejemplo el éster metílico, el éster etílico, el éster propílico, el éster isopropílico,

- 1 el éster butílico, el éster isobutílico, el éster pentílico, el éster hexílico, el éster 1-ciclopropiletílico, etc.); ésteres de alquénilos inferiores (por ejemplo, el éster vinílico, el éster alílico, etc.);
- 5 ésteres de alquínilos inferiores (por ejemplo, el éster etínílico, el éster propínílico, etc.);  
ésteres de mono- (o di- o tri-)haloalquilos inferiores (por ejemplo, el éster 2-yodoetílico, el éster 2,2,2-tricloroetílico), etc.);
- 10 ésteres de inferior alcanciloxialquilos(inferiores) (por ejemplo, el éster acetoximetílico, el éster propioniloximetílico, el éster butiriloximetílico, el éster valeriloximetílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster 2-acetoxietílico, el éster 2-propioniloxietílico, etc.);
- 15 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 bencílico, el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrobencílico, el éster fenetílico, el éster tritílico, el éster difenilmetílico, el éster bis(metoxifenil)metílico, el éster 3,4-dimetoxibencílico, el éster 4-hidroxi-3,5-di-t-butilbencílico, etc.);
- 20 ésteres arílicos que pueden tener uno o más substituyentes apropiados (por ejemplo, el éster fenílico, el éster tolílico, el éster t-butilfenílico, el éster xilílico, el éster mesetílico, el éster cumenílico, etc), y lo similar.

Fracciones alquilenos inferiores convenientes, comprendidas por las expresiones "hidroxialquilenos(inferiores)" e "hidroxialquilenos(inferiores) protegido", incluyen metile-

1 no, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y lo si-  
milar, de entre los cuales se prefieren hidroxialquileno  
C<sub>1-2</sub> e hidroxialquileno protegido C<sub>1-2</sub>, y los más preferi-  
dos son el hidroximetileno y el hidroximetileno protegido.

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

A continuación se explicará detalladamente el  
procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula  
(IIIa), objeto del mismo. Estos compuestos se pueden pre-  
parar por oxidación del compuesto (VII).

10 La presente reacción de oxidación se efectúa se-  
gún un método convencional que se emplea para transformar  
un así llamado grupo metileno activado en un grupo carbo-  
nilo. Quiere decir que la presente oxidación se efectúa  
15 mediante un método convencional, por ejemplo usando un  
agente oxidante convencional tal como el dióxido de sele-  
nio, compuestos trivalentes del manganeso (por ejemplo, el  
acetato manganoso y el permanganato de potasio, etc.) o lo  
similar. Por lo común, la presente oxidación se lleva a  
20 cabo en un solvente que no influye adversamente en la reac-  
ción, por ejemplo agua, dioxano, tetrahidrofurano, y lo  
similar.

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

25 En la susodicha reacción y/o en el tratamiento  
subsiguiente, de acuerdo con la presente invención, los  
isómeros tautómeros precipitados se pueden transformar  
ocasionalmente en otros isómeros tautómeros, y estos casos  
también están comprendidos por el alcance de la presente  
invención.

1 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  
5 mediante métodos convencionales.

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-  
10 puestos cefalosporínicos, obtenidos mediante el procedi-  
miento de la presente invención, se usan en forma de prepa-  
raciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con ve-  
hículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipien-  
tes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que se  
15 presten para administración por vía bucal, parentérica o  
externa. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma  
sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, grageas, unguen-  
tos o supositorios, o forma líquida, por ejemplo solucio-  
nes, suspensiones o emulsiones. Si así se desea, se pueden  
20 incluir en estas preparaciones sustancias auxiliares y  
adyuvantes, tales como estabilizadores, humectantes o emul-  
sores, amortiguadores, y otros aditivos que se emplean co-  
múnmente.

Si bien la dosificación de los compuestos varia-  
25 rá y dependerá también de la edad y del estado del pacien-  
te, se ha observado que, término medio, una sola dosis de  
aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg, de los com-  
puestos obtenidos mediante el procedimiento de esta inven-  
ción, es eficaz para tratar enfermedades causadas por in-  
30 fección bacteriana. Por lo general, se pueden administrar

1 cantidades 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-  
5 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

(1) El ácido 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-tiome-  
10 til-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-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-imino-2,3-dihí-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-carboxílico.

(2) El ácido 3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-  
15 -7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-cefem-4-  
-carboxílico, 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-7-3-cefem-4-carboxílico.

(3) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-  
20 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-  
-cefem-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-7-3-cefem-4-car-  
boxílico.

(4) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-  
25 -tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido-7-3-  
-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-7-3-cefem-4-car-  
30 boxílico.

1 (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-  
 5 -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  
 10 duplicado, que a continuación se describe.

Una porción de un cultivo, desarrollado durante  
 la noche, de cada cepa ensayada, en caldo de tripticasa-  
 -soja ( $10^8$  células viables por ml), se aplicó a agar de  
 infusión de corazón (agar HI) que contenía concentraciones  
 15 graduadas de antibióticos, y la concentración inhibidora  
 mínima (CIM) se expresó en términos de microgramos/milili-  
 tro, después de incubar a 37°C durante 20 horas.

Resultados de los ensayos

| 20 | <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 |

Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ilus-  
 trar la presente invención:

25 (1) Preparación del ácido 2-(2-t-pentiloxicarbo-  
nilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede repre-  
sentar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihi-  
dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

A una solución de 14 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-  
 30 -4-il)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-

1 -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 me-  
tileno, se agregaron gradualmente 70 ml de solución de clo-  
roformato t-pentílico en éter dietílico, que contenía 0,35  
5 mol de cloroformato t-pentílico, durante 10 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  
con agitación, y la mezcla se agitó durante dos horas a la  
misma temperatura y seguidamente media hora más a  $0^{\circ}\text{C}$ . Des-  
pués de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en  
200 ml de agua, y seguidamente la capa orgánica se separó.  
10 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 solven-  
te se separó de la capa orgánica por destilación, para pro-  
porcionar en forma de aceite de color marrón oscuro el ace-  
15 tato 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)

20 1667, 1660 (CO)  $\text{cm}^{-1}$

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

3,75 (2H, s)

6,75 (1H, s)

25 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-pentiloxicarbonilami-  
no-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede repre-  
sentar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-  
30 zol-4-ilo)-acetato etílico, y 2,5 ml de dioxano a  $110^{\circ}\text{C}$  con

1        agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la mis-  
ma temperatura, se le agregó 0,055 g de dióxido de sele-  
nio, y seguidamente se la agitó durante una hora y media  
5        más, a la misma temperatura. Después de la reacción, el  
líquido de reacción se separó por decantación y el resi-  
duo se lavó con un poco de dioxano. El líquido de reacción  
y el líquido de lavado se combinaron, y el solvente se se-  
paró por destilación. El residuo se disolvió en acetato  
10        etílico. La solución se lavó con agua y se secó y el sol-  
vente se separó por destilación para proporcionar 0,22 g  
de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-  
xilato etílico en forma de aceite marrón, que se puede re-  
presentar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico

15

Espectro i.f. (líquido)

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

8,3 (1H, s)

20

Una mezcla de 2,8 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonil-  
amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede  
representar como 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihí-  
dro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 10 ml de eta-  
nol se mezcló con una solución de 0,54 g de hidróxido só-  
dico en 20 ml de agua, y esta mezcla se agitó durante una  
25        hora a temperatura ambiente. Después de la reacción se se-  
paró por destilación un poco de etanol. La mezcla de reac-  
ción restante se lavó con éter dietílico, y seguidamente  
la capa acuosa se separó. A la capa acuosa se agregó ace-  
tato de etilo, el pH de la mezcla se ajustó a 1 hasta 2  
con ácido clorhídrico al 10%, y seguidamente la capa de

30

13128

1 acetato de 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  
5 de la capa de acetato de etilo, para proporcionar 1,75 g  
de ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-  
-glioxílico en forma de polvo de color marrón amarillento,  
que se puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonil-  
imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

10 Espectro i.f. (Nujol)

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

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

8,4 (1H, s)

15 (2) Preparación del ácido 2-(2-propanosulfonil-  
amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede represen-  
tar como ácido 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-il)-glioxílico

Una mezcla de 40 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-  
-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
20 -imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y  
200 ml de piridina se agitó en una corriente de gas nitró-  
geno 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 me-  
tileno durante dos horas, y seguidamente la mezcla se agi-  
25 tó durante dos horas a la misma temperatura. Después de la  
reacción, la piridina y el cloruro de metileno se separa-  
ron 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  
30 acetato de etilo se separó por destilación y el residuo se

1 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  
5 puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, p.f. 140-142°C.

Espectro i.r. (Nujol)

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

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

3,62 (2H, s)

10

6,56 (1H, s)

15

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 mez-  
cla se refluxó durante una hora. A la mezcla se agregó 0,6  
g de dióxido de selenio y se la refluxó durante 30 minu-  
tos; seguidamente se agregó 0,3 g de dióxido de selenio  
20 y la mezcla se refluxó 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 ace-  
tato de etilo, con calentamiento, y luego se trató con car-  
bón activado. El solvente se separó por destilación, y el  
25 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)-glicoxilato  
etílico, que se puede representar como 2-(2-propanosulfo-  
nilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glicoxilato etílico,  
30 p.f. 132-134°C.

30

13128

1

Espectro i.r. (Nujol)

1690, 1725 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ Espectro r.m.n. ( $d_6$ -acetona, delta)

8,3 (1H, s)

5

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 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 separó por destilación, el residuo se lavó con éter dietílico, se recuperó por filtración y se secó, para proporcionar 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)-glioxílico, p.f. 148-150°C.

10

15

20

Espectro i.r. (Nujol)

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

8,3 (1H, s)

25

(3) 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-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-acético

30

Una mezcla de 5,6 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar como 2-(2-

1 -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-  
5 siduo se vertió en 150 ml de hielo y agua, y se agitó. El  
precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua  
y éter dietílico, y se secó para proporcionar 6,3 g de  
polvo de color castaño claro, que era el 2-(2-mesilamino-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede represen-  
10 tar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-ace-  
tato etílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

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

15 2,95 (3H, s)

3,73 (2H, s)

6,7 (1H, s)

A una solución preparada por agitación de una  
mezcla de 0,22 g de dióxido de selenio, 10 ml de dioxano  
20 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 etí-  
lico, 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 cris-  
25 tales precipitados en el filtrado se recuperaron por fil-  
tración 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-  
30 -tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 222-225°C. Por

1 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 deseado.

5 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)

10 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)-glioxilato etílico, se agregó 0,32 g de borohidruro sódico con agitación y enfriamiento por hielo, y seguidamente la mezcla se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Después de la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El 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

15 (pH 1 hasta 2) se salificó y luego se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa de cloruro de sodio, saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Luego se trató con carbón activado y el solvente se separó por destilación para proporcionar 2,6 g de 2-

20 -hidróxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico sólido, que se puede representar como 2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico.

25 Espectro i.r. (líquido)

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

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



1

6,6 (1H, s)

5

10

15

20

25

A 0,85 g de 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar 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 g de hidróxido sódico y 7 ml de agua, y seguidamente la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después 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 salificó y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se 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 espumosa 0,52 g de ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acético, que se puede representar como ácido 2-(2-tetrahidropiranyl)oxi-2-(2-mesilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acético.

Espectro i.r. (líquido)

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

(4) Preparación del ácido 2-(2-(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxílico

(a) A una solución de 8 g de 2-(2-metilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede representar

1 como 2-(2-metilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato  
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°C, con agitación,  
5 y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempera-  
tura. Después de la reacción, la mezcla de reacción se ver-  
tió en 200 ml de agua, se extrajo con 300 ml de acetato de  
etilo, y seguidamente la capa orgánica se separó. Se la la-  
vó con ácido clorhídrico 2N, agua, solución acuosa de bi-  
10 carbonato de sodio al 5%, y nuevamente con agua. La capa  
orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
para proporcionar en forma de aceite 14,5 g de 2- $\sqrt{2}$ -(N-me-  
til-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-ilo- $\sqrt{7}$ -acetato  
etílico.

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

0,92 (3H, t, J=8Hz)

1,25 (3H, t, J=8Hz)

1,52 (6H, s)

1,9 (2H, c, J=8Hz)

20 3,55 (3H, s)

3,7 (2H, s)

4,17 (2H, c, J=8Hz)

6,75 (1H, s)

25 (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  
de 2- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-  
-ilo- $\sqrt{7}$ -acetato etílico y 9 ml de dioxano, y la mezcla se agi-  
tó durante cuatro horas y media a la misma temperatura. Des-  
pués de la reacción, la mezcla de reacción se filtró, el

30

13128

1 dioxano se separó por destilación del filtrado bajo presión reducida, al residuo se agregó agua y acetato de etilo, con agitación, y la capa de acetato de etilo se separó. Se la secó sobre sulfato de magnesio y se concentró  
5 para proporcionar 0,45 g de 2- $\overline{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -glicoxilato etílico en forma de aceite.

Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1690  $\text{cm}^{-1}$

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

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

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

1,53 (6H, s)

1,9 (2H, c, J=8Hz)

15 3,6 (3H, s)

4,42 (2H, c, J=8Hz)

8,17 (1H, s)

(c) A una solución de 3,1 g de 2- $\overline{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il $\overline{7}$ -glicoxilato 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  
20  
25  
30

1 - la resultante capa de acetato de etilo, para proporcionar 2,4 g de ácido 2- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxycarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il)-glicólico sólido.

Espectro i.r. (Nujol)

5 1743, 1700, 1650  $\text{cm}^{-1}$

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

0,92 (3H, t, J=8Hz)

1,54 (6H, s)

1,84 (2H, c, J=8Hz)

10 3,6 (3H, s)

8,54 (1H, s)

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

15

(a) A 384 ml de anhídrido acético se agregaron de a gotas 169,2 ml de ácido fórmico durante 15 hasta 20 minutos, con enfriamiento por debajo de 35°C, y la mezcla se agitó durante una hora a 55-60°C. A esta mezcla se agregaron durante 15-20 minutos, con enfriamiento por hielo y agitación, 506 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 la mezcla se agitó entonces durante una hora a temperatura ambiente.

20

25 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 etí-

1 lico, 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  
5 78,5 del mismo compuesto deseado.

Espectro i.r. (Nujol)

1737, 1700  $\text{cm}^{-1}$

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

1,25 (3H, t, J=8Hz)

10 3,7 (2H, s)

4,18 (2H, c, J=8Hz)

6,9 (1H, s)

8,7 (1H, s)

(b)-(i) 250 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-  
15 -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 des-  
crita preparación (4)(b), para proporcionar 140,5 g de 2-  
-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que  
20 se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-  
-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico.

Espectro i.r. (Nujol)

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

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

25 1,34 (3H, t, J=8Hz)

4,38 (2H, c, J=8Hz)

8,52 (1H, s)

8,57 (1H, s)

(b)-(ii) Una mezcla de 120 g de acetato manganoso  
30 tetrahidratado, 1000 ml de ácido acético y 100 ml de anhí-

1 drido acético se agitó durante 20 minutos en baño de acei-  
te 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  
5 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  
10 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 áci-  
do acético y luego con agua, y se secó para proporcionar  
15 41,5 g de 2-(2-formilamino-1,3-triazol-4-ilo)-glicoxilato  
etílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-  
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glicoxilato etílico, p.f.  
232-233°C (descomp.)

(c) 281 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-  
-glicoxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-  
20 -formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glicoxilato etí-  
lico, se trataron de manera similar a la empleada en la ya  
descrita preparación (4) (c), para proporcionar 234 g de  
ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-il)-glicoxílico, que se  
puede representar como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-  
25 -1,3-tiazol-4-il)-glicoxílico, p.f. 133-136°C (descomposi-  
ción).

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

8,27 (1H, s)

8,6 (1H, s)

(6) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-

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

5 (a) 100 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-aceta-  
to metílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-  
-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, se trataron  
de manera similar a la empleada en la ya descrita prepa-  
ración (5) (a), para proporcionar 109,9 g de 2-(2-formil-  
amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, que se puede re-  
10 presentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-  
-ilo)-acetato metílico, p.f. 154-155°C.

Espectro i.r. (Nujol)

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

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

15 3,72 (3H, s)

3,89 (2H, s)

7,01 (1H, s)

8,45 (1H, s)

20 (b) 60 g de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-  
-acetato metílico, que se puede representar como 2-(2-for-  
milimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico,  
se trataron de manera similar a la empleada en la ya des-  
crita preparación (5)(b)-(ii), para proporcionar 27,1 g  
de 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico,  
25 que se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-  
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato metílico, p.f. 223-225°C  
(descomposición).

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

3,95 (3H, s)

8,2 (1H, s)

1

8,3 (1H, s)

5

(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 trató de manera similar a la empleada en la ya descrita preparación (5)(c), para proporcionar el 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.

REIVINDICACIONES

---

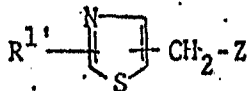
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 1,3-tiazol de la fórmula:



(IIIa)

en la que  $\text{R}^{1'}$  es amino protegido o alcoholamino inferior protegido, y Z es carboxi protegido, procedimiento que comprende oxidar un compuesto de la fórmula:



(VII)

en la que  $\text{R}^{1'}$  y Z son cada uno como se han definido antes.

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que  $\text{R}^{1'}$  es amino protegido.

3ª.- Un procedimiento para preparar derivados de 1,3-tiazol.

1

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

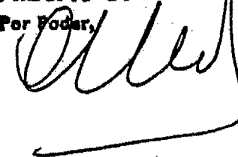
Esta Memoria consta de treinta y una hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16. DIC. 1978

P.A.

**Alberto de Elizaburu**  
Por Poder,



MCC.

13128