



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-108100

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " proceso para la preparación de derivados de 6- Alquiliden penem.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 499/88 AGIK 31/43

71. SOLICITANTE wyeth

DOMICILIO Madison, estado de new Jersey Estados Unidos de America.

74. APODERADO Alicia Llerada Ricaurte T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D. C., 27 - octubre - 2004

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04108100 00000000 Folios: 217
Fecha (UND): 2004-10-27 16:10:28
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **WYETH**Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ
07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison,
Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América.

Lugar de Constitución:

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**Nombre: ABE, Takao; MATSUNAGA, Hiroshi; MIHIRA, Ado; SATO, Chisato;
USHIROGOCHI, Hideki; SATO, Koichi; TAKASAKI, Tsuyoshi; VENKATESAN,
Aranapakam, Mudumbal y MANSOUR, Tarek, Suhayl.Dirección: 26-17 Naka-cho, Sakado-shi, Saitama 350-0227; 2-8-1, Suehiro-cho,
Kawagoe-shi, Saitama 350-0064; 1-11-12 Mihara, Asaka-shi, Saitama 351-
0025; 2-25-9 Harayama, Saitama-shi, Saitama 338-0931; 3-12-4, Higashi, Niiza-
shi, Saitama 352-0002; 2-17-49 Kamimuneoka, Shiki-shi, Saitama 353-0001; 1-
25-17, Mihara, Asaka-shi Saitama 336-0931; 97-07 63rd Road #9K, Rego Park,
NY 11374 y 5 Overlook Road, New City, NY 10956.

Nacionalidad o Domicilio: Japón y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US03/13429Fecha: 30/04/03Publicación Internacional No. WO 03/093277 A1Fecha: 13/11/03

⑥

Título (54)**"PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 6-ALQUILIDEN
PENEN"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 499/88A61K31/43

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

01/05/02

(31) Número de Solicitud

60/377,048

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 81.714**Fecha:** 15-10-04

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaqué T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04106100 00000000

Folios: 217

Fecha (AMD): 2004-10-27 16:10:28

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTM
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,714
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	15/10/2004	5,208,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

folios 3, 4, 5 y 6.
extracto y
hojas

llz Nov/2004

3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100905	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US 03/13429	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/04/2003	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 01/05/2002
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

5

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13429

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC; BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 de Mayo de 1994 (1994-05-11) citado en la solicitud reivindicaciones	1-41
A	— OSBORNE N F ET AL "UNA SÍNTESIS NOVEDOSA Y ESTÉREO CONTROLADA DEL ÁCIDO (5R)-(Z)- 6-(1-METIL-1,2,E-TRIAZOL-4-ILMETILEN)PENEM- CARBOXILICO, UN POTENTE INHIBIDOR DE BETA-LACTAMASA DE AMPLIO ESPECTRO" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, No. 6, 1989, páginas 371-373, XP000985235 ISSN: 0022-4936 todo el documento ---	1-41

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13429

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0321186 A	21-06-1989	AT 102206 T AU 2963188 A CA 1302402 C DE 3888127 D1 DE 3888127 T2 DK 702488 A EP 0321186 A1 JP 2000287 A NZ 227355 A PT 89236 A, B US 4923856 A ZA 8809397 A	15-03-1994 22-06-1989 02-06-1992 07-04-1994 07-07-1994 19-06-1989 21-06-1989 05-01-1990 26-04-1991 29-12-1989 08-05-1990 29-08-1990
EP 0232966 A	19-08-1987	AT 159021 T AU 607693 B2 AU 6758687 A AU 7826791 A AU 7826891 A DE 3752124 D1 DE 3752124 T2 DK 21287 A EP 0232966 A1 FI 870176 A HU 45260 A2 IE 870125 L JP 2063258 C JP 7098822 B JP 62169792 A JP 2695137 B2 JP 8291139 A NO 870176 A NZ 218950 A NZ 231887 A PL 263657 A1 PT 84117 A, B ZA 8700273 A ZM 487 A1	15-10-1997 14-03-1991 23-07-1987 29-08-1991 29-08-1991 13-11-1997 26-03-1998 18-07-1987 19-08-1987 18-07-1987 28-06-1988 17-07-1987 24-06-1996 25-10-1995 25-07-1987 24-12-1997 05-11-1996 20-07-1987 26-04-1991 26-04-1991 21-07-1988 01-02-1987 30-12-1987 30-12-1988
WO 8700525 A	29-01-1987	EP 0231244 A1 WO 8700525 A1	12-08-1987 29-01-2000
WO 95410178 A	11-05-1994	AP 438 A AT 191914 T AU 687365 B2 AU 5335594 A BR 1100542 A3 CA 2147755 A1 CN 1289766 A CN 1089267 A, B CN 1227842 A, B CZ 9501053 A3 DE 69328436 D1 DE 69328436 T2	24-11-1995 15-05-2000 26-02-1998 24-05-1994 02-04-2002 11-05-1994 04-04-2001 13-07-1994 13-07-1994 17-04-1996 25-05-2000 19-10-2000
EP 0604684 A	06-07-1994	DK 666862 T3 WO 9410178 A1 EP 0666862 A1 ES 2145064 T3 FI 952063 A	11-09-2000 11-05-1994 16-08-1995 01-07-2000 27-06-1995

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/13429

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9410178 A		GR 3033448 T3	29-09-2000
		HK 1012375 A1	12-01-2001
		HU 71467 A2	28-11-1995
		IL 107431 A	09-05-1999
		JP 8502504 T	19-03-1996
		MX 9306679 A1	29-04-1994
		NO 951634 A	28-04-1995
		NZ 257109 A	29-01-1997
		PL 308643 A1	21-08-1995
		PT 666862 T	31-08-2000
		RU 2133750 C1	27-07-1999
		SI 9300574 A	30-06-1994
		SK 54095 A3	13-09-1995
		TW 400332 B	01-08-2000
		US 5602250 A	11-02-1997
		US 6037469 A	14-03-2000
	ZA 9307993 A	22-03-1995	

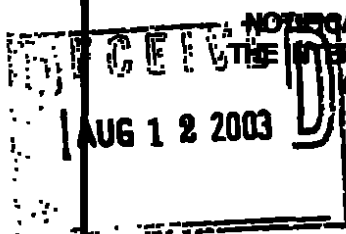
PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

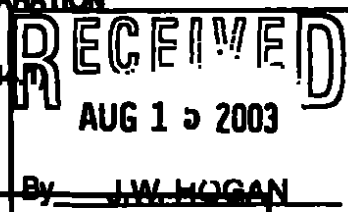
CC: PEARL RIVER

To:
WYETH
Patent Law Department
Attn. Calnan, William H.
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
UNITED STATES OF AMERICA



NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44)



Date of mailing
(day/month/year) 04/08/2003

Applicant's or agent's file reference
AM100905

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 03/13429

International filing date
(day/month/year) 30/04/2003

Applicant

WYETH

CC: IAPLOW The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

DOCKETED
DUE DATE 10/4/03
BY: MDE/15/02

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Palantien 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marthe Oldendorf

12

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM100905	FOR FURTHER ACTION		see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 03/ 13429	International filing date (day/month/year) 30/04/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 01/05/2002	
Applicant WYETH			

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.



It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.



the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:



contained in the international application in written form.



filed together with the international application in computer readable form.



furnished subsequently to this Authority in written form.



furnished subsequently to this Authority in computer readable form.



the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.



the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2.



Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3.



Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,



the text is approved as submitted by the applicant.



the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.



as suggested by the applicant.



because the applicant failed to suggest a figure.



because this figure better characterizes the invention.



None of the figures.

~~13~~

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/US 03/13429

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D499/88 C07D519/00 //(C07D519/00,513:00,499:00),
(C07D519/00,499:00,495:00),(C07D519/00,499:00,487:00),
(C07D519/00,499:00,471:00),(C07D519/00,499:00,498:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, MPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 321 186 A (BEECHAM GROUP PLC) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application page 7; claims	1,12,33, 40
Y	EP 0 232 966 A (BEECHAM GROUP PLC) 19 August 1987 (1987-08-19) cited in the application page 15 -page 20; claims	1,12,33, 40
Y	WO 87 00525 A (BEECHAM GROUP PLC) 29 January 1987 (1987-01-29) cited in the application claims; example 1	1,12,33, 40
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2003

Date of mailing of the international search report

04/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentstrasse 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 240-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 240-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No.
PCT/US 03/13429

1)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application claims	1-41
A	OSBORNE N F ET AL: "A NOVEL AND STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF (5R)-(Z)-6-(1-METHYL-1,2,3- TRIAZOL-4-YLMETHYLENE)PENEM-3-CARBOXYLICAC ID, A POTENT BROAD SPECTRUM BETA-LACTAMASE INHIBITOR" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 6, 1989, pages 371-373, XP000985235 ISSN: 0022-4936 the whole document	1-41

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/US 03/13429

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0321186 A	21-06-1989	AT 102206 T	15-03-1994
		AU 2693188 A	22-06-1989
		CA 1302402 C	02-06-1992
		DE 3888127 D1	07-04-1994
		DE 3888127 T2	07-07-1994
		DK 702488 A	19-06-1989
		EP 0321186 A1	21-06-1989
		JP 2000287 A	05-01-1990
		NZ 227355 A	26-04-1991
		PT 89236 A ,B	29-12-1989
		US 4923856 A	08-05-1990
		ZA 8809397 A	29-08-1990
EP 0232966 A	19-08-1987	AT 159021 T	15-10-1997
		AU 607693 B2	14-03-1991
		AU 6758687 A	23-07-1987
		AU 7826791 A	29-08-1991
		AU 7826891 A	29-08-1991
		DE 3752124 D1	13-11-1997
		DE 3752124 T2	26-03-1998
		DK 21287 A	18-07-1987
		EP 0232966 A1	19-08-1987
		FI 870176 A	18-07-1987
		HU 45260 A2	28-06-1988
		IE 870125 L	17-07-1987
		JP 2063258 C	24-06-1996
		JP 7098822 B	25-10-1995
		JP 62169792 A	25-07-1987
		JP 2695137 B2	24-12-1997
		JP 8291139 A	05-11-1996
		NO 870176 A	20-07-1987
		NZ 218950 A	26-04-1991
		NZ 231887 A	26-04-1991
		PL 263657 A1	21-07-1988
		PT 84117 A ,B	01-02-1987
		ZA 8700273 A	30-12-1987
		ZM 487 A1	30-12-1988
WO 8700525 A	29-01-1987	EP 0231244 A1	12-08-1987
		WO 8700525 A1	29-01-1987
WO 9410178 A	11-05-1994	AP 438 A	24-11-1995
		AT 191914 T	15-05-2000
		AU 687365 B2	26-02-1998
		AU 5335594 A	24-05-1994
		BR 1100542 A3	02-04-2002
		CA 2147755 A1	11-05-1994
		CN 1289766 A	04-04-2001
		CN 1089267 A ,B	13-07-1994
		CN 1227842 A ,B	08-09-1999
		CZ 9501053 A3	17-04-1996
		DE 69328436 D1	25-05-2000
		DE 69328436 T2	19-10-2000
		DK 666862 T3	11-09-2000
		WO 9410178 A1	11-05-1994
		EP 0666862 A1	16-08-1995
		ES 2145064 T3	01-07-2000
		FI 952063 A	27-06-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/US 03/13429

13

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9410178	A	GR 3033448 T3	29-09-2000
		HK 1012375 A1	12-01-2001
		HU 71467 A2	28-11-1995
		IL 107431 A	09-05-1999
		JP 8502504 T	19-03-1996
		MX 9306679 A1	29-04-1994
		NO 951634 A	28-04-1995
		NZ 257109 A	29-01-1997
		PL 308643 A1	21-08-1995
		PT 666862 T	31-08-2000
		RU 2133750 C1	27-07-1999
		SI 9300574 A	30-06-1994
		SK 54095 A3	13-09-1995
		TW 400332 B	01-08-2000
		US 5602250 A	11-02-1997
		US 6037469 A	14-03-2000
		ZA 9307993 A	22-03-1995

77

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/093277 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 499/88, 519/00 // (C07D 519/00, 513:00), 499/00) (C07D 519/00, 499/:00), 495:00) (C07D 519/00, 499:00), 487:00) (C07D 519/00, 499:00), 471:00) (C07D 519/00, 499:00), 498:00)

(74) **Agente: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al. (US).**

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US03/13429

(22) Fecha de Registro Internacional: 30 de Abril de 2003
(30.04.2003)

(25) Idioma de registro: **INGLES**

(26) Idioma de Publicación: **INGLES**

(30) Información de Prioridad:
60/377.048 1 de Mayo 2002 (01.05.2002) US

(71) **Solicitante:** (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): **WYETH [US/US];** Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores: e

(75) **Inventor:** (para los Estados Unidos de América únicamente): **ABE, Takao** [JP/JF]; 26-17 Naka-cho, Sakado-shi, Saitama 350-0227 (JP). **MATSUNAGA, Hiroshi** [JP/JF]; 2-8-1, Suehiro-cho, Kawagoe-shi, Saitama 350-0064 (JP). **MIHIRA, Ado** [JP/JF]; 1-11-12 Mihara, Asaka-shi, Saitama 351-0025 (JP). **SATO, Chisato** [JP/JF]; 2-25-9 Harayama, Saitama-shi, Saitama 336-0931 (JP). **USHIROGACHI, Hideki** [JP/JF]; 3-12-4, Higashi, Niza-shi, Saitama 352-0002 (JP). **SATO, Koichi** [JP/JF]; 2-17-49 Kamimuneoka, Shiki-shi, Saitama 353-0001 (JP). **TAKASAKI, Tsuyoshi** [JP/JF]; 1-25-17, Mihara, Asaka-shi Saitama 336-0931 (JP). **VENKATESAN, Arunapakan, Mudumbal** [US/US]; 97-07 63rd Road #9K, Rego Park, NY 11374 (US). **MANSOUR, Tarek, Sahayl** [CA/US]; 5 Overlook Road, New City, NY 10956 (US).

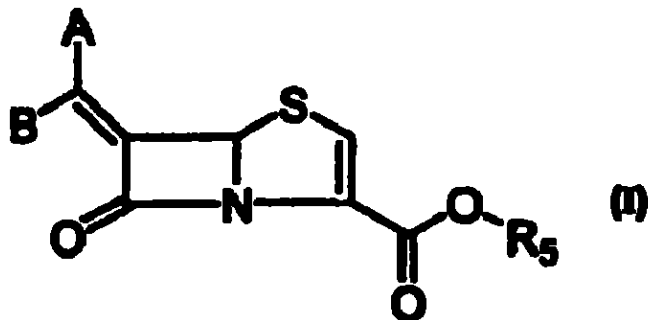
Publicado:

con reporte de búsqueda internacional

antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, reflérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 6-ALQUILIDEN PENEN"



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/093277 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 499/88,
519/00 // (C07D 519/00, 513:00), 499:00) (C07D 519/00,
499:00), 495:00) (C07D 519/00, 499:00), 487:00) (C07D
519/00, 499:00), 471:00) (C07D 519/00, 499:00), 498:00)

336-0931 (JP). VENKATESAN, Arunapalan, Madum-
bai [US/US]; 97-07 63rd Road #9K, Rego Park, NY 11374
(US). MANSOUR, Tarek, Sahayl [CA/US]; 5 Overlook
Road, New City, NY 10956 (US).

(21) International Application Number: PCT/US03/13429

(74) Agents: CALNAN, William, H.; Wyeth, Patent Law De-
partment, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 et al.
(US).

(22) International Filing Date: 30 April 2003 (30.04.2003)

(25) Filing Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/377,048 1 May 2002 (01.05.2002) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

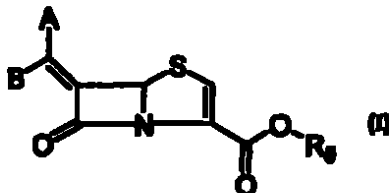
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): ABE, Takao
[JP/JP]; 26-17 Naka-cho, Sakado-shi, Saitama 350-0227
(JP). MATSUNAGA, Hiroshi [JP/JP]; 2-8-1, Sus-
hiro-cho, Kawagoe-shi, Saitama 350-0064 (JP). MIHARA,
Ade [JP/JP]; 1-11-12 Mihara, Asaka-shi, Saitama
351-0025 (JP). SATO, Chisato [JP/JP]; 2-25-9 Hamayama,
Saitama-shi, Saitama 336-0931 (JP). USHIROGOCHI,
Hidetoshi [JP/JP]; 3-12-4, Higashi, Niza-shi, Saitama
352-0002 (JP). SATO, Koichi [JP/JP]; 2-17-49 Kamimi-
neoka, Shiki-shi, Saitama 353-0001 (JP). TAKASAKI,
Tatsuyoshi [JP/JP]; 1-25-17, Mihara, Asaka-shi, Saitama

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING 6-ALKYLIDENE PENEM DERIVATIVES



(57) Abstract: The present invention provides a process of making compounds of For-
mula (I), which are useful for the treatment of bacterial infection or disease.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

16

De la:
AUTORIDAD DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: CONNELLY, Michael J. WYETH LABORATORIES Huntercombe Lane South Taplow Maldenhead BERKS SL6 OPH		PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
		Fecha de envío (día/mes/año) 16.02.2004	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100905		RESPUESTA VENCE Dentro de 3 mes(es) contados a partir de la fecha anterior de envío	
Solicitud Internacional No. PCT/US03/13429	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30/04/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01/05/2002	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D499/88			
Solicitante WYETH			

1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional.

2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases de opinión
- II ☐ Prioridad
- III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión.

¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d).

¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3.

Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9

También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4.

Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis.

Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6.

Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión.

4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 20/08/2003.

Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado/Examinador Ousset, J-B Agente de formalidades (incluyendo prolongación de límites de tiempo) Hebert, W No. Teléfono +49 89 2399 2152
--	--

20

17

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, páginas:

1-143 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-41 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma: el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

27

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-43
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

SECCION V

1) El estado de la técnica anterior está representado por:

- D1: EP-A-0 321 186 (BEECHAM GROUP PLC) 21 de junio 1989 (1989-06-21) mencionado en la solicitud.
- D2: EP-A-0 232 966 (BEECHMAN GROUP PLC) 19 de agosto 1987 (1987-08-19) mencionado en la solicitud.
- D3: W 87 00525 A (BEECHMAN GROUP PLC) 29 de enero 1987 (1987 01-29), mencionado en la solicitud.
- D4: WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHMAN PLC; BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 mayo 1994 (1994-05-11) mencionado en la solicitud.
- D5: OSBORNE N F ET AL: 'SINTESIS ESTEREOCONTROLADA NOVEDOSA DE (5R)-(Z)-6-(1-METIL-1,2,3-TRIAZOL-4-ILMETILENO) PENEM-3-CARBOXILICAC ID, UN INHIBIDOR BETA-LACTAMASA INHIBITOR DE UN AMPLIO ESPECTRO POTENTE-
JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB, no. 6, 1989, páginas 371-373 XP000985235

2) El objeto reivindicado es novedoso vis-à-vis la técnica anterior mencionada, dado que ninguno de estos documentos revelan el compuesto reivindicado en la reivindicación 32, la cual es usada en todos los procesos de la presente solicitud.

3) El D2 representa la técnica anterior más cercana, dado el que objeto actual es una selección sobre el contenido del D2.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente solicitud parece ser el suministro además de intermediarios con el fin de producir compuestos conocidos de la fórmula I.

Una persona versada en la materia, llegaría a la conclusión de la invención reivindicada sin necesidad de tener aptitudes inventivas.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente solicitud debe tener en cuenta preferiblemente el suministro de otros intermediarios para presentar compuestos de la fórmula I que tengan propiedades no esperadas sobre la técnica anterior.

El hecho que el derivado "paranitro" parezca ser más estable que el derivado "parametoxi" usado en la técnica anterior no puede demostrar la presencia de un paso inventivo, dado que una persona versada en la materia por experimentos rutinarios llegaría a cualquier intermediario de la fórmula (I) de D2, el cual es más estable que el usado en los ejemplos.

Sin embargo, se puede mostrar un paso inventivo, si el proceso de demostración de este intermediario dentro de los compuestos conocidos finales de la fórmula I de la presente solicitud muestra un efecto no deseado.

Finalmente, si este efecto puede demostrarse, entonces sería más creíble en todo el alcance reivindicado.

En otras palabras, si el reemplazo de un grupo metoxi por un grupo nitro llega a un efecto no deseado, entonces, sería más creíble que este efecto esté presente para todas las alternativas reivindicadas.

No se reconoce el paso inventivo.

4) No hay objeción con respecto a la aplicabilidad Industrial.

PATENT COOPERATION TREATY

Si

JWM

Docketed
18 FEB 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

21

To:	RECEIVED 18 FEB 2004 PATENTS DEPT.	N5
CONNELLY, Michael J. WYETH LABORATORIES Huntercombe Lane South Taplow Maidenhead BERKS SL6 0PH		

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 68)

Date of mailing
(day/month/year)

18.02.2004

Applicant's or agent's file reference
AM100905

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/US 03/13429

International filing date (day/month/year)
30.04.2003

Priority date (day/month/year)
01.05.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D499/88

Applicant
WYETH et al.

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 68.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 68.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 68.6 and 68.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 68.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 68.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 68.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 01.09.2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epnu d
Fax +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Ousset, J-B

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Habert, W
Telephone No. +49 89 2369-2162



WRITTEN OPINIONInternational application No. **PCT/US 03/3429****I. Basis of the opinion**

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-143 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

V. Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

WRITTEN PRIORITYInternational application No. **PCT/US 03/13429****Novelty (N)****Claims****Inventive step (IS)****Claims**

1-43

41 ?

Industrial applicability (IA)**Claims****2. Citations and explanations****see separate sheet**

24

SECTION V

1). Relevant prior art is represented by:

- D1: EP-A-0 321 186 (BEECHAM GROUP PLC) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application**
- D2: EP-A-0 232 966 (BEECHAM GROUP PLC) 19 August 1987 (1987-08-19) cited in the application**
- D3: WO 87 00525 A (BEECHAM GROUP PLC) 29 January 1987 (1987-01-29) cited in the application**
- D4: WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application**
- D5: OSBORNE N F ET AL: 'A NOVEL AND STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF (5R)-(Z)-6-(1-METHYL-1,2,3- TRIAZOL-4-YLMETHYLENE)PENEM-3-CARBOXYLICAC ID, A POTENT BROAD SPECTRUM BETA-LACTAMASE INHIBITOR' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 6, 1989, pages 371-373, XP000985235 ISSN: 0022-4936**

2). The claimed matter is novel vis-à-vis the cited prior art, since none of these documents discloses the specific compound claimed in claim 32 which is used in all the processes of the current application.

3). D2 represents the closest prior art, since the current subject-matter is a selection over the content of D2.

Hence, the problem underlying the current application appears to be the provision of further Intermediate in order to produce known compounds of formula I.

The skilled person, from the teaching of D2, would arrive at the claimed invention without any inventive skills.

Therefore, the problem underlying the current application should rather be regarded as the provision of a further intermediate to provide compounds of formula I having

28

25

unexpected properties over the prior art.

The fact that the "paranitro" derivative appears to be more stable than the "paramethoxy" derivative used in the prior art cannot demonstrate the presence of an inventive step, since the skilled person by routine experiments would find any intermediate of formula (I) of D2 which is more stable than the one used in the examples.

An inventive step can be however shown, if the transformation process of this intermediate into the final known compound of formula I of the present application shows an unexpected effect.

Finally, if this effect can be demonstrated, then it should be made credible on the whole claimed scope.

In other words, if the replacement of a methoxy group by a nitro group amounts to an unexpected effect, then it should be made credible that this effect is present for all the claimed alternatives.

Inventive step is not acknowledged.

4). There is no objection with regard to industrial applicability.

29

26

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente AM100905	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/US 03/13429	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.05.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D499/88		
Solicitante WYETH		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 13.11.2003	Fecha de terminación de este reporte 28.07.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Ousset, J-B Teléfono No. +49 89 2399 - 8271	

Forma PCT/IPEA/409 (Portada) (Enero 2004)

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presenta originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-143 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-41 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación**1. Afirmación**

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones 1-43
	No : Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones
	No : Reivindicaciones 1-43
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-43
	No : Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones**ver hoja separada**

SECCION V

1) El estado de la técnica anterior está representado por:

- D1: EP-A-0 321 186 (BEECHAM GROUP PLC) 21 de junio 1989 (1989-06-21) mencionado en la solicitud.
- D2: EP-A-0 232 966 (BEECHMAN GROUP PLC) 19 de agosto 1987 (1987-08-19) mencionado en la solicitud.
- D3: W 87 00525 A (BEECHMAN GROUP PLC) 29 de enero 1987 (1987 01-29), mencionado en la solicitud.
- D4: WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHMAN PLC; BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 mayo 1994 (1994-05-11) mencionado en la solicitud.
- D5: OSBORNE N F ET AL: 'SINTESIS ESTEREOCONTROLADA NOVEDOSA DE (5R)-(Z)-6-(1-METIL-1,2,3-TRIAZOL-4-ILMETILENO) PENEM-3-CARBOXILICAC ID, UN INHIBIDOR BETA-LACTAMASA INHIBITOR DE UN AMPLIO ESPECTRO POTENTE-*JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, GB*, no. 6, 1989, páginas 371-373 XP000985235

2) El objeto reivindicado es novedoso vis-à-vis la técnica anterior mencionada, dado que ninguno de estos documentos revelan el compuesto reivindicado en la reivindicación 32, la cual es usada en todos los procesos de la presente solicitud.

3) El D2 representa la técnica anterior más cercana, dado el que objeto actual es una selección sobre el contenido del D2.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente solicitud parece ser el suministro además de intermediarios con el fin de producir compuestos conocidos de la fórmula I.

Una persona versada en la materia, llegaría a la conclusión de la invención reivindicada sin necesidad de tener aptitudes inventivas.

Por lo tanto, el problema subyacente de la presente solicitud debe tener en cuenta preferiblemente el suministro de otros intermediarios para presentar compuestos de la fórmula I que tengan propiedades no esperadas sobre la técnica anterior.

El hecho que el derivado "paranitro" parezca ser más estable que el derivado "parametoxi" usado en la técnica anterior no puede demostrar la presencia de un paso inventivo, dado que una persona versada en la materia por experimentos rutinarios llegaría a cualquier intermediario de la fórmula (I) de D2, el cual es más estable que el usado en los ejemplos.

Sin embargo, se puede mostrar un paso inventivo, si el proceso de demostración de este intermediario dentro de los compuestos conocidos finales de la fórmula I de la presente solicitud muestra un efecto no deseado.

Finalmente, si este efecto puede demostrarse, entonces sería más creíble en todo el alcance reivindicado.

En otras palabras, si el reemplazo de un grupo metoxi por un grupo nitro llega a un efecto no deseado, entonces, sería más creíble que este efecto esté presente para todas las alternativas reivindicadas.

No se reconoce el paso inventivo.

4) No hay objeción con respecto a la aplicabilidad industrial.

PATENT COOPERATION TREATY

JWH

Docketed

30 JUL 2004

31

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

CONNELLY, Michael J.
WYETH LABORATORIES
Huntercombe Lane South
Taplow Maidenhead
BERKS SL6 0PH

RECEIVED

30 JUL 2004

PATENTS DEPT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing

(day/month/year)

28.07.2004

Applicant's or agent's file reference

AM100905

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 03/13429

International filing date (day/month/year)

30.04.2003

Priority date (day/month/year)

01.05.2002

Applicant

WYETH et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

AUG 06 2004

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523856 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized Officer

Hebert, W

Tel. +49 89 2369-2152



PEARL OVER

35

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

32

Applicant's or agent's file reference AM100905	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/US 03/13429	International filing date (day/month/year) 30.04.2003	Priority date (day/month/year) 01.05.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D499/68		
Applicant WYETH et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 13.11.2003	Date of completion of this report 28.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Ousset, J-B Telephone No. +49 89 2369-6271 	

36

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/13429**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-143 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/13429**

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-43
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-43
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-43
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

SECTION V**1). Relevant prior art is represented by:**

- D1: EP-A-0 321 186 (BEECHAM GROUP PLC) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application**
- D2: EP-A-0 232 966 (BEECHAM GROUP PLC) 19 August 1987 (1987-08-19) cited in the application**
- D3: WO 87 00525 A (BEECHAM GROUP PLC) 29 January 1987 (1987-01-29) cited in the application**
- D4: WO 94 10178 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC ;BROOM NIGEL JOHN PERRYMAN (GB); HARRINGTON) 11 May 1994 (1994-05-11) cited in the application**
- D5: OSBORNE N F ET AL: 'A NOVEL AND STEREOCONTROLLED SYNTHESIS OF (5R)-(Z)-6-(1-METHYL-1,2,3- TRIAZOL-4- YLMETHYLENE)PENEM-3-CARBOXYLICAC ID, A POTENT BROAD SPECTRUM BETA-LACTAMASE INHIBITOR' JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, no. 6, 1989, pages 371-373, XP000985235 ISSN: 0022-4936**

2). The claimed matter is novel vis-à-vis the cited prior art, since none of these documents discloses the specific compound claimed in claim 32 which is used in all the processes of the current application.

3). D2 represents the closest prior art, since the current subject-matter is a selection over the content of D2.

Hence, the problem underlying the current application appears to be the provision of further intermediate in order to produce known compounds of formula I.

The skilled person, from the teaching of D2, would arrive at the claimed invention without any inventive skills.

Therefore, the problem underlying the current application should rather be regarded as the provision of a further intermediate to provide compounds of formula I having unexpected properties over the prior art.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/13429

The fact that the "paranitro" derivative appears to be more stable than the "paramethoxy" derivative used in the prior art cannot demonstrate the presence of an inventive step, since the skilled person by routine experiments would find any intermediate of formula (I) of D2 which is more stable than the one used in the examples.

An inventive step can be however shown, if the transformation process of this intermediate into the final known compound of formula I of the present application shows an unexpected effect.

Finally, if this effect can be demonstrated, then it should be made credible on the whole claimed scope.

In other words, if the replacement of a methoxy group by a nitro group amounts to an unexpected effect, then it should be made credible that this effect is present for all the claimed alternatives.

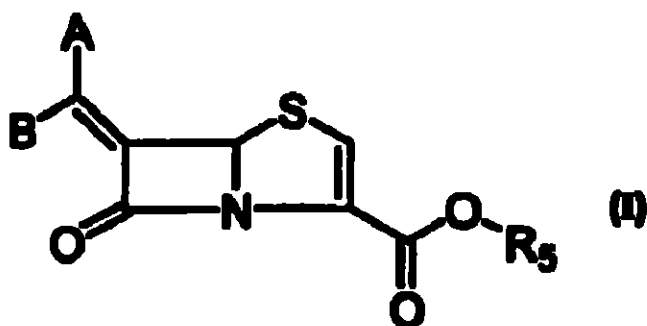
Inventive step is not acknowledged.

4). There is no objection with regard to industrial applicability.

**PROCESO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
6-ALQUILIDEN PENEN**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso para preparar compuestos de fórmula (I):



los cuales son útiles para el tratamiento de infección o enfermedad bacterial.

PROCESO PARA LA PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE 6-ALQUILIDEN PENEM

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con proceso nuevos para la producción de derivados de 6-alkiliden penem que pueden ser importantes como inhibidores de amplio espectro de β -lactamasa y agentes anti bacteriales.

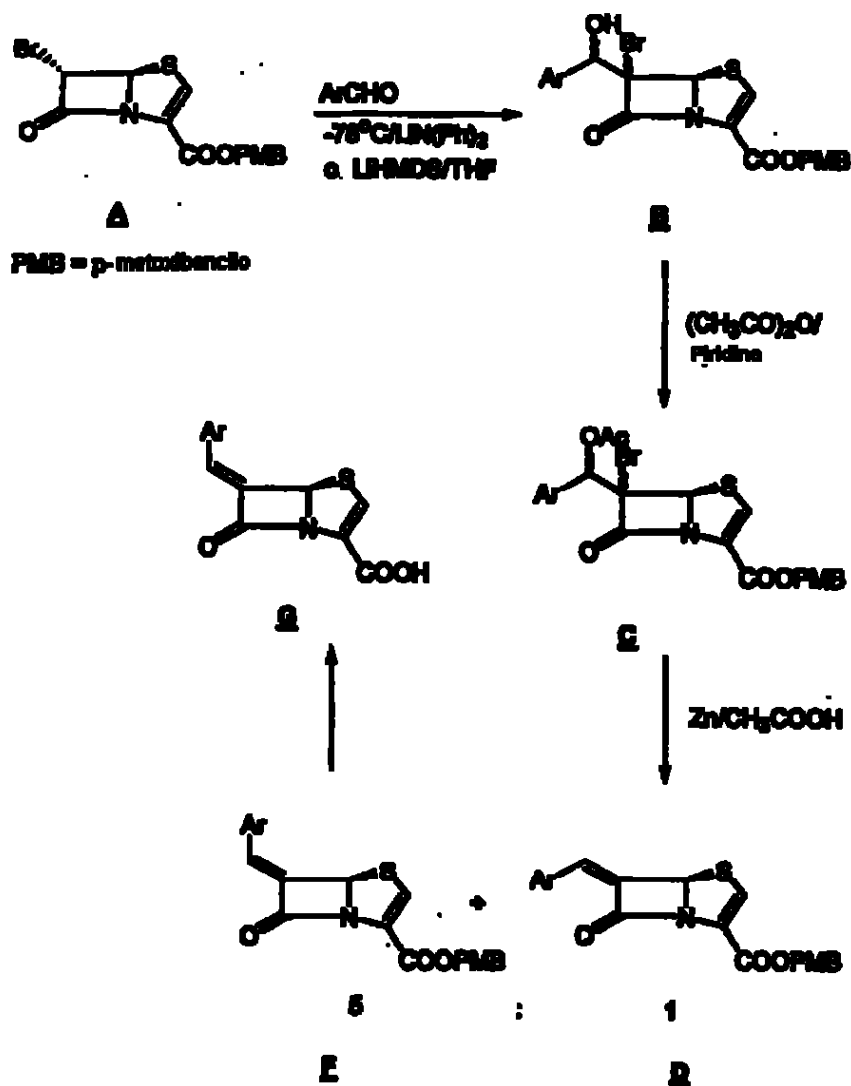
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las β -lactamasas son enzimas producidas por las bacterias, que hidrolizan los antibióticos de β -lactama y son la causa primaria de resistencia bacterial. Las penicilinas y cefalosporinas son los antibióticos de β -lactama más usados frecuentemente y ampliamente en la clínica. Sin embargo, el desarrollo de la resistencia a los antibióticos de β -lactama por diferentes patógenos ha tenido un efecto dañino en el mantenimiento del tratamiento efectivo de infecciones bacteriales. (Coleman, K. *Expert Opin. Invest. Drugs* 1995, 4, 693; Sutherland, R. *Infection* 1995, 23 (4) 191; Bush, K, *Cur. Pharm. Design* 1999, 5, 839-845). El mecanismo conocido más significativo relacionado con el desarrollo de resistencia bacterial a los antibióticos de β -lactama, es la producción de β -lactamasas de serina clase-A, Clase-B y Clase-C. Estas enzimas degradan los antibióticos de β -lactama, causando la pérdida de actividad antibacterial. Las enzimas clase-A hidrolizan preferencialmente penicilinas mientras las lactamasas clase-C tienen un perfil de sustrato que favorece la hidrólisis de cefalosporina. (Bush, K; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. *Antibicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1211). A la fecha, se han reportado más de 250 β -lactamasas diferentes (Payne, D.J.; Du, W and Bateson, J.H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000, 247), y existe una necesidad de una nueva generación de inhibidores de β -lactamasa de amplio espectro. La resistencia bacterial a estos antibióticos se podría reducir grandemente mediante la administración de antibióticos de β -lactama en combinación con un compuesto que inhibe estas enzimas.

Los inhibidores de β -lactamasa disponibles comercialmente tales como ácido clavulánico, subactama y tazobactama son todas efectivas contra la clase-A que produce patógenos.

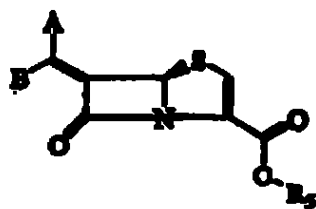
Se ha dilucidado el mecanismo de inactivación de las β -lactamasas clase-A (como la PCI y TEM-1). (Bush, K; *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 851; Yang, Y; Janota, K; Tabei, K; Huang, N; Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.B. and Shlaes, D.M. *J. Biol. Chem.* 2000, 35, 26674-26682). Sin embargo, estos compuestos no son efectivos contra la clase C que produce organismos. El ácido clavulánico se usa clínicamente en combinación con amoxicilina y ticarcilina; asimismo la subactama con ampicilina y tazobactama con piperacilina. Sin embargo,

EP 0 041 768A, EP 0 120 613 A, EP 0 150 781, EP 0210065, WO 87/00525, EP 0 003 960 B1, GB 2 042 514 A, GB 2 042 515 A, EP 0 087 792 A, EP 0115 308 A, GB 2 124614B, EP 0 150948 A, EP 0087792, EP 0115308, EP 81 301683.9, EP 84301255.0, EP 85100520.7, EP 85100521.5, EP 86305585.1, EP 86 305584, EP 88 311786.3, EP 88 311787.1, EP 87 300193.7, WO 93/03042, WO 94/10178, WO 95/28935 y WO 95/17184 revelan 6-(metilen sustituido)-penems como inhibidores de β -lactamasas. EP 0 232 966 B1 revela un proceso para preparar 6-(metilen sustituido)-penems y sus intermediarios. Según esta patente, los compuestos de formula general I fueron preparados mediante un proceso de 4 pasos partiendo de p-metoxibencil(5R,6S) 6-bromopenem-3-carboxilato A, y un aldehído en presencia de reactivos propiónicos tales como n.butilitio/difenil amina o litio bis(trimetilsilil)amida a -78°C (Esquema 1). El tercer paso de este proceso, llamado paso de afinación reductiva produjo compuestos E y Z isómeros D y E en la relación de 5:1 respectivamente.



RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con un proceso para la preparación de un compuesto de formula I



en donde:

alguno de A y B denota hidrógeno y el otro es un anilo opcionalmente sustituido con uno o dos R₂, heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos R₂, heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R₂, heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o

dos R_2 , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 ; y en donde cualquiera de dichas mitades heteroarilo que contienen un átomo de anillo NH, pueden estar opcionalmente sustituidas sobre dicho nitrógeno por R_1 ;

R_5 es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, CHR_3OCO alquilo C1-C6 o una sal de este;

R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicíclicos, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido con la condición que ningún enlace doble ni el enlace triple esté presente en el átomo de carbono que está directamente enlazado a N; perfluoroalquilo opcionalmente sustituido, $-S(O)_p$ arilo o alquilo opcionalmente sustituido, en donde p es 2, $-C=O$ heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ arilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, heteroarilo alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-CONR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquioxialquilo opcionalmente sustituido, $-alquilo-O-alquilo-arilo$ opcionalmente sustituido, $-alquilo-O-alquilo-heteroarilo$ opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquilairloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi carbonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alqueno C2-C6 opcionalmente sustituido, alquino C2-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, $N-R_6R_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxí; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $COOR_6$, alquil ariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alquenoiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquinoiloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcoxiC1-C6, alquilendioxi, ariloxi-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoroalquiloC1-C6, $S(O)_q$ -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -arilo opcionalmente sustituido, en donde q es 0, 1 o 2, $CONR_6R_7$, guanidino o guanidino cíclico, alquilC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilC1-C6heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, arilalqueno de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $SO_2NR_6R_7$, arilalquiloilquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, alquilariloxialquilamina opcionalmente sustituida;

R_3 es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos tales como $N-R_1$, O, $S=(O)_n$ $n=0-2$; dicho proceso comprende:

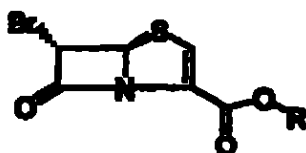
(a) condensación de un aldehído sustituido apropiadamente 17



17

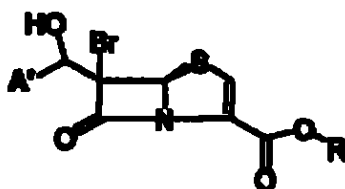
en donde A' es A como se define anteriormente cuando B es hidrógeno, o B, como se define anteriormente, cuando A es hidrógeno)

con derivado de 6-bromo-penem de estructura 16



16

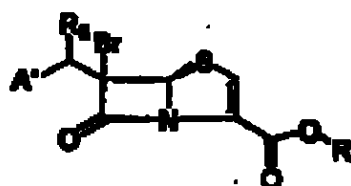
en donde R es p-nitrobencilo, en presencia de un ácido de Lewis o una base débil, a baja temperatura para formar un producto de aldol intermediario 18



18

en donde A' y R son como se definió anteriormente;

(b) reacción del intermediario 18 con cloruro ácido o anhídrido de formula: $(R_8)\text{Cl}$ o $(R_8)_2\text{O}$, o con tetrahalometano de formula: $\text{C}(\text{X}_1)_4$, y trifetil fosfina, en donde R_8 es alquilo SO_2 , arilo SO_2 , alquil CO o aril CO ; X_1 es Br, I o Cl; para formar el compuesto intermediario 19

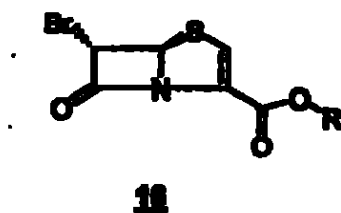


19

en donde R_9 es X_1 o OR_9 , en donde R_9 , X_1 , A' y R son como se definió anteriormente; y

(c) convertir el compuesto intermediario 19 al compuesto de formula I deseado, en donde R_5 es hidrógeno, mediante un proceso de eliminación reductiva; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o un a un éster, en donde R_5 es alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6 o $CHR_3OCOalquiloC1-C6$.

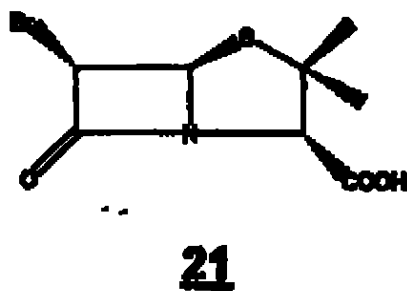
Esta invención también provee el derivado de 6-bromo-penem de estructura 16



en donde R es p-nitrobencilo usado en el paso (a) anterior.

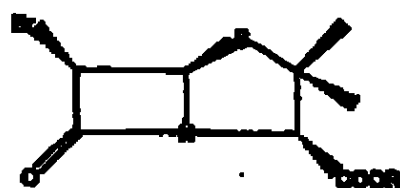
Esta invención además provee un proceso para la preparación de 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato de formula 16, que comprende los siguientes pasos:

(A) (i) reacción de ácido 6-aminopenicilánico con ácido bromhídrico en un solvente orgánico y agua, para formar el derivado 6-bromo 21



y (ii) convertir el derivado de ácido 6-bromopenicilánico 21 al p-nitrobencil 6-bromopenicilanoato 22

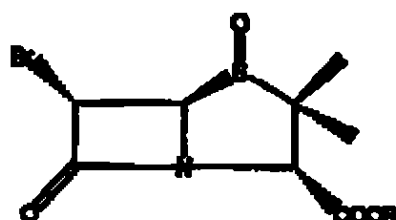
8 45



22

en donde R es p-nitrobencilo, usando 4-nitrobencilbromuro en presencia de base en un solvente orgánico;

(B) oxidación del 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 para formar 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23



23

(C) reflujo de 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 con 2-mercaptobenzotiazol en un solvente aromático, para formar 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24;

(D) Disolver el 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 en un solvente orgánico, y reacción con una base orgánica terciaria, para formar 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25;

(E) Conversión del 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25 a 4-nitrobencil 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26, mediante la reacción en un solvente orgánico aromático en presencia de un ácido orgánico, anhídrido

26

acético/base orgánica terciaria, y trialquil o triaril fosfina de aproximadamente -10°C a aproximadamente -30°C;

(F) dicho 4-nitrobencil 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26 es extraído de un solvente orgánico de -70°C a -90°C, y pasando oxígeno ozonizado a través de este por 3 a 4 horas seguido de ciclización intramolecular usando un reactivo de fosfito, para formar 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16;

Convenientemente, el proceso se puede llevar a cabo usando los siguientes pasos:

Paso 1: Disolver ácido 6-aminopenicilánico 20 en un solvente orgánico (preferiblemente metanol o THF) y agua, para formar el derivado de 6-bromo 21 en presencia de ácido bromhídrico al 48% p/p de -10°C a -30°C y solución de nitrito de sodio o de potasio. El derivado de ácido 6-bromopenicilánico 21 puede ser, ya sea aislado o convertido *insitu* al p-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 usando 4-nitrobencilbromuro en presencia de bases orgánicas o bases inorgánicas (preferiblemente carbonato de sodio o potasio), en un solvente orgánico (preferiblemente THF o DMF).

Paso 2: El producto 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 obtenido por el proceo indicado en el paso 1 puede ser aislado o ser transformado a 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 en el mismo recipiente (i.e., Paso 1; formación secuencial), mediante la oxidación de 22 a 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23, usando cualquier agente oxidante conocido como ácido 3-cloroperoxibenzóico (mcpba) o peróxido de hidrógeno.

Paso 3: El producto del paso 2, llamado 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23, se puede convertir a 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 mediante el reflujo de 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 con 2-mercaptobenzotiazol en un solvente aromático (preferiblemente tolueno o xileno).

Paso 4: El producto del paso 3, llamado 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 se puede disolver en un solvente orgánico (preferiblemente tolueno o xileno) y, a la reacción con una base orgánica terciaria (preferiblemente trietilamina) a temperatura ambiente, produjo 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25.

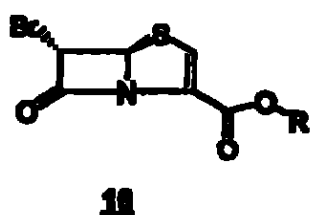
Paso 5: El producto del paso 4, llamado 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25, se puede convertir a 26 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato, llevando a cabo la reacción en un solvente orgánico aromático (preferiblemente tolueno) en presencia de un ácido orgánico (preferiblemente ácido fórmico), anhídrido acético/base orgánica terciaria (preferiblemente piridina) y trialquil o triaril fosfina (preferiblemente trifenilfosfina) de -10°C a -30°C (preferiblemente de -15°C a 20°C).

Una realización alternativa de la presente invención está relacionada a la conversión secuencial del compuesto 23 a 26 sin aislar los intermediarios:

El producto del paso 2, llamado 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilano 23 puede reaccionar con mercaptobenzotiazol en reflujo con solvente orgánico aromático (preferiblemente tolueno), preferiblemente por 1 a 3 horas, y tratar con trietilamina de 0 a -20°C por 3 a 4 horas. Después de este tratamiento, la mezcla de reacción es cargada con un ácido orgánico (preferiblemente ácido fórmico) y un anhídrido (anhídrido acético), una base orgánica terciaria (preferiblemente piridina) y trialquil o triaril fosfato, secuencialmente de -10°C a -40°C.

Paso 6: El producto 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26, del paso 5 o de la conversión secuencial, fue extraído en un solvente orgánico (preferiblemente acetato de etilo) de -70°C a -90°C, y se le pasa oxígeno ozonizado por 3 o 4 horas, seguidos de ciclización intramolecular usando un reactivo de fosfito (preferiblemente trimetil fosfito). El producto 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16 fue cristalizado de acetato de etilo:hexano.

La presente invención también está relacionada con el compuesto representado por la siguiente formula **(16)**:

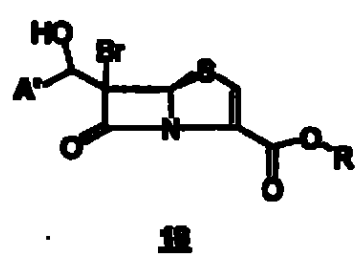


Un proceso mencionado anteriormente (Paso 1 a Paso 6) para la preparación del compuesto representado por la formula **16** es un intermediario útil para la preparación de 6-(metilen sustituido)penems de formula general I.

El compuesto representado por la formula **16** es un derivado cristalino (los parámetros de difracción en polvo de rayos X están dados en la Tabla 2).

La naturaleza cristalina de este intermediario transmite estabilidad y así, aumenta el tiempo de vida de conservación. Los datos de estabilidad del compuesto de formula **16** están dados en la Tabla 1.

Paso 7: La reacción de 4-nitrobenzil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato **16**, con los aldehídos sustituidos apropiados (como se definieron anteriormente) para efectuar el paso de condensación de aldol se puede realizar en presencia de un ácido de Lewis (preferiblemente $MgBr_2$ anhidro o $MgBr_2$ eterato).



y una base orgánica terciaria (preferiblemente Et_3N , piridina, dimetilamino piridina (DMAP), o diisopropiletilamina trialkilamina) en un solvente(s) orgánico polar aprótico (preferiblemente THF y/o acetonitrilo) a temperatura de $-10^{\circ}C$ a $-40^{\circ}C$. Los productos de aldol intermediarios de formula general

12
49

18 son funcionalizados para dar un grupo éster saliente, e.g., con un cloruro ácido o anhídrido, para dar un acetato, anhídrido triflico a un triflato o tosilcloruro a un tosilato, de 0°C a -10°C en el mismo recipiente; o, si la formula **18** está aislado, se puede convertir a un derivado de halógeno mediante la reacción de **18** con tetrahalometano y trifenil fosfina a temperatura ambiente en un solvente orgánico adecuado, preferiblemente CH₂Cl₂.

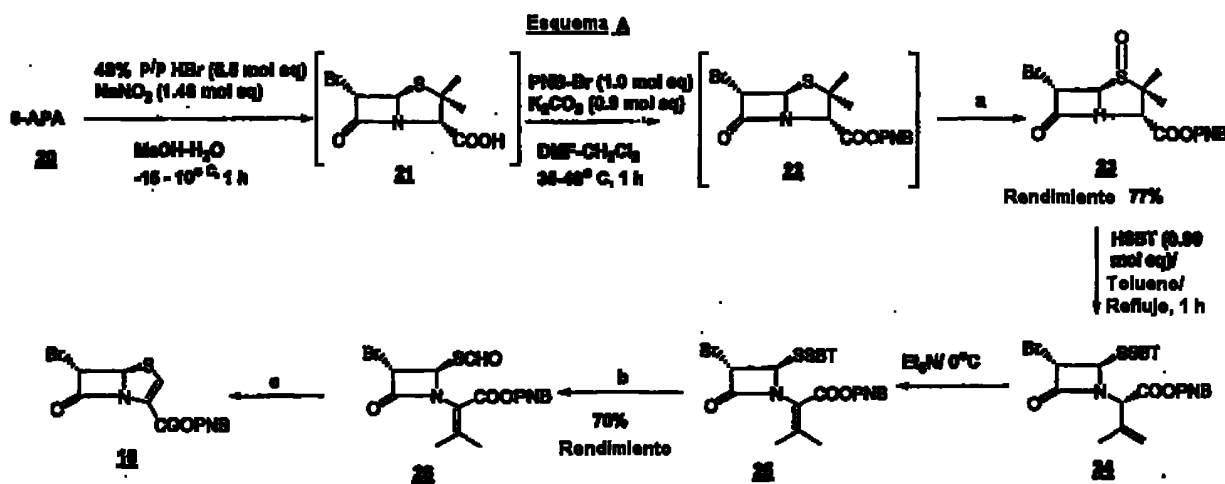
Paso 8: El paso final, llamado paso de eliminación reductiva para producir el compuesto de formula general **I** se puede llevar a cabo mediante la disolución de la mezcla producto de aldol en un solvente orgánico (preferiblemente THF/acetonitrilo) y a un rango de pH de 6.0-8.5, preferiblemente 6.5 a 7, amortiguado de pH de fosfato y metal activado como zinc, estaño o aluminio a temperatura ambiente (preferiblemente de 20°C a 35°C). El producto como sal de metal alcalino se puede purificar mediante cromatografía de columna de resina de fase reversa.

Alternativamente, el paso 7 y el paso 8 se pueden llevar a cabo secuencialmente en el mismo recipiente sin aislar el intermediario de aldol.

El paso final, llamado paso de eliminación reductiva se puede realizar disolviendo el producto de aldol en un solvente orgánico (como THF o acetonitrilo) y amortiguador de fosfato de 6.5-7.0, e hidrogenando sobre Pd/C a presión de 0.68×10^5 Pa a 6.80×10^5 Pa (10 a 100 psi) (preferiblemente a 2.72×10^5 Pa (40 psi)).

Un ejemplo representativo se muestra en el Esquema A que ilustra la presente invención. En el esquema se muestran las condiciones de reacción adecuadas, sin embargo, se pueden usar otras condiciones de reacción sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo se pueden usar tiempos de reacción más largos o más cortos; generalmente a mayor tiempo de reacción, más completa es la reacción.

53

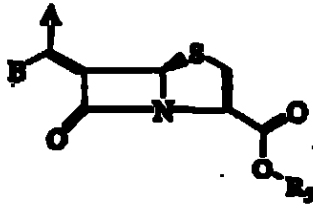


PNB = *para*-nitrobencilo. a: mcpba (0.89 eq)/ DMF-CH₂Cl₂/0°C, 20 min. Cristalización; b: (1) HCOOH (4.4 mol eq)/Ac₂O (4.4 mol eq)/piridina (1.03 mol eq)/MeCN, -15°C, 5 min; (2) Ph₃P (1.02 mol eq) -15°C, 1h. (3) Columna; (4) Cristalización; c: (1) O₃, AcOEt, -70°C, 1.75 hrs; (2) P(OMe)₃ (4.8 mmol eq), Reflujo, 45 min; (3) Cristalización

57

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

La presente invención describe un nuevo proceso para la preparación de un compuesto de formula I.



en donde:

Alguno de A y B denota hidrógeno y el otro es un arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 .

R_5 es H, un éster hidrolizable en vivo como alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, CH_2R_3OCO alquilo C1-C6 o sales como Na, K o Ca.

R_1 es H, -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, -arilo opcionalmente sustituido, -heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicíclicos, -cicloalquiloC3-C7 opcionalmente sustituido, -alqueniloC3-C6 opcionalmente sustituido, -alquiniloC3-C6 opcionalmente sustituido con la condición que ambos enlaces dobles y el enlace triple no esté presente en el átomo de carbono que está directamente enlazado a N; -perfluoroalquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquilo o arilo opcionalmente sustituido $-S(O)_p$, en donde p es 2, $-C=O$ heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ arilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, $-C=O$ cicloalquiloC3-C6 opcionalmente sustituido, $-C=O$ heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, heteroarilo alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o

bicíclicos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, arilalquioxialquilo opcionalmente sustituido, $-\text{alquilo-O-alquilo-arilo}$ opcionalmente sustituido, $-\text{alquilo-O-alquilo-heteroarilo}$ opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, $\text{alquil ariloxialquilaminas}$ opcionalmente sustituidas, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, $\text{heteroariloxi carbonilo}$ opcionalmente sustituido. Grupos R_1 preferidos son H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, $-\text{C=Oalquilo(C1-C6)}$, alqueniloC3-C6 , alquinilo(C3-C6) , cicloalquilo opcionalmente sustituido, $\text{SO}_2\text{alquilo}$, SO_2arilo , heterociclos opcionalmente sustituidos, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ y heteroarilo opcionalmente sustituido.

R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces dobles, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces triples, halógeno, ciano, $\text{N-R}_6\text{R}_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxil; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, COOR_6 , $\text{alquil ariloxialquilaminas}$ opcionalmente sustituidas, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquiniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcoxiC1-C6 , alquilen dioxi , $\text{ariloxi-alquiloC1-C6 amina}$ opcionalmente sustituida, $\text{perfluoro alquiloC1-C6}$, $\text{S(O)}_q\text{-alquiloC1-C6}$ opcionalmente sustituido, $\text{S(O)}_q\text{-arilo}$ opcionalmente sustituido, en donde q es 0, 1 o 2, CONR_6R_7 , guanidino o guanidino cíclico, alquilC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, $\text{alquilC1-C6heteroarilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{heteroarilo-alquiloC1-C6}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos}$ opcionalmente sustituidos, $\text{arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono}$ opcionalmente sustituido, $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{arilalquioxialquilo}$ opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, $\text{heteroariloxialquilo}$ opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, $\text{ariloxiheteroarilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{heteroariloxiarilo}$ opcionalmente sustituido, $\text{alquiloC1-C6 ariloxiarilo}$ opcionalmente sustituido,

alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, alquilariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas. Grupos R_2 preferidos son H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, hidroxilo, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CONR_6R_7$, $COOR_6$, arilo opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -alquilo y $S(O)_q$ -arilo.

R_3 es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alguno de R_4 es OH, alcoxiC1-C6, $-S$ -alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos tales como $N-R_1$, O, $S=(O)_n$ $n=0-2$.

Definiciones Químicas

El término alquilo significa mitades de alquilo de cadena lineal y ramificada de 1-12 átomos de carbono, preferiblemente de 1-6 átomos de carbono.

El término alquenilo significa mitades de alquenilo lineales o ramificadas de 2-8 átomos de carbono que contienen al menos un enlace doble, sin enlace triple, preferiblemente la mitad alquenilo tiene 1 o dos enlaces dobles. Dichas mitades alquenilo pueden existir en las conformaciones E y Z; los compuestos de esta invención incluyen ambas conformaciones. En el caso

de alquenilo, heteroátomos tales como O, S o N-R₁ no deben estar presentes en el carbono que está enlazado a un enlace doble;

El término alquinilo incluye mitades de alquinilo lineales o ramificadas que contienen 2-6 átomos de carbono, que contienen al menos un enlace triple, preferiblemente la mitad alquinilo tiene 1 o dos enlaces triples. En el caso de alquinilo, heteroátomos tales como O, S o N-R₁ no deben estar presentes en el carbono que está enlazado a un enlace doble o triple;

El término cicloalquilo se refiere a un grupo hidrocarburo alicíclico que tiene 3-7 átomos de carbono. El término perfluoroalquilo se usa aquí para referirse a grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un átomo de carbono y dos o más átomos de flúor. Ejemplos incluyen CF₃, CH₂F₃, CF₂CF₃ y CH(CF₃)₂.

El término halógeno se define como Cl, Br, F y I.

Si el alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo está "opcionalmente sustituido", uno o dos de los siguientes son sustituyentes posibles: nitro, -arilo, -heteroarilo, alcóxicarbonilo-, -alcóxi, -alcóxi-alquilo, alquilo-O-, alquiloC₂-C₄-O-, -ciano, -halógeno, -hidroxi, -N-R₆R₇, -trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo, alquilarilo, R₆R₇N-alquilo-, HO-alquiloC₁-C₆-, alcóxi-alquilo-, alquilo-S-, -SO₂NR₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, arilo-O-, heteroarilo-O-, -S(O)_s-arilo (en donde s = 0-2), -alquil-O-alquilo-NR₆R₇, -alquil-aril-O-alquilNR₆R₇, alquiloC₁-C₆, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcóxi-alquilo-O-, R₆R₇N-alquilo- y -S(O)_s-heteroarilo (en donde s = 0-2). Sustituyentes preferidos para alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo incluyen: halógeno, nitro, arilo, heteroarilo, alcóxicarbonilo-, alcóxi, -alcóxi-alquilo, -ciano, hidroxi y -N-R₆R₇.

Arilo se define como una mitad de hidrocarburo aromática seleccionada del grupo: grupos fenilo, α-naftilo, β-naftilo, bifenilo, antrilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, bifenilenilo, acenaftenilo.

Heteroarilo se define como un sistema de anillo heterocíclico aromático (monocíclico o bicíclico) en donde las mitades heteroarilo son seleccionadas de: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol,

imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, bencisoxazol, bencimidazol, N-metilbencimidazol, azabencimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina; (2) un heterociclo aromático bicíclico en donde un anillo fenilo, piridina, pirimidina o piridizina está: (a) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; (b) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 5 o 6- miembros que tiene dos átomos de nitrógeno; (c) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno junto con un átomo ya sea de oxígeno o de azufre; o (d) fusionado a un anillo heterociclo (insaturado) aromático de 5 miembros que tiene un heteroatomo seleccionado de O, N o S.

Si el arilo o heteroarilo está "opcionalmente sustituido", uno o dos de los siguientes son sustituyentes posibles: nitro, -arilo, -heteroarilo, alcóxicarbonilo-, -alcoxi, -alcoxi-alquilo, alquilo-O-alquiloC2-C4-O-, -ciano, -halógeno, -hidroxi, -N-R₆R₇, -trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo, alquilarilo, R₆R₇N-alquilo-, HO-alquiloC1-C6-, alcóxialquilo-, alquilo-S-, -SO₂NR₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, arilo-O-, heteroarilo-O-, -S(O)_s-arilo (en donde s = 0-2), -alquil-O-alquilo-NR₆R₇, -alquil-aril-O-alquilNR₆R₇, alquiloC1-C6, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alcoxi-alquilo-O-, R₆R₇N-alquilo- y -S(O)_s-heteroarilo (en donde s= 0-2). Sustituyentes preferidos para arilo y heteroarilo incluyen: alquilo, halógeno, -N-R₆R₇, trifluorometilo, -trifluorometoxi, arilalquilo y alquilarilo.

Arilalquilo se define como arilo-alquiloC1-C6-; mitades arilalquilo incluyen bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o arilo definida anteriormente.

Alquilarilo se define como alquiloC1-C6-arilo. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad arilo o alquilo definida anteriormente.

Heteroarilo-alquiloC1-C6 se define como una mitad de alquilo sustituida con heteroarilo, en donde la cadena de alquilo es de 1-6 átomos de carbono

(lineal o ramificada). Las mitades heteroarilo alquilo incluyen heteroaril- $(CH_2)_{1-6}$ y similares. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo definida anteriormente.

AlquiloC1-C6-heteroarilo se define como una cadena de alquilo de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada) unida a una mitad heteroarilo, que está enlazada al resto de la molécula. Por ejemplo alquiloC1-C6-heteroarilo-. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo definida anteriormente.

Grupos heterociclos saturados o parcialmente saturados se definen como anillos heterocíclicos seleccionados de las mitades: aziridinilo, azetidinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidrobencimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirrazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidinilo, dihidro-1,4-dioxanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo y tetrahydroisoquinolinilo.

Alquilo C1-C6 heterociclos mono o bicíclicos saturados o parcialmente saturados se definen como un grupo alquilo (lineal o ramificado) de C1-C6 unido a heterociclos (definidos anteriormente) a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, y el otro extremo de la cadena alquilo unida al resto de la molécula. Los términos "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre el alquilo o la porción heterocíclica de la molécula, como se definió anteriormente.

Arilalquiloalquilo se define como aril-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6-. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre las porciones alquilo y/o arilo, como se definió anteriormente.

Alquiloalquilo se define como alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Ariloxialquilo se define como aril-O-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente.

Heteroarilalquiloalquilo se define como heteroaril-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad alquilo o heteroarilo, como se definió anteriormente.

Ariloxiarilo se define como aril-O-arilo—. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Ariloxiheteroarilo se define como aril-O-heteroarilo- o —aril-O-heteroarilo; En esta definición la mitad arilo o la mitad heteroarilo puede estar unida a la porción restante de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo o sobre la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alquil ariloxiarilo se define como arilo-O-arilo-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Alquilariloxiheteroarilo se define como heteroaril-O-aril-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad arilo o sobre la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alquilariloxialquilamina se define como R_3R_7N -alquiloC1-C6-O-aril-alquiloC1-C6—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o

sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente, y R_6 y R_7 son como se definió anteriormente.

Alcoxicarbonilo se define como alquiloC1-C6-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes sobre la porción alquilo de la mitad alcoxi, como se definió anteriormente.

Ariloxicarbonilo se define como aril-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo como se definió anteriormente.

Heteroariloxi carbonilo se define como heteroaril-O-C=O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alcoxi se define como alquiloC1-C6-O—; los términos "opcionalmente sustituido" se refieren a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Ariloxi se define como arilo-O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Heteroariloxi se define como heteroaril-O—; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Alqueniloxi se define como alquenoC3-C6-O—; Ejemplo alil-O—, but-2-en-O o mitades similares; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alqueno, como se definió anteriormente, con la condición que ninguno de los heteroátomos como O, S, o N- R_1 esté presente sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble;

Alquililoxi se define como alquinoC3-C6-O-; Ejemplo CH enlace triple C-CH₂-O-, o mitades similares; El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquino, como se definió anteriormente, con la condición que ninguno de los heteroátomos como O, S, o N-R₁ esté presente sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble o enlace triple;

Alquilaminoalcoxi se define como R₆R₇N-alquiloC1-C6-O-alquiloC1-C6-; cuando el grupo alquilo terminal unido al oxígeno está conectado al resto de la molécula. Los términos R₆ y R₇ son como se definieron anteriormente; el término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo, como se definió anteriormente.

Alquilendioxi se define como -O-CH₂-O-;

Arlloxialquilamina se define como R₆R₇N-alquiloC1-C6-O-arilo-, cuando el arilo está unido al resto de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alquilo o arilo, como se definió anteriormente.

Arialquenilo se define como aril-alquenoC2-C8-, con la condición que ningún hetero átomo como O, S, o N-R₁ esté presente sobre el átomo de carbono que está unido a un enlace doble. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad alqueno o arilo, como se definió anteriormente.

Heteroariloxialquilo se define como heteroarilo-O-alquiloC1-C6. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo, como se definió anteriormente.

Heteroariloxiarilo se define como heteroaril-O-arilo-; cuando la mitad arilo está unida al resto de la molécula. El término "opcionalmente sustituido" se refiere a no sustituido o sustituido con 1 o 2 sustituyentes presentes en la mitad heteroarilo o la mitad arilo, como se definió anteriormente.

Acoxi, alcoxialquilo, alcoxialquiloxi y alquiltioalquiloxi son mitades en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada). Ariloxi, heteroariloxi, ariltio y heteroariltio son mitades en donde los grupos arilo y heteroarilo son como se definió aquí anteriormente. Arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, arilalquiltio y heteroarilalquiltio son mitades en donde los grupos arilo y heteroarilo son como se definió aquí anteriormente, y en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono (lineal o ramificada).

Ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariloxialquiloxi y heteroariloxialquiloxi son sustituyentes en donde el radical alquilo es de 1-6 átomos de carbono. Los términos monoalquilamino y dialquilamino se refieren a mitades con uno o dos grupos alquilo, en donde la cadena alquilo es de 1-6 átomos de carbono, y los grupos pueden ser iguales o diferentes. Los términos monoalquilaminoalquil y dialquilaminoalquil se refieren a mitades monoalquilamino y dialquilamino con uno o dos grupos alquilo (iguales o diferentes) enlazados al átomo de nitrógeno que está unido a un grupo alquilo de 1-3 átomos de carbono.

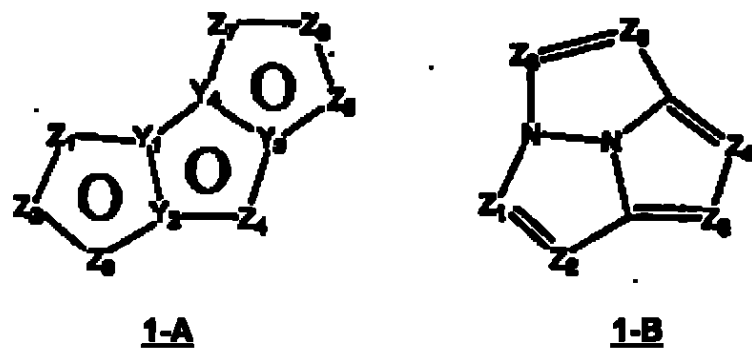
La expresión "grupo heteroarilo tricíclico fusionado" usado en la descripción y las reivindicaciones significa:

un grupo que comprende tres anillos fusionados, en los cuales al menos un anillo tiene carácter aromático (i.e., cumple la regla de Huckel ($4n+2$)). El grupo heteroarilo tricíclico fusionado contiene 1-6 heteroátomos seleccionados del grupo consistente de O, S, N y N-R₁. El heteroarilo tricíclico fusionado debe estar enlazado a un carbono, preferiblemente en uno del al menos un anillo aromático, al restoe de la molécula de formula I. El grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener 1-3 anillos aromáticos y 0-2 anillos no aromáticos. Cada anillo(s) aromático en el grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 5 a 7 átomos de anillo (incluyendo los átomos del puente de molécula), seleccionados de CR₂, O, S, N y N-R₁. Cada uno de los anillos aromáticos del grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 0 a 3 heteroátomos seleccionados de O, S, N o N-R₁. Los anillos no-aromáticos, si los hay, del grupo heteroarilo tricíclico fusionado puede contener de 5-8 átomos de anillo (incluyendo átomos del puente de la molécula) y contiene 0-4 heteroátomos seleccionados de N, N-R₁, O o S(O)_n, en donde n es 0-2. En cada anillo no-

aromático del grupo heteroarilo tricíclico fusionado, uno o dos de los átomos de carbono diferentes del puente de la molécula pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos R_4 , y cada R_4 puede ser independientemente el mismo o diferente.

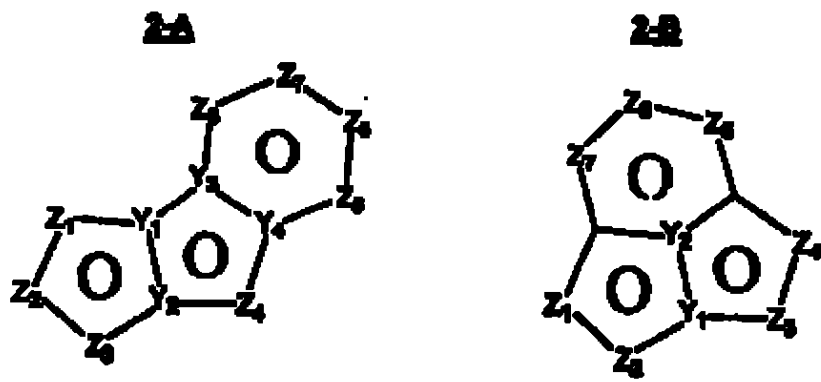
Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos fusionados incluyen:

Tamaño del anillo y distribuciones: (5-5-5)



En ambas formulas **1-A** y **1-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , y Z_7 , son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_7 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

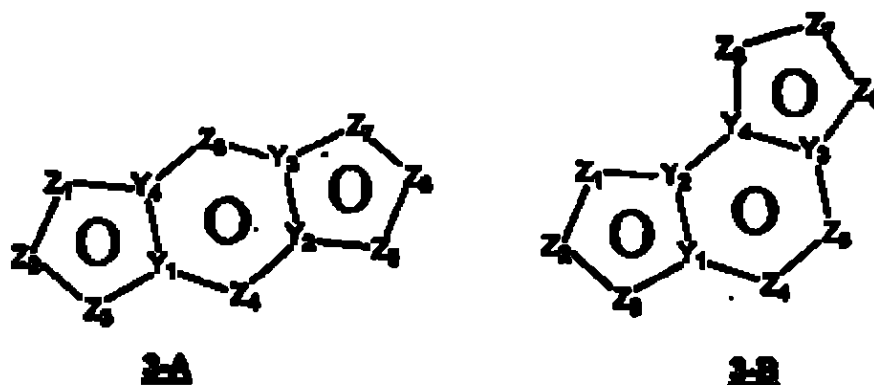
Tamaño del anillo y distribución: (5-5-6)



En ambas formulas **2-A** y **2-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual la

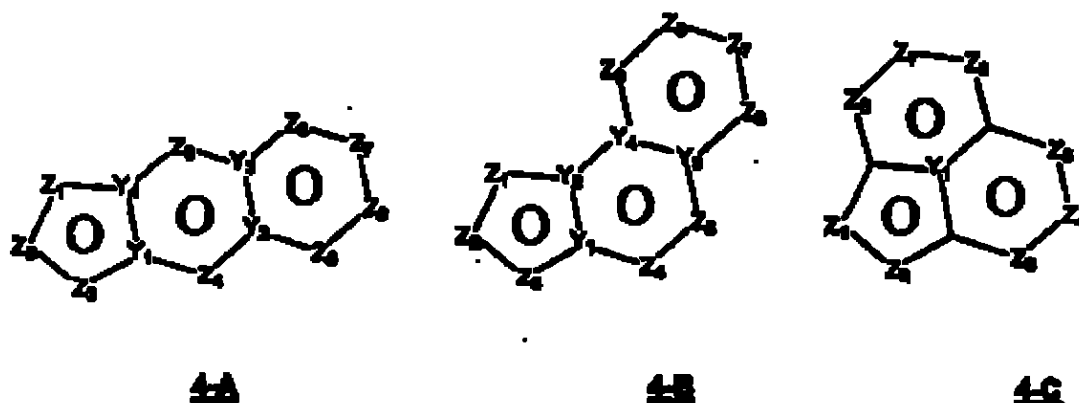
porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (5-6-5)



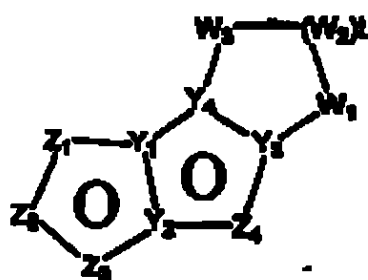
En ambas formulas **3-A** y **3-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (5-6-6)

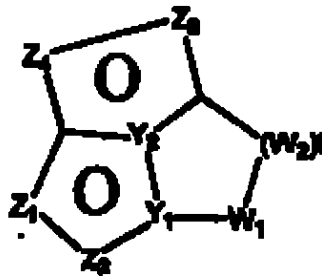


En las formulas **4-A** y **4-B** y **4-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: [5-5-(no aromático)]



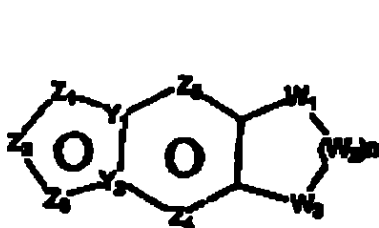
5-A



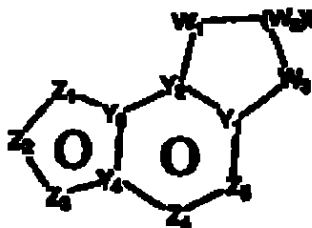
5-B

En ambas formulas **5-A** y **5-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N. W_1 , W_2 y W_3 son independientemente seleccionados de CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 1$ a 3.

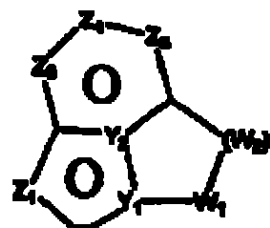
Tamaño del anillo y distribución: [5-6-(no aromático)]



6-A



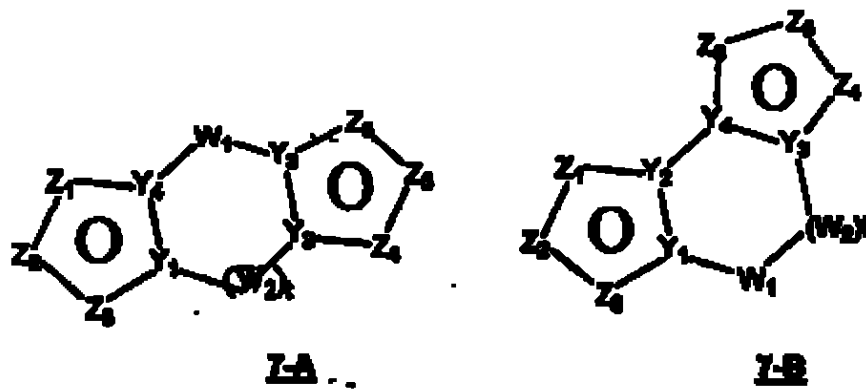
6-B



6-C

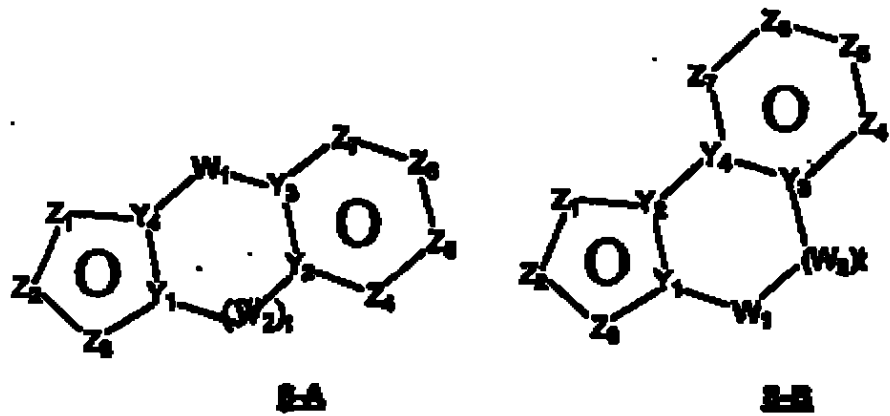
En las formulas **6-A**, **6-B** y **6-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 y Y_2 son independientemente C o N. W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-5]



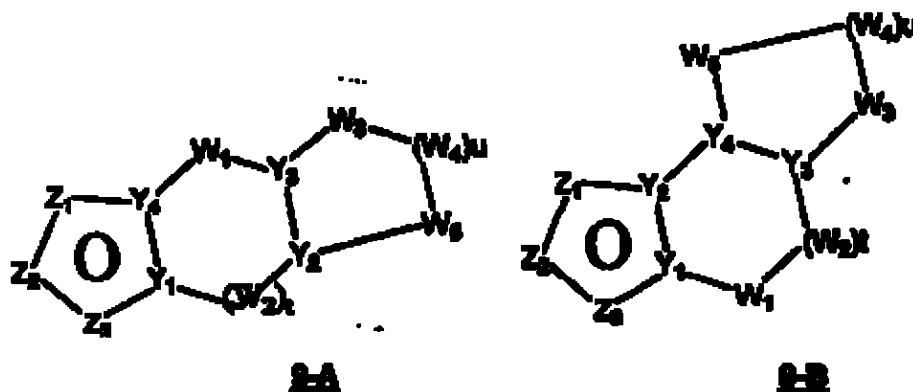
En las formulas **7-A** y **7-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y Z_6 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$; alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N. W_1 , y W_2 son independientemente seleccionados de CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-6]



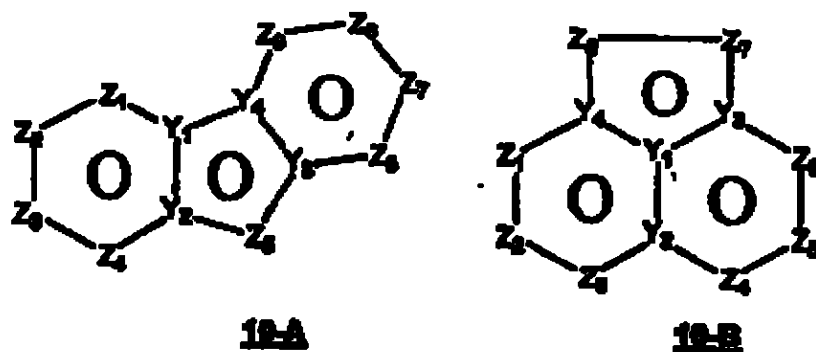
En las formulas **8-A** y **8-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 y Z_7 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$ y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_7 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N. W_1 , y W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t = 0-3$.

Tamaño del anillo y distribución: [5-(no aromático)-(no aromático)]



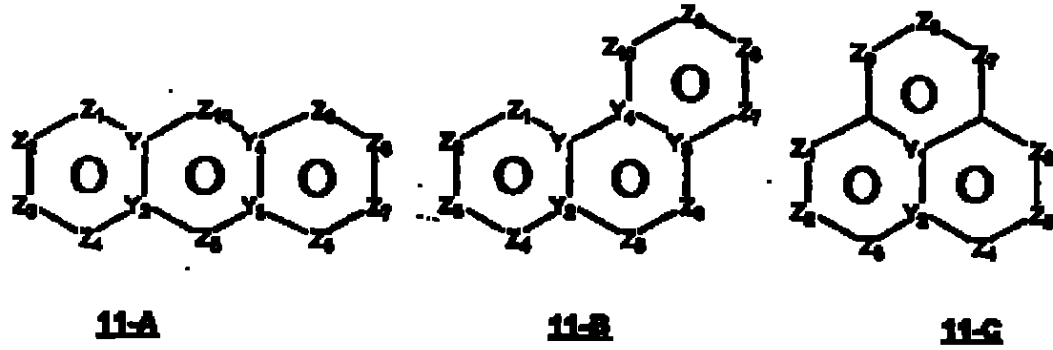
En las formulas **9-A** y **9-B**, Z_1 , Z_2 y Z_3 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$; y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_3 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 y Y_4 son independientemente C o N; Y_2 y Y_3 son independientemente CH o N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; $t=0$ a 2 y $u=1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: (6-5-6)



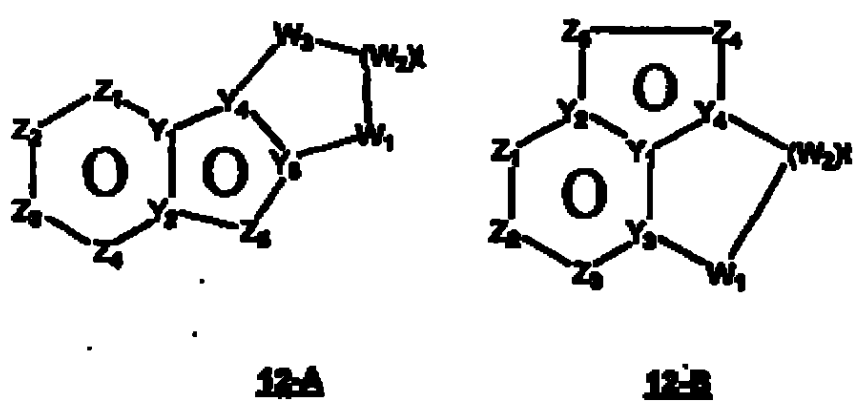
En las formulas **10-A** y **10-B**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 y Z_9 son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

Tamaño del anillo y distribución: (6-6-6)



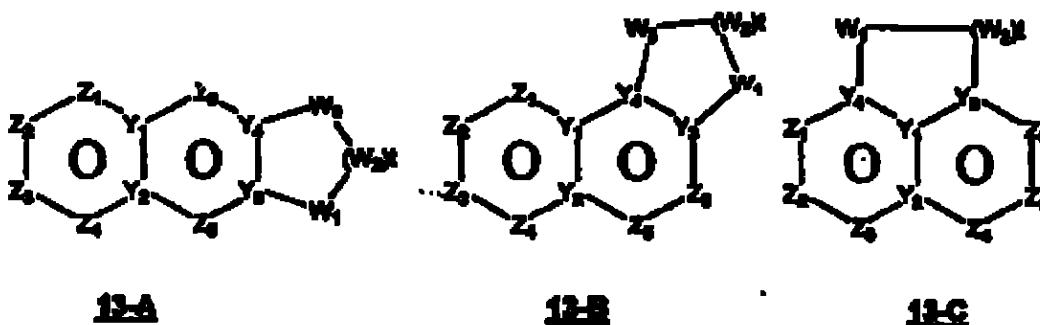
En las formulas 11-A, 11-B y 11-C, $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ y Z_{10} son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1-Z_{10} es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N .

Tamaño del anillo y distribución: [6-5-(no aromático)]



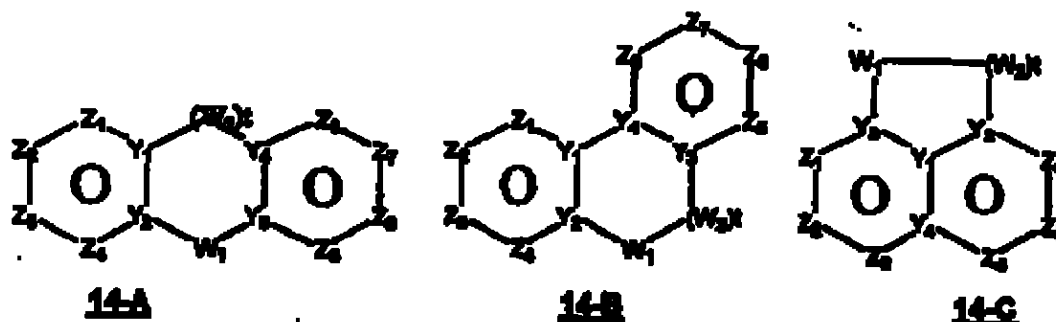
En las formulas 12-A y 12-B, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, con la condición que alguno de Z_1-Z_5 sea un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N ; W_1, W_2, W_3 , son independientemente $CR_4R_4, O, N-R_1$ o $S=(O)r$ ($r=0-2$), con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado; y $t=1-4$.

Tamaño del anillo y distribución: [6-6-(no aromático)]



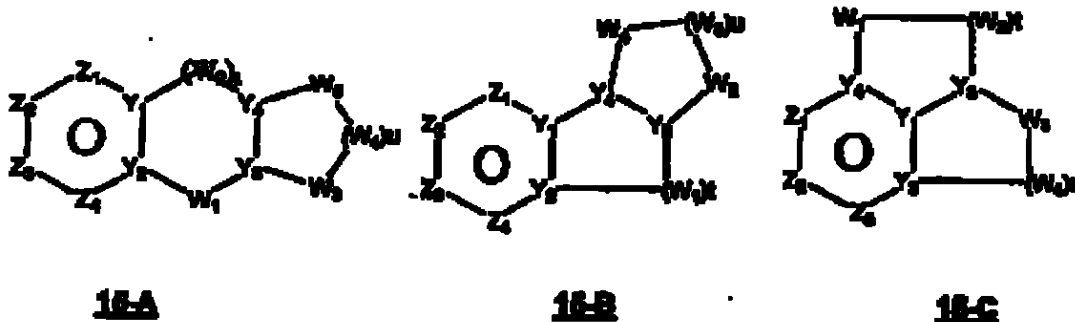
En las formulas **13-A**, **13-B** y **13-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1 - Z_6 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 , W_2 y W_3 , son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 3.

Tamaño del anillo y distribución: [6-(no aromático)-6]



En las formulas **14-A**, **14-B** y **14-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, y como se mencionó anteriormente, alguno de Z_1 - Z_8 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 y W_2 , son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 2.

Tamaño del anillo y distribución: [6-(no aromático)-(no aromático)]



En las formulas **15-A**, **15-B** y **15-C**, Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual la porción de penem de la molécula está unida. Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O, o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; y $t=1$ a 3 y $u=1$ a 3.

La expresión "grupo heteroarilo bicíclico fusionado" usado en la descripción y las reivindicaciones significa:

un grupo que comprende dos anillos fusionados, en los cuales uno tiene carácter aromático [i.e., cumple la regla de Huckel ($4n+2$)] y el otro anillo es no aromático. El grupo heteroarilo bicíclico fusionado contiene uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo consistente de O, S, N y $N-R_1$.

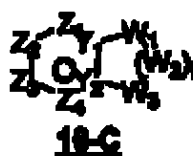
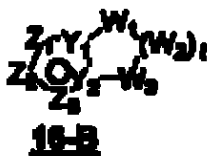
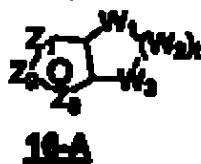
El grupo heteroarilo bicíclico fusionado esta enlazado al resto de la molécula a través de un átomo de carbono en el anillo aromático como se muestra en la formula I;

el anillo aromático del grupo heteroarilo bicíclico fusionado contiene cinco o seis átomos de anillo (incluyendo átomos del puente de la molécula), seleccionados de CR_2 , O, S, N y $N-R_1$. El anillo aromático del grupo heteroarilo bicíclico fusionado contiene de 0 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo O, S, N o $N-R_1$;

el anillo no-aromático del grupo heteroarilo bicíclico fusionado contiene de cinco a ocho átomos de anillo (incluyendo átomos del puente de la molécula) seleccionados de CR_4R_4 , N, $N-R_1$, O o $S(O)_n$, en donde n es 0-2. El anillo

no-aromático del grupo heteroarilo bicíclico fusionado contiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados de N, N-R₁, O o S(O)_n, en donde n es 0-2.

Ejemplos de grupo heteroarilo bicíclico fusionado incluyen:



En la fórmula **16-A**, Z₁, Z₂ y Z₃ son independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁, y alguno de Z₁-Z₃ es un carbono y está enlazado el resto de la molécula como se muestra en la fórmula I. Cuando una de las Z's es CR₂, las otras dos Z's pueden ser, ya sea dos N, o un N y S, O, N-R₁ en cualquier combinación sin afectar la aromaticidad; cuando dos Z's son CR₂, la otra Z puede ser opcionalmente seleccionada de un N, O, S o N-R₁ en cualquier combinación, sin afectar la aromaticidad;

W₁, W₂ y W₃ son independientemente CR₄R₄, S, SO, SO₂, O, N-R₁, C=O; con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; t=1 a 4.

En la fórmula **16-B**, Z₁, Z₂ y Z₃ son independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁, y alguno de Z₁-Z₃ es un carbono y está enlazado el resto de la molécula como se muestra en la fórmula I.

Cuando una de las Z's es CR₂, las otras dos Z's pueden ser independientemente CR₂, N, O, S o N-R₁ en cualquier combinación sin afectar la aromaticidad;

cuando dos Z's = N, entonces el otro carbono en el anillo está enlazado a la porción de penem de la molécula como se muestra en la fórmula I.

W₁, W₂ y W₃ son independientemente CR₄R₄, S, SO, SO₂, O, N-R₁; t=1 a 4;

Y₁ y Y₂ = N o C; con la condición que cuando el heterociclo aromático es imidazol, el anillo saturado no puede contener un S adyacente al carbono del puente de la molécula.

En la formula 16-C, Z₁, Z₂, Z₃ y Z₄ son independientemente CR₂ o N, y alguno de Z₁-Z₄ es un carbono y está enlazado el resto de la molécula.

W₁, W₂ y W₃ son independientemente CR₄R₄, S, SO, SO₂, O, N-R₁; con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado; t=1 a 4.

Y₁ y Y₂ son independientemente C o N.

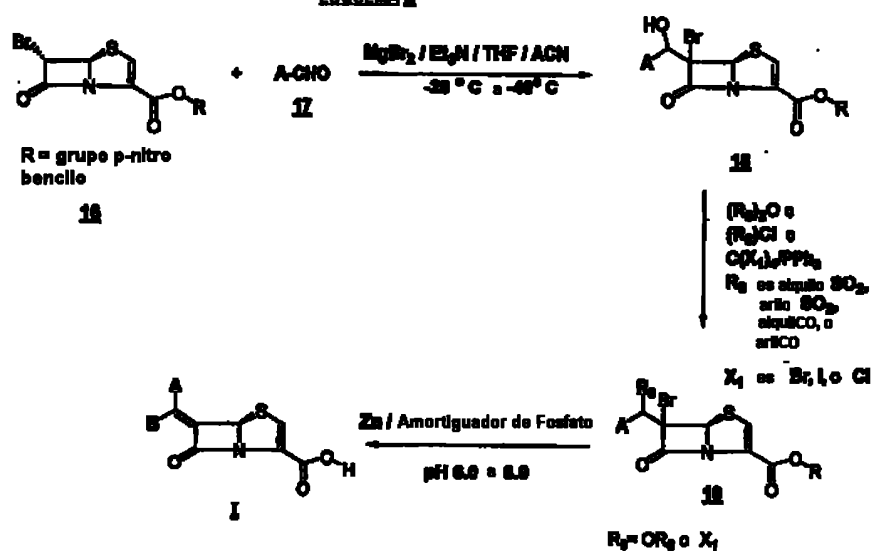
PROCESO DE LA INVENCION

Los compuestos de formula general I se pueden preparar en una forma simple y fácil mediante la condensación de un aldehído sustituido apropiadamente 17, con derivado de 6-bromo-penen de estructura 16. (Esquema 2) en presencia de un ácido de Lewis, preferiblemente haluro de magnesio anhidro, más preferiblemente MgBr₂ anhidro o MgBr₂:eterato, y una base débil como trietilamina, DMAP o diisopropil etil amina, a baja temperatura, preferiblemente de aproximadamente -20°C a -20°C. El producto aldol intermediario 18 se puede funcionalizar con cloruros ácidos o anhídridos preferiblemente a un acetato, triflato o a un tosilato 19; o, si la formula 18 es aislada, se puede convertir a un derivado de halógeno mediante la reacción de 18 con tetrahalometano y trifenil fosfina a temperatura ambiente, en un solvente orgánico adecuado, preferiblemente CH₂Cl₂. El compuesto 19 se puede convertir fácilmente al producto deseado mediante un proceso de eliminación reductiva usando un metal como zinc activado y amortiguador de fosfato a temperaturas medias, preferiblemente de aproximadamente 20°C a 35°C a un pH de aproximadamente 6.5 a 8.0, o hidrogenación sobre catalizador, preferiblemente paladio sobre carbón. Se deber notar que el paso de eliminación reductiva podría conducir de forma que ocurra la desprotección del grupo carbonilo. Si el grupo protector en el oxígeno del carboxilato de sustituyente de *para*-nitrobencilo, entonces la eliminación reductiva y la desprotección se pueden alcanzar en in solo paso. Sin embargo, si el grupo protector es diferente de sustituyente de *para*-

nitrobencilo, se puede seguir un procedimiento de dos pasos, dependiendo de la naturaleza del grupo protector. El producto se puede aislar como un ácido libre o como una sal de metal alcalino. El procedimiento de dos pasos mencionado anteriormente, se puede llevar a cabo en un paso realizando el proceso entero sin aislar el intermediario 19. Este es un procedimiento relativamente muy simple, y extremadamente eficiente en términos de rendimiento y factibilidad económico, que se puede usar para preparar una gran variedad de compuestos. Este procedimiento es aconsejable para síntesis a gran escala y es aplicable a una variedad de aldehídos.

75

ESQUEMA 2



Un aspecto importante de la presente invención está relacionado con el uso de intermediario bromopenem estable 16. La estabilidad del intermediario es relevante para el paso de condensación de aldol en donde la descomposición es minimizada [así como la estabilidad de la vida de conservación]. En esta invención el intermediario clave 16, en donde R = grupo *para*-nitrobencilo, es un intermediario estable y cristalino. En la presente invención, se ha encontrado que el intermediario 16 es más estable que el intermediario Q. Los datos de estabilidad térmica comparativa para el intermediario 16 y el intermediario Q se dan más adelante. (Tabla 1) Esta estabilidad destacada del intermediario 16 mejora el tiempo de vida de conservación del compuesto, así como la factibilidad de escalamiento. Como se mencionó anteriormente, la protección del grupo carboxilo con grupo *para*-nitrobencilo reduce el número de pasos en el presente proceso de preparación del compuesto final de estructura 1. La naturaleza cristalina del intermediario se estableció mediante los estudios de difracción de rayos X. La tabla 2 muestra los parámetros de difracción en polvo de rayos X de la fórmula 16.

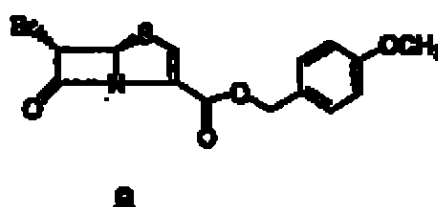
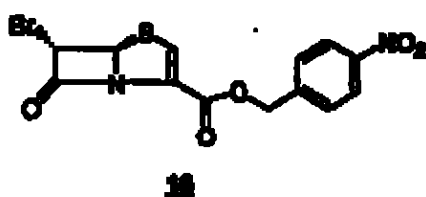


Tabla 1		
Relación Residual (%) ¹		
Día	Formula 16	Formula Q
0	100.0	100.0
1	100.0	99.7
2	100.0	95.3
4	100.0	72.9
7	98.7	69.8
14	98.4	No ensayado

- 1) Revisado mediante análisis de HPLC
Temp. 40°C en un estado sólido

Condiciones de HPLC:
Columna: Inertsil SIL 100-5 4.6 x 150 mm (GL Science Inc.)
Fase móvil: Acetato de etilo: n-hexano (10:35 p)
Longitud de onda: 312 nM; **Rata de flujo:** 1.0 ml/min
@Temperatura ambiente

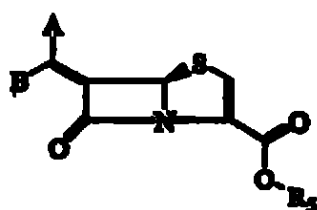
Tabla 2

<u>Pico #</u>	<u>2θ</u>	<u>Valor d (Å)</u>	<u>Intensidad (cps)</u>	<u>Intensidad Relativa</u>
1	9.540	9.2631	1575	28
2	13.560	6.5246	1225	22
3	15.460	5.7268	3913	70
4	18.680	4.7462	2509	45
5	19.180	4.6236	820	15
6	19.940	4.4491	1366	25
7	21.060	4.2149	699	13
8	22.360	3.9727	1652	30
9	23.740	3.7448	5560	100
10	24.260	3.6657	3560	64
11	24.940	3.5673	1958	35
12	25.180	3.5338	1799	32
13	25.780	3.4529	878	16
14	26.540	3.3558	1514	27
15	26.900	3.3117	1136	20
16	28.900	3.0869	2206	40
17	29.220	3.0538	1507	27
18	29.720	3.0035	1473	26
19	30.560	2.9229	906	16
20	31.200	2.8644	815	15
21	31.480	2.8395	888	16
22	34.700	2.5830	906	16
23	36.700	2.4467	785	14
24	37.780	2.3792	862	16
25	38.980	2.3087	762	14
26	40.180	2.2425	728	13
27	41.220	2.1883	718	13

Ventajosamente, durante el paso de eliminación reductiva, en la presente invención el isómero "Z" deseado se forma extremadamente preferencialmente (aproximadamente 50:1) 45-55:1. La formación del isómero "E" no se observa en la mezcla de reacción. El paso de eliminación reductiva también se puede realizar mediante hidrogenación del intermediario 19 sobre Pd/C al 10%.

El intermediario 16 usado en la presente invención se puede preparar a partir del ácido 6-aminopenicilánico disponible comercialmente (6-APA) 20. (Esquema 3). Este se puede convertir al bromopenem 16 por el procedimiento indicado en el Esquema 3. El ácido 6-aminopenicilánico (6-APA) 20 fue convertido al derivado bromo-PNB 22 mediante un procedimiento en un recipiente. Este se oxidó a sulfóxido 23, que se sometió a una reacción de apertura de anillo para producir 24. El compuesto 24 se convirtió a 16 mediante el procedimiento indicado en el Esquema 3. Ventajosamente, en la presente invención, la conversión del compuesto 23 a 26 se puede hacer en un recipiente, sin aislar los intermediarios 24 y 25. El bromopenem 16 así obtenido reaccionó con el aldehído 17 (Ref. Esquema 2) en presencia de $MgBr_2$ anhidro o $MgBr_2 \cdot O(Et)_2$ disponible comercialmente. El producto aldol fue atrapado como un acetato, y el bromo acetato 19 se puede convertir convenientemente al producto final I reaccionando con zinc activado (e.g. activado recientemente con HCl 0.1 N), y amortiguador de fosfato (pH 6.5) a temperatura ambiente. El producto se puede purificar convenientemente por medios conocidos tales como cromatografía de columna con resina Dianion HP-21. Inicialmente, la columna se puede eluir con agua para remover cualquier impureza inorgánica, y posteriormente con MeCN al 10%:agua. El producto obtenido a través de este proceso es 98% puro, y se puede purificar más por cristalización. La reacción de condensación de aldol usando Et_3N / y $MgBr_2$ es extremadamente eficiente y general. La presente invención se puede extender a una cantidad de aldehídos para producir el producto final de estructura general I.

La presente invención está relacionada con un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I



en donde:

Alguno de A y B denota hidrógeno y el otro es un arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , un heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 .

R_5 es H, un éster hidrolizable en vivo seleccionado del grupo alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, CHR_3OCO alquilo C1-C6 o una sal seleccionada del grupo consistente de Na, K y Ca.

R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces dobles, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido que tiene de 1 a 2 enlaces triples, halógeno, ciano, $N-R_6R_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxí; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $COOR_6$, alquil ariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquiniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcoxiC1-C6, alquilen dioxi, ariloxi-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoro alquiloC1-C6, $S(O)_q$ -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -arilo opcionalmente sustituido, en donde q es 0, 1 o 2, $CONR_6R_7$, guanidino o guanidino cíclico, alquilC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilC1-C6heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $SO_2NR_6R_7$, arilalquiloalquilo

opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, alquilariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas. Grupos R_2 preferidos son H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, halógeno, CN, hidroxil, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CONR_6R_7$, $COOR_6$, arilo opcionalmente sustituido, $S(O)_q$ -alquilo y $S(O)_q$ -arilo.

R_3 es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos tales como N- R_1 , O, S=(O) $_n$ n=0-2.

El proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I comprende

Paso 1: ácido 6-aminopenicilánico 20 disuelto en un solvente orgánico (preferiblemente metanol o THF) y agua se convirtió en el derivado de 6-bromo en presencia de ácido bromhídrico al 48% p/p de -10°C a -30°C y solución de nitrito de sodio o de potasio. El derivado de ácido 6-bromopenicilánico 21 puede ser, ya sea aislado o convertido *insitu* al p-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 usando 4-nitrobencilbromuro en presencia de bases orgánicas o bases inorgánicas (preferiblemente carbonato de sodio o potasio), en un solvente orgánico (preferiblemente THF o DMF).

Paso 2: El producto 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 obtenido por el proceo indicado en el paso 1 puede ser aislado o ser transformado a 1-óxido

de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 en el mismo recipiente (i.e., Paso 1; formación secuencial), mediante la oxidación de 22 a 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23, usando agentes oxidantes como ácido 3-cloroperoxibenzóico (mcpba) o peróxido de hidrógeno.

Paso 3: El producto del paso 2, llamado 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23, se puede convertir a 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 mediante el reflujo de 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 con 2-mercaptobenzotiazol (HSBT) en un solvente aromático (preferiblemente tolueno).

Paso 4: El producto del paso 3, llamado 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 se puede disolver en un solvente orgánico (preferiblemente tolueno) y, a la reacción con una base orgánica terciaria (preferiblemente trietilamina) a temperatura ambiente, produjo 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25.

Paso 5: El producto del paso 4, llamado 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25, se puede convertir a 26 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato, llevando a cabo la reacción en un solvente orgánico aromático (preferiblemente tolueno) en presencia de un ácido orgánico (preferiblemente ácido fórmico), anhídrido acético/base orgánica terciaria (preferiblemente piridina) y trialquil o triaril fosfina (preferiblemente trifenilfosfina) de -10°C a -30°C.

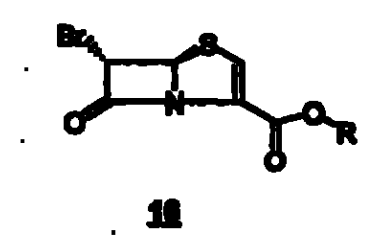
Conversión secuencial del compuesto 23 a 26 sin aislar los intermedarios:

El producto del paso 2, llamado 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 reaccionó con mercaptobenzotiazol en reflujo con solvente orgánico aromático (preferiblemente tolueno), por 1 a 3 horas, y se trató con trietilamina de 0 a -20°C por 3 a 4 horas. Después de este tratamiento, la mezcla de reacción es cargada con un ácido orgánico (preferiblemente ácido fórmico) y un anhídrido (anhídrido acético), una base orgánica terciaria

(preferiblemente piridina) y trialquil o triaril fosfato, secuencialmente de -10°C a -40°C.

Paso 6: El producto 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26, del paso 5 o de la conversión secuencial, fue extraído en un solvente orgánico (preferiblemente acetato de etilo) de -70°C a -90°C, y se le pasa oxígeno ozonizado por 3 o 4 horas, seguido de ciclización intramolecular usando un reactivo de fosfito (preferiblemente trimetil fosfito). El producto 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16 fue cristalizado de acetato de etilo:hexano.

El compuesto representado por la siguiente formula (16):

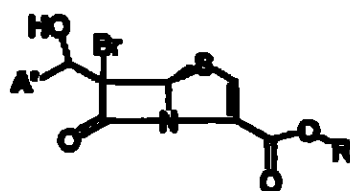


Un proceso mencionado anteriormente (Paso 1 a Paso 6) para la preparación del compuesto representado por la formula 16 es un intermediario útil para la preparación de 6-(metilen sustituido)penems de formula general I.

El compuesto representado por la formula 16 es un derivado cristalino (los parámetros de difracción en polvo de rayos X están dados en la Tabla 2).

La naturaleza cristalina de este intermediario transmite estabilidad y así, aumenta el tiempo de vida de conservación. Los datos de estabilidad del compuesto de formula 16 están dados en la Tabla 1.

Paso 7: La reacción de 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16, con los aldehídos sustituidos apropiados (como se definieron anteriormente) para efectuar el paso de condensación de aldol se puede realizar en presencia de un ácido de Lewis (preferiblemente MgBr₂ anhidro o MgBr₂ eterato)



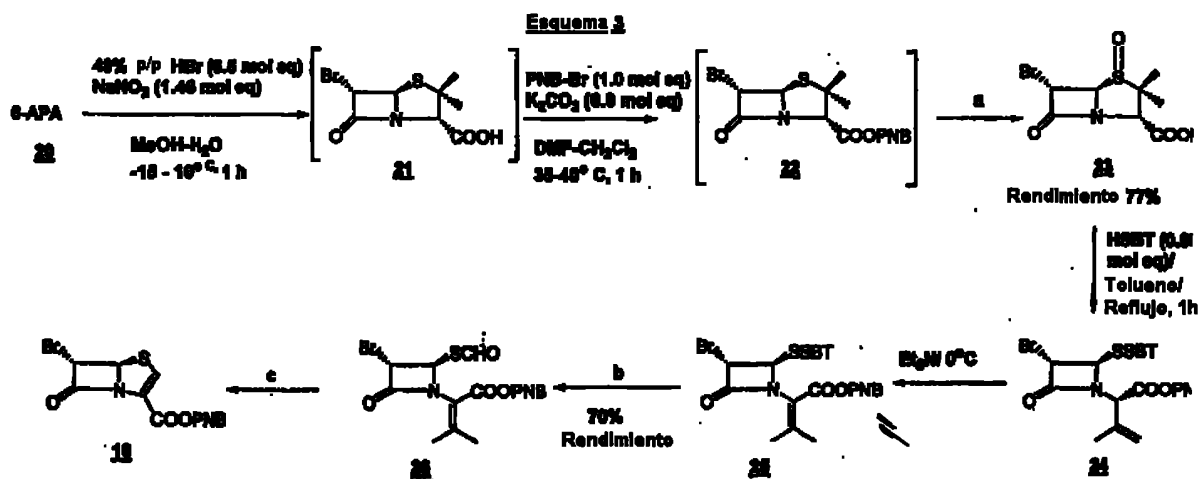
18

y una base orgánica terciaria (preferiblemente trietilamina, DMAP o diisopropiletilamina) en un solvente(s) orgánico polar aprótico (preferiblemente THF y/o acetonitrilo) a temperatura de -10°C a -40°C . Los productos de aldol intermediarios de formula general **18** se pueden funcionalizar con un cloruro ácido o anhídrido a un acetato, anhídrido triflico a un triflato o tosilcloruro a un tosilato, de 0°C a -10°C en el mismo recipiente; o, si la formula **18** está aislada, se puede convertir a un derivado de halógeno mediante la reacción de **18** con tetrahalometano y trifenil fosfina a temperatura ambiente en un solvente orgánico adecuado, preferiblemente CH_2Cl_2 .

Paso 8: El paso final, llamado paso de eliminación reductiva para producir el compuesto de formula general **I** se puede llevar a cabo mediante la disolución de la mezcla producto de aldol en un solvente orgánico (preferiblemente THF/acetonitrilo) y amortiguador de fosfato de pH 6.5 – 7.0 y metal activado como zinc, estaño o aluminio a temperatura ambiente (preferiblemente de 20°C a 35°C). El producto como sal de metal alcalino se puede purificar mediante cromatografía de columna de resina de fase reversa.

Alternativamente, el paso 7 y el paso 8 se pueden llevar a cabo secuencialmente en el mismo recipiente sin aislar el intermediario de aldol.

El paso final, llamado paso de eliminación reductiva se puede realizar disolviendo el producto de aldol en un solvente orgánico y amortiguador de fosfato de 6.5-7.0, e hidrogenando sobre Pd/C a presión de $0.68 \times 10^5 \text{ Pa}$ a $6.80 \times 10^5 \text{ Pa}$ (10 a 100 psi) (preferiblemente a $2.72 \times 10^5 \text{ Pa}$ (40 psi)).

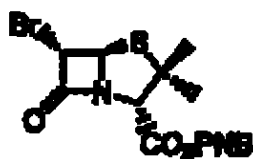


PNB = *para*-nitrobencilo. a: mcpba (0.89 eq)/ DMF-CH₂Cl₂/0°C, 20 min. Cristalización; b: (1) HCOOH (4.4 mol eq)/Ac₂O (4.4 mol eq)/piridina (1.03 mol eq)/MeCN, -15°C, 5 min; (2) Ph₃P (1.02 mol eq) -15°C, 1h. (3) Columna; (4) Cristalización; (c) (1) O₃, AcOEt, -70°C, 1.75 hrs; (2) P(OMe)₃ (4.8 mmol eq), Reflujo, 45 min; (3) Cristalización

15

82

Experimentales



Ejemplo 1: Preparación de (5R)-6-(2,3-dihidro-1imidazo[2,1-b]tiazol-5-ilmetil)penem-3-carboxilato de Sodio

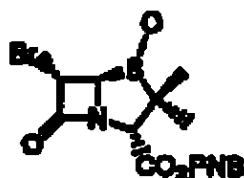
Paso 1: 6-bromopenicilanato de p-nitrobencilo

Fue añadido ácido 6-aminopenicilánico (5.0 g) a la solución enfriada de metanol (44 mL), agua (14 mL), y ácido bromhídrico 48% p/p (14 mL) a -10 °C. Después de que la adición fue completa, la mezcla fue enfriada hasta -15 °C. Se adicionó una solución de nitrito de sodio (2.4 g disueltos en 6.6 mL de agua) durante 5 min, y la solución resultante fue agitada sin enfriamiento durante 30 min adicionales. Se disolvió cloruro de sodio (2.4 g) en la solución de reacción. La mezcla de reacción fue extraída con diclorometano (2 x 36 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (36 mL), secadas (MgSO₄), y concentradas hasta 20 mL bajo presión reducida a 25 °C. La solución residual contiene el ácido 6-bromopenicilánico y se empleó para la reacción siguiente tal como es.

Carbonato de potasio anhidro (2.9 g), dimetilformamida (40 mL), y bromuro de 4-nitrobencilo (5.0 g) fueron añadidos sucesivamente a la solución residual y la mezcla fue agitada a 35 - 40 °C durante 1 h. La solución de reacción fue vertida dentro de una mezcla de agua (33 mL) y diclorometano (41 mL) y la capa orgánica fue separada. La capa orgánica fue lavada con agua (40 mL) y salmuera (40 mL), secada (MgSO₄), y evaporada. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de etilo-hexano (4/1), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido incoloro (7.2 g, 75%).

¹H-NMR (δ, CDCl₃) : 1.41 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 4.61 (s, 1H), 4.83 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 5.25 y 5.34 (AB, 2H, J = 13.0 Hz), 5.41 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.56 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 8.26 (d, 2H, J = 8.7 Hz).

86



Paso 2: 1-óxido de 6-bromopenicilano de p-Nitrobencilo

Se disolvió 6-bromopenicilano de p-Nitrobencilo (1.36 g) en diclorometano (20 mL) y se enfrió hasta 0 °C. El ácido 3-cloroperbenzico (0.56 g) fue añadido a la solución y se agitó por 10 min. La solución de reacción fue lavada con carbonato ácido de sodio saturado, agua y salmuera, secada (MgSO_4), y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de etilo-hexano (1/1), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido incoloro (1.4 g, cuantitativo).

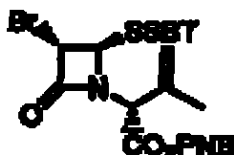
$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.17 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 4.60 (s, 1H), 5.04 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 5.10 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 5.30 y 5.37 (AB, 2H, $J = 12.9$ Hz), 7.56 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.27 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz).

Preparación secuencial de 1-óxido de 6-bromopenicilano de p-nitrobencilo:

Se adicionó ácido 6-aminopenicilánico (500 g) a la solución enfriada de metanol (3.5 L), agua (1.36 L), y ácido bromhídrico 48% p/p (1.36 L) a -10 °C. Después de que la adición fue completa, la mezcla fue enfriada hasta -15 °C. Una solución de nitrito de sodio (235 g disueltos en 660 mL de agua) fue añadida durante 30 min, y la solución resultante fue agitada sin enfriamiento por 30 min adicionales. Se disolvió cloruro de sodio (240 g) en la solución de reacción. La mezcla de reacción fue extraída con diclorometano (2 x 3 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (3 L), secadas (MgSO_4), y concentradas hasta 1.6 L bajo presión reducida a 25 °C. La solución residual contiene el ácido 6-bromopenicilánico y se empleó para la siguiente reacción tal como es.

Carbonato de potasio anhidro (288 g), dimetilformamida (2.8 L), y bromuro de 4-nitrobencilo (500 g) fueron añadidos sucesivamente a la solución residual y la mezcla fue agitada a 35 - 40 °C durante 1 h. La solución de reacción fue vertida dentro de una mezcla de agua (2.8 L) y diclorometano (3.4 L) y la capa orgánica fue separada. La capa orgánica fue lavada con agua (2.8 L) y salmuera (3 L) y enfriada hasta -2 °C. La capa orgánica contiene el 6-bromopenicilanoato de p-nitrobencilo y se empleó para la siguiente reacción tal como es.

Se añadió ácido 3-cloroperbenzico (355 g) a la capa orgánica durante 15 min y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (4.8 L) y lavada con carbonato ácido de sodio saturado (7.6 L). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída nuevamente con acetato de etilo (3.9 L). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (3.9 L) y salmuera (3.9 L), secadas (MgSO₄), y evaporadas bajo presión reducida a 30 °C. El sólido residual fue triturado con acetato de etilo (1.8 L) durante 30 min y se añadió hexano (5.4 L) gota a gota a esta mezcla durante 1 h. El sólido se filtró y la torta filtrada fue lavada con acetato de etilo-hexano (1/4, 0.8 L). El sólido fue secado con aire durante 1 h y secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto del título fue obtenido como un sólido cristalino amarillo pálido (768 g, 77%).

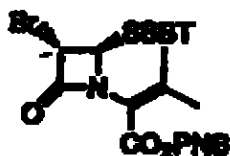


Paso 3: (2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metilbut-3-enoato de p-Nitrobencilo

1-óxido de 6-bromopenicilanoato de p-nitrobencilo (4.31 g) y mercaptobenzotiazol (1.67 g) fueron calentados en tolueno a reflujo (14 mL) con disposición para la remoción azeotrópica de agua (aparato de Dean & Stark) durante 1 h. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la solución de reacción fue evaporada bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de

etilo-hexano (2/5), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido amarillo pálido (5.67 g, 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1.92 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.10 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 5.21 (s, 4H), 7.39 (t, 1H, $J = 7.1$ Hz), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.81 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.20 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz).

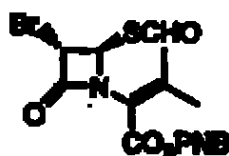


Paso-4: 2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato de p-Nitrobencilo

Se disolvió (2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato de p-Nitrobencilo (5.1 g) en tolueno (50 mL), se enfrió hasta 0 °C, y se trató con trietilamina (0.12 mL). Después de ser agitada a 0 °C durante 2 h, la solución de reacción fue lavada con HCl 1 M, agua, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera, secada (MgSO_4), y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluído con acetato de etilo-hexano (1/3), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido incoloro (4.16 g, 81%). La fracción más polar contiene el disulfuro simétrico como un sólido incoloro (0.68 g, 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 5.01 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 5.24 y 5.30 (AB, 2H, $J = 13.1$ Hz), 5.35 (d, 1H, $J = 1.7$ Hz), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 1H), 7.80 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.90 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (d, 3H, $J = 8.7$ Hz).

Disulfuro simétrico; $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 2.01 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 4.73 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz), 5.06 (d, 2H, $J = 1.7$ Hz), 5.32 (s, 4H), 7.54 (d, 4H, $J = 8.6$ Hz), 8.24 (d, 4H, $J = 8.6$ Hz).



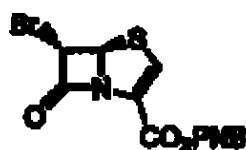
Paso 5: 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formil-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metilbut-2-enoato de p-Nitrobencilo

Se suspendió 2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metilbut-2-enoato de p-Nitrobencilo (3.16 g) en tolueno (20 mL) y se enfrió hasta -20 °C. Se adicionaron secuencialmente ácido fórmico (1.10 g), anhídrido acético (2.45 g), y piridina (0.44 g). La mezcla fue enfriada hasta -20 °C. Se adicionó trifenilfosfina (1.45 g) en porciones durante 5 min. Después de ser agitada a -15 ~ -10 °C durante 1 h adicional, la suspensión resultante fue enfriada hasta -30 °C y luego filtrada. El sólido residual fue enjuagado con tolueno frío (-30 °C) (15 mL). El filtrado combinado fue lavado sucesivamente con una mezcla de hielo-agua (8 mL) y salmuera enfriada con hielo (1 mL), una mezcla de hielo-agua (7 mL) y salmuera enfriada con hielo (3 mL), carbonato ácido de sodio frío saturado (2 x 11 mL), y salmuera fría (11 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y evaporada. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de etilo-hexano (1/2), y el compuesto del título fue cristalizado a partir de isopropanol frío (10 mL). El sólido fue filtrado, lavado con isopropanol frío (6 mL), y secado al vacío a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto del título fue obtenido como un sólido cristalino incoloro (1.87 g, 77%)

p. f. 104-106 °C ; $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) : 2.00 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.82 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 5.32 y 5.38 (AB, 2H, $J = 13.3$ Hz), 5.81 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.25 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 10.09 (s, 1H).

Preparación Secuencial de 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formil-2-oxoazetidin-1-yl]-3-metilbut-2-enoato de p-Nitrobencilo a partir de 1-óxido de 6-bromopenicilano de p-Nitrobencilo

Fueron calentados 1-óxido de 6-bromopenicilano de p-Nitrobencilo (766 g) y mercaptobenzotiazol (294 g) en tolueno a reflujo (2.4 L) con disposición para la remoción azeotrópica de agua (aparato de Dean & Stark) durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C y tratada con trietilamina (25 mL). Después de ser agitada a 0 °C durante 2 h, la suspensión resultante fue enfriada hasta -20 °C. Fueron añadidos secuencialmente ácido fórmico (360 g), anhídrido acético (798 g), y piridina (145 g) manteniendo la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla fue enfriada hasta -20 °C. Se adicionó trifenilfosfina (473 g) en porciones durante 10 min manteniendo la temperatura entre -15 °C y -10 °C. Después de ser agitada a -15 ~ -10 °C por 1 h adicional, la suspensión resultante fue enfriada hasta -30 °C y luego filtrada. El sólido residual fue enjuagado con tolueno frío (-30 °C) (500 mL). El filtrado combinado fue lavado sucesivamente con una mezcla de hielo-agua (2 L) y salmuera enfriada con hielo (0.26 L), una mezcla de hielo-agua (1.72 L) y salmuera enfriada con hielo (0.8 L), carbonato ácido de sodio frío saturado (2 x 2.6 L), y salmuera fría (2.6 L). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y evaporada. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel (6 Kg), eluido con acetato de etilo-hexano (1/2), y el compuesto del título fue cristalizado a partir de isopropanol frío (800 mL). El sólido fue filtrado, lavado con isopropanol frío (400 mL), secado con aire durante 1 h, y secado sobre P_2O_5 al vacío a temperatura ambiente durante la noche. El compuesto del título fue obtenido como un sólido cristalino amarillo rojizo (553 g, 70%)



Paso 6: (5R, 6S)-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo

Se disolvió el 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formil-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato de p-nitrobencilo (300 g) en acetato de etilo (7.5 L) y se enfrió hasta -70 °C. Se pasó oxígeno ozonizado a través de la solución vigorosamente agitada durante ca. 1.5 h hasta que persistió un color azul. La solución fue purgada con nitrógeno durante 2.5 h, y tratada con trimetil fosfito (384 mL) a -70 °C. La mezcla fue calentada lentamente y agitada a

temperatura ambiente durante 17 h. La solución fue entonces calentada a reflujo suavemente por 45 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (1.25 L) y lavada con agua (2 x 2.5 L) y salmuera (2.5 L). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y evaporada bajo presión reducida a 25 °C. El sólido residual fue triturado con acetato de etilo (0.6 L). Fue añadido hexano (0.45 L) gota a gota a esta mezcla durante 50 min. El sólido fue filtrado y la torta filtrada fue lavada con acetato de etilo-hexano (1/1,2 x 200 mL) y con acetato de etilo-hexano (1/2,300 mL). El sólido fue secado con aire durante 1 h y secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto del título (109.6 g, 42%) fue obtenido como un sólido cristalino incoloro.

p. f. 148-151 °C: $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 5.20 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 5.29 y 5.43 (AB, 2H, $J = 13.5$ Hz), 5.81 (d, 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.37 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz).



Paso 7: (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-Il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo por empleo de Ph_2NLi y eterato de MgBr_2

Eterato de MgBr_2 (335 mg) fue añadido a la solución de THF seco (12 mL) de (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato de p-nitrobencilo (385 mg) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada hasta -78 °C. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La difenilamida de litio, preparada por adición de n-butil litio (0.87 mL, 1.5 mol/L en n-hexano) a una solución de THF seco (4 mL) de difenilamina (220 mg) a -20 °C, fue añadida en una porción a la suspensión vigorosamente agitada. Después de 15-20 segundos, la mezcla vigorosamente agitada fue tratada, en una porción, con una solución de acetonitrilo seco (5 mL) de 2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbaldehído (170 mg). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a -78 °C y tratada con anhídrido acético (133 mg) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 1 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con

agua y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de etilo-hexano (1/2- 1/1), y el compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros (3/1, un sólido amorfo incoloro, 447 mg, 77%).

Diastereoisómero principal: ^1H NMR (δ , CDCl_3): 2.00 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.10 - 4.21 (m, 2H), 5.27 y 5.45 (AB, 2H, $J = 13.6$ Hz), 6.23 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 2H), 8.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

Diastereoisómero menor : ^1H NMR (δ , CDCl_3): 2.24 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.10- 4.21 (m, 2H), 5.27 y 5.45 (AB, 2H, $J = 13.6$ Hz), 6.08 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2H), 8.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

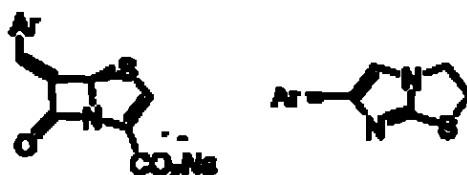
Preparación de (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-Il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo por empleo de MgBr_2 anhidro y Et_3N

El 2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbaldehído (88 mg) fue añadido a la solución de acetonitrilo seco (4 mL) de MgBr_2 anhidro (115 mg) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Un polvo incoloro fue depositado durante 30 min. La solución de THF seco (4 mL) de (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato de p-nitrobencilo (200 mg) fue añadida, enfriada hasta -20°C , y fue añadida trietilamina (0.18 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a -20°C y tratada con anhídrido acético (0.99 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y agitada durante 16 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con una solución acuosa al 5% de ácido cítrico, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con acetato de etilo-hexano

(1/2-1/1), y el compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros (10/1, un sólido amorfo incoloro, 286 mg, 90%).

Preparación de (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo por empleo de eterato de $MgBr_2$ y Et_3N

El eterato de $MgBr_2$ fue empleado para la reacción en lugar del $MgBr_2$ anhidro y el producto fue aislado en rendimientos del 84%.



Paso 8 : (5R)-(Z)-6-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)penem-3-carboxilato de Sodio

Se disolvió (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo (500 mg) con THF (7.0 mL) y acetonitrilo (3.2 mL). Se añadió polvo de Zn recientemente activado (2.0 g) rápidamente con un amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 10.2 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue diluida con agua, enfriada hasta 3 °C, y se añadió NaOH 1 M para ajustar el pH a 8. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa, que contiene 224 mg (79%) del compuesto del título a partir de un ensayo de HPLC, fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a una cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (20 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la absorción, la columna fue eluída con agua y después con 10% acetonitrilo-agua para proporcionar las fracciones activas purificadas del compuesto del título. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (213 mg, 75%). El sólido amorfo del producto fue disuelto con agua (1.9 mL). Se añadió

acetona (8 mL) a la solución con agitación a temperatura ambiente y se enfrió hasta 3 °C luego se agitó durante 30 min. Se añadió acetona a la mezcla en porciones de 2 mL cada 30 min durante un período de 4 h a 3 °C (se adicionó un total de 16 mL de acetona). Después de agitación por 1 hora a 3 °C, el sólido fue filtrado y la torta de filtrado fue lavada con acetona (2 mL). El sólido fue secado con aire bajo exclusión de luz por 1 h y secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título (200 mg, 71 %) como un sólido cristalino amarillo.

¹H NMR (δ, D₂O) 3.82 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.42 (s, 1H).

Preparación Secuencial de (5R)-(Z)-6-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)penem-3-carboxilato de Sodio a partir de (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo

Se añadió el (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo (110.1 g) a la solución de acetonitrilo seco (5 L) de MgBr₂ anhidro (143.4 g) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Un polvo incoloro fue depositado durante 30 min. La solución de THF seco (5 L) de 1-óxido de 6-bromopenicilanato de p-nitrobencilo (250 g) fue transferida a la suspensión a través de un tubo de PTFE bajo presión positiva de argón durante 12 minutos. Después la mezcla de reacción fue enfriada hasta -20 °C, se adicionó trietilamina (217 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a -20 °C y tratada con anhídrido acético (133 g) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 16 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (20 L) y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5% (10 L), carbonato ácido de sodio saturado (10 L), y salmuera (10 L). La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo (1.4 L). El filtrado fue concentrado bajo presión reducida a 30 °C. El aceite café residual contiene 327 g (86.7%) del producto aldol a partir de un ensayo de HPLC.

El aceite café residual del producto fue disuelto con THF (5.4 L) y acetonitrilo (2.5 L). Se añadió polvo de Zn recientemente activado (1.5 Kg) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 7.9 L). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2.5 h manteniendo la temperatura aproximadamente en 35 °C. La mezcla fue enfriada hasta 3 °C y se adicionó NaOH 1 M enfriado con hielo (ca. 1750 mL) para ajustar el pH a 8 por debajo de 3 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (4 L) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua (2.5 L) y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa, que contiene 137 g (64%) a partir del ensayo de HPLC, fue concentrada hasta 8.85 Kg (ca. 8 L) bajo alto vacío a 35 °C.

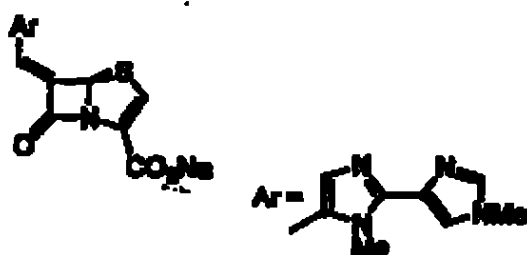
El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Sepabeads SP-207 (7 L, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la absorción, la columna fue eluída con agua (14 L) y posteriormente con 20% acetonitrilo-agua para proporcionar las fracciones activas purificadas de (5R)-(Z)-6-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)penem-3-carboxilato de sodio.

Las fracciones combinadas fueron concentradas hasta 1.25 Kg (ca. 1 L, que contiene 130 g (61%) de (5R)-(Z)-6-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)penem-3-carboxilato de sodio a partir de ensayo de HPLC) bajo alto vacío a 35 °C. Se añadió acetona (2.5 L) al concentrado con agitación a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada hasta 3 °C, luego agitada durante 30 min. Se añadió acetona a la mezcla en porciones de 625 mL cada 30 min durante un período de 4 h a 3 °C (se añadió un total de 5 L de acetona). Después de agitación por 1 hora a 3 °C, el sólido se filtró y la torta del filtrado fue lavada con acetona (800 mL). El sólido fue secado con aire bajo exclusión de luz durante 1 h y secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente para proporcionar el título (112 g, 50% a partir de (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de p-Nitrobencilo) como un sólido cristalino amarillo.

(5R)-(Z)-6-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-ilmetil)penem-3-carboxilato de Sodio a partir de (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de 4-nitrobencilo empleando procedimiento de hidrogenólisis:

Se añadió (5R)-6-[acetoxi-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-metil]-6-bromopenem-3-carboxilato de 4-Nitrobencilo (116 mg) y 10% Pd/C (50% húmedo, 58 mg) a una mezcla de THF (4 ml) y 0.5 mol/L de amortiguador de fosfato (pH 6.5, 4 ml). La mezcla fue hidrogenada bajo H_2 a $2,72 \times 10^5$ Pa (40 psi) de presión a temperatura ambiente durante 1 hr. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C y se adicionó NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue filtrada nuevamente y el filtrado fue lavado con acetato de etilo. La capa acuosa combinada fue concentrada bajo presión reducida a 35 °C y aplicada a cromatografía en columna con una resina Diaion HP-21 (7 ml, Mitsubishi Kasei Co. Ltd). Después de la adsorción la columna fue eluida con agua y luego con 10% acetonitrilo: agua. Las fracciones puras combinadas fueron concentradas bajo presión reducida a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo.

Ejemplo 2



Paso 1: 3,1'-Dimetil-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído

Se adicionó terc-butoxido de potasio (3.23 g) a la mezcla de solución de DMF seco (140 mL) de 1H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído (1.95 g) y 18-corona-6 (634 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min y se trató con yoduro de metilo (1.85 mL). Después de agitación durante 30 a °C y posteriormente 17 h a temperatura ambiente, la mezcla de

reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto con $\text{H}_2\text{O}-\text{CHCl}_3$ y separado. La capa acuosa fue extraída con cloroformo. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado con cromatografía en columna por sílica gel (cloroformo-metanol = 9/1). El compuesto del título (887 mg, 39%) y su isómero posicional 1,1'-dimetil-1H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído (296 mg, 13%) fueron obtenidos como un sólido rosa pálido.

3,1'-dimetil-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído: ^1H NMR (δ , CDCl_3) 3.78 (s, 3H), 4.37 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.62 (d, 1H, $J=1.0\text{Hz}$), 7.76 (s, 1H), 9.71 (s, 1H).

1,1'-dimetil-1H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído: ^1H NMR (δ , CDCl_3) 3.76 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 7.47 (d, 1H, $J=0.9\text{Hz}$), 7.57 (s, 1H), 7.59 (d, 1H $J=0.9\text{Hz}$), 9.85 (s, 1H).

Paso 2: 4-nitro-bencil éster del ácido (6R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(3,1'-dimetil-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

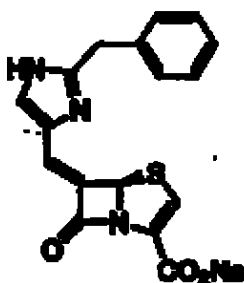
Se adicionó 3,1'-dimetil-3H,1'H-[2,4']biimidazolil-4-carbaldehído (171 mg) a la solución de acetonitrilo seco (20 mL) de MgBr_2 anhidro (800 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución de THF seco (20 mL) del 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (346 mg) fue añadida a la mezcla, se enfrió hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, y se adicionó trietilamina (0.768 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y tratada con 4-dimetilaminopiridina (22 mg) y anhídrido acético (0.17 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitada por 17 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente eluido con cloroformo-metanol (9/1). El compuesto del título fue obtenido (507.6 mg, 91.4%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 2.19 (s, 3H),

3.75 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.29 (d, 1, $J = 13.5$ Hz), 5.42 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.03 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 7.55 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 7.59 - 7.61 (m, 3H), 8.23 - 8.26 (m, 2H).

Paso 3: sal de sodio del ácido (5R),(6Z)-6-(3,1'-dimetil-3H,1'H-[2,4']bimidazolil-4-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se disolvió el 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-S-[(RS)-acetoxi-(3,1'-dimetil-3H,1'H-[2,4']bimidazolil-4-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (596 mg) en THF (8.3 mL) y acetonitrilo (3.9 mL). Polvo de Zn recientemente activado (2.38 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 12.2 mL) fueron adicionados a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con 5%-10% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (66.3 mg, 19%). P.F. 113 °C (desc); ^1H NMR (δ , D_2O) 3.31 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 5.74 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.46 (s 1 H)

Ejemplo 3



Paso 1 : 2-Bencil-1H-imidazol-4-carbaldehído

2-Fenil-acetoamidina (2 g) fue añadida a la solución de 2-bromo-3-isopropoxi-propenal (2.88 g) en CHCl_3 (30 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó trietilamina (2.09 mL) a la mezcla y se calentó a reflujo por 6 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con CHCl_3 , y se lavó con carbonato ácido de potasio al 10%. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente eluido con acetato de etilo-hexano (3/1). El compuesto crudo fue cristalizado a partir de acetato de etilo y n-hexano para proporcionar el compuesto del título (1.10 g, 40%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 4.17 (s, 2H), 7.24 - 7.36 (m, 5H), 7.72 (brs, 1H), 9.60 (brs, 1H), 10.28 (brs, 1H).

Paso 2: 4-nitro-bencil éster del ácido 2-bencil-4-formil-imidazol-1-carboxílico

2-Bencil-1H-imidazol-4-carbaldehído (1 g) y carbonato ácido de sodio (1.13 g) fueron disueltos en dioxano (30 mL) y agua (30 mL). La solución del 48.7% de cloroformato de p-nitrobencilo (PNZCl) en dioxano (2.62 g) fue añadida a la solución a 0 °C y se agitó durante 2.5 h. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con carbonato ácido de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente eluido con cloroformo-acetona (9/1). El compuesto del título fue obtenido como un aceite café pálido (1.97 g, 100%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 4.46 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.19 - 7.30 (m, 5H), 7.44 - 7.47 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.21 - 8.25 (m, 2H), 9.91 (s, 1H).

Paso 3: 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[2-bencil-1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-1H-imidazol-4-yl]-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

La solución de 4-nitro-bencil éster del ácido 2-bencil-4-formil-imidazol-1-carboxílico (1.9 g) en acetonitrilo seco (10 mL) fue añadida a la solución de

acetonitrilo seco (50 mL) de MgBr_2 anhidro (2.41 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución de THF seco (60 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo [3.2.0] hept-2-en-2-carboxílico (2 g) fue añadida a la mezcla, se enfrió hasta -20°C , y se adicionó trietilamina (1.8 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20°C y se trató con 4-dimetilaminopiridina (127 mg) y anhídrido acético (0.98 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y se agitó durante 16 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con H_2O , carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente eluido con acetato de etilo-hexano (2/3 ~ 1/1). El compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros (3/2, un sólido amorfo amarillo pálido, 2.8 g, 70%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 2.00 (s, 0.6 x 3H), 2.26 (s, 0.4 x 3H), 4.34 - 4.37 (m, 2H), 5.25 - 5.47 (m, 4H), 6.02 (s, 0.4 x 1H), 6.22 (s, 0.6 x 1 H), 6.25 (s, 0.6 x 1 H), 6.85 (d, 0.4 x 1H, $J = 1.5$ Hz), 7.14 - 7.62 (m, 11H), 8.21 - 8.25 (m, 4H).

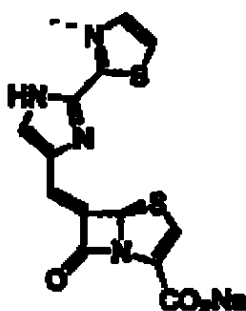
Paso 4: sal de sodio del ácido (5R),(6Z)-6-(2-bencil-1H-imidazol-4-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[2-bencil-1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-1H-imidazol-4-il]-metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.5 g) fue disuelto en THF (35 mL) y acetonitrilo (16.3 mL). Fueron adicionados polvo de Zn recientemente activado (10 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 51.3 mL) a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada hasta 9°C , y se adicionó una solución acuosa de NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35°C . El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con una resina Diaion HP-21 (250 mL, Mitsubishi

81
98

Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con 5-10% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (780 mg, 67%). F.P. 146 °C (desc); ¹H NMR (δ, D₂O) 3.92 (s, 2H), 6.39 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 6.74 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 3H), 7.21 - 7.25 (m, 3H).

Ejemplo 4



Paso 1: 4-nitro-bencil éster del ácido 4-formil-2-tiazol-2-il-imidazol-1-carboxílico

Se disolvió 2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído (570 mg) en CH₂Cl₂ seco (35 mL). N,N'-Diisopropiletilamina y una solución al 48.7% de clorofornato de p-nitrobencilo (PNZCI) en dioxano (1.69 mL) fueron añadidos sucesivamente a la solución a 0 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con CHCl₃ y lavada con carbonato ácido de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado a partir de acetato de etilo y n-hexano para proporcionar el compuesto del título (1.05 g, 92%). ¹H NMR (δ, CDCl₃) 5.49 (s, 2H), 7.50 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 3.4 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.24 (dq, 2H, J = 8.8, 2.0 Hz), 9.97 (s, 1H).

Paso 2: sal de sodio del ácido (5R),(6Z)-6-(2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se añadió el 4-nitro-bencil éster del ácido 4-formil-2-tiazol-2-il-imidazol-1-carboxílico (940 mg) a la solución de acetonitrilo seco (35 mL) de

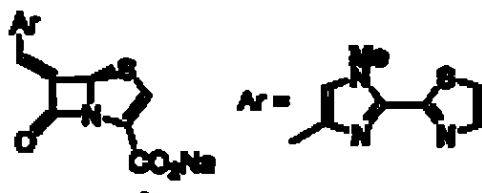
702

MgBr₂ anhidro (1.26 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución de THF seco (28 mL) del 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.01 g) fue añadida a la mezcla, enfriada hasta -20 °C, y se adicionó trietilamina (0.942 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2.8 h a -20 °C y se trató con 4-dimetilaminopiridina (64 mg) y anhídrido acético (0.495 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y se agitó durante 20 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y se lavó con amortiguador de fosfato 0.1 M (pH 7), carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado en términos generales mediante cromatografía en columna por sílica gel (acetato de etilo-hexano = 1/1 ~ acetato de etilo únicamente) y el 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il]-metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo (860 mg) fue obtenido.

Paso 3: El 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il]-metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo (860 mg) fue disuelto en THF (12 mL) y acetonitrilo (5.6 mL). Fueron adicionados polvo de Zn recientemente activado (3.44 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 17.6 mL) a la solución. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a una cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (90 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con agua y posteriormente con 2.5 - 5% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (126 mg, 11 % a partir de 7). P.F. 145 °C (dec); ¹H

NMR (δ , D_2O) 6.40 (d, 1 H, $J = 0.7$ Hz), 6.81 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz).

Ejemplo 5



Paso 1: 1-Metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído

Se adicionó terc-butoxido de potasio (494 mg) a la solución mezclada de THF seco (30 mL) y DMF seco (10 mL) de 2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído (717 mg) y 18-corona-6 (106 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada durante 10 min y tratada con yoduro de metilo (0.274 mL). Después de agitación durante 17.5 h a temperatura ambiente, fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto con acetato de etilo y filtrado. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El material crudo fue purificado con cromatografía en columna por sílica gel (acetato de etilo-hexano = 1/ 1). El compuesto del título (410 mg, 53%) y su isómero posicional 1-metil-2-tiazol-2-il-1 H-imidazol-5-carbaldehído (240 mg, 31 %) fueron obtenidos como un sólido blanco.

1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído: ^1H NMR (δ , $CDCl_3$) 4.21 (s, 3H), 7.44 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 9.91 (s, 1H).

1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-5-carbaldehído: ^1H NMR (δ , $CDCl_3$) 4.48 (s, 3H), 7.51 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 7.82 (s, 1H), 7.97 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 9.82 (s, 1H).

Paso 2: 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

64

101

Se adicionó 1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-carbaldehído (380 mg) a la solución de acetonitrilo seco (28 mL) de MgBr_2 anhidro (1.03 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Un polvo incoloro fue depositado durante 10 min. La solución de THF seco (28 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (760 mg) fue adicionada a la mezcla, enfriada hasta -20°C , y se añadió trietilamina (0.768 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20°C y se trató con 4-dimetilaminopiridina (48 mg) y anhídrido acético (0.371 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y se agitó durante 22 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente eluido con acetato de etilo-hexano (3/2). El compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros (1/1, un sólido amorfo amarillo pálido, 673.4 mg, 52%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 2.00 (s, 0.5 x 3H), 2.28 (s, 0.5 x 3H), 4.12 (s, 3H), 5.28 (d, 0.5 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.29 (d, 0.5 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.44 (d, 0.5 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.47 (d, 0.5 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.16 (s, 0.5 x 1H), 6.30 (s, 0.5 x 1H), 6.42 (s, 0.5 x 1H), 6.87 (d, 0.5 x 1H, $J = 0.8$ Hz), 6.92 (d, 0.5 x 1H, $J = 0.8$ Hz), 7.19 (s, 0.5 x 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.47 (s, 0.5 x 1H), 7.50 (s, 0.5 x 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.83 - 7.85 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H).

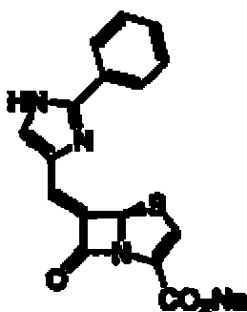
Paso 3: sal de sodio del ácido (5R),(6Z)-6-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se disolvió el 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(1-metil-2-tiazol-2-il-1H-imidazol-4-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (604 mg) en THF (8.5 mL) y acetonitrilo (3.9 mL). Se adicionaron polvo de Zn recientemente activado (2.41 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 23.6 mL) a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción

705

fue agitada vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con 5% acetonitrilo-agua y 10% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (231 mg, 64%). P.F. 214 °C (dec); ^1H NMR (δ , D_2O) 3.91 (s, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz), 7.84 (d, 1H, $J = 3.3$ Hz).

Ejemplo 6



Paso 1: 4-nitro-bencil éster del ácido 4-formil-2-fenil-imidazol-1-carboxílico

Se disolvieron 4-formil-2-fenilimidazol (624 mg) y carbonato ácido de sodio (791 mg) en dioxano (3.6 mL), THF (3.6 mL) y agua (7.2 mL). La solución al 48.7% de cloroformato de p-nitrobencilo (PNZCl) en dioxano (2.08 mL) fue adicionada a la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue cristalizado a partir de acetato de etilo y n-hexano para proporcionar el compuesto del título (956 mg, 75%). ^1H NMR (δ , CDCl_3) 5.41 (s, 2H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.40 -7.51 (m, 3H), 7.56 -7.58 (m, 2H), 8.17 -8.20 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 9.97 (s, 1H).

Paso 2: 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

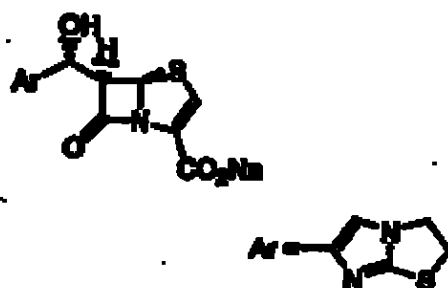
El 4-nitro-bencil éster del ácido 4-formil-2-fenil-imidazole-1-carboxílico (568 mg) y la solución de THF seco (15 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (587 mg) fueron añadidos sucesivamente a la solución de acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro (622.4 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después del enfriamiento de la mezcla hasta -20 °C, se adicionó trietilamina (0.494 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 1.5 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (0.277 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 27 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido posteriormente con acetato de etilo-hexano (2/3 ~ 1/1). El compuesto del título fue obtenido como una mezcla de tres diastereoisómeros (6/4/1.5, un sólido amorfo amarillo pálido, 986 mg, 86%).
¹H NMR (δ, CDCl₃) 2.04 (s, 0.35 x 3H), 2.10 (s, 0.13 x 3H), 2.30 (s, 0.52 x 3H), 5.25-5.43 (m, 4H), 6.09 (s, 0.52 x 1 H), 6.22 (s, 0.13 x 1H), 6.31 (s, 0.35 x 1H), 6.33 (s, 0.35 x 1H), 6.87 (s, 0.13 x 1H), 6.92 (d, 0.52 x 1H, J = 1.4 Hz), 7.31 - 7.76 (m, 11H), 8.17 - 8.25 (m, 4H).

Paso 3: ácido (5R),(6Z)-6-(2-fenil-1H-imidazol-4-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se disolvió 4-nitro-bencil éster (4) del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[1-(4-nitro-benciloxicarbonil)-2-fenil-1H-imidazol-4-il]-metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.15 g) en THF (16.1 mL) y acetonitrilo (7.5 mL). Se adicionaron polvo de Zn recientemente activado (4.6 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 23.6 mL) a la mezcla. El

recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a una cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (100 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con 5-10% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (322 mg, 63%). P.F. 281 °C (dec); ¹H NMR (δ, D₂O) 6.32 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.24 - 7.33 (m, 3H), 7.60 - 7.63 (m, 2H).

Ejemplo 7



Paso 1 : 4-nitro- bencil éster del ácido (5R,6S)-6-Bromo-6-[(S)-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-yl)-hidroxil-metil]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se adicionó 2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-carbaldehído (2.63 g) a la solución de acetonitrilo seco (124 mL) de MgBr₂ anhidro (3.8 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Un polvo incoloro fue depositado durante 30 min. La solución de THF seco (124 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (6.2 g) fue adicionada a la mezcla. Después del enfriamiento de la mezcla hasta -20 °C, se adicionó trietilamina (5.21 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2.5 h a -20 °C. La mezcla

fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluído posteriormente con acetato de etilo-hexano (3/1 ~ acetato de etilo únicamente). La mezcla del compuesto del título 3 y su diastereoisómero fue obtenida (10/1, un sólido amorfo café pálido, 6.63 g, 79%) y el compuesto del título (3.20 g, 38%) fue separado de la mezcla por medio de cromatografía en columna por sílica gel. ^1H NMR (δ , CDCl_3) 3.80 - 3.89 (m, 2H), 4.15 - 4.25 (m, 2H), 5.22 (s, 1H), 5.31 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.12 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.62 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.22 - 8.25 (m, 2H).

Paso 2: ácido (5R,6S)-6-[(S)-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-hidroxi-metil]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se disolvió 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-6-[(S)-(2,3-dihidro-imidazo[2,1-b]tiazol-6-il)-hidroxi-metil]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.0 g) en THF (28 mL) y acetonitrilo (13 mL). Se adicionaron polvo de Zn recientemente activado (8.0 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 41 mL) a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada hasta 3 °C, y se adicionó una solución acuosa de NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (200 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con agua y posteriormente con 2.5% acetonitrilo-agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo pálido (171 mg, 13%). P.F. 152 °C ; ^1H NMR (δ , D_2O) 3.91 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.23 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.33 - 4.35 (m, 1H), 5.07 (d,

1 H, $J = 5.5$ Hz), 5.70 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 7.24 (s, 1H).

Ejemplo 8

Preparación del ácido (5R, 6Z)-6-[(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il) metileno]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo:

A una agitada de DMF seco (7.3 g, 100 mmol), fue lentamente añadido POCl_3 (12.25 g, 80 mmol) entre 0 °C a 5 °C. Después de la adición la masa solidificada fue disuelta en CH_2Cl_2 (20 ml) y agitada a temperatura ambiente por 2 hrs. Nuevamente la temperatura fue enfriada hasta 0 °C y se adicionó lentamente 1-benzoil-4-piperidona CH_2Cl_2 . Después de la adición la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 hrs y fue vertida sobre hielo molido y acetato de sodio. Fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo con CH_2Cl_2 ; se lavó bien con agua; se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró. El producto crudo fue disuelto en CH_2Cl_2 y fueron adicionados lentamente etilmercaptoacetato (9.6 g, 80 mmol)/Et3N (10.1 g, 100 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 2 hrs y enfriada rápidamente con agua. La capa de CH_2Cl_2 fue bien lavada con agua; se secó sobre MgSO_4 anhidro; se filtró y se concentró. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna con SiO_2 eluyéndolo con 50% etilacetato; hexano. Aceite amarillo; Rendimiento: 6.4 gms (25%); M+H 316.

Paso: 2 (5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metanol :

A una suspensión agitada de LAH (2.0 gms) fue añadida lentamente una solución de 5-benzoil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina-2-carboxilato de etilo (6.0 g, 19 mmol) en THF a 0 °C. Después de la adición la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos y se extinguió con NH_4Cl saturado. Fue diluida con CHCl_3 y filtrada. El filtrado fue lavado con solución de salmuera saturada y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se filtró y se tomó para

la siguiente Paso sin purificaciones. Rendimiento: 4.5 g 91%. Líquido amarillo.

Paso 3: 2-Formil(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina :

A una solución agitada de (5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il) metanol (4.0 g, 15.4 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) fue añadido MnO_2 activo (20 g, exceso) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. Al final, la mezcla de reacción fue filtrada a través de celita y lavada con CHCl_3 . La mezcla de reacción fue bien lavada con agua; secada y concentrada. Se encontró que el producto era puro y se tomó para la siguiente Paso sin purificaciones. Rendimiento : 3.0 g (76%); (M+H: 257).

Paso 4: 4-Nitrobencil-6-[(acetiloxi)(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato :

Fueron añadidos sucesivamente 2-formil(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (565 mg, 2.2 mmol) y la solución de THF seco (20 mL) del 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxílico (772 mg, 2.0 mmol) sucesivamente a la solución de acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro : $\text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20°C , se añadió Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20°C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y se agitó durante 15 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y se filtró a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con acetato de etilo:hexano (1: 1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 550 mg, 40%; M+H 687.

Paso-5: ácido (5R,6Z)-6-[(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-yl)metil]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

4-Nitrobenci-6-[(acetiloxi)(5-bencil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-yl)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (450 mg, 0.65 mmol) fue disuelto en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Fue añadido polvo de Zn recientemente activado (5.2 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó NaOH 0.1 M hasta ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluída con agua desionizada (2 litros) y posteriormente con 10% CAN: Agua. Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. Se secó. Rendimiento: 50 mg, 18%; como cristales amarillos; PF. 198 °C ; (M+H) 411.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.7 (m, 2H), 2.8 (bm, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.8 (s, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.4 (s, 5H).

Ejemplo 9

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetileno-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Etil éster del ácido Imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico:

Se adicionó bromopiruvato de etilo (62.9 g) a la solución en DME (258 mL) de 2-aminopirazina (24.8 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 2.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0 °C y agitada durante 30 min para proporcionar un precipitado café pálido. El precipitado fue filtrado y

lavado con Et₂O para proporcionar cristales café pálido. La suspensión del precipitado (66.1 g) en EtOH (1.29 L) fue calentada a temperatura de reflujo para tomar clara la solución. Después de reflujo por 2h, la mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida, mezclada posteriormente con CHCl₃ y NaHCO₃ ac saturado. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celita y la capa orgánica separada fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con CHCl₃-MeOH (99/1 ~ 97/3), y las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida seguida por recristalización a partir de CHCl₃-Et₂O. El compuesto del título fue obtenido como cristales rosa pálido. Rendimiento : 10.9 g, 22%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.46 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 4.49 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 7.96 (d, 1 H, J = 4.7 Hz), 8.08 (dd, 1H, J = 1.2, 4.7 Hz), 8.26 (s, 1H), 9.21 (d, 1 H, J = 1.2 Hz).

Paso 2: clorhidrato del etil éster del ácido 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico:

Fueron añadidos HCl 0.46 M - EtOH (169 mL) y 10% Pd-C (50% húmedo) (1.37 g) a la solución en EtOH (546 mL) de etil éster del ácido imidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (13.7 g). La mezcla fue hidrogenada bajo H₂ a 2.72×10^5 Pa (40 psi) a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró y el Pd-C fue lavado con EtOH. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con CHCl₃-MeOH (9/1 ~ 2/1). El compuesto del título fue obtenido como cristales café. Rendimiento : 10.4 g, 63%.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 3.90 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.59 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 4.80 (s, 2H), 8.20 (s, 1H).

Paso 3: Etil éster del ácido 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico:

Se añadieron Et₃N (3.44 mL), HCHO ac. 37% (2.02 mL) y NaBH₃CN (1.78 g) sucesivamente a la solución en MeOH (75 mL) de etil éster del ácido

5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico, clorhidrato (5.2 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y se lavó con 50% K_2CO_3 ac. La capa orgánica fue secada (K_2CO_3) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con CHCl_3 -acetona (1/1 ~ 1/2). El compuesto del título fue obtenido como un aceite naranja. Rendimiento : 2.68 g, 57%).

^1H NMR (CDCl_3) d 1.37 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.50 (s, 3H), 2.85 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.69 (s, 2H), 4.06 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 4.36 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.52 (s, 1H).

Paso 4: 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a] pirazine2-carbaldehído:

Una solución 1.01 M de DIBAL en tolueno (13.6 mL) fue añadida a la solución en CH_2Cl_2 seco (86 mL) de etil éster del ácido 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (1.8 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C y se agitó durante 2 h. La mezcla fue extinguida con HCl 1M. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con 50% K_2CO_3 ac. y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica combinada fue secada (K_2CO_3) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con CHCl_3 -MeOH (19/1 ~ 9/1). El compuesto del título 5 fue obtenido como cristales incoloros. Rendimiento: 591 mg, 42%).

^1H NMR (CDCl_3) d 2.51 (s, 3H), 2.87 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.70 (s, 2H), 4.10 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 7.53 (s, 1H), 9.82 (d, 1H, $J = 1.4$ Hz).

Paso 5: 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabíclio[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros):

Se adicionó 7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (1.19 g) a la solución en acetonitrilo seco (97 mL) de MgBr_2 anhidro (4.05 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se adicionó la solución en THF seco (97 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido

74 111

(5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (3.32 g) a la mezcla, se enfrió hasta -20 °C, y se añadió Et₃N (3.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4.5 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.36 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada por 17 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con CHCl₃- acetona (9/1 ~ 2/1) El compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros. Aceite rojo, Rendimiento: 1.13 g.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.20 (s, 0.81x3H), 2.24 (s, 0.19x3H), 2.48 (s, 3H), 2.80 - 2.84 (m, 2H), 3.57 ~ 3.67 (m, 2H), 3.97 ~ 4.02 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, J = 13.6 Hz), 5.42 (d, 0.19x1H, J = 13.6 Hz), 5.45 (d, 0.81x1 H, J = 13.6 Hz), 6.07 (s, 0.19x1 H), 6.30 (s, 0.81x2H), 6.79 (s, 0.19x1H), 6.80 (s, 0.19x1H), 7.02 (s, 0.81x1H), 7.44 (s, 0.19x1H), 7.47 (s, 0.81x1H), 7.60 (d, 0.19x2H, J = 8.2 Hz), 7.62 (d, 0.81x2H, J = 8.6 Hz), 8.22 ~ 8.26 (m, 2H).

Paso 6: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

Se disolvió 4- nitrobenzil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi(7-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.11 g) en THF (32 mL) y acetonitrilo (32 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn recientemente activado (4.46 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 48 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita, se enfrió hasta 3 °C, y se añadió NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 7.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (20 mL, Mitsubishi

715

75
112

Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con H₂O - MeCN (1/0 ~ 95/5). Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo. Rendimiento: 417 mg, 65%; PF 200 °C (dec); ¹H NMR (D₂O) δ 2.32 (s, 3H), 2.79 ~ 2.81 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.95 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 6.39 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.26 (s, 1H).

Ejemplo 10

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-en-2-carboxílico

2-Cetopiperazina

La 2-cetopiperazina fue preparada en el método del grupo Merck (USP 5,629, 322).

Paso 1: 4-p-Nitrobenciloxicarbonil-2-cetopiperazina

Una solución al 48.7% de cloruro de p-nitrobenciloxicarbonilo en 1,4-dioxano (10.7 mL) fue añadida a la solución en diclorometano (110 mL) de 2-cetopiperazina (2.21 g) y diisopropiletilamina (4.6 mL) a 0 °C y se agitó durante 0.5 h a 0 °C. Se añadió agua (300 mL) a la mezcla de reacción, y se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluído con CHCl₃-metanol (30 : 1), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco (7.1 g, cuant.).

¹H NMR (d, CDCl₃) 3.42 -3.45 (m, 2H), 3.74 (t, 2H, J = 5.4 Hz), 4.19 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.39 (brs, 1H), 7.52 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.24 (d, 2H, J = 8.6 Hz).

Paso 2: 5-metoxi-4-p-nitrobenciloxicarbonil-1,2,3,6-tetrahidropirazina:

Se adicionó tetrafluoroborato de trimetiloxonio (97%, 3.7 g) a la solución en diclorometano seco (120 mL) de 4-p-nitrobenciloxicarbonil-2-cetopiperazina (6.7 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción fue tratada con solución acuosa de carbonato ácido de sodio saturado, y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL), posteriormente la capa orgánica combinada fue lavada con solución acuosa carbonato ácido de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el compuesto del título fue obtenido como un sólido café pálido. Rendimiento ; 5.7 g, 80.6.

^1H NMR (d, CDCl_3) 3.48 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.97 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.52 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz).

Paso 3: 2-Imino-4-nitrobencilloxycarbonil piperazina:

La mezcla de 5-metoxi-4-p-nitrobencilloxycarbonil-1,2,3,6-tetranidropirazina (5.7 g) y cloruro de amonio (1.6 g) en etanol seco (100 mL) fue calentada a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción fue entonces concentrada bajo presión reducida. Se adicionó diclorometano (100 mL) al residuo y se extrajo con agua (3 x 50 mL) posteriormente la capa acuosa combinada fue lavada con diclorometano. La capa acuosa fue neutralizada con solución acuosa al 10% de carbonato de potasio y posteriormente extraída con diclorometano (8 x 50 mL). La capa orgánica combinada fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el compuesto del título fue obtenido como un sólido blanco. Rendimiento: 4.9 g, 91.2%.

^1H NMR (d CDCl_3) 3.49 (brs, 4H), 3.98 (brs, 2H), 5.26 2H), 7,52 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.23 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

Paso 4: 7-p-Nitrobencilloxycarbonil-5,6,7,8-tetrahidrolimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (9) y 7-p-nitrobencilloxycarbonil-5,6,7,8-tetrahidrolimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbaldehído:

La mezcla de 2-bromo-3-hidroxiopropanal (2.8 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (33 mg) y 2-propanol (3.5 mL) en ciclohexano (28 mL) fue azeotropada hasta que la temperatura de vapor llegó hasta 80 °C. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo

fue disuelto en acetonitrilo seco (30 mL). La solución en acetonitrilo seco (310 mL) de 2-imino-4-p-nitrobenciloxicarbonil piperazina (4.7 g) fue añadida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h, y posteriormente la solución de reacción fue removida al vacío. El residuo fue disuelto en acetato de etilo (170 mL) y se adicionó trietilamina (2.4 mL), entonces la mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, y posteriormente se adicionó agua (170 mL) a la mezcla de reacción y se separó. La capa acuosa fue extraída con diclorometano (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada fue secada (MgSO_4) y se filtró. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con CHCl_3 -metanol (50 : 1), y el compuesto del título fue obtenido como un sólido café, (Rendimiento : 2.9 g, 51.6%) y su isómero regio (sólido amorfo naranja, Rendimiento ; 0.8 g, 14.9%) fue obtenido.

^1H NMR (d, CDCl_3) 3.99 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.14 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.85 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.57 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 9.85 (s, 1H).

Isómero regio ^1H NMR (d, CDCl_3) 3.95 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.44 (t, 2H, $J = 5.4$ Hz), 4.87 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (s, 1H), 8.24 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 9.71 (s, 1H).

Paso 5: p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(7-p-nitrobenciloxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

La solución en acetonitrilo seco (25 mL) de 7-p-nitrobenciloxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (1.6 g) fue añadida a la solución en acetonitrilo seco (55 mL) de MgBr_2 (2.2 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente posteriormente la mezcla fue agitada por 10 min. La solución en THF seco (80 mL) de 4-nitro- bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.8 g) fue añadida, la mezcla fue enfriada hasta -20°C entonces se adicionó trietilamina (1.6 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a -20°C y tratada con 4, 4-dimetilamino piridina (58.3 mg) y anhídrido acético (0.89 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue

calentada hasta 0 °C y agitada durante 15 h a 0 °C. Se adicionó solución acuosa de ácido cítrico al 10% (320 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 160 mL). La capa orgánica fue lavada con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera, secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con CH_2Cl_2 -acetona (20: 1), y el compuesto del título fue obtenido como una mezcla de dos diastereoisómeros (81 : 19, sólido amorfo espumoso café. Rendimiento : 2.1 g, 59.9%.

^1H NMR (d, CDCl_3) 2.01 (s, 2.43H), 2.24 (s, 0.57H), 3.93 - 3.96 (m, 2H), 4.02 - 4.05 (m, 2H), 4.74 - 4.76 (m, 2H), 5.28 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.28 (s, 2H), 5.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.07 (s, 0.19H), 6.29 (s, 0.81H), 6.31 (s, 0.81H), 6.80 (s, 0.19H), 6.83 (s, 0.19H), 7.08 (s, 0.81H), 7.43 (s, 0.19H), 7.46 (s, 0.81H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.24 (d, 4H, $J = 8.3$ Hz).

Paso 6: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió el p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(7-p-nitrobenciloxicarbonil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.0 g) en THF (63 mL). Se adicionó polvo de Zn recientemente activado (7.9 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 63 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita y el tapón fue lavado con agua (150 mL) y n-butanol (150 mL). La capa acuosa fue separada y entonces la capa orgánica fue extraída con agua (2 x 50 mL). La capa acuosa combinada fue concentrada hasta 61 g y aplicada a cromatografía en columna con una resina Diaion HP-21 (80 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con solución acuosa de acetonitrilo al 5 %. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo. Rendimiento: 172 mg, 20. 1%: PF 150 °C (dec); ^1H NMR (d, D_2O) 3.02 (t,

79
116

2H, $J = 5.6$ Hz), 3.82 (s, 2H), 3.89 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 6.38 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.24 (s, 1H); IR (KBr)

Ejemplo 11

Preparación del ácido (5R, 6Z)-6-{[5-(4-metoxycencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-yl]metileno}-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5-terc-butil 2-etil 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato:

El 5-terc-butil 2-etil 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 5, (Paso 1). Partiendo de terc-butil-1-piperidincarboxilato (9.9 g, 50 mmol), POCl_3 (6.3 g, 40 mmol) y DMF (3.8 g, 50 mmol). El intermediario cloro formilo reaccionó con etil mercaptoacetato (6.0 g, 50 mmol) y Et_3N . El producto fue purificado mediante cromatografía en columna con SiO_2 eluyéndolo con 3:1 hexano; etilacetato. Rendimiento : 8.7 g, 56%; Líquido blanco. (M+H) 312.

Paso 2: terc-butil 2-(hidroximetil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato:

El terc-butil 2-(hidroximetil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 5, (Paso 2). Partiendo de 5-terc-butil 2-etil 6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-2,5(4H)-dicarboxilato (1.0 g, 3.21 mmol) y LiAlH_4 (500 mg, exceso), 807 mg (92% rendimiento) del derivado alcohol fue aislado como un líquido blanco. (M+H) 270.

Paso 3: terc-butil 2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridina-5(4H)-carboxilato:

120

El **terc-butil 2-(formil)-6,7-dihidrotien[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato** fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 5, (Paso 3). Partiendo de **terc-butil 2-(hidroximetil)-6,7-dihidrotien[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato** (1.0 g 3.7 mmol) en **cloruro de metileno** (100 mL) y **MnO₂ activo** (5 g, exceso), **800 g** (81% Rendimiento) del derivado aldehído fueron aislados como un sólido café. (M+H) 268.

Paso 4: 2- (formil)-6,7-dihidrotieno[3, 2-c]-5(4H)-piridina:

La **2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-5(4H)-piridina** fue preparada partiendo de **terc-butil 2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-carboxilato** (1.0 g 3.7 mmol) disuelto en **CH₂Cl₂** (20 ml), **MeOH** (90% 20 ml) y **HCl 1 N.** en **dioxano** (10 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 48 hrs. Al final la mezcla de reacción fue concentrada hasta sequedad y tomada para la siguiente Paso sin purificación. Rendimiento: 750 mg (sal HCl, cuantitativo); M+H 168.

Paso 5: 2-formil[5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno][3,2-c]piridina:

A una solución agitada de **2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-5(4H)-piridina** (1.4 g, 5.2 mmol) en **DMF** (20 ml), fueron adicionados **cloruro de 4-metoxibencilo** (0.94 g, 6.2 mmol) y **N,N-diisopropiletilamina** (10 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada por 24 hrs y extinguida con agua. La mezcla de reacción fue extraída con **cloroformo**; lavada bien con agua y secada sobre **MgSO₄ anhidro**. Fue filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante **cromatografía en columna** con **SiO₂** eluyéndolo con **acetato de etilo**. Aceite amarillo pálido. Rendimiento: 470 mg, 35%; M+H 288.

Paso 6: 4-Nitrobencil-6-[(acetiloxi)[5(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato :

Fueron añadidos el **2-formil [5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina** (574 mg, 2.0 mmol) y la solución en **THF seco** (20 mL) de **4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-**

biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (772 mg, 2.0 mmol) sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro : $\text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20°C , se añadió Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20°C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y agitada por 15 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con acetato de etilo: hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 550 mg, 40%; $\text{M}+\text{H}$ 714 y 716.

Paso 7: ácido (5R,6Z)-6-([5-(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metileno)-7-oxo-4-tia-1-azabícclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobenci-6-[(acetiloxi)[5(4-metoxibencil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabícclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (300 mg, 0.42 mmol) en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se adicionó polvo de Zn recientemente activado recientemente (5.2 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3°C , y se adicionó NaOH 0.1 M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35°C para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluída con agua desionizada (2 litros) y posteriormente con 10% CAN: agua. Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas y concentradas a presión

reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. Secado. Rendimiento: 50 mg, 18%; como cristales amarillos; PF. 127 °C ; (M+H) 441.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.7 (m, 2H), 2.8 (bm, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.74 (s, 3H) 3.8 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.88 (dd, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.24 (dd, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.59 (s, 1H).

Ejemplo 12

Preparación de la sal sódica del ácido (6R), 6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Yodohidrato de 5-metiltio-3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina

El yodohidrato de 5-metiltio-3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina fue preparado mediante el método enseñado en USP 5,629, 322.

Paso 2: Clorhidrato de 3-iminotiomorfolina

Se disolvió el yodohidrato de 5-metiltio-3,6-dihidro-2H-[1,4]tiazina (7.1 g) con solución acuosa de K₂CO₃ al 10% (150 mL) y la capa acuosa fue extraída con CH₂Cl₂ (5 x 70 mL). La capa orgánica combinada fue secada (MgSO₄), filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se adicionó cloruro de amonio (1.7 g) al residuo obtenido en etanol seco (128 mL) y se calentó hasta reflujo por 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente. La solución de reacción fue removida al vacío y el clorhidrato de iminotiomorfolina fue obtenido como un sólido café (4.3 g, cuant.).

¹H NMR (d, DMSO-d₆) 3.15 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.74 (t, 2H, J = 5.9 Hz), 3.83 (s, 2H), 8.97 (brs, 1H), 9.38 (brs, 1H), 9.99 (brs, 1H).

Paso 3: 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-carbaldehído y 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-3-carbaldehído

La mezcla de 2-bromo-3-hidroxipropenal (7.4. 3 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (52 mg) y 2-propanol (5.3 mL) en ciclohexano (43 mL) fue azeotropada hasta que la temperatura del vapor llegó a 80 °C.

La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en etanol seco (28 mL). La mezcla de la solución de etanol seco (143 mL) de clorhidrato de 3-iminotiomorfolina (4.3 g) y de solución en metanol del 28% de metilato de sodio (5.0 mL) fue añadida a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h, y posteriormente la solución de reacción fue removida al vacío. El residuo fue disuelto en cloroformo (128 mL) y se adicionó trietilamina (3.6 mL), luego la mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo por 2.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y entonces concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto con diclorometano (300 mL) y lavado con solución acuosa de K_2CO_3 al 50% (2 x 100 mL). La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, eluido con $CHCl_3$ -acetona (10: 1), y fueron obtenidos 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-carbaldehído (sólido café, 445 mg, 10.3%) y 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-3-carbaldehído (sólido café, 872 mg, 20.2%).

5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-carbaldehído: ^1H NMR (d, $CDCl_3$) 3.07 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.95 (s, 2H), 4.33 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.55 (s, 1 H), 9.83 (s, 1 H).

5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-3-carbaldehído: ^1H NMR (d, $CDCl_3$) 3.05 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.98 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.73 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H).

Paso 4: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

La solución en acetonitrilo seco (20 mL) de 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-carbaldehído (9,392 mg) fue añadida a la solución en acetonitrilo seco (20 mL) de $MgBr_2$ (1.1 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente posteriormente la mezcla fue agitada por 10 min. La solución en THF seco (40 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.0 g) fue añadida y la mezcla fue enfriada hasta $-20\text{ }^{\circ}C$ entonces se añadió

triethylamina (0.8 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 3.5 h a -20°C y se trató con 4-dimetilaminopiridina (30 mg) y anhídrido acético (0.44 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y se agitó durante 14 h a 0°C . Se adicionó solución acuosa de ácido cítrico al 10% (240 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera, secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo purificado de manera general mediante cromatografía en columna por sílica gel, eluido con CH_2Cl_2 -acetona (50: 1), y el p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo fue obtenido como un sólido.

El sólido obtenido arriba fue purificado mediante cromatografía en columna con SiO_2 eluyéndolo con 505 etilacetato: hexano. El sólido amarillo pálido obtenido fue disuelto en THF (17 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (2.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 17 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita y el tapón fue lavado con agua (40 mL) y n-butanol (30 mL). La capa acuosa fue separada y posteriormente la capa orgánica fue extraída con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 2 x 10 mL). La capa acuosa combinada fue concentrada hasta 23 g, se adicionó NaOH 1 mol/L hasta ajustar el pH a 7.25 y se aplicó a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (30 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con solución acuosa de acetonitrilo al 10%. Las fracciones activas combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35°C y liofilizadas para proporcionar la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6- (5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]tiazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico como un sólido amorfo amarillo (168 mg, 20.9%).

PF 135°C (dec) ; ^1H NMR (d, D_2O) 3.00 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.80 (AB, 2H, $J = 16.7, 18.1$ Hz), 4.19 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 6.44 (d, 1H, $J = 0.8$ Hz), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.29 (s, 1H); $M+H = 322$.

Ejemplo 13

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-limidazol-2-ilmetileno]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldehído

Se adicionó metóxido de sodio al 28% (5.26g) a la solución de EtOH (250 mL) de clorhidrato de 4,5-dihidro-3H-pirrol-2-ilamina (3.27g) a temperatura ambiente. Después de agitación durante 5 min a temperatura ambiente, se adicionó 2-bromo-3-propoxi-propenal (5.79g) a la mezcla a temperatura ambiente, posteriormente la mezcla de reacción fue agitada durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue llevada hasta sequedad al vacío. El residuo fue disuelto en CHCl_3 (300 mL) y se adicionó trietilamina (3.8 mL). La mezcla fue calentada hasta reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente, lavada con K_2CO_3 al 50%, secada sobre K_2CO_3 anhidro, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna con silicagel, eluido con CHCl_3 -acetona (2:1), y se obtuvo el 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldehído (41%, 1.51g) como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (d, CDCl_3): 2.62 - 2.7 (m, 2H), 2.90 - 2.94 (m, 2H), 4.07 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.59 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

Paso 2: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se adicionó 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldehído (1.36 g) a la solución en acetonitrilo seco (155 mL) de MgBr_2 anhidro (5.64 g) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La solución en THF seco (155 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (3.86 g) fue añadida a la mezcla, enfriada hasta -20°C , y se adicionó Et_3N (4.18 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 3 h a -20°C y se trató con anhídrido

acético (1.89 mL) y DMAP (370 mg) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 14.5 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico 1 M, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en THF (166 mL) y acetonitrilo (77 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (23.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 243 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 8. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. Se adicionó NaOH 1 M a la capa acuosa nuevamente hasta ajustar el pH a 8. La mezcla resultante fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (20 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con H₂O-MeCN (1/0 ~ 9/1) para proporcionar las fracciones activas purificadas de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico. Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el título como un sólido amorfo amarillo (681 mg, 24%, pH 7.8). P.F. 190 °C (dec); ¹H NMR (d, D₂O): 2.48 -2.56 (m, 2H), 2.74 – 2.79 (m, 2H), 3.94 - 3.99 (m, 2H), 6.47 (d, 1 H, J = 0.7 Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H); (M+H) 291.

Ejemplo 14

Preparación del ácido (5R,6Z)-6-(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

Paso 1: Imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

Se adicionó bromopiruvato de etilo (9.8 g, 50 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2-aminobenzotiazol (7.5 g, 50 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción fue

calentada hasta reflujo durante 6 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y enfriada rápidamente con agua enfriada con hielo. La capa acuosa fue neutralizada con NH_4OH y el sólido separado fue filtrado. Fue bien lavada con agua y secado. El producto crudo obtenido fue tomado para la siguiente Paso sin purificación. Sólido café; Rendimiento: 10 g, 81% ; M+H 248. P.F. 97 °C

Paso 2: Imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol:

A una suspensión agitada de LiAlH_4 (2.0 g, exceso) en THF seco, se adicionó lentamente imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de metilo (4.9 g, 20 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 h y se extinguió con $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ saturado. El sólido separado fue diluido con cloroformo/MeOH (3:1) y filtrado a través de un tapón de Celita. La capa orgánica fue lavada una vez con NaCl saturado y secada sobre MgSO_4 anhidro. Se filtró y concentró. El sólido café obtenido fue tomado para la siguiente Paso sin purificación. Rendimiento: 3.8 g, 93%; M+H 205; P.F. 131 °C.

Paso 3: 2-Formil-Imidazo[2,1-b]-benzotiazol :

A una solución agitada de imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (2.04 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (200 ml), fue añadido MnO_2 activado (15 g, exceso). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 24 h y filtrada a través de un tapón de Celita. La mezcla de reacción fue concentrada y el producto fue purificado mediante cromatografía en columna por sílica gel eluyéndolo con 75% acetato de etilo:hexano. Sólido café; Rendimiento: 800 mg, 40%; M+H 203.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

2-formil-imidazo[2,1-b]-benzotiazol (444 mg, 2.2 mmol) y una solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (772 mg, 2 mmol) fueron añadidos sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de

MgBr₂ anhidro : eterato (619 mg 2.4 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20 °C, se adicionó Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, posteriormente la columna fue eluída con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 850 mg, 67%; P.F 69 °C ; M+H 630

Paso 5: ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabícclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabícclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (500 mg, 0.79 mmol) en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se adicionó polvo de Zn recientemente activado (5.2 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó HCl 1 N hasta ajustar el pH a 7.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El precipitado fue disuelto en acetonitrilo y cargado sobre una columna de fase reversa HP-21. Fue eluído con agua desionizada (2 L) y eluído posteriormente con 10% acetonitrilo:agua. Rendimiento: 105 mg, 35%; como cristales amarillos; P.F. 233 °C ; M+H 356.

¹H NMR (DMSO-d₆) 6.51 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.47 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.54 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 8.06 (t, 1H), 8.62 (s, 1H).

Ejemplo 15

Preparación del ácido (5R,6Z)-6-[(7-metoximidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

Paso 1: 7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-metoxi-2-aminobenzotiazol (27 g, 0.15 mol) y bromopiruvato de etilo (39.9 g, 0.2 mol), fueron aislados 24 g de 7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (Rendimiento 43%) como un sólido café. (M+H) 277.

Paso 2: 7-metoxi imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol :

El 7-metoxi imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 2). Partiendo de 7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (12.5 g, 43.5 mmol) y solución de LiAlH₄ (43.5 ml, 0.5 M solución en THF), 4.0 g del derivado alcohol (40% rendimiento) fueron aislados como un sólido café. (M+H) 235.

Paso 3: 2-formil-7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-7-metoximidazo[2,1-b]-benzotiazol fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 7-metoxi imidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (4.0 g 17 mmol) en cloruro de metileno/DMF (300 mL: 50 mL) y MnO₂ activo (12 g, exceso), 822 mg del derivado aldehído (21% rendimiento) fueron aislados como un sólido café. (M+H) 233.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metoximidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

2-Formil-7-metoxiimidazo[2,1-b]-benzotiazol (822 mg, 3.5 mmol) y la solución en THF seco (40 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.364, 3.54 mmol) fueron adicionados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro : eterato (1.3 g, 5mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20 °C, se añadió Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y se agitó durante 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de silica gel, posteriormente la columna fue eluída con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 2.24 g, 95%; M+H 660.

Paso-5 : ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metoxiimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilén)]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metoxiimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (659 mg, 1.0 mmol) en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn preparado recientemente (5.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó HCl 1 N hasta ajustar el pH a 7.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con H₂O, MeCN, acetona para proporcionar el compuesto del título. Rendimiento: 68 mg, 23%; como cristales amarillos; P.F.284; M+H 386.

91
128

¹H NMR (DMSO-d₆) 3.89 (s, 3H), 6.58 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H, J = 6.0 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 8.03 (d, J = 6.0 Hz 1H), 8.62 (s, 1H).

Ejemplo 16

Preparación del ácido (5R,6Z)-6-[(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3] benzotiazol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo:

El 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-cloro-2-amino benzotiazol (9.2 g, 50 mmol) y bromopiruvato de etilo (11.6 g, 60 mmol), 8.5 g 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (60% rendimiento) fueron aislados como un sólido café. (M+H) 281.

Paso 2: 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol:

El 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 2). Partiendo de 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (9.0 g, 32.1 mmol) y LiAlH₄ (4.0 g, exceso), 5.5 g del derivado alcohol (72% rendimiento) fueron aislados como un sólido café. P.F. 166 °C (M+H) 239.

Paso 3: 2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol:

El 2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol fue preparado de acuerdo con el procedimiento enseñado en el Ejemplo 1, (Paso 3). Partiendo de 7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-metanol (4.0 g 16.8 mmol) en cloruro de metileno/MeOH (300 mL: 50 mL) y MnO₂ activo (20 g, exceso), 2.2 g del derivado aldehído (55% rendimiento) fueron aislados como un sólido café. (M+H) 236.

Paso 4: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

2-formil-7-cloroimidazo[2,1-b]-benzotiazol (270 mg, 1.14 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (500 mg, 1.14 mmol) fueron adicionados sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro : $\text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20°C , se adicionó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20°C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y agitada por 15 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 495 mg, 65%; M+H 665.

Paso-5 : ácido (5R),(6Z)-6-[(7-cloroimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetilén)]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-cloroimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (450 mg, 0.67 mmol) en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se adicionó polvo de Zn recientemente activado (5.2 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3°C , y se adicionó NaOH 0.1 N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa

acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna con resina de fase reversa HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con 10% acetonitrilo:agua. Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas y concentradas bajo presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 80 mg, 18%; como cristales amarillos; P.F. 240 °C; (M+H+Na) 412.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 6.6 (s, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

Ejemplo 17

Preparación del ácido (5R),(6Z)-6-imidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetilén-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Imidazo[1,2-a]quinolin-2-carbaldehído

El imidazo[1,2-a]quinolin-2-carbaldehído (4) fue preparado mediante el método de Westwood y colaboradores (*J. Med. Chem.* 1988, 31, 1098-1115).

Paso 1: 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxilimidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Imidazo[1,2-a]quinolin-2-carbaldehído (1.09 g) y una solución en THF seco (75.5 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.22 g) fueron adicionados sucesivamente a una solución en acetonitrilo seco (75.5 mL) de MgBr₂ anhidro (2.5 g) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20 °C, se adicionó Et₃N (1.85 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%,

carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a una columna de sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con CHCl_3 -acetona (1/0 ~ 95/5). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida seguida por recristalización a partir de CHCl_3 - Et_2O para proporcionar el compuesto del título como un isómero. (cristales amarillo pálido, rendimiento: 1.3 g, 38%).

^1H NMR (CDCl_3) 2.37 (s, 3H), 5.29 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.46 ~ 7.52 (m, 3H), 7.56 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.64 ~ 7.69 (m 1H), 7.83 (dd, 1H, $J = 1.1$, 7.9 Hz), 7.93 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

Paso 2: ácido (5R),(6Z)-6-imidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetilen-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxiimidazo[1,2-a]quinolin-2-ilmetil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.3 g) en THF (17 mL) y acetonitrilo (36 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó HCL 1 N para ajustar el pH a 7.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con H_2O , acetonitrilo, y acetona para proporcionar el compuesto del título, rendimiento 297 mg, 38%, como cristales amarillos P.F. 205 °C.

^1H NMR (D_2O) d 6.19 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.32 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.33 (s, 1H), 7.44 ~ 7.57 m, 4H).

95
132

Ejemplo 18

Preparación del ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-carboxilato de etilo:

Una mezcla de 2-clorociclopentanona (11.8 g, 100 mmol) y tiourea (8.0 g 101 mmol) fue sometida a reflujo en etanol : THF (1 : 2) durante 16 hrs. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el sólido blanco separado fue filtrado. (9.0 g separado) Este fue disuelto en etanol anhidro (100 ml) y metóxido de sodio (1.9 g 2.7 g, 51 mmol). A este se adicionó bromopiruvato de etilo (10.0 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente fue sometida a reflujo por 48 horas. Al final la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada. El residuo fue extraído con cloroformo y bien lavado con agua. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna con sílica-gel eluyéndolo con 50% acetato de etilo: hexano. Semi-sólido rojo; Rendimiento: 3.0 g ; M+H 237.

El éster fue reducido con LiAlH_4 y el alcohol resultante fue oxidado con MnO_2 activo. El aldehído obtenido fue tomado para la siguiente Paso.

Paso: 3 Preparación de 4-nitrobencil(5R)-6-[(acetiloxi)(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

2-formil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol (600 mg, 3.1 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.2 g, 3 mmol) fueron adicionados sucesivamente ala solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3.0 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20°C , se adicionó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2

~~136~~

h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con acetato de etilo : hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas bajo presión reducida y la mezcla de diastereómeros fue tomada para la siguiente Paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 850 mg, 45%; M+H 620.

Paso 4: Preparación del ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se disolvió 4-nitrobencil (5R)-6-[(acetiloxi)(6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (850 mg, 1.37 mmol) en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) rápidamente amortiguador de fosfato con 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó NaOH 0.1 N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna con una resina de fase reversa HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con 10% acetonitrilo : agua. Las fracciones que contienen el producto fueron recolectadas y concentrada bajo presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo sólido fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 138 mg, 29%; como cristales amarillos; P.F. 192 °C: (M+H+Na) 346. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 8.2 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.4 (s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.51 (m, 4H).

Ejemplo 19

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilemtilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hepto-2-en-2-carboxílico

Imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído

El imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído fue preparado mediante el método de Westwood y colaboradores (*J. Med. Chem.* 1998, 31, 1098-1115).

Paso 1: p-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxiimidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilemtil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Una solución en acetonitrilo seco (33 mL) de imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-carboxaldehído (505 mg) se adicionó a una solución en acetonitrilo seco (20 mL) de MgBr_2 (1.1 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla fue agitada durante 10 min. Después de la adición de la solución en THF seco (25 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (931 mg), la mezcla fue enfriada hasta -20°C posteriormente se adicionó trietilamina (0.8 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h a -20°C y se trató con 4, 4-dimetilaminopiridina (58 mg) y anhídrido acético (0.44 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y agitada durante 16 h a 0°C . Se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica fue lavada con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera, secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna por sílica gel, eluido con CH_2Cl_2 -acetona (50:1), y el compuesto del título fue obtenido como una mezcla diastereomérica (78/22, espumoso amorfo café pálido, 1.0 g, 68.9%).

^1H NMR (CDCl_3) 2.07 (s, 0.66H), 2.38 (s, 2.34H), 5.30 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45 (d, 0.78H, $J = 13.5$ Hz), 5.48 (d, 0.22H, $J = 13.5$ Hz), 6.24 (s, 0.78H), 6.46 (s, 0.22H), 6.63 (s, 0.22H), 7.18 (s, 0.78H), 7.50 (s, 0.78H), 7.52 (s, 0.22H), 7.61 (d, 1.56H, $J = 8.7$ Hz), 7.63 (d 0.44H, $J = 8.8$ Hz), 7.64 - 7.67 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 1H), 7.92 - 7.95 (m, 1H), 8.08 (s, 0.78H), 8.13 - 8.16 (m, 1H), 8.24 (d, 1.56H, $J = 8.7$ Hz), 8.25 (d, 0.44H, $J = 8.8$ Hz), 8.33 (s, 0.22H), 9.05 (s, 0.78H), 9.09 (s, 0.22H).

Paso 2: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(imidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hepto-2-en-2-carboxílico:

Se adicionaron p-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxiimidazo[1,2-a]quinoxalin-2-ilmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (951 mg) y 10% Pd-C (50% húmedo, 477 mg) a una mezcla de THF (48 mL) y amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 48 mL). La mezcla fue hidrogenada a 400 kPa a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción fue filtrada y el Pd-C fue lavado con agua y n-butanol. La capa acuosa fue separada y entonces la capa orgánica fue extraída con agua. La capa acuosa combinada fue concentrada hasta 57 g y aplicada a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con agua y posteriormente con solución 5, 10, 15 y 20% acetonitrilo: agua (cada 60 mL). Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo, rendimiento 148 mg (26. 1%), P.F. 300 °C (desc).

^1H NMR (D_2O) 5.92 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.11 - 7.22 (m, 3H), 7.25 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (s, 1H), 8.03 (s, 1H) ; IR (KBr) 3413,1748, 1592,1553 cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 340,293, 237,218 nm.

Ejemplo 20

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Morfolin-3-ona

La morfolin-3-ona puede ser preparada en el método de USP 5,349,045.

Paso 2: Morfolin-3-tiona

Una mezcla de morfolin-3-ona (4.7 g) y reactivo de Lawesson (10.3 g) en THF seco (94 mL) fue calentada hasta reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y el solvente de reacción fue removido al vacío. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel y eluido con CHCl_3 -metanol (50: 1) hasta obtener un sólido amarillo. La recristalización del producto crudo a partir de hexano-acetato de etilo produjo el título (4.0 g, 72.2%) como un polvo amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.45 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.91 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz), 4.55 (s, 2H).

Paso 3: 5-Metiltio-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina

Una mezcla de morfolin-3-tiona (4.7 g) y yoduro de metilo (13 mL) en CH_2Cl_2 seco (140 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción fue filtrada y el sólido fue lavado con CH_2Cl_2 . El sólido obtenido fue disuelto con solución acuosa de K_2CO_3 al 50% (150 mL) y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (8 x 100 mL). La capa combinada de CH_2Cl_2 fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el título fue obtenido como un aceite amarillo pálido (3.6 g, 67.8%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.32 (s, 3H), 3.71 - 3.74 (m, 4H), 4.14 - 4.15 (m, 2H).

Paso 4: clorhidrato de 3-Iminomorfolina

Una mezcla de 5-metiltio-3,6-dihidro-2H-[1,4]oxazina (3.6 g) y cloruro de amonio (1.5 g) en etanol seco (136 mL) fue calentada hasta reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente.

El solvente de reacción fue removido al vacío y el título fue obtenido como un sólido café pálido (3.6 g, 97.7%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.34 (m, 2H), 3.86 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz) 4.47 (s, 2H).

Paso 5: 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehído (9) y 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-3-carbaldehído

La mezcla de 2-bromo-3-hidroxiacetaldehído (4.1 g), ácido p-toluensulfónico monohidratado (52 mg) y 2-propanol (5.2 mL) en ciclohexano (42 mL) fue azeotropada hasta que la temperatura del vapor alcanzó 80 °C. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en etanol seco (50 mL). Una mezcla de la solución en etanol seco (200 mL) de clorhidrato de 3-iminomorfolina (3.4 g) y una solución en metanol al 28% de metilato de sodio (4.8 g) fueron adicionadas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h, y posteriormente el solvente de reacción fue removido al vacío. El residuo fue disuelto en cloroformo (125 mL) y se adicionó trietilamina (3.5 mL), posteriormente la mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo por 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y posteriormente concentrada bajo presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (300 mL) y lavada con solución acuosa de K_2CO_3 al 50% (2 x 100 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel y eluido con CHCl_3 -acetona (4: 1) hasta obtener el título (sólido naranja pálido, 1.4 g, 36.3%) y el otro isómero regio. (Sólido naranja pálido, 609 mg, 16.1%).

Producto deseado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.08 - 4.15 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 9.85 (s, 1H).

Regio isómero no deseado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.06 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.40 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 4.90 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 9.72 (s, 1H).

Paso 6: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

La solución en acetonitrilo seco (66 mL) de 5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehído (1.2 g) fue adicionada a la solución en acetonitrilo seco (66 mL) de MgBr_2 (3.6 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente posteriormente la mezcla fue agitada durante 10 min. La solución en THF seco (132 mL) de p-nitrobencil(5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato (3.4 g) fue añadida y la mezcla fue enfriada hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$ posteriormente se adicionó trietilamina (2.8 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con 4-dimetilaminopiridina (100 mg) y anhídrido acético (1.5 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitada durante 18 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se adicionó una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (1 L) a la mezcla de reacción y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con agua, carbonato ácido de sodio saturado y salmuera, secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo fue obtenido como un sólido amorfo café.

Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (14 g) rápidamente con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 72 mL) a la solución en THF (72 mL) de p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 2.5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se filtró a través de un tapón de Celita y el tapón fue lavado con agua (170 mL) y n-butanol (170 mL). La capa acuosa fue separada y posteriormente la capa orgánica fue extraída con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 2 x 50 mL). La capa acuosa combinada fue concentrada hasta 90 g, se adicionó NaOH 1 mol/L hasta ajustar el pH a 7.5 y se aplicó a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (120 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y posteriormente con solución acuosa de acetonitrilo al 5%. Las fracciones activas combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a $35\text{ }^\circ\text{C}$ y liofilizadas para proporcionar el título como un sólido amorfo amarillo (756 mg, 29.1 %).

P.F. 130 °C (desc); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3.98 - 4.01 (m, 2H), 4.04 - 4.07 (m, 2H), 4.74 (AB, 2H, J = 15.3, 22.9 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 0.8 Hz), 6.55 (s, 1H), 6.95 (d, 1H, J = 0.6 Hz), 7.54 (s, 1H); IR (KBr) 3412, 1741, 1672, 1592, 1549 cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 304 nm.

Ejemplo 21

Preparación de sal sódica del ácido (6R),(6Z)-6- (5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: etil éster del ácido 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico

El compuesto del título fue preparado de la misma forma de Ranganathan y colaboradores (*Indian J. Chem.* 1991, 30 B, 169-175).

Paso 2: (5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)metanol

Se adicionó MeOH (2.73 mL) a la solución en THF (180 mL) de LiBH_4 (1.63 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y posteriormente se adicionó etil éster del ácido 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carboxílico (8.11 g) a la suspensión y se agitó por 2 h a 40 °C. La mezcla fue extinguida con HCl 1 mol/L a pH 1 y agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Se adicionó K_2CO_3 sólido a la solución hasta ajustar el pH a 8 y la mezcla fue extraída con AcOEt. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como cristales café (4.87 g, 78%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.44 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 2.54 - 2.62 (m, 2H), 2.87 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.10 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 4.63 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 5.96 (s, 1H).

Paso 3: 5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-carbaldehído

Se adicionó MnO_2 (activado) (24.4 g) a la solución en CHCl_3 (350 mL) de (5,6-dihidro-4H-pirrol[1,2-b]pirazol-2-il)metanol (4.87 g) y se sometió a

reflujo durante 1 h bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue reducido bajo presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía en columna por sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con n-hexano-AcOEt (1/1-1/2). El compuesto del título fue obtenido como un aceite amarillo (4.35 g, 91 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.63 - 2.71 (m, 2H), 2.95 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 6.52 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H).

Paso 4: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se adicionó 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol-2-carbaldehído (1.36 g) a la solución en acetonitrilo seco (148 mL) de MgBr_2 anhidro (5.52 g) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (148 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (cont. 97%) (3.97 g) fue añadida a la mezcla, enfriada hasta -20°C , y se adicionó Et_3N (4.18 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h a -20°C y se trató con anhídrido acético (1.89 mL) y DMAP (123 mg) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0°C y agitada durante 14 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida.

El residuo fue disuelto en THF (106 mL) y acetonitrilo (49 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (22.5 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 155 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue enfriada hasta 3°C y se adicionó NaOH 1 M hasta ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada bajo alto vacío a 35°C . El concentrado fue aplicado a

cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (79 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluído con H₂O-MeCN (1/0-9/1). Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (848 mg, 29%, pH 7.1).

P.F. 190 °C (desc); ¹H NMR (D₂O) δ 2.49 (m, 2H), 2.78 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 4.02 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.01 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.90 (s, 2H).

Ejemplo 22

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Tetrahidropiridin[2,1-c][1,2,3]oxadiazolona

Se agregaron HCl concentrado (1.96 mL) y NaNO₂ (2.2 g) a la solución en H₂O (21 mL) de ácido *DL*-pipecólico (3.04 g) a atmósfera de nitrógeno a 0°C y se agitó por 1 h. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para producir el ácido (2RS)-1-nitrosopiperidin-2-carboxílico crudo, como cristales amarillos pálido.

Se agregó anhídrido trifluoroacético (1.93 g) a la solución en THF (92 mL) de ácido (2RS)-1-nitrosopiperidin-2-carboxílico crudo a atmósfera de nitrógeno a 0°C, y se agitó por 5 h a 0°C y por 2 h a temperatura ambiente. La solución fue concentrada a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (1/1 – 0/1). El compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (1.10 g, 33%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.93-1.99 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.65 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 4.26 (t, 2H, J = 6.1 Hz).

Paso 2: etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-carboxílico:

Se agregó propiolato de etilo (804 mg) a la solución en o-xileno (15 mL) de tetrahidropiridin[2,1-c][1,2,3]oxadiazolona (1.04 g) a atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo por 16 h. La solución fue concentrada a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (2/1 – 1/1). El compuesto del título se obtuvo como aceite amarillo (871 mg, 65%), y el etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico se obtuvo como aceite amarillo (345 mg, 26%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.84-1.91 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 2.82 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 4.22 (t, 2H, $J = 6.2$ Hz), 4.39 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 6.53 (s, 1H).

Paso 3: (4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridin-2-il)metanol

Se agregó MeOH (0.29 mL) a la solución en THF (19 mL) de LiBH_4 (cont. 90%) (174 mg) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, luego se agregó etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridin-2-carboxílico (862 mg) a la suspensión, y se agitó por 1 h a temperatura ambiente y 1.5 h a 40°C. La mezcla fue extinguida con HCl 1 mol/L a pH 1, y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó K_2CO_3 sólido a la solución para ajustar el pH a 8, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (691 mg, 95%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.80-1.87 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 2.81-2.84 (br, 1H), 4.09 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.62 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 5.96 (s, 1H).

Paso 4: 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridin-2-carbaldehído

Se agregó MnO_2 (activado) (3.36 g) a la solución en CHCl_3 (44 mL) de (4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-*a*]piridin-2-il)metanol (673 mg) y se sometió a reflujo por 1 h a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita. El filtrado fue reducido a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la

columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (2/1 – 1/2). El compuesto del título se obtuvo como aceite amarillo pálido (510 mg, 77%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.90 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.84 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 4.23 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz), 6.52 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

Paso 5: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4,5,6,7-tetradihidropirazol[1,5-a]piridin-2-ilmetileno)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]piridin-2-carbaldehído (483 mg) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (48 mL) de MgBr₂ anhidro (1.81 g) a atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente. La solución en THF seco (48 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (cont. 97%) (1.28 g) fue agregada a la mezcla, enfriada a -20°C, y se agregó Et₃N (1.35 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C, y se trató con anhídrido acético (0.61 mL) y DMAP (40 mg) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 16 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida.

El residuo se disolvió en THF (35 mL) y acetonitrilo (6mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn (7.43 g) activado recientemente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 51 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue enfriada a 3°C y se agregó NaOH 1M para ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada a alto vacío a 35°C. El concentrado fue aplicado a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (105 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción la columna fue eluida con H₂O – MeCN (1/0 – 85/15). Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (427 mg, 41%, pH 7.7).

Pf 190°C (Desc.); ^1H NMR (D_2O) δ 1.97-1.71 (m, 2H), 1.85-1.89 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 3.97 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 5.97 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.88 (s, 1H).

Ejemplo 23

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5-metoxi-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona:

El compuesto del título se preparó de la misma forma de S.Rajappa y B.G.Advani (*Tetrahedron*. 1973, 29, 1299-1302).

Paso 2: 5-amino-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona

Una mezcla de 5-metoxi-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona (2.3 g) y cloruro de amonio (936 g) en etanol seco (32 mL) se agitó a temperatura ambiente por 1 h, y luego se sometió a reflujo por 2h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y evaporada a presión reducida. El residuo fue triturado con cloroformo a temperatura ambiente por 30 min. El precipitado fue filtrado y secado al vacío. El clorhidrato de 5-amino-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona se obtuvo como un polvo café claro (1.7 g, 66%).

Una solución de clorhidrato de 5-amino-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona (662 mg) en metanol (10 mL) se agregó a solución acuosa de carbonato de potasio al 10% a 0°C y luego se agitó por 40 min a 0°C. La mezcla fue concentrada a presión reducida. El residuo fue triturado con cloroformo (18 mL) y metanol (2 mL) a temperatura ambiente por 30 min. El precipitado fue filtrado y secado al vacío. El compuesto se obtuvo como un polvo café pálido (515 mg, cuantitativo).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.88 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 4.42 (s, 2H).

Paso 3: 7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído y 7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-3-carbaldehído

La solución de 2-bromo-3-isopropil-propenal (1.3 g) en acetonitrilo seco (60 mL) se le agregó a la solución de 5-amino-1-metil-3,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona (782 mg) en acetonitrilo seco (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 20 h, se le agregó trietilamina (0.95 mL) y luego se sometió a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y luego fue evaporada a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo (10 mL) y se lavó con solución acuosa de K_2CO_3 al 50% (10 mL). La capa acuosa se extrajo con cloroformo. La capa orgánica fue secada ($MgSO_4$) y filtrada. El filtrado fue evaporado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel y se eluyó con $CHCl_3$ – MeOH (95:5) para obtener el compuesto del título 7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído como un sólido amarillo pálido (541 mg, 49.1%) y su regio isómero 7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-3-carbaldehído (128 mg, 11.6%).

7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.17 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 9.83 (s, 1H).

7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-3-carbaldehído:

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.16 (s, 3H), 4.70 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

Paso 4: 4-nitrobencil éster de ácido (5R,6S)-6-[(acetiloxi)(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

El 7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (319 mg) se agregaron a la solución en acetonitrilo seco (32 mL) de solución de $MgBr_2$ anhidro (786 mg) a atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente. La solución en THF seco (32 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (687 mg) se

agregó a la mezcla, se enfrió a -20°C , y se agregó trietilamina (0.60 mL) en una porción. El recipiente de reacción se cubrió con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a -20°C , y se trató con 4-dimetilaminopiridina (44 mg) y anhídrido acético (0.35 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 20 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y H_2O . Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas fueron combinadas y lavadas con solución acuosa de ácido cítrico al 5% y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4). El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego fue eluido con cloroformo. El compuesto del título se obtuvo como mezcla de diastereo (sólido amorfo amarillo; 410 mg, 38%).

^1H NMR (δ , CDCl_3) 2.03 (s, 0.7 x 3H), 2.09 (s, 0.3 x 3H), 3.15 (s, 3H), 4.59–4.62 (m, 2H), 4.66 (s, 0.3 x 2H), 4.67 (s, 0.7 x 2H), 5.28 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.43 (d, 0.3 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 5.45 (d, 0.7 x 1H, $J = 13.5$ Hz), 6.07 (s, 0.3 x 1H), 6.28 (s, 0.7 x 1H), 6.32 (s, 0.7 x 1H), 6.83 (s, 0.3 x 1H), 6.86 (s, 0.3 x 1H), 7.10 (s, 0.7 x 1H), 7.44 (s, 0.3 x 1H), 7.47 (s, 0.7 x 1H), 7.60 (d, 0.7 x 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.61 (d, 0.3 x 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.24 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz).

Paso 5: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico & sal sódica de ácido (5R),(6E)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil éster de ácido (5R,6S)-6-[(acetiloxi)(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (481 mg) se disolvió en THF (6.7 mL) y acetonitrilo (3.1 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (1.92 g), y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 9.9 mL) a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo y se filtró mediante un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue enfriada a 3°C , y se le agregó NaOH 1M

para ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada a alto vacío a 35°C y fue liofilizada. El residuo fue separado mediante HPLC preparativa (Inertsil ODS-2, GL Science, Inc., 10 x 250 mm, amortiguador de fosfato 0.05 mol/L (pH 7.1): CH₃CN = 93 : 7, 4.0 mL/min). Las fracciones separadas de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico & sal sódica de ácido (5R),(6E)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico fueron enfriadas a 3°C, y se les añadió NaOH 1M para ajustar el pH a 8.0 respectivamente. Cada solución fue concentrada a alto vacío a 35°C. Cada concentrado fue aplicado a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego solución de acetonitrilo al 5% - agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C, y liofilizadas para dar el compuesto del título sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico como un sólido amorfo amarillo (125 mg, 44.4%, PF 115-117°C (Desc.)) y el compuesto sal sódica de ácido (5R),(6E)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico como un sólido amorfo amarillo (19 mg, 6.7%) respectivamente.

Compuesto sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

¹H NMR (D₂O) δ 2.99 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.30 (s, 1H).

Compuesto sal sódica de ácido (5R),(6E)-6-[(7-metil-6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

¹H NMR (D₂O) δ 2.94 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.69 (s, 1H).

Ejemplo 24

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]tiazin-2-ilmétien)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: ácido (3R)-tiomorfolin-3 carboxílico:

El compuesto del título se preparó de la misma forma de Shiraiwa y colaboradores (*Biosci. Biochem.* 1998, 62, 2382-2387).

Paso 2: 3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-2-oxa-5-tia-1-aza-7a-azonioindenida:

Se agregó NaNO_2 (3.14 g) a la solución en HCl 1mol/L (33.7 mL) de ácido (3R)-tiomorfolin-3 carboxílico (4.96 g) a atmósfera de nitrógeno a 0°C y se agitó por 0.5 h. La solución se extrajo con CHCl_3 (5 veces), y la capa orgánica se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para producir ácido (3R)-4-nitrosotiomorfolin-3-carboxílico crudo como cristales amarillo pálido.

Se agregó anhídrido trifluoroacético (7.07 g) a la solución en THF (169 mL) de ácido (3R)-4-nitrosotiomorfolin-3-carboxílico crudo a atmósfera de nitrógeno a 0°C, y se agitó por 3h a 0°C y por 17 h a temperatura ambiente. La solución se concentró a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la columna se eluyó con *n*-hexano – AcOEt (1/1 – 0/1). El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido (3.41 g, 64%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.15 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.71 (s, 2H), 4.54 (t, 2H, J = 5.5 Hz).

Paso 3: etil éster de ácido 6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]tiazin-2-carboxílico:

Se agregó propionato de etilo (2.33 g) a la solución en *o*-xileno (72 mL) de 3-oxo-3a,4,6,7-tetrahidro-3H-2-oxa-5-tia-1-aza-7a,azonioindenida (3.41 g) a

atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo por 15 h. La solución fue concentrada a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (2/1 – 1/1). El compuesto del título se obtuvo como aceite amarillo (3.13 g, 68%), y otro regio isómero no deseado etil éster de ácido 6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]tiazin-3-carboxílico se obtuvo como un aceite amarillo (556 mg, 12%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.31 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 3.04 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.81 (s, 2H), 4.32 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz), 4.40 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 6.54 (s, 1H).

Paso 4: (6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]tiazin-2-*il*)metanol

Se agregó LiBH₄ (cont. 90%) (536 mg) y MeOH (0.9 mL) a la solución en THF (59 mL) de etil éster de ácido 6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]tiazin-2-carboxílico (3.13 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó por 3 h a 40°C. La mezcla fue extinguida con HCl 1 mol/L a pH 1, y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Se agregó K₂CO₃ sólido a la solución para ajustar el pH a 8, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica fue secada (K₂CO₃) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2.51 g, cuant.).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.58 (br, 1H), 3.07 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 3.84 (s, 2H), 4.33 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 4.63 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz), 6.05 (s, 1H).

Paso 5: 6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]tiazin-2-carbaldehído

Se agregó MnO₂ (activado) (11.46 g) a la solución en CHCl₃ (135 mL) de (6,7-dihidro-4*H*-pirazol[5,1-*c*][1,4]tiazin-2-*il*)metanol (2.31 g) y se sometió a reflujo por 1 h a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita. El filtrado fue reducido a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (1/1). El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido (1.78 g, 78%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.15 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 3.90 (s, 2H), 4.48 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 6.58 (s, 1H), 9.92 (s, 1H).

Paso 6: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]tiazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]tiazin-2-carbaldehído (841 mg) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (39 mL) de MgBr₂ anhidro (1.88 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (39 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (cont. 99.7%) (1.93 g) fue agregada a la mezcla, enfriada a -20°C, y se agregó Et₃N (2.79 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a -20°C, y se trató con anhídrido acético (0.94 mL) y DMAP (61 mg) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 17 h a 0°C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida.

El residuo se disolvió en THF (83 mL) y acetonitrilo (39 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn (7.43 g) activado recientemente con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 122 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue enfriada a 3°C y se agregó NaOH 1M para ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada a alto vacío a 35°C. El concentrado fue aplicado a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (150 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción la columna fue eluida con H₂O – MeCN (1/0 – 85/15). Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (371 mg, 22%, pH 8.0).

Pf 190°C (Desc.); ¹H NMR (D₂O) δ 3.03 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 3.75 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 6.07 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.89 (s, 1H).

Ejemplo 25

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-ilmetilén)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 3-oxo-3a,4-dihidro-3H,6H-2-oxa-5-tia-1-aza-6a-azonio-3a-pentalenida:

Se agregó HCl conc. (15 ml) y NaNO₂ (16.6 g) se agregaron a la solución en H₂O (166 mL) de L-tioprolina (24.3 g) a atmósfera de nitrógeno a 0°C y se agitó por 2 h. La solución se extrajo con CH₂Cl₂, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para producir derivado nitroso de N crudo como un sólido amarillo.

Se agregó anhídrido trifluoroacético (5.0 mL) a la solución en THF (350 mL) de N-nitrosotioprolina cruda a atmósfera de nitrógeno a 0°C, y se agitó por 5h a 0°C. La solución se concentró a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna se eluyó con *n*-hexano – AcOEt (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido café pálido (4.0 g, 15.1%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.04 (t, 2H, J = 1.7 Hz), 5.40 (t, 2H, J = 1.7 Hz).

Paso 2: etil éster de ácido 4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-carboxílico:

Se agregó propiolato de etilo (3.1 mL) a la solución en o-xileno (130 mL) de 3-oxo-3a,4-dihidro-3H,6H-2-oxa-5-tia-1-aza-6a-azonio-3a-pentalenida (4.0 g) a atmósfera de nitrógeno y se sometió a reflujo por 19 h. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y fue concentrada a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (4:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (2.7 g, 49.3%), y etil éster de ácido 4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-3-carboxílico se obtuvo como cristales amarillo pálido (1.2 g, 21.7%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 4.11 (d, 2H, J = 2.1 Hz), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 5.24 (t, 2H, J = 1.6 Hz), 6.61 (s, 1H).

Paso 3: (4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-il)metanol

Se agregó LiBH_4 (cont. 90%) (459 mg) a la solución en éter (126 mL) de etil éster de ácido 4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-carboxílico (2.5 g) y MeOH (0.77 mL) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, luego se sometió a reflujo por 1.5 h. La mezcla fue extinguida con HCl 1 mol/L (25 mL), y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. La mezcla fue neutralizada con solución de carbonato ácido de sodio y separada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 x 25 mL). La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel. Luego la columna fue eluida con AcOEt. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (1.7 g, 87.9%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.95 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz), 4.07 (s, 2H), 4.62 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 5.13 (t, 1H, $J = 1.6$ Hz), 6.04 (s, 1H).

Paso 4: 4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-carbaldehído

Se agregó por gotas la solución en diclorometano seco (8 mL) de dimetilsulfóxido (2.2 mL) a la solución en diclorometano seco (110 mL) de cloruro de oxalilo (2.0 mL) a -78°C . La mezcla de reacción se agitó por 15 min a la misma temperatura. La solución de diclorometano seco (40 mL) de (4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-il)metanol (1.7 g) se agregó por gotas a la mezcla de reacción a -78°C , y se continuó con la agitación por 15 minutos adicionales. La mezcla de reacción se dejó calentar a -45°C y se agitó por 1 h. Se agregó por gotas trietilamina (11.3 mL) y se dejó calentar la mezcla de reacción a 0°C . Después de 20 min, se agregaron solución saturada de cloruro de amonio (50 mL) y agua (100 mL) y se separó. La capa acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (200 mL) y salmuera (200 mL), secadas (MgSO_4) y filtradas. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la columna fue eluida con *n*-hexano – AcOEt (1:1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (1.7 g, cuant.)

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.13 (s, 2H), 5.26 (d, 2H, $J = 1.4$ Hz), 6.59 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).

Paso 6: sal sódica de ácido(5R),(6Z)-7-oxo-6-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-ilmetil)-4-tia-1-azabíciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

La solución en acetonitrilo seco (92 mL) de 4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-carbaldehído (1.7 mg) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (92 mL) de MgBr_2 (5.0 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, luego la mezcla se agitó por 10 minutos. La solución en THF seco (184 mL) de (5R, 6S)-6-bromopenem-3-carboxilato de p-nitrobencilo (4.3 g) fue agregada y la mezcla fue enfriada a -20°C , y se agregó trietilamina (7.4 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 3 h a -20°C , y se trató con 4-dimetilamino piridina (138 mg) y anhídrido acético (2.1 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 15 h a 0°C . Se agregó la solución acuosa de ácido cítrico 1 mol/L (1000 mL) a la mezcla de reacción y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 mL). Las capas orgánicas fueron lavadas con agua, carbonato ácido de sodio saturado y samuera, secadas (MgSO_4) y filtradas. El filtrado fue concentrado a presión reducida y se obtuvo el p-nitrobencil éster de ácido (5R)-6-[acetoxi-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabíciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo como un sólido amorfo café.

Se agregó rápidamente polvo de Zn (19.3 g) activado recientemente con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 100 mL) a la solución en THF (100 mL) de p-nitrobencil éster del ácido (5R)-6-[acetoxi-(4H-5-tia-1,6a-diazapentalen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabíciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico crudo. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2.5 h a temperatura ambiente. La solución de reacción fue filtrada a través de un tapón de Celita y el tapón fue lavado con agua (200 mL) y n-butanol (200 mL). La capa acuosa fue separada y luego la orgánica fue extraída con amortiguador de fosfato 0.5 mol/L (pH 6.5, 2 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas fueron concentradas hasta 90 g, se agregó NaOH 1 mol/L para

ajustar el pH a 8.0 y fueron aplicadas a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (180 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción la columna fue eluida con agua y luego con solución acuosa de acetoniitrilo al 15%. Las fracciones activas combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (634 mg, 17.4%, pH 7.25).

Pf 150°C (Desc.); ^1H NMR (D_2O) δ 4.00 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.14 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), IR (KBr) 3381, 1752, 1683, 1600, 1558 cm^{-1} ; λ^{max} (H_2O) 292, 196 nm.

Ejemplo 26

Preparación de la sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(7H-imidazo[1,2-c]tiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Tiazolidin-3-ona

El compuesto del título se preparó en la misma forma de Marvin M. y Allen R. Harkness. (*Tetrahedron Letters*. 1994, 35, 6971-6974).

Paso 2: Tiazolidin-4-tiona

Se agregó reactivo de Lawesson (10.3 g) a la solución de tiazolidin-4-ona (14.2 g) en THF seco (690 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y evaporada a presión reducida. El residuo fue triturado con solución CHCl_3 -MeOH = 7:3 (65 mL) a temperatura ambiente por 30 min. El precipitado fue filtrado, lavado con solución de CHCl_3 :n-hexano = 7:3 (15 mL) y secado al vacío. La tiazolidin-4-tiona se obtuvo como un polvo amarillo pálido (10.7 g, 65%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.08 (s, 2H), 4.70 (s, 2H).

Paso 3: 4-metiltio-2,5-dihidro-tiazol

Yoduro de metilo (28.4 g) se agregó a la solución en ebullición de tiazolidin-4-ona (9.5 g) en cloroformo (400 mL), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1.5 h. A la mezcla de reacción se le agregó yoduro de metilo adicional (56.8 g) en 5 porciones a intervalos de 30-60 min. Después del reflujo adicional por 1 h, la mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente. Luego se agregó solución acuosa de carbonato de potasio al 10% (200 mL) y se agitó por 15 min a temperatura ambiente. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa fue extraída con CHCl_3 (100 mL x 3). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y filtradas. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y secado al vacío. Después del secado se obtuvo el compuesto del título como un aceite café (11.0 g, cuant.).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.51 (s, 3H), 3.91 (t, 2H, $J = 3.5$ Hz), 5.21 (t, 2H, $J = 3.5$ Hz).

Paso 4: Tiazolidin-4-ilideneamina

Una mezcla de 4-metiltio-2,5-dihidrotiazol (10.7 g) y cloruro de amonio (6.4 g) en etanol seco (400 mL) se sometió a reflujo por 27.5 h. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y evaporada a presión reducida. El residuo fue disuelto en cloroformo (300 mL) y solución acuosa de carbonato de potasio al 10% (200 mL), luego se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Después de separar la capa orgánica, la capa acuosa fue extraída con cloroformo (100 mL x 5). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y filtradas. El filtrado fue concentrado a presión reducida y secado al vacío para obtener la tiazolidin-4-ilidenamina cruda (5.5 g) como un sólido café que incluía subproducto, que es un derivado de extoxi y 4-metiltio-2,5-dihidrotiazol, que es el material de partida. Se determinó que la relación de estos tres compuestos era 61:34:5 respectivamente, por ^1H -NMR.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3.75 (t, 2H, $J = 2.8$ Hz), 4.97 (t, 2H, $J = 2.9$ Hz).

119
156

Paso 5: 7H-imidazo[1,2-c]tiazol-2-carbaldehído

La solución de 2-bromo-3-isopropoxipropenal (6.9 g) en acetonitrilo seco (326 mL) se agregó a la solución de tiazolidin-4-ilideneamina (3.3 g) en acetonitrilo seco (326 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 19.5 h, se agregó trietilamina (4.9 mL) y luego se sometió a reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego fue evaporada a presión reducida. El residuo fue disuelto en diclorometano (300 mL) y se lavó con solución acuosa de carbonato de potasio al 50% (20 g). Después de la filtración y separación, la capa acuosa fue extraída con diclorometano (50 mL x 4). Las capas orgánicas fueron combinadas, secadas (MgSO_4) y filtradas. El filtrado fue evaporado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, y eluido con CHCl_3 – MeOH (100:3) para obtener el 7H-imidazo[1,2-c]tiazol-2-carbaldehído crudo como un sólido café. El producto crudo fue re-cristalizado dos veces de CHCl_3 – *n*-hexano (1º: 30:5, 2º: 30:60) a 0°C para dar el aldehído requerido como cristales café pálido. (Rendimiento: 1.84 g, 15%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.09 (t, 2H, $J = 1.3$ Hz), 5.08 (t, 2H, $J = 1.2$ Hz), 7.63 (s, 1H), 9.81 (s, 1H).

Paso 6: sal sódica del ácido (5R),(6Z)-6-(7H-imidazo[1,2-c]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 7H-imidazo[1,2-c]tiazol-2-carbaldehído (841 mg) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (116 mL) de MgBr_2 anhidro (2.93 g) a una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (116 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (cont. 99.7%) (2.51 g) fue añadida a la mezcla, enfriada hasta -20 °C, y se adicionó Et_3N (2.20 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.26 mL) y DMAP (160 mg) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada durante 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, agua y salmuera. La capa

160

orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida.

El residuo fue disuelto en THF (53 mL) y acetonitrilo (25 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (15.1 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 78 mL) se agregaron a la mezcla. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue vigorosamente agitada durante 1.5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue enfriada hasta 3 °C y se adicionó NaOH 1 M para ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue aplicado a cromatografía en columna con resina Diaion HP-21 (321 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con H_2O -MeCN (1/0-9/1). Las fracciones combinadas fueron concentradas bajo alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (1.1 g, 51%, pH 7.5).

P.F. 145 °C (desc); ^1H NMR (D_2O) δ 3.85 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H).

Ejemplo 27

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-7-oxo-6-[(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)metileno]-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 1-(2-[(terc-butil(dimetil)sililo]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo:

A una solución de 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (2.17 g, 10 mmol) en acetonitrilo (10 ml), a nitrógeno, se le agregó carbonato de potasio (2.07 g, 15 mmol) y 2-bromoetoxi-t-butildimetilsilano (2.90 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a reflujo por 18 hr. Luego fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo (20 ml) y filtrada mediante Magnesol. El tapón del filtro fue eluido con 2 x 10 ml de acetato de etilo, y el filtrado combinado fue evaporado. El residuo fue disuelto en hexanos y se pasó a través de una

columna de silica gel (70 g). Después de eluir con hexanos (100 ml), la columna fue eluida con acetato de etilo. El eluyente de acetato de etilo fue evaporado para dar 3.71 g de un aceite incoloro; MS m/e 371 (M+H⁺).

Paso 2: 1-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dimetanol

A una solución de 1-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (0.74 g, 2 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) bajo nitrógeno, se le agregaron 12 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1.0 M en cloruro de metileno a 0°C. Después de agitación a 0°C por 0.5 hr, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente por 0.5 h. Luego se extinguió con 15 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio y evaporada para dar 0.44 g de un sólido blanco; pf 82-83 °C, M/S m/e 287 (MH⁺).

Paso 3: 1-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarbaldéido

A una solución agitada de 1-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dimetanol (1.18 g, 4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se le agregó óxido de N de 4-metilmorfolina (2.89 g, 24 mmol) y criba molecular 4A (4g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. y luego se trató con peruretano de tetrapropilamonio (0.15 g, 0.4 mmol). Se continuó la agitación por 2 hr. La solución de cloruro de metileno fue concentrada y diluida con éter (40 ml). La mezcla fue filtrada a través de un tapón de silica gel (40 g) y el tapón del filtro fue eluido con éter 2 x 20 ml. El eluyente combinado fue lavado con HCl 1N y salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporado para dar 0.79 g de un sólido blanco. Pf 63-64°C-, MS m/e 283 (MH⁺).

Paso 4: 4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazín-2-carbaldéido

A una solución de 1-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-1H-pirazol-3,5-dicarbaldéido (1.02 g, 6.07 mmol) en THF (30 ml) se le agregaron 6.68 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1.0 M en THF a 0°C. Después de agitación a 1 hr, la mezcla fue tratada con 10 ml de solución de

cloruro de amonio saturado, y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada a través de Magnesol, y evaporada. La goma cruda fue lavada con hexanos, secada al vacío y luego disuelta en cloruro de metileno (20 ml). A esta solución se le agregó óxido de N de 4-metilmorfolina (2.89 g, 24 mmol) y tamiz molecular 4A (6g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 10 min. y luego se trató con peruretano de tetrapropilamonio (0.11 g, 0.3 mmol). Se continuó la agitación por 2 hr. La solución de cloruro de metileno fue concentrada y diluida con acetato de etilo (40 ml). La mezcla fue filtrada a través de un tapón de silica gel (40 g) y el tapón de filtro fue eluido con acetato de etilo 2 x 20 ml. El eluyente combinado fue lavado con HCl 1N y salmuera, secado sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporado para dar 0.30 g de un sólido blanco. Pf 135-136°C-, MS m/e 167 (MH⁺).

Paso 5: (5R)-6-[(acetiloxi)(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de 4-nitrobencilo:

A una solución de MgBr₂ (0.46 g, 2.52 mmol) en acetonitrilo (13 ml) a nitrógeno se le agregó 4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-carbaldehído (0.14 g, 0.84 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Luego se agregó una solución de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.32 g, 0.84 mmol) en THF (13 ml), y la mezcla se enfrió a -20°C. Se introdujo trietilamina (0.35 ml, 2.52 mmol), y la mezcla se agitó a -20°C en la oscuridad por 4 hr. Luego se trató con anhídrido acético (0.2 ml, 2.0 mmol), y 4-N,N-dimetilaminopiridina (12 mg, 0.1 mmol), y se mantuvo a 0°C por 18 hr. La mezcla fue concentrada y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo fue lavada con ácido cítrico al 5%, solución de carbonato ácido de sodio y salmuera, y fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, y evaporada. El material crudo fue cromatografiado con silica gel (EtOAc-CH₂Cl₂/1:5) para dar 0.27 g del un sólido color hueso; pf 107-110 °C-, MS m/e 595 (MH⁺).

Paso 6: Acido (5R,6Z)-7-oxo-6-[(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)metilen]-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

A una solución de (5R)-6-[(acetiloxi)(4-oxo-6,7-dihidro-4H-pirazol[5,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato de 4-nitrobencilo (0.22 g, 0.37 mmol) en THF (15 ml), bajo nitrógeno, se le agregaron 15 ml de una solución amortiguadora de fosfato (0.5 M, pH 6.5), y 80 mg de Pd/C al 10%. La mezcla fue hidrogenada a 2.72×10^5 Pa - 3.40×10^5 Pa (40-50 psi) por 3 hr, y luego filtrada a través de Celita. El tapón del filtro fue lavado con THF, y el filtrado fue extraído con acetato de etilo. El extracto orgánico fue secado sobre sulfato de magnesio anhidro y evaporado. El residuo fue lavado con éter para dar 0.07 g de un sólido amarillo; MS m/e 320 (MH^+); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4.55-4.57 (m, 2H), 4.76-4.80 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.76 (s, 1H).

Ejemplo 28

Preparación de ácido 6-(6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piran-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piran-2-carbaldehído

Se agregó $POCl_3$ (3.83 ml, 50 mmol) por gotas a DMF enfriado con hielo (3.85 ml, 50 mmol) por 3 minutos. Se agregó DCM (20 ml) y el baño fue removido cuando el medio de reacción parecía pastosa. La reacción se mantuvo a $23^\circ C$ por 2 hr. Luego se enfrió de nuevo a $0^\circ C$. Luego se agregó 4H-piran-4-ona (5 gramos, 50 mmol) en 10 ml de DCM por gotas durante 3 min. La reacción se mantuvo a $0^\circ C$ por 2 hr. La mezcla se vertió en hielo y solución de acetato de sodio, y se extrajo con DCM (2 x 200). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y el concentrado produjo 5.0 gramos de producto. El compuesto se disolvió en DCM (200 ml), y se agregaron 6.0 gramos de 2-6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]tiopiran-2-carbaldehído-acetato de etilo en 10 ml de TEA. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró, concentró y sometió a cromatografía flash con acetato de etilo al 20 en hexano. El material recolectado se disolvió en 100 ml de THF, y se inyectó LAH (150 ml, 0.5 M en THF) y se dejó a $23^\circ C$ por 10 minutos. Luego se sometió a reflujo por 18

horas. Se enfrió rápidamente agregando agua y ocasionalmente HCl 1N para aclarar la mezcla. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado y concentrado produjo 2.3 gramos de producto. El material crudo se disolvió en DCM (300 ml) y se agregó dióxido de manganeso (15 gramos). La reacción se realizó a 23°C por 0.5 hr. Luego se agregaron 2 x 15 gramos de oxidante cada media hora después. El material fue luego filtrado a través de un tapón de celita concentrado. La cromatografía flash de columna produjo 1.206 gramos (14%) rendimiento de aceite producto.

H-NMR: δ 9.84 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.00 (t, 2H, J = 5.6Hz), 2.96 (t, 2H, J=5.6Hz); MS: 169.1 (M+H).

Paso 2: Preparación de ácido 6-(6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piran-2-Ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-s]piran-2-carbaldehído (336 mg, 2 mmol) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y luego se agregó bromuro de magnesio (516 mg, 2 mmol) a atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego se inyectó el 4-nitrobencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) en 20 ml de THF de una vez, y la mezcla fue inmediatamente enfriada a -20°C/ luego se inyectó trietilamina (1 ml) y la mezcla se agitó a -20°C por tres horas. Luego se inyectó anhídrido acético (0.4 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 18 hrs. El medio de reacción fue luego eluido con 400 ml de acetato de etilo y fue lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 491 mg (41%) de producto. Luego este producto fue disuelto en 15 ml de THF y 15 ml de solución amortiguadora de fosfato (pH = 6.5). La mezcla fue luego sometida a hidrógeno a 3.06×10^5 Pa (45 psi) por una hora con 0.5 gramos de paladio sobre carbón al 10%. Luego fue filtrada mediante un tapón de celita y fue concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a cero grados y basificada a pH = 8 con hidróxido de sodio 1N. Luego fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 2 litros de

agua, seguido de acetonitrilo al 5% en agua. El agua fue luego removida a través de concentración al vacío y se recolectaron 100 mg (38%) de producto; PF: >250°C;

H-NMR: δ 7.36 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.43 (t, 3H).

MS: 320.3 (M-H).

Ejemplo 29

Preparación de ácido 6-(6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]tiopiran-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-s]tiopiran-2-carbaldehído

Se agregó POCl_3 (4.02 ml, 43 mmol) por gotas a DMF enfriado con hielo (3.34 ml, 43 mmol) por 3 minutos. Se agregó DCM (20 ml) y el baño fue removido cuando el medio de reacción parecía pastoso. La reacción se mantuvo a 23°C por 2 hr. Luego se enfrió de nuevo a 0°C. Luego se agregó tetrahidro-tiopiran-4-ona (5 gramos, 43 mmol) en 10 ml de DCM por gotas durante 3 min. La reacción se mantuvo a 0°C por 2 hr. Se diluyó DCM (250 ml) y luego con 200 ml de solución acuosa de acetato de sodio enfriada con hielo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio. El filtrado del agente de secado, el concentrado y la cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 10% en hexano produjo 1.3 gramos (8 mmol) de producto. El compuesto se disolvió en DCM (100 ml), y se agregaron 1.2 ml (11 mmol) de 2-mercapto-acetato de etilo y 1 ml de TEA. La mezcla se sometió a reflujo por 18 horas. Luego se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado, concentrado y la cromatografía flash con acetato de etilo al 20 en hexano produjo 1.1 gramos (11% rendimiento) de producto.

H-NMR: δ 6.68 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.04 (t, 2H, J = 7.6Hz), 2.91 (t, 2H, J=7.6Hz); MS (EI): 185.99 (M+).

Los 1.1 gramos (4.8 mmol) de etil éster de ácido 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-s]tiopiran-2-carboxílico disolvió en 100 ml de THF, y se inyectó LAH (40 ml, 0.5 M en DMG) y la reacción se dejó a 23°C por 10 minutos. Luego se

sometió a reflujo por 18 horas. Se enfrió rápidamente agregando agua (10 ml). La capa orgánica se decantó y el remanente se lavó con 20 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. El filtrado, concentrado y la cromatografía flash de columna con acetato de etilo del 10-20% produjo 940 mg de producto crudo. Este material crudo se disolvió en DCM (40 ml) y se agregó dióxido de manganeso (2 gramos). La reacción se realizó a 23°C por 0.5 hr. El material fue luego filtrado a través de un tapón de celita concentrado. La cromatografía flash de columna produjo 320 mg (36%) de producto.

H-NMR: δ 9.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.15 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.95 (t, 2H, J = 7.2 Hz); MS (EI): 228.02 (M⁺).

Paso 2: Preparación de ácido 6-(6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]tiopiran-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-s]tiopiran-2-carbaldehído (320 mg, 1.72 mmol) se disolvió en 17 ml de acetonitrilo y luego se agregó eterato de bromuro de magnesio (450 mg, 1.74 mmol) a atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego se inyectó el 4-nitrobencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (660 mg, 1.72 mmol) en 17 ml de THF de una vez, y la mezcla fue inmediatamente enfriada a -20°C/ luego se inyectó trietilamina (1 ml) y la mezcla se agitó a -20°C por tres horas. Luego se inyectó anhídrido acético (0.4 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 18 hrs. El medio de reacción fue luego eluido con 400 ml de acetato de etilo y fue lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 491 mg (44%) de producto. Luego este producto fue disuelto en 20 ml de THF y 20 ml de solución amortiguadora de fosfato (pH = 6.5). La mezcla fue luego sometida a hidrógeno a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por una hora y media con 0.5 gramos de paladio sobre carbón al 10%. Luego fue filtrada mediante un tapón de celita y fue concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a cero grados y basificada a pH = 8 con hidróxido de sodio 1N. Luego fue purificada mediante HPLC

de fase reversa usando 2 litros de agua, seguido de acetonitrilo al 5% en agua. El agua fue luego removida a través de concentración al vacío y se recolectaron 21 mg (8.6%) de producto;

PF: >250°C;

H-NMR: δ 7.34 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 2.50 (s, 2H). MS: 338.0 (M+H).

Ejemplo 30

Preparación de ácido 6-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tien[3,2-c]piridin-2-il)metileno]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tien[3,2-c]piridin-2-il)-metanol

El dietil éster del ácido 6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2,5-dicarboxílico (46 gramos, 163 mmol) se disolvió en 200 ml de THF. La solución se inyectó con 300 ml de LAH (1M, THF) a 23°C. Luego se agitó a 23°C por 18 horas. La reacción se enfrió rápidamente con 10 ml de agua y se secó directamente sobre sulfato de sodio. El filtrado y concentrado produjo 29.3 gramos (160 mmol, 98%) de producto crudo.

H-NMR: δ 8.55 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.86 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.73 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.38 (s, 3H). MS: 184.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tien[3,2-c]piridin-2-carbaldehído

DMSO (1.7 ml, 24 mmol) en 5 ml de CH₂Cl₂ se enfrió a -50 – 60°C. Luego se agregó cloruro de oxalilo (1 ml, 11 mmol) en 20 ml de DMC durante 5 minutos a 50°C. La mezcla se mantuvo a -50°C por 5 minutos y luego se añadió 1.67 gramos (9 mmol) de (5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tien[3,2-c]piridin-2-il)-metanol en 20 ml de DCM a 50°C, y la mezcla se agitó por otros 15 minutos a 50°C. Entonces se agregó trietilamina (7 ml) a -50°C y después de 5 minutos el baño fue removido y la mezcla se dejó calentar naturalmente a 23°C. Se lavó con 100 ml de agua y se extrajo con 100 ml de acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio. Se filtró. La concentración y cromatografía flash de columna usando metanol 0-15% en acetato de etilo produjo 736 mg (45% rendimiento) de producto.

H-NMR: δ 9.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.00 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.91 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.51 (s, 3H). MS: 182.1 (M+H).

Paso 3: Preparación de ácido 6-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tien[3,2-c]piridin-2-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El etil éster de ácido 2-formil-6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piridin-5-carboxílico (724 mg, 4 mmol) se disolvió en 40 ml de acetonitrilo y luego se agregó eterato de bromuro de magnesio (1.2 gramos, 4.65 mmol) a atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego se inyectó 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.54 gramos, 4 mmol) en 40 ml de THF de una vez, y la mezcla se enfrió inmediatamente a -20°C. Se inyectó luego trietilamina y la mezcla se agitó a -20°C por 3 horas. Luego se inyectó anhídrido acético (0.66 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 48 hrs. El medio de reacción fue luego diluido con 500 ml de acetato de etilo y fue lavado con 50 ml de ácido cítrico al 5%, 50 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 50 ml de salmuera. Se usaron otros 300 ml de acetato de etilo para lavar cada solución acuosa. Las capas orgánicas fueron luego secadas sobre sulfato de sodio. Filtradas, concentradas, y la cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 1.56 gramos (64% rendimiento) de producto. Luego este producto fue disuelto en 20 ml de THF y 20 ml de solución amortiguadora de fosfato (pH = 6.5). La mezcla fue luego sometida a hidrógeno a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por dos horas con 0.5 gramos de paladio sobre carbón al 10%. Luego fue filtrada mediante un tapón de celita y fue concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a cero grados y basificada a pH = 8 con hidróxido de sodio 1N. Luego fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 2 litros de agua, seguido de acetonitrilo al 5% en agua. El agua fue luego removida a través de concentración al vacío y se recolectaron 112 mg (13%) de producto;

129
165
PF: >250°C;

H-NMR: δ 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). MS: 335.0 (M+H).

Ejemplo 31

Preparación de etil éster de ácido 2-(2-carboxi-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-6-ildenometil)-(6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piridin-5-carboxílico

El etil éster de ácido 2-formil-6,7-dihidro-4H-tien[3,2-c]piridin-2-carboxílico (480 mg, 2 mmol) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y luego se agregó eterato de bromuro de magnesio (516 mg, 2 mmol) a atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego se inyectó el 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (770 mg, 2 mmol) en 20 ml de THF de una vez, y la mezcla fue inmediatamente enfriada a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.4 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 48 hrs. El medio de reacción fue luego eluido con 200 ml de acetato de etilo y fue lavado secuencialmente con 50 ml de ácido cítrico al 5%, 50 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 50 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de sodio. El filtrado, concentrado y la cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 690 mg (50% rendimiento) de producto. Una fracción de este producto (456 mg, 0.69 mmol) fue disuelto luego en 15 ml de THF y 15 ml de amortiguador de fosfato acuoso (pH = 6.5). La mezcla fue luego sometida a hidrógeno a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por una dos horas con 0.5 gramos de paladio sobre carbón al 10%. Luego fue filtrada mediante un tapón de celita y fue concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a cero grados y basificada a pH = 8 con hidróxido de sodio 1N. Luego fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 2 litros de agua, seguido de acetonitrilo al 5% en agua. El agua fue luego removida a través de concentración al vacío y se recolectaron 18 mg (5%) de producto;

PF: >250°C;

180

130
167

H-NMR: δ 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.08 (cuarteto, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.68 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.20 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$); MS: 393.0 (M+H).

Ejemplo 32

Preparación de ácido 7-oxo-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-ilmetileno)-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-carbaldehído:

Se disolvió tiocaprolactama (6.45 gramos, 50 mmol) en 400 ml de CH_2Cl_2 y luego se añadió yoduro de metilo (16 ml, 5eq). La mezcla se agitó bajo nitrógeno por 18 hrs. Luego se trató con 100 ml de carbonato de potasio (50%, ac.). La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración se obtuvieron 7.3 gramos. Este material se disolvió en 300 ml de etanol y se añadieron 2.83 gramos de cloruro de amonio. La mezcla se sometió a reflujo por 1 hr. Luego el solvente fue removido al vacío. A la mitad del material se le agregaron 200 ml de etanol y luego se siguió con la adición de 1.32 gramos (25 mmol) de metóxido de sodio y 4.8 gramos (25 mmol) de 2-bromo-3-isopropoxi-propenal, y la mezcla se agitó a 23°C por 2 hrs. Luego el solvente fue removido y se adicionaron 200 ml de cloroformo junto con 10 ml de trietil amina. La mezcla se sometió a reflujo por 2 hrs y luego se enfrió a 23°C . El medio de reacción se dividió entre 300 ml de DCM y 2 x 150 de carbonato de potasio (50%). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y concentración se obtuvieron 2.1 gramos de producto en aceite.

H-NMR: δ 9.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.96 (2m, H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); MS: 164.9 (M+H).

Paso 2: Preparación de ácido 7-oxo-6-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-ilmetileno)-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-a]azepin-2-carbaldehído (1.312 gramos, 8 mmol) se disolvió en 80 ml de acetonitrilo y luego se agregó eterato de

171

bromuro de magnesio (2.94 gramos, 8 mmol) a atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego se inyectó 4-nitro-bencil éster de ácido bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.155 gramos, 3 mmol) en 60 ml de THF de una vez, y la mezcla se enfrió inmediatamente a -20°C. Se inyectó luego trietilamina (4 ml) y se agitó a -20°C por 4 hrs. Luego se inyectó a la mezcla anhídrido acético (1 ml) y la mezcla se agitó a 0°C por 20 hrs. El medio de reacción fue luego diluido con 500 ml de acetato de etilo y fue lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de sodio. La filtración, concentración, y la cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 800 mg de producto. Luego este producto fue disuelto en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso (pH = 6.5). La mezcla fue luego sometida a hidrógeno a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por 1 hr con 0.5 gramos de paladio sobre carbón al 10%. Luego fue filtrada mediante un tapón de celita y fue concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a cero grados y basificada a pH = 8 con hidróxido de sodio 1N. Luego fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 2 litros de agua, seguido de acetonitrilo al 5% en agua. El agua fue luego removida a través de concentración al vacío y se recolectaron 131 mg (31%) de producto;

PF: >250°C;

H-NMR: δ 7.78 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.54 (m, 2H). MS: 318.2 (M+H).

Ejemplo 33

Preparación de sal sódica de ácido (5R), (6Z)-6-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de etil éster de ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico

Se agregaron sucesivamente Et₃N (6.27 mL), PhCHO (4.92 mL) a la solución en EtOH (81 mL) de clorhidrato de etil éster de ácido 5,6,7,8-

tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (9.47 mg) a temperatura ambiente y se agitó por 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se agregó NaBH_3CN (2.97 g) a la mezcla de reacción y se agitó por 19 h. La mezcla se filtró mediante un tapón de celita y se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con K_2CO_3 ac. al 50%. La capa orgánica fue secada (K_2CO_3) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con CHCl_3 – acetona (1/0 ~ 9/1) y CHCl_3 – MeOH (19/1 ~ 9/1). El compuesto del título se obtuvo como cristales amarillo pálido (4.16 g, 36%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1.36 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.87 (t, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.71 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.34 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.51 (s, 1H).

Paso 2: 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído:

Se agregó solución 1.01 M de DIBAL en tolueno (1 mL + 0.2 mL + 0.3 mL) a la solución en CH_2Cl_2 seco (5 mL) de etil éster de ácido 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carboxílico (283 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a -78°C , y se agitó por 1.5 h. La mezcla fue extinguida con HCl 1M (5 mL). La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con K_2CO_3 ac., al 50% y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada fue secada (K_2CO_3) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego la columna fue eluida con CHCl_3 – acetona (9/1 ~ 4/1) y CHCl_3 – MeOH (19/1). El compuesto del título se obtuvo como cristales incoloros (148 mg, 61%).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.90 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 3.74 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 4.06 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 7.28 ~ 7.35 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

Paso 3: 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros):

Se adicionó 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbaldehído (139 mg) a la solución en acetonitrilo seco (8.7 mL) de MgBr_2 anhidro (235 mg) bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente.

Se adicionó la solución en THF seco (8.7 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (223 mg) a la mezcla, se enfrió hasta -20 °C, y se añadió Et₃N (0.24 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 4.5 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (0.11 mL) y DMAP (7 mg) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada por 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con una solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, posteriormente la columna fue eluída con *n*-hexano – AcOEt (3/1 ~ 1/1). El compuesto del título se obtuvo como una mezcla de dos diastereoisómeros. (80/20, sólido amorfo púrpura, 233 mg, 61%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.99 (s, 0.8x3H), 2.23 (s, 0.2x3H), 2.83 ~ 2.89 (m, 2H), 3.68 (d, 2H, *J* = 4.9 Hz), 3.71 (s, 2H), 3.94 ~ 4.13 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, *J* = 13.6 Hz), 5.41 (d, 0.2x1 H, *J* = 13.6 Hz), 5.45 (d, 0.8x1 H, *J* = 13.6 Hz), 6.05 (s, 0.2x1H), 6.28 (s, 0.8x1H), 6.31 (s, 0.8x1H), 6.790 (s, 0.2x1H), 6.793 (s, 0.2x1H), 7.01 (s, 0.8x1H), 7.27 ~ 7.36 (m, 5H), 7.42 (s, 0.2x1H), 7.46 (s, 0.8x1H), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz).

Paso 4: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-ilmetil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

Se disolvió 4- nitrobencil éster del ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi(7-bencil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.27 g) en THF (55 mL) y acetonitrilo (25 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn recientemente activado (5.08 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 80 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celita. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa se enfrió hasta 3 °C, y se añadió NaOH 1 M para ajustar el pH a 8.0. La mezcla fue concentrada bajo alto vacío a 35 °C. El concentrado fue

134
171

aplicado a cromatografía de columna con resina Diaion HP-21 (79 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluída con H₂O - MeCN (1/0 ~ 4/1). Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35 °C y liofilizadas para proporcionar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (390 mg, 49%, pH 7.7). PF 180 °C (desc); ¹H NMR (D₂O) δ 2.84 ~ 2.95 (m, 2H), 3.61 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 3.67 (s, 2H), 3.96 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 6.43 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.28 ~ 7.37 (m, 6H).

Ejemplo 34

Preparación del ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([5-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 2-formil [6-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina:

A una solución agitada de 2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-5(4H)-piridina (1.05 g, 5.2 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó clorhidrato de cloruro de 3-picolilo (0.852 g, 5.2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 24 hrs y se enfrió rápidamente con agua. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Fue filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de SiO₂, eluyendo con etilacetato. Semisólido amarillo pálido. Rendimiento: 800 mg, 59%; M+H 259.

Paso 2: 4-Nitrobencil-6-[(acetiloxi)[5(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

Fueron añadidos el 2-formil [5-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (516 mg, 2.0 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (772 mg, 2.0 mmol) sucesivamente a la

solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro : $\text{O}(\text{Et})_2$ (390 mg, 1.5 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta $-20\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y agitada por 15 h a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con acetato de etilo: hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 700 mg, 51%; $\text{M}+\text{H}$ 685 y 687.

Paso 3: ácido (5R,6Z)-6-([5-(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobenci-6-[(acetiloxi)[5(piridin-3-ilmetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (686 mg, 1.0 mmol) en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta $3\text{ }^\circ\text{C}$, y se adicionó NaOH 0.1 M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a $35\text{ }^\circ\text{C}$ para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 litros) y posteriormente con 10% CAN: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y

filtrado. Secado. Rendimiento: 50 mg, 12%; como cristales amarillos; PF. 134-136 °C ; (M+H) 412.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2.8 (m, 2H), 2.92 (bm, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 6.3 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.54 (s, 1H).

Ejemplo 35

Preparación del ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-[(5-(piridin-3-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 2-formil [6-(piridin-3-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina:

A una solución agitada de 2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-5(4H)-piridina (606 mg, 3.0 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (531 mg, 3.0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 24 hrs y se enfrió rápidamente con agua. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Fue filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de SiO₂, eluyendo con etilacetato. Semisólido amarillo pálido. Rendimiento: 600 mg, 73%; M+H 273.

Paso 2: 4-Nitrobenci-6-[(acetiloxi)[5(piridin-3-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

Fueron añadidos la 2-formil [5-(piridin-3-ilcarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (400 mg, 1.4 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (772 mg, 2.0 mmol) sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro : O(Et)₂ (619 mg, 2.4 mmol) a una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20 °C, se añadió Et₃N (2.0 mL) en una porción. El

recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada por 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con acetato de etilo: hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 300 mg, 30%; pf 71°C; M+H 701.

Paso 3: sal sódica de ácido (5R,6Z)-6-((5-(piridin-3-ilcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobenci-6-((acetiloxi)[5(piridin-3-ilcarbonyl)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (800 mg, 1.14 mmol) en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se adicionó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g) con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada hasta 3 °C, y se adicionó NaOH 0.1 M para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35 °C para proporcionar un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía en columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 litros) y posteriormente con 10% CAN: agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona y filtrado. Secado. Rendimiento: 50 mg, 12%; como cristales amarillos; PF. 195 °C ; (M+H) 426.

Ejemplo 36

Preparación del ácido (5R,6Z)-7-oxo-6-([5-(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il])metilen)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 2-formil [6-(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina:

A una solución agitada de 2-(formil)-6,7-dihidrotieno[3,2-c]-5(4H)-piridina (0.41 mg, 2 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó cloruro de fenil acetilo (0.35 mg, 2.2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10 ml, exceso) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 24 hrs y se enfrió rápidamente con agua. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo; se lavó bien con agua y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Fue filtrada y concentrada. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de SiO₂, eluyendo con etilacetato. Sólido blanco. Rendimiento: 510 mg, 89%; M+H 286.

Paso 2: 4-Nitrobencil-6-[(acetiloxi)[5(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il])metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato:

Fueron añadidos la 2-formil [5-(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridina (340 mg, 1.2 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitrobencil éster del ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (390 mg, 1.0 mmol) sucesivamente a la solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr₂ anhidro : O(Et)₂ (310 mg, 1.2 mmol) a una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento hasta -20 °C, se añadió Et₃N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 h a -20 °C y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada hasta 0 °C y agitada por 15 h a 0 °C. La mezcla fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue

concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, posteriormente la columna fue eluida con acetato de etilo: hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida y la mezcla de diastereoisómeros fue tomada para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; Rendimiento: 360 mg, 50%; M+H 713.

Paso 3: ácido (5R,6Z)-6-[(5-(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metileno-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Se disolvió 4-nitrobenci-6-[(acetiloxi)[5(fenilacetil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-il)]metil-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (300 mg, 0.4 mmol) en THF (50 mL) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). Este se hidrogenó a 2.72×10^5 Pa (40 psi) de presión, en presencia de Pd/C 10% (80 mg) por 2 horas. Al final, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada.

El sólido amarillo separado se disolvió en acetato de etilo y se lavó bien con agua. La capa orgánica fue secada y concentrada. El sólido amarillo separado fue triturado con dietil éter y fue filtrado. El sólido amarillo fue lavado bien con dietil éter y se encontró que era compuesto puro al 95%. Rendimiento: 160 mg, 91%; sólido amarillo; pf 166-169°C; (M+H) 439.

Ejemplo 37

Preparación de Ácido (5R,6Z)-6-[(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo

El 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo se preparó según el procedimiento indicado en el Ejemplo 1, (Paso 1). Partiendo de 6-metil-2-amino benzotiazol (3.2 g, 20 mol) y bromopiruvato de etilo (4.0 gr, 20.4 mmol), 30 g (57% rendimiento) de 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo fueron aislados como un sólido café. (M+H) 261.

Paso 2: 2-formil-7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol

A una solución agitada de 7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol-2-carboxilato de etilo (4.0 g, 15.38 mmol) en THF seco a -78°C se le agregó DIBAL (1M, solución en tolueno) (16 ml, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y lentamente se elevó la temperatura a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos y se extinguió con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y se lavó bien con agua. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 anhidro; se filtró y concentró. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de SiO_2 eluyendo con cloroformo; metanol (20:1). Sólido café; (M+H) 217; rendimiento: 800 mg (24%).

Paso 3: 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno carboxilato:

El 2-formil-7-metilimidazo[2,1-b]-benzotiazol (432 mg, 2.0 mmol) y la solución en THF seco (20 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-carboxílico (772 mg, 2 mmol) fueron agregados sucesivamente la una solución en acetonitrilo seco (15 mL) de MgBr_2 anhidro: $\text{O}(\text{Et})_2$ (566 mg, 2.0 mmol) a una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después de enfriamiento a -20°C , se agregó Et_3N (2.0 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (1.04 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó por 15 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego la columna fue eluida con acetato de etilo:hexano (1:1). Las fracciones recolectadas fueron concentradas a presión reducida, y la mezcla de diastereoisómeros se tomó para el siguiente paso. Sólido amorfo amarillo pálido; rendimiento: 400 mg, 31%; M+H 645.

Paso 4: ácido (6R),(6Z)-6-[(7-metilimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (350 mg, 0.54 mmol) se disolvió en THF (20 mL) y acetonitrilo (10 mL). Se agregó rápidamente polvo de Zn activado recientemente (5.2 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5, 28 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada, enfriada a 3°C, y se le agregó NaOH 0.1N para ajustar el pH a 8.5. El filtrado fue lavado con acetato de etilo, y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada a alto vacío a 35°C para producir un precipitado amarillo. El producto fue purificado mediante cromatografía de columna de fase reversa con resina HP-21. Inicialmente fue eluido con agua desionizada (2 L), y posteriormente con acetonitrilo 10%:agua. Las fracciones que contenían el producto fueron recolectadas y concentradas a presión reducida a temperatura ambiente. El sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 110 mg, 55%; como cristales amarillos; pf 178°C (Desc.); (M+H+Na) 392.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Paso 4: ácido (6R),(6Z)-6-[(7-metilimidazo[1,2-b][1,3]benzotiazol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico
(Procedimiento B):

El 4-nitrobencil-6-[(acetiloxi)(7-metilimidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxilato (350 mg, 0.54 mmol) se disolvió en THF (40 mL) y amortiguador de fosfato de pH 6.5 (40 ml), y se hidrogenó sobre Pd/C (10%, 200 mg) a una presión de 2.72 x 10⁵ Pa (40 psi) por 3 horas a temperatura ambiente. Al final, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un tapón de celita y fue lavada con acetonitrilo. La mezcla de reacción fue concentrada hasta 40 ml y enfriada a 0°C, y el pH fue ajustado a 8.5 adicionando NaOH 1N. El producto fue

cargado directamente sobre cromatografía de columna de fase reversa con resina HP21. Inicialmente la columna fue eluida con agua desionizada (2 L) y posteriormente con acetonitrilo 10%: agua. Las fracciones fueron concentradas y el sólido amarillo fue lavado con acetona, filtrado y secado. Rendimiento: 110 mg, 55% como sólido amarillo.

Ejemplo 38

Preparación de sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraza-ciclopenta[a]inden-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamina

La solución al 12.7% de HCl en etanol (5.35 mL) y Pd-C al 10% (50% húmedo) (2.5 g) fueron agregados a la mezcla de [1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamina (2.5 g) en etanol (72 mL). La mezcla de reacción fue hidrogenada a 400 KPa de H₂ por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con solución de carbonato de potasio saturada, y fue extraída con cloroformo. La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y concentrada a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (2.31 g, 90%).
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.88-1.94 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 2.77 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.95 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 4.09 (brs, 2H).

Paso 2: etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico:

Se agregó bromopiruvato de etilo (10.23 g) a la mezcla de 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-2-ilamina (5.8 g) en 1,2-dimetoxietano (320 mL). La mezcla de reacción se agitó por 5 horas a temperatura ambiente y se concentró hasta 100 mL a presión reducida. El precipitado fue obtenido mediante una adición de éter de dietilo (200 mL), seguido de filtración. El precipitado fue disuelto en etanol (175 mL) y se agitó por 20 horas a 110°C en un tubo revestido. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y concentrada a presión reducida. El residuo fue tratado con

solución saturada de carbonato de potasio, y extraído con cloroformo. La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4) y concentrada a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía de columna de sílica gel, luego se eluyó con acetato de etilo – metanol (1/1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (7.56 g, 77%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.42 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.14-2.25 (m, 4H), 3.11 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.37 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 4.41 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 7.57 (s, 1H).

Paso 3: 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbaldehído:

Hidruro de diisobutilamonio 1.01 M en tolueno (1.06 mL) se agregó por gotas a la solución de etil éster de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carboxílico (100 mg) en THF seco (5 mL) a -78°C a atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a -78°C y se trató con etanol (1 mL ca.). La mezcla fue calentada a 0°C y se agitó por 1 h a 0°C . La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se trató con 0.5 mL de solución saturada de cloruro de amonio, y fue sonicada por 5 minutos ca. (hasta que se depositó un suficiente precipitado). La mezcla fue secada (Na_2SO_4) y filtrada a través de un tapón de Celita. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue cristalizado de diclorometano y éter de dietilo para dar el compuesto del título (47.4 mg, 58%). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.16-2.27 (m, 4H), 3.14 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz), 4.39 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 7.53 (s, 1H), 10.01 (s, 1H).

Paso 4: 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-yl]metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[a]inden-2-carbaldehído (2.97 g) se agregó a la solución en acetonitrilo seco (110 mL) de MgBr_2 anhidro (4.45 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (110 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (2.97 g) se agregó a la mezcla de reacción, se enfrió a -20°C , y se agregó trietilamina

(6.45 mL) en una porción. El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. Después que la mezcla se agitó por 1.2 h a -20°C , se agregó anhídrido acético (2.9 mL) en una porción. La mezcla de reacción fue calentada a 0°C y se agitó por 16.5 h a 0°C . La mezcla fue diluida con acetato de etilo, y lavada con H_2O y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada as través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo se aplicó a cromatografía de columna de sílica gel, eluida con acetato de etilo – *n*-hexano (3/1), y luego con acetato de etilo – metanol (5/1). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo amarillo (651.6 mg, 13%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10-2.24 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 3.04-3.07 (m, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 5.43 (d, 1H, $J = 13.7$ Hz), 6.19 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 2H).

Paso 5: sal sódica de ácido (5R),(6Z)-6-(4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-((RS)-acetoxi-[4,5,6,7-tetrahidro-1,3a,3b,8-tetraaza-ciclopenta[*a*]inden-2-il]metil)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (643.6 mg) se disolvió en THF (9 mL) y acetonitrilo (4.2 mL). Se agregó polvo de Zn activado recientemente (2.57 g), con amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 13.2 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada a 9°C , y se le agregó solución acuosa de NaOH 1M para ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción se mezcló con acetato de etilo, y se filtró a través de un tapón de Celita. El tapón fue lavado con agua. La capa acuosa fue concentrada hasta 20 mL a alto vacío a 35°C . El concentrado se aplicó a cromatografía de columna con resina Diaion HP-21 (60 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego con acetonitrilo 2.5-10%:agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (68 mg, 18%, pH 7.4). Pf 175°C (Desc.); ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 1.85-2.03 (m, 4H), 2.85-2.99

(m, 2H), 4.07-4.14 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.28 (s, 1H).

Ejemplo 39

Preparación de ácido (5R,6E)-6-[(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenczo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)metilen]-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 8-(hidroximetil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona;

Hidruro de aluminio y litio (11 mL, 11 mmol) se agregó lentamente a la solución de metil éster de ácido 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carboxílico (1.346 g, 5 mmol) en THF a N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora y 45 minutos, y luego se extinguió con HCl 2N hasta que el valor de pH alcanza 2-3. Todo el THF fue removido por evaporación rotatoria, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo cinco veces, la capa orgánica fue secada con sulfato de sodio y fue filtrada y concentrada. Se obtuvo el compuesto deseado (sólido blanco) con 46% de rendimiento.

Paso 2: Preparación de 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído:

La 8-(hidroximetil)dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-11(10H)-ona (0.241 g, 1 mmol) en acetonitrilo se agregó a los tamices moleculares (1 g) a N₂ y temperatura ambiente, luego también se agregó a la mezcla de reacción óxido de N de 4-metilmorfolina (0.175 g, 1.5 mmol). Después de agitar la mezcla por 10 minutos, se adicionó permutenato de tetrapropilamonio (0.0176 g, 0.05 mmol), y la reacción continuó por t.l.c. hasta terminación. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se sometió rápidamente a través de una columna de sílica gel pequeña. Todo el acetato de etilo que contenía el material deseado fue recolectado, la capa orgánica se extrajo con HCl 1N y también se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se obtuvo el compuesto deseado (sólido blanco) con 83% rendimiento.

Paso 3: Preparación de 10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído:

Se agregó carbonato de potasio anhidro (0.207 g, 1.5 mmol) y bromuro de bencilo (0.205 g, 1.2 mmol) a una solución de 11-oxo-10,11-dihidrodibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído (0.240 g, 1 mmol) en acetonitrilo a N₂ a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 4 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de magnesol, y se concentró. Se purificó con columna de silica gel y acetato de etilo al 50% en hexano. El compuesto deseado se obtuvo (aceite amarillo claro) con rendimiento al 63%.

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[aceotxi-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-ii)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-carbaldehído (0.250 g, 0.759 mmol) en acetonitrilo se agregó a bromuro de potasio (0.419 g, 2.28 mmol) a N₂ a temperatura ambiente. La solución en THF seco de 4-nitrobencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.292 g, 0.758 mmol) fue luego agregado a la mezcla. Después de 15 minutos la mezcla de reacción fue enfriada a -20°C, y se agregó trietilamina (0.317 mL, 2.27 mmol). El frasco de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. Después de 4 horas a -20°C, se trató con anhídrido acético (0.358 mL, 3.795 mmol) y DMAP (0.00927 g, 0.0759 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se colocó en un refrigerador durante la noche. La solución de reacción fue concentrada y se disolvió con acetato de etilo, y se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 5%, NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se filtró y concentró. Se purificó con columna de silica gel y acetato de etilo/CH₂Cl₂ 1:15. Se obtuvo el compuesto deseado (aceite amarillo claro) con 41% de rendimiento.

Paso 5: Preparación de sal sódica de ácido 6-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidrobenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)metileno-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico:

Una solución de amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.5) se agregó a una solución de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[aceoxi-(10-bencil-11-oxo-10,11-dihidro-dibenzo[b,f][1,4]oxazepin-8-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.210 g, 0.273 mmol) en THF, seguido de Pd/C al 10% (0.0546 g). La mezcla de reacción fue luego hidrogenada a 2.72×10^5 Pa (40 psi) por tres horas. Se filtró a través de un tapón de celita y el THF se removió mediante evaporación rotatoria; la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se filtró y concentró. El NaHCO_3 se disolvió con una cantidad mínima de agua distal y se agregó a la mezcla de reacción junto con una pequeña cantidad de acetato de etilo hasta que el valor de pH alcanzó el 7-8; el acetato de etilo fue evaporado. Se purificó con columna de fase reversa (MCI Gel CHP20P) con diferentes cantidades de acetonitrilo (0%-20%) en agua. El acetonitrilo y el agua fueron removidos mediante evaporación rotatoria, y el compuesto fue liofilizado. Se obtuvo el material deseado (sólido amarillo) con rendimiento del 24%. P_f 179°C. ^1H NMR (DMSO) δ 1.755-1.825 (s, 1H), 2.497-2.506 (d, 2H), 5.243-5.434 (m, 2H), 6.516-6.770 (m, 1H), 7.039-7.792 (m, 11H).

Ejemplo 40

Preparación de ácido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 4-etoxi-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina

(SM: Ross, L.O.; Goodman, L.; Baker, B. R. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 3108)

5.1 gramos de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 200 ml de xileno y 30 ml de etanol absoluto. Luego se agregaron 6.8 gramos de etóxido de sodio, y la mezcla de reacción se

sometió a reflujo por 3 horas. Luego el solvente fue removido al vacío, y se agregaron 100 ml de agua al residuo. La torta se filtró y lavó con agua (50 ml). El sólido se sometió a vacío adicional para secarlo durante varias horas. El producto deseado pesó 5.3 gramos (98% rendimiento). Pf: 133.8 ~ 134.9 °C. H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.23 (s, NH₂), 4.28 (cuarteto, 2H, J = 6.9 Hz), 2.6 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.27 (t, CH₃, J= 6.9 Hz); MS: 180.0 (M+H).

Paso 2: Preparación de etil éster de ácido 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico

5.2 gramos (29 mmol) de 4-etoxi-6,7-dihidro-5-H-ciclopentapirimidin-2-ilamina se disolvieron en 100 ml de THF seco. Luego se agregó bromopiruvato (5.4 ml) por gotas durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 23°C por una hora. Esta fue luego filtrada y lavada con éter para dar 8.7 gramos de sólido. Este sólido fue luego disuelto en 50 ml de etanol y se sometió a reflujo por dos horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se dividió entre 350 ml de cloroformo y 200 ml de carbonato ácido de sodio saturado. La capa orgánica fue separada y secada sobre sulfato de magnesio. El filtrado del agente de secado y la concentración produjo 6.5 gramos de producto.

PF: 168.6 ~168.7 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 4.50 (cuarteto, 2H, J = 7.2 Hz), 4.40 (cuarteto, 2H, J=7.2 HZ), 3.11 (t, 2H, J=9.6 Hz), 2.88 (t, 2H, J=9.6 Hz), 2.88 (m, 2H), 1.43 (t, 2H, J=7.2 Hz); MS: 276.2 (M+H).

Paso 3: Preparación de 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído

1.925 gramos de etil éster de ácido 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carboxílico se disolvieron en 40 ml de diclorometano, y luego se enfrió a -78°C. Luego se agregó DIBAL (1M, 21ml, 3 eq.) en cinco minutos. El medio de reacción fue luego extinguido con 2 ml de etanol, y se dividió entre 350 ml de diclorometano y 100 ml de hidróxido de sodio 1N. La capa acuosa fue lavada con otros 150 ml de cloroformo, y la capa orgánica combinada fue secada sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró para

dar el correspondiente alcohol. El alcohol es luego disuelto en 150 ml de diclorometano, y luego se agregaron 10 gramos de dióxido de manganeso. La mezcla se agitó a 23°C por dos horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de un tapón de celita, y fue filtrada para dar 1.1 gramos (68%) del aldehído deseado.

PF: 237.2 ~237.3 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H, CHO), 8.39 (s, 1H), 4.46 (cuarteto, 2H, J = 7.2 Hz), 3.2 (m, 2H, CH₂), 2.85 (m, 2H, CH₂), 2.24 (m, 2H, CH₂), 1.38 (t, 3H, CH₃, J= 7.2 Hz); MS: 232.1 (M+H).

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Una solución en 30 ml de acetonitrilo de 5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-carbaldehído (693 mg, 3 mmol) se agregó a 1.03 gramos de eterato de bromuro de magnesio. La mezcla se agitó a 23°C por media hora. Luego, una solución en 30 ml de THF seco de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.155 gramos, 1 eq.) se inyectó por un minuto, y la mezcla de reacción fue luego enfriada a -20°C. Luego se inyectó trietilamina (0.7 ml, eq.), y la mezcla de reacción se agitó por cinco horas a -20°C. Luego se inyectó anhídrido acético (0.377 ml, eq.), y la mezcla de reacción se dejó a cero grados por 18 horas. El medio de reacción fue luego diluido con 400 ml de acetato de etilo y lavado con 100 ml de ácido cítrico al 5%, 100 ml de carbonato ácido de sodio saturado, y 100 ml de salmuera. La capa orgánica fue luego secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. La cromatografía flash de columna usando acetato de etilo al 20% en hexano produjo 1.1 gramos de producto.

PF: 118.7 ~119.1 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 2H, J=11Hz), 7.63 (m, 2H), 7.41 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.08 (d, 1H, J=11Hz), 6.47 (s, 1H), 5.55 (4H, CH₂), 4.54 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.41 (t, J=9.6Hz); MS: 660.1 (M+H).

Paso 5: Preparación de ácido 6-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(5-etoxi-7,8-dihidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indacen-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.03 gramos, 1.565 mmol) se suspendió en 20 ml de THF y 20 ml de amortiguador de fosfato acuoso de pH=6.5. Luego la mezcla se sometió a hidrógeno de 3.06×10^5 Pa (45 psi) por dos horas. Luego fue filtrada a través de un tapón de celita y concentrada al vacío para remover la mayoría del THF. Luego la solución fue enfriada a zero grados y se basificó a pH =8 con hidróxido de sodio 1N. Luego, esta fue purificada mediante HPLC de fase reversa usando 1 litro de agua, seguido de acetonitrilo 5% ~ 25% y agua. Luego el agua fue removida mediante concentración al vacío, y se recolectaron 100 mg de producto.

PF: >250 °C.

H-NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.43 (t, 3H); MS: 383.2 (M+H).

Ejemplo 41

Preparación de sal sódica de ácido (5R, 6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoaxzepin-2-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato

Se agregó bromuro de 2-fluorobencilo (2.0 ml, 16.58 mmol) a una mezcla de 3,5-pirazoldicarboxilato de dietilo (3.01 g, 14.18 mmol), Cs_2CO_3 (5.57 g, 17.1 mmol), y acetonitrilo (140 ml) a N_2 . Se calentó a 60°C por dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución de reacción fue filtrada y concentrada. Se agregó agua (~200 mL) al residuo resultante y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo se obtuvo en rendimiento cuantitativo (aceite amarillo claro).

Paso 2: Preparación de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-metanodiol

Una solución de DIBAL-H 1M en THF (90 ml, 90 mmol) se agregó a una solución de 1-(2-fluorobencil)-1H-pirazol-3,5-dicarboxilato de dietilo (4.80 g, 14.99 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) a 0°C a N₂. Después de dos horas se extinguió con NH₄Cl(ac), y se formó una suspensión. Se filtró y extrajo con EtOAc, y se lavó con salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, y se filtraron y concentraron. Se purificaron con columna de silica gel y MeOH al 5% con CH₂Cl₂. Se obtuvieron 3.4 gramos del compuesto diol (aceite claro) al 96% de rendimiento.

Paso 3: Preparación de 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído

El compuesto diol (3.83 g, 16.21 mmol) en HMPA (24 ml) se agregó a una suspensión de NaH (60%, 1.34 g, 33.5 mmol) en tolueno (330 ml) a N₂. Se calentó rápidamente a 95°C por tres horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente con agua y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron lavados con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio y se filtraron y concentraron. Se purificaron con columna de silica gel y MeOH al 2 % en CH₂Cl₂. Se obtuvo el 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetanol (sólido blanco). Rendimiento: 0.71 g, 20%.

El 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-ilmetanol (0.71 g, 3.28 mmol), óxido de N de 4-metilmorfolin (1/198 g, 10.23 mmol), tamices moleculares (polvo, 4 angstroms) (3.32 g), y acetonitrilo (0.07 M) se colocaron juntos a N₂. Se agregó tetrapropilamoniopermutenato (0.113 g, 0.322 mmol) y después de tres horas la solución de reacción fue filtrada a través de celita y se concentró. Se purificó con columna de silica gel y EtOAc/hexano 1:1. Se obtuvo el 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído (sólido blanco). Rendimiento: 0.31 g, 44%.

Paso 4: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido 6-[acetoxi-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-8-il)-metil-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoxazepin-2-carbaldehído (0.19 g, 0.887 mmol) en acetonitrilo (14 ml) se agregó a MgBr_2 (0.49 g, 2.66 mmol) a N_2 . Después de 25 minutos se agregó 4-nitro-bencil éster de ácido 6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (0.342 g, 0.888 mmol) en THF (14 ml). Después de 15 minutos la reacción fue enfriada a -20°C . Diez minutos después se agregó Et_3N (3 eq.) y la reacción se colocó en la oscuridad. Después de 6.5 horas se agregaron Ac_2O (0.42 ml, 4.45 mmol) y DMAP (0.011 g, 0.0900 mmol). Se calentó a 0°C y se colocó en un congelador durante la noche. La solución de reacción fue concentrada y el residuo resultante se extrajo en EtOAc. Se lavó con ácido cítrico (ac.) al 5% y NaHCO_3 saturado. Se lavó adicionalmente con agua y salmuera. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio y fueron filtrados y concentrados. Se purificaron con láminas prep de silica gel y EtOAc/Hexano 1:2. Se obtuvo el producto de condensación (goma/sólido amarillo). Rendimiento: 0.31 g, 54% rendimiento.

Paso 5: sal sódica de ácido (5R, 6E&Z)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoaxzepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 6: Una solución de amortiguador de fosfato 0.5M (pH 6.5) (18 mL) se agregó a una solución del producto de condensación (5) (0.300 g, 0.468 mmol) en THF (18 mL). Se agregó el Pd sobre Carbón (0.102 g), y la mezcla de reacción fue hidrogenada a $2.72 \times 10^5 \text{ Pa}$ (40 psi) por dos horas. Se filtró a través de celita y el THF se removió por evaporación rotatoria. Se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio, filtrados y concentrados. Se disolvió NaHCO_3 (0.08 g, 0.952 mmol) en una cantidad mínima de agua, y se agregó a los orgánicos concentrados con una pequeña cantidad de EtOAc. Se filtró y el EtOAc se removió mediante evaporación rotatoria. Se purificó con columna de fase reversa (Gel MCI CHP20P) y diferentes cantidades de acetonitrilo (0% a 15%) en agua. Se removió el acetonitrilo y la mayoría del agua de las fracciones recolectadas fue evaporada rotatoriamente. El resto se liofilizó para obtener 41 mg de sal sódica de ácido (5R,6E)-7-oxo-6-(4H,10H-pirazol[5,1-c][1,4]benzoaxzepin-2-ilmetilen)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (6) (sólido amarillo) en un rendimiento del 22%. La HPLC encontró una pureza del 77% y la

relación de isómero E/Z es 3:2. $^1\text{H-NMR}$ (δ , DMSO-d_6) 5.366 (m, 4H), 5.649 (m, 4H), 6.326 (t, 2H), 6.444 (s, 2H), 6.551 (s, 2H), 6.640 (s, 2H), 6.810 (s, 2H), 6.974 (m, 2H), 7.249 (m, 2H), 7.355 (m, 2H). m/z (M+H) 390.0.

Ejemplo 42

Sal sódica de ácido (5R), (6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetilen)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Paso 1: Preparación de 5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-carbaldehído

La solución de 2-bromo-3-isopropoxi-propenal (4.97 g) en acetonitrilo seco (3 mL) se agregó a la mezcla de 3-amino-1H-isoindol (3.4 g) en acetonitrilo seco (100 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3.25 h a temperatura ambiente. Luego se agregó trietilemina (3.6 mL) a la mezcla, y se calentó a reflujo por 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con carbonato ácido de potasio al 20%. Después de la filtración a través de un tapón de celita, la capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de silica gel, luego se eluyó con acetato de etilo – hexano (3/1 ~ 4/1). El compuesto crudo fue cristalizado de acetato de etilo y *n*-hexano para dar el compuesto del título (1.04 g, 22%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.01 (s, 2H), 7.28-7.52 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 9.92 (s, 1H).

Paso 2: Preparación de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

Se agregó 5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-carbaldehído (736.8 mg) a la solución en acetonitrilo seco (50 mL) de MgBr_2 anhidro (1.8 g) a atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución en THF seco (50 mL) de 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-1-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.55 g) se agregó a la mezcla de reacción, se enfrió a -20°C , y se agregó trietilamina (1.34 mL) en una porción. El recipiente de reacción se cubrió con una hoja para excluir la luz.

La mezcla se agitó por 2 h a -20°C , y se trató con anhídrido acético (0.76 mL) en una porción. La mezcla de reacción se calentó a 0°C , y se agitó por 18 h a 0°C . La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con H_2O , carbonato ácido de sodio saturado, y salmuera. La capa orgánica fue secada (MgSO_4) y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado a presión reducida. El residuo fue aplicado a cromatografía de columna de sílica gel, luego eluido con acetato de etilo:hexano (2/3 ~1/1). El compuesto del título se obtuvo como mezcla de dos diastereos (5/1, un sólido amorfo amarillo, 1.8 g, 73%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.02 (s, 0.84 x 3H), 2.27 (s, 0.16 x 3H), 4.89-4.94 (m, 2H), 5.29 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 5.47 (d, 1H, $J = 13.6$ Hz), 6.18 (s, 0.16 x 1H), 6.40 (s, 0.84 x 1H), 6.42 (s, 0.84 x 1H), 6.94 (d, 0.16 x 1H, $J = 0.9$ Hz), 7.18 (d, 0.16 x 1H, $J = 0.7$ Hz), 7.35-7.48 (m, 3H), 7.51 (s, 0.84 x 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.23-8.27 (m, 2H).

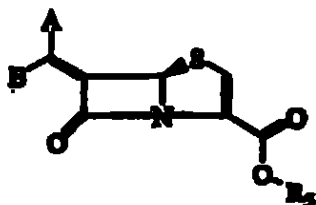
Paso 3: Sal sódica de ácido (5R). (6Z)-6-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-ilmetil)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico

El 4-nitro-bencil éster de ácido (5R,6RS)-6-[(RS)-acetoxi-(5H-imidazo[2,1-a]isoindol-2-il)-metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico (1.5 g) se disolvió en THF (21 mL) y acetonitrilo (9.8 mL). Se agregó a la mezcla de reacción polvo de Zn activado recientemente (6 g) y amortiguador de fosfato 0.5 M (pH 6.4, 30.8 mL). El recipiente de reacción fue cubierto con una hoja para excluir la luz. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada a 9°C , y se le agregó solución acuosa de NaOH 1M para ajustar el pH a 7.5. La solución de reacción fue mezclada con acetato de etilo y filtrada a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado con agua y la capa acuosa fue separada. La capa acuosa fue concentrada hasta 25 ml a alto vacío a 35°C . El concentrado se aplicó a cromatografía de columna de resina Diaion HP-21 (100 mL, Mitsubishi Kasei Co., Ltd.). Después de la adsorción, la columna fue eluida con agua y luego con acetonitrilo 5-15% - agua. Las fracciones combinadas fueron concentradas a alto vacío a 35°C y fueron liofilizadas para dar el compuesto del título como un sólido amorfo amarillo (527 mg, 58%). PF 170°C (Desc.);

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 4.62 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.22-7.31 (m, 4H), 7.52 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz).

REIVINDICACIONES:

1. Un proceso para la preparación de compuestos de formula I



en donde:

alguno de A y B denota hidrógeno y el otro es un arilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo bicíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquenilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , alquinilo opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 , heteroarilo saturado o parcialmente saturado opcionalmente sustituido con uno o dos R_2 ; y en donde cualquiera de dichas mitades heteroarilo que contienen un átomo de anillo NH, pueden estar opcionalmente sustituidas sobre dicho nitrógeno por R_1 ;

R_5 es H, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, CHR_3OCO alquilo C1-C6 o una sal de este;

R_1 es H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclos saturados mono o bicíclicos, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido con la condición que ningún enlace doble ni el enlace triple esté presente en el átomo de carbono que está directamente enlazado a N; perfluoroalquilo opcionalmente sustituido, arilo o alquilo opcionalmente sustituido $-S(O)_p$, en donde p es 2, $-C=O$ heteroarilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ arilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ alquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-C=O$ heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, alquiloC1-C6 arilo opcionalmente sustituido,

alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, heteroarilo alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, arilalquioxialquilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-arilo opcionalmente sustituido, -alquilo-O-alquilo-heteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, alquilairloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, ariloxicarbonilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi carbonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquenilo C2-C6 opcionalmente sustituido, alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, ciano, $\text{N-R}_6\text{R}_7$, alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido, hidroxí; arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, COOR_6 , alquil ariloxialquilaminas opcionalmente sustituidas, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, alqueniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquiniloxi C3-C6 opcionalmente sustituido, alquilamino-C1-C6 alcóxiC1-C6, alquilendioxi, ariloxi-alquiloC1-C6 amina opcionalmente sustituida, perfluoroalquiloC1-C6, S(O)_q -alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, S(O)_q -arilo opcionalmente sustituido, en donde q es 0, 1 o 2, CONR_6R_7 , guanidino o guanidino cíclico, alquilC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, alquilC1-C6heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo-alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heterociclos saturados mono o bicíclicos opcionalmente sustituidos, arilalquenilo de 8 a 16 átomos de carbono opcionalmente sustituido, $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, arilalquioxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxiarilo opcionalmente sustituido, ariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, heteroariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 ariloxiarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 alquilariloxiheteroarilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, alquilariloxialquilamina opcionalmente sustituida;

R_3 es hidrógeno, alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos tales como N- R_1 , O, S=(O) $_n$ n=0-2;

dicho proceso comprende:

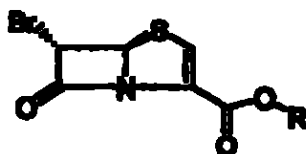
(c) condensación de un aldehído sustituido apropiadamente 17

$A'-CHO$

17

en donde A' es A como se define anteriormente cuando B es hidrógeno, o B, como se define anteriormente, cuando A es hidrógeno)

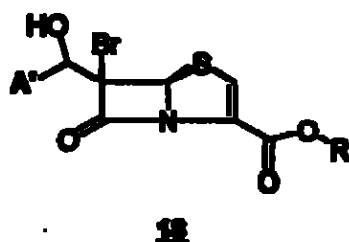
con derivado de 6-bromo-penem de estructura 16



16

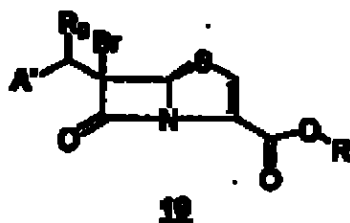
en donde R es p-nitrobencilo,

en presencia de un ácido de Lewis o una base débil, a baja temperatura para formar un producto de aldol intermediario 18



en donde A' y R son como se definió anteriormente;

(d) reacción del intermediario **18** con cloruro ácido o anhídrido de formula: $(R_8)Cl$ o $(R_8)_2O$, o con tetrahalometano de formula: $C(X_1)_4$, y trifenil fosfina, en donde R_8 es alquiloSO₂, ariloSO₂, alquilCO o arilCO; X_1 es Br, I o Cl; para formar el compuesto intermediario **19**



en donde R_8 es X_1 o OR_8 , en donde R_8 , X_1 , A' y R son como se definió anteriormente; y

(c) convertir el compuesto intermediario **19** al compuesto de formula **I** deseado, en donde R_5 es hidrógeno, mediante un proceso de eliminación reductiva; y si se desea, convertirlo a una sal farmacéuticamente aceptable o un a un éster, en donde R_5 es alquilo C1-C6, cicloalquilo C5-C6 o CHR_3OCO alquiloC1-C6.

2. Un proceso según la reivindicación 1, en donde el ácido de Lewis es haluro de magnesio anhidro.

3. Un proceso según la reivindicación 2, en donde el ácido de Lewis es $MgBr_2$ anhidro.

4. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la base débil es trietilamina, DMAP o diisopropiletilamina.

5. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la baja temperatura es de aproximadamente -20°C a aproximadamente -40°C .
6. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto intermediario 19 es un acetato, triflato o un tosilato.
7. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el compuesto intermediario 19 no es aislado.
8. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el paso (c) se realiza a temperatura media.
9. Un proceso según la reivindicación 8, en donde la temperatura media es de aproximadamente 20°C a 35°C .
10. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el proceso de eliminación reductiva se realiza usando zin activado y un amortiguador de fosfato a un pH de aproximadamente 6.5 a 8.0, o por hidrogenación sobre un catalizador.
11. Un proceso según la reivindicación 10, en donde el catalizador es paladio sobre carbón.
12. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde A o B es un grupo heterociclo tricíclico fusionado.
13. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde A o B es un grupo heterociclo bicíclico fusionado.
14. Un proceso según la reivindicación 13, en donde el grupo heterociclo bicíclico fusionado tiene la formula estructural



en donde Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1 , Z_2 o Z_3 es carbono y está enlazado el resto de la molécula como se muestra en la formula I.

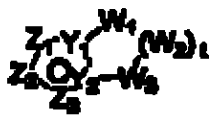
W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, $N-R_1$, $C=O$; con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

$t=1$ a 4.

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 1; y

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alguno de R_4 es OH, alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

15. Un proceso según la reivindicación 13, en donde el grupo heterociclo bicíclico fusionado tiene la formula estructural



16-B

en donde

Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_3 es carbono y está enlazado el resto de la molécula;

W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, $N-R_1$;

$t=1$ a 4.

Y_1 y Y_2 son independientemente N o C; con la condición que si la porción de anillo aromático de grupo heteroarilo bicíclico es imidazol, la porción de anillo no aromática no puede contener un S adyacente al carbono del puente de la molécula;

R_1 y R_2 son como se definió en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, alguno de R_4 es OH, alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, COOR_6 , $\text{-NR}_6\text{R}_7$, $\text{-CONR}_6\text{R}_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=\text{O}$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $\text{S}=\text{(O)}_n$ (en donde $n=0$ a 2), N- R_1 ; y

R_6 y R_7 son independientemente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, alquiloC1-C6 heteroarilo opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7 pueden estar juntos para formar un sistema de anillo saturado de 3-7 miembros, que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O o S.

16. Un proceso según la reivindicación 13, en donde el grupo heteroarilo bicíclico fusionado es



16-C

en donde

Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 o N, siempre y cuando alguno de Z_1 - Z_4 es carbono y está enlazado el resto de la molécula.

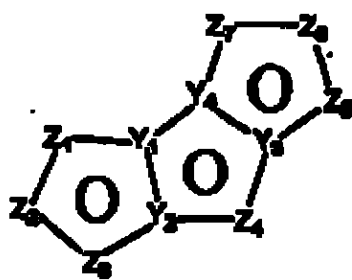
W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O o N- R_1 ; con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

$t=1$ a 4.

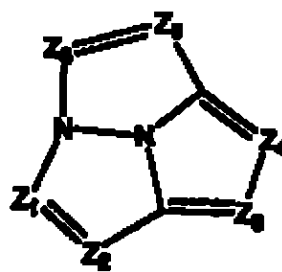
Y_1 y Y_2 son independientemente C o N;

R_1 , R_2 , R_4 , R_6 y R_7 son como se definió en la reivindicación 13.

17. El proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado tiene la fórmula



1-A



1-B

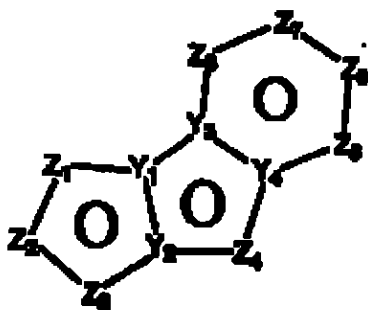
En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , y Z_7 , son seleccionados independientemente de CR_2 , N, O, S o N- R_1 , siempre y cuando, alguno de Z_1 - Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

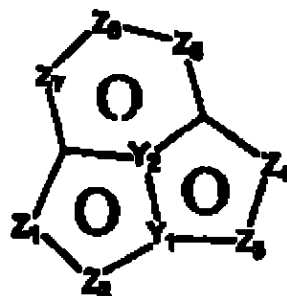
y Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

18. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

2-A



2-B



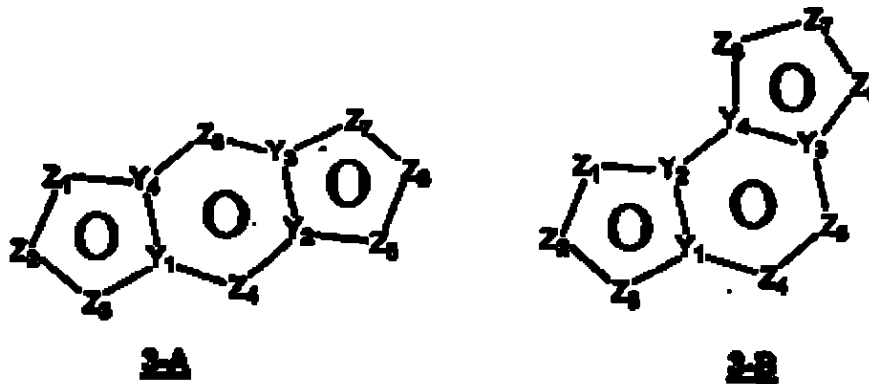
En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 y Z_8 son independientemente CR_2 , N, O, S o N- R_1 , siempre y cuando, alguno de Z_1 - Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

y Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

19. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

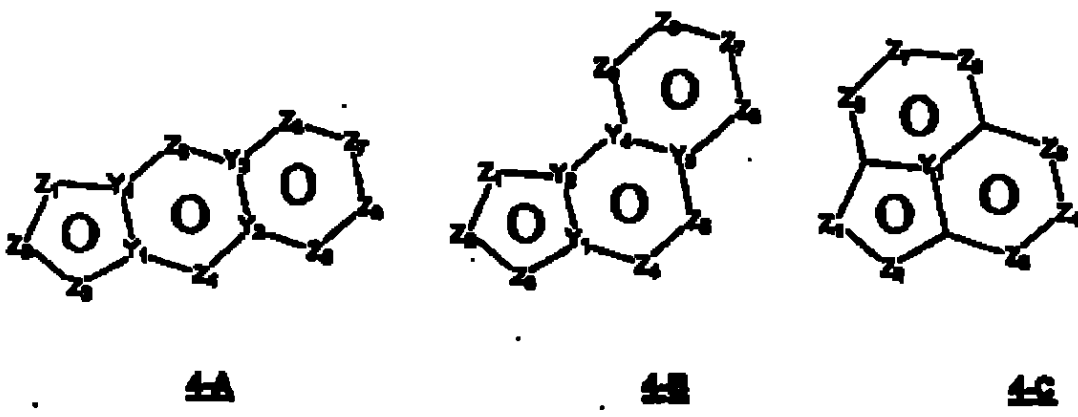
164
20



En donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;
y Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

20. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

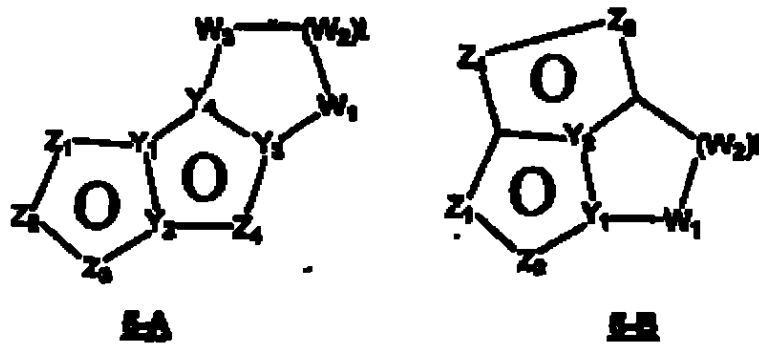


En donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1; y
 Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N.

21. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

205



En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

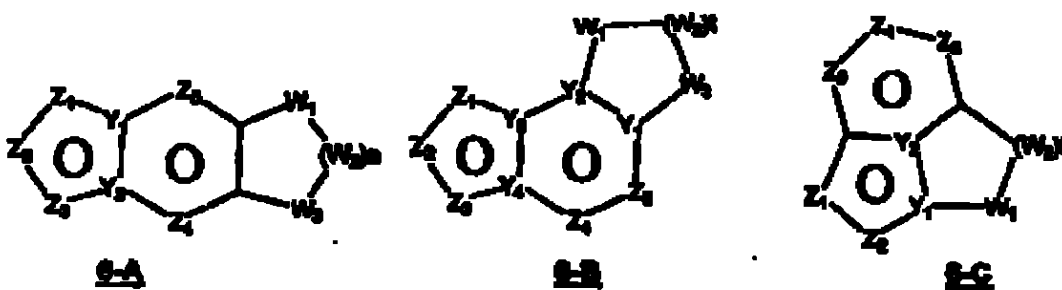
Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 pueden ser independientemente C o N;

W_1 , W_2 y W_3 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$; y $t = 1$ a 3.

22. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



En donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida.

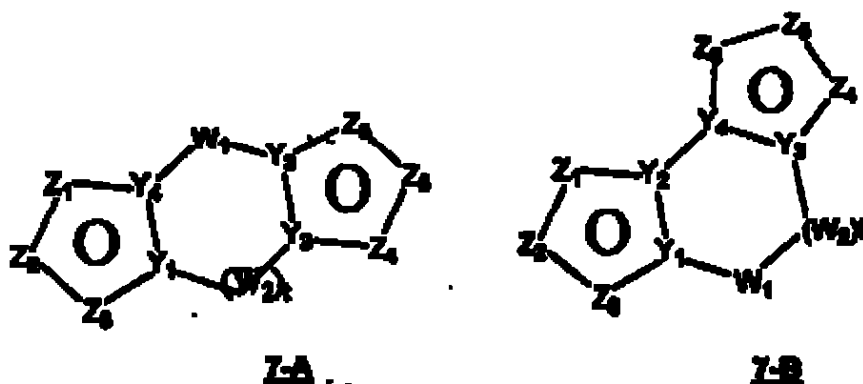
Y_1 y Y_2 son independientemente C o N ;

W_1, W_2 y W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$; y $t = 1$ a 3 .

23. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



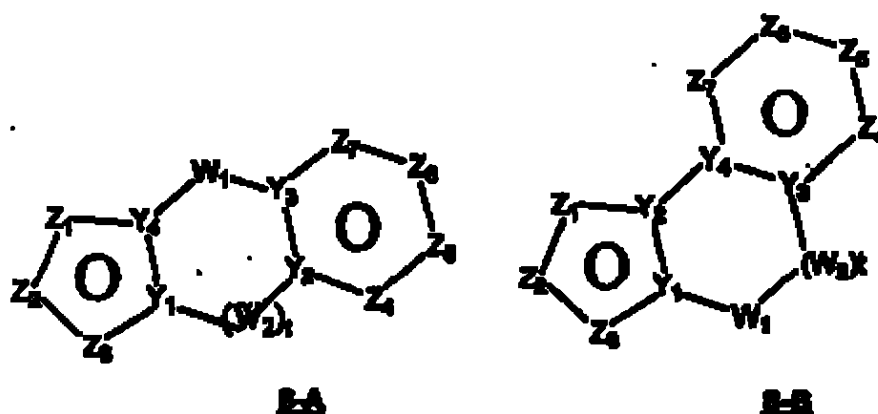
En donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N ;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$; y $t = 1$ a 3.

24. El proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 y Z_7 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_7 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N;

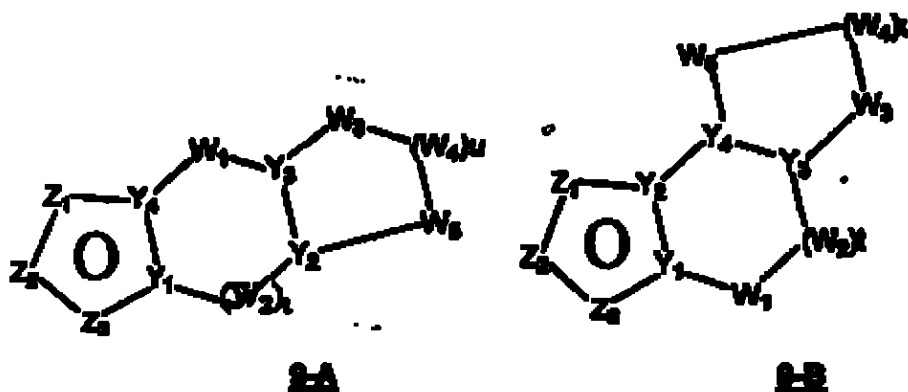
W_1 y W_2 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

y $t = 1$ a 3 .

25. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



En donde Z_1 , Z_2 y Z_3 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1 - Z_3 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 y Y_4 son independientemente C o N;

Y_2 y Y_3 son independientemente CH o N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$, con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

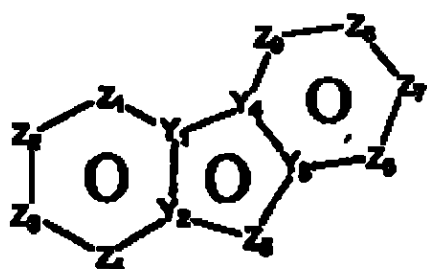
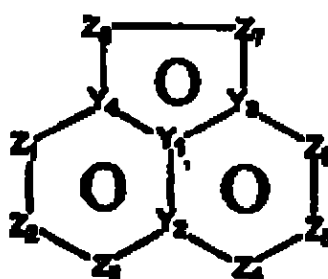
R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;

$t = 0$ a 2 ; y

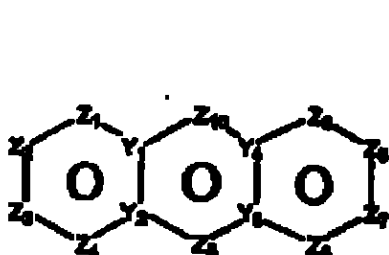
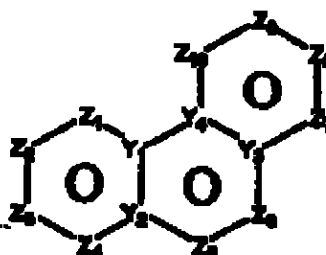
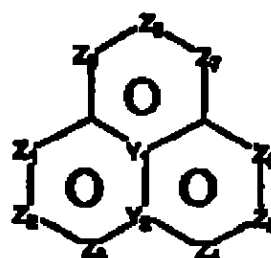
$u = 1$ a 3 .

26. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

**10-A****10-B**

En donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8$ y Z_9 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_9 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida; R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1; y Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

27. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es

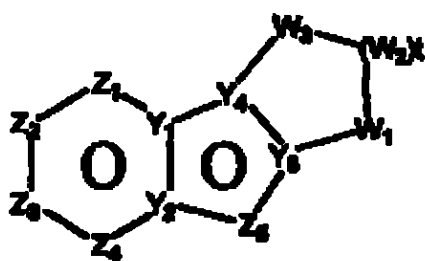
**11-A****11-B****11-C**

En donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7, Z_8, Z_9$ y Z_{10} son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_{10} es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

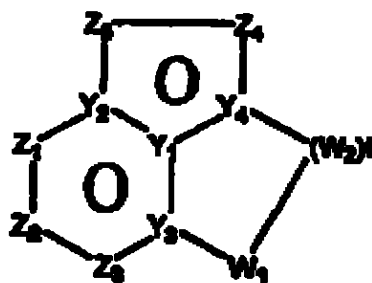
R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1; y

Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N.

28. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



12-A



12-B

En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son independientemente CR_2 , N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1 - Z_5 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

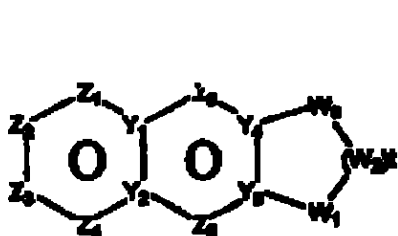
Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N;

W_1 , W_2 , W_3 , son independientemente CR_4R_4 , O, $N-R_1$ o $S=(O)_r$ ($r=0-2$), con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

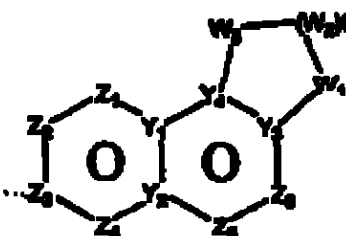
R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, $S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;
y $t = 1-4$.

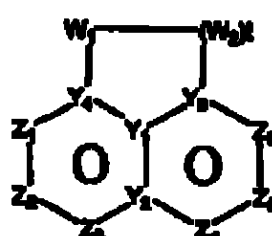
29. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



13-A



13-B



13-C

En donde Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5 y Z_6 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_6 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

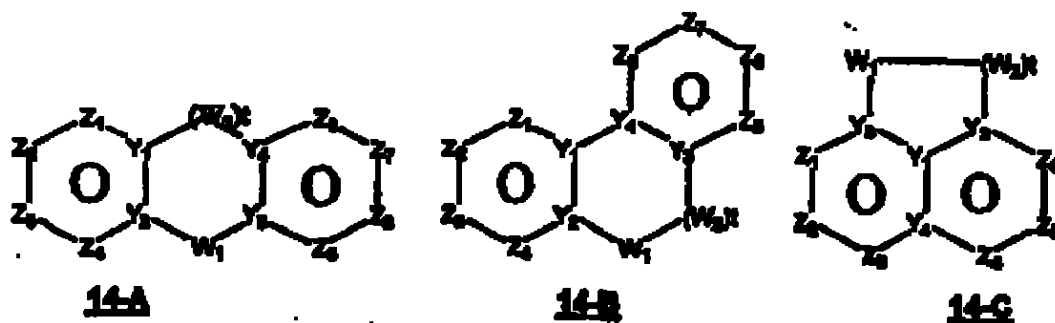
Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N ;

W_1, W_2 y W_3 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$ con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H , alquilo $C1-C6$ opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxi $C1-C6$, $-S$ -alquilo $C1-C6$, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos $=O$ o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de $N, O, S=(O)_n$ (en donde $n=0$ a 2), $N-R_1$;
y $t = 1$ a 3 .

30. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



En donde $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ y Z_8 son independientemente CR_2, N, O, S o $N-R_1$, siempre y cuando, alguno de Z_1-Z_8 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

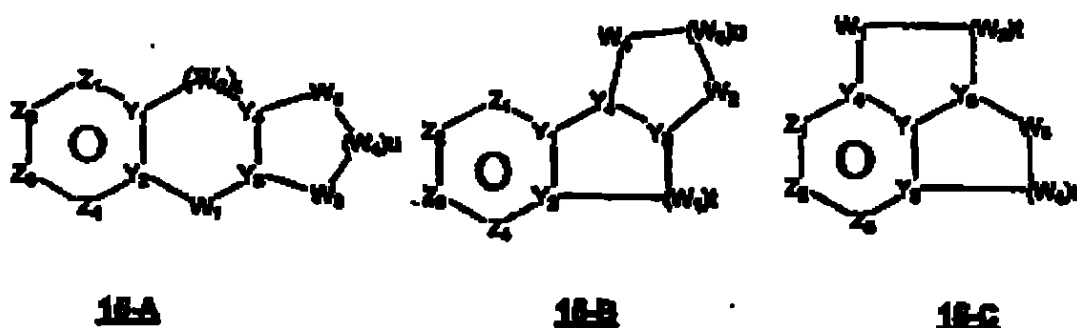
Y_1, Y_2, Y_3 y Y_4 son independientemente C o N ;

W_1 y W_2 son independientemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r=0-2$), O o $N-R_1$ con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace $S-S, S-O$ o $O-O$ para formar un anillo saturado;

R_1, R_2, R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, S=(O) n (en donde $n=0$ a 2), N- R_1 ; y $t = 1$ a 2.

31. Un proceso según la reivindicación 12, en donde el grupo heteroarilo tricíclico fusionado es



En donde Z_1 , Z_2 , Z_3 y Z_4 son independientemente CR_2 , N, O, S o N- R_1 , siempre y cuando, alguno de Z_1 - Z_4 es un átomo de carbono al cual el resto de la molécula está unida;

Y_1 , Y_2 , Y_3 y Y_4 son independientemente C o N;

W_1 , W_2 , W_3 , W_4 y W_5 son independientemente CR_4R_4 , S(O) r ($r=0-2$), O o N- R_1 con la condición que no puede ocurrir ninguna formación de enlace S-S, S-O o O-O para formar un anillo saturado;

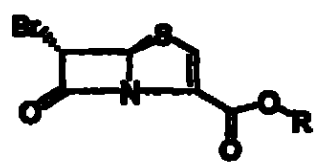
R_1 , R_2 , R_6 y R_7 son como se definieron en la reivindicación 1;

R_4 es H, alquiloC1-C6 opcionalmente sustituido, OH (siempre y cuando ambos R_4 no sean OH), alcoxiC1-C6, -S-alquiloC1-C6, $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; o R_4R_4 pueden ser juntos =O o R_4R_4 pueden, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, formar un sistema espiro de cinco a ocho miembros con o sin la presencia de heteroátomos seleccionados de N, O, S=(O) n (en donde $n=0$ a 2), N- R_1 ;

$t = 1$ a 3; y

$u = 1$ a 3.

32. El derivado 6-bromo-penem de estructura 16

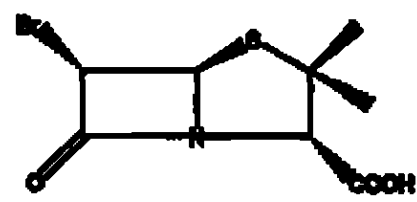


16

En donde R es p-nitrobencilo.

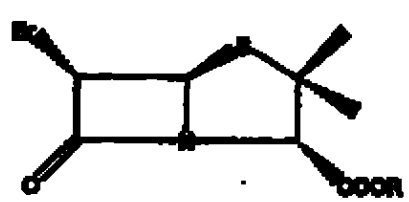
33. Un proceso para la preparación de 4-nitrobencilo (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato como se reivindicó en la reivindicación 32, que comprende los siguientes pasos:

(A) (i) reacción de ácido 6-aminopenicilánico con ácido bromhídrico en un solvente orgánico y agua, para formar el derivado 6-bromo 21



21

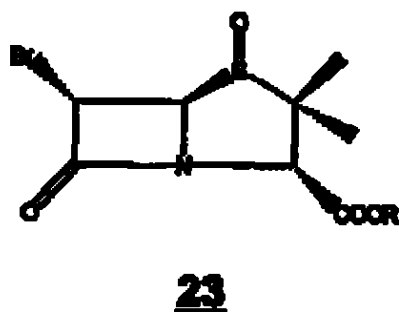
y (ii) convertir el derivado de ácido 6-bromopenicilánico 21 al p-nitrobencil 6-bromopenicilanoato 22



22

En donde R es p-nitrobencilo, usando 4-nitrobencilbromuro en presencia de base en un solvente orgánico;

(B) oxidación del 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 22 para formar 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23



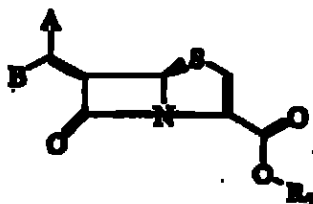
(C) reflujo de 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilanato 23 con 2-mercaptobenzotiazol en un solvente aromático, para formar 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24;

(D) Disolver el 4-nitrobencil(2R)-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-3-enoato 24 en un solvente orgánico, y reacción con una base orgánica terciaria, para formar 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25;

(E) Conversión del 4-nitrobencil-2-[(3S,4R)-4-(benzotiazol-2-ilditio)-3-bromo-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 25 a 4-nitrobencil 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26, mediante la reacción en un solvente orgánico aromático en presencia de un ácido orgánico, anhídrido acético/base orgánica terciaria, y trialquil o triaril fosfina de aproximadamente -10°C a aproximadamente -30°C;

(F) dicho 4-nitrobencil 2-[(3S,4R)-3-bromo-4-formiltio-2-oxoazetidin-1-il]-3-metilbut-2-enoato 26 es extraído de un solvente orgánico de -70°C a -90°C, y pasando oxígeno ozonizado a través de este por 3 a 4 horas seguido de ciclización intramolecular usando un reactivo de fosfito, para formar 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16;

34. Un proceso según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de formula I



como se define en la reivindicación 1, en la cual el 4-nitrobencil (5R,6S)-6-bromopenem-3-carboxilato 16 usado en el paso (a) es preparado según la reivindicación 33.

35. Un proceso según la reivindicación 33 o 34, en donde el ácido 6-aminopenicilánico es disuelto en metanol o THF.

36. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 35, en donde el paso (A) (i) se realiza en presencia de ácido bromhídrico al 48% p/p y solución de nitrito de sodio o potasio.

37. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 36, en donde el paso (A) (i) se realiza en presencia a una temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente -30°C .

38. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 37, en donde la base del paso (A) (ii) es carbonato de sodio o potasio, y el solvente orgánico es THF o DMF.

39. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 38, en donde el solvente aromático del paso (C) es tolueno o xileno.

40. Un proceso según cualquiera de las reivindicaciones 33 a 39, que comprende la conversión secuencial del compuesto 23 a 26, en donde no ay aislamiento de los intermediarios.

41. Un proceso según la reivindicación 40, en donde el 1-óxido de 4-nitrobencil 6-bromopenicilánato 23 reacciona con mercaptobenzotiazol en reflujo con solvente orgánico aromático, y se trata con trietilamina de aproximadamente 0 a -20°C para formar una mezcla de reacción; dicha

mezcla de reacción es cargada con un ácido orgánico y un anhídrido, una base orgánica terciaria, y un triálquil o triaril fosfato secuencialmente, de aproximadamente -10°C a -40°C .

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION **[x]**

MODELO DE UTILIDAD **[]**

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 41
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL **[]**

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

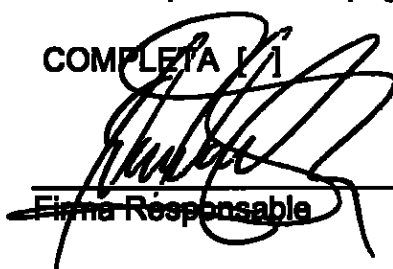
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO **[]**

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐



Firma Responsable

Fecha _____
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04100100 00000000 Folios: 217
Fecha (HH): 2004-10-27 16:10:28
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
WYETH

Oficio N° 20487

ASUNTO:

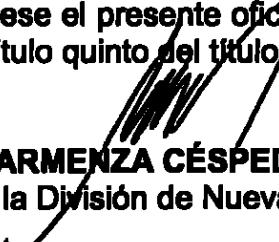
Radicación N°	04-108100
Solicitud internacional	PCT/US03/13429
Fecha inicio fase nacional	01/12/2004
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene copia del documento en que consta la cesión del derecho de patente del inventor al solicitante o a su causante (Art. 26-k Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando éste fuere una persona jurídica.
- El solicitante debe corregir el título, ya que el relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el grupo al cual pertenecen los antibacterianos reivindicados en la solicitud: - PENEM - (Regla 4.3 PCT, Art. 27, 27 Decisión 486, Circular Única 5.2.9).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha,
12 NOV. 2004

202044

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia