

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	12	A1
		21	476078		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			16-12-78		

PATENTE DE INVENCION

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

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
41145/76	4-10-76	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	Nº 467.635
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO 1,3-TIAZOL-GLIOXILICO"		
71 SOLICITANTE (S)		
FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		File: 1647-5 Div. IV
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
No. 3, 4-chome Doshomachi, Higashi-ku, Osaka, Japon		
72 INVENTOR (ES)		
Takashi Kamiya, Kunihiro Tanaka, Yoshiharu Nakai y Kazuo Sakane		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 70.718)

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

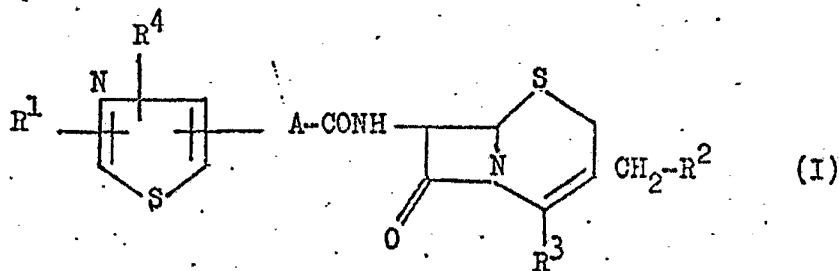


en la que R¹ es amino protegido o alcoholamino inferior protegido y Z' es carboxi o carboxi protegido.

10 Estos derivados son útiles como compuestos intermedios para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7 disustituidos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, más particularmente para obtener nuevos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7 disustituidos 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 disustituidos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Dichos compuestos de ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7 disustituidos 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, hidroxilo o alcoxi inferior,
5 R^2 es hidrógeno, aciloxi, piridinio o un grupo
heterocíclico que puede tener uno o más sustituyentes
apropiados,

R^3 es carboxi o su derivado,

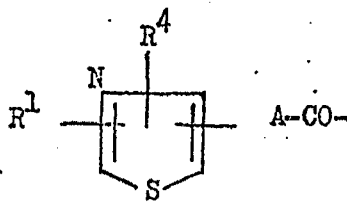
A es carbonilo, hidroxialquileo(inferior) o hidroxialquileo(inferior) protegido, y

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 condi-
ción que R^2 no sea acetoxi o 1-metil-1H-tetrazol-5-iltio
cuando el grupo de la fórmula

15



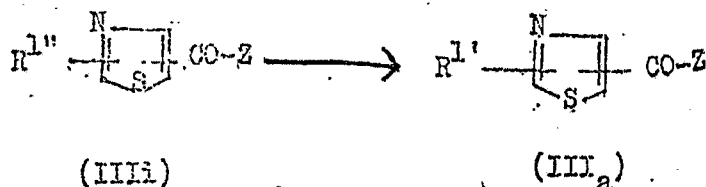
20 es 2-hidroxi-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)acetilo o 2-hidroxi-2-[2-(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilamino-1,3-tiazol-4-il]acetilo.

De acuerdo con la presente invención, los deriva-
dos del ácido 1,3-tiazol-glioxílico mencionados se pueden
25 preparar mediante el procedimiento que se ilustra en el si-
guiente esquema:

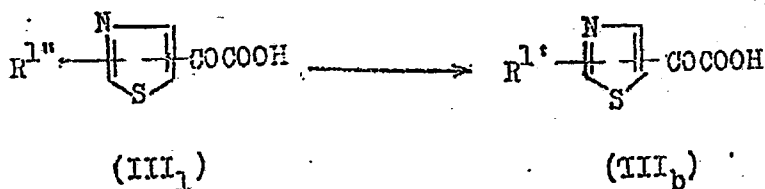
30

14128

1



5



10

para lo cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula:

15

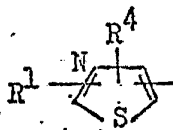


en la que Z' es como se ha definido antes y R^{1''} es amino o alcoholamino inferior, o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un agente protector de amino.

20

En cuanto a los compuestos (IIIa) y (IIIb), que son objeto del procedimiento, y los compuestos de partida (IIIi) y (III1), ha de quedar entendido que incluyen isómeros tautómeros. Quiere decir que si el grupo de la fórmula

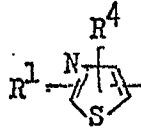
25



30

14128

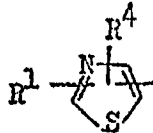
1 (con tal que R¹ sea amino, alquilamino inferior, amino pro-
 tegido o hidroxilo, y R⁴ tenga el significado ya definido) en
 la fórmula de dichos compuestos objeto y de partida adopta
 la fórmula



5

10

(R¹ y R⁴ tienen cada cual el significado ya definido) dicho
 grupo de la fórmula



15

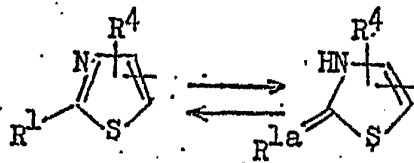
se puede representar también alternativamente mediante su
 fórmula tautómera



20

(R^{1a} es imino, alquilimino inferior, imino protegido u oxo,
 y R⁴ tiene el significado ya definido). Es decir que ambos
 grupos se encuentran en estado de equilibrio, y este tauto-
 merismo se puede representar mediante el siguiente equili-
 brio

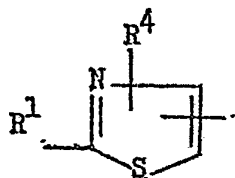
25



30

14128

1 Estos tipos de tautomerismo de los compuestos ami-
no- o 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
5 convertibles recíprocamente y están incluidos en la catego-
ría del compuesto en sí. Por lo tanto, ambas formas tautóme-
ras de los compuestos objeto (IIIa) y (IIIb) y los compues-
tos iniciales (IIIi) y (IIIl) están claramente incluidas en
el alcance de la presente invención. En esta memoria des-
10 criptiva, los compuestos objeto del procedimiento y los com-
puestos 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



20 Sales farmacéuticamente aceptables, convenientes,
de los ácidos 3-cefem-4-carboxílicos 3,7-disustituídos, de
fórmula (I), son sales atóxicas convencionales y pueden in-
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
25 sal de magnesio, etc.), sales amónicas, sales de aminas orgá-
nicas (por ejemplo, la sal trimetilamínica, la sal trietil-
amínica, la sal piridínica, la sal picolínica, la sal dicit-
clohexilamínica, la sal N,N'-dibenciletilenodiamínica,
etc.), sales de ácidos orgánicos (por ejemplo, acetatos,
maleatos, tartratos, metanosulfonatos, bencenosulfonatos,
30

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

A continuación se explican detalladamente diver-
sas definiciones incluidas en el alcance de la presente in-
vención, 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 "alquil-
amino 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 "hidroxialquileno(inferior) pro-
tegido, pueden incluir grupos aciloxi e hidroxí sustituidos
por un grupo protector convencional, que no sea el grupo
25 acilo, tal como tetrahidropiranioloxi y lo similar.

Acilo y fracciones acilo apropiadas, comprendidas
por la palabra "aciloxi", pueden incluir carbamoilo, tiocar-
bamoilo, grupos acilo alifáticos y grupos acilo que contie-
nen un anillo aromático o heterocíclico. Y ejemplos apropia-
dos de dicho acilo con alcanóilo inferior (por ejemplo, for-
30

1 milo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo,
isovalerilo, oxalilo, succinilo, pivaloílo, etc.); alcoxi-
carbonilo inferior (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicar-
bonilo, propoxicarbonilo, 1-ciclopropiletoxicarbonilo, iso-
5 propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, pen-
tiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc.); alcanosulfonilo
inferior (por ejemplo, mesilo, etanosulfonilo, propanosulfo-
nilo, isopropanosulfonilo, butanosulfonilo, etc.); arenosul-
10 fonilo (por ejemplo, bencenosulfonilo, tosilo, etc.); aroí-
lo (por ejemplo, benzoílo, toluílo, naftoílo, ftaloílo, in-
danocarbonilo, etc.); y lo similar. Como ya se dijo, la
fracción acilo puede tener uno hasta diez sustituyentes
apropiados, tales como halógeno (por ejemplo, cloro, bromo,
yodo o flúor), ciano, alquilo inferior (por ejemplo, meti-
15 lo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, etc.), alquenilo in-
ferior (por ejemplo, vinilo, alilo, etc.), o lo similar,
ejemplos apropiados de los cuales son el mono- (o di- o
tri-) haloalcanoílo(inferior) (por ejemplo, trifluoroaceti-
lo, 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 sustituyentes apropiados", son grupos heterocíclici-
cos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados,
que contienen al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azu-
fre, nitrógeno, y lo similar.

30 Grupos heterocíclicos especialmente preferidos
son grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales co

- 1 -mo 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, piradizínilo,
- 5 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, pirrolidínilo, imidazolidínilo, piperidino, piperazinilo, etc.);
- 10 grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 hasta 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, quinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, etc.);
- 15 grupos heteromonocíclicos insaturados, de 3 hasta 8 miembros, que contienen 1 ó 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 ó 2 átomos de oxígeno y 1 hasta 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.);
- grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen 1 ó 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 ó 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.;

1 grupos heteromonocíclicos saturados, de 3 hasta 8 miembros,
que contienen 1 ó 2 átomos de azufre y 1 hasta 3 átomos de
nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.);
grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen
5 1 ó 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 sustituyentes apropiados, tales como alquilo infe-
rior (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, buti-
10 lo, isobutilo, pentilo, ciclopentilo, hexilo, ciclohexilo,
etc.); alqueno inferior (por ejemplo, vinilo, alilo, bute-
nilo, etc.); arilo (por ejemplo, fenilo, toluilo, etc.); ha-
lógeno (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.

Ejemplos convenientes de dicho éster son ésteres
de alquilos inferiores (por ejemplo, el éster metílico, el
20 éster etílico, el éster propílico, el éster isopropílico,
el éster butílico, el éster isobutílico, el éster pentíli-
co, el éster hexílico, el éster 1-ciclopropiletílico, etc.);
ésteres de alquenos inferiores (por ejemplo, el éster vi-
nílico, el éster alílico, etc.);
25 ésteres de alquinos inferiores (por ejemplo, el éster eti-
nilico, el éster propínico, etc.);
ésteres de mono- (o di- o tri-)haloalquilos inferiores (por
ejemplo, el éster 2-yodoetilico, el éster 2,2,2-tricloroeti-
lico, etc.);

30 ésteres de inferior alcanoiloxialquilos(inferiores) (por

1 ejemplo, el éster acetoximetílico, el éster propioniloxime-
tílico, el éster butiriloximetílico, el éster valeriloxime-
tílico, el éster pivaloiloximetílico, el éster 2-acetoxietí-
lico, 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 sustituyentes apropiados (por ejemplo, el éster bencí-
lico, el éster 4-metoxibencílico, el éster 4-nitrobencíli-
co, el éster fenético, el éster tritílico, el éster dife-
nilmetílico, el éster bis(metoxifenil)metílico, el éster
10 3,4-dimetoxibencílico, el éster 4-hidroxi-3,5-di-t-butilben-
cílico, etc.);

ésteres arílicos que pueden tener uno o más sustituyentes
15 apropiados (por ejemplo, el éster fenílico, el éster toli-
co, el éster t-butilfenílico, el éster xilílico, el éster
mesitílico, el éster cumenílico, etc.), y lo similar.

Fracciones alquileno inferior convenientes, com-
prendidas por las expresiones "hidroxialquileno(inferior)"
20 e "hidroxialquileno(inferior) protegido", incluyen metile-
no, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno y lo si-
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.

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

A continuación se explicará detalladamente el
procedimiento para preparar los compuestos de las fórmulas
(IIIa) y (IIIb), objeto del mismo. Estos compuestos, en el
caso del compuesto (IIIa), se pueden preparar por reacción

1 del compuesto (IIIi) o su derivado reactivo en el grupo ami-
no, o una sal del mismo, con un agente protector del amino;
y en el caso del compuesto (IIIb) se pueden preparar hacien-
do reaccionar el compuesto (III₁) o su derivado reactivo en
5 el grupo amino, o una sal del mismo, con un agente protec-
tor del amino.

Apropiados derivados reactivos en el grupo amino
de los compuestos (IIIi) y (III₁) y sales apropiadas de los
compuestos (IIIi) y (III₁) pueden incluir imino del tipo de
10 base de Schiff o su isómero tautómero del tipo de la enami-
na, formado por reacción del compuesto (IIIi) o (IIII) con
un compuesto carbonílico; un derivado silílico, formado por
la reacción del compuesto (IIIi) o (IIII) con un compuesto
silílico tal como la bis(trimetilsilil)acetamida, o lo simi-
15 lar; un derivado formado por reacción del compuesto (IIIi)
o (IIII) con tricloruro de fósforo o fosgeno, y lo similar.

Sales convenientes del compuesto (IIIi) o (IIII)
pueden incluir una sal por adición de ácido, tal como una
sal de ácido orgánico (por ejemplo el acetato, el maleato,
20 el tartrato, el bencenosulfonato, el toluenosulfonato,
etc.), o una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, el clor-
hidrato, el bromhidrato, el sulfato, el fosfato, etc.); una
sal metálica (por ejemplo, la sal sódica, la sal potásica,
la sal de calcio, la sal de magnesio, etc.); sales amóni-
25 cas; sales amónicas orgánicas (por ejemplo, la sal trietil-
amónica, la sal dicitclohexilamónica, etc.), y lo similar.

Apropiados agentes protectores del amino pueden
incluir agentes acilizantes, los que a su vez pueden in-
cluir isocianatos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos,
30 y los correspondientes isotiocianatos; y ácidos carboxíli-

1 cos alifáticos, aromáticos y heterocíclicos, y los correspondientes ácidos sulfónicos, ésteres de ácidos carbónicos, y el ácido carbámico; y los correspondientes tioácidos, y los derivados reactivos de los susodichos ácidos.

5 Apropiados derivados reactivos de los ácidos precitados 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 sustituido (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 pivalico, el ácido pentanoico, el ácido isopentanoico, el ácido 2-etilbutírico, o el ácido tricloroacético, etc.), o ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, el ácido benzoico, etc.); anhídridos ácidos simétricos; una amida activada con imidazol, imidazol 4-sustituido, dimetilpirazol, triazol o tetrazol; o un éster activado (por ejemplo, el éster cianometílico, el éster metoximetílico, el éster dimetilminometílico $\angle(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}-$), el éster vinílico, el éster propargílico, el éster p-nitrofenílico, el éster 2,4-dinitrofenílico, el éster tricloro fenílico, el éster pentaclorofenílico, el éster mesilfenílico, el éster fenilazofenílico, el tioéster fenílico, el tioéster p-nitrofenílico, el tioéster p-cresílico, el tioéster carboximetílico, el éster piranílico, el éster piridílico, el éster piperidílico, el tioéster 8-quinolínico, o un éster con la N,N-dimetilhidroxilamina, la 1-hidroxi-2-(1H)-piridona, la N-hidroxisuccini

30

14128

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

5 El ejemplo del grupo protector (por ejemplo, el grupo acilo) a introducir en el grupo amino en los compuestos (IIIi) y (III₁) mediante el susodicho agente protector del amino (por ejemplo, un agente acilizante), puede ser el mismo grupo protector (por ejemplo, el grupo acilo) que el
10 ya mencionado en la explicación del grupo protector en las expresiones "amino protegido" y "alquilamino inferior protegido".

La presente reacción (por ejemplo, una reacción de acilización) se realiza en un solvente convencional, tal
15 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 no influya adversamente en la reacción. De entre estos solventes se pueden usar solventes
20 hidrófilos en mezcla con agua.

Quando el compuesto (IIIi) o (III₁) se usa 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'-d ciclohexilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodiimida, la N-ciclohexil-N'-(4-dietilaminociclohexil)carbodiimida, la N,N-dietilcarbodiimida, la N,N-diisopropilcarbodiimida, la N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, el N,N-carbonil-bis(2-metilimidazol), la pentametilenoqueteno-N-ciclohexilimina, la difenilqueteno-N-ciclohexilimina, al

1 coxiacetileno. 1-alcoxi-1-cloroetileno, fosfito trialquili-
co, polifosfato etílico, polifosfato isopropílico, oxiclору
ro de fósforo, tricloruro de fósforo, cloruro de tionilo,
cloruro de oxalilo, trifenilfosfina, la sal de 2-etil-7-hi-
5 droxibencisoxazolo, la sal intramolecular del hidróxido de
2-etil-5-(m-sulfofenil)-isoxazolio, el cloruro de (clorome-
tileno)dimetilamonio, el 1-(p-clorobencenosulfonilo)-6-
-cloro-1H-benzotriazol, o lo similar.

La reacción se puede efectuar también en presen-
10 cia de una base inorgánica u orgánica, tal como bicarbonato
alcalinometálico, trialquilamina(inferior), piridina, N-al-
quilmorfolina(inferior), N,N-dialquibencilamina(inferior),
o lo similar. La temperatura de la reacción no es crítica,
y por lo común la reacción se lleva a cabo con enfriamiento
15 o a temperatura ambiente.

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

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

25 De entre estos métodos, la hidrólisis con un áci-
do es el más común y preferido para eliminar grupos protec-
tores tales alcoxycarbonilo (por ejemplo, t-pentiloxicarbo-
nilo, etc.), alcoxycarbonilo sustituido, aralcoxycarbonilo
(por ejemplo, benciloxicarbonilo, etc.), aralcoxycarbonilo
30 sustituido, tritilo, feniltio sustituido, aralquilideno sus

1 tituido, alquilideno sustituido, cicloalquilideno sustitui
do, o lo similar. Acidos convenientes incluyen, por ejem-
plo, el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético, el ácido
bencenosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico y lo similar;
5 el ácido más conveniente es uno que se pueda separar fácil-
mente 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
10 de grupo protector a eliminar. Cuando la reacción de elimi-
nación 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
15 comúnmente para eliminar un grupo protector como, por ejem-
plo, ftaloilo.

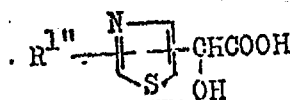
La eliminación reductiva se emplea, por lo gene-
ral, para eliminar grupos protectores tales como, por ejem-
plo, tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, benciloxi-
20 carbonilo sustituido, 2-piridilmetoxicarbonilo, etc. Una
reducción apropiada puede incluir, por ejemplo, la reduc-
ción con un borohidruro alcalinometálico (por ejemplo, el
borohidruro sódico, etc.), la reducción con una combina-
ción de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, hierro, etc.)
25 o dicho metal juntamente con un compuesto metálico (por
ejemplo, cloruro cromoso, acetato cromoso, etc.), y un áci-
do orgánico o inorgánico (por ejemplo, el ácido acético,
el ácido propiónico, el ácido clorhídrico, etc.); y la re-
ducción catalítica. Catalizadores apropiados para la reduc-
ción catalítica incluyen, por ejemplo, níquel Raney, óxido
30

1 de platino, paladio sobre carbón, y otros catalizadores con-
vencionales.

5 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 convencio-
nales. En particular, el grupo trifluoroacetilo se puede eliminar fácilmente por tratamiento con agua en presencia o
10 ausencia de la base; y grupos alcoxicarbonilo sustituidos por halógeno, y grupos 8-quinoliloxicarbonilo se eliminan comúnmente por tratamiento con un metal pesado tal como co-
bre, zinc o lo similar.

15 La temperatura de la reacción no es crítica y se puede elegir convenientemente de acuerdo con el tipo de gru-
po protector para el grupo amino y según el método de elimi-
nación, como ya se mencionó, y la presente reacción se rea-
liza preferentemente en condiciones moderadas, con enfria-
miento o a temperatura ligeramente elevada.

20 El compuesto inicial (III₁) se puede preparar por oxidación de un compuesto de fórmula (III_m)



(III_m)

25 en la que R^{1''} tiene el significado definido anteriormente.

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 co-

1 no el dióxido de manganeso o lo similar. Por lo común, esta oxidación se lleva a cabo en un solvente que no afecta adversamente la reacción; por ejemplo, agua, dioxano, tetrahidrofurano, y lo similar.

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

En las susodichas reacciones 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.

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

15 Los compuestos de la fórmula (I) exhiben gran actividad antibacteriana, e inhiben el desarrollo de un número de microorganismos, inclusive bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Para administración terapéutica, los compuestos cefalosporínicos, obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención, se usan en forma de preparaciones farmacéuticas que los contienen en mezcla con vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes orgánicos o inorgánicos, sólidos o líquidos, que se presten para administración por vía bucal, parentérica o externa.

20 Los preparados farmacéuticos pueden tener forma sólida, por ejemplo cápsulas, comprimidos, grageas, ungüentos o supositorios, o forma líquida, por ejemplo soluciones, suspensio-

1 nes o emulsiones. Si así se desea, se pueden incluir en estas preparaciones sustancias auxiliares y adyuvantes, tales como estabilizadores, humectantes o emulsores, amortiguadores, y otros aditivos que se emplean comúnmente.

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 aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg y 500 mg, de los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de esta invención,
10 es eficaz para tratar enfermedades causadas por infección bacteriana. Por lo general, se pueden administrar cantidades entre 1 mg y 1.000 mg aproximadamente, o mayores aún.

A fin de ilustrar la utilidad de los compuestos obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención,
15 se ofrecen a continuación datos de ensayos realizados 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)-tiometil-7- $\sqrt{2}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\sqrt{7}$ -3-cefem-
20 -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 $\sqrt{7}$ -3-cefem-4-carboxílico.

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

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

30

14128

1 -4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-me
 til-1,3,4-tiadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{\text{2}}$ -(2-imino-2,3-dihi-
 dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{\text{7}}$ -3-cefem-4-carboxílico.

5 (4) El ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tio
 metil-7- $\overline{\text{2}}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{\text{7}}$ -3-cefem-
 -4-carboxílico, que se puede representar como ácido 3-(5-me
 til-1,3,4-oxadiazol-2-il)-tiometil-7- $\overline{\text{2}}$ -(2-imino-2,3-dihi-
 dro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{\text{7}}$ -3-cefem-4-carboxílico.

10 (5) El ácido 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-
 -tiometil-7- $\overline{\text{2}}$ -(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{\text{7}}$ -3-ce-
 fem-4-carboxílico, que se puede representar como ácido
 3-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)-tiometil-7- $\overline{\text{2}}$ -(2-imino-
 -2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-il)-glioxilamido $\overline{\text{7}}$ -3-cefem-4-carbo
 xílico.

15 El método de ensayo

Se determinó la actividad antibacteriana in vitro,
 mediante el método de dilución en placas de agar, por dupli-
 cado, que a continuación se describe.

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

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

30 Los siguientes ejemplos se ofrecen a fin de ilus-

1 - trar la presente invención:

(1) 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.

5 (a) A una suspensión de 31,3 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, en 600 ml de etanol, se agregaron de a gotas 41,9 g de oxiclóruo de fósforo, con enfriamiento 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 dietílico y se secó, para proporcionar con rendimiento cuantitativo 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).

15 Espectro i.r. (Nujol)

20 1.748, 1.697 cm^{-1}

(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)-glioxilato etílico, se trató con carbón activado, y se neutralizó con 10,7 g de bicarbonato de sodio a temperatura 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)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-imino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, p.f. 186-187°C (des

1 composición).

(c) Una mezcla de 20 g de 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)-glioxilato etílico, y 73 g de isotiocianato metílico se agitó durante cinco horas a 90-95°C. Después de la reacción se agregó éter dietílico a la mezcla de reacción. El precipitado se recuperó por filtración, se lavó con éter dietílico y se secó, para proporcionar 21,3 g de 2-(2-(3-(metil)tioureido)-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar 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)

1.730, 1.683 cm^{-1}

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

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

3,05 (3H, s)

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

8,33 (1H, s)

20 (d) A una mezcla de 21 g de 2-(2-(3-(metil)tioureido)-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato etílico, que se puede representar como 2-(2-(3-(metil)tioureido)-2,3-dihidro-1,3-tiazol-4-ilo)-glioxilato 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)-glioxílico, que se puede repre

1 -sentar como ácido 2-[2-3-(metil)tioureido]-2,3-dihidro-
-1,3-tiazol-4-il]-glioxílico, p.f. más de 250°C.

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

3,01 (3H, s)

5 8,25 (1H, s)

(2) 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)-glio-
xílico

10 3 g de ácido 2-(2-amino-1,3-tiazol-5-il)-glioxí-
lico, que se puede representar como ácido 2-(2-imino-2,3-
-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico, se agitaron durante
una hora a temperatura ambiente. Después se separó el sol-
vente por destilación. Al residuo se agregaron 2.500 ml de
15 éter diisopropílico, y la mezcla se agitó durante una hora
a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por fil-
tración, se lavó con éter diisopropílico y se secó, para
proporcionar 3,15 g de ácido 2-(2-formilamino-1,3-tiazol-
-5-il)-glioxílico, que se puede representar como ácido
20 2-(2-formilimino-2,3-dihidro-1,3-tiazol-5-il)-glioxílico,
p.f. 180-210°C.

Espectro i.r. (Nujol)

1.712, 1.689, 1.665 cm^{-1}

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

25 8,22 (1H, s)

8,67 (1H, s)

30

14128

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

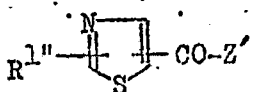
1ª.- Un procedimiento para preparar derivados del ácido 1,3-tiazol-glioxílico de la fórmula:



15

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

20



25

en la que Z' es como se ha definido antes y R^{1''} es amino o alcoholamino inferior, o su derivado reactivo en el grupo amino o una sal del mismo, con un agente protector de amino.

30

2ª.- Un procedimiento para preparar derivados del ácido 1,3-tiazol-glioxílico.

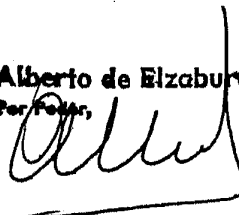
Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta memoria consta de veinticuatro hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16.DIC.1978

P.A.

Alberto de Elzaburu
Perforar,



14128

F C M