

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

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

NUMERO	476077
FECHA DE PRESENTACION	16. DIC. 1978

10 A1



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO 9425/76 41145/76		62 FECHA 9-3-76 4-10-76	63 PAIS Gran Bretaña "
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No 467.635	
67 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 1,3- -TIAZOL-GLIOXILICO"			
68 SOLICITANTE (ES) FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		(File: 1647-4) Div. III	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japon			
69 INVENTOR (ES) Takashi Kamiya, Kunihiro Tanaka, Yoshiharu Nakai y Kazuo Sakane			
70 TITULAR (ES)			
71 REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 70.717)	

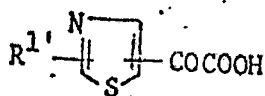
lfg

POOR QUALITY

1

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados del ácido 1,3-tiazol-glicólico de la fórmula:

5

(III_b)

en la que R¹ es amino protegido o alcohilamino inferior protegido.

10

Estos derivados son útiles como compuestos intermedios para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7 disustituídos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, particularmente para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen actividades antimicrobianas.

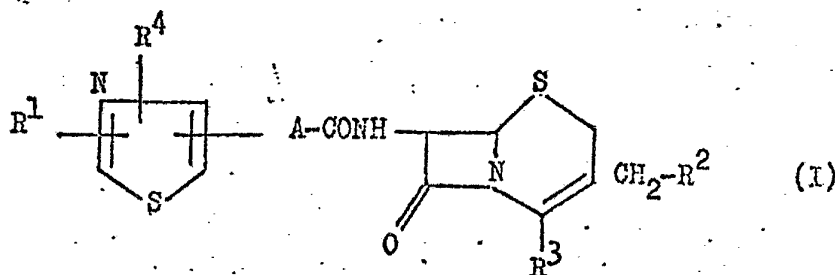
15

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

20

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

25



30

donde R¹ es amino, alquilamino inferior, amino protegido,

1 alquilamino inferior protegido, hidroxilo o alcoxi inferior,
 R^2 es hidrógeno, aciloxi, piridinio o un grupo
 tio heterocíclico que puede tener uno o más substituyentes
 apropiados,

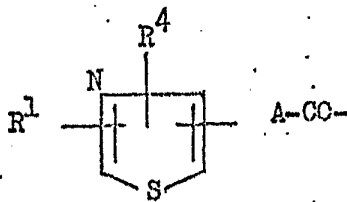
5 R^3 es carboxi o su derivado,
 A es carbonilo, hidroxialquilenol(inferior) o hi-
 droxialquilenol(inferior) protegido, y

R^4 es hidrógeno o halógeno, o

10 R^2 y R^3 están enlazados entre sí para representar
 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-hidroxil-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetilol o 2-hidro-
 xi-2- $\sqrt{2}$ -(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino-1,3-tiazol-4-
 -il/acetilol.

25

De acuerdo con la presente invención, los deriva-
 dos del ácido 1,3-tazol-glioxílico (IIIb) se pueden prepa-
 rar mediante el procedimiento que se ilustra en el siguien-
 te esquema:



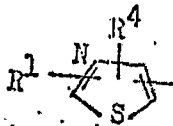
30

para lo cual se somete el compuesto de la fórmula (III_a), en

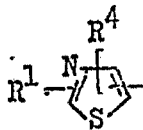
1 la que R^1 es como se ha definido antes y Z es carboxi pro-
 tegido, a una reacción de eliminación del grupo protector
 del carboxi.

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

10

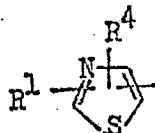


(con tal que R^1 sea amino, alquilamino inferior, amino pro-
 tegido o hidroxilo, y R^4 tenga el significado ya definido) en
 la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida adopta
 15 la fórmula



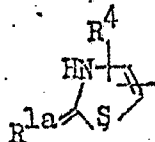
20

(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

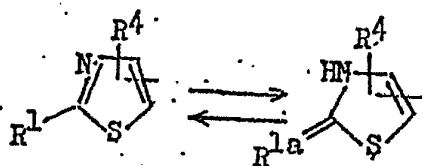


30

(R^{1a} es imino, alquilimino inferior, imino protegido u oxo,

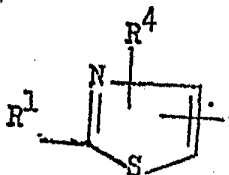
1 y R⁴ tiene el significado ya definido). Es decir que ambos
 grupos se encuentran en estado de equilibrio, y este tauto-
 5 merismo se puede representar mediante el siguiente equili-
 brio

5



10 Estos tipos de tautomerismo de los compuestos ami-
 no- e hidroxitiazólicos, arriba señalados, son bien conoci-
 dos 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 catego-
 15 ría del compuesto en sí. Por lo tanto, ambas formas tautó-
 meras de los compuestos objeto (III_b) y los compuestos ini-
 ciales (III_a) están claramente incluidas en el alcance de
 la presente invención. En esta memoria descriptiva, los com-
 puestos objeto del procedimiento y los compuestos iniciales,
 20 inclusive el grupo de dichos isómeros tautómeros, se repre-
 sentan tan sólo para mayor conveniencia mediante una de las
 expresiones para los mismos, es decir la fórmula

25



30

Sales farmacéuticamente aceptables, convenientes,
 de los ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituidos, de
 fórmula (I), son sales atóxicas convencionales y pueden in-

1 cluir 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
sal de magnesio, etc.), sales amónicas, sales de aminas or-
5 gánicas (por ejemplo, la sal trimetilamínica, la sal tri-
etilamínica, la sal piridínica, la sal picolínica, la sal
díciclohexilamínica, la sal N,N'-dibenciletilenodiamínica,
etc.), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos,
maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos,
10 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-
lar.

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

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

20 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
similares.

25 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
lo similar.

30 Fracciones hidroxiprotegidas, convenientes, com-

1 prendidas por la expresión "hidroxialquileo(inferior) protegido, pueden incluir grupos aciloxi e hidroxí 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 carbamilo, tio-carbamilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que contienen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos apropiados de dicho acilo con alcanilo inferior (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivalilo, etc.);

10 alcóxicarbonilo inferior (por ejemplo, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, propóxicarbonilo, 1-ciclopropiletóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, butóxicarbonilo, t-butóxicarbonilo, pentilóxicarbonilo, hexilóxicarbonilo, etc.); alcanosulfonilo inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.); arenosulfonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilo, etc.);

15 arilo (por ejemplo, bencilo, toluilo, naftilo, ftalilo, 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.), alqueno inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), o lo similar, ejemplos apropiados de los cuales son el mono- (o di- o tri-) haloalcanilo(inferior) (por ejemplo, trifluoroacetilo, etc.).

20

25

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

1 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-
5 dos, que contienen al menos un heteroátomo tal como oxíge-
no, azufre, nitrógeno, y lo similar.

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

25 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-oxa-
diazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;

30 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros,
que contienen 1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de

- 1 nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.);
-grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen
1 o 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno
(por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.);
- 5 grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miem-
bros, que contienen 1 o 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 áto-
mos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiadiazolilo, (por
ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tia-
diazolilo, 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 (por
ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.), y lo si-
milar, en que el grupo heterocíclico puede tener uno hasta
cuatro substituyentes apropiados, tales como alquilo infe-
rior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, bu-
tilo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexi-
lo, 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.

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

30 Ejemplos convenientes de dicho éster son ésteres
de alquilo inferiores (por ejemplo el éster metílico, el
éster etílico, el éster propílico, el éster isopropílico,
el éster butílico, el éster isobutílico, el éster pentili-

- 1 co, el éster hexílico, el éster 1-ciclopropiletílico, etc.);
ésteres de alqueniilos inferiores (por ejemplo, el éster vi-
nílico, el éster alílico, etc.);
ésteres de alquiniilos inferiores (por ejemplo, el éster
5 etínfilico, el éster propínfilico, etc.);
ésteres de mono- (o di- o tri-)haloalquilos inferiores
(por ejemplo, el éster 2-yodoetílico, el éster 2,2,2-tri-
cloroetílico), etc.);
10 ésteres de inferior alcanoiloxialquilos(inferiores) (por
ejemplo, el éster acetoximetílico, el éster propioniloxi-
metílico, el éster butiriloximetílico, el éster valerilo-
ximetílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster 2-aceto-
xietílico, 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 ben-
cílico, el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrobenci-
lico, el éster fenetílico, el éster tritílico, el éster di-
20 fenilmetílico, el éster bis(metoxifenil)metílico, el éster
3,4-dimetoxibencílico, el éster 4-hidroxí-3,5-di-t-butíl-
bencílico, etc.);
ésteres arílicos que pueden tener uno o más substituyentes
apropiados (por ejemplo, el éster fenílico, el éster toli-
25 lico, el éster t-butílfenílico, el éster xilílico, el és-
ter mesetílico, el éster cumenílico, etc.), y lo similar.

Fracciones alquilenos inferiores convenientes, com-
prendidas por las expresiones "hidroxialquilenos(inferior)"
e "hidroxialquilenos(inferior) protegido", incluyen metile-
30 no, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y lo si-

1 milar, de entre los cuales se prefieren hidroxialquileno
C₁₋₂ e hidroxialquileno protegido C₁₋₂, y los más preferi-
dos son el hidroximetileno y el hidroximetileno protegido.

5 "Carboxi protegido" apropiado puede incluir un és-
ter como los ya mencionados.

A continuación se explicará detalladamente el pro-
cedimiento para preparar los compuestos de la fórmula (IIIb),
objeto del mismo. Estos compuestos se pueden preparar some-
tiendo el compuesto inicial (IIIa) a una reacción de elimi-
nación del grupo protector del carboxi.

10 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.

15 Cuando el grupo protector es un éster, se lo pue-
de eliminar por hidrólisis. La hidrólisis se realiza con
preferencia en presencia de una base o un ácido. Bases con-
venientes incluyen bases inorgánicas y orgánicas, tales
como metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, etc.),
20 metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio, calcio,
etc.); sus hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos, trial-
quilaminas (por ejemplo la trimetilamina, la trietilami-
na, etc.), la picolina, el 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-
-eno, el 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano, el 1,8-diazabicy-
clo(5,4,0)undeceno-7, o lo similar, Ácidos apropiados in-
cluyen ácidos orgánicos (por ejemplo, el ácido fórmico, el
25 ácido acético, el ácido propiónico, etc.), y ácidos inor-
gánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido brom-
hídrico, el ácido sulfúrico, etc.). La reducción se puede
30 emplear para eliminar grupos protectores tales como el és-

1. ter 2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroetilico, o lo si-
milar. La reduccion aplicable a la reaccion de eliminacion
de la presente invencion puede incluir, por ejemplo, la
5 reduccion con una combinacion 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 acido
organico o inorganico (por ejemplo, el acido acetico, el
10 acido propionico, el acido clorhidrico, etc.), y la reduc-
cion en presencia de un catalizador metalico. Los catali-
zadores metalicos para reduccion catalitica incluyen, por
ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, alambre de
platino, platino esponjoso, negro de platino, coloide de
15 platino, etc.), catalizadores de paladio (por ejemplo, pa-
ladio esponjoso, negro de paladio, oxido de paladio, pala-
dio sobre sulfato de bario, paladio sobre carbonato de ba-
rio, paladio sobre carbon vegetal, paladio sobre gel de
silice, coloide de paladio, etc.), catalizadores de niquel
(por ejemplo, niquel reducido, oxido de niquel, niquel Ra-
ney, niquel Urushibara, etc.), y lo similar.

20 La temperatura de la reaccion no es critica y se
puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo del
grupo protector del carboxi, y segun el metodo de la eli-
minacion.

25 En la susodicha reaccion y/o en el tratamiento
subsiguiente, de acuerdo con la presente invencion, 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
invencion.

30 Cuando los compuestos de fórmula (I) se obtienen

1 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.

5 Los compuestos de la fórmula (I) exhiben gran ac-
tividad antibacteriana e inhiben el desarrollo de un número
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 vehí-
culos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes
orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que se pres-
ten para administración por vía bucal, parentérica o exter-
na. Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida,
15 por ejemplo cápsulas, comprimidos, grageas, ungüentos o su-
positorios, o forma líquida, por ejemplo soluciones, sus-
pensiones o emulsiones. Si así se desea, se pueden incluir
en estas preparaciones sustancias auxiliares y adyuvantes,
tales como estabilizadores, humectantes o emulsores, amorti-
guadores, y otros aditivos que se emplean comúnmente.

20 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,
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.

30 A fin de ilustrar la utilidad de los compuestos

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

5 Compuestos ensayados

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

(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-7-3-ce-
fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-
-20 -(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-carboxí-
lico.

(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-7-3-cefem-
-4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-
25 -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-carboxí-
lico.

(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-7-3-
-30 -cefem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido

1 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\overline{2}$ -(2-imino-
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{7}$ -3-cefem-4-car-
boxílico.

El método de ensayo

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

10 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-
nima (CIM) se expresó en términos de microgramos/mililitro,
después de incubar a 37°C durante 20 horas.

15 Resultados de los ensayos

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

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

25 (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

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 clorofornato

1 t-pentílico en éter dietílico, que contenía 0,35 mol de clo-
roformato t-pentílico, durante 10 minutos a -20°C , con agi-
tación, y la mezcla se agitó durante dos horas a la misma
5 de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en 200 ml
de agua, y seguidamente la capa orgánica se separó. La ca-
pa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2N, agua, solu-
ción acuosa de bicarbonato sódico al 5%, y agua otra vez,
y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se
10 separó de la capa orgánica por destilación, para proporcio-
nar 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
15 g).

Espectro infrarrojo (líquido)

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

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3 ,
delta)

20 3,75 (2H, s)

6,75 (1H, s)

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 agre-
gó una mezcla de 0,3 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-
25 -1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede represen-
tar como 2-(t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-
zol-4-ilo)-acetato etílico, y 2,5 ml de dioxano a 110°C con
agitación. La mezcla se agitó durante 30 minutos a la mis-
ma temperatura, se le agregó 0,055 g de dióxido de selenio,
30 y seguidamente se la agitó durante una hora y media más, a

1 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
5 lavado se combinaron, y el disolvente se separó por desti-
lación. El residuo se disolvió en acetato etílico. La solu-
ción se lavó con agua y se secó, y el solvente se separó
por destilación para proporcionar 0,22 g de 2-(2-t-pentilo-
xicarbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico en for-
ma de aceite marrón, que se puede representar como 2-(t-pen-
10 tiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxila-
to etílico.

Espectro i.f. (líquido)

1720, 1690 (CO) cm^{-1}

Espectro r.m.n. (COCl_2 , delta)

15 8,3 (1H, s)

Una mezcla de 2,8 g de 2-(2-t-pentiloxicarbonila-
mino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede re-
presentar como 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-2,3-dihidro-
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 10 ml de etanol
20 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
por destilación un poco de etanol. La mezcla de reacción
restante se lavó con éter dietílico, y seguidamente la ca-
25 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
etilo se separó. La capa de acetato de etilo se lavó con
solución de cloruro de sodio, acuosa, saturada, se secó
30 sobre sulfato de magnesio, y seguidamente se trató con car-

1 bón activado. El solvente se separó por destilación de la
capa de acetato de etilo, para proporcionar 1,75 g de áci-
do 2-(2-t-pentiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxí-
lico en forma de polvo de color marrón amarillento, que se
5 puede representar como ácido 2-(2-t-pentiloxicarbonilimino-
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico.

Espectro i.f. (Nujol)

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

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

10 8,4 (1H, s)

(2) Preparación del ácido 2-(2-propanosulfonila-
mino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, que se puede representar
como ácido 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-
zol-4-il)-glioxílico

15 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
20 propanosulfónico y 100 ml de cloruro de metileno durante
dos horas, y seguidamente la mezcla se agitó durante dos
horas a la misma temperatura. Después de la reacción, la
piridina y el cloruro de metileno se separaron de la mez-
cla de reacción por destilación. El residuo se disolvió en
25 acetato de etilo, y la solución se lavó con agua, ácido
clorhídrico 0,5N y agua otra vez, y se secó. El acetato
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-propanosul-
fonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede

30

1 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) cm^{-1}

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

 3,62 (2H, s)

 6,56 (1H, s)

 A una solución preparada por agitación de una mez-
cla de 6,2 g de dióxido de selenio, 320 ml de dioxano y
10 6,4 ml de agua a 50-60°C, se agregaron 16,3 g de 2-(2-pro-
panosulfonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se
puede representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihí-
dro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, y la mezcla se re-
flujó durante una hora. A la mezcla se agregó 0,6 g de dió-
15 xido de selenio y se la reflujo durante 30 minutos; seguida-
mente 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,
20 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 tur-
no, y se secó para proporcionar 12,5 g de 2-(2-propanosul-
fonilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se pue-
25 de representar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 132-134°C.

 Espectro i.r. (Nujol)

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

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

 8,3 (1H, s)

1 Una mezcla de 12,0 g de 2-(2-propanosulfonilamino-
-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede repre-
sentar como 2-(2-propanosulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tia-
zol-4-ilo)-glioxilato etílico, y 93 ml de solución acuosa de
5 hidróxido sódico 1N, se agitó durante una hora con enfria-
miento por hielo. Después de la reacción se agregaron a la
mezcla de reacción 93 ml de ácido clorhídrico 1N, y la mez-
cla se extrajo con acetato de etilo bajo saturación con clo-
ruro de sodio. El extracto se lavó con solución acuosa de
10 cloruro de sodio, saturada, y se secó. El solvente se sepa-
ró 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)-glio-
xilico, que se puede representar como ácido 2-(2-propano-
sulfonilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico, p.f.
15 148-150°C.

Espectro i.r. (Nujol)

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

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

8,3 (1H, s)

20 (3) Preparación del ácido 2-(2-(N-metil-N-t-pen-
tiloxicarbonilamino-1,3-tiazol-4-il)-glioxílico

25 (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
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,
y la mezcla se agitó durante 30 minutos a la misma tempera-
tura. Después de la reacción, la mezcla de reacción se ver-

1 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
5 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.

Espectro r.m.n. (CDCl₃, delta)

10 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)
15 3,7 (2H, s)
 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
20 110°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
agitó durante cuatro horas y media a la misma temperatura.
Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró,
25 el dioxano se separó por destilación del filtrado bajo pre-
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- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxi-
carbonilamino)-1,3-tiazol-4-ilo $\sqrt{7}$ -glicoxilato etílico en for-

1

ma de aceite.

Espectro i.r. (Nujol)

1730, 1690 cm^{-1} Espectro r.m.n. (CDCl_3 , delta)

5

0,95 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)1,4 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

1,53 (6H, s)

1,9 (2H, c, $J=8\text{Hz}$)

3,6 (3H, s)

10

4,42 (2H, c, $J=8\text{Hz}$)

8,17 (1H, s)

15

(c) A una solución de 3,1 g de 2- $\sqrt{2}$ -(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- $\sqrt{2}$ -(N-metil-N-t-pentiloxicarbonilamino)-1,3-tiazol-4-il]-glioxílico sólido.

20

25

Espectro i.r. (Nujol)

1743, 1700, 1650 cm^{-1}

30

Espectro r.m.n. (CDCl_3 , delta)

13128

- 1 0,92 (3H, t, J=8Hz)
1,54 (6H, s)
1,84 (2H, c, J=8Hz)
3,6 (3H, s)
- 5 8,54 (1H, s)

(4) 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

- 10 (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
- 15 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. 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-
- 20 -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.

1

1737, 1700 cm^{-1} Espectro r.m.n. (CDCl_3 , delta)1,25 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

3,7 (2H, s)

5

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

6,9 (1H, s)

8,7 (1H, s)

10

(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 (3)(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.

15

Espectro i.r. (Nujol)

1738, 1653 cm^{-1} Espectro r.m.n. (d_6 -dimetilsulfóxido, delta)1,34 (3H, t, $J=8\text{Hz}$)

20

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

8,52 (1H, s)

8,57 (1H, s)

25

(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-formilami-

30

13128

1 no-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato etílico, que se puede repre-
sentar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-
-acetato etílico, y seguidamente la mezcla se agitó duran-
te 15 horas a 38-40°C, con introducción de aire a razón
5 de 6000 ml por minuto. Después de la reacción, el precipi-
tado 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-triazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que
se puede representar como 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-
10 -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-for-
milimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico,
se trataron de manera similar a la empleada en la ya des-
15 cripta preparación (3)(c), para proporcionar 234 g de áci-
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).

20 Espectro r.m.n. (NaDCO₃, delta)

8,27 (1H, s)

8,6 (1H, s)

(5) Preparación del ácido 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$ -(metil)tiourei-
do-1,3-tiazol-4-il-glioxílico, que se puede representar
25 como ácido 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{3}$ -(metil)tiureido-2,3-dihidro-1,3-tia-
zol-4-il-glioxílico

(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-
-ilo)-glioxilato etílico, en 500 ml de etanol, se agrega-

1 ron de a gotas 41,9 g de oxiclорuro 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
5 separó por destilación. El residuo se lavó con éter dieti-
lico y se secó, para proporcionar con rendimiento cuanti-
tativo el clorhidrato del 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-
xilato etílico, que se puede representar como clorhidrato
del 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-xilato
etílico, p.f. 263-264°C (descomposición).

10 Espectro i.r. (Nujol)

1748, 1697 cm^{-1}

(b) Una solución de 30 g de clorhidrato del 2-(2-
-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-xilato etílico, que se puede
representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-
15 -glio-xilato etílico, se trató con carbón activado, y se
neutralizó con 10,7 g de bicarbonato de sodio a temperatu-
ra ambiente, con agitación. El precipitado se recuperó por
filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar
21,8 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-xilato eti-
20 lico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-
-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-xilato etílico, p.f. 186-187°C (des-
composición).

(c) Una mezcla de 20 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-
-4-ilo)-glio-xilato etílico, que se puede representar como
2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glio-xilato etílico,
25 y 73 g de isotiocianato metílico se agitó durante cinco ho-
ras a 90-95°C. Después de la reacción se agregó éter dieti-
lico a la mezcla de reacción. El precipitado se recuperó
por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, pa-
ra proporcionar 21,3 g de 2-[2-[3-(metil)tioureido]-1,3-

1 -tiazol-4-ilo]-gloxilato, etílico, que se puede representar como 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo]-gloxilato etílico, p.f. 121-123°C.

Espectro i.r. (Nujol)

5 1730, 1683 cm^{-1}

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

1,38 (3H, t, J=7Hz)

3,05 (3H, s)

4,43 (2H, c, J=7Hz)

10 8,33 (1H, s)

(d) A una mezcla de 21 g de 2-[2-3-(metil)tioureido]-1,3-tiazol-4-ilo]-gloxilato etílico, que se puede representar como 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo]-gloxilato etílico, 200 ml de etanol y 100 ml de agua, se agregaron 154 ml de solución acuosa de hidróxido 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 precipitado se recuperó por filtración, se lavó con agua y se secó, para proporcionar 17,8 g de ácido 2-[2-3-(metil)tioureido]-1,3-tiazol-4-ilo]-gloxílico, que se puede representar como ácido 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo]-gloxílico, p.f. más de 250°C.

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

25 3,01 (3H, s)

8,25 (1H, s)

(6) Preparación del ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-gloxílico, que se puede representar como ácido 2-(2-formilamino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-gloxílico

1 (a) 100 g de 2-(2-amino-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato
metílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-di-
hidro-1,3-tiazol-4-ilo)-acetato metílico, se trataron de
manera similar a la empleada en la ya descrita prepara-
5 ción (4)(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)-
acetato metílico, p.f. 154-155°C.

Espectro i.r. (Nujol)

10 1733, 1680 cm^{-1}

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

3,72 (3H, s)

3,89 (2H, s)

7,01 (1H, s)

15 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-
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 (4)(b)-(ii), para proporcionar 27,1 g de
20 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, p.f. 223-225°C (descom-
posición).

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

3,95 (3H, s)

8,2 (1H, s)

8,3 (1H, s)

30 (c) 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato

1 metílico, que se puede representar como 2-(2-formilimino-
-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glicoxilato metílico, se tra-
tó de manera similar a la empleada en la ya descripta pre-
paración (4)(c), para proporcionar el ácido 2-(2-formila-
5 mino-1,3-tiazol-4-il)-glicofílico, que se puede representar
como ácido 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-
-glicofílico.

10

15

20

25

30

13128

VAL

1

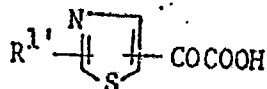
REIVINDICACIONES

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 derivados del ácido 1,3-tiazol-glioxílico de la fórmula:

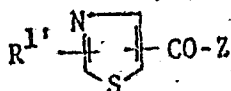


15

(III_b)

en la que R^{1'} es amino protegido o alcoholamino inferior protegido, procedimiento que comprende someter un compuesto de la fórmula:

20

(III_a)

25

en la que R^{1'} es como se ha definido antes y Z es carboxi protegido, a una reacción de eliminación del grupo protector del carboxi.

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

30

3ª.- Un procedimiento para preparar derivados del

1

ácido 1,3-tiazol-glioxílico.

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

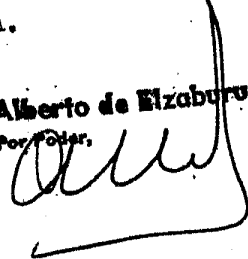
5

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

Madrid, 16. DIC. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,



10

15

20

25