



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 616**

51 Int. Cl.:
C07D 513/04 (2006.01)
C07B 61/00 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06711975 .0**
96 Fecha de presentación : **19.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1840129**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.10.2007**

54 Título: **Derivado de imidazotiazol y proceso para producir el mismo.**

30 Prioridad: **19.01.2005 JP 2005-11923**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.07.2011

73 Titular/es: **Meiji Seika Kaisha Ltd.**
4-16, Kyobashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP
Sagami Chemical Research Center

72 Inventor/es: **Shitara, Eiki;**
Atsumi, Kunio;
Ajito, Keiichi;
Ikeda, Shinya;
Katoh, Tadashi;
Inoue, Munenori y
Nakatani, Mari

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 362 616 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivado de imidazotiazol y proceso para producir el mismo

5 **Antecedentes de la invención**Campo de la invención

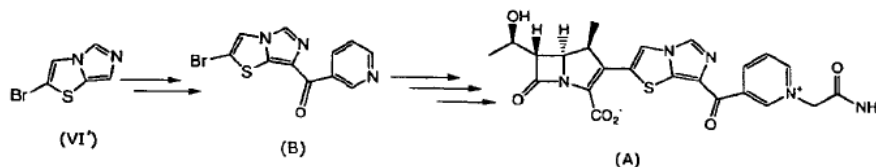
La presente invención se refiere a derivados de imidazotiazol útiles como un intermedio para la producción de derivados de carbapenem que tienen potente actividad antimicrobiana y un amplio espectro antimicrobiano, y a un proceso para producir los mismos.

Antecedentes técnicos

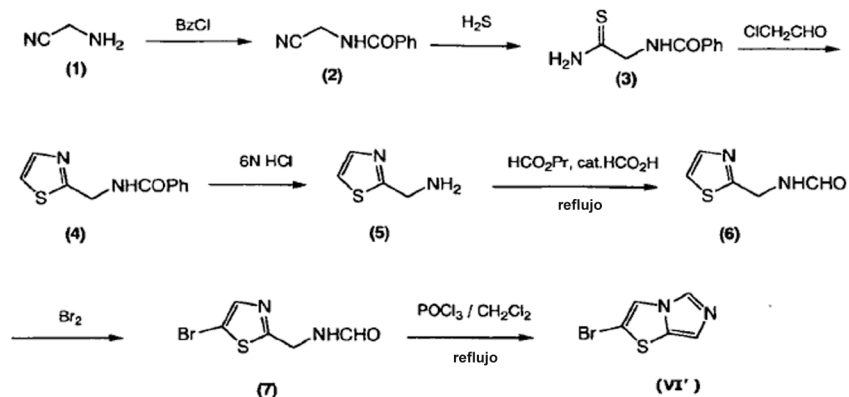
Los derivados de carbapenem tienen potente actividad antimicrobiana y un amplio espectro antimicrobiano y por tanto se han estudiado energéticamente como un agente β -lactama muy útil.

El documento WO 02/42312 describe el descubrimiento de que los derivados de carbapenem que tienen un grupo 7-(1-carbamoylmetilpiridinio-3-il)carbonilimidazo[5,1-b]tiazol en la posición 2 en el anillo de carbapenem, es decir, compuestos de fórmula (A), tienen gran actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y bacterias Gram negativas incluyendo SARM (Staphylococcus aureus resistente a meticilina), SPRP (Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina), Haemophilus influenzae y bacterias productoras de β -lactamasa, y, al mismo tiempo, tienen gran estabilidad contra DHP-1 (deshidropeptidasa-1 de riñón). La patente japonesa No. 3527003 describe que imidazotiazoles que no se han sustituido o se han sustituido en la posición 3 del anillo de cefemo, son útiles para el desarrollo de actividad antimicrobiana potente. Esta patente japonesa No. 3527003 describe sustituyentes en imidazotiazoles sustituidos que abarcan compuestos según la presente invención. Sin embargo, en la técnica divulgada en esta patente, aún hay espacio para mejora, por ejemplo, en proceso de procedimiento.

Además, el documento EP 1582 522, que es un miembro de la familia de WO 2004/055027, describe 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (un compuesto de fórmula (VI')) que es un intermedio importante para el sustituyente en posición 2 en el anillo de carbapenem en el compuesto de fórmula (A). Se pueden producir compuestos de fórmula (A) según el esquema A a partir de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol que se puede producir según la presente invención.

Esquema A

Además, el documento WO 2004/055027 divulga el siguiente esquema B como un proceso para producir 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (un compuesto de fórmula (VI')).

40 Esquema B

En este esquema B, se produce 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol de fórmula (VI') como un intermedio importante para derivados de carbapenem de fórmula (A) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (6) producido a través de cinco pasos usando aminoacetonitrilo (un compuesto de fórmula (1)) como compuesto de partida con un agente de

bromación para dar un compuesto de fórmula (7) y después haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (7) con un agente deshidratante.

5 Sin embargo, este esquema B, implica un problema de coste ya que el compuesto de fórmula (1) como el compuesto de partida es caro y, al mismo tiempo, tiene problemas operacionales ya que el número total de pasos en el esquema es grande y, además, el paso de convertir el compuesto de fórmula (6) al compuesto de fórmula (7) padece de bajo rendimiento y produce una gran cantidad de productos de descomposición.

10 Según esto, aún se ha deseado un método para sintetizar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol, que puede usar un compuesto de partida más barato, requiera un menor número de pasos y tenga ventajas de coste de producción y mejora operacional.

15 Por otra parte, Journal of Fluorine Chemistry, 1995, 279 describe que el acetato de isocianoetilo se hace reaccionar con cloruro de trifluoroacetimidoilo que tiene un sustituyente en el átomo de nitrógeno en presencia de una base para construir un anillo imidazol. Sin embargo, esta reacción es una reacción de formación de un anillo monocíclico para un imidazol sustituido, y, hasta ahora según saben los presentes inventores, si se pueden construir o no un anillo bicíclico imidazo[5,1-b] que tiene una construcción de anillo diferente y un anillo imidazo[5,1-b]tiazol halogenado en 2 de la misma manera como se describe en este documento no se sabe.

20 Además, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1983, 1605 describe una reacción para la descarboxilación calentando un ácido carboxílico aromático en triclorobenceno a reflujo. Hasta ahora según saben los presentes inventores, sin embargo, si este método se puede aplicar de forma similar o no a derivados de anillo imidazo[5,1-b]tiazol que contienen un grupo carboxilo no se ha sabido.

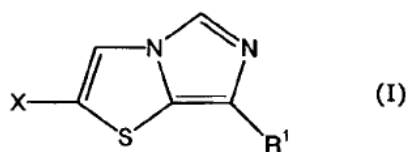
25 El documento EP0669336 divulga la síntesis de 7-etoxicarbonil- así como 7-hidroximetil-imidazo[5,1-b]tiazol y su uso en la síntesis de antibióticos cefemos.

Compendio de la invención

30 Los presentes inventores han tenido éxito ahora en preparar compuestos de fórmula (I), que se describirán posteriormente, como un intermedio para la síntesis de derivados de carbapenem de fórmula (A). Los presentes inventores han tenido éxito en sintetizar derivados de imidazotiazol de fórmula (I) que se describirán posteriormente, con alto rendimiento haciendo reaccionar, un tiazol 2,5-dihalogenado, derivado de 2-aminotiazol que está disponible de forma económica, con un éster isocianoacético. Además, este proceso de producción tiene una ventaja operacional, puede evitar el paso de bromación, y puede sintetizar un compuesto contemplado con mayor seguridad. La presente invención se ha hecho basada en tal descubrimiento.

40 Según esto, un objeto de la presente invención es proporcionar un intermedio sintético que pueda realizar la producción de derivados de carbapenem de fórmula (A) de una manera eficiente y segura a un bajo coste de producción. Esto es, un objeto de la presente invención es proporcionar un método nuevo para construir un anillo imidazo[5,1-b]tiazol bicíclico.

Según la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



45 en donde

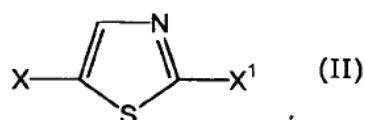
X representa un átomo de halógeno; y

R¹ representa un grupo -COR²;

en donde R² representa un grupo OM o alcoxi de C1-12 en donde M representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario.

50 Se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, dicho proceso comprende los siguientes pasos (a) y (b):

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base:



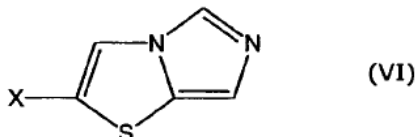
55 en donde X y X¹ representan cada uno de forma independiente un átomo de halógeno,



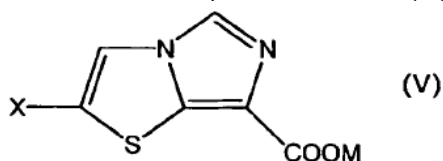
en donde R^3 representa un alquilo de C1-12, y

(b) opcionalmente someter además el compuesto preparado en el paso (a) a una reacción de hidrólisis.

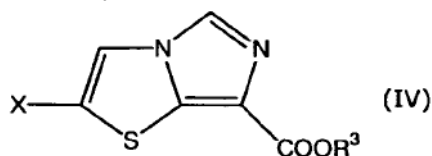
5 Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula (VI),



10 en donde X representa un átomo de halógeno, dicho proceso comprende calentar un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (IV) o un compuesto de fórmula (V) preparado mediante hidrólisis del compuesto de fórmula (IV):



en donde X representa un átomo de halógeno; M representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario, y



15 en donde X representa un átomo de halógeno y R^3 representa alquilo de C1-12.

Según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención, como intermedio sintético para la fabricación de agentes antimicrobianos.

20 El uso del compuesto de fórmula (I) según la presente invención y el proceso de producción del mismo pueden llevar a cabo la producción de compuestos de fórmula (VI), que son un intermedio importante para compuestos de fórmula (A), usando un material de partida disponible de forma más económica en un menor número de pasos comparado con el método de la técnica anterior. Además, según la presente invención, ya que se puede evitar el paso de bromación convencional, el problema del bajo rendimiento de este paso, el problema de los productos de descomposición y el problema operacional se pueden evitar, y, al mismo tiempo, la seguridad se puede mejorar más. Además, según la presente invención, el número de pasos necesarios desde el compuesto de partida hasta el intermedio importante se puede reducir a la mitad o menos del número de pasos necesarios para el método de la técnica anterior, y el paso que implica un bajo rendimiento se puede evitar. Al mismo tiempo, el rendimiento del intermedio importante y la eficacia total de la reacción se pueden mejorar significativamente (por ejemplo, en un factor de 10 o más). Como resultado, según el proceso de la presente invención, por ejemplo, una reducción en el coste de producción y el control de producción se pueden mejorar significativamente, y se pueden sintetizar de forma eficaz derivados de carbapenem (compuestos de fórmula (A)) que tienen excelente actividad antimicrobiana y un amplio espectro antimicrobiano.

35 Descripción detallada de la invención

Compuestos

40 El término "alquilo" como se usa aquí como un grupo o parte de un grupo significa alquilo que es de cadena lineal, cadena ramificada o de tipo cíclico o una combinación de los mismos a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, "C1-12" en "alquilo de C1-12" significa que el número de átomos de carbono en el grupo alquilo es de 1 a 12.

45 "Alquilo de C1-12" es preferiblemente alquilo de C1-6, más preferiblemente alquilo de C1-4, aún más preferiblemente alquilo de C1-3. Ejemplos de alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, dodecilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

Asimismo, el término “alquiloxi” como se usa aquí como un grupo o una parte de un grupo significa alquiloxi que es de cadena lineal, cadena ramificada o de tipo cíclico o una combinación de los mismos, a menos que se especifique de otra manera. Por ejemplo, “C1-12” en “alquiloxi de C1-12” significa que el número de átomos de carbono en el grupo alquiloxi es de 1 a 12.

“Alquiloxi de C1-12” es preferiblemente alquiloxi de C1-6, más preferiblemente alquiloxi de C1-4, aún más preferiblemente alquiloxi de C1-3. Ejemplos de alquiloxi incluyen metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, s-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi. Más preferidos son metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, s-butiloxi y t-butiloxi.

En la presente especificación, los grupos alquilo y alquiloxi pueden estar opcionalmente sustituidos. Aquí, por ejemplo, alquilo “opcionalmente sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el grupo alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes). Será aparente para el experto en la materia que el número máximo de sustituyentes se puede determinar dependiendo del número de átomos de hidrógeno sustituibles en el alquilo. Esto es cierto de alquiloxi.

Los grupos por los que los grupos alquilo y alquiloxi se pueden sustituir incluyen, por ejemplo, átomos de halógeno y grupos alquiloxi, amino e hidroxilo.

El término “átomo de halógeno” como se usa aquí significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de cloro, bromo o yodo, más preferiblemente un átomo de bromo.

En la presente invención, R^1 es como se ha definido anteriormente. En una forma de realización de la presente invención,

X representa un átomo de halógeno; y

R^1 representa un grupo $-COR^2$;

en donde R^2 representa un grupo OM o alquiloxi de C1-12 en donde M representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario.

R^2 preferiblemente representa un grupo OM o alquiloxi de C1-6, más preferiblemente hidroxilo o alquiloxi de C1-3.

R^3 preferiblemente representa alquilo de C1-6, más preferiblemente alquilo de C1-4, aún más preferiblemente alquilo de C1-3.

X preferiblemente representa un átomo de bromo, cloro o yodo, más preferiblemente un átomo de bromo.

X^1 preferiblemente representa un átomo de bromo, cloro o yodo, más preferiblemente un átomo de bromo.

M preferiblemente representa un átomo de hidrógeno, un átomo de sodio o un átomo de potasio.

R^1 preferiblemente representa un grupo $-COR^2$ en donde R^2 representa hidroxilo o alquiloxi de C1-6. En este caso, X preferiblemente representa un átomo de bromo.

R^1 representa más preferiblemente un grupo $-COR^2$ en donde R^2 representa hidroxilo o alquiloxi de C1-4. En este caso, X preferiblemente representa un átomo de bromo.

Los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente compuestos de fórmula (IV) o (V). Por ejemplo, cuando los compuestos de fórmula (I) son de compuestos de fórmula (IV) o (V), preferiblemente, R^3 representa un grupo metilo o etilo, M representa un átomo de hidrógeno y X representa un átomo de bromo.

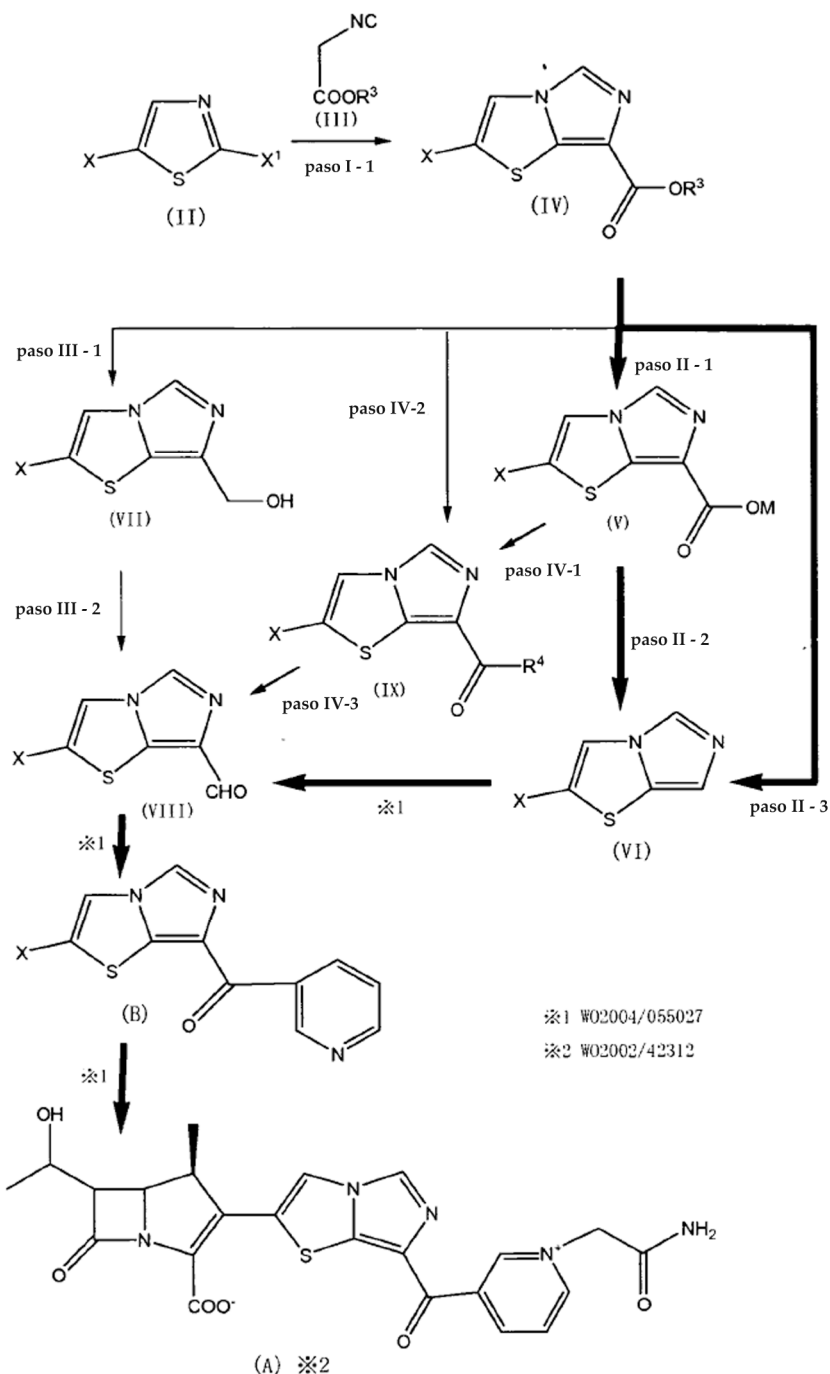
Los compuestos descritos en los ejemplos de trabajo se pueden mencionar como ejemplos más específicos de compuestos de fórmula (I).

Los compuestos según la presente invención pueden formar sales de los mismos. Tales sales incluyen las de fórmula (I) en que R^2 representa una sal de ácido carboxílico. Como se ha descrito anteriormente, tales sales incluyen sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y sales de amonio cuaternario. En el curso de o después de la formación del compuesto según la presente invención, tales sales las podría producir fácilmente un experto en la materia.

Proceso de producción de compuestos

El proceso de producción de compuestos de fórmula (I) según la presente invención, más específicamente compuestos de fórmulas (IV) y (V), y el proceso de producir compuestos de fórmula (A) son como se muestra en el esquema C a continuación.

Esquema C



en donde X, X¹ y R³ eran como se han definido anteriormente; y R⁴ representa un átomo de cloro o amino opcionalmente sustituido.

5

Producción de compuestos de fórmula (I)

El proceso para producir un compuesto de fórmula (I) según la presente invención comprende los siguientes pasos (a) y (b):

10

- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base; y
- (b) opcionalmente someter además al compuesto preparado en el paso (a) a un reacción de hidrólisis.

15

En una forma de realización preferida de la presente invención, la reacción en el paso (a) se lleva a cabo en un solvente polar en un intervalo de temperatura de -40°C a 50°C.

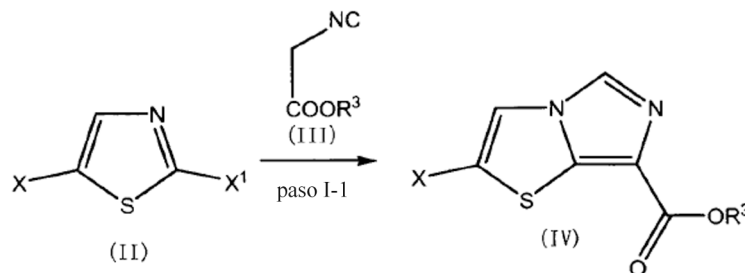
En una forma de realización más preferida de la presente invención, en el proceso de producción del compuesto de fórmula (I), cuando se lleva a cabo una reacción de hidrólisis como paso (b), se obtiene un compuesto de fórmula (V) como el compuesto de fórmula (I).

- 5 El proceso de producción de compuestos abarcados en la fórmula (I) (esto es, compuestos de fórmula (IV) o (V)) y compuestos de fórmula (VI) usando estos compuestos se describirá en más detalle.

Paso I: Producción de compuestos de fórmula (IV)

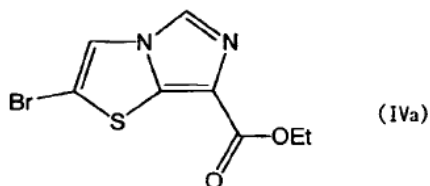
- 10 Se pueden sintetizar compuestos de fórmula (IV) según el esquema I.

Esquema I



en donde R^3 , X y X^1 son como se ha definido anteriormente.

- 15 Según el proceso mostrado en el esquema I, en el paso I-1, se produce un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base. Por ejemplo, en el esquema anterior, cuando R^3 representa etilo y X representa un átomo de bromo, la fórmula (IV) puede estar representada por la fórmula (IVa):



- 20 (Paso I-1)

- 25 En uso, los compuestos de fórmulas (II) y (III) en el paso I-1 se pueden sintetizar, o de forma alternativa pueden estar comercialmente disponibles. Por ejemplo, una parte de los compuestos de fórmula (II) están disponibles de Aldrich, y una parte de los compuestos de fórmula (III) están disponibles, por ejemplo, de Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.

- 30 En este paso, se forma un anillo imidazotiazol haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III). Se puede producir un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

- 35 El solvente usado en el paso I-1 no está particularmente limitado siempre que el solvente no afecte de forma adversa a la reacción en este paso. Un experto en la materia podría seleccionar adecuadamente el solvente. Ejemplos de tales solventes incluyen solventes hidrocarburos tales como pentano, hexano, benceno, tolueno y xileno, solventes hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, solventes éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, ciclopentil-metil-éter, solventes apróticos tales como acetonitrilo, propionitrilo, nitrometano, nitroetano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y dimetilsulfóxido, y solventes mezcla de los mismos. Los solventes éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano y los solventes polares tal como N,N-dimetilformamida se pueden mencionar como solventes preferidos.

- 45 Los solventes más preferidos incluyen N,N-dimetilformamida y un solvente mezcla compuesto de N,N-dimetilformamida y tetrahidrofurano.

- Las bases utilizables incluyen, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos, tal como hidruro de sodio e hidruro de potasio, alcóxidos de metales alcalinos tal como t-butóxido de potasio y t-butóxido de sodio, y amidas de metales alcalinos, tales como diisopropilamida de litio, isopropilciclohexilamida de litio, dicitclohexilamida de litio, bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio y bistrimetilsililamida de potasio. También se pueden usar en combinación de dos o más. Se prefieren los hidruros de metales alcalinos. El hidruro de sodio es más preferido.

El intervalo de temperatura de reacción puede variar dependiendo, por ejemplo, en el solvente usado. En general, sin embargo, el intervalo de temperatura de reacción es desde -100°C a la temperatura de reflujo del solvente usado, preferiblemente de -40 a 50°C .

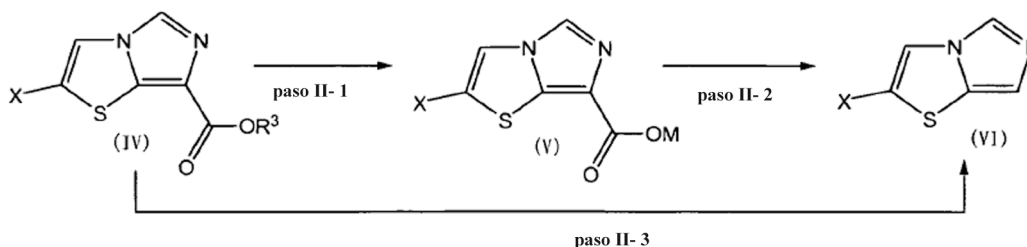
El tiempo de reacción varía dependiendo, por ejemplo, del solvente usado y la temperatura de reacción. En general, sin embargo, el tiempo de reacción es desde 10 minutos a 24 horas.

El compuesto de fórmula (IV) obtenido de esta manera se puede someter a un tratamiento posterior convencional. El tratamiento posterior convencional es un tratamiento que conoce bien el experto en la materia, y los ejemplos del mismo incluyen extinción (parada de la reacción) y extracción. Además, los métodos convencionales tales como precipitación, cristalización, filtración en gel y cromatografía en columna en gel de sílice se pueden aplicar si es necesario para el aislamiento y purificación.

15 Paso II: Producción de compuestos de fórmulas (V) y (VI)

Los compuestos de fórmulas (V) y (VI) se pueden sintetizar según el esquema II.

Esquema II



en donde R^3 , M y X son como se ha definido anteriormente.

Se puede producir un compuesto de fórmula (VI) hidrolizando un compuesto de fórmula (IV) preferiblemente en presencia de una base para dar un compuesto de fórmula (V) y calentando el compuesto de fórmula (V) preferiblemente en un solvente, o calentando directamente un compuesto preparado de fórmula (V) preferiblemente en un solvente. También se puede producir un compuesto de fórmula (VI) calentando directamente el compuesto de fórmula (IV) en un solvente.

Como se ha descrito anteriormente, el compuesto de fórmula (IV) se puede producir haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base.

Aquí, por ejemplo, cuando X representa un átomo de bromo, la fórmula (VI) puede estar representada por la fórmula (VI').

35 (Paso II-1 (paso de hidrólisis))

Este paso es el paso de llevar a cabo una reacción de hidrólisis de un compuesto de fórmula (IV). Se puede producir un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en presencia de una base o un ácido en un solvente que no afecte de forma adversa a la reacción.

El solvente usado en el paso II-1 no está particularmente limitado siempre que el solvente no afecte de forma adversa a la reacción en este paso. El solvente lo puede elegir de forma adecuada el experto en la materia. Tales solventes incluyen, por ejemplo, metanol etanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético y agua. Se pueden mezclar dos o más de ellos para preparar un solvente mezcla que se puede usar como el solvente. Se prefieren agua, metanol, etanol y acetonitrilo y similares. Agua, metanol y etanol son más preferidos.

Las bases incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio. Las bases preferidas incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de calcio.

Los ácidos incluyen, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico y ácido acético. Los ácidos preferidos incluyen ácido sulfúrico, ácido clorhídrico y ácido acético.

El intervalo de temperatura de reacción puede variar dependiendo, por ejemplo, en el solvente usado. En general, sin embargo, el intervalo de temperatura de reacción es desde -100°C a la temperatura de reflujo del solvente usado, preferiblemente de 0 a 70°C.

5 El tiempo de reacción puede variar dependiendo, por ejemplo, del solvente usado y la temperatura de reacción. En general, sin embargo, el tiempo de reacción es desde 10 minutos a 24 horas, preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

10 El compuesto de fórmula (V) obtenido de esta manera se puede someter a un tratamiento posterior convencional. Además, los métodos convencionales tales como precipitación, cristalización, filtración en gel y cromatografía en columna en gel de sílice se pueden aplicar si es necesario para el aislamiento y purificación. Después de terminar la hidrólisis, el compuesto de fórmula (V) también se puede aislar como sal de ácido carboxílico.

(Paso II-2)

15 Este paso es el paso de llevar a cabo una reacción de descarboxilación de un compuesto de fórmula (V). El compuesto de fórmula (VI) se puede producir calentando un compuesto de fórmula (V) preferiblemente en un solvente.

20 El solvente usado en el paso II-2 no está particularmente limitado siempre que el solvente no afecte de manera adversa a la reacción en este paso. El solvente lo puede seleccionar de forma apropiada el experto en la materia. Ejemplos de tales solventes incluyen dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, xileno, éter difenílico, etilenglicol, tolueno, ácido acético, anhídrido acético, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y agua. Se pueden mezclar dos o más de ellos para preparar un solvente mezcla que se usa en este paso. El solvente es preferiblemente un solvente único o solvente mezcla que tiene un punto de ebullición de 100°C o por encima.

30 Los solventes más preferidos incluyen dimetilsulfóxido, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, éter difenílico, etilenglicol, tolueno, ácido acético, anhídrido acético, ácido sulfúrico y agua. Aún más preferidos son 1,2,4-triclorobenceno, dimetilsulfóxido, éter difenílico, tolueno, etilenglicol, ácido acético, anhídrido acético, ácido sulfúrico, agua o un solvente mezcla compuesto de dos o más de los solventes anteriores.

35 Se pueden añadir aditivos, si es necesario, al solvente. Los aditivos utilizables aquí incluyen, por ejemplo, ácidos carboxílicos o anhídridos de los mismos tal como ácido benzoico y anhídrido acético, fenoles tales como fenol y catecol, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico, sales metálicas tales como cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio, y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. Los aditivos preferidos incluyen ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, anhídrido acético, ácido benzoico, fenol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno. Más preferidos son ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y anhídrido acético.

40 El intervalo de temperatura de reacción (temperatura de calentamiento) puede variar dependiendo, por ejemplo, en el solvente usado. En general, sin embargo, el intervalo de temperatura de reacción es desde 80 a 350°C, preferiblemente de 100 a 300°C.

45 El tiempo de reacción puede variar dependiendo, por ejemplo, del solvente usado y la temperatura de reacción. En general, sin embargo, el tiempo de reacción es desde 10 minutos a 72 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas.

50 El compuesto de fórmula (VI) obtenido de esta manera se puede someter a un tratamiento posterior convencional. Además, los métodos convencionales tales como precipitación, cristalización, filtración en gel y cromatografía en columna en gel de sílice se pueden aplicar si es necesario para el aislamiento y purificación.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un proceso para producir un compuesto de fórmula (VI), dicho proceso comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (IV).

(Paso II-3)

55 Este paso es el paso de llevar a cabo una reacción de desalcoxicarbonilación de un compuesto de fórmula (IV). Se puede producir un compuesto de fórmula (VI) calentando un compuesto de fórmula (IV) en un solvente en presencia de un aditivo.

60 El solvente usado en el paso II-3 no está particularmente limitado siempre que no afecte de forma adversa a la reacción en este paso. El experto en la materia puede seleccionar de forma apropiada el solvente. Los ejemplos de tales solventes incluyen dimetilsulfóxido, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidinona, 1,2,4-triclorobenceno, o-diclorobenceno, xileno, éter difenílico, etilenglicol, tolueno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, anhídrido acético, ácido propiónico y agua. Se pueden mezclar dos o más de ellos para preparar un solvente mezcla que se usa en este paso. Preferiblemente, el solvente tiene un punto de ebullición de 100°C o por encima. Los solventes

más preferidos incluyen dimetilsulfóxido, 1,2,4-triclorobenceno, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido propiónico y agua. Aún más preferidos son dimetilsulfóxido, ácido propiónico, ácido sulfúrico y agua.

5 Los aditivos utilizables aquí incluyen, por ejemplo, ácidos sulfónicos y ácidos carboxílicos tales como ácido p-toluenosulfónico y ácido benzoico, fenol, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico y sales metálicas tales como cloruro de litio, bromuro de litio y yoduro de litio. Los aditivos preferidos incluyen cloruro de litio, bromuro de litio, yoduro de litio y ácido clorhídrico.

10 El intervalo de temperatura de reacción (temperatura de calentamiento) puede variar dependiendo, por ejemplo, en el solvente usado. En general, sin embargo, el intervalo de temperatura de reacción es desde 80 a 350°C, preferiblemente de 100 a 300°C.

15 El tiempo de reacción puede variar dependiendo, por ejemplo, del solvente usado y la temperatura de reacción. En general, sin embargo, el tiempo de reacción es desde 10 minutos a 72 horas, preferiblemente de 1 a 24 horas.

El compuesto de fórmula (VI) obtenido de esta manera se puede someter a un tratamiento posterior convencional. Además, los métodos convencionales tales como precipitación, cristalización, filtración en gel y cromatografía en columna en gel de sílice se pueden aplicar si es necesario para el aislamiento y purificación.

20 Como se muestra anteriormente en el esquema C, el compuesto de fórmula (A), que es el compuesto de la presente invención, también se puede producir mediante el paso III y el paso IV a través de un compuesto de fórmula (VIII) usando un compuesto de fórmula (IV) como compuesto de partida.

25 Por ejemplo, según el paso III-1, se puede producir un compuesto de fórmula (VIII) sometiendo un compuesto de fórmula (IV) a una reacción de reducción y después oxidando el producto de reducción en el paso III-2.

30 De forma alternativa, se puede producir un compuesto de fórmula (VIII) bien haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un agente de activación de grupo carboxilo comúnmente usado en el paso IV-1, o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto amina en el paso IV-2, para dar un compuesto de fórmula (IX), y después reduciendo el compuesto de fórmula (IX) en el paso IV-3. Los agentes activadores de grupo carboxilo incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalililo y anhídridos de ácidos mezclados.

Producción de compuestos de compuestos de fórmula (A)

35 Los derivados de carbapenem de fórmula (A) que tienen potente actividad antimicrobiana y un amplio espectro antimicrobiano se pueden producir a través de un compuesto de fórmula (B), por ejemplo, según el método descrito en el documento WO2004/055027, usando el compuesto de fórmula (VI) o el compuesto de fórmula (VIII) sintetizados anteriormente.

Uso de compuestos

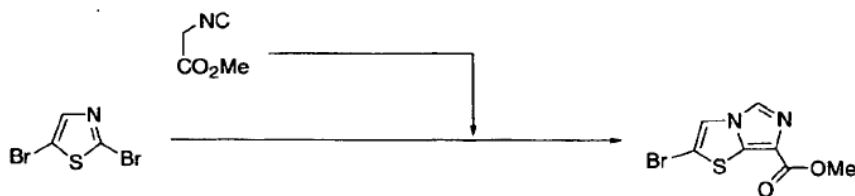
40 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención, por ejemplo, compuestos de fórmula (IV) o fórmula (V), son útiles como un intermedio para la producción de derivados de carbapenem (compuestos de fórmula (A)) que contienen un grupo 7-(1-carbamoilmetilpiridinio-3-il)carbonilimidazo[5,1-b]tiazol en la posición 2 en el anillo de carbapenem.

50 Como se divulga en el documento WO 02/42312, los derivados de carbapenem de fórmula (A) producidos usando compuestos de fórmula (I) según la presente invención tienen gran actividad antimicrobiana contra una amplia variedad de bacterias Gram positivas y bacterias Gram negativas y tienen alta actividad microbiana contra bacterias Gram positivas y bacterias Gram negativas incluyendo SARM, SPRP, Haemophilus influenzae y bacterias que producen β-lactamasa. Esta publicación también divulga que estos compuestos tienen baja toxicidad y tienen estabilidad alta contra DHP-1. Además, el uso de estos compuestos como agentes terapéuticos para enfermedades infecciosas causadas por varias bacterias patógenas de animales incluyendo seres humanos, y la fabricación de composiciones farmacéuticas y productos químicos usando los compuestos anteriores serán aparentes para el experto en la materia mediante referencia a esta publicación.

Ejemplos

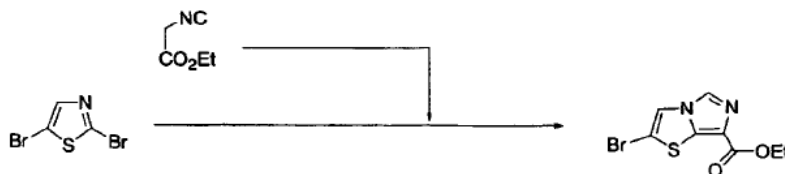
60 La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que no se pretenden como una limitación de la invención.

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo

Ejemplo 1:

5 Se añadió gradualmente isocianoacetato de metilo (0,63 ml, 6,9 mmoles) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 346 mg, 8,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de argón con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 2,5-dibromotiazol (1,0 g, 4,1 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) enfriada a -20°C (salmuera/agua helada) a través de una cánula durante un periodo de 15 minutos y, mientras se dejaba que la temperatura subiera hasta alrededor de 0°C, la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió salmuera saturada a la misma, y la mezcla se extrajo con diclorometano (20 ml x 5). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (910 mg, 85%) como un sólido blanco.

15 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,95 (3H, s), 7,62 (1H, s), 7,97 (1H, s). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 51,9, 108,2, 118,6, 121,8, 127,4, 137,8, 162,4. FT-IR (KBr, cm⁻¹): 3133, 3033, 3013, 1715, 1507, 1433, 1383, 1343, 1250, 1148, 1046. EI-MS (m/z): 262, 260, 231, 204, 202, 191, 189. Sublimado a 150°C o por encima.

20 Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etiloEjemplo 2:

25 Se añadió gradualmente isocianoacetato de etilo (0,9 ml, 8,2 mmoles) gota a gota a una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 378 mg, 9,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) en una atmósfera de argón con enfriamiento en hielo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 2,5-dibromotiazol (1,0 g, 4,1 mmoles) en tetrahidrofurano (13 ml) enfriada a -20°C (salmuera/agua helada) a través de una cánula durante un periodo de 20 minutos y, mientras se dejaba que la temperatura subiera hasta alrededor de 0°C, la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se añadió salmuera saturada a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 5). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo. El solvente se eliminó de líquido de lavado acetato de etilo por destilación, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2). El producto de purificación resultante se combinó con el cristal preparado anteriormente para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (1,1 g, 90%) como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,60 (1H, s), 7,96 (1H, s). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 14,5, 60,9, 108,2, 118,5, 122,1, 127,3, 137,7, 162,0. FT-IR (puro, cm⁻¹): 3107, 3008, 1705, 1508, 1475, 1454, 1377, 1338, 1325, 1250, 1159, 1109, 1045, 1022, 953, 837, 771, 644. Punto de fusión 171-172°C (recristalización de acetato de etilo).

Ejemplo 3:

45 Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 13,6 g, 368 mmoles) en N,N-dimetilformamida (160 ml) se enfrió a -10°C o por debajo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gradualmente isocianoacetato de etilo (36,2 ml, 320 mmoles) gota a gota a la suspensión enfriada, y la mezcla se agitó de -3 a 5°C durante 2 horas. Esta solución se enfrió a -20°C o por debajo y se añadió gota a gota a una solución de 2,5-bromotiazol (38,8 g, 160 mmoles) en N,N-dimetilformamida durante un periodo de alrededor de 20 minutos, y la mezcla se agitó de -5 a -20°C durante 2 horas. Se añadió agua (8 ml) a la misma para parar la reacción, y la solución de reacción se añadió a salmuera al 15% en peso (960 ml) con enfriamiento en hielo. Posteriormente, la mezcla se ajustó a pH 6 a 7

mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M. Posteriormente, se añadió a la misma sal común (102 g) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (136 ml) y se secó a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (40,4 g, rendimiento del 91,9%).

5

Síntesis de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico o su sal



Ejemplo 4:

Una solución acuosa 2 M (5 ml) de hidróxido de potasio se añadió a la una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (115 mg, 0,44 mmoles) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Se eliminó el metanol por destilación a presión reducida para dar una sal de potasio del ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico como un sólido blanco. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (20 ml) al mismo con enfriamiento en hielo para precipitar un sólido. El sólido se lavó con agua y se secó a presión reducida para dar ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (97 mg, 89%) como un sólido blanco.

15

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.,28 (1H, s), 8,36 (1H, s), 12,70 (1H, brs). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 105,8, 121,1, 121,3, 129,1, 136,6, 162,7. FT-IR (puro, cm^{-1}): 3456, 3140, 1718, 1610, 1514, 1417, 1360, 1338, 1288, 1248, 1216, 1198, 1146, 1117, 1061, 953, 831, 816, 779, 756, 728, 656, 625. Punto de descomposición 265-270°C.

20

Ejemplo 5:

Se añadió una solución acuosa 2 M (0,35 ml) de hidróxido de sodio al ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (93 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de completar la reacción, el agua se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió al residuo un solvente mezcla compuesto de etanol y tolueno, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar una sal de sodio del ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico como un sólido blanco.

25

Ejemplo 6:

Se añadió una solución acuosa 2 M (10 ml) de hidróxido de potasio a una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (265 mg, 0,96 mmoles) en metanol (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el metanol por destilación a presión reducida, y la solución de reacción se echó en ácido clorhídrico 2 M (30 ml) con enfriamiento en hielo para precipitar un sólido. El sólido resultante se lavó con agua, y se añadió al mismo un solvente mezcla compuesto principalmente de etanol y tolueno. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se residuo se secó por completo para dar ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (236 mg, cuantitativo) como un sólido blanco.

30

Ejemplo 7:

Se añadió una solución acuosa 2 M (35 ml) de hidróxido de potasio a 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (1,32 g, 4,80 mmoles), y la mezcla se agitó a 60°C durante una hora. Después de completar la reacción, la solución de reacción se echó en ácido clorhídrico 4 M (20 ml) con enfriamiento en hielo para precipitar un sólido. El sólido resultante se lavó con agua, y se añadió al mismo un solvente mezcla compuesto de etanol y tolueno. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se residuo se secó después para dar ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (1,08 g, 91%) como un sólido blanco.

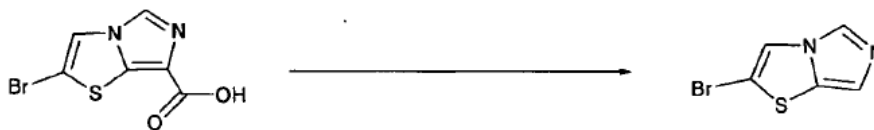
35

Ejemplo 8:

Una suspensión de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (49,5 g, 200 mmoles) en metanol (720 ml) se enfrió en un baño de salmuera/agua helada. Se añadió una solución acuosa 2,7 M (720 ml) de hidróxido de sodio a esta suspensión, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 15 horas. Después de completar la reacción, el metanol se eliminó por destilación a presión reducida para concentrar, y el concentrado se enfrió en un baño de salmuera/agua helada. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (164 ml) a este concentrado, y la mezcla se ajustó a pH 5 y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se lavó luego con agua (60 ml) y se secó a presión reducida para dar ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (46,5 g, rendimiento del 94,0%) como un sólido blanco.

45

50

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (I)5 Ejemplo 9:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (27 mg, 0,11 mmoles) en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) se agitó a 210°C durante una hora y después a 220°C durante 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con hexano, seguido por extracción con ácido clorhídrico 2 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se secó por completo para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (18 mg, 80%) como un sólido blanco.

15 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,95 (1H, s). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 105,7, 117,5, 117,9, 126,6, 129,4. Punto de fusión 77-78°C.

Ejemplo 10:

20 Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (1,08 g, 4,37 mmoles) en 1,2,4-triclorobenceno (20 ml) se agitó a 220°C durante 4 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 4 M (8 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 10 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 \rightarrow 1:2) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (744,8 mg, 84%) como un sólido blanco.

Ejemplo 11:

30 Se añadió anhídrido acético (0,1 ml, 1,06 mmoles) a una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (36 mg, 0,14 mmoles) en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) y la mezcla se agitó a 130°C durante 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (2 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (4 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 \rightarrow 1:2) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (22,2 mg, 76%) como un sólido blanco.

Ejemplo 12:

40 Se añadió anhídrido acético (0,1 ml, 1,06 mmoles) a una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (38 mg, 0,15 mmoles) en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) y la mezcla se agitó a 150°C durante 2 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (2 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y después se extrajo con acetato de etilo (4 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó luego por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 \rightarrow 1:2) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (20,5 mg, 66%) como un sólido blanco.

50 Ejemplo 13:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (22 mg, 0,09 mmoles) en dimetilsulfóxido (1 ml) se agitó a 180°C durante 2 horas. Después de ello, la solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró mediante eliminación del solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (4 mg, 20%) como un sólido blanco.

Ejemplo 14:

60 Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (28 mg, 0,11 mmoles) en éter difenílico (1 ml) se agitó a 220°C durante 1,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con

hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 2 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (12 mg, 54%) como un sólido blanco.

Ejemplo 15:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (28 mg, 0,11 mmoles) en etilenglicol (1 ml) se agitó a 180°C durante 2,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 2,7 M (5 ml) de hidróxido de sodio a la solución enfriada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (11 mg, 48%) como un crudo sólido.

Ejemplo 16:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (36 mg, 0,14 mmoles) en ácido acético (1 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se concentró mediante eliminación del solvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (4 mg, 14%) como un sólido blanco.

Ejemplo 17:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (31 mg, 0,12 mmoles) y fenol (12 mg, 0,12 mmoles) disuelta en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) se agitó a 180°C durante 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 1 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (13 mg, 50%) como un sólido blanco.

Ejemplo 18:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (32 mg, 0,13 mmoles) y ácido benzoico (16 mg, 0,13 mmoles) disuelta en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) se agitó a 180°C durante 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 2 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó después por destilación a presión reducida y el residuo se secó por completo para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (13 mg, 49%) como un sólido blanco.

Ejemplo 19:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (34 mg, 0,14 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (21 µl, 0,14 mmoles) disuelta en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) se agitó a 180°C durante 5,5 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 2 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (12 mg, 41%) como un sólido blanco.

Ejemplo 20:

Una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (33 mg, 0,13 mmoles) en 1,2,4-triclorobenceno (1 ml) se agitó a 180°C durante 24 horas. La solución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con hexano, y se extrajo con ácido clorhídrico 2 M (3 ml x 3). La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se secó por completo para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (5 mg, 15%) como un sólido blanco.

Ejemplo 21:

Se resuspendió ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (34,8 g, 141 mmoles) en un solvente mezcla compuesto de agua (320 ml) y ácido acético (480 ml). Se añadió ácido sulfúrico concentrado (29,5 g, 301 mmoles) a

la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante alrededor de 24 horas. Después de completar la reacción, se añadió carbonato de sodio (35,1 g, 331 mmoles) a la solución de reacción, y la mezcla se concentró mediante eliminación del solvente por destilación a presión reducida. Se añadió agua (320 ml) al concentrado, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Después de ello, se añadieron de nuevo al residuo agua (200 ml) y acetato de etilo (400 ml), y la mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa al 25% en peso de hidróxido de sodio con agitación. Se eliminaron los insolubles por filtración, seguido por separación. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (200 ml, 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera al 15% en peso (100 ml). Después de lavar, mientras se concentraban las fases orgánicas lavadas, el solvente se sustituyó con hexano para cristalizar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol. El líquido de cristalización se enfrió a 5°C o por debajo y se agitó durante la noche, y los cristales se recogieron por filtración. Los cristales se lavaron con hexano (80 ml) y se secaron a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (26,0 g, rendimiento del 90,8%) como un sólido blanco.

Ejemplo 22:

Se resuspendió ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (0,52 g, 2,10 mmoles) en un solvente mezcla compuesto de agua (4,0 ml) y ácido acético (6,0 ml). Se añadió ácido bromhídrico al 48% en peso (0,75 g, 4,42 mmoles) a la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante alrededor de 22 horas. Después de completar la reacción, se añadieron acetato de etilo (5 ml), una solución acuosa al 25% en peso de hidróxido de sodio (10 ml) y carbonato de sodio (1,63 g, 15,38 mmoles) a la solución de reacción. La mezcla se ajustó a pH 6, seguido por separación. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo dos veces con 5 ml de acetato de etilo. Después de ello, las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera al 15% en peso (5 ml), después se deshidrataron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a sequedad. El residuo se secó adicionalmente a presión reducida con una bomba de aceite para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (0,40 g, rendimiento del 93,8%) como un sólido blanco.

Ejemplo 23:

Se resuspendió ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (0,52 g, 2,10 mmoles) en un solvente mezcla compuesto de agua (4,0 ml) y ácido acético (6,0 ml). Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,30 g, 3,04 mmoles) a la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante alrededor de 19 horas. Después de completar la reacción, se añadió carbonato de sodio (0,44 g, 4,15 mmoles) a la solución de reacción, y la mezcla se concentró mediante eliminación del solvente por destilación a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) al concentrado. Además, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y se añadieron de nuevo al mismo agua (10 ml) y acetato de etilo (5 ml). La mezcla se ajustó a pH 6 mediante la adición de una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio con agitación. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo dos veces con 5 ml de acetato de etilo. Después de ello, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera al 15% en peso (5 ml). Mientras se concentraban las fases orgánicas lavadas, el solvente se sustituyó con metanol (3 ml), y se añadieron a la misma 10 ml de agua para cristalizar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol. El líquido de cristalización se enfrió a 5°C o por debajo y se agitó durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración. El precipitado resultante se secó a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (0,39 g, rendimiento del 91,4%) como un sólido blanco.

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (II)



Ejemplo 24:

Se añadió agua (2,5 µl, 0,14 mmoles) a una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (36 mg, 0,14 mmoles) y yoduro de litio (73 mg, 0,55 mmoles) en solución de dimetilsulfóxido (8 ml), y la mezcla se agitó a 180°C durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (4,5 g, 16%) como un sólido blanco.

Ejemplo 25a:

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,3 ml) a una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (54 mg, 0,21 mmoles) en ácido propiónico (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 11 horas. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x

3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (12 mg, 28%) como un sólido blanco.

5 Ejemplo 25b:

Se resuspendió 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (2,00 g, 7,3 mmoles) en un solvente mezcla compuesto de agua (16 ml) y ácido acético (24 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (7,84 g, 80,0 mmoles) a la suspensión a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 105°C durante alrededor de 30 horas. Después de completar la reacción, se añadió carbonato de sodio (9,32 g, 88,0 mmoles) a la solución de reacción y se eliminó el ácido acético por destilación a presión reducida. Además, se añadió de nuevo agua (10 ml) al concentrado, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml) al residuo, y la mezcla se ajustó a pH 7 mediante la adición de una solución acuosa al 25% en peso de hidróxido de sodio con agitación. Se eliminaron los insolubles por filtración, seguido por separación. La fase acuosa se extrajo luego dos veces con acetato de etilo (20 ml, 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera al 15% en peso (20 ml). Después de lavar, mientras se concentraba la fase orgánica, el solvente se sustituyó con n-hexano para cristalizar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol. Posteriormente, la suspensión se enfrió a 5°C o por debajo y se agitó durante la noche. Los cristales se recogieron por filtración, se lavaron con n-hexano (20 ml) y se secaron a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol (1,02 g, rendimiento del 68,5%) como un sólido blanco.

20 Síntesis de 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol y 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldeído



25 Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (31 mg, 0,12 mmoles) en diclorometano (8 ml) se enfrió a -100°C. Después de ello, se añadió gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 0,4 ml, 0,4 mmoles) a la solución enfriada. La mezcla se agitó a -100°C durante 50 minutos y después a -80°C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se extrajo con acetato de etilo (8 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (26 mg, 95%) como un sólido blanco.

35 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3,09 (1H, brs), 4,75 (2H, s), 7,44 (1H, s), 7,90 (1H, s). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 58,7, 106,3, 117,9, 125,9, 126,4, 130,0. FT-IR (puro, cm⁻¹): 3190, 3130, 1456, 1360, 1070, 1005, 928, 802, 748, 638, 627. Punto de fusión 104-105°C (recristalizado de cloroformo-hexano).

40 Ejemplo 27 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (101 mg, 0,37 mmoles) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -50°C. Se añadió después gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 1,1 ml, 1,1 mmoles) a la solución enfriada y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (85 mg, 99%) como un sólido blanco.

50 Ejemplo 28 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (160 mg, 0,58 mmoles) en diclorometano (6 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 1,7 ml, 1,75 mmoles) a la solución enfriada y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidrido y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (128 mg, 94%) como un sólido blanco.

Ejemplo 29 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromobonilimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (104 mg, 0,38 mmoles) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -30°C. Se añadió después gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 1,1 ml, 1,1 mmoles) a la solución enfriada y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 40:1) para dar 2-bromo-7-hidroxiimidazo[5,1-b]tiazol (76 mg, 86%) como un sólido blanco.

Ejemplo 30 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (52 mg, 0,19 mmoles) en tolueno (7 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 0,65 ml, 0,64 mmoles) a la solución enfriada y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidrido y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para dar 2-bromo-7-hidroxiimidazo[5,1-b]tiazol (44 mg, 99%) como un sólido blanco.

Ejemplo 31 (Ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (84 mg, 0,31 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml) se enfrió a -50°C. Se añadió gota a gota una solución en tolueno de hidruro de diisobutilaluminio (solución 1,01 M; 1,06 ml, 1,07 mmoles) a la solución enfriada y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de completar la reacción, se añadió una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó después sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1 → 30:1) para dar 2-bromo-7-hidroxiimidazo[5,1-b]tiazol (44 mg, 61%) como un sólido blanco y 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (19 mg, 26%) como un sólido blanco.

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (I)Ejemplo 32 (ejemplo de referencia):

Se añadió dióxido de manganeso (contenido del 75%; 5,3 g, 46,11 mmoles) a una solución de 2-bromo-7-hidroxiimidazo[5,1-b]tiazol (1,1 g, 4,61 mmoles) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, seguido por lavar con diclorometano. El solvente se eliminó luego por destilación a presión reducida para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (989 mg, 93%) como un sólido blanco.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (1H, s), 8,01 (1H, s), 9,90 (1H, s). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 108,9, 118,0, 127,9, 131,4, 136,5, 184,2. FT-IR (puro, cm⁻¹): 3136, 3113, 3099, 1637, 1560, 1502, 1446, 1329, 1236, 1198, 1099, 1092, 816, 793, 727, 650, 638. Punto de fusión 200-201°C (recristalizado de diclorometano-hexano).

Ejemplo 33 (ejemplo de referencia):

Se añadió Ru/Al₂O₃ al 5% (101 mg, 0,5 mmoles) a una solución de 2-bromo-7-hidroxiimidazo[5,1-b]tiazol (23 mg, 0,1 mmoles) en acetato de etilo (2 ml). El aire en el sistema se sustituyó con oxígeno, y la mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (19 mg, 82%) como un sólido blanco.

Ejemplo 34 (ejemplo de referencia):

60

Una solución de 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (44 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (4 ml) se añadió a una suspensión de clorocromato de piridinio (121 mg, 0,56 mmoles) en diclorometano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico, se añadió sulfato de magnesio anhidrido a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (8 mg, 18%) como un sólido blanco.

Ejemplo 35 (ejemplo de referencia):

Una solución de 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (27 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (3,5 ml) se añadió a una suspensión de clorocromato de piridinio (38 mg, 0,18 mmoles) y acetato de sodio (4,8 mg, 0,06 mmoles) en diclorometano (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la solución de reacción se diluyó con éter dietílico. Se añadió Celite a la reacción diluida y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos adicionales. Se repitió unas pocas veces el procedimiento que consistía en filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, añadir acetato de etilo al residuo, agitar la mezcla y filtrar la mezcla agitada a través de Celite. Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (5 mg, 20%) como un sólido blanco.

Ejemplo 36 (ejemplo de referencia):

Una suspensión de 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (24 mg, 0,10 mmoles) en diclorometano (3,5 ml) se añadió a una suspensión de dicromato de piridinio (47 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completar la reacción, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadieron a la misma tamices moleculares 4A, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se repitió unas pocas veces el procedimiento que consistía en filtrar la mezcla de reacción a través de Celite, añadir acetato de etilo al residuo, agitar la mezcla y filtrar la mezcla agitada a través de Celite. Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (11 mg, 47%) como un sólido blanco.

Ejemplo 37 (ejemplo de referencia):

Se añadieron tamices moleculares 4A secos (40 mg) y perrutenato de tetra-n-propilamonio (16 mg, 0,05 mmoles) a una solución de 2-bromo-7-hidroximetilimidazo[5,1-b]tiazol (53 mg, 0,23 mmoles) y N-metilmorfolina-N-óxido (92 mg, 0,79 mmoles) en diclorometano (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (11 mg, 21%) como un sólido blanco.

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (II)



Ejemplo 38 (ejemplo de referencia):

Una solución de N-metoxi-N-metil-2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxamida (54 mg, 0,19 mmoles) en diclorometano (5 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota una solución de hidruro de dibutilaluminio en tolueno (solución 1,01 M; 0,4 ml, 0,42 mmoles) a la solución enfriada, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de completar la reacción, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de tartrato sódico potásico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (17 mg, 39%) como un sólido blanco.

Síntesis de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (III)



Ejemplo 39 (ejemplo de referencia):

- 5 Una solución de cloruro de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (103 mg, 0,39 mmoles) en diglima (10 ml) se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota una solución de hidruro de tri-*t*-butoxialuminiolítico (237 mg, 0,94 mmoles) en diglima (6 ml) a la solución enfriada y, mientras se elevaba gradualmente la temperatura hasta -40°C , la mezcla se agitó durante 6 horas. Después de completar la reacción, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (7 ml x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1) para dar 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carbaldehído (28 mg, 31%) como un sólido blanco.

Síntesis de N-metoxi-N-metil-2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxamida

15



Ejemplo 40 (ejemplo de referencia):

- 20 Se añadió cloruro de dietilaluminio (solución en hexano 0,9 M; 1,1 ml, 1,07 mmoles) a una solución helada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (104 mg, 1,07 mmoles) en diclorometano (4 ml) y, mientras se subía gradualmente la temperatura, la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió a la misma una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de metilo (56 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución de tampón fosfato (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidrido. El solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 60:1 \rightarrow 10:1) para dar N-metoxi-N-metil-2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxamida (54 mg, 88%) como un sólido blanco.

30 ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3,53 (3H, s), 3,84 (3H, s), 7,61 (1H, s), 7,97 (1H, s). ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 34,4, 61,8, 108,5, 118,3, 123,9, 126,6, 137,7, 161,8. FT-IR (KBr, cm^{-1}): 3133, 3086, 3057, 2932, 1618, 1516, 1458, 1433, 1228, 1114, 1039, 988, 853.

Ejemplo 41 (ejemplo de referencia):

- 35 Se añadió cloruro de dietilaluminio (solución en hexano 0,9 M; 2,3 ml, 2,11 mmoles) a una solución helada de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (206 mg, 2,11 mmoles) en diclorometano (8 ml) y, mientras se subía gradualmente la temperatura, la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución de 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxilato de etilo (116 mg, 0,42 mmoles) en diclorometano (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió a la solución de reacción una solución de tampón fosfato (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de sodio anhidrido, y el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 30:1 \rightarrow 10:1) para dar N-metoxi-N-metil-2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxamida (113 mg, 92%) como un sólido blanco.

Síntesis de cloruro del ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico



50

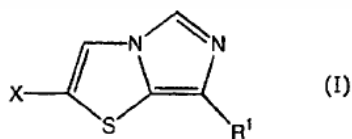
Ejemplo 42 (ejemplo de referencia):

5 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,1 ml, 1,37 mmoles) a una solución de ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (97 mg, 0,39 mmoles) en tolueno (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. Se eliminó la cantidad excesiva de cloruro de tionilo a presión atmosférica, y después se eliminó el solvente por destilación a presión reducida para dar cloruro del ácido 2-bromoimidazo[5,1-b]tiazol-7-carboxílico (104 mg, cuantitativo) como un sólido marrón claro.

10 $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (1H, s), 8,05 (1H, s). FT-IR (puro, cm^{-1}): 3123, 3048, 1748, 1501, 1246, 1063, 835, 799.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

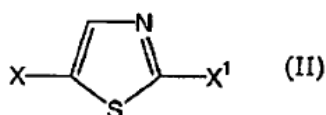


- 5 en donde
 X representa un átomo de halógeno; y
 R¹ representa un grupo -COR²;
 en donde R² representa un grupo OM o alquiloxi de C1-12 en donde M representa un átomo de hidrógeno, un
 10 metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario y en donde alquiloxi significa una cadena lineal,
 una cadena ramificada o tipo cíclico o una combinación de los mismos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R² representa un grupo OM o alquiloxi de C1-6 en donde M
 representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario.

- 15 3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde X representa un átomo de bromo.

4. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en donde dicho proceso
 comprende los siguientes pasos (a) y (b):
 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de una base:



- 20 en donde X y X¹ representa cada uno de forma independiente un átomo de halógeno,

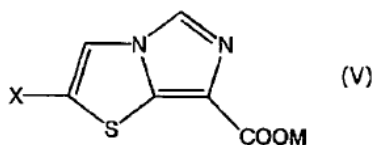


- en donde R³ representa alquilo de C1-12, y

- 25 (b) opcionalmente someter además al compuesto preparado en el paso(a) a una reacción de hidrólisis.

5. El proceso según la reivindicación 4, en donde la reacción en el paso (a) se lleva a cabo en un intervalo de
 temperatura de -40°C a 50°C.

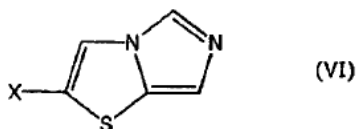
- 30 6. El proceso según la reivindicación 4 o 5, en donde la reacción de hidrólisis como paso (b) se lleva a cabo y el
 compuesto de fórmula (I) es un compuesto de fórmula (V):



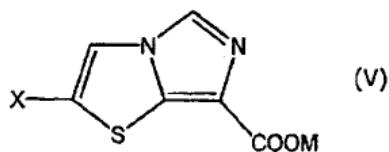
- en donde X representa un átomo de halógeno; y M representa un átomo de hidrógeno, un metal alcalino, un
 35 metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario.

7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en donde X representa un átomo de bromo.

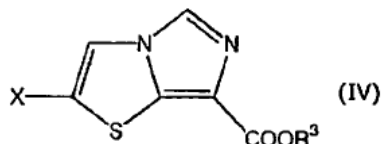
8. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (VI),



- 40 en donde X representa un átomo de halógeno,
 dicho proceso comprende calentar un compuesto de fórmula (V), un compuesto de fórmula (IV) o un
 compuesto de fórmula (V) preparado mediante hidrólisis del compuesto de fórmula (IV):



en donde X representa un átomo de halógeno; M representa un átomo de hidrogeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario, y



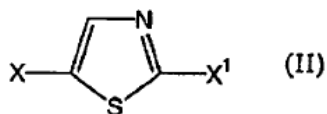
5 en donde X representa un átomo de halógeno; y R³ representa un alquilo de C1-12.

9. El proceso según la reivindicación 8, en donde la temperatura de calentamiento está en un intervalo de temperatura de 100 a 300°C.

10 10. El proceso según la reivindicación 8 o 9, en donde la reacción se lleva a cabo en un solvente único o solvente mezcla que tiene un punto de ebullición de 100°C o por encima.

11. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un aditivo.

15 12. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para dar el compuesto de fórmula (IV):



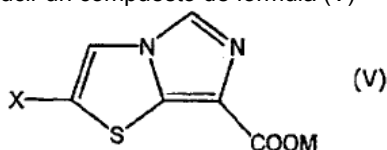
en donde X y X¹ representa cada uno de forma independiente un átomo de halógeno, y



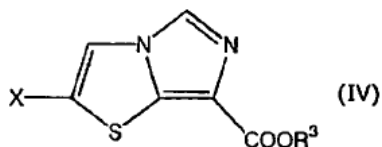
en donde R³ representa alquilo de C1-12.

13. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde X representa un átomo de bromo.

25 14. Un proceso para producir un compuesto de fórmula (V)



en donde X representa un átomo de halógeno; M representa un átomo de hidrogeno, un metal alcalino, un metal alcalinotérreo o un amonio cuaternario, dicho proceso comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (IV):



30 en donde X representa un átomo de halógeno; y R³ representa alquilo de C1-12.

35 15. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, como un intermedio sintético para la fabricación de derivados de carbapenem de fórmula (A) que contienen un grupo 7-(1-carbamoilmetilpiridinio-3-il)carbonilimidazo[5,1-b]tiazol en la posición 2 del anillo de carbapenem,

