

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.152

REQUERENTE: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD., japonesa,
com sede em 2-3, Nihonbashi Honcho 2-Chome,
Chuo-Ku, Tokyo, Japão

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados carba
penêmicos 2-(pirrolidiniltio substituídos) e
de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Susumu Nakagawa, Norikazu Ohtake,
Fumio Nakano,
Koji Yamada,
Ryosuke Ushijima, Satoshi Murase,
Hiroshi Fukatsu,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Japão, 27 de Março de 1990, sob o N.º.: 77431/1990

Japão, 12 de Abril de 1990, sob o N.º.: 96654/1990

Japão, 27 de Dezembro de 1990, sob o N.º.: 414637/1990

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS CARBAPENÉMICOS
2-(PIRROLIDINILTIO SUBSTITUÍDOS) E DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a novos compostos carbapenémicos (ácido 7-oxo-1-azabicyclo-[3.2.0]-hept -2-en-2-carboxílico), a agentes antibacterianos que contêm estes compostos como ingredientes activos e a um processo de preparação dos mesmos compostos.

Nos últimos anos descobriram-se na natureza novos antibióticos β -lactâmicos com núcleos β -lactâmicos iguais aos de derivados da penicilina e da cefalosporinas, mas com estruturas básicas diferentes.

Por exemplo, podem citar-se compostos carbapenémicos naturais tais como a tienamicina isolada a partir da fermentação *Streptomyces cattleya* (J. Am Chem. Soc. Vol. 100, p. 6491 (1978)). A tienamicina apresenta um excelente espectro antibacteriano e uma intensa acção antibacteriana sobre um grande número de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Consequentemente, aguarda-se o seu desenvolvimento como um agente β -lactâmico muito útil. Contudo, a

tienamicina é quimicamente instável, tendo sido descrita a sua provável decomposição, in vivo, por determinados enzimas tais como a desidropeptidase I renal (referida na presente invenção, para simplificar, como DHP-I), pelo que a acção antibacteriana tende a diminuir e a quantidade recolhida na urina é baixa (Antimicrob. Agents Chemother., Vol. 22, pag. 62 (1982); idem, Vol. 23 pag. 300 (1983)).

A Merck & Co., Inc. sintetizou muitos análogos de tienamicina com o objectivo de manter a excelente acção antibacteriana da tienamicina e assegurar estabilidade química. Como resultado desenvolveu experimentalmente como um produto farmacêutico o imipenem, o mono-hidrato do ácido (SR, 6S, 8R)-3-[[2-(forminidóilamino)etil]tio]-6-(1-hidroxi-etil)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico obtido por formimidação do grupo amino de tienamicina (J. Med. Chem., Vol.22, pg. 1435 (1979)). O imipenem apresenta acção antibacteriana igual ou superior à da tienamicina contra diversos tipos de bactérias e resistência à β -lactamase. Especialmente contra Pseudomonas aeruginosa, a sua acção antibacteriana é dupla ou quádrupla da tienamicina. A estabilidade do imipenem na forma sólida ou em solução aquosa é ainda acentuadamente superior à da tienamicina.

Contudo, tal como a tienamicina, o imipenem é provavelmente decomposto pela desidropeptidase I (DHP-I) nos rins humanos. Consequentemente não pode utilizar-se no tratamento de infecções do trato-urinário. Por outro lado,

apresenta toxicidade renal devido aos produtos de decomposição. Consequentemente, o imipenem não se pode administrar isoladamente sendo necessário associá-lo com um inibidor da desidropeptidase I (DHP-I) tal como a cilastatina (Antimicrob. Agents Chemother., Vol. 12 (Supl. D), pg. 1 (1983)). Nos últimos anos, o imipenem foi frequentemente utilizado no tratamento e prevenção de doenças infecciosas. Consequentemente, aumenta no campo clínico a resistência do Staphylococcus aureus, muito resistente à meticilina, ao imipenem e a resistência de Pseudomonas aeruginosa ao imipenem. O imipenem não apresenta os efeitos pretendidos no tratamento de infecções provocadas por aquelas bactérias resistentes.

Como antecedentes semelhantes da presente invenção pode mencionar-se a patente de invenção norte-americana Nº 4.933.333. Esta publicação descreve compostos carbapenémicos com um grupo 2-(aminocarbonil ou N-mono- ou N,N-di-alkil(inferior)aminocarbonil)pirrolidin-4-il-tio na posição 2 da estrutura carbapenémica, representados pelo meropenem, SM-7338: ácido (4R, 5S, 6S, 8R, 2'S, 4'S)-6-(1-hidroxietil)-4-metil-3-[2-(N,N-dimetilaminocarbonil)-pirrolidin-4-il-tio]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico, como o composto característico.

Os antibióticos β -lactâmicos exibem toxicidade selectiva contra bactérias e mostram ausência de efeitos importantes contra as células animais. Consequentemente, estes compostos são largamente utilizados no trata-

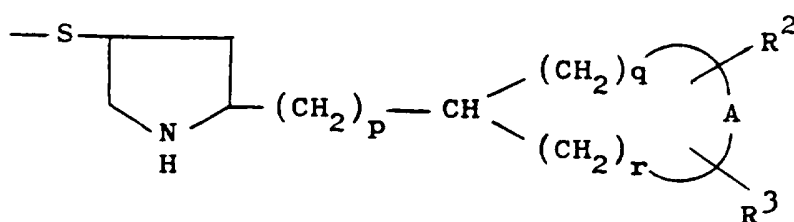
mento de doenças infecciosas provocadas por bactérias como os poucos antibióticos que não apresentam efeitos secundários e constituem assim agentes terapêuticos muito úteis.

Nos últimos anos, contudo, têm sido isolados, frequentemente, Pseudomonas aeruginosa e Staphylococcus aureus muito resistentes à meticilina de doenças com imunidade diminuída, como bactérias que provocam doenças infecciosas dificilmente curáveis. Isto constitui um problema clinicamente grave. Consequentemente, é altamente desejável obter um agente antibacteriano com acção antibacteriana melhorada contra as bactérias resistentes citadas antes. Especialmente no que diz respeito aos compostos carbapenémicos é desejável melhorar a acção antibacteriana, melhorar a estabilidade contra a desidropeptidase I, reduzir a toxicidade renal e reduzir os efeitos secundários que afectam o sistema nervoso central.

Os compostos descritos na patente de invenção norte-americana Nº 4.933.333, especialmente, o meropenem, apresentam estabilidade face à desidropeptidase-I bastante melhorada. Contudo, a actividade antibacteriana contra as estirpes de Staphylococcus aureus muito resistentes à meticilina não é adequada pelo que se pretende obter um composto carbapenémico com maior acção antibacteriana.

Os autores da presente invenção dedicaram-se a pesquisas exaustivas com a finalidade de obter novos compostos carbapenémicos com excelente acção antibacteriana

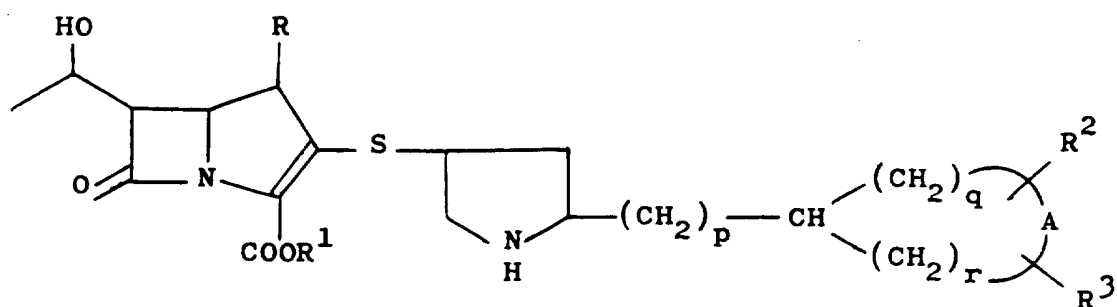
e resistentes à desidropeptidase I. Como resultado, descobriram os compostos carbapenêmicos de acordo com a presente invenção com, na posição 2 da estrutura carbapenêmica, um grupo de fórmula geral



na qual cada um dos símbolos R_2 e R_3 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, forminidoílo ou acetoimidoílo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $CON(R_5)-R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou R_5 e R_6 formam, considerados conjuntamente o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidilo; A representa um grupo de fórmula geral $=NR_7$, $=N^+(R_7)R_8$, $-CON(R_7)-$, $-CON(R_7)CO$, $-CON(R_7)CON(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sN(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sCON(R_8)-$, $-CON(R_7)N(R_8)-$ ou $-N(R_7)-$

$(CH_2)_s N(R_8)-$ em que R_7 e R_8 iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior, formimidoílo ou acetoi-midoílo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes e s representa um número inteiro de 1 a 3; p representa zero; um número inteiro de 1 a 3; e cada um dos símbolos q e r , iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 5, com a condição de q e r não representarem simultâneamente zero e $q + r$ ser igual ou inferior a 6, são compostos novos não descritos anteriormente e que tais compostos exibem intensa acção antibacteriana contra bactérias gram-positivas tais como Staphylococcus aureus e contra bactérias gram-negativas incluindo Pseudomonas aeruginosa e exibem ainda a estabilidade relativamente à desidropeptidase I. A presente invenção é um resultado desta descoberta.

A presente invenção diz respeito a compostos de fórmula geral



(I)

na qual

R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo,

R₁ representa um átomo de hidrogénio ou uma carga negativa,

R₂ e R₃ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoílo ou acetimidóílo ou um grupo de fórmula geral
 $-\text{COOR}_4$, $-\text{CON}(\text{R}_5)\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_4$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_5)\text{R}_6$ ou $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_5)\text{R}_6$
 em que R₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R₅ e R₆ , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou R₅ e R₆ formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo ou piperidilo,

A representa um grupo de fórmula geral
 $=\text{NR}_7$, $= \text{N}^+(\text{R}_7)\text{R}_8$, $-\text{CON}(\text{R}_7)-$,
 $-\text{CON}(\text{R}_7)\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}_7)\text{CON}(\text{R}_8)-$,
 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{CO}(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}_8)-$,

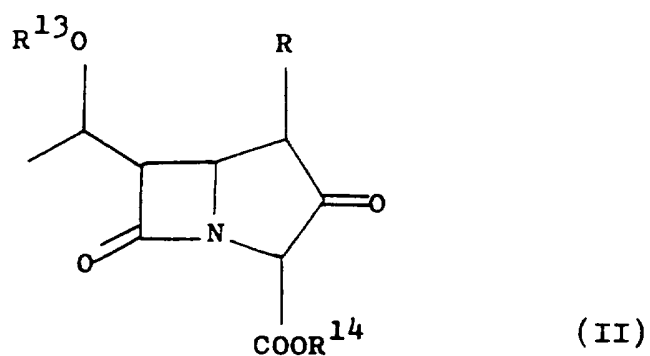
$-N(R_7)CO(CH_2)_sCON(R_8)-$,
 $-CON(R_7)N(R_8)$ ou $-N(R_7)(CH_2)_sN(R_8)-$
 em que R_7 e R_8 , iguais ou diferentes
 representam, cada um, um átomo de hidró-
 génio, um grupo alquilo inferior, hi-
 droxi-alquilo inferior, formimidoílo ou
 acetoinidoílo ou um grupo de fórmula
 geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$,
 $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ OU
 $-CH_2CON(R_5)R_6$ e s representa um número
 inteiro de 1 a 3.

p representa zero ou um número inteiro de
 1 a 3, e

q e r, iguais ou diferentes, representam,
 cada um, zero ou um número inteiro de 1
 a 5, com a condição de q e r não repre-
 sentarem simultâneamente zero e q + r
 ser igual ou inferior a 6,

ou aos seus sais ou ésteres aceitáveis sob o ponto de vista
 farmacêutico.

A presente invenção diz também respeito a
 um processo para a preparação de compostos de fórmula geral
 I ou dos seus sais ou ésteres aceitáveis sob o ponto de vista
 farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um
 composto de fórmula geral



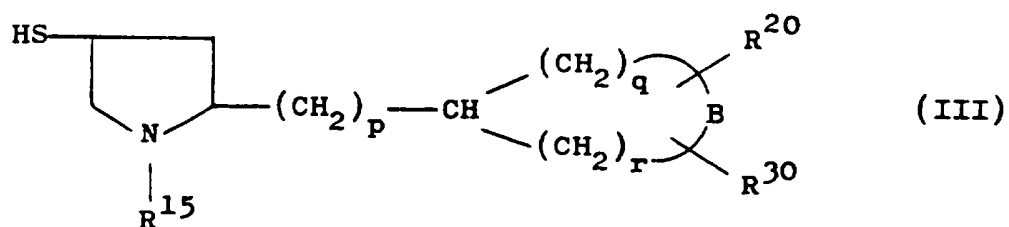
na qual

R tem os significados definidos antes,

R_{13} representa um átomo de hidrogénio ou
um grupo protector do radical hidroxil,

R_{14} representa um átomo de hidrogénio ou
um grupo protector do radical carboxilo

ou um seu derivado reactivo com um composto de fórmula geral

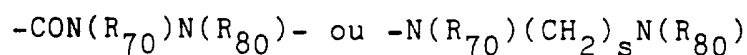
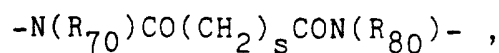
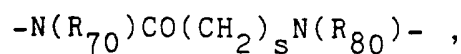


na qual

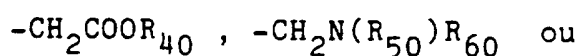
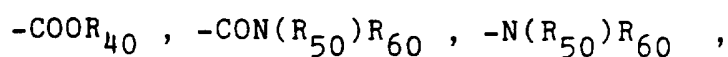
R_{15} representa um átomo de hidrogénio ou

um grupo protector do radical imino, R_{20} e R_{30} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior eventualmente protegido, formimidoílo eventualmente protegido ou acetoimidoílo eventualmente protegido ou um grupo de fórmula geral $-COOR_{40}$, $CON(R_{50})R_{60}$, $-N(R_{50})R_{60}$, $-CH_2COOR_{40}$, $-CH_2N(R_{50})R_{60}$ ou $-CH_2CON(R_{50})R_{60}$ em que R_{40} representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical carboxilo e R_{50} e R_{60} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical amino ou um grupo protector do radical imino ou R_{50} e R_{60} formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo ou piperidilo,

B representa um grupo de fórmula geral $=NR_{70}$, $=N^+(R_{70})R_{80}$, $-CON(R_{70})-$, $-CON(R_{70})CO-$, $-CON(R_{70})CON(R_{80})-$,



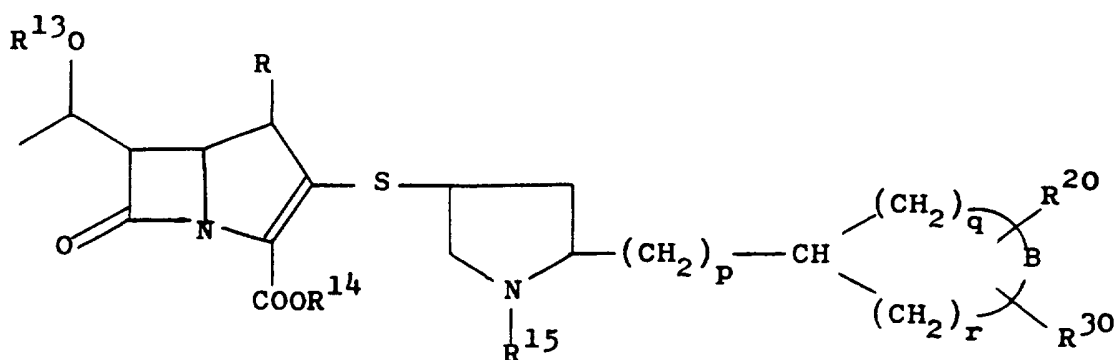
em que R_{70} e R_{80} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior eventualmente protegido formimidoílo eventualmente protegido ou acetoimidoílo eventualmente protegido, um grupo protector do radical imino ou um grupo de fórmula geral



$-CH_2CON(R_{50})R_{60}$ e s representa um número inteiro de 1 a 3, e

p , q e r têm os significados definidos antes,

para se obter um composto de fórmula geral



(IV)

na qual

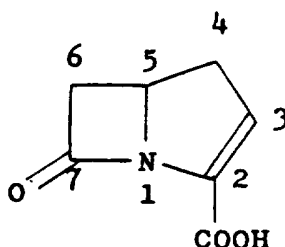
R, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₂₀, R₃₀, B, p, q e r
têm os significados definidos antes,

e de se remover, eventualmente, qualquer grupo protector
desse composto.

A presente invenção fornece ainda um agente
antibacteriano constituído por uma quantidade eficaz sob o
ponto de vista antibacteriano de um composto de fórmula ge-
ral I ou de um seu éster ou sal aceitável sob o ponto de
vista farmacêutico e de um veículo ou diluente aceitáveis em
farmácia.

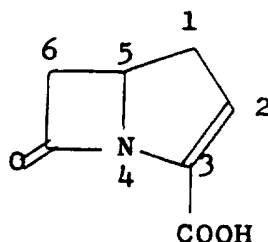
Seguidamente descreveremos a presente in-
venção detalhadamente relativamente aos aspectos preferidos.
Em primeiro lugar, serão explicados os símbolos e termos uti-
lizados na presente memória descritiva.

Os compostos de acordo com a presente in-
venção apresentam a estrutura básica da fórmula



sistemáticamente descrita como ácido 7-oxo-1-azabicyclo[3.2.
0.]hept-2-en-2-carboxílico. Por conveniência esta estrutura
básica será referida na presente memória descritiva, como o

ácido 1-carbapen-2-em-3-carboxílico procedendo à numeração com base em um carbapenem vulgarmente e largamente utilizado de fórmula



A presente invenção inclui isômeros ópticos com base em átomos de carbono assimétricos na posição 1, 5, 6 e 8 da estrutura carbapenémica, e estereoisômeros. Entre estes isômeros prefere-se um composto com a configuração (SR, 6S, 8R) isto é, um composto com uma configuração estérica de (SR, 6S) (5,6-trans) como a tienamicina e em que o átomo de carbono na posição 8 apresenta a configuração R, ou um composto com a configuração (1R, 5S, 6S, 8R), caso em que o grupo metilo se encontra presente na posição 1.

Também relativamente ao grupo 2-(heteronúcleo alicíclico substituído ou o heteronúcleo alicíclico-alquilo inferior)pirrolidin-4-il-tio, a presente invenção inclui isômeros com base em átomos de carbono assimétrico nas posições 2 e 4 da estrutura pirrolidínica e na cadeia lateral na posição 2. Entre estes isômeros preferem-se os compostos com a configuração (2'S, 4'S) e (2'R, 4'R) quando p representa zero, e compostos com a configuração (2'R, 4'S) e (2'S, 4'R)

quando p representa um número inteiro de 1 a 3.

Com base em carbonos assimétricos existem, ainda, isômeros relativamente ao grupo heterocíclico alicíclico na posição 2 da estrutura pirrolidinica, isômeros estes que a presente invenção também inclui.

A expressão, grupo alquilo inferior, significa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo ou hexilo, de preferência um grupo metilo, etilo ou t-butilo.

A expressão grupo hidroxialquilo inferior significa um grupo hidroxialquilo comportando um grupo alquilo inferior como os citados antes comportando como substituinte um grupo hidroxilo como, por exemplo, um grupo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, de preferência um grupo hidroximetilo ou hidroxietilo.

A expressão grupo alquil(inferior)carbamoílo significa um grupo carbamoílo comportando como substituinte um grupo alquilo inferior como os citados antes como, por exemplo, um grupo N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo ou N-propilcarbamoílo, de preferência um grupo N-metilcarbamoílo.

A expressão grupo di-alquil(inferior)carbamoílo significa um grupo carbamoílo comportando dois subs-

tituintes escolhidos entre os grupos alquilo inferior citados antes tais como um grupo N,N-dimetil-carbamóilo, N,N-dietil-carbamóilo ou N-etil-N-metil-carbamóilo, de preferência um grupo N,N-dimetil-carbamóilo.

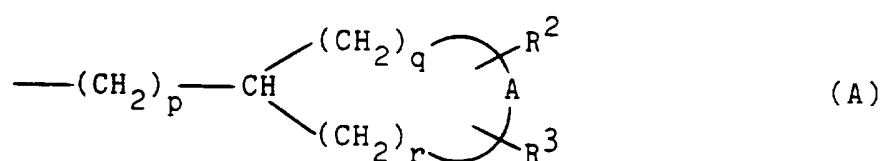
O grupo protector do radical carboxilo pode ser, por exemplo, um grupo alquilo inferior, como, por exemplo, um grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo ou t-butilo; um grupo alquilo inferior halogenado tal como um grupo 2,2,2-tricloroetilo ou 2,2,2-trifluoroetilo; um grupo alcanoiilo (inferior) alquilo tal como um grupo acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-acetoxietilo ou 1-propioniloxietilo; um grupo alcoxi(inferior) carbonilalquilo tal como um grupo 1-(metoxicarboniloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo; um grupo alcenilo inferior tal como um grupo 2-propenilo, 2-cloro-2-propenilo, 3-metoxicarbonil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo ou cinamilo; um grupo aralquilo tal como um grupo benzilo, p-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, o-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo, benzidrilo ou bis(p-metoxifenil)metilo; um grupo (2-oxo-1,3-dioxol-4-il 5 substituído)-metilo tal como um grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo; um grupo alquil(inferior)sililo tal como um grupo trimetilsililo ou t-butil-dimetilsililo; um grupo indanilo, ftalidilo ou metoximetilo. Particulrmente preferidos são os grupos 2-propenilo, p-nitrobenzilo, p-metoxibenzilo, benzidrilo e t-butil-dimetilsililo.

O grupo protector do radical hidroxí pode ser, por exemplo, um grupo alquil(inferior)sililo tal como um grupo trimetilsililo ou t-butil-dimetilsililo; um grupo alcoxi(inferior)metilo tal como um grupo metoximetilo ou 2-metoxietoximetilo; um grupo tetra-hidropiranilo; um grupo aralquilo tal como um grupo benzilo, p-metoxibenzilo, 2,4-dimetoxibenzilo, o-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo ou tritilo; um grupo acilo tal como um grupo formilo ou acetilo; um grupo alcoxi(inferior)carbonilo tal como um grupo t-butoxicarbonilo, 2-iodoetoxicarbonilo ou 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; um grupo alceniloxicarbonilo tal como um grupo 2-propeniloxicarbonilo, 2-cloro-2-propeniloxicarbonilo, 3-metoxicarbonil-2-propeniloxicarbonilo, 2-metil-2-propeniloxicarbonilo, 2-buteniloxicarbonilo ou cinamiloxicarbonilo; ou um grupo aralquioxicarbonilo tal como um grupo benziloxicarbonilo, p-metoxibenziloxicarbonilo, o-nitrobenziloxicarbonilo ou p-nitrobenziloxicarbonilo. Particularmente preferidos são os grupos 2-propeniloxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo ou t-butil-dimetilsililo.

O grupo protector do radical amino ou imino pode ser, por exemplo, um grupo aralquilideno tal como um grupo benzilideno, p-clorobenzilideno, p-nitrobenzilideno, salicilideno, α -naftilideno ou β -naftilideno; um grupo aralquilo tal como um grupo benzilo, p-metoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, o-nitrobenzilo, p-nitrobenzilo, benzidrilo, bis(p-metoxifenil)metilo ou tritilo; um grupo alcanóilo in-

ferior como, por exemplo, um grupo formilo, acetilo, propionilo, butirilo, oxalilo, succinilo, ou pivaloílo; um grupo alcanóilo inferior halogenado tal como um grupo cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo ou trifluoroacetilo; um grupo arilalcanóilo tal como um grupo fenilacetilo ou fenoxiacetilo; um grupo alcoxi(inferior)carbonilo tal como um grupo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo ou t-butoxycarbonilo; um grupo alcoxi(inferior)carbonilo halogenado tal como um grupo 2-iodoetoxycarbonilo ou 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo; um grupo alceniloxycarbonilo tal como um grupo 2-propeniloxycarbonilo, 2-cloro-2-propeniloxycarbonilo, 3-metoxycarbonil-2-propeniloxycarbonilo, 2-metil-2-propeniloxycarbonilo, 2-buteniloxycarbonilo ou cinamiloxycarbonilo; um grupo aralquiloxycarbonilo tal como um grupo benziloxycarbonilo, o-nitrobenziloxycarbonilo, p-nitrobenziloxycarbonilo ou fenetiloxycarbonilo; ou um grupo alquilsililo tal como um grupo trimetilsililo ou t-butildimetilsililo. Especialmente preferidos são os grupos 2-propeniloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo e p-nitrobenziloxycarbonilo.

O grupo heterociclo alicíclico colocado no grupo pirrolidin-4-il-tio como uma cadeia lateral na posição 2 da estrutura carbapenémica comporta um substituinte na posição 2 do núcleo pirrolidinico e apresenta a estrutura da fórmula geral



na qual R_2 e R_3 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoílo ou acetoimidoílo ou um grupo $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou R_5 e R_6 formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterociclífico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo ou piperidilo; A representa um grupo de fórmula geral $=NR_7$, $=\overset{+}{N}(R_7)R_8$, $-CON(R_7)-$, $-CON(R_7)CO-$, $-CON(R_7)CON(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sN(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sCON(R_8)-$, $-CON(R_7)N(R_8)-$ ou $-N(R_7)(CH_2)_sN(R_8)-$ em que R_7 e R_8 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoílo ou acetoimidoílo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 , R_5 e R_6 têm os significados definidos antes e s representa um número inteiro de 1 a 3; p representa zero ou um número inteiro de 1 a 3; e q e r , iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 5, com a condição de q e r não representarem simultaneamente zero e $q + r$ ser igual ou inferior a 6. R_2 (ou R_{20}) e R_3 (ou R_{30}) podem ser iguais ou diferentes e podem comportar substituintes em uma qualquer das posições even-

tais sobre átomos de carbono constituindo os heteronúcleos alicíclicos citados antes. Cada um dos símbolos R_2 e R_3 representa, de preferência, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou hidroxil-alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-\text{CON}(R_5)R_6$ ou $-\text{N}(R_5)R_6$ em que R_5 e R_6 têm os significados definidos antes. Particularmente preferidos entre estes grupos são os átomos de hidrogénio ou os grupos carbamoilo, alquil(inferior)carbamoilo, di-alquil(inferior)-carbamoilo ou amino.

A representa uma estrutura parcial dos grupos heterocíclicos alicíclicos citados antes.

A representa de preferência um grupo de fórmula geral $=\text{NR}_7$, $=\overset{+}{\text{N}}(\text{R}_7)\text{R}_8$, $-\text{CON}(\text{R}_7)-$, $-\text{CON}(\text{R}_7)\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}_7)\text{CON}(\text{R}_8)-$, $-\text{N}(\text{R}_7)\text{COCH}_2\text{N}(\text{R}_8)-$, $-\text{CON}(\text{R}_7)\text{N}(\text{R}_8)-$ ou $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{R}_8)-$ em que R_7 e R_8 têm os significados definidos antes. Entre os grupos de fórmula geral citados antes prefere-se o grupo $=\text{NR}_7$, $=\overset{+}{\text{N}}(\text{R}_7)\text{R}_8$ ou $-\text{CON}(\text{R}_7)-$ em que R_7 e R_8 têm os significados definidos antes. Especialmente preferidos entre os mesmos grupos são os grupos $=\text{NH}$, $=\text{NMe}$, $=\overset{+}{\text{N}}\text{Me}_2$ ou $-\text{CONH}-$.

p representa zero ou um número inteiro de 1 a 3, de preferência zero ou o número inteiro 1, de preferência zero.

Quando p representa zero os grupos heterocíclicos alicíclicos citados antes podem comportar um substituinte escolhido entre grupos aziridinilo, azetidinilo, 2-

-carbamoílazetidínílo, 2-oxoazetídínílo, N-metil-2-oxoazetídínílo, pirrolidínílo, N-metilpirrolidínílo, N, N-dimetilpirrolidínílo, 2-oxopirrolidínílo, 2,5-dioxopirrolidínílo, N-(2-hidroxietil) pirrolidínílo, 2,5-dioxo-N-metilpirrolidínílo, 2-carbamoílpirrolidínílo, 2-(N-metilcarbamoil) pirrolidínílo, 2-(N, N-dimetilcarbamoil) pirrolidínílo, 3-amino-2-oxopirrolidínílo, pirazolidínílo, 3-oxopirazolidínílo, imidazolidínílo, 2,4-dioxoimidazolidínílo, piperazínílo, 2-oxopiperazínílo, piperidílo, N-metilpiperidílo, N, N-dimetilpiperidínílo, 2-oxopiperidílo, 2,6-dioxopiperidílo, 2-carbamoílpiperidílo, hexa-hidroazepínílo, N-metil-hexa-hidroazepínílo, N, N-dimetil-hexa-hidroazepínílo, hexa-hidro-2-oxoazepínílo, 2,7-dioxo-hexa-hidroazepínílo, 2-carbamoil-hexa-hidroazepínílo, hexa-hidro-1H-1,4-diazepínílo, hexa-hidro-2-oxo-1H-1,4-diazepínílo, octa-hidroazocínílo, N-metilocta-hidroazocínílo ou N, N-dimetilocta-hidroazocínílo. Particularmente preferido entre estes compostos é o substituinte escolhido entre o grupo constituído pelos grupos 2-oxoazetídínílo, pirrolidínílo, N, N-dimetilpirrolidínílo, 2-carbamoílpirrolidínílo, 3-amino-2-oxopirrolidínílo, 2-oxopirrolidínílo, piperidílo ou 2-oxopiperidílo.

Quando p representa o número inteiro 1, pode comportar eventualmente um substituinte escolhido entre o grupo constituído pelos grupos aziridinilmetilo, azetidínilmetilo, 2-carbamoilazetídínínilmetilo, 2-oxoazetidínínilmetilo, N-metil-2-oxoazetidínínilmetilo, pirrolidinilmetilo, N-metilpirrolidinilmetilo, N, N-dimetilpirrolidinilmetilo, 2-

-oxopirrolidinilmetilo, 2,5-dioxopirrolidinilmetilo, N-(2-hidroxietil) pirrolidinilmetilo, 2,5-dioxo-N-metilpirrolidinilmetilo, 2-carbamóilpirrolidinilmetilo, 2-(N-metilcarbamóil) pirrolidinilmetilo, 2-(N, N-dimetilcarbamóil) pirrolidinilmetilo, 3-amino-2-oxopirrolidinilmetilo, pirazolidinilmetilo, 3-oxopirazolidinilmetilo, imidazolidinilmetilo, 2,4-dioxoimidazolidinilmetilo, piperazínilmetilo, 2-oxopiperazinilmetilo, piperidilmetilo, N-metilpiperidilmetilo, N, N-dimetilpiperidiniometilo, 2-oxopiperidilmetilo, 2,6-dioxopiperidilmetilo, 2-carbamóilpiperidilmetilo, hexa-hidroazepinilmetilo, N-metil-hexa-hidroazepinilmetilo, N, N-dimetil-hexa-hidroazepiniometilo, hexa-hidro-2-oxoazepinilmetilo, 2,7-dioxo-hexa-hidroazepinilmetilo, 2-carbamóil-hexa-hidroazepinilmetilo, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinilmetilo, hexa-hidro-2-oxo-1H-1,4-diazepinilmetilo, octa-hidroazocinilmetilo, N-metilocta-hidroazocinilmetilo ou N, N-dimetil-octa-hidroazociniometilo. Particularmente preferido entre estes grupos é o substituinte escolhido entre um grupo constituído por grupos 2-oxoazetidilmetilo, pirrolidinilmetilo, N, N-dimetilpirrolidiniometilo, 2-carbamóilpirrolidinilmetilo, 3-amino-2-oxopirrolidinilmetilo, 2-oxopirrolidinilmetilo, piperidilmetilo ou 2-oxopiperidilmetilo.

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou uma carga negativa. Quando o grupo heterociclícoalícíclico substituído na posição 2 do núcleo pirrolidínico comporta uma estrutura de amónio quaternário, R_1 representa uma carga negativa capaz de formar um par com o ião amónio, pelo que o composto

de fórmula geral I forma um sal intramolecular.

Os sais dos compostos de fórmula geral I que são sais comuns aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem formar-se, por exemplo no grupo carboxílico em posição 3 da estrutura carbapenémica ou na base pirrolidínica ou na base do grupo heterocíclico alicíclico na cadeia lateral na posição 2 da estrutura carbapenémica.

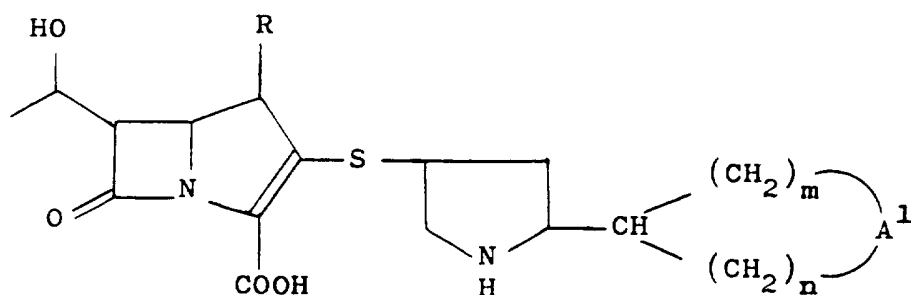
Os sais de adição de ácido alcalinos formados no grupo carboxílico citado antes, incluem, por exemplo, sais de um metal alcalino tal como um sal de sódio ou um sal de potássio; sais de metais alcalino-terrosos tais como um sal de cálcio ou de magnésio; sais de amónio; sais derivados de uma amina alifática como, por exemplo, um sal de trimetilamina, de trietilamina, de diciclo-hexilamina, de etanolamina, de dietanolamina, de trietanolamina ou de procaina; sais derivados de aralquilamina como, por exemplo, um sal de N,N'-dibenziletilenodiamina; sais derivados de aminas heterocíclicas aromáticas tais como um sal de piridina, picolina, quinolina ou isoquinolina; sais derivados de amónio quaternário como, por exemplo, um sal de tetrametilamónio, tetraetilamónio, benziltrimetilamónio, benziltriethylamónio, benziltributilamónio, metiltriocetilamónio ou tetrabutylamónio; sais derivados de um aminoácido alcalino como, por exemplo, um sal de arginina ou de lisina.

Os sais de adição de ácido formados na base pirrolidina ou na base do grupo heterocíclico alicíclico

clico incluem, por exemplo, um sal inorgânico como, por exemplo, um cloridrato, um sulfato, um nitrato, um fosfato, um carbonato, um carbonato de hidrogénio ou um perclorato; um sal orgânico como, por exemplo, um acetato, um propionato, um lactato, um maleato, um fumarato, um tartarato, um malato, um succinato ou um ascorbato; um sulfonato como, por exemplo, um metanossulfonato, um isetionato, um benzenossulfonato ou um p-toluenossulfonato; um sal e um sal derivado de um aminoácido como, por exemplo, um aspartato ou um glutamato.

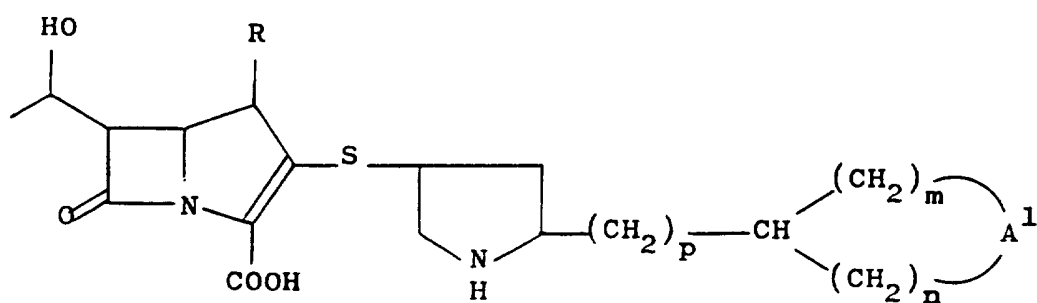
A expressão éster não tóxico dos compostos de fórmula geral I significa um éster comum aceitável sob o ponto de vista farmacêutico formado no grupo carboxílico na posição 3 da estrutura carbapenémica. Incluem, por exemplo, um éster como um grupo alcanoiloximetilo como, por exemplo, um grupo acetoximetilo ou pivaloiloximetilo, um éster com um grupo alcóxicarboniloxialquilo como, por exemplo, um grupo 1-(etoxicarboniloxi)etilo, um éster com um grupo ftalidilo e um éster com um grupo (2-oxo-1,3-dioxol-4-il 5-substituído)-metilo como, por exemplo, um grupo (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo.

Os compostos de fórmula geral I de acordo com a presente invenção incluem compostos de fórmula geral



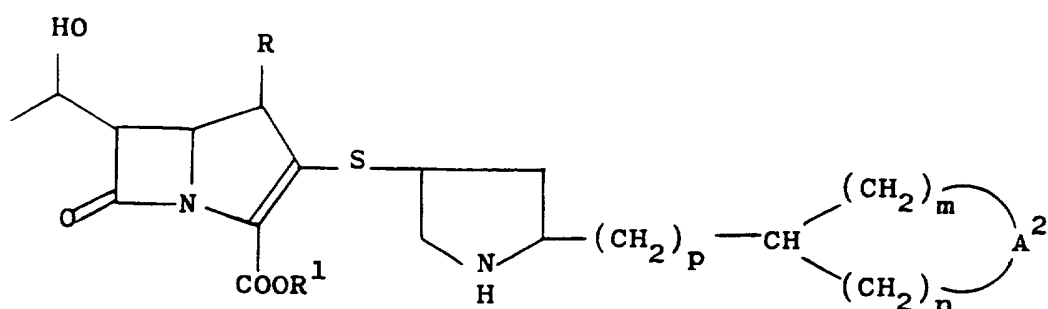
(I-a)

na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; A_1 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$, $-\text{CON}(R_{10})-$ ou $-\text{CON}(R_{10})\text{CO}-$ em que R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, formimidoílo ou acetimidoílo e R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; e m e n iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n não representarem simultâneamente zero; um composto de fórmula geral



(I-b)

na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; A_1 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$, $-\text{CON}(R_{10})-$ ou $-\text{CON}(R_{10})\text{CO}-$ em que R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, formimidoílo ou acetoimidoílo e R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; e m, n e p iguais ou diferentes representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n não representarem simultâneamente zero; e um composto de fórmula geral



(I-c)

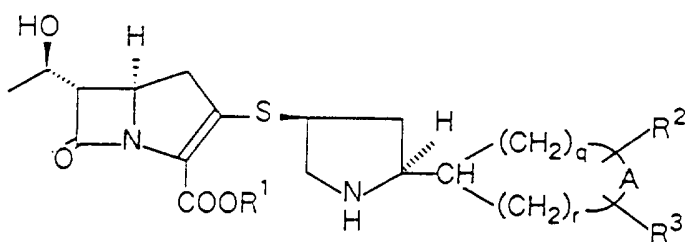
na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; R_1 representa um átomo de hidrogénio ou uma carga negativa; A_2 representa um grupo de fórmula geral $=NR_2$, $=N(R_{11})R_{12}$, $-\text{CON}(R_{10})-$ ou $-\text{CON}(R_{10})\text{CO}-$ em que R_9 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, formimidoílo ou acetoimidoílo, R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior; e R_{11} e R_{12} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo inferior; e m, n e p iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n

não representarem simultâneamente zero.

Entre os compostos de fórmulas gerais (I-a) e (I-b), preferem-se aqueles em que A_1 representa um grupo de fórmula geral $-\text{CON}(\text{R}_{10})-$ ou $=\text{NR}_9$.

Entre os compostos de fórmula geral (I-c) preferem-se aqueles em que A_2 representa um grupo de fórmula geral $=\text{NR}_9$, $=\overset{+}{\text{N}}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ ou $-\text{CON}(\text{R}_{10})-$.

Exemplos específicos dos compostos de fórmula geral I incluem, por exemplo, os compostos seguintes.



Quadro I

No.	R¹		No.	R¹	
1	H		13	H	
2	H		14	H	
3	H		15	H	
4	H		16	H	
5	H		17	H	
6	H		18	H	
7	H		19	H	
8	H		20	H	
9	H		21	H	
10	H		22	H	
11	H		23	H	
12	H		24	H	

Quadro 2

No.	R ¹		No.	R ¹	
25	H		39	H	
26	H		40	H	
27	H		41	H	
28	H		42	H	
29	H		43	H	
30	H		44	H	
31	H		45	H	
32	H		46	H	
33	H		47	H	
34	H		48	H	
35	H		49	H	
36	H		50	H	
37	H		51	H	
38	H		52	H	

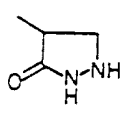
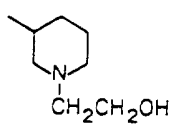
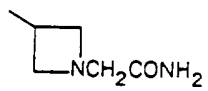
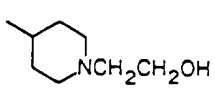
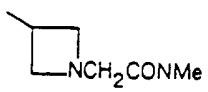
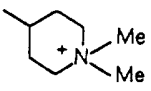
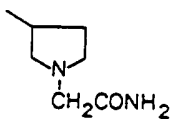
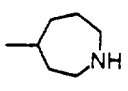
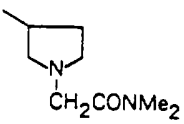
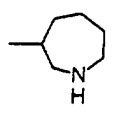
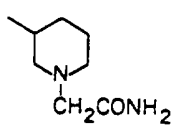
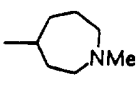
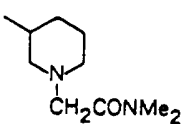
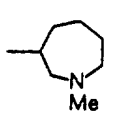
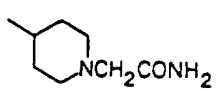
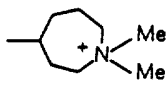
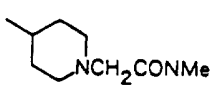
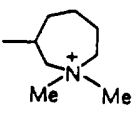
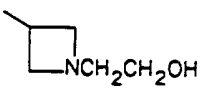
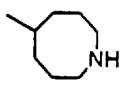
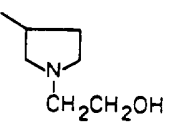
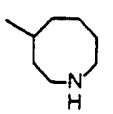
Quadro 3

No.	R ¹		No.	R ¹	
53	H		66	carga negativa	
54	H		67	carga negativa	
55	H		68		
56	H		69	H	
57	H		70	H	
58	H		71	H	
59	H		72	H	
60	H		73	H	
61	H		74	carga negativa	
62	H		75	carga negativa	
63	carga negativa		76	H	
64	carga negativa		77	H	
65	carga negativa		78	Carga negativa	

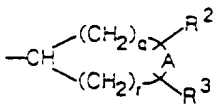
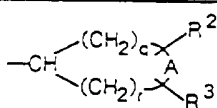
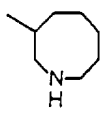
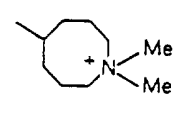
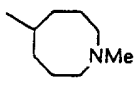
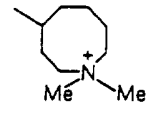
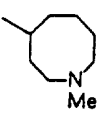
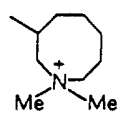
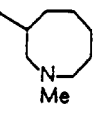
Quadro 4

No.	R ¹		No.	R ¹	
79	H		90	H	
80	H		91	H	
81	H		92	H	
82	H		93	H	
83	H		94	H	
84	H		95	H	
85	H		96	H	
86	H		97	H	
87	H		98	H	
88	H		99	H	
89	H		100	H	

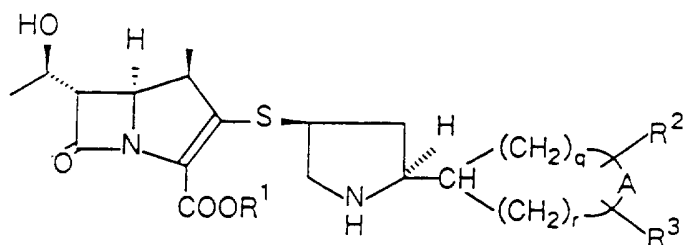
Quadro 5

No.	R ¹	$ \begin{array}{c} \text{---CH} \begin{array}{l} \text{---(CH}_2\text{)}_c\text{---R}^2 \\ \text{---(CH}_2\text{)}_r\text{---A---R}^3 \end{array} \end{array} $	No.	R ¹	$ \begin{array}{c} \text{---CH} \begin{array}{l} \text{---(CH}_2\text{)}_q\text{---R}^2 \\ \text{---(CH}_2\text{)}_r\text{---A---R}^3 \end{array} \end{array} $
101	H		112	H	
102	H		113	H	
103	H		114	carga negativa	
104	H		115	H	
105	H		116	H	
106	H		117	H	
107	H		118	H	
108	H		119	carga negativa	
109	H		120	carga negativa	
110	H		121	H	
111	H		122	H	

Quadro 6

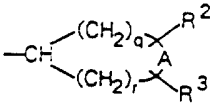
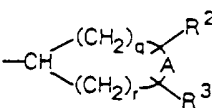
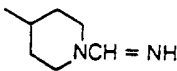
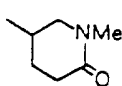
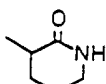
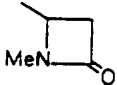
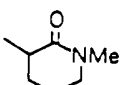
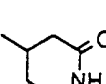
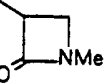
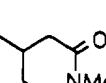
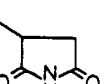
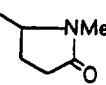
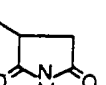
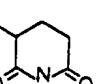
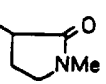
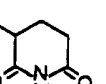
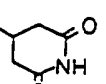
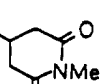
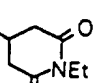
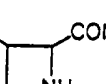
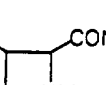
No.	R ¹		No.	R ¹	
123	H		127	Carga negativa	
124	H		128	Carga negativa	
125	H		129	Carga negativa	
126	H				

Quadro 7

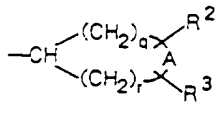
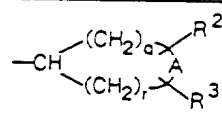
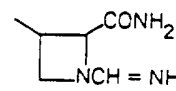
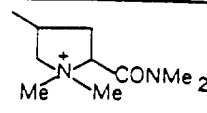
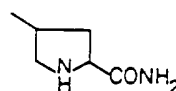
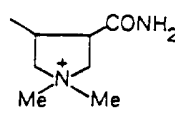
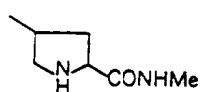
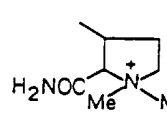
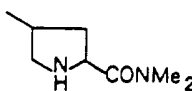
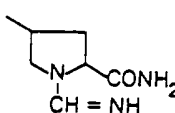
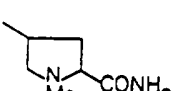
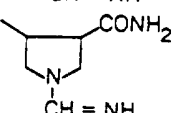
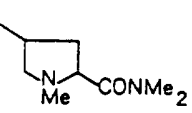
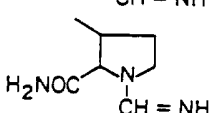
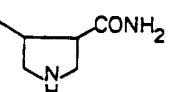
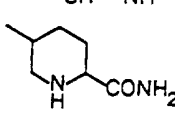
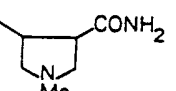
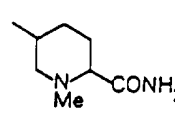
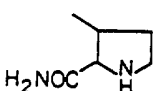
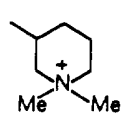
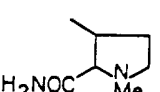
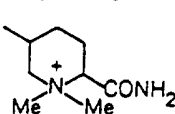
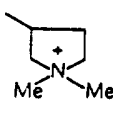
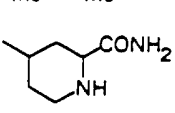
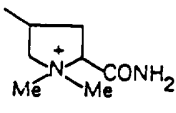
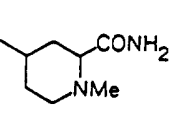
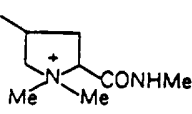
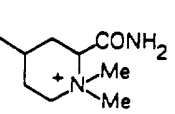


No.	R ¹		No.	R ¹	
130	H		142	H	
131	H		143	H	
132	H		144	H	
133	H		145	H	
134	H		146	H	
135	H		147	H	
136	H		148	H	
137	H		149	H	
138	H		150	H	
139	H		151	H	
140	H		152	H	
141	H		153	H	

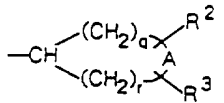
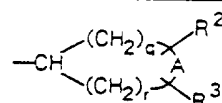
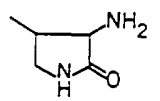
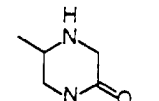
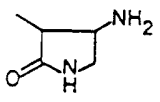
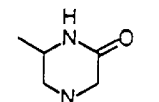
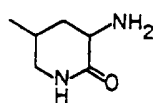
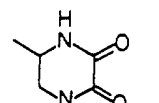
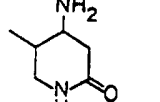
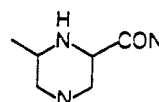
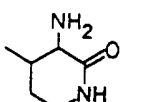
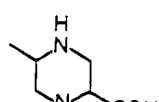
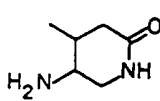
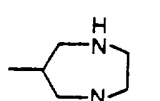
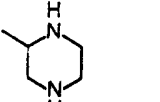
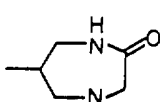
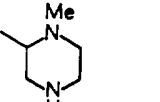
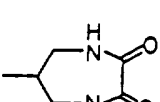
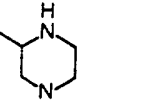
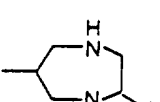
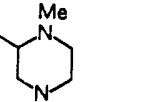
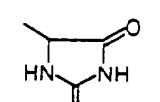
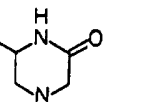
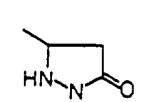
Quadro 8

No.	R ¹		No.	R ¹	
154	H		168	H	
155	H		169	H	
156	H		170	H	
157	H		171	H	
158	H		172	H	
159	H		173	H	
160	H		174	H	
161	H		175	H	
162	H		176	H	
163	H		177	H	
164	H		178	H	
165	H		179	H	
166	H		180	H	
167	H		181	H	

Quadro 9

No.	R ¹		No.	R ¹	
182	H		195	Carga negativa	
183	H		196	Carga negativa	
184	H		197	Carga negativa	
185	H		198	H	
186	H		199	H	
187	H		200	H	
188	H		201	H	
189	H		202	H	
190	H		203	Carga negativa	
191	H		204	Carga negativa	
192	Carga negativa		205	H	
193	Carga negativa		206	H	
194	Carga negativa		207	Carga negativa	

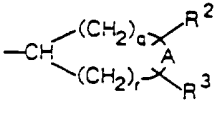
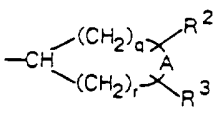
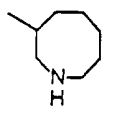
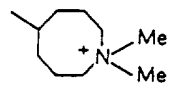
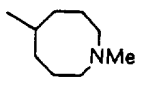
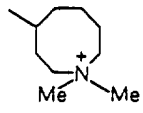
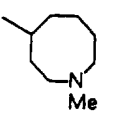
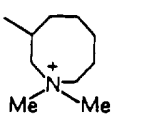
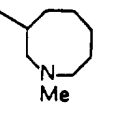
Quadro 10

No.	R ¹		No.	R ¹	
208	H		219	H	
209	H		220	H	
210	H		221	H	
211	H		222	H	
212	H		223	H	
213	H		224	H	
214	H		225	H	
215	H		226	H	
216	H		227	H	
217	H		228	H	
218	H		229	H	

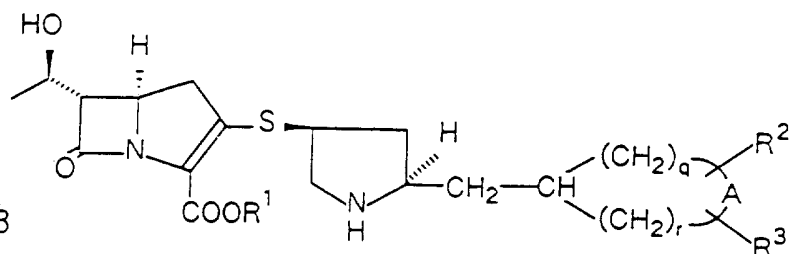
Quadro 11

No.	R ¹		No.	R ¹	
230	H		241	H	
231	H		242	H	
232	H		243	Carga nega- tiva	
233	H		244	H	
234	H		245	H	
235	H		246	H	
236	H		247	H	
237	H		248	Carga nega- tiva	
238	H		249	Carga nega- tiva	
239	H		250	H	
240	H		251	H	

Quadro 12

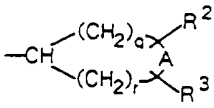
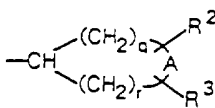
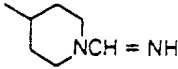
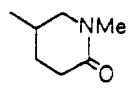
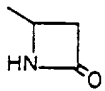
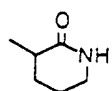
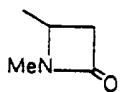
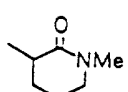
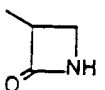
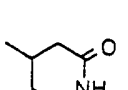
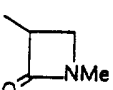
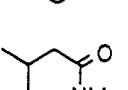
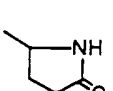
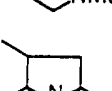
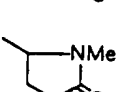
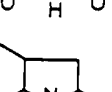
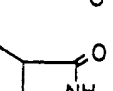
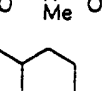
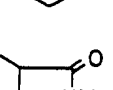
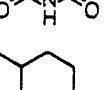
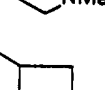
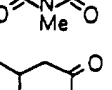
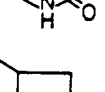
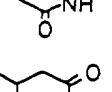
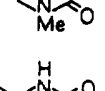
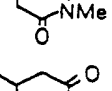
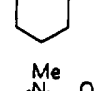
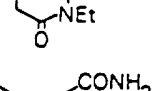
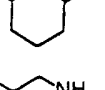
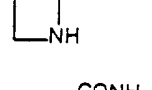
No.	R ¹		No.	R ¹	
252	H		256	Carga negativa	
253	H		257	Carga negativa	
254	H		258	Carga negativa	
255	H				

Quadro 13



No.	R¹		No.	R¹	
259	H		271	H	
260	H		272	H	
261	H		273	H	
262	H		274	H	
263	H		275	H	
264	H		276	H	
265	H		277	H	
266	H		278	H	
267	H		279	H	
268	H		280	H	
269	H		281	H	
270	H		282	H	

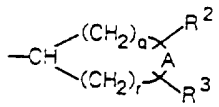
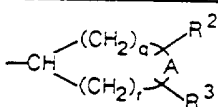
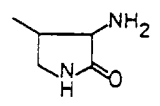
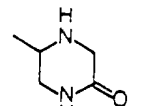
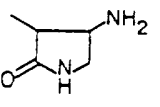
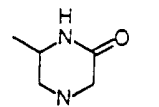
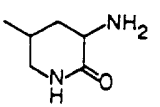
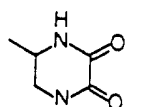
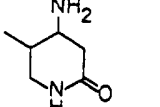
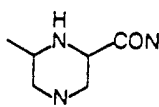
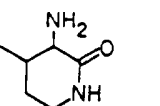
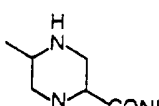
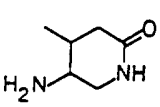
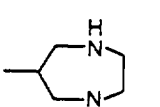
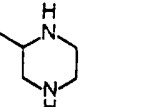
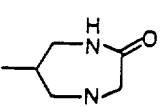
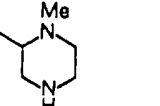
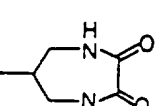
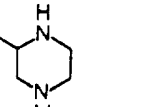
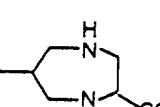
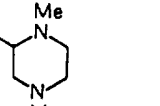
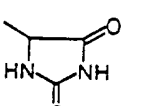
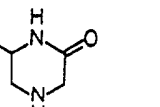
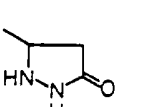
Quadro 14

No.	R ¹		No.	R ¹	
283	H		297	H	
284	H		298	H	
285	H		299	H	
286	H		300	H	
287	H		301	H	
288	H		302	H	
289	H		303	H	
290	H		304	H	
291	H		305	H	
292	H		306	H	
293	H		307	H	
294	H		308	H	
295	H		309	H	
296	H		310	H	

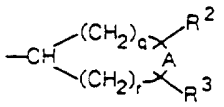
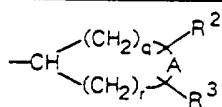
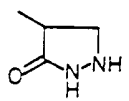
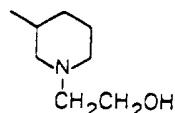
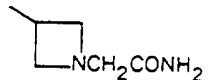
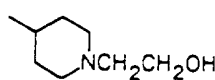
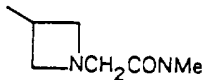
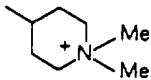
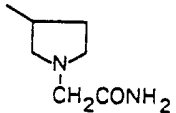
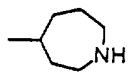
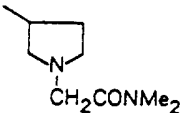
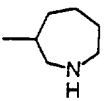
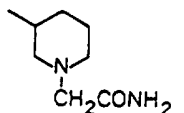
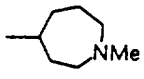
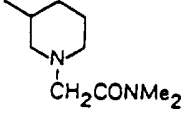
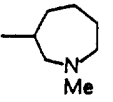
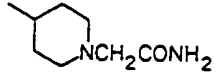
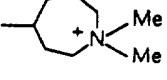
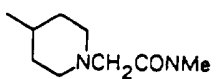
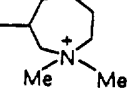
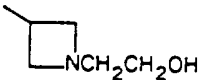
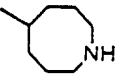
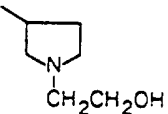
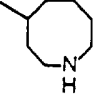
Quadro 15

No.	R ¹		No.	R ¹	
311	H		324	Carga negativa	
312	H		325	Carga negativa	
313	H		326	Carga negativa	
314	H		327	H	
315	H		328	H	
316	H		329	H	
317	H		330	H	
318	H		331	H	
319	H		332	Carga negativa	
320	H		333	Carga negativa	
321	Carga negativa		334	H	
322	Carga negativa		335	H	
323	Carga negativa		336	Negative charge	

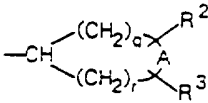
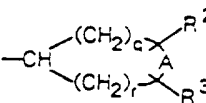
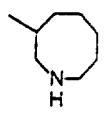
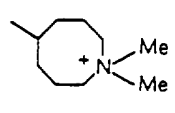
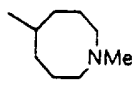
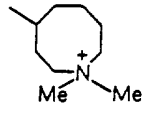
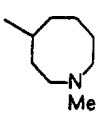
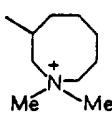
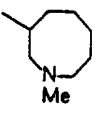
Quadro 16

No.	R ¹		No.	R ¹	
337	H		348	H	
338	H		349	H	
339	H		350	H	
340	H		351	H	
341	H		352	H	
342	H		353	H	
343	H		354	H	
344	H		355	H	
345	H		356	H	
346	H		357	H	
347	H		358	H	

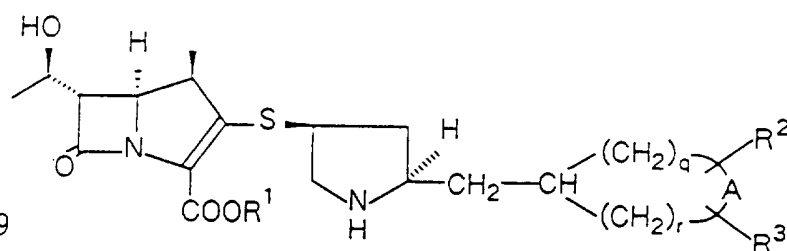
Quadro 17

No.	R ¹		No.	R ¹	
359	H		370	H	
360	H		371	H	
361	H		372	Carga negativa	
362	H		373	H	
363	H		374	H	
364	H		375	H	
365	H		376	H	
366	H		377	Carga negativa	
367	H		378	Carga negativa	
368	H		379	H	
369	H		380	H	

Quadro 18

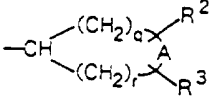
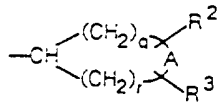
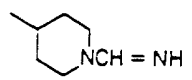
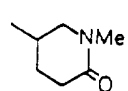
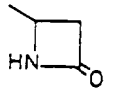
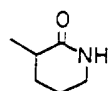
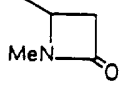
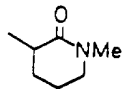
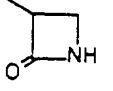
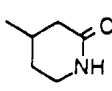
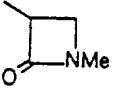
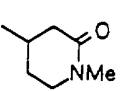
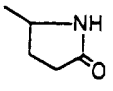
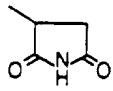
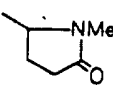
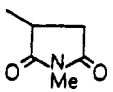
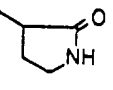
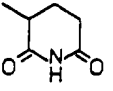
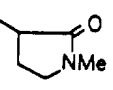
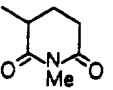
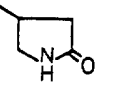
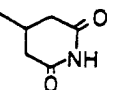
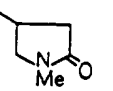
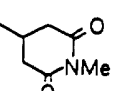
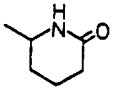
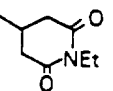
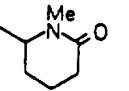
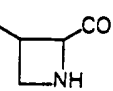
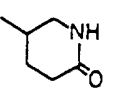
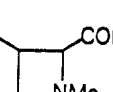
No.	R ¹		No.	R ¹	
381	H		385	Carga negativa	
382	H		386	Carga negativa	
383	H		387	Carga negativa	
384	H				

Quadro 19

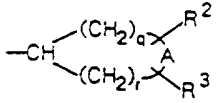
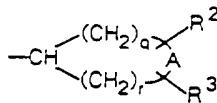
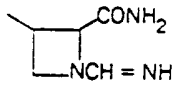
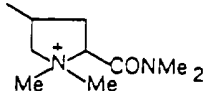
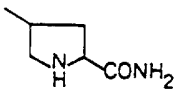
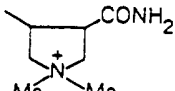
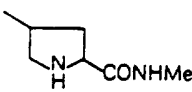
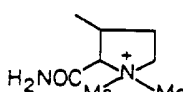
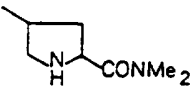
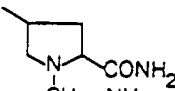
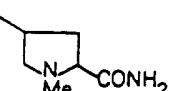
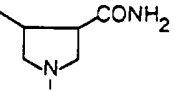
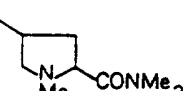
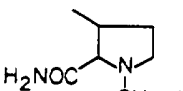
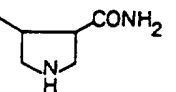
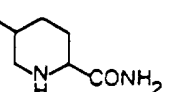
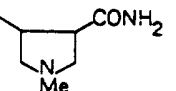
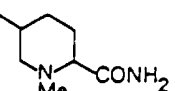
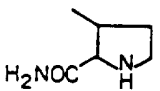
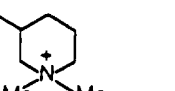
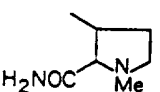
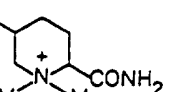
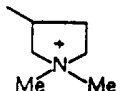
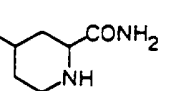
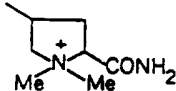
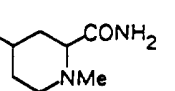
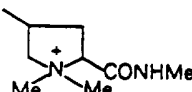
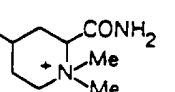


No.	R¹		No.	R¹	
388	H		400	H	
389	H		401	H	
390	H		402	H	
391	H		403	H	
392	H		404	H	
393	H		405	H	
394	H		406	H	
395	H		407	H	
396	H		408	H	
397	H		409	H	
398	H		410	H	
399	H		411	H	

Quadro 20

No.	R ¹		No.	R ¹	
412	H		426	H	
413	H		427	H	
414	H		428	H	
415	H		429	H	
416	H		430	H	
417	H		431	H	
418	H		432	H	
419	H		433	H	
420	H		434	H	
421	H		435	H	
422	H		436	H	
423	H		437	H	
424	H		438	H	
425	H		439	H	

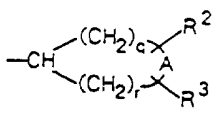
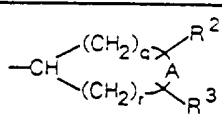
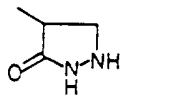
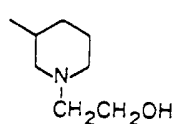
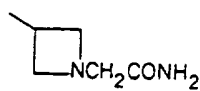
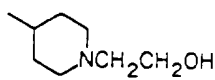
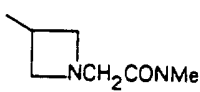
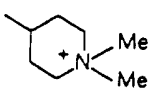
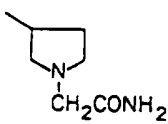
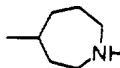
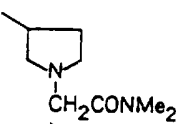
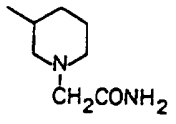
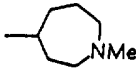
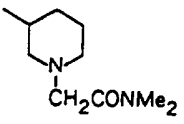
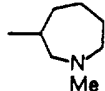
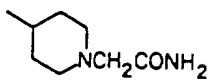
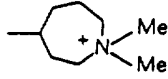
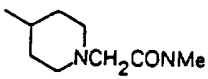
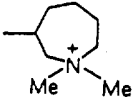
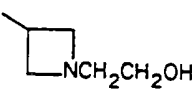
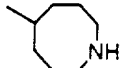
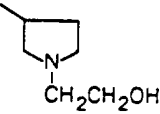
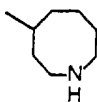
Quadro 21

No.	R ¹		No.	R ¹	
440	H		453	Carga negativa	
441	H		454	Carga negativa	
442	H		455	Carga negativa	
443	H		456	H	
444	H		457	H	
445	H		458	H	
446	H		459	H	
447	H		460	H	
448	H		461	Carga negativa	
449	H		462	Carga negativa	
450	Carga negativa		463	H	
451	Carga negativa		464	H	
452	Carga negativa		465	Carga negativa	

Quadro 22

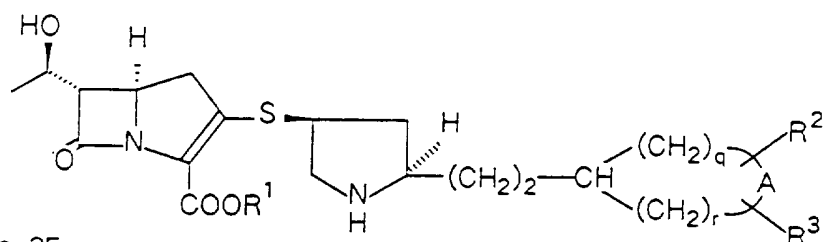
No.	R ¹		No.	R ¹	
466	H		477	H	
467	H		478	H	
468	H		479	H	
469	H		480	H	
470	H		481	H	
471	H		482	H	
472	H		483	H	
473	H		484	H	
474	H		485	H	
475	H		486	H	
476	H		487	H	

Quadro 23

No.	R ¹		No.	R ¹	
488	H		499	H	
489	H		500	H	
490	H		501	Carga negativa	
491	H		502	H	
492	H		503	H	
493	H		504	H	
494	H		505	H	
495	H		506	Carga negativa	
496	H		507	Carga negativa	
497	H		508	H	
498	H		509	H	

Quadro 24

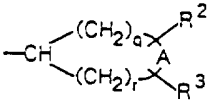
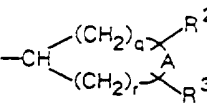
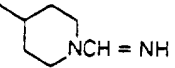
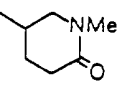
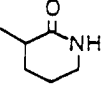
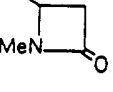
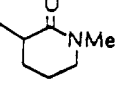
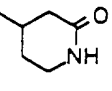
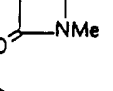
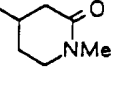
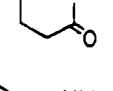
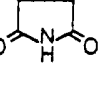
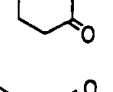
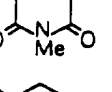
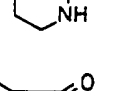
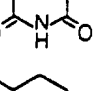
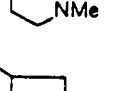
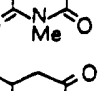
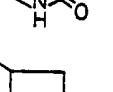
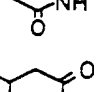
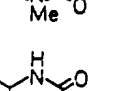
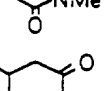
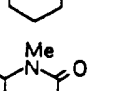
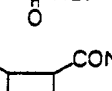
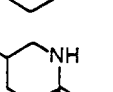
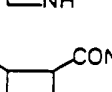
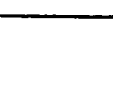
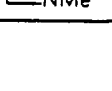
No.	R ¹		No.	R ¹	
510	H		514	Carga negativa	
511	H		515	Carga negativa	
512	H		516	Carga negativa	
513	H				



Quadro 25

No.	R ¹		No.	R ¹	
517	H		529	H	
518	H		530	H	
519	H		531	H	
520	H		532	H	
521	H		533	H	
522	H		534	H	
523	H		535	H	
524	H		536	H	
525	H		537	H	
526	H		538	H	
527	H		539	H	
528	H		540	H	

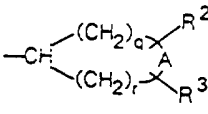
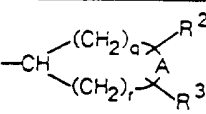
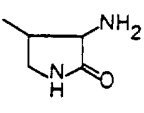
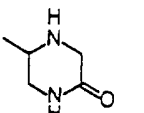
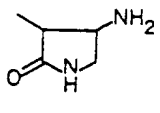
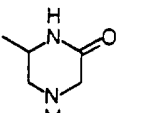
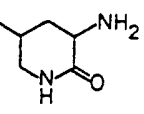
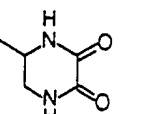
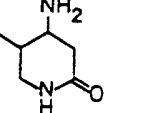
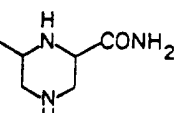
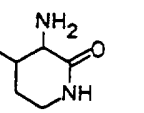
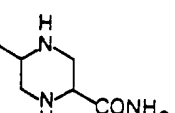
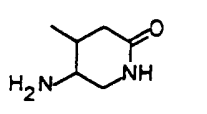
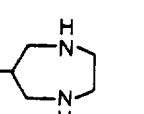
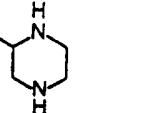
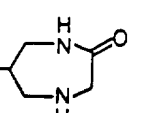
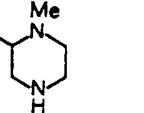
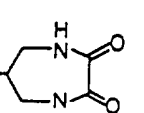
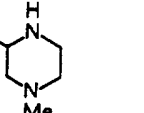
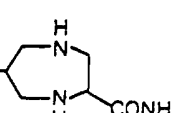
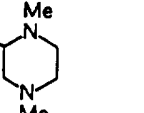
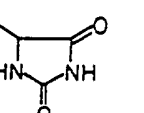
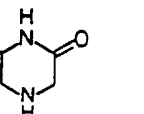
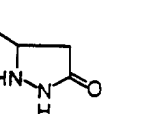
Quadro 26

No.	R ¹		No.	R ¹	
541	H		555	H	
542	H		556	H	
543	H		557	H	
544	H		558	H	
545	H		559	H	
546	H		560	H	
547	H		561	H	
548	H		562	H	
549	H		563	H	
550	H		564	H	
551	H		565	H	
552	H		566	H	
553	H		567	H	
554	H		568	H	

Quadro 27

No.	R ¹		No.	R ¹	
569	H		582	Carga negativa	
570	H		583	Carga negativa	
571	H		584	Carga negativa	
572	H		585	H	
573	H		586	H	
574	H		587	H	
575	H		588	H	
576	H		589	H	
577	H		590	Carga negativa	
578	H		591	Carga negativa	
579	Carga negativa		592	H	
580	Carga negativa		593	H	
581	Carga negativa		594	Carga negativa	

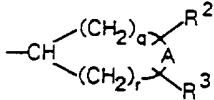
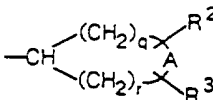
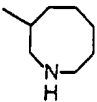
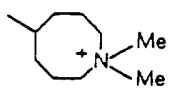
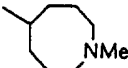
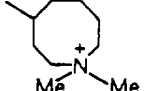
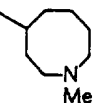
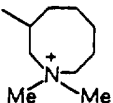
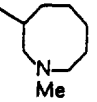
Quadro 28

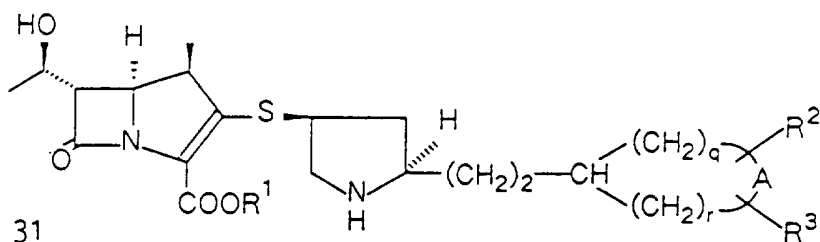
No.	R ¹		No.	R ¹	
595	H		606	H	
596	H		607	H	
597	H		608	H	
598	H		609	H	
599	H		610	H	
600	H		611	H	
601	H		612	H	
602	H		613	H	
603	H		614	H	
604	H		615	H	
605	H		616	H	

Quadro 29

No.	R ¹		No.	R ¹	
617	H		628	H	
618	H		629	H	
619	H		630	Carga negativa	
620	H		631	H	
621	H		632	H	
622	H		633	H	
623	H		634	H	
624	H		635	Carga negativa	
625	H		636	Carga negativa	
626	H		637	H	
627	H		638	H	

Quadro 30

No.	R ¹		No.	R ¹	
639	H		643	Carga negativa	
640	H		644	Carga negativa	
641	H		645	Carga negativa	
642	H				



Quadro 31

No.	R¹		No.	R¹	
646	H		658	H	
647	H		659	H	
648	H		660	H	
649	H		661	H	
650	H		662	H	
651	H		663	H	
652	H		664	H	
653	H		665	H	
654	H		666	H	
655	H		667	H	
656	H		668	H	
657	H		669	H	

Quadro 32

No.	R ¹		No.	R ¹	
670	H		684	H	
671	H		685	H	
672	H		686	H	
673	H		687	H	
674	H		688	H	
675	H		689	H	
676	H		690	H	
677	H		691	H	
678	H		692	H	
679	H		693	H	
680	H		694	H	
681	H		695	H	
682	H		696	H	
683	H		697	H	

Quadro 33

No.	R ¹		No.	R ¹	
698	H		711	Carga negativa	
699	H		712	Carga negativa	
700	H		713	Carga negativa	
701	H		714	H	
702	H		715	H	
703	H		716	H	
704	H		717	H	
705	H		718	H	
706	H		719	Carga negativa	
707	H		720	Carga negativa	
708	Carga negativa		721	H	
709	Carga negativa		722	H	
710	Carga negativa		723	Carga negativa	

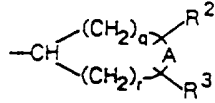
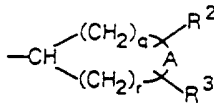
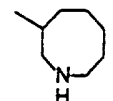
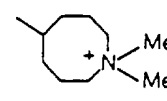
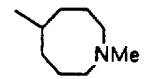
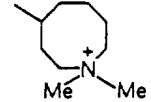
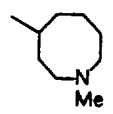
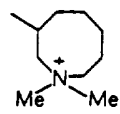
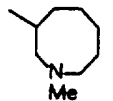
Quadro 34

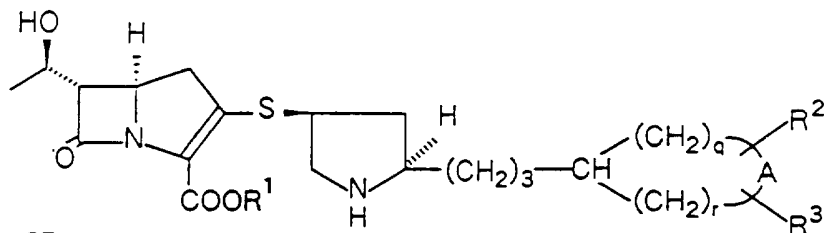
No.	R ¹		No.	R ¹	
724	H		735	H	
725	H		736	H	
726	H		737	H	
727	H		738	H	
728	H		739	H	
729	H		740	H	
730	H		741	H	
731	H		742	H	
732	H		743	H	
733	H		744	H	
734	H		745	H	

Quadro 35

No.	R ¹		No.	R ¹	
746	H		757	H	
747	H		758	H	
748	H		759	Carga negativa	
749	H		760	H	
750	H		761	H	
751	H		762	H	
752	H		763	H	
753	H		764	Carga negativa	
754	H		765	Carga negativa	
755	H		766	H	
756	H		767	H	

Quadro 36

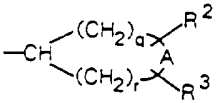
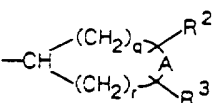
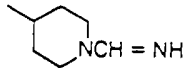
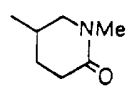
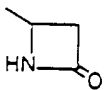
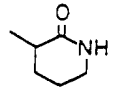
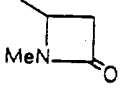
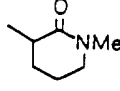
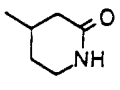
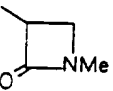
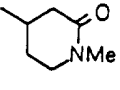
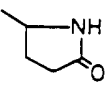
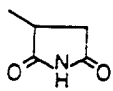
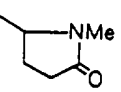
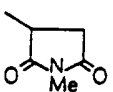
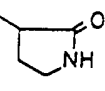
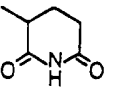
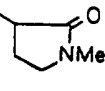
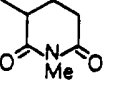
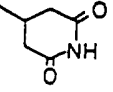
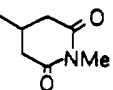
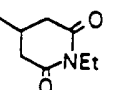
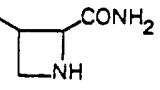
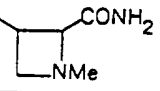
No.	R ¹		No.	R ¹	
768	H		772	Carga negativa	
769	H		773	Carga negativa	
770	H		774	Carga negativa	
771	H				



Quadro 37

No.	R¹		No.	R¹	
775	H		787	H	
776	H		788	H	
777	H		789	H	
778	H		790	H	
779	H		791	H	
780	H		792	H	
781	H		793	H	
782	H		794	H	
783	H		795	H	
784	H		796	H	
785	H		797	H	
786	H		798	H	

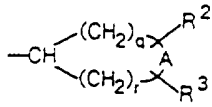
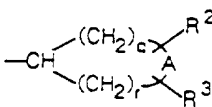
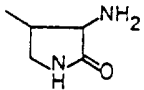
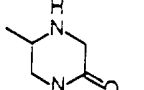
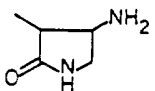
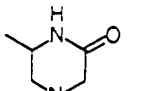
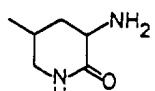
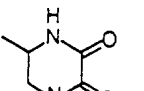
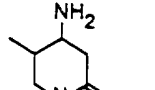
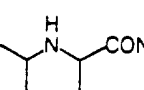
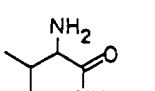
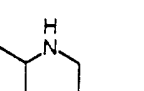
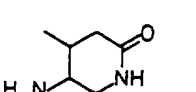
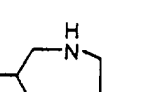
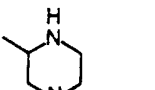
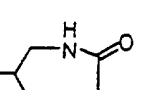
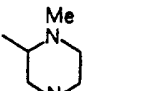
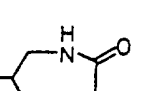
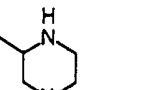
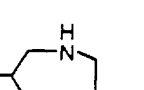
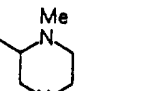
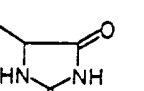
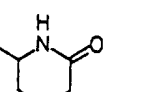
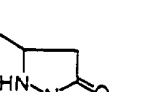
Quadro 38

No.	R ¹		No.	R ¹	
799	H		813	H	
800	H		814	H	
801	H		815	H	
802	H		816	H	
803	H		817	H	
804	H		818	H	
805	H		819	H	
806	H		820	H	
807	H		821	H	
808	H		822	H	
809	H		823	H	
810	H		824	H	
811	H		825	H	
812	H		826	H	

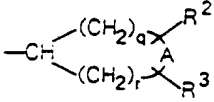
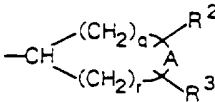
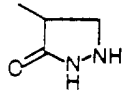
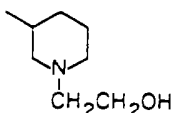
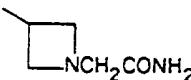
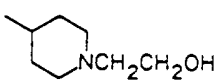
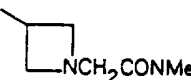
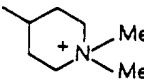
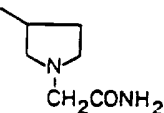
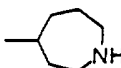
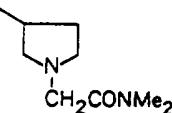
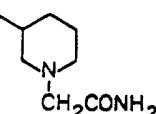
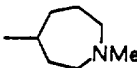
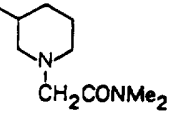
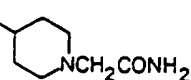
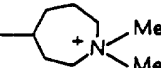
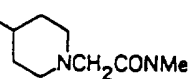
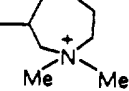
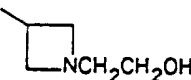
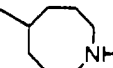
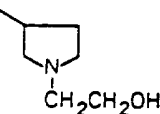
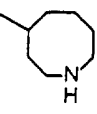
Quadro 39

No.	R ¹		No.	R ¹	
827	H		840	Carga negativa	
828	H		841	Carga negativa	
829	H		842	Carga negativa	
830	H		843	H	
831	H		844	H	
832	H		845	H	
833	H		846	H	
834	H		847	H	
835	H		848	Carga negativa	
836	H		849	Carga negativa	
837	Carga negativa		850	H	
838	Carga negativa		851	H	
839	Carga negativa		852	Carga negativa	

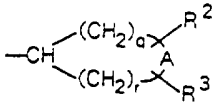
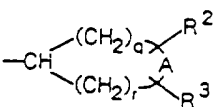
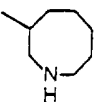
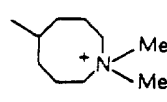
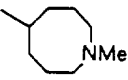
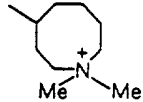
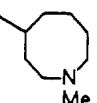
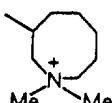
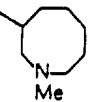
Quadro 40

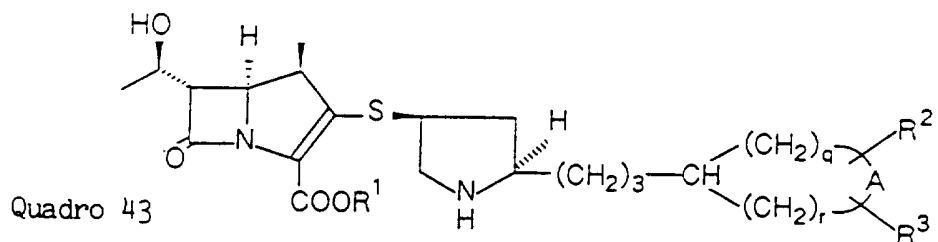
No.	R ¹		No.	R ¹	
853	H		864	H	
854	H		865	H	
855	H		866	H	
856	H		867	H	
857	H		868	H	
858	H		869	H	
859	H		870	H	
860	H		871	H	
861	H		872	H	
862	H		873	H	
863	H		874	H	

Quadro 41

No.	R ¹		No.	R ¹	
875	H		886	H	
876	H		887	H	
877	H		888	Carga negativa	
878	H		889	H	
879	H		890	H	
880	H		891	H	
881	H		892	H	
882	H		893	Carga negativa	
883	H		894	Carga negativa	
884	H		895	H	
885	H		896	H	

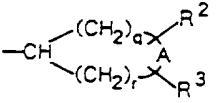
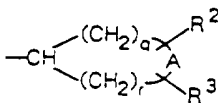
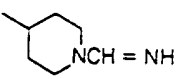
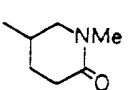
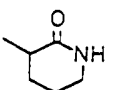
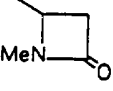
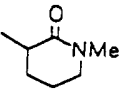
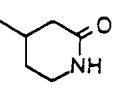
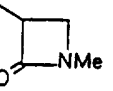
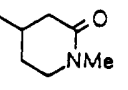
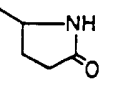
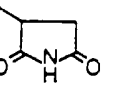
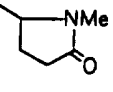
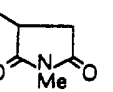
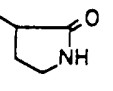
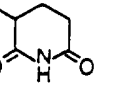
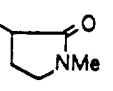
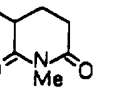
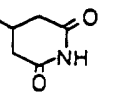
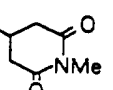
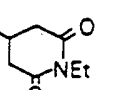
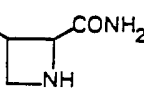
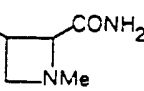
Quadro 42

No.	R ¹		No.	R ¹	
897	H		901	Carga negativa	
898	H		902	Carga negativa	
899	H		903	Carga negativa	
900	H				

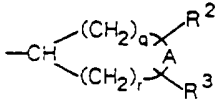
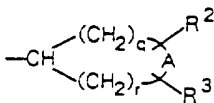
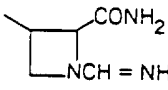
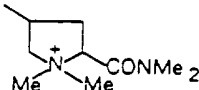
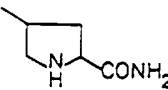
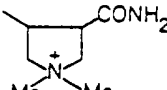
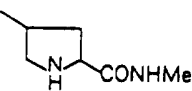
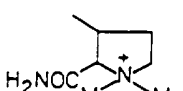
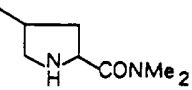
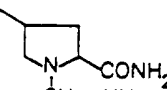
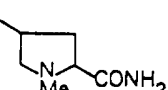
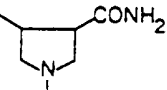
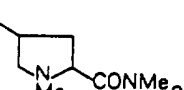
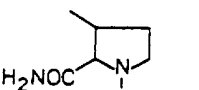
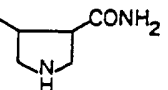
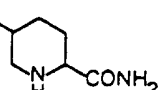
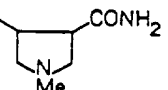
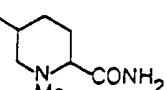
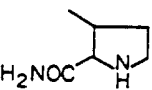
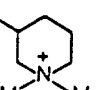
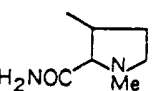
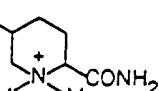
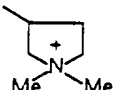
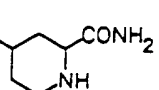
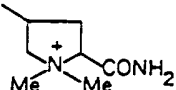
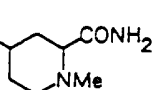
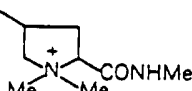
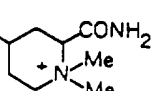


No.	R ¹		No.	R ¹	
904	H		916	H	
905	H		917	H	
906	H		918	H	
907	H		919	H	
908	H		920	H	
909	H		921	H	
910	H		922	H	
911	H		923	H	
912	H		924	H	
913	H		925	H	
914	H		926	H	
915	H		927	H	

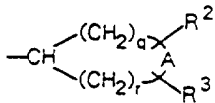
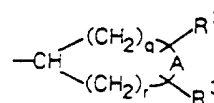
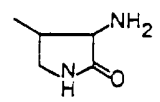
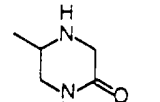
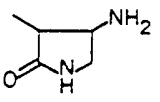
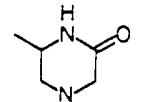
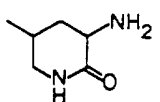
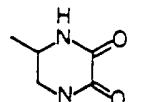
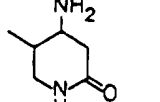
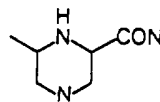
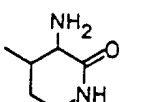
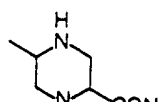
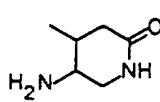
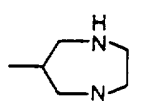
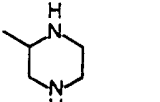
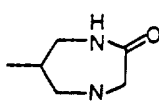
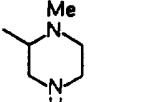
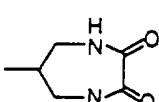
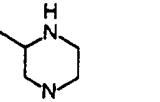
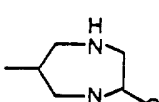
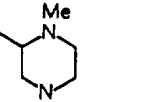
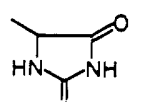
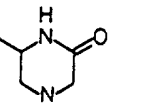
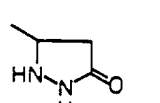
Quadro 44

No.	R ¹		No.	R ¹	
928	H		942	H	
929	H		943	H	
930	H		944	H	
931	H		945	H	
932	H		946	H	
933	H		947	H	
934	H		948	H	
935	H		949	H	
936	H		950	H	
937	H		951	H	
938	H		952	H	
939	H		953	H	
940	H		954	H	
941	H		955	H	

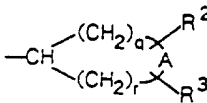
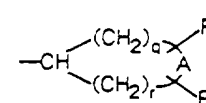
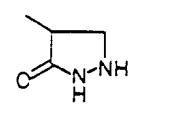
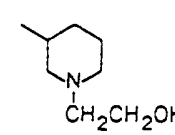
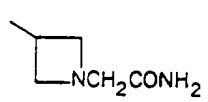
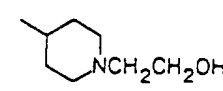
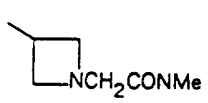
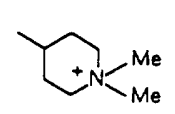
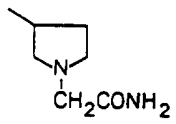
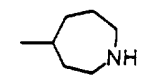
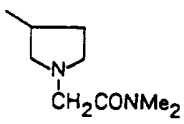
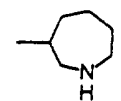
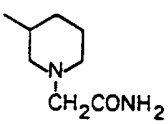
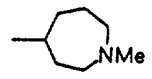
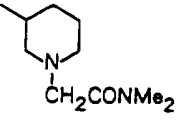
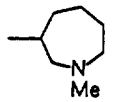
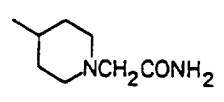
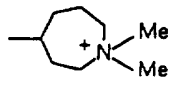
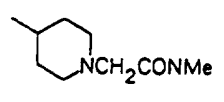
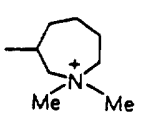
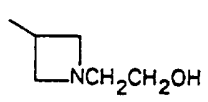
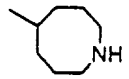
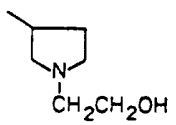
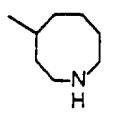
Quadro 45

No.	R ¹		No.	R ¹	
956	H		969	Carga negativa	
957	H		970	Carga negativa	
958	H		971	Carga negativa	
959	H		972	H	
960	H		973	H	
961	H		974	H	
962	H		975	H	
963	H		976	H	
964	H		977	Carga negativa	
965	H		978	Carga negativa	
966	Carga negativa		979	H	
967	Carga negativa		980	H	
968	Carga negativa		981	Carga negativa	

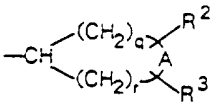
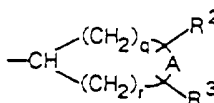
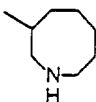
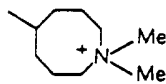
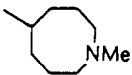
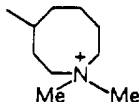
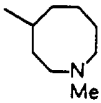
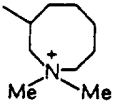
Quadro 46

No.	R ¹		No.	R ¹	
982	H		993	H	
983	H		994	H	
984	H		995	H	
985	H		996	H	
986	H		997	H	
987	H		998	H	
988	H		999	H	
989	H		1000	H	
990	H		1001	H	
991	H		1002	H	
992	H		1003	H	

Quadro 47

No.	R ¹		No.	R ¹	
1004	H		1015	H	
1005	H		1016	H	
1006	H		1017	Carga negativa	
1007	H		1018	H	
1008	H		1019	H	
1009	H		1020	H	
1010	H		1021	H	
1011	H		1022	Carga negativa	
1012	H		1023	Carga negativa	
1013	H		1024	H	
1014	H		1025	H	

Quadro 48

No.	R ¹		No.	R ¹	
1026	H		1030	Carga nega- tiva	
1027	H		1031	Carga nega- tiva	
1028	H		1032	Carga nega- tiva	
1029	H				

Entre os compostos citados antes, preferem-se os identificados pelos números 5, 7, 9, 13, 14, 20, 23, 24, 26, 27, 28, 32, 34, 44, 45, 54, 63, 79, 85, 89, 90, 95, 96, 99, 100, 114, 115, 117, 119, 121, 122, 124, 125, 127, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 143, 144, 149, 152, 153, 155, 156, 157, 159, 161, 163, 167, 171, 173, 174, 180, 183, 192, 201, 205, 208, 214, 218, 224, 225, 227, 228, 229, 233, 237, 239, 240, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 263, 265, 267, 271, 273, 278, 281, 282, 284, 286, 290, 292, 302, 312, 313, 314, 343, 353, 354, 357, 372, 373, 375, 377, 379, 380, 382, 383, 385, 386, 388, 389, 390, 392, 393, 394, 396, 398, 400, 401, 402, 407, 410, 411, 413, 415, 417, 419, 421, 431, 438, 441, 450, 459, 463, 466, 472, 476, 482, 483, 485, 486, 495, 497, 498, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515 e 516.

Entre estes compostos preferem-se especialmente os seguintes:

34 ácido (5R, 6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S, 4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

134 ácido (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(azetidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

136 ácido (1R, 5S, 6S)-2-[(2S, 4S)-2-(N-for-

mimidoilazetidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

138 ácido (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S, 4S)-2-(pirrolidin-2-il)pirrolidin-4-il-tio]-
-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

142 ácido (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S, 4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-
-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

143 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-
-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

144 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-formi-
midoilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

149 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-
-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

152 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-
-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

153 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpiperidin-4-il)pirrolidin-4-il-
-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

155 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azeti-
dinon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-

-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

157 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidion-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

159 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-5-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

161 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

163 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

183 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

192 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-3-pirrolidinio)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

208 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

214 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-piperazinil)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

218 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(3-oxopiperazin-5-il)pirrolidin-4-il-
-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

224 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(hexa-
-hidro-1H-1,4-diazepin-6-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-
-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

225 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(hexa-
-hidro-2-oxo-1H-1,4-diazepin-6-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-
-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

240 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-2-[(2S,4S)-2-[N-(2-hidroxietil)pirrolidin-3-il]pirrolidin-
-4-il-tio]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

243 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-
-4-piperidinio)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-car-
boxilato,

244 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(hexa-
-hidroazepin-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

246 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-hexa-hidroazepin-4-il)pir-
rolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

248 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-
-hexa-hidro-4-azepinio)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidro-
xietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato,

250 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(octa-hidroazocin-5-il)pirrolidin-4-il-
-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

251 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(octa-hidroazocin-4-il)pirroli-
din-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

253 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilocta-hidroazocin-5-il)pir-
rolidin-4-il-tio]-1-carbapan-2-em-3-carboxílico,

254 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilocta-hidroazocin-4-il)pir-
rolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

256 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-
octa-hidro-5-azocinio)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato,

257 (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-
octa-hidro-4-azocinio)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-
etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato,

290 ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-2-
-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-1-
-carbapen-2-em-3-carboxílico,

392 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(azetidín-
-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-
-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

394 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(N-formi-
midoilazetidín-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidro-
xi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

400 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-
-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(pirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-
-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

401 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(N-metilpirrolidin-3-ilmetil)pirrolidi-
din-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

402 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(N-for-
mimidoilpirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-
-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

413 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-azeti-
dinon-4-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

415 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-azeti-
dinon-3-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

417 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-5-ilmetil)pirrolidin-4-
-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

419 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-3-il-metil)pirrolidin-4-
-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

421 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-
-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-4-ilmetil)pirrolidin-4-
-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

441 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-car-
bamoil-pirrolidin-4-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-
-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

450 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(N,N-di-
metil-3-pirrolidiniometil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hi-
droxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

466 ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(3-amino-2-pirrolidon-4-ilmetil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

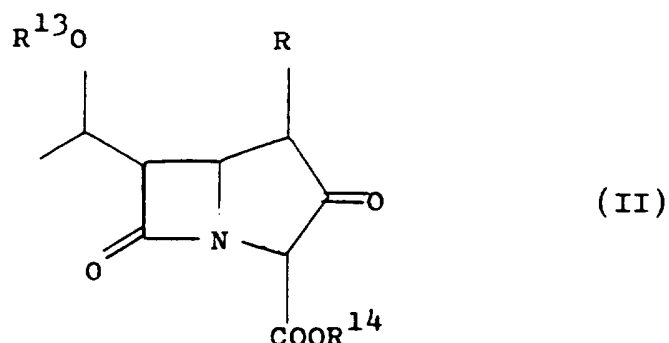
476 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(3-oxopiperazin-5-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, e

498 ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-2-[(2R,4S)-2-[N-(2-hidroxietyl)pirrolidin-3-ilmetil]-pirrolidin-4-il-tio]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico.

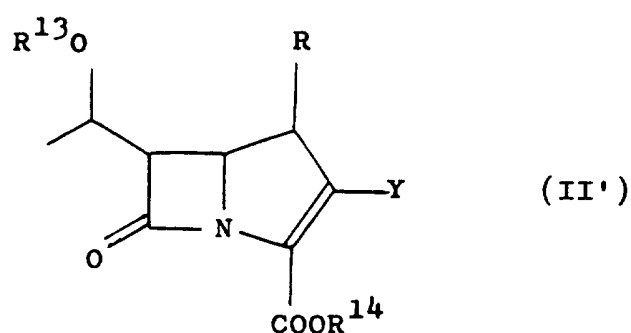
Especialmente preferidos são os compostos N^{os}. 142, isto é, o ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico e N^o 152, isto é, o ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico.

Descreve-se seguidamente o processo para a preparação de compostos de acordo com a presente invenção.

Faz-se reagir um reagente activante até à obtenção de um composto de fórmula geral



na qual R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo; R_{13} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector do radical hidroxí; e R_{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector do radical carboxilo, no seio de um dissolvente orgânico inerte e na presença de uma base para se obter um derivado reactivo de fórmula geral



na qual R, R_{13} e R_{14} têm os significados definidos antes e Y representa um grupo eliminável.

Como dissolvente orgânico inerte pode uti-

lizar-se nesta reacção, por exemplo, o éter etílico, o tetra-hidrofurano, o dioxano, o benzeno, o tolueno, o clorobenzeno, o cloreto de metileno, o clorofórmio, o tetracloreto de carbono, o dicloroetano, o tricloroeteno, a acetona, o acetato de etilo, o acetonitrilo a N,N-dimetilformamida, a triamida hexametilfosfórica ou uma mistura destes dissolventes. Prefere-se especialmente o acetonitrilo e o benzeno.

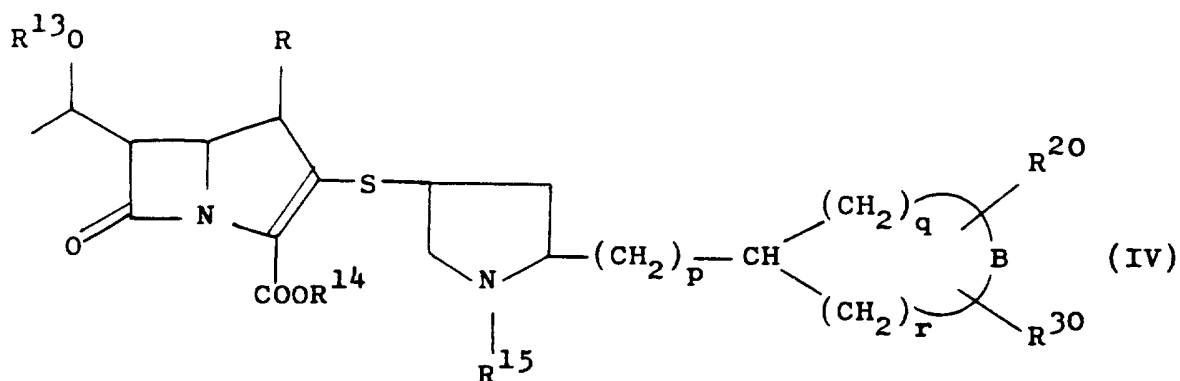
A base utilizada na reacção pode ser, por exemplo, uma amina alifática terciária tal como a trimetilamina, a trietilamina, a N,N-diisopropiletilamina, a N-metilmorfolina, a N-metilpirrolidina, a N-metilpiperidina, a N,N-dimetilanilina, o 1,8diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) ou o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); ou uma amina aromática tal como a piridina, a 4-dimetilaminopiridina, a picolina, a lutidina, a quinolina ou a isoquinolina. Prefere-se especialmente a N,N-diisopropiletilamina e a trietilamina.

O reagente activante utilizado nesta reacção pode ser, por exemplo, um anidrido de ácido tal como o anidrido trifluoroacético, o anidrido metanossulfónico, o anidrido trifluorometanossulfónico ou o anidrido p-toluenossulfónico; ou um cloreto de um ácido tal como o cloreto de metanossulfonilo, o cloreto de p-toluenossulfonilo ou o clorofosfato de defenilo.

Nos compostos de fórmula geral (II'), Y representa um grupo eliminável como, por exemplo, um grupo

representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior eventualmente protegido, formimidoílo eventualmente protegido, acetoimidoílo eventualmente protegido ou um grupo de fórmula geral -COOR_{40} , $\text{-CON(R}_{50}\text{)R}_{60}$, $\text{-N(R}_{50}\text{)R}_{60}$, $\text{-CH}_2\text{COOR}_{40}$, $\text{-CH}_2\text{N(R}_{50}\text{)R}_{60}$ ou $\text{-CH}_2\text{CON(R}_{50}\text{)R}_{60}$ em que R_{40} representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical carboxilo e R_{50} e R_{60} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical amino ou um grupo protector do radical imino ou R_{50} e R_{60} formam, considerados conjuntamente um átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo ou piperidilo; B representa um grupo de fórmula geral =NR_{70} , $\text{=N(R}_{70}\text{)R}_{80}$, $\text{-CON(R}_{70}\text{)-}$, $\text{-CON(R}_{70}\text{)CO-}$, $\text{-CON(R}_{70}\text{)CON(R}_{80}\text{)-}$, $\text{-N(R}_{70}\text{)CO(CH}_2\text{)}_s\text{N(R}_{80}\text{)-}$, $\text{-N(R}_{70}\text{)CO(CH}_2\text{)}_s\text{CON(R}_{80}\text{)-}$, $\text{-CON(R}_{70}\text{)N(R}_{80}\text{)-}$ ou $\text{-N(R}_{70}\text{)(CH}_2\text{)}_s\text{N(R}_{80}\text{)-}$ em que R_{70} e R_{80} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior eventualmente protegido, formimidoílo eventualmente protegido ou acetoimidoílo eventualmente protegido, um grupo protector do radical imino ou um grupo de fórmula geral -COOR_{40} , $\text{-CON(R}_{50}\text{)R}_{60}$, $\text{-N(R}_{50}\text{)R}_{60}$, $\text{-CH}_2\text{COOR}_{40}$, $\text{-CH}_2\text{N(R}_{50}\text{)R}_{60}$ ou $\text{-CH}_2\text{CON(R}_{50}\text{)R}_{60}$ em que R_{40} , R_{50} e R_{60} têm os significados definidos antes; e s representa um número inteiro de 1 a 3; e p, q e r têm os significados definidos antes, realiza-se

utilizando uma base e um dissolvente orgânico inerte citados antes para se obter um composto de fórmula geral



na qual R, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₂₀, R₃₀, B, p, q e r têm os significados definidos antes.

Esta reacção realiza-se utilizando de 1 a 2 moles, de preferência 1 a 1,5 moles de base, e entre 1 a 1,2 moles do composto de fórmula geral III, por mole, do derivado reactivo de fórmula geral (II'). A reacção realiza-se, na generalidade, a uma temperatura compreendida entre -40 e 50°C, de preferência entre -20 e 20°C, e está concluída, geralmente após 30 minutos a 3 horas.

O composto resultante de fórmula geral IV) pode preparar-se ainda utilizando uma reacção com uma única fase a partir de um composto de fórmula geral II. Isto é, sem isolar o derivado reactivo de fórmula geral (II') preparado a partir do composto de fórmula geral II, faz-se reagir um composto de fórmula geral III no mesmo sistema reacacional para se obter eficientemente, um composto de fórmula geral IV. Para realizar esta reacção de preparação constituída por uma única fase, utiliza-se de 2 a 4 moles, de preferência 2,5 a 3,5 moles da base por mole do composto de

fórmula geral II.

Concluída a reacção realiza-se o tratamento convencional para se obter um produto bruto de fórmula geral IV, o qual se submete a uma reacção para remover o grupo protector sem purificação. É, no entanto, preferível purificar o produto bruto de fórmula geral IV por cristalização ou por cromatografia em coluna utilizando, por exemplo gel de sílica.

A partir do composto de fórmula geral IV resultante pode obter-se, eventualmente, um composto de fórmula geral I, realizando a reacção que permite remover o grupo protector do radical hidroxí, amino ou imino ou do grupo carboxilo.

O método utilizado para remover os grupos protectores depende do tipo desses mesmos grupos. Contudo, a remoção pode realizar-se de acordo com métodos convencionais como, por exemplo, por solvólise, redução química ou hidrogenação.

Por exemplo, quando na fórmula geral IV, definida antes, o grupo protector dos radicais hidroxí e/ou amino ou imino é um grupo aralquilocarbonilo como, por exemplo um grupo benziloxicarbonilo ou p-nitrobenziloxicarbonilo, e o grupo protector do radical carboxilo é um grupo aralquilo como, por exemplo um grupo benzilo, p-nitrobenzilo ou benzidrilo, estes grupos protectores podem remover-se por hidrogenação catalítica utilizando platina como catalisador

tal como o óxido de platina, o fio de platina ou o negro de platina ou o paládio também como catalisador, tal como, o negro de paládio, o óxido de paládio, o paládio sobre carvão ou hidróxido de paládio sobre carvão.

Como dissolvente para utilizar em uma tal reacção de hidrogenação catalítica, pode utilizar-se o metanol, o etanol, o tetra-hidrofurano, o dioxano, o ácido acético ou uma mistura destes dissolventes orgânicos com água ou com uma solução tampão, como por exemplo um fosfato.

A reacção pode ficar concluída entre 30 minutos a 4 horas a uma temperatura compreendida entre 0° e 50°C sob atmosfera de hidrogénio a uma pressão de 1 a 4 atmosferas.

Quando nos compostos de fórmula geral IV definida antes o grupo protector do radical hidroxil e/ou amino ou imino é um grupo aliloxycarbonilo e o grupo protector do radical carboxilo é um grupo alilo, estes grupos protectores podem remover-se fazendo reagir um complexo de um composto orgânico-paládio solúvel como, catalisador, no seio de um dissolvente orgânico inerte contendo um agente capaz de capturar o grupo alilo (método descrito por W. McCombie et al., J. Org. Chem., Vol. 47, p. 587 - 590 (1982) e método descrito por F. Guibé, na mesma revista, Vol. 52, p. 4.984 - 4.993 (1987)).

Um dissolvente útil para utilizar nesta reacção pode ser, por exemplo, a água, a acetona, o éter

etílico, o tetra-hidrofurano, o dioxano, o acetato de etilo, o acetonitrilo, o cloreto de metileno, o clorofórmio ou uma mistura destes dissolventes.

O complexo de paládio capaz de se utilizar nesta reacção inclui, por exemplo, paládio sobre carvão, hidróxido de paládio sobre carvão, cloreto de paládio (II), acetato de paládio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0), tetraquis(trifenoxifosfina)paládio (0), tetraquis(trietoxifosfina)paládio (0), bis[etileno-bis(difenilfosfina)]paládio (0), tetraquis[tri(2-furil)fosfina]paládio (0), cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e acetato de bis(trifenilfosfina)paládio (II).

O agente capaz de capturar o grupo alilo pode ser, por exemplo, a dimedona, o ácido fórmico, o ácido acético, o formato de amónio, o formato de sódio, o 2-etil-hexanoato de sódio, o 2-etil-hexanoato de potássio, a pirrolidina, a piperidina, e o hidreto de tributilestanho.

A reacção realiza-se, na generalidade, a uma temperatura compreendida entre -10° e 50°C , de preferência entre 0 e 30°C utilizando 0,01 a 0,5 mole do catalisador e entre 1 a 6 moles do agente nucleofílico relativamente a 1 mole do composto de fórmula geral IV considerando-se que a mesma reacção se encontra concluída, na generalidade, entre 30 minutos a 3 horas.

Além disso, quando na fórmula geral IV definida antes, o grupo protector do radical hidroxí e/ou do grupo amino ou imino é um grupo o-nitrobenziloxicarbonilo e o grupo protector do radical carboxilo é um grupo o-nitrobenzilo, estes grupos protectores podem remover-se utilizando uma foto-reacção (método descrito por Amit et al., J. Org. Chem., Vol. 39, p. 192 - 196 (1974)).

Concluídas as reacções que permitem remover os grupos protectores, o composto de fórmula geral I pode ser isolado por tratamento convencional como, por exemplo, cromatografia em coluna utilizando gel de sílica ou resina de absorção, liofilização ou cristalização.

Além do mais, quando o grupo protector do radical carboxilo na posição 3 do composto de fórmula geral IV é um grupo alcanoóxi (inferior) alquilo, como, por exemplo, um grupo acetoximetilo ou um grupo pivaloiloximetilo, um grupo metoximetilo, indalino ou ftalidilo tal como um éster será hidrolisado fisiologicamente in vivo. Consequentemente, um composto desta natureza pode administrar-se directamente ao homem ou a outro animal sem remoção prévia do grupo protector.

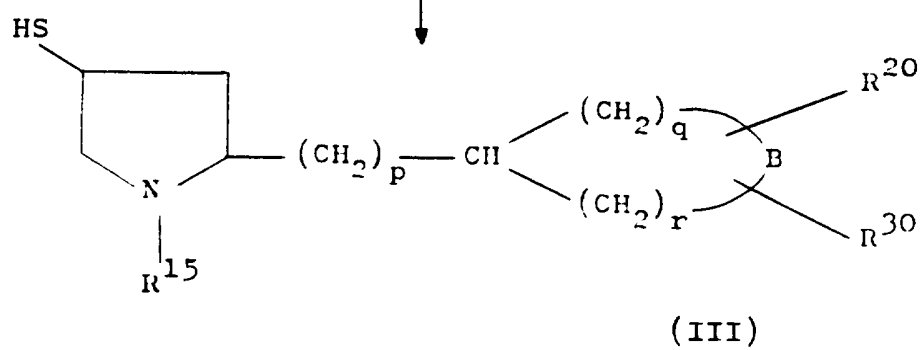
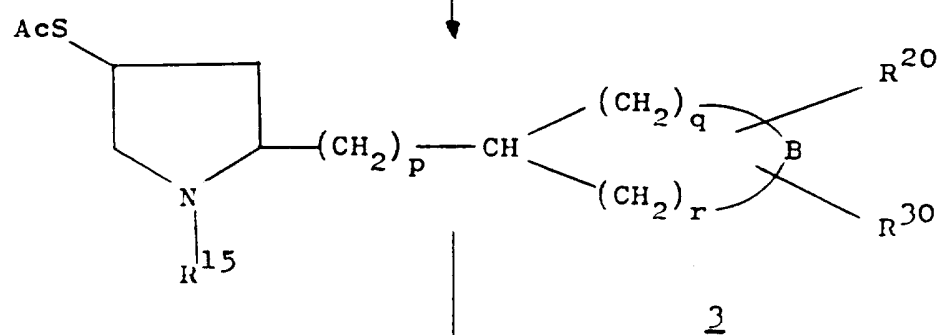
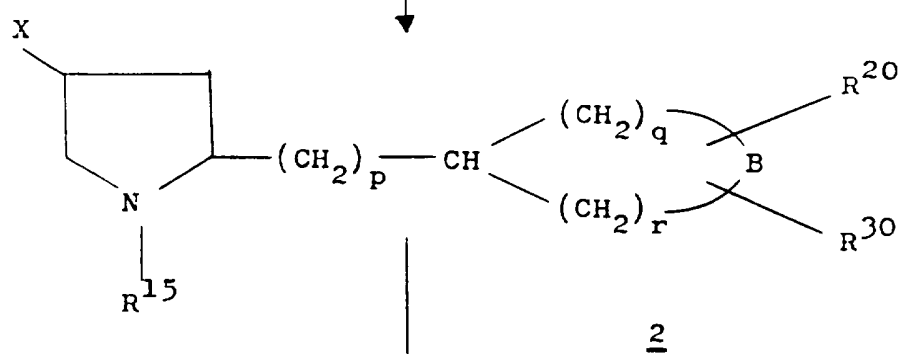
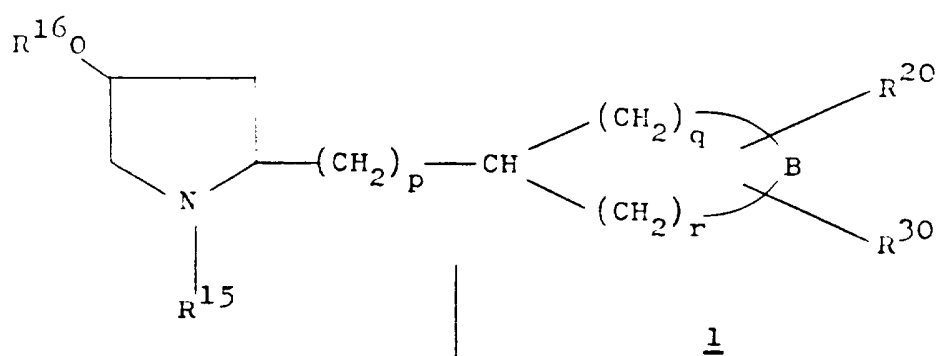
Os compostos de fórmula geral I podem converter-se em sais ou ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico utilizando métodos convencionais.

Os compostos iniciais de fórmula geral II

podem preparar-se, por exemplo, utilizando um método descrito por Salzmänn et al. quando R_1 representa um átomo de hidrogénio (J. Am. Chem. Soc., Vol. 102, p. 6161 - 6163 (1981)) ou seguindo o método descrito por Shih et al. quando R_1 representa um grupo metilo (Heterocycles, Vol. 21, p. 29-40 (1984)).

Os compostos iniciais de fórmula geral III podem sintetizar-se utilizando o método seguinte.

Activa-se o grupo hidroxí de um composto de fórmula geral 1 utilizando um método convencional e faz-se reagir simultâneamente um tioacetato como, por exemplo o tioacetato de potássio para convertê-lo em um derivado acetiltio de fórmula geral 3 seguindo-se uma hidrólise alcalina ou ácida para se obter um derivado do tiol de fórmula geral III.



Nas fórmulas definidas antes R_{16} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo protector do radical hidroxí; X representa um grupo eliminável escolhido entre átomos de cloro, bromo ou iodo ou grupos trifluoroacetoxi, metanossulfoniloxi, trifluorometanossulfoniloxi ou p-toluenossulfoniloxi; Ac representa um grupo acetilo; e R_{15} , R_{20} , R_{30} , B, p, q e r têm os significados definidos antes.

Um grupo de compostos de fórmula geral 1 pode preparar-se de acordo com os métodos descritos nos exemplos de referência.

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem forte acção antibacteriana contra diversas bactérias gram positivas e gram negativas.

Para demonstrar a utilidade dos compostos de acordo com a presente invenção determinou-se a sua capacidade antibacteriana in vitro contra bactérias utilizando o método da diluição em placas de agar (método padrão da Japan Chemotherapy Society, Chemotherapy, Vol. 29, p. 76 - 79 (1981)). Uma ansa de platina de cada um dos microorganismos em ensaio incubada durante toda a noite em caldo de Mueller Hinton, inoculou-se em agar de Mueller Hinton [dimensão do inóculo: 10^6 CFU/ml (CFU = unidades formadoras de colónias)]. Os meios de cultura utilizados continham agentes antibacterianos em concentrações diversas. Após incubação

durante 16 horas à temperatura de 37°C, determinaram-se as concentrações inibitórias mínimas (CIM: µg/ml).

Os resultados da acção antibacteriana dos compostos de acordo com a presente invenção podem observar-se no Quadro 1.

QUADRO 1

Concentração Inibitória mínima (CIM: µg/ml)

microorganismo em ensaio	Exemplo 11		Exemplo 12	Exemplo 13		Exemplo 43
	Dias- tereo- isômero A	Dias- tereoisó- mero B	Dias- tereoisó- mero A	Dias- tereoisó- mero A	Dias- tereoisó- mero B	
<u>P. aeruginosa</u> MB 5000	0,1	0,2	--	0,2	0,2	0,1
<u>P. aeruginosa</u> MB 5002	0,78	1,56	1,56	0,78	1,56	0,39
<u>P. aeruginosa</u> AKR17*	0,78	1,56	1,56	1,56	--	1,56

* microorganismo produtor de β -lactamase

QUADRO 1 (Cont.)

Concentração Inibitória mínima (CIM: µg/ml)

microrganismo em ensaio	Exemplo 49	Meropenem	Imipenem
<u>P. aeruginosa</u> MB 5000	0,2	0,39	1,56
<u>P. aeruginosa</u> MB 5002	0,78	6,25	3,13
<u>P. aeruginosa</u> AKR17*	1,56	3,13	6,25

* microrganismo produtor de β -lactamase

As actividades antibacterianas dos compostos de acordo com a presente invenção descritas nos exemplos, considerados exemplos representativos dos compostos da mesma invenção, determinaram-se mediante um ensaio de difusão com um disco pelo método descrito por Bauer et al. (Amer. J. Clin. Pathol., Vol. 45, p. 493 (1966)). Como padrões internos utilizaram-se a tienamicina ou o imipenem.

A concentração inibitória mínima de cada um dos compostos em ensaio calculou-se a partir do diâmetro do anel de inibição formado pelo disco contendo um composto em ensaio utilizando a fórmula de cálculo descrita por Humphrey e Lightbown (J. Gen. Microbiol., Vol. 7 p. 129 (1952)). Para cada microrganismo, obteve-se a média geométrica da concentração inibitória mínima e calculou-se a taxa de actividade relativamente à tienamicina.

As actividades antibacterianas estão representadas pela taxa relativamente à tienamicina (= 1,0) na qual quanto maior for o valor numérico maiores as actividades.

A susceptibilidade à desidropeptidase-I foi analisada quantitativamente pelo método de Kropp et al., Antimicrob. Agents Chemother., Vol. 22, p. 62 - 70 (1982) observando-se que quanto mais pequeno era o valor numérico representativo da taxa relativamente ao imipenem (= 1,0) maior a estabilidade. Comparou-se a actividade antibacte-

riana e a susceptibilidade à desidropeptidase-I dos compostos de acordo com a presente invenção com o imipenem e o meropenem. Os resultados estão apresentados no Quadro 2.

QUADRO 2

Potência antibacteriana relativa da tienamicina e susceptibilidade à DHP-I

	Exemplo 11		Exemplo 13	Exemplo 32	Exemplo 43	Exemplo 49
	Dias- tereoisó- mero A	Dias- tereoisó- mero B				
Meth-R						
<u>S. aureus</u>	15,2	12,3	-	-	22,7	13,6
THM-R						
<u>P. aeruginosa</u>	12,7	11,5	11,5	19,5	21,6	13,8
Susceptibili- dade à DHP-I	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07	0,10

QUADRO 2 (Cont.)

Potência antibacteriana relativa da tienamicina e susceptibilidade à DHP-I

	Meropenem	Imipenem
Meth-R		
<u>S. aureus</u>	3,22	2,57
THM-R		
<u>P. aeruginosa</u>	6,9	2,0
Susceptibilidade à DHP - I	0,12	1,0

Os compostos de acordo com a presente invenção exibem excelente actividade antibacteriana contra diversas bactérias gram positivas e gram negativas e são úteis como agentes antibacterianos no tratamento e prevenção de doenças infecciosas humanas provocadas por essas bactérias. Agentes patogénicos característicos sensíveis aos agentes antibacterianos e de acordo com a presente invenção incluem, por exemplo, espécies do género Staphylococcus, Enterococcus, Escherichia, Enterobacter, Klebsiella, Serratia, Proteus e Pseudomonas. Os compostos de acordo com a presente invenção exibem excelente actividade antibacteriana especialmente contra Staphylococcus aureus resistentes à meticilina e contra Pseudomonas aeruginosa resistentes à tienamicina.

Os compostos de acordo com a presente invenção são muito estáveis relativamente à desidropeptidase - I embora a estabilidade varie de acordo com cada um dos compostos e são também excelentes sob o ponto de vista de estabilidade físico-química e relativamente à solubilidade na água.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem utilizar-se sob a forma de composições farmacêuticas apropriadas para administração não oral, administração oral ou administração externa, misturando os compostos de acordo com a presente invenção com veículos constituídos por excipientes sólidos ou líquidos convencionais. A principal via de administração é uma via não oral (intravenosa

ou intramuscular) utilizando-se a injeção ou a administração local. As composições farmacêuticas incluem formulações líquidas como, por exemplo, soluções para injectáveis, xaropes ou emulsões, formulações sólidas tais como, comprimidos, cápsulas ou grânulos e formulações para aplicação externa tais como, pomadas ou supositórios. Estas formulações podem conter aditivos tais como uma base, um agente auxiliar, um agente estabilizante, um agente molhante, um agente emulsionante, um agente capaz de promover a absorção, um agente densioactivo, etc. que são utilizados na generalidade quando necessário.

Os aditivos incluem, por exemplo, água destilada para injectáveis, solução de Ringer, glucose, xarope de sacarose, gelatina, óleos comestíveis, manteiga de cacau, etileno glicol, sacarose, amido de milho, estearato de magnésio e talco.

As doses variam de acordo com a situação do doente, o peso, a idade, o sexo, o tipo de composição farmacêutica, o número de administrações, etc. Contudo, na generalidade, prefere-se a administração de uma dose diária do ingrediente activo para um adulto compreendida entre aproximadamente 5 e 50 mg/kg preferindo-se uma dose diária compreendida entre 5 e 25 mg/kg quando o doente a tratar é uma criança, administrando-se esta dose de preferência uma vez por dia ou algumas vezes durante o dia.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem administrar-se em associação com um agente inibidor da desidropeptidase-I como, por exemplo, o cilastatin [(Z)-7-(L-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropa-nocarboxamida)-2-heptenoato de sódio] pedido de patente de invenção (Não Examinada Japonesa Nº 81518/1981; patente de invenção europeia Nº 28.778; J. Med. Chem., Vol. 30, p. 1074 (1987)).

Seguidamente descrever-se-ão detalhadamente na presente invenção Exemplos e Exemplos de Referência. Deve no entanto, ter-se em atenção que a presente invenção não fica restringida por esses Exemplos específicos.

Na cromatografia em camada fina descrita nos Exemplos e Exemplos de Referência utilizou-se gel de sílica 60F₂₄₅ (Merck) como placa e como dispositivo de detecção utilizou-se um detector ultravioleta. Como sílica gel para utilizar em cromatografia de coluna utilizou-se a WakogelTM C-300 (Wako Junyaku) e como gel de sílica para cromatografia em coluna de fase inversa utilizou-se a LC - -SORBTM SP-B-ODS (Chemco) ou YMC.GELTM ODS-AQ 120 - 550 (Yamamura Chemical Laboratories). Como cromatografia líquida de alta resolução utilizou-se a série JASCO 800 (Nippon Bunko). Quando se determinou o espectro de RMN utilizando uma solução de dimetilssulfóxido-d₆ ou clorofórmio-d, utilizou-se como padrão interno tetrametilsilano (TMS), e quando se determinou utilizando uma solução de óxido de

deutério utilizou-se como padrão interno o 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato, tendo-se realizado as determinações através de um espectrómetro modelo XL - 200 (200 MHz ; Varian). Todos os valores de δ se apresentam em ppm.

Os significados das abreviaturas utilizadas nas determinações de RMN são os seguintes:

s: singuleto

d: dubleto

t: tripleto

q: quarteto

ABq: quarteto do tipo AB

dd: dubleto duplo

m: multiplete

br: largo

J: constante de acoplamento

Hz: hertz

DMSO-d₆: dimetilssulfóxido-d₆

CDCl₃: clorofórmio-d

CD₃OD: metanol-d₄

D₂O: óxido de deutério

Os significado das abreviaturas utilizadas nas fórmulas reacionais são as seguintes:

Ac: grupo acetilo

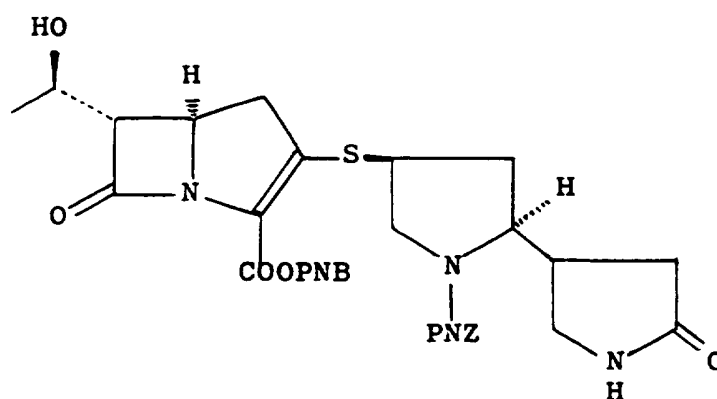
All: grupo alilo

Alloc: grupo aliloxicarbonilo
Boc: grupo t-butoxicarbonilo
Bzl: grupo benzilo
Et: grupo etilo
Me: grupo metilo
Ms: grupo metanossulfonilo
PNB: grupo p-nitrobenzilo
PNZ: grupo p-nitrobenziloxicarbonilo
TBDMS: grupo t-butildimetilsililo
Tr: grupo tritilo.

EXEMPLO 1

(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrlidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio.

1)



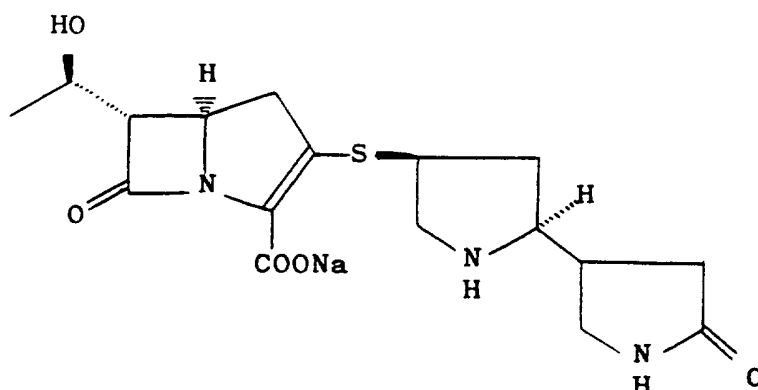
A uma solução de 300 mg (0,55 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo em 15 ml de acetonitrilo adicionaram-se utilizando uma corrente de azoto e mediante arrefecimento com gelo uma solução de 205 mg (0,56 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonilo)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina (Composto do Exemplo de Referência 1-9) em 6 ml de acetonitrilo e depois 0,10 ml (0,57 mmole) de N,N-diisopropiletilamina. Agitou-se a mistura durante 7 horas à temperatura de 0°C. Adicionaram-se depois à mistura reaccional 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica (WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo). Obtiveram-se 313 mg (rendimento 86,2 %) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr)cm⁻¹ : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl₃) δ :

1,37(3H,d,j=6Hz),5,24(3H,m),5,52(1H,d,J=14Hz),7,33
(2H,d,J=9Hz),7,46(2H,d,J=9Hz),8,24(2H,d,J=9Hz),8,26
(2H,d,J=9Hz)

2)



A uma solução de 300 mg (0,45 mmole) do composto obtido na reacção anterior em uma mistura de 10 ml de tetra-hidrofurano e de 10 ml de uma solução tampão 0,1 M de 3-morfolinopropanossulfonato de sódio adicionaram-se 150 mg de paládio a 10 % sobre carvão, como catalisador previamente agitados e activados com uma solução tampão 0,1 M de 3-morfolinopropanossulfonato de sódio em corrente de hidrogénio durante 1 hora. Agitou-se a mistura resultante durante 2 horas à temperatura ambiente e sob atmosfera de hidrogénio. Separou-se o catalisador por filtração e lavou-se o filtrado com 20 ml de acetato de etilo, tendo-se separado os materiais insolúveis presentes na camada aquosa por filtração. Concentrou-se o filtrado resultante até a um Volume próximo de 15 ml. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de fase inversa utilizando LC-SORBTM SP-B-ODS e como agente de eluição uma solução aquosa de metanol a 10 %.

Concentrou-se a fracção pretendida e liofilizou-se até à obtenção do 70 mg (rendimento 38,4 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,26(3H,d,J=7Hz), 1,54(1H,m),2,28(1H,m),3,86(1H,m),
4,21(2H,m)

HPLC:

Coluna:YMCTM-Pack ODS-AQ, 5 μ , 4,6 de diâmetro x 150 mm

Agente de eluição: tampão de fosfato 0,01M (pH 6,5)-

-metanol (80:20)

Velocidade de eluição: 1,0 ml/minuto

Temperatura: 40°C

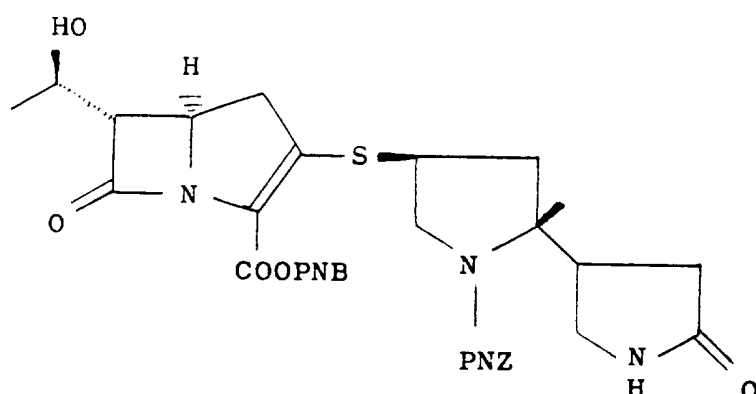
Deteção: 290 nm

Tempo de retenção: 2,23 minutos

EXEMPLO 2

(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

2)

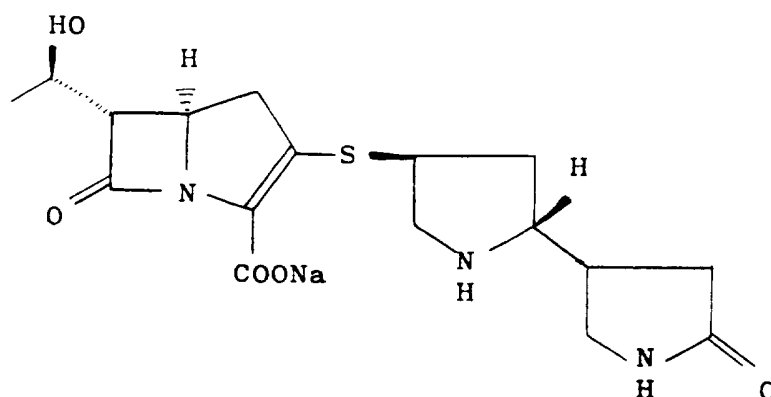


Realizou-se a mesma técnica descrita no Exemplo 1 - 1. Utilizaram-se 300 mg (0,55 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxifosfoniloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 200 mg (0,55 mmole) de (2R,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxy-carbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina (Composto do Exemplo de Referência 2) obtendo-se 127 mg (rendimento 35 %) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-N-(p-nitrobenziloxy-carbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1790, 1710, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,36,(3H,d,J=6Hz)5,25(3H,m),5,52(1H,d,J=14Hz),7,54
(2H,d,J=9Hz),7,66(2H,d,J=9Hz),8,23(2H,d,J=9Hz),
8,26(2H,d,J=9Hz)



A uma solução de 127 mg (0,19 mmole) do composto obtido na reacção anterior em uma mistura de 10 ml de tetra-hidrofurano e de 10 ml de uma solução tampão 0,1 M de 3-morfolinopropanossulfonato de sódio adicionaram-se 60mg do catalisador paládio a 10 % sobre carvão. À temperatura ambiente agitou-se esta mistura durante 90 minutos sob corrente de hidrogénio à pressão de 2,9 atmosferas. Separou-se o catalisador por filtração e lavou-se o filtrado com 20 ml de acetato de etilo depois do que se separaram as matérias insolúveis presentes na camada aquosa por filtração. Submeteu-se o filtrado resultante a uma cromatografia em coluna de fase inversa utilizando LC-SORBTM-SP-B-ODS e como agente de eluição uma solução aquosa de metanol a 10 % depois do que se concentrou e liofilizou obtendo-se 5,5 mg (rendimento 7,1 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr)cm⁻¹ : 1780, 1600, 1270

RMN(D₂O) δ :

1,28(3H,d,J=8Hz),2,54(3H,m)

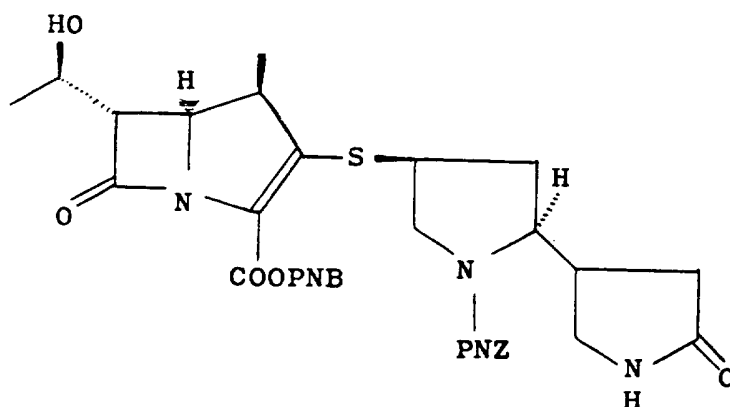
HPLC (as condições são as descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 5,54 minutos.

EXEMPLO 3

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1. Utilizaram-se 230 mg (0,41 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 140 mg (0,38 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilocarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina (composto do Exemplo de Referência

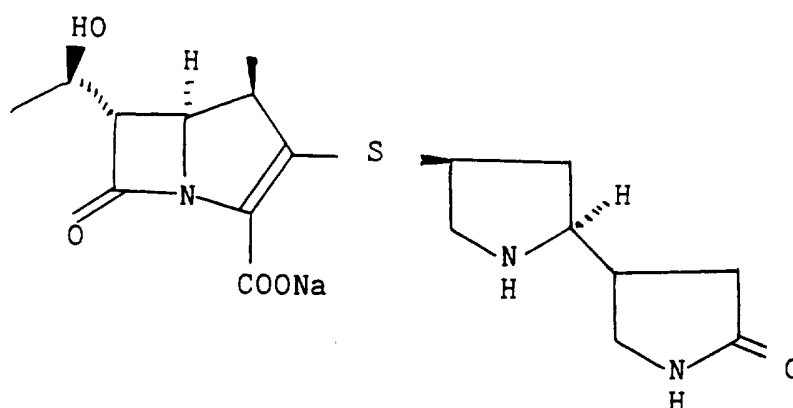
1-9), obtendo-se 223 mg (rendimento 80,6 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenzil-oxycarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H,d,J=8Hz), 1,33(3H,d,J=7Hz), 5,24(2H,m), 5,31 e 5,52(2H,ABq,J=14Hz), 7,53(2H,d,J=8Hz), 7,66(2H,d,J=8Hz), 8,20(2H,d,J=8Hz), 8,22(2H,d,J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 223 mg (0,33 mmole) do composto obtido na reacção anterior. Obtiveram-se 73 mg (rendimento 53,2 %) do composto identificado antes [diastereoisómeros A e B (44 : 56)].

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,23(3H, d, J=8Hz), 1,30(3H, d, J=7Hz), 1,77

(1H, m), 2,27-2,42(1H, m), 4,06(1H, m), 4,26(2H,m)

HPLC:

Coluna: INERTSILTM ODS-2, 5 μ 4,6 de diâmetro x
x 250 mm.

Agente de eluição: tampão de fosfato 0,01M (pH 7,0)-
-metanol (90:10)

Velocidade de eluição: 1,0 ml/min.

Temperatura: 40°C

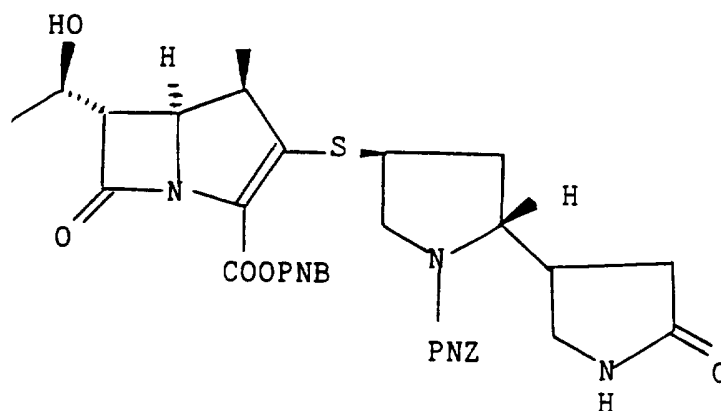
Deteção a 254 nm

Tempo de retenção: 13,2 minutos, 14,6 minutos
(44:56)

EXEMPLO 4

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(2-
-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-car-
boxilato de sódio

1)

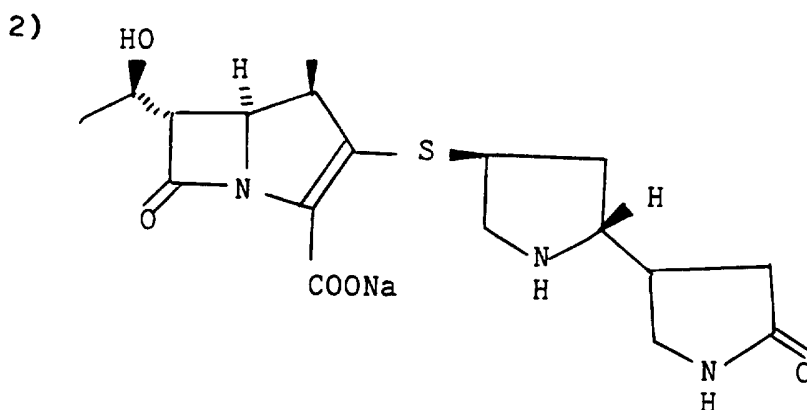


Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 230 mg (0,41 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 140 mg (0,38 mmole) de (2R,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 2) para se obterem 174 mg (rendimento 62,9 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,27(3H, d, J=8Hz), 1,36(3H, d, J=6Hz), 5,25(3H, m), 5,53(1H, d, J=14Hz), 7,54(2H, d, J=9Hz), 7,67(2H, d, J=9Hz), 8,24(2H, d, J=9Hz), 8,26(2H, d, J=9Hz)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2. Utilizaram-se 174 mg (0,26 mmole) do composto obtido

na reacção anterior para se obterem 22 mg (rendimento 20,6 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1600, 1380, 1300

RMN (D_2O) δ :

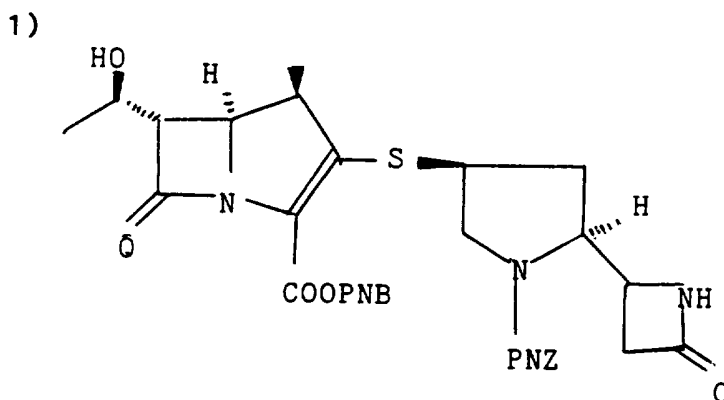
1,24(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,31(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,98-2,98 (3H, m), 3,44(3H, m), 3,74(3H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 7,46 minutos

EXEMPLO 5

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-azetidinon-4-il)-pirrolidin-4-il-tio)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbopen-2-em-3-carboxilato de sódio (diastereoisómero B)



A uma solução de 110 mg (0,195 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo em

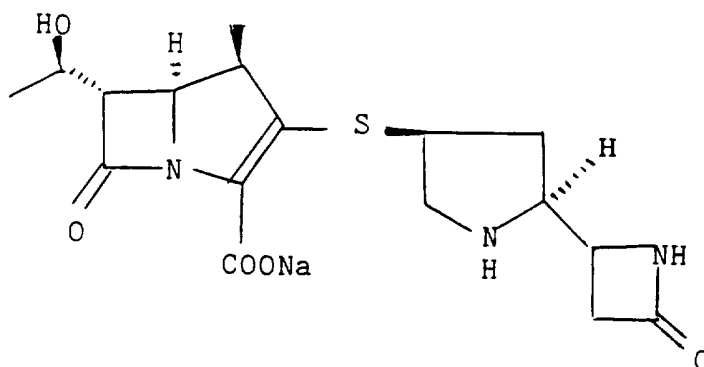
5 ml de acetonitrilo adicionaram-se, sob atmosfera de azoto e à temperatura de -10°C , uma solução de 67 mg (0,191 mmole) de (2S,4S)-2-(2-azetidion-4-il)-4-mercaptop-N-(p-nitrobenzilo-xicarbonil)pirrolidina, diastereoisómero B, (composto do Exemplo de Referência 3) em 5 ml de acetonitrilo depois do que se adicionaram, gota a gota, 34 μl (0,21 mmole) de N,N-diisopropilamina. Agitou-se a mistura resultante durante toda a noite à temperatura de 4°C . Adicionaram-se depois à solução reacional 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a mistura com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica (WakogelTM C-300) e como agente de eluição metanol a 3 %/clorofórmio para se obterem 88,5 mg (rendimento 68,2 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenzilo-xicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisómero B.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, J=7Hz), 1,53(3H, d, J=6Hz), 1,67(1H, m), 2,50-2,74(3H, m), 3,08(1H, dd, J=15,5Hz), 3,43-3,45(3H, m), 3,70(2H, m), 3,96-4,33(4H, m), 5,23(3H, m), 5,52(1H, d, J=13Hz), 7,52(2H, d, J=8Hz), 7,65(2H, d, J=8Hz), 8,22(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 88 mg (0,13 mmole) do composto obtido na reação anterior para se obterem 18 mg (rendimento 33,7 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,26(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,31(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,65(1H, m), 2,69(1H, dd, $J=16,8\text{Hz}$), 2,73(1H, largo, d, $J=16\text{Hz}$), 3,20-3,53(4H, m), 3,61(1H, dd, $J=12,6\text{Hz}$), 3,75(1H, q, $J=8\text{Hz}$), 3,85-4,40(4H, m)

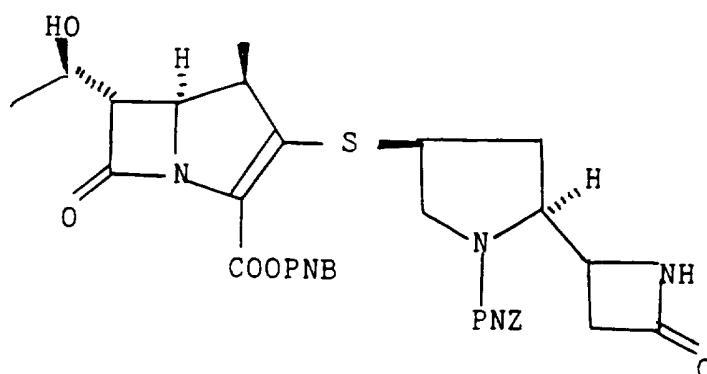
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,8 minutos.

EXEMPLO 6

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)pirrolidin-4-il-tio)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio, diastereoisômero A

1)



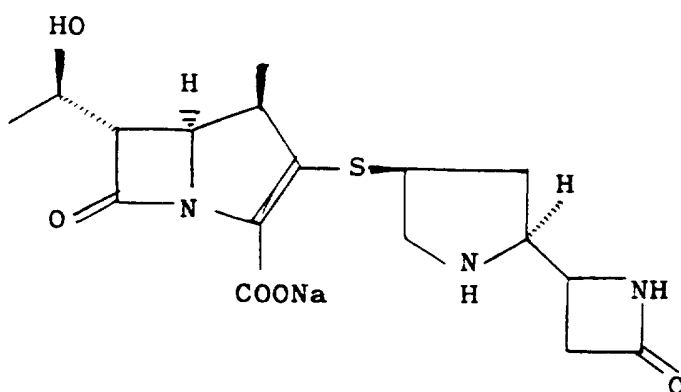
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 153 mg (0,27 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 90 mg (0,26 mmole) de (2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-mercaptop-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina, diastereoisômero A (Composto do Exemplo de Referência 4) para se obterem 128 mg (rendimento 70,9 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbopen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisômero A.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760, 1700, 1520, 1340

RMN(CDCl₃) δ :

1,28(3H, d, J=7Hz), 1,34(3H, d, J=6Hz), 1,91(2H, m)
 2,44-3,10(3H, m), 3,17-3,46(2H, m), 3,66(1H, m),
 4,00-4,36(5H, m), 5,24(3H, m), 5,50(1H, d, J=14Hz),
 7,52(2H, d, J=8Hz), 7,65(2H, d, J=8Hz), 8,21(2H,
 d, J=8Hz), 8,23(2H, d, J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 128 mg (0,19 mmole) do composto obtido na reação anterior para se obterem 28,5 mg (rendimento 36,7 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr)cm⁻¹: 1750, 1590, 1390

RMN(D₂O) δ :

1,25(3H, d, J=7Hz), 1,32(3H, d, J=6Hz), 1,83(1H, m),
 2,75(1H, dd, J=15,8Hz), 2,88(1H, dd, J=15,2Hz),
 3,18-3,55(4H, m), 3,68(1H, dd, J=12,6Hz), 3,68-
 -4,40(5H, m)

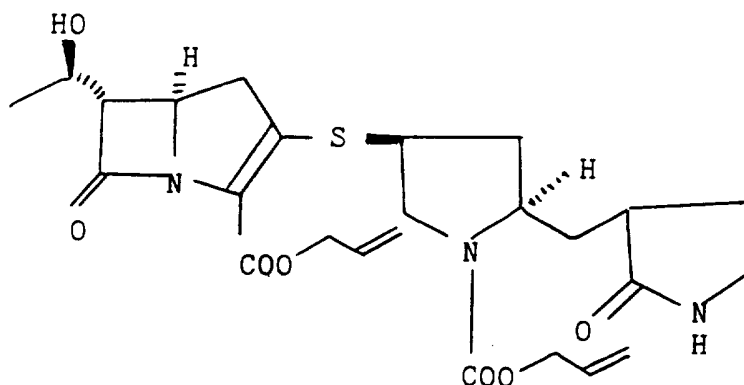
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,46 minutos.

EXEMPLO 7

Ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-2-(Z-pirrolidon-3-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



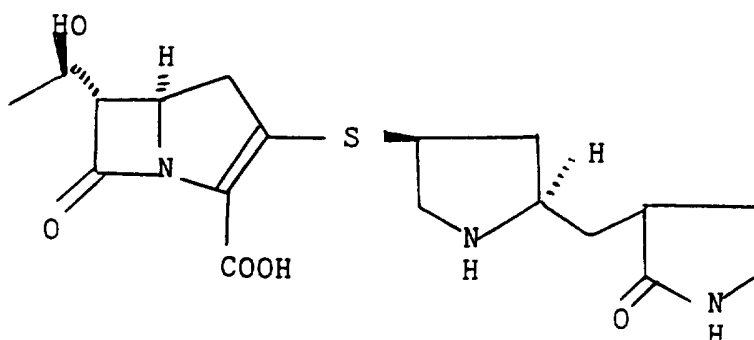
Mediante arrefecimento com gelo adicionou-se, gota a gota, 0,13 ml (0,76 mmole) de N,N-diisopropil-etilamina a uma solução de 369 mg (0,76 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo e de 216 mg (0,76 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-4-mercapto-2-(2-pirrolidon-3-il-metil)-pirrolidina em 5,6 ml de acetonitrilo. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à mesma temperatura e depois durante 16 horas à temperatura de 5°C. A solução reaccional

adicionaram-se 60 ml de acetato de etilo. Lavou-se a mistura, sequencialmente, com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se lavou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica (WakogelTM C-300) e como agente de eluição 40 ml de acetona/acetato de etilo (2:3). Concentrou-se a fracção contendo o produto pretendido para se obterem 303 mg (rendimento 76,7 % de (5R,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2-pirrolidon-3-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo sob a forma de uma espuma.

RMN (CDCl₃) δ :

1,35(3H, d, J=6Hz), 1,7-2,2(4H, m), 2,34(2H, m), 2,61(1H, m), 3,1-3,4(6H, m), 3,55(1H, m), 4,0-4,3(4H, m), 4,6-4,9(4H, m), 5,2-5,5(4H, m), 5,78(1H, largo, s), 6,0(2H, m)

2)



A uma solução de 300 mg (0,58 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 6 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 52 μ l de água. Eliminou-se o ar contido na mistura. Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se à mistura resultante 8 mg (0,011 mmole) de cloreto de Bis(trifenilfosfina)paládio (II) e 0,466 ml (1,73 mmoles) de hidreto de tributil-estanho. Agitou-se a mistura durante 5 minutos à mesma temperatura e durante mais 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionaram-se 40 ml de água à solução reaccional. Lavou-se a camada aquosa, duas vezes com 20 ml de clorofórmio depois do que se eliminou o restante dissolvente orgânico sob pressão reduzida. Adicionaram-se 50 mg de carvão activado. Agitou-se a mistura durante 30 minutos depois do que se filtrou. Concentrou-se o filtrado até 700 mg e, à temperatura ambiente, adicionaram-se 1,4 ml de etanol. Conservou-se a mistura resultante em descanso à mesma temperatura durante 30 minutos para se formar um precipitado. À suspensão resultante adicionaram-se, gota a gota e durante mais de 1 hora com agitação, 1,4 ml de etanol. Agitou-se depois a suspensão durante 30 minutos à temperatura ambiente e durante mais 16 horas à temperatura de 5°C. Separou-se o precipitado por filtração e lavou-se, duas vezes sequencialmente, com 1,3 ml de uma mistura de água/etanol (1:4) e 2 ml de acetona depois do que se secou sob pressão reduzida durante 2 horas para se obterem 159 mg (rendimento 69,6 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1740, 1690, 1600, 1380

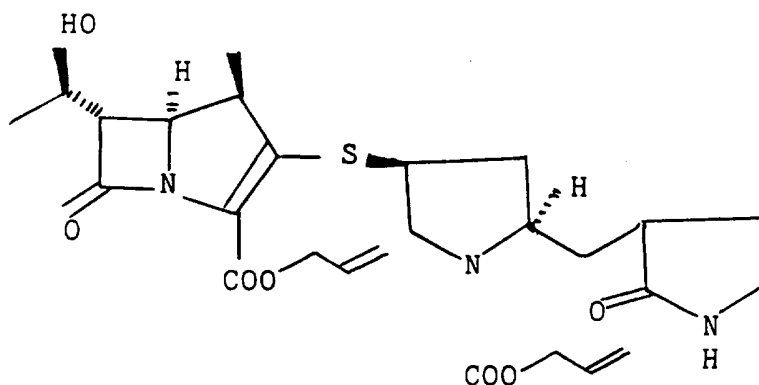
RMN(d_2O) δ :

1,26(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,7-2,0(3H, m), 1,18(1H, m),
1,38(1H, m), 2,6-2,8(2H, m), 3,2(2H, d, $J=9\text{Hz}$),
3,3-3,4(4H, m), 3,7-3,9(2H, m), 4,0(1H, m), 4,1-
-4,3(2H, m)

EXEMPLO 8

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1- hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-
-2-(2-pirrolidon-3-il-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-1-car-
bapen-2-em-3-carboxílico

1)



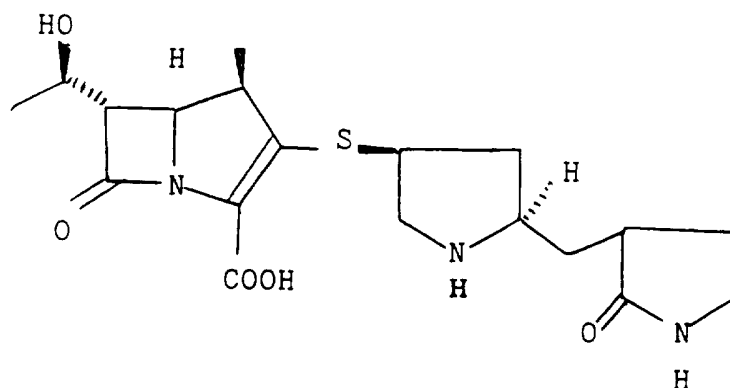
À temperatura de 40°C adicionou-se,
gota a gota, 0,26 ml (1,52 mmoles) de N,N-diisopropiletil-
amina a uma solução de 759 mg (1,52 mmoles) de (1R,5S,6S)-
-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-car-
bapen-2-em-3-carboxilato de alilo e 432 mg (1,52 mmoles) de
(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-4-mercapto-2-(2-pirrolidon-3-il-

-metil)-pirrolidina em 11 ml de acetonitrilo. Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à mesma temperatura e depois durante 16 horas à temperatura de 5°C. À solução resultante adicionaram-se 60 ml de acetato de etilo. Lavou-se a mistura, sequencialmente, com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica (WakogelTM C-300) e como agente de eluição 40 ml de acetona/acetato de etilo (2:3) e concentrou-se a fracção contendo o produto pretendido para se obterem 420 mg (rendimento 51,8%) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxycarbonil-2-(2-pirrolidon-3-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo sob a forma de uma espuma.

RMN (CDCl₃) δ :

1,26(3H, d, J=8Hz), 1,35(3H, d, J=6Hz), 1,7(1H, m),
1,9-2,4(5H, m), 2,60(1H, m), 3,2-3,4(5H, m), 3,58
(1H, m), 3,9-4,3(4H, m), 4,5-4,9(4H, m), 5,2-
-5,5(4H, m), 5,8-6,1(3H, m)

2)



A uma solução de 420 mg (0,79 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 8,4 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 71 μ l de água. Eliminou-se o ar da solução resultante. Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se à solução obtida 11 mg (0,016 mmole) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) e 0,635 ml (2,36 mmoles) de hidreto de tributilestanho. Agitou-se a solução resultante durante 3 minutos à mesma temperatura e depois durante mais 30 minutos à temperatura ambiente. À solução obtida antes adicionaram-se 40 ml de água e lavou-se a camada aquosa, duas vezes, com 20 ml de clorofórmio. Eliminou-se depois o restante dissolvente orgânico sob pressão reduzida. Adicionaram-se 50 mg de carvão activado. Agitou-se a mistura resultante durante 30 minutos depois do que se filtrou. Concentrou-se o filtrado até 500 mg e adicionou-se 1 ml de etanol à temperatura ambiente. Deixou-se a solução em repouso durante 1 hora à mesma temperatura para se obter um

precipitado. À suspensão resultante adicionaram-se, gota a gota e sob agitação durante mais de 1 hora, 3,5 ml de etanol. Agitou-se a suspensão durante 30 minutos à temperatura ambiente e depois durante 16 horas à temperatura de 5°C. Separou-se o precipitado por filtração depois do que se lavou, sequencialmente, com 3 x 1 ml de uma mistura água/etanol (1:9) e 3 ml de acetona e secou-se durante 2 horas sob pressão reduzida para se obterem 232 mg (rendimento 72,0%) do composto identificado antes.

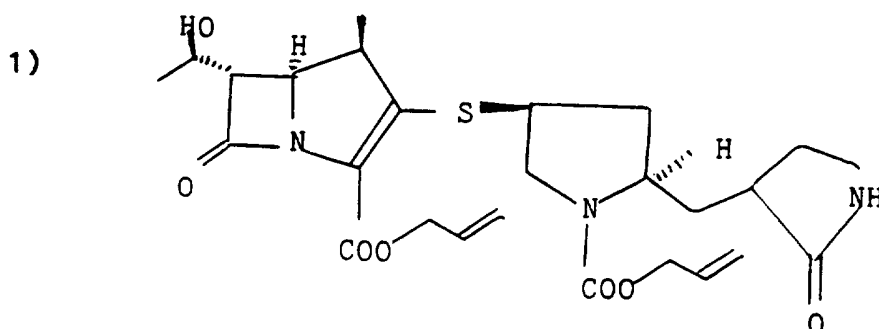
I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760, 1700, 1640, 1590, 1390

RMN (D₂O) δ :

1,21(3H, d, J=8Hz), 1,28(3H, d, J=6Hz), 1,7-2,0(3H,m),
2,20(1H, m), 2,40(1H, m), 2,6-2,9(2H, m), 3,3-3,5
(5H, m), 3,70(1H, m), 3,86(1H, m), 4,0(1H, m),
4,24(2H, m)

EXEMPLO 9

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-azetidinon-3-il-metil)-
-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carba-
-pen-2-em-3-carboxílico

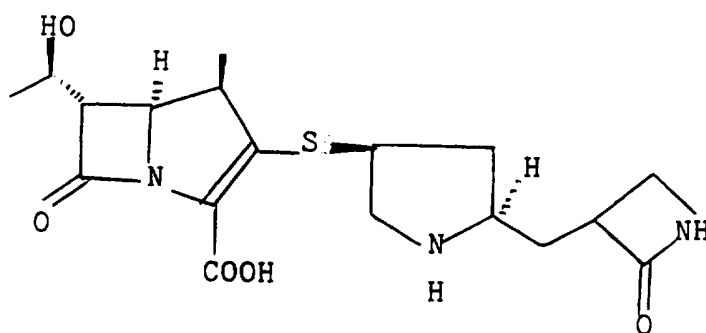


Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1 utilizando 331 mg (0,66 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, 180 mg (0,66 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2-azetidion-3-il-metil)-4-mercaptopirrolidina e 0,12 ml de (0,66 mmole) de N,N-diisopropiletilamina para se obterem 125 mg (rendimento 36,3 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2-azetidion-3-il-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo sob a forma de uma espuma.

RMN (CDCl_3) δ :

1,29(3H, d, J=7Hz), 1,36(3H, d, J=6Hz), 1,8(1H, m), 2,0(1H, m), 2,65(2H, m), 3,1(1H, m), 3,3(3H, m), 3,48(1H, t, J=6Hz), 3,6(1H, m), 4,0(2H, m), 4,25(2H, m), 4,62(2H, largo d, J=6Hz), 4,8(2H, m), 5,2-5,5(4H, m), 5,66(1H, largo s), 5,98(2H, m)

2)



Realizaram-se a mesma reacção de remoção do grupo protector e o tratamento posterior descritos no

Exemplo 8-2, utilizando 125 mg (0,24 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 3,4 mg (0,0048 mmole) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), 0,194 ml (0,722 mmole) de hidreto de tributilestanho e 22 µl de água. Purificou-se a camada aquosa resultante por cromatografia de coluna de fase inversa utilizando YMC-GELTM ODS-AQ 120-S50, e como agente de eluição 50 ml de metanol/água (15:85) e concentrou-se e liofilizou-se a fracção contendo o produto pretendido até à obtenção de 20 mg (rendimento 21,0%) do composto identificado antes.

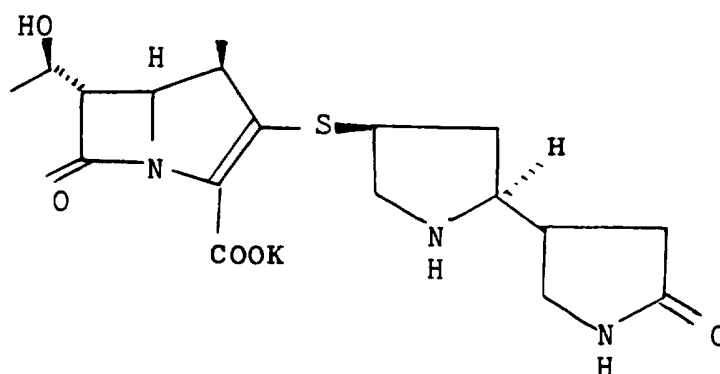
I.V.(KBr)cm⁻¹: 1740, 1600, 1390

RMN(D₂O) δ :

1,18(3H, d, J=7Hz), 1,26(3H, d, J=6Hz), 1,3(1H, m),
2,2(3H, m), 2,7(1H, m), 3,1-3,7(7H, m), 3,92
(1H, m), 4,1-4,3(2H, m)

EXEMPLO 10

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de potássio, diastereoisómeros A e B



Submeteram-se 100 mg do composto do Exemplo 3 a uma cromatografia em coluna Waters 600E utilizando YMCTM - Pack SH-365-5 S-5 120A ODS e como agente de eluição uma mistura de tampão 0,01M de fosfato de potássio (pH 7,0)/metanol (85:15): velocidade de eluição 14 ml/minuto; detecção a 290nm; e temperatura 26°C, para se obterem fracções de diastereoisómero A (tempo de retenção 25,5 minutos) e do diastereoisómero B (tempo de retenção 30,2 minutos), respectivamente. Concentrou-se a fracção contendo o diastereoisómero A até aproximadamente 15 ml e submeteu-se a solução concentrada a uma cromatografia em coluna de fase inversa utilizando YMCTM.GEL ODS-AQ 120-S50, água destilada isenta de sais e como agente de eluição uma solução aquosa a 20 % de metanol. Concentrou-se a fracção pretendida e liofilizou-se até à obtenção de 16 mg do diastereoisómero A do composto identificado antes. Utilizando uma técnica similar obtiveram-se 14,8 mg do diastereoisómero B.

Diastereoisómero A

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760, 1680, 1590, 1390

RMN (D₂O) δ :

1,22(3H, d, J=8Hz), 1,30(3H, d, J=7Hz), 1,67(1H, m),
2,35(1H, dd, J=8,17Hz), 4,02(1H, m), 4,25(2H,m)

Diastereoisómero B

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760,1680, 1590, 1390

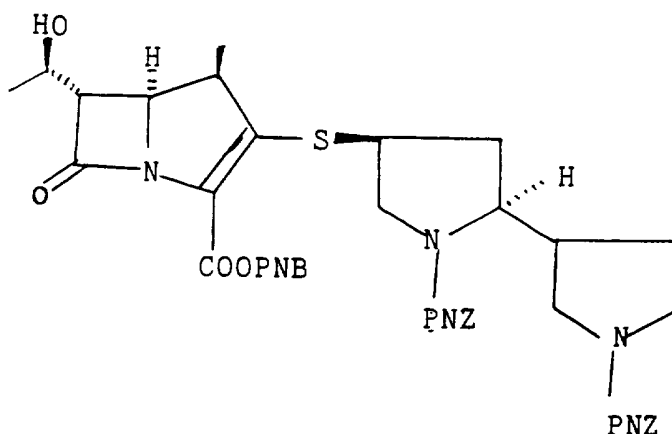
RMN(D₂O) δ :

1,22(3H, d, J=8Hz), 1,30(3H, d, J=7Hz), 1,72(1H, m),
2,28(1H, dd, J=8,17Hz), 4,02(1H, m), 4,26(2H, m)

EXEMPLO 11

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-
-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-
-carboxílico, diastereoisômeros A e B

1)



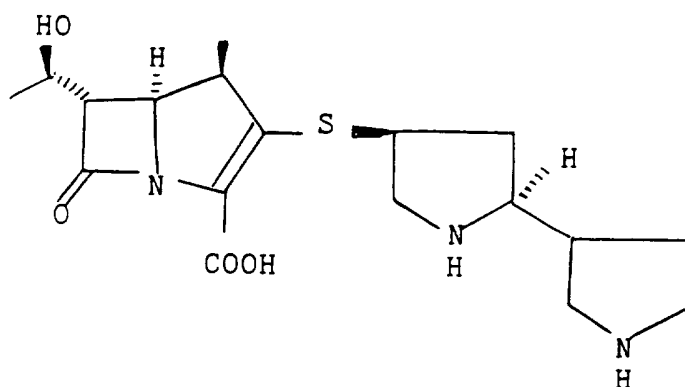
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 1,39 g (2,34 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzoílo e 1,24 g (2,34 mmoles) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 5-6) para se obterem 1,59 g (rendimento 77,7 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R) -1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[(N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1610, 1520, 1400, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,34(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 5,14-
-5,58(6H, m), 7,52(4H, largo d, $J=8\text{Hz}$), 7,65
(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,20(6H, largo d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Dissolveram-se 1,52 g (1,74 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em uma mistura de 40 ml de tetra-hidrofurano, 2 ml de etanol e 18 ml de uma solução tampão 0,25M de 3-morfolinopropanossulfonato de sódio (pH 7,0). Adicionaram-se depois 750 mg de paládio a 10 % sobre carvão como catalisador. Agitou-se a mistura sob atmosfera de hidrogénio à pressão de 3 atmosferas e á temperatura ambiente durante 2 horas. Separou-se o catalisador por filtração e lavou-se o filtrado com 50 ml de acetato de etilo. Separaram-se depois os produtos insolúveis contidos na solução aquosa por filtração. Submeteu-se a camada aquosa

resultante a uma cromatografia em coluna de fase inversa utilizando LC-SORBTM SP-B-ODS e como agente de eluição uma solução aquosa a 15 % de metanol $\longrightarrow$ solução aquosa de metanol a 20 %, depois do que se concentrou e liofilizou para se obterem 97 mg (rendimento 14,6 %) do diastereoisómero A e 110 mg (rendimento 16,6%) do diastereoisómero B do composto identificado antes, respectivamente.

Diastereoisómero A

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1580, 1540, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,16(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,24(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,74(1H, m),
2,20(1H, m), 2,44(2H, m), 3,73(1H, m), 4,17(2H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,6 minutos

Diastereoisómero B

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,23(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,74(1H, m),
2,23(1H, m), 2,50(2H, m), 3,78(1H, m), 4,24(2H, m)

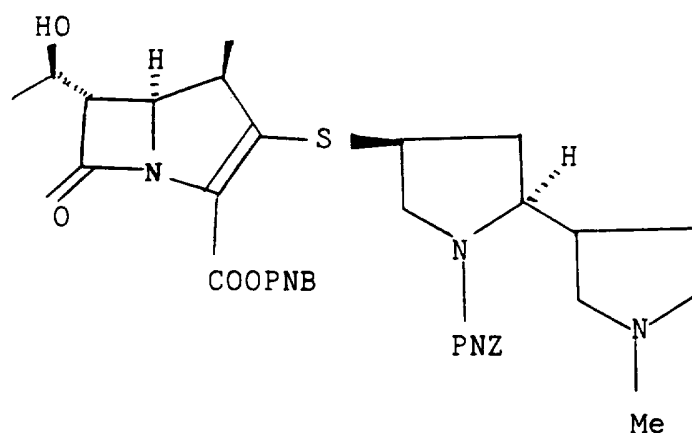
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,6 minutos

EXEMPLO 12

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômeros A e B

1)



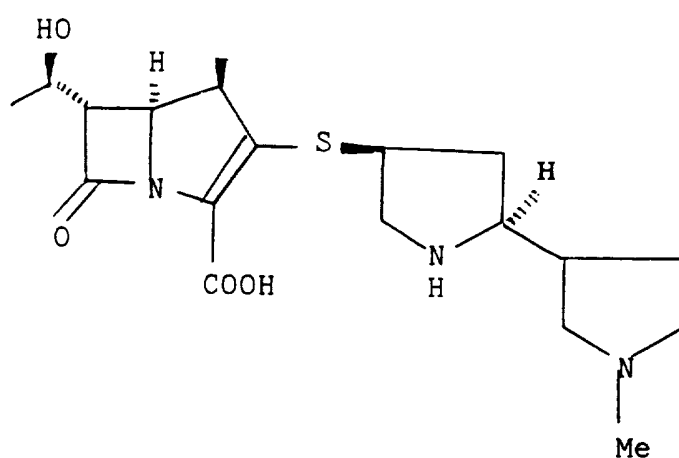
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 680 mg (1,14 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 650 mg (1,26 mmoles) de trifluorometanossulfonato de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metilpirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina (composto dos Exemplos de Referência 6-9) para se obterem 603 mg (rendimento 74,3 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(N-metilpirrolidin-3-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1610, 1520

RMN (CDCl_3) δ :

1,37(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,42(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 5,24(4H, m),
7,54 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,68(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,25
(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,27 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 290 mg (0,41 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 27 mg (rendimento 16,7 %) do diastereoisómero A e 27 mg (rendimento 16,7 %) do diastereoisómero B do composto identificado antes, respectivamente.

Diastereoisómero A

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1590, 1380

RMN (D_2O) δ :

1,21(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,53(1H, m),
1,92(1H, m), 2,94(3H, s), 3,91(1H, m), 4,23(2H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,5 minutos

Diastereoisômero B

I.V. (KBr)cm⁻¹ 1750, 1590, 1380

RMN(D₂O) δ :

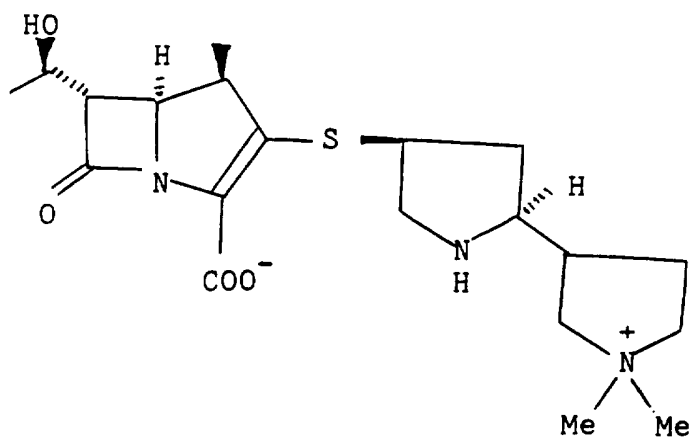
1,18(3H, d, J=8Hz), 1,27(3H, d, J=7Hz), 1,80(1H, m),
2,24(1H, m), 2,88(3H, s), 3,74(1H, m), 4,20(2H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 4,3 minutos.

EXEMPLO 13

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N,N-
-dimetil-3-pirrolidíneo)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-
-2-em-3-carboxilato, diastereoisômeros A e B



A uma solução de 300 mg (0,42 mmole) do composto obtido no Exemplo 12-1 em 5 ml de acetona, adicionou-

-se 0,13 ml (2,09 mmoles) de iodeto de metilo e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a solução reaccional sob pressão reduzida e tratou-se o resíduo resultante utilizando a técnica descrita no Exemplo 1-2 para se obterem 17 mg (rendimento 9,8 %) do diastereoisómero A e 29 mg (rendimento 16,7 %) do diastereoisómero B do composto identificado antes, respectivamente.

Diastereoisómero A

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,20(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,29(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,12(1H, m),
2,44 (2H, m), 3,17(3H, s), 3,24(3H, s), 3,77
(2H, m), 4,22(2H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,7 minutos

Diastereoisómero B

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,22(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,02(1H, m),
2,52 (2H, m), 3,17(3H, s), 3,25(3H, s), 3,78(2H, m),
4,22(2H, m)

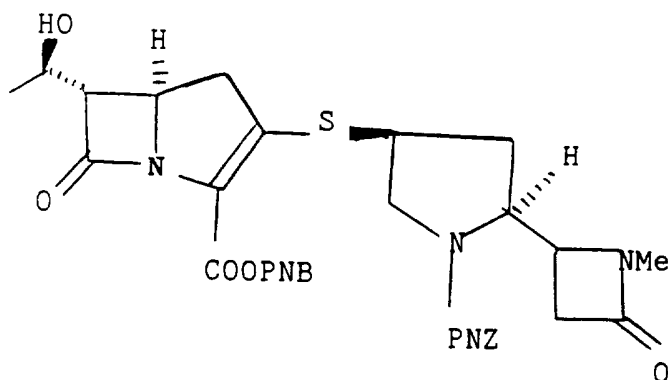
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,5 minutos.

EXEMPLO 14

(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2-azetidion-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



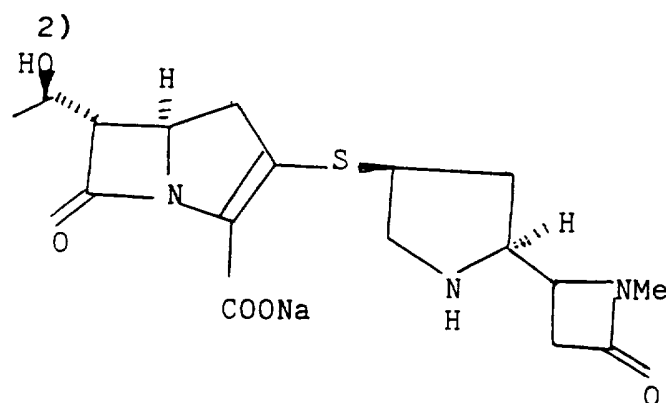
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 235 mg (0,40 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 149 mg (0,41 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metil-2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 7) para se obterem 265 mg (rendimento 94,5 %) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1740, 1700, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,36(3H, d, J=6Hz), 2,78(3H, s), 5,26(3H, m),

5,52 (1H, d, J=14Hz), 7,54 (2H, d, J=8Hz), 7,66(2H, d, J=8Hz), 8,22(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 265 mg (0,37 mmole) do composto obtido na reação anterior para se obterem 4 mg (rendimento 2,7 %) do diastereoisômero A, 25 mg (rendimento 16,7 %) do diastereoisômero B e 25 mg (rendimento 16,7 %) de uma mistura dos diastereoisômeros A e B do composto identificado antes.

Diastereoisômero A

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,27(3H, d, J=6Hz), 1,66(1H, m), 2,74(2H, m),
2,90(3H, s), 3,10-3,47(5H, m), 3,67(2H, m),
4,22(2H, m)

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,68 minutos

Diastereoisômero B

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,28(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,89(1H, m), 2,88(3H, s),
2,92(2H, m), 3,16-3,48(5H, m), 3,75(1H, dd, $J=$
 $=12,6\text{Hz}$), 4,24(2H, m)

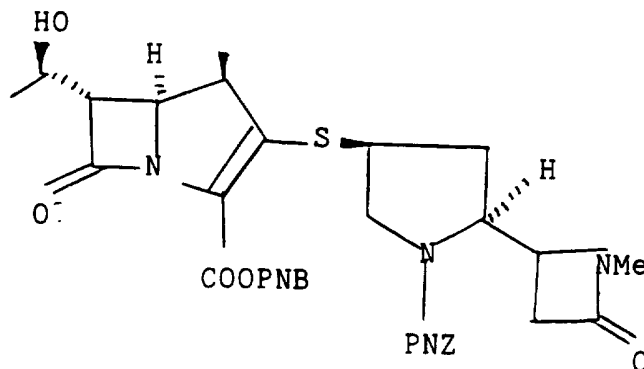
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,85 minutos.

EXEMPLO 15

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-
-metil-2-azetidion-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-
-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



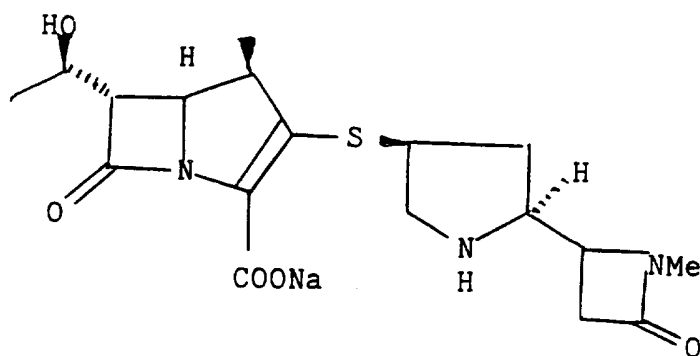
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 240 mg (0,40 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 149 mg (0,41 mmole) de (2S,4S)-4-mercaptop-2-(N-metil-2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenzilo_xicarbonil)pirrolidina para se obterem 236 mg (rendimento 82,7 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenzilo_xicarbonil)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitro benzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, J=7Hz), 1,36(3H, d, J=6Hz), 2,78
(3H, s), 5,26(3H, m), 5,50(1H, d, J=14Hz), 7,54
(2H, d, J=8Hz), 7,67(2H, d, J=8Hz), 8,22(2H,
d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exem-

plo 1-2 utilizando 236 mg (0,33 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 25 mg (rendimento 18,1 %) do diastereoisómero A e 39 mg (rendimento 28,2 %) do diastereoisómero B do composto identificado antes.

Diastereoisómero A

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,22(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,78
(1H, m), 2,81(2H, m), 2,94(3H, s), 3,20-3,55
(5H, m), 3,74(1H, dd, $J=12,6\text{Hz}$), 4,26(2H, m),

HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 4,86 minutos

Diastereoisómero B

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,24(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,88
(1H, m), 2,90(3H, s), 2,95(2H, m), 3,18-3,34
(5H, m), 3,70 (1H, dd, $J=12,6\text{Hz}$), 4,26(2H, m)

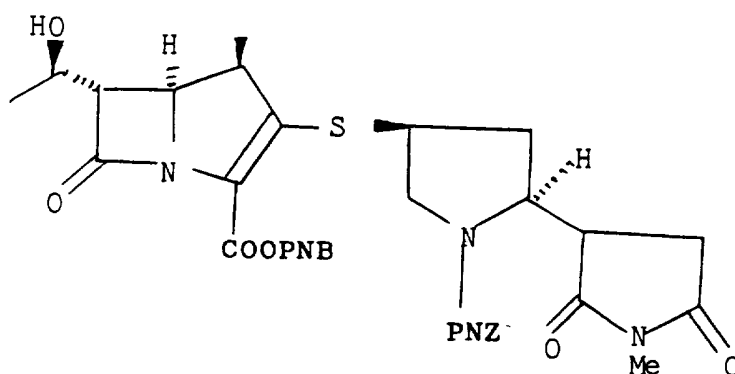
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 5,43 minutos.

EXEMPLO 16

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5dioxopirrolidin-3-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio, diastereoisômero A

1)



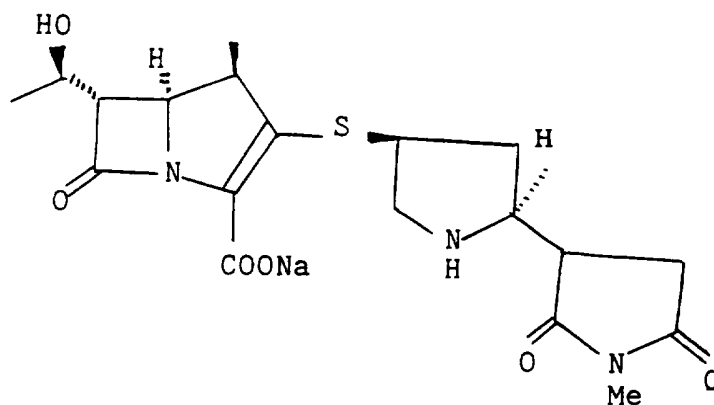
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 500 mg (0,84 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 330 mg (0,84 mmole) de (2S,4S)-4-mercaptop-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina, diastereoisômero A (composto do Exemplo de Referência 8) para se obterem 311 mg (rendimento 50,1 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisômero A.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,34(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2,95(3H, largo, s), 3,68(1H, m), 4,57(1H, m), 5,20(3H, m), 5,52(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,48(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,66(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,22(4H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizaram-se 311 mg (0,42 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 76,8 mg (rendimento 40,9 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1610, 1590

RMN (D_2O) δ :

1,20(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,26(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,95(1H, m), 2,96(3H, s), 3,25-3,74(5H, m), 4,00(2H, m), 4,20 (2H, m)

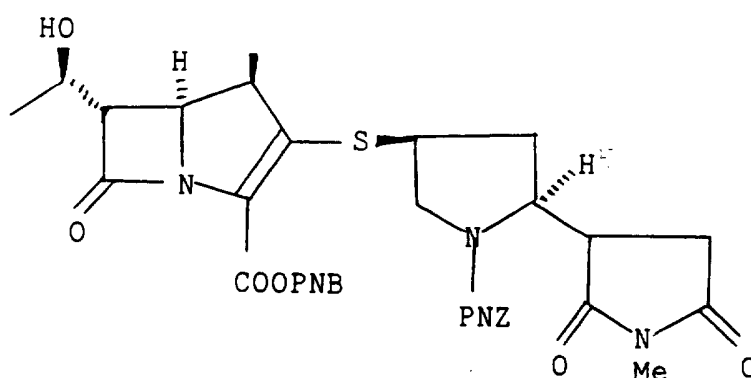
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 4,60 minutos

EXEMPLO 17

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5-dioxipirrolidin-3-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio, diastereoisômero B

1)



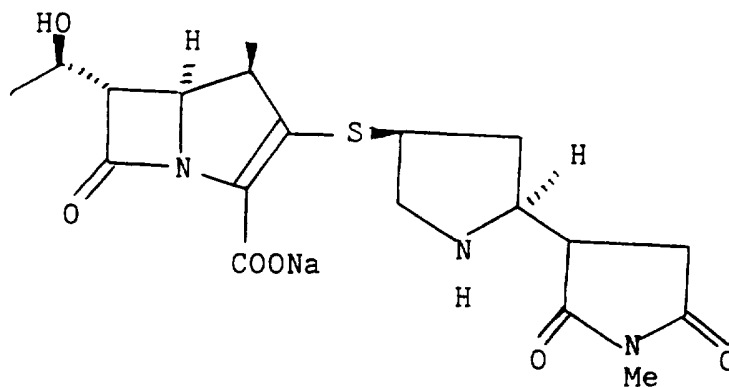
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 220 mg (0,37 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 140 mg (0,36 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metil-2,5-dioxipirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina, diastereoisômero B para se obterem 244 mg (rendimento 89,4%) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5-dioxipirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisômero B.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,34(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,62
(1H, m), 2,96(3H, s), 5,26(3H, m), 5,50(1H, d, $J=$
 $=14\text{Hz}$), 7,54(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,67(2H, d, $J=8\text{Hz}$),
8,22(4H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 244 mg (0,322 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obter 35 mg (rendimento 23,7 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1610, 1590

RMN(D_2O) δ :

1,22(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,30(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,84(1H,
m), 2,66(1H, dd, $J=18,6\text{Hz}$), 2,84(1H, m), 2,98
(3H, s), 3,12(1H, dd, $J=18\text{Hz}$, 9Hz), 3,30-3,58

(4H, m), 3,72(1H, dd, J=12,6Hz), 3,97(2H, m),
4,25(2H, m)

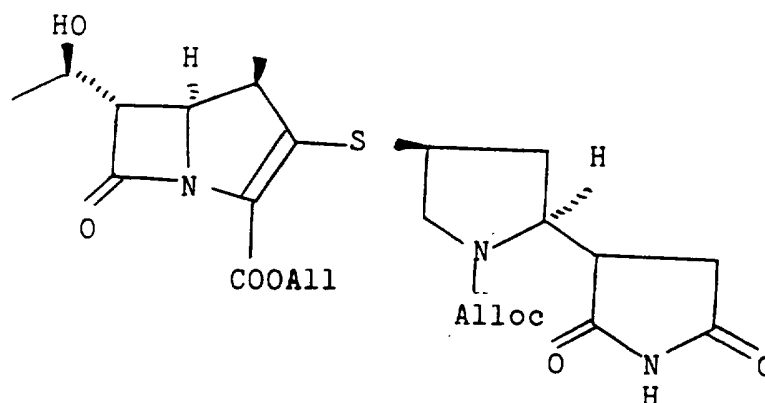
HPLC (Utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 6,99 minutos

EXEMPLO 18

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-
-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-
-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



Realizou-se a técnica descrita no Exem-
plo 8-1 utilizando 230 mg (0,46 mmole) de (1R,5S,6S)-2-
-difenoxyfosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-
-2-em-3-carboxilato de alilo e 130 mg (0,46 mmole) de (2S,4S)-
-N-aliloxicarbonil-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-4-mercaptopir-
rolidina (composto do Exemplo de Referência 9) para se obte-
rem 125 mg (rendimento 50,9 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-

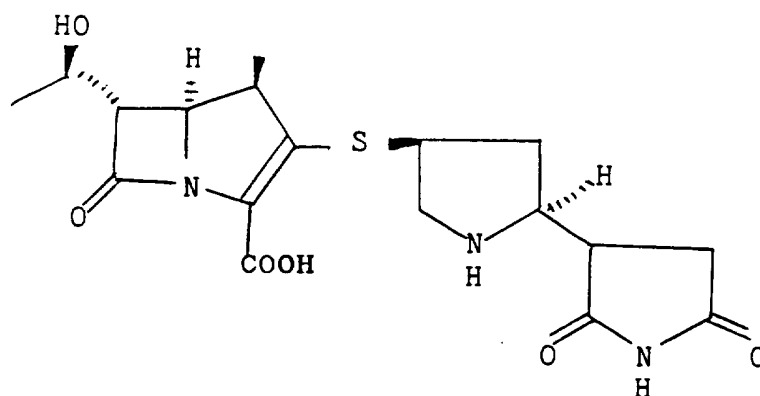
-aliloxicarbonil-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-
-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carbo-
xilato de alilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1720, 1410, 1330

RMN (CDCl_3) δ :

1,24(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,33(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,63(1H, m),
5,13-5,54(4H, m), 5,78-6,08(2H, m)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2 utilizando 120 mg (0,23 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 28,5 mg (rendimento 30,9 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1720, 1600, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,18(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,25(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,70
(1H, m), 2,53-2,80(2H, m), 3,03(1H, m), 3,25-
-3,50(4H, m), 3,60(1H, m), 3,80-4,00(2H, m),
4,20(2H, m)

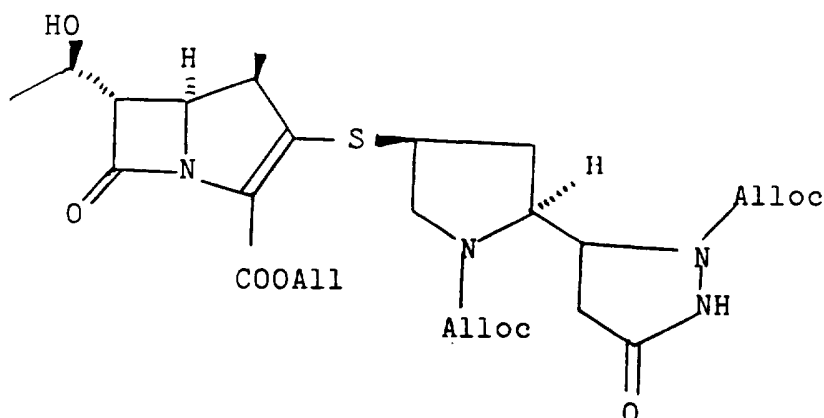
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção 2,46 minutos.

EXEMPLO 19

Ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(3-pirazo-
lidinon-5-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-
-carboxílico

1)



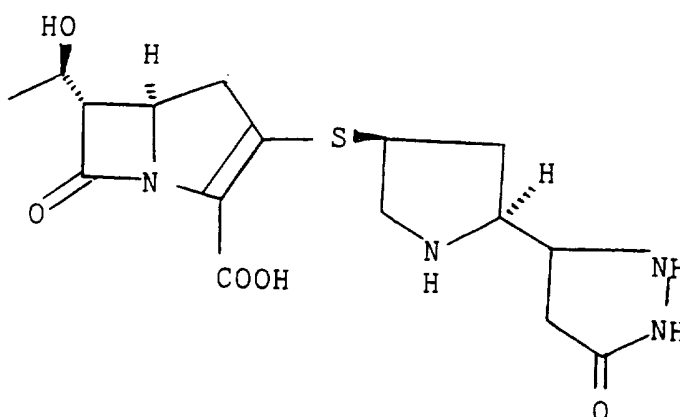
Realizou-se a técnica descrita no Exem-
 plo 8-1 utilizando 195 mg (0,40 mmole) de (5R,6S)-2-(difeno-
 xifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carbo-
 xilato de alilo e 162 mg (0,40 mmole) de (2S,4S)-N-aliloxicar-
 bonil-2-(1-aliloxicarbonil-3-pirazolidinon-5-il)-4-mercaptopirrolidina para se obterem 155 mg (rendimento 65,4 %) de
 (5R,6S)-2-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-3-
 -pirazolidinon-5-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-
 -1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1550, 1410, 1330

RMN(CDCl_3) δ :

1,32(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 4,52-4,90(6H, m), 5,18-5,56
(6H, m), 5,78-6,10(3H, m)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2 utilizando 155 mg (0,26 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 39 mg (rendimento 38,8 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

RMN (CDCl_3) δ :

1,26(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,88(1H, m), 2,35(1H, m),
2,70(1H, m), 3,06-3,27(2H, m), 3,42(2H, m),
3,70-3,90(2H, m)

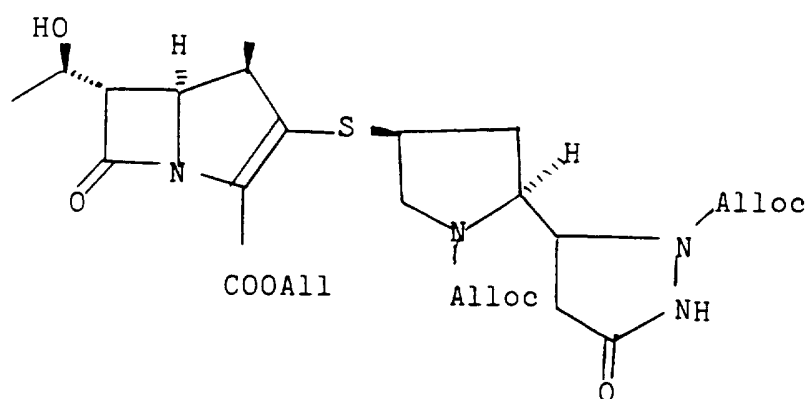
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 1,53 minutos

EXEMPLO 20

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(3-pirazolidinon-5-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



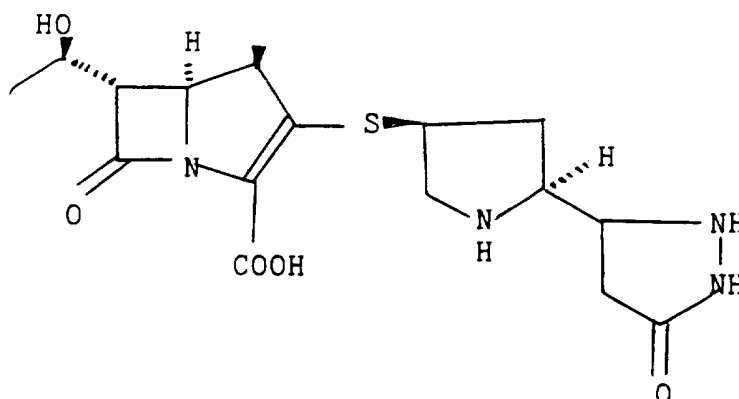
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1 utilizando 330 mg (0,66 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo e 234 mg (0,66 mmole) de (2S,4S)-N-ali-loxicarbonil-2-(1-ali-loxicarbonil-3-pirazolidinon-5-il)-4-mercaptopirrolidina para se obterem 172 mg (rendimento 43,1 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-ali-loxicarbonil-2-(1-ali-loxicarbonil-3-pirazolidinon-5-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1410, 1320

RMN(CDCl_3) δ :

1,24(3H, d, J=7Hz), 1,35(3H, d, J=6Hz), 4,50-4,90
(6H, m), 5,20-5,56(6H, m), 5,80-6,10(3H, m)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exem
plo 8-2 utilizando 172 mg (0,285 mmole) do composto obtido
na reacção anterior para se obterem 42 mg (rendimento 37,2%)
do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,20(3H, d, J=7Hz), 1,26(3H, d, J=6Hz), 1,85(1H, m),
2,35(1H, largo d, J=18Hz), 2,70(1H, m) 3,10(1H, dd,
J=18,9Hz), 3,15-3,52(3H, m), 3,62-3,90(2H, m),
3,93-4,32(4H, m)

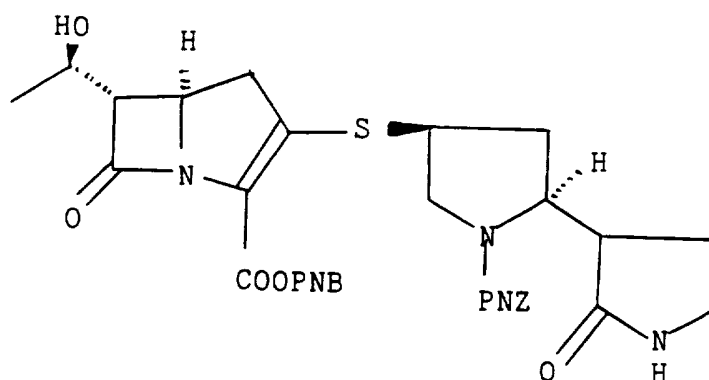
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,23 minutos.

EXEMPLO 21

(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-3-il)-
-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



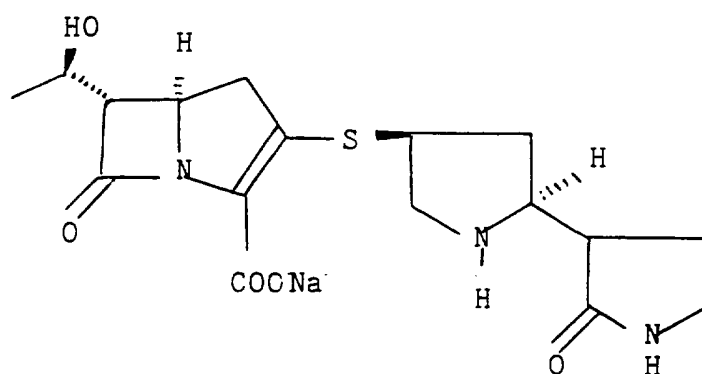
Realizou-se a técnica descrita no Exem
 plo 1-1 utilizando 180 mg (0,31 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxi-
 fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxi-
 lato de p-nitrobenzilo e 110 mg (0,30 mmole) de (2S,4S)-4-
 -mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-3-il)-
 -pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 11) para se
 obterem 151 mg (rendimento 70 %) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxie-
 til]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-
 -3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-
 -nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,38(3H, d, J=6Hz), 5,30(3H, m), 5,56(1H, d, J=14Hz), 7,57(2H, d, J=8Hz), 7,70(2H, d, J=8Hz), 8,25(2H, d, J=8Hz), 8,28(2H, d, J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exem plo 1-2 utilizando 150 mg (0,22 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 35 mg (rendimento 38,1 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1590, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,29(3H, d, J=6Hz), 1,72-2,07(3H, m), 2,39(1H, m), 2,80(1H, m), 3,00(1H, m), 3,20(2H, m), 3,44(3H, m), 3,78(2H, m), 3,99(1H, m), 4,24(2H, m)

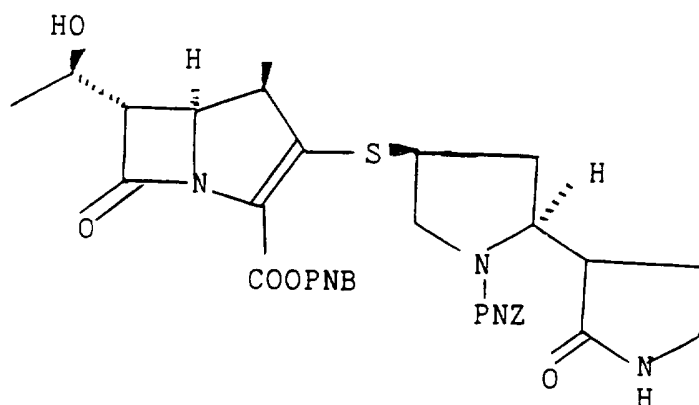
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 1,93 minutos

EXEMPLO 22

(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



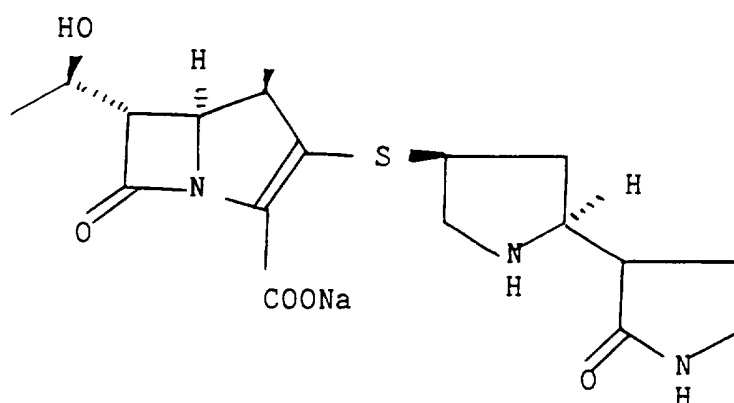
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 180 mg (0,30 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxyfosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 110 mg (0,30 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidina para se obterem 161 mg (rendimento 74,9 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-3-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,32(3H, d, J=7Hz), 1,40(3H, d, J=6Hz), 5,32
(3H, m), 5,56(1H, d, J=14Hz), 7,58(2H, d, J=8Hz),
7,70(2H, d, J=8Hz), 8,27(2H, d, J=8Hz), 8,29
(2H, d, J=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exem-
plo 1-2 utilizando 160 mg (0,23 mmole) do composto obtido na
reação anterior, para se obterem 37 mg (rendimento 37,5 %) do
composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1600, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,18(3H, d, J=7Hz), 1,25(3H, d, J=6Hz), 1,63-2,07
(3H, m), 2,36(1H, m), 2,74(1H, m), 2,98(1H, m),
3,30-3,50(4H, m), 3,72(2H, m), 3,95(1H, m),
4,22(2H, m)

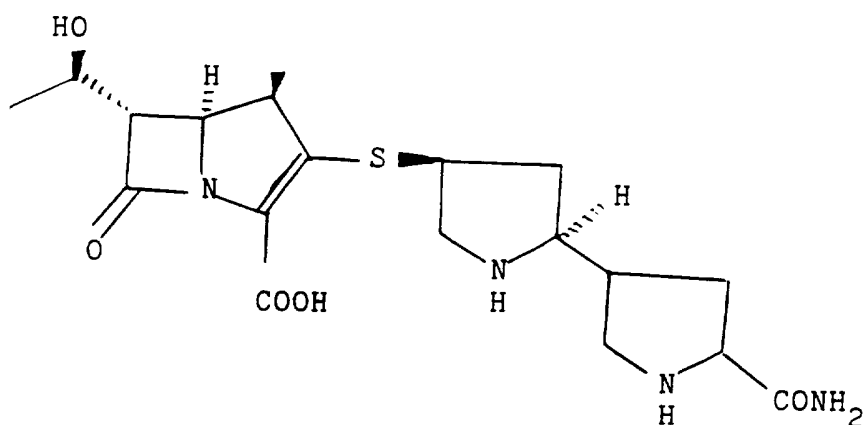
sem-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisómero I.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1400, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,37(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 5,25(5H, m), 5,52(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,53(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,67(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,23(6H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 223 mg (0,24 mmole) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 50,7 mg (rendimento 49,8 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1390

RMN (D_2O) δ :

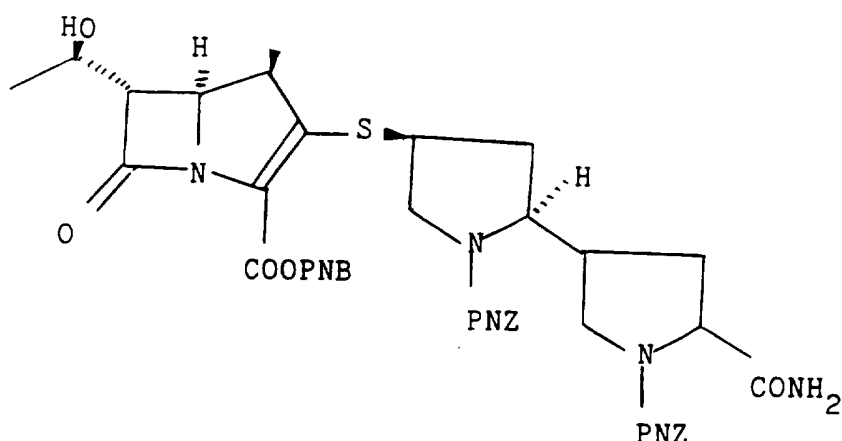
1,19(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,58(2H, m), 2,00-2,32(2H, m), 2,42-2,74(2H, m), 2,82(1H, dd, $J=12,8\text{Hz}$), 3,22(1H, dd, $J=12,4\text{Hz}$), 3,30-3,54

(4H, m), 3,92(1H, m), 4,10(1H, dd, J=9,4Hz),
4,20(2H, m)

EXEMPLO 24

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-4-il)-
-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carba-
pen-2-em-3-carboxílico, diastereoisómero II

1)



Realizou-se a técnica descrita no Exem-
plo 1-1 utilizando 290 mg (0,49 mmole) de (1R,5S,6S)-2-dife-
noxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-
-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 280 mg (0,49 mmole)
de (2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirro-
lidin-4-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirroli-
dina, diastereoisómero II (composto Exemplo de Referência)
para se obterem 419 mg (rendimento 93,4 %) de (1R,5S,6S)-2-
-[(2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirro-

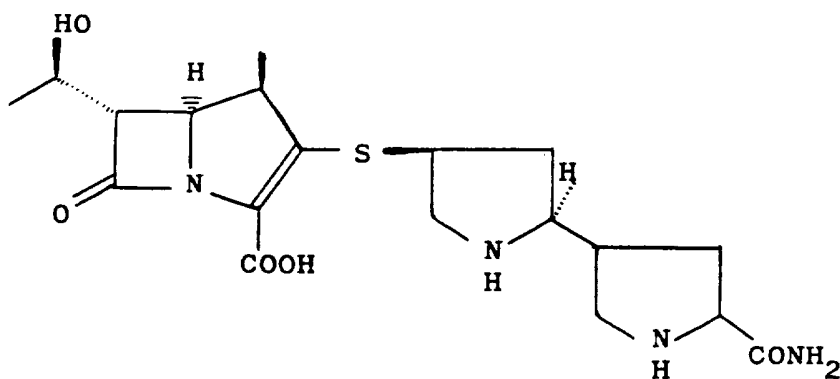
lidin-4-il]-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-
-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato
de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H,d, J=7Hz), 1,37(3H, d, J=6Hz), 5,26
(5H, m), 5,52(1H, d, J=14Hz), 7,53(4H,d, J=
=8Hz), 7,68(2H, d, J=8Hz), 8,24(6H, d, J=
=8Hz)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exem-
plo 1-2, utilizando 419 mg (0,46 mmole) do composto obtido
na reacção anterior para se obterem 93 mg (rendimento 48 %)
do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1390

RMN(D₂O) δ:

1,20(3H, d, J= 7Hz), 1,28(3H, d, J=6Hz), 1,62
(2H, m), 2,44-2,75(3H, m), 2,83(1H, dd, J=
=10,8Hz), 3,16-3,57(6H, m), 3,94(1H, m), 4,08
(1H, m), 4,23(2H, m)

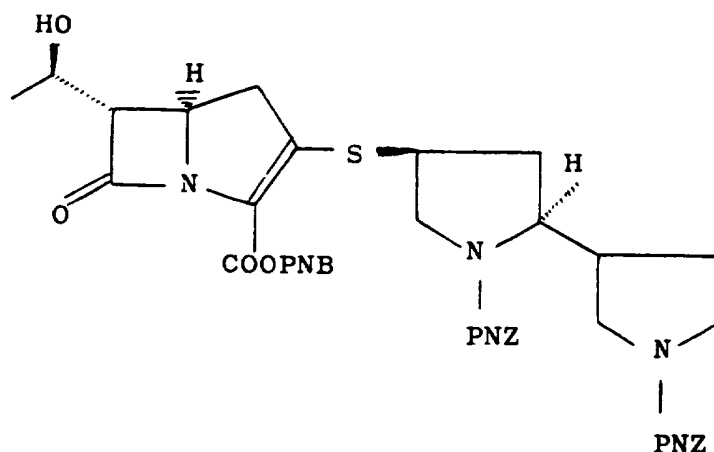
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,84 minutos

EXEMPLO 25

Ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-
-4-il-tio)-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômero A

1)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, utilizando 255 mg (0,45 mmole) de (5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de

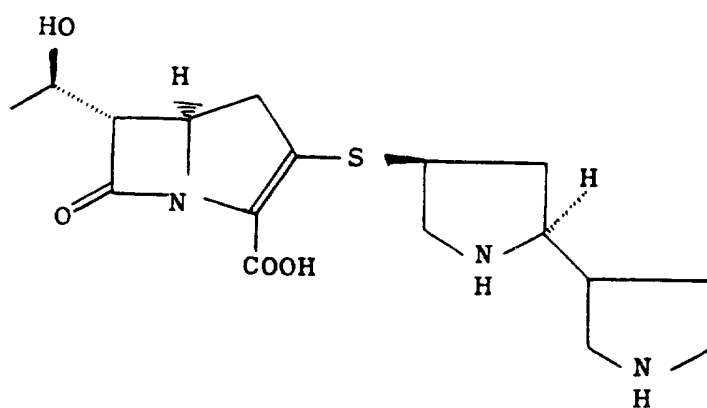
p-nitrobenzilo e 240 mg (0,45 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 5) para se obterem 297 mg (rendimento 78,6 %) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,25(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 4,00-4,40(4H, m), 5,16-5,35(5H, m), 5,52(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,52(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,65(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,21(6H, m)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 297 mg (0,345 mmole) do composto obtido

na reacção anterior para se obterem 13,6 mg (rendimento 10,7 %) do diastereoisómero A do composto identificado antes.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760, 1690, 1390

RMN (D₂O) δ :

1,27(3H,d,J=6Hz), 1,46(1H, m), 1,68-2,10(2H, m),
2,14-2,80(3H, m), 3,80(2H, m), 4,22(2H, m)

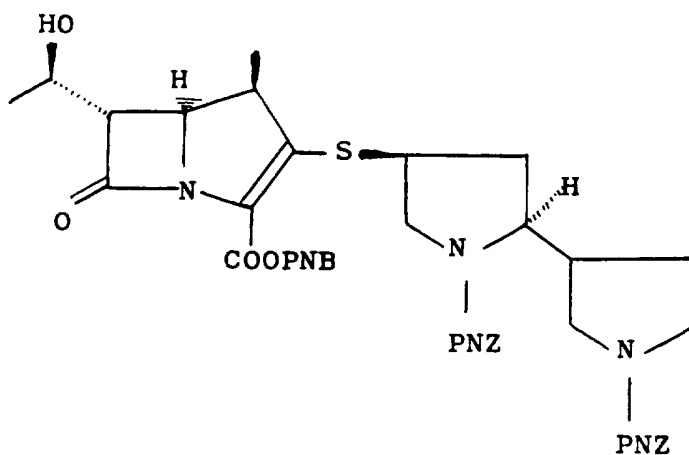
HPLC (utilizaram-se as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,03 minutos.

EXEMPLO 26

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-
[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-car-
bapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisómero A

1)



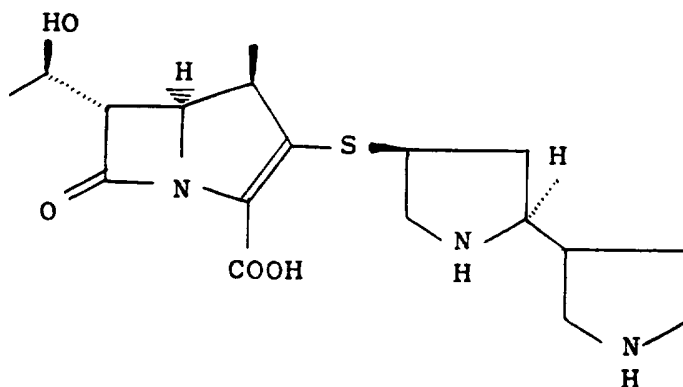
Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 1,75g(2,94 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 1,56 g (2,94 mmoles) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]-pirrolidina, diastereoisômero A (composto do Exemplo de Referência 15-7) para se obterem 2,37 g (rendimento 92 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisômero A.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,37(3H,d, $J=6\text{Hz}$), 1,60-2,15(4H, m), 2,55(1H, m), 2,78(1H, m), 4,04-4,35(3H, m), 5,24(5H, m); 5,53(1H, largo d, $J=14\text{Hz}$), 7,54(4H, largo d, $J=8\text{Hz}$), 7,67(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(6H, largo, d, $J=8\text{Hz}$)

2)

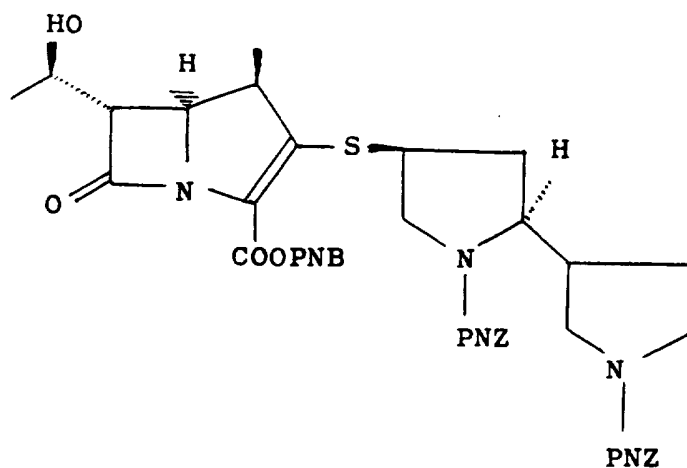


Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 11-2, utilizando 2,37 g (2,71 mmoles) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 298 mg (rendimento 28,8%) do composto identificado antes. Diversos dados espectrais referentes a este composto estão de acordo com os dados referentes ao diastereoisómero A obtido no Exemplo 11-2.

EXEMPLO 27

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisómero B

1)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 utilizando 1,27 g (2,14 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difeno-xifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e de 1,14 g (2,15 mmoles) de (2S,4S)-4-mercaptop-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidin-3-il]pirrolidina, diastereoisó

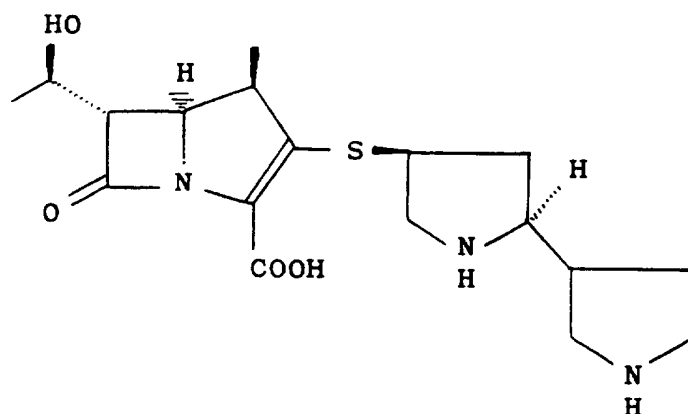
mero B (composto do Exemplo de Referência 16) para se obterem 1,65 g (rendimento 88,3 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidin-4-il-tio]-carba-pen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisômero B.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,37(3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1,50-2,08 (4H, m), 2,42-2,70(2H, m), 3,48-3,70(3H, m), 4,01-4,76(3H, m), 5,24(5H, m), 5,54(1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,54(4H, largo d, $J=8\text{Hz}$), 7,67(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(6H, largo d, $J=8\text{Hz}$)

2)



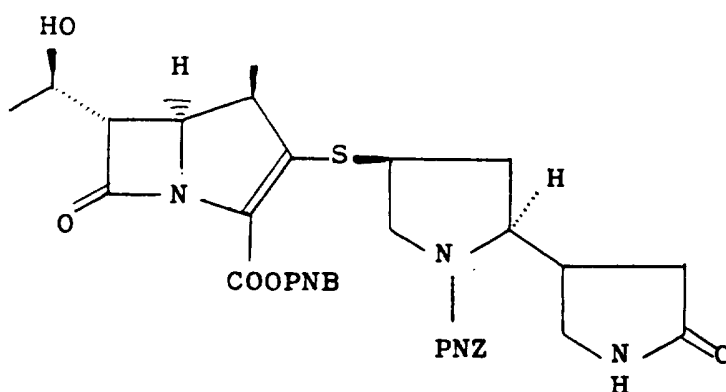
Utilizando 1,65 g (1,89 mmoles) do composto obtido na reação anterior realizou-se a técnica des-

crita no Exemplo 1-2 para se obterem 220 mg (rendimento 30,6 %) do composto identificado antes. Vários dados espectrais deste composto estavam de acordo com os do diastereoisômero B obtido no Exemplo 11-2.

EXEMPLO 28

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidin-4-il-tio]-4-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômero A

1)



Utilizando 6,67 g (11,2 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 3,9 g (10,7 mmoles) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidina, diastereoisômero A (composto do Exemplo de Referência 18-4) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 para se obterem 6,01 g (rendimento 77,1%)

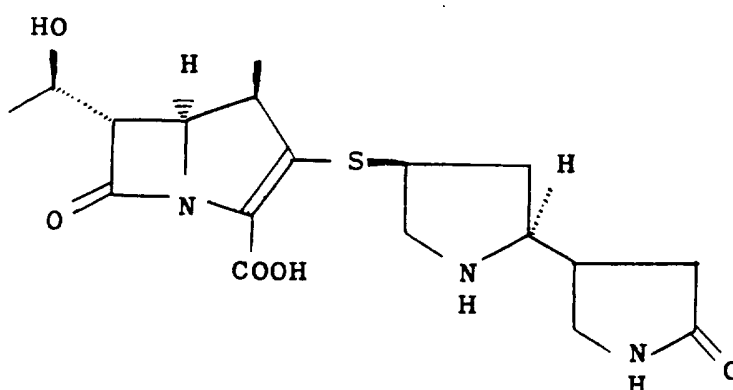
do (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereoisómero A

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340, 1250

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,33(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,72
(2H, m), 2,06-2,68(3H, m), 2,96-3,7(5H, m),
4,04-4,36(2H, m), 5,24(2H, m), 5,31 e 5,52(2H,
ABq, $J=14\text{Hz}$), 5,8(1H, largo), 7,53(2H, d, $J=$
 $=8\text{Hz}$), 7,64(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,20(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,22
(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



Realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 utilizando 6 g (8,62 mmoles) do composto obtido na reacção anterior para se obterem 1,68g (rendimento 49,4 %) do

composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1755, 1680, 1595, 1385, 1280

RMN (D_2O) $\int$:

1,15(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,23(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,7
(1H, m), 2,3(1H, m), 2,54-3,1(3H, m), (3,1-3,5-
(3H, m), 3,55-3,94(3H, m), 4,0(1H, m), 4,19 (2H,
m)

HPLC:

Coluna: YMC AQ-304

Agente de eluição: tampão de fosfato 0,01 M
(pH 7,0)-acetonitrilo (96:4)

Velocidade de eluição: 1,0 ml min.

Temperatura: 40°C

Deteção a 254 nm

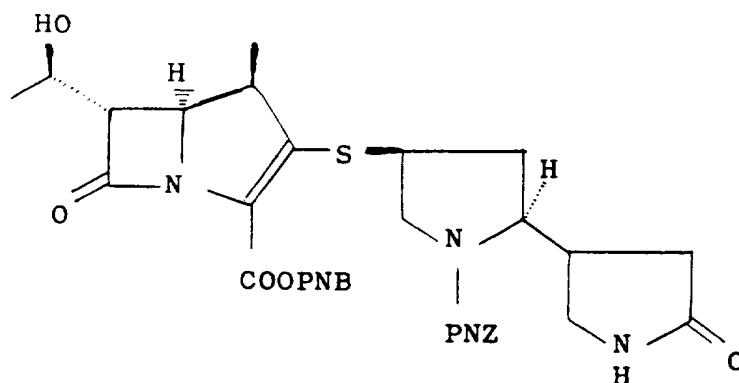
Tempo de retenção: 14,83 minutos.

EXEMPLO 29

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-
-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-
-3-carboxílico, diastereoisómero B

1)

1)



Utilizando 10,61 g (17 mmoles) de (1R, 5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e de 5,92 g (16,2 mmoles) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereo-isômero B (composto do Exemplo de Referência 19-4) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 obtendo-se 9,9 g (rendimento 83,7) de (1R,5S, 6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidon-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, diastereo-isômero B.

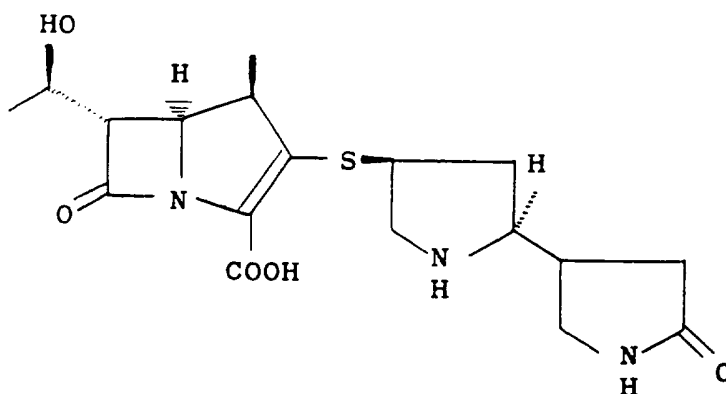
I.V. (KBr) cm^{-1} : 1770, 1705, 1695, 1605, 1345, 1205

RMN (D_2O) δ :

1,27(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,36(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,72-

-2,06(2H, m) 2,1-2,68(3H, m), 3,02-3,7(5H, m),
4,06-4,16(2H, m), 5,31 e 5,52(2H, ABq, J=14Hz),
6,04 (1H, largo), 7,53(2H, d, J=8Hz),
7,66(2H, d, J=8Hz), 8,20(2H, d, J=
=8Hz), 8,22(2H, d, J=8Hz)

2)



Utilizando 9,8 g

(14,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior reali-
zou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2, obtendo-se 1,42 g
(rendimento 25,5 %) do composto anteriormente identificado.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1755, 1680, 1590, 1390, 1280

RMN (D₂O) δ:

1,19(3H, d, J=8Hz), 1,26(3H, d, J=7Hz), 1,72
(1H, m), 2,28(1H, m), 2,52-3,10(3H, m), 3,26-
-3,50(3H, m), 3,60-3,90(3H, m), 4,02(1H, m),

4,22(2H, m)

HPLC:

Coluna: YMC AQ-304

Agente de eluição: tampão de fosfato 0,01 M
(pH 7,0)-acetonitrilo (96:4).

Velocidade de eluição: 1,0 ml/minuto

Temperatura: 40°C

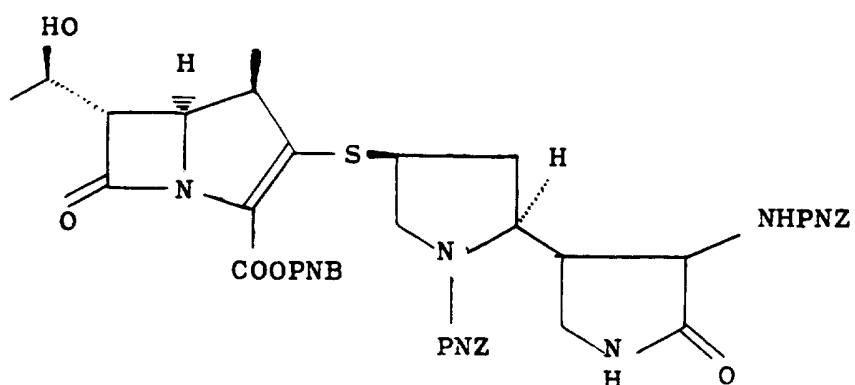
Detecção a 254 nm

Tempo de retenção: 15,18 minutos

EXEMPLE 30

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carba-pen-2-em-3-carboxílico

1)



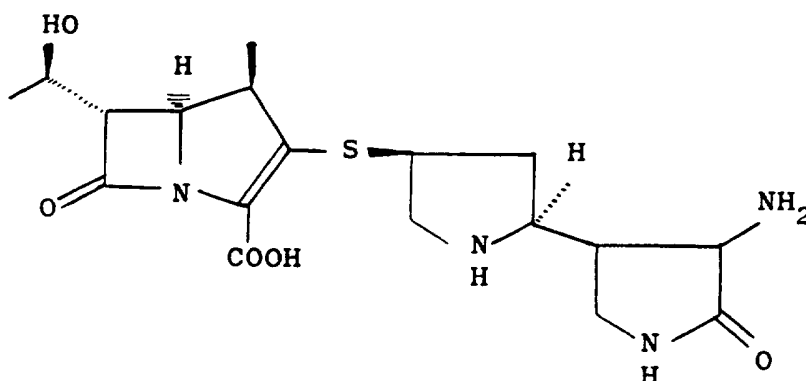
Utilizando 155,4 mg (0,26 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 110 mg (0,197 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilo-oxycarbonil)-2-[3-[(p-nitrobenzilo-oxycarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 20-6) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, obtendo-se 87 mg (rendimento 48,9 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenzilo-oxycarbonil)-2-[3-[(p-nitrobenzilo-oxycarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1775, 1710, 1605, 1525, 1350, 735

RMN (CDCl_3) δ :

1,27(3H, d, J=8Hz), 1,35(3H, d, J=8Hz), 1,6-1,8 (2H, m), 2,78(1H, m), 3,1-3,5(6H, m), 3,65 (1H, m), 4,0-4,4(5H, m), 5,2(4H, s), 5,28 (1H, d, J=16Hz), 5,5(1H, d, J=16Hz), 6,32(1H, largo), 7,52(4H, d, J=9Hz), 7,65(2H, d, J=8Hz), 8,2 (6H, m)

2)



Utilizando 87 mg (0,096 mmole) do composto obtido na reacção anterior realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2. Submeteu-se a solução reaccional resultante a uma cromatografia em coluna (HP-20 SS) utilizando como agente de eluição uma solução aquosa de etanol a 5-10 % e concentrou-se a fracção pretendida e liofilizou-se, obtendo-se 25,72 mg (rendimento 65,1%) do composto identificado anteriormente.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1755, 1700, 1605, 1595, 1385

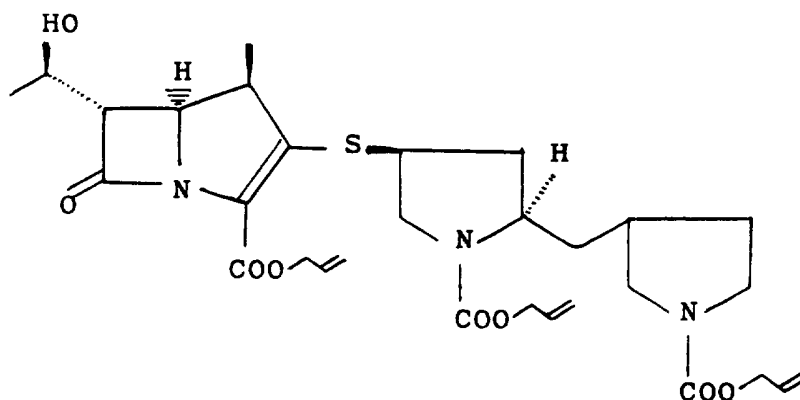
RMN (D_2O) δ :

1,17(3H, d, $J=8\text{Hz}$), 1,24 (3H, d, $J=8\text{Hz}$), 2,5-2,8 (2H, m), 2,6-2,8(2H, m), 3,1-3,6(5H, m), 3,9-4,4(5H, m)

EXEMPLO 31

Ácido (1R, 5S, 6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R, 4S)-2-(pirrolidin-3-il-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)

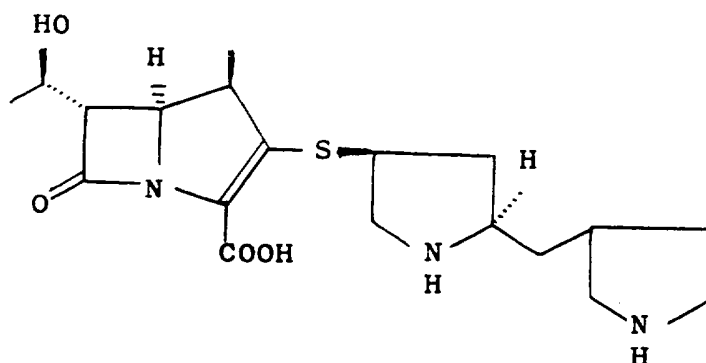


Utilizando 790 mg (1,6 mmoles) de (1R, 5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-difenoxifosforiloxi-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, 560 mg (1,6 mmoles) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-3-il-metil)-4-mercapto-pirrolidina e 0,28 ml (1,6 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1 para se obterem 480 mg (rendimento 50 %) de (1R, 5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-3-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H, d, J=6Hz), 1,36(3H, d, J=6Hz), 1,5-1,8 (3H, m), 1,9-2,2(4H, m), 2,62(1H, m), 3,02(1H, M), 3,2-3,4(4H, m), 3,5-3,7(3H, m), 4,0-4,3(3H, m), 4,6-4,9(6H, m), 5,2-5,56(6H, m), 5,9-6,1(3H, m)

2)



Utilizando 480 mg (0,8 mmole) do composto

obtido na reacção anterior, 11 mg (0,016 mmole) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), 1,28 ml (4,77 mmoles) de hidreto de tributilestanho e 107 μ l (5,96 mmoles) de água, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2 . Purificou-se a camada aquosa resultante por cromatografia em coluna de fase inversa (YMC.GELTM ODS-AQ 120-S50, 50 ml) utilizando como agente de eluição uma mistura de metanol/água (1:4) e liofilizou-se obtendo-se 128 mg (rendimento 41 %) do composto anteriormente identificado.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1600, 1390

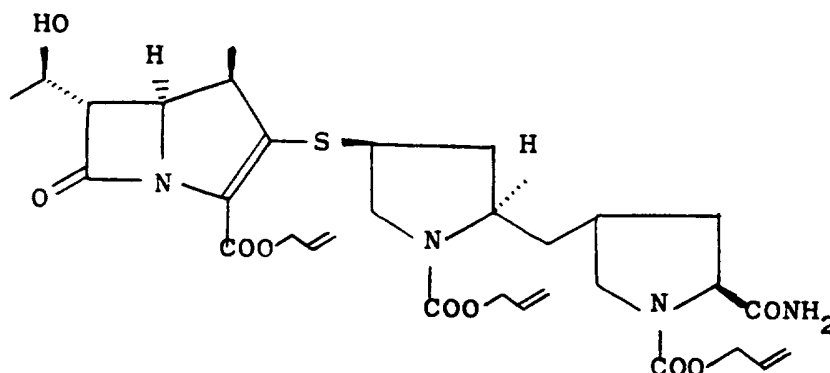
RMN(D_2O) δ :

1,2(3H, d, J=6Hz), 1,28(3H, d, J=7Hz), 1,6-1,9
(3H, m), 2,2-2,7(3H, m), 2,9-3,6(10H, m),
3,8(1H, m), 4,2-4,4(2H, m)

EXEMPLO 32

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-4-il-metil]-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)

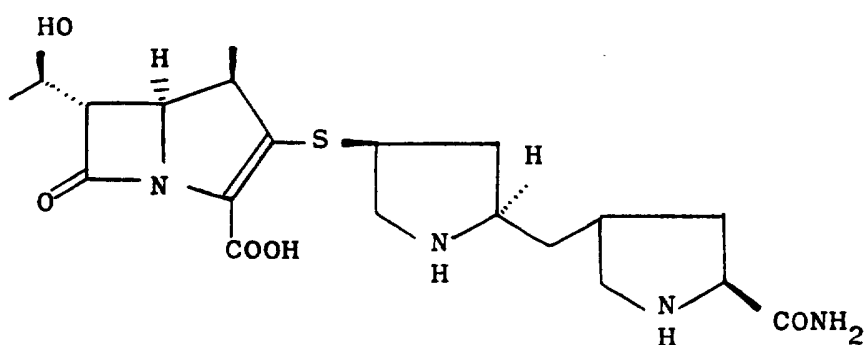


Utilizando 264 mg (0,49 mmole) de (1R, 5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-difenoxifosforiloxi-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, 210 mg (0,49 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carbamoilpirrolidin-4-il-metil]-4-mercapto-pirrolidina e 92 µl (0,49 mmole) de N,N-diisopropiletilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1 obtendo-se 250 mg (rendimento 73 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carbamoilpirrolidin-4-il-metil]-pirrolidin-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

RMN (CDCl₃) δ :

1,25(3H, d, J=6Hz), 1,34(3H, d, J=7Hz), 1,5-1,8 (3H, m), 1,8-2,7(4H, m), 3,0-3,4(4H, m), 3,5-4,4(7H, m), 4,5-4,9(6H, m), 5,2-5,5(7H, m), 5,8-6,1(3H, m), 6,9 (0,5H, largo s), 7,3 (0,5H, largo s)

2)



Utilizando 250 g (0,387 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 5,4 mg (0,008 mmole) de cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), 0,62 ml (2,3 mmoles) de hidreto tributilestanho e 52 μ l (2,9 mmoles) de água, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2. Purificou-se a camada aquosa resultante por cromatografia em coluna de fase inversa (LC-SORBTM SP-B-ODS, 14 ml) utilizando como agente de eluição uma mistura de metanol/água (3:7) e liofilizou-se obtendo-se 107 mg (rendimento 63 %) do composto anteriormente identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1680, 1590, 1390

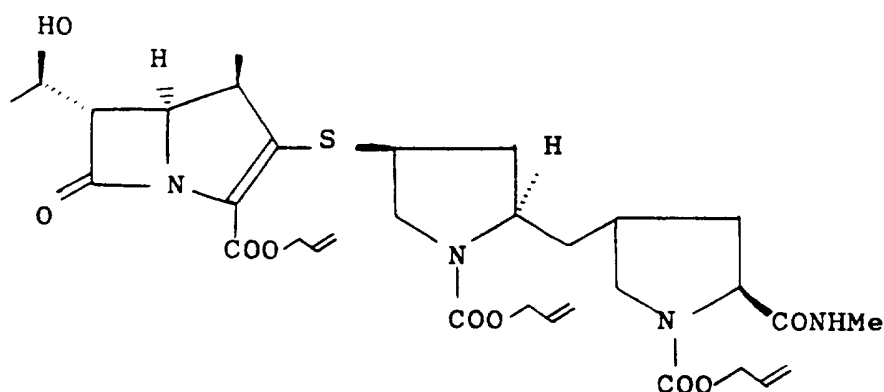
RMN(D_2O) δ :

1,22(3H, d, J=7Hz), 1,28(3H, d, J=6Hz), 1,58
(1H, m), 1,8-2,4(5H, m), 2,6-2,84(2H, m),
3,2-3,7(6H, m), 3,95(1H, m), 4,1(1H, dd, J=
=10,4Hz), 4,2-4,3(2H, m)

EXEMPLO 33

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-4-il-metil]pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)

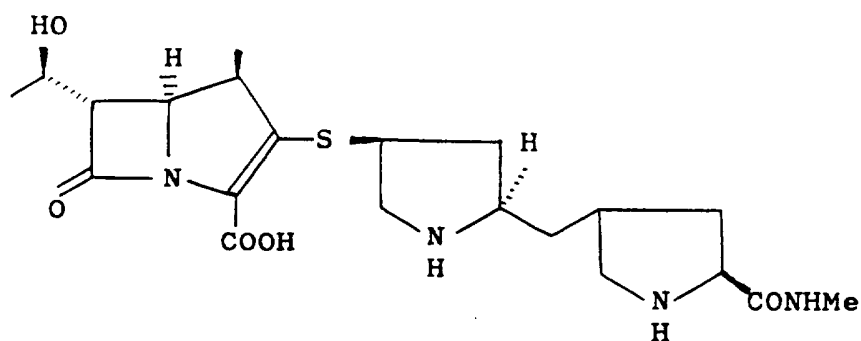


Utilizando 204 mg (0,41 mmole) de (1R, 5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-difenoxifosforiloxi-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, 168 mg (0,41 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-4-il-metil-4-mercaptopirrolidina e 71 µl (0,41 mmole) de N,N-diisopropiletilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1, obtendo-se 180 mg (rendimento 67 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-4-il-metil]pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

RMN (CDCl_3) δ :

1,26(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,36(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,5-
-1,8(3H, m), 1,8-2,6(4H, m), 2,8(3H, d, $J=4\text{Hz}$),
3,0(1H, m), 3,1-3,4(3H, m), 3,8(2H, m), 3,9-
-4,4(5H, m), 4,5-4,9(6H, m), 5,1-5,5(6H, m),
5,8-6,0(3H, m), 6,9(0,5H, largo, s), 7,3
(0,5H, largo, s)

2)



Utilizando 180 mg (0,27 mmole) do com-
posto obtido na reacção anterior, 4 mg (0,005 mmole) de clo-
reto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), 0,44 ml (1,6 mmole)
de hidreto de tributilestanho e 37 μl (2 mmoles) de água, rea-
lizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2. Purificou-se a
camada aquosa resultante por cromatografia em coluna de fase
inversa (LC-SORBTM SP-B-ODS) 14 ml, utilizando como agente

de eluição uma mistura de metanol/água (3:7) e liofilizou-se obtendo-se 60 mg (rendimento 49 %) do composto anteriormente identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1600, 1390

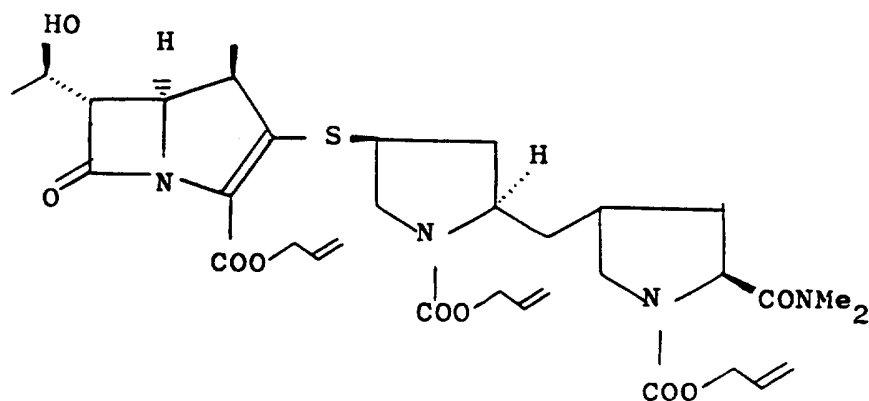
RMN(D₂O) δ:

1,2(3H, d, J=6Hz), 1,28(3H, d, J=7Hz), 1,56(1H, m),
1,8-2,3(5H, m), 2,6-2,8(2H, m), 2,76(3H, s),
3,2-3,7(6H, m), 3,95(1H, m), 4,04(1H, dd, J=10,4Hz),
4,2-4,3(2H, m)

EXEMPLE 34

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-
-[(2S)-2-(dimetilcarbamoil)-pirrolidin-4-il-metil]pirrolidin-
-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)

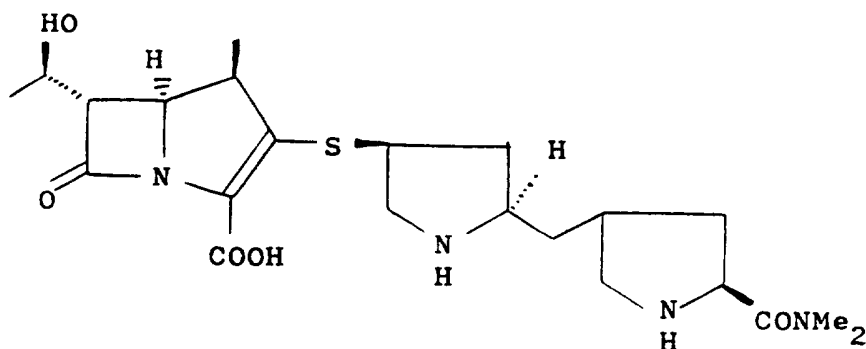


Utilizando 129 mg (0,26 mmole) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-difenoxifosforiloxi-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, 110 mg (0,26 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil)-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(dimetilcarbamoil)-pirrolidin-4-il-metil]-4-mercaptopirrolidina e 45 μ l (0,26 mmole) de N,N-diisopropiletilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1, obtendo-se 78 mg (rendimento 45 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(dimetilcarbamoil)-pirrolidin-4-il-metil]pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo.

RMN (CDCl_3) δ :

1,26(3H, d, J=6Hz), 1,37(3H, d, J=6Hz), 1,4-2,6 (7H, m), 2,9-3,3(4H, m), 2,98(3H, s), 3,12(3H, s), 3,5-4,3(7H, m), 4,5-4,9(6H, m), 5,1-5,5(6H, m), 5,9(3H, m)

2)



Utilizando 78 mg (0,12 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 2 mg (0,002 mmole) do cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II), 0,186 ml (0,69 mmole) de hidreto de tributilestanho e 16 μ l (0,87 mmole) de água, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2. Purificou-se a camada aquosa resultante por cromatografia em coluna de fase inversa (LC-SORBTM SP-B-ODS, 14 ml) utilizando como agente de eluição metanol/água (2:3) e liofilizou-se obtendo-se 11 mg (rendimento 20 %) do composto anteriormente identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1750, 1640, 1600, 1390

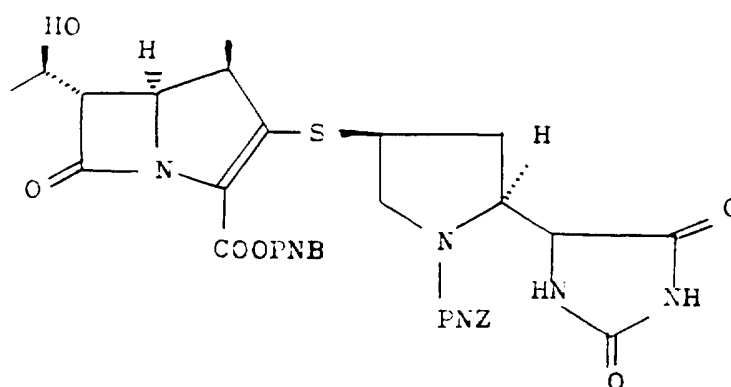
RMN (D_2O) δ :

1,2(3H, d, J=6Hz), 1,28(3H, d, J=7Hz), 1,5(1H, m),
1,8-2,4(5H, m), 2,6-2,9(2H, m), 2,96(3H, s),
3,06(3H, s), 3,1-3,6(6H, m), 3,8-4,0
(2H, m), 4,1-4,3(2H, m)

EXEMPLO 35

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4dioxoimidazolidin-5-il)-
-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carba-
pen-2-em-3-carboxílico

1)



Em 5 ml de ácido trifluoroacético dissolveram-se 250 mg (0,499 mmole) de (2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-4-(p-metoxibenzil-tio)-N-(p-nitrobenziloxicarbonyl)-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 28) e 0,27 ml (2,48 mmoles) de anisol e arrefeceu-se a solução com gelo sob atmosfera de azoto. Adicionou-se depois, gota a gota, 0,07 ml (0,791 mmole) de ácido trifluorometanossulfônico e agitou-se a mistura durante 50 minutos mediante arrefecimento com gelo. Eliminou-se o dissolvente por destilação e lavou-se o resíduo com éter etílico obtendo-se um tiol bruto.

Utilizando 300 mg (0,505 mmole) de (1R,

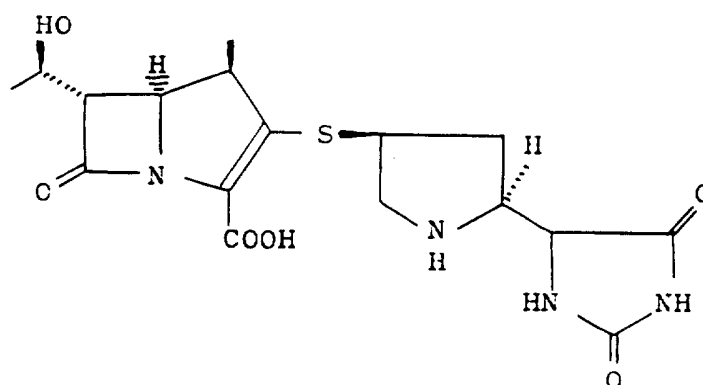
5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e o tiol obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 obtendo-se 100 mg (rendimento 28 %) de (1R, 5S, 6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-N-(p-nitrobenzilo)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3430, 1775, 1610, 1520, 1350, 1285, 1250

RMN(CDCl_3) δ ;

1,27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,33(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 4,4 (1H, m), 4,7 e 5,05(1H, s), 5,25(2H, s), e 5,3 (2H, ABq, $J=14\text{Hz}$), 7,58(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,69 e 5,5 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,2-8,3(4H, m)

2)



Utilizando 100 mg (0,138 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2, obtendo-se 23 mg (rendimento 41 %) do composto acima identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3440, 1760, 1730, 1600, 1400

RMN (D_2O) δ :

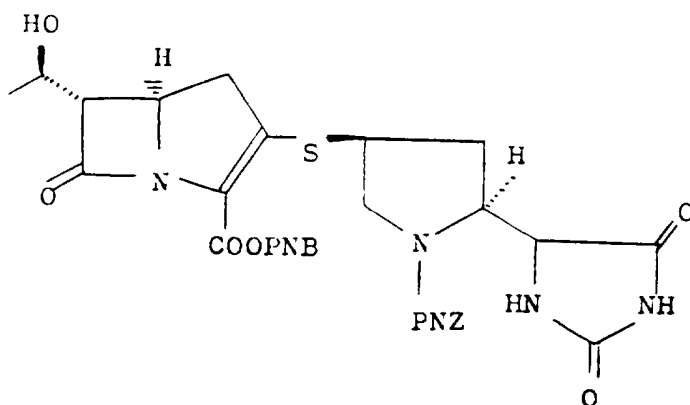
1,20(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,75
(1H, m), 2,6(1H, m), 3,0-3,6(4H, m), 3,7-
-4,0(2H, m), 4,1-4,3 (2H, m), 4,57(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

UV λ_{max} (tampão de ácido 3-morfolinopropanossulfónico 0,1 M pH 7,0) : 300 nm ($\epsilon = 9400$)

EXEMPLO 36

Ácido (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-
pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carba-
pen-2-em-3-carboxílico

1)



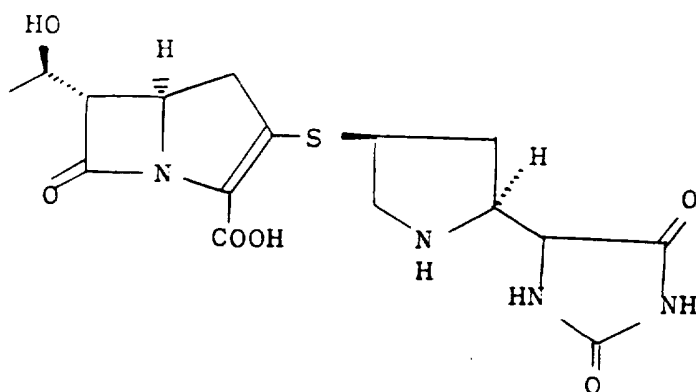
Utilizando 150 mg (0,258 mmole) de (5R, 6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 120 mg (0,240 mmole) de (2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-4-(p-metoxibenzil-tio)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 28), realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, obtendo-se 30 mg (rendimento 18 %) de (5R, 6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 3400, 1780, 1730, 1610, 1520, 1350

RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ :

1,32 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,78(1H, m), 2,40(1H, m),
3,0-3,5(4H, m), 4,0-4,5(4H, m), 4,73 e 5,04
(1H, s), 5,28(2H, s), 5,28 e 5,49(2H, ABq,
 $J=13\text{Hz}$), 7,57(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7,67(2H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 8,1-8,3(4H, m)

2)



Utilizando 30 mg (0,042 mmole) do com-
posto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica des-
crita no Exemplo 1-2 obtendo-se 11 mg (rendimento 66%) do com-
posto acima identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3430, 1760, 1720, 1600, 1400

RMN (D_2O) δ :

1,26(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,55(1H, m), 2,5(1H, m),
3,1-3,6(4H, m), 4,1-4,3(2H, m), 4,38(1H, d, $J=$

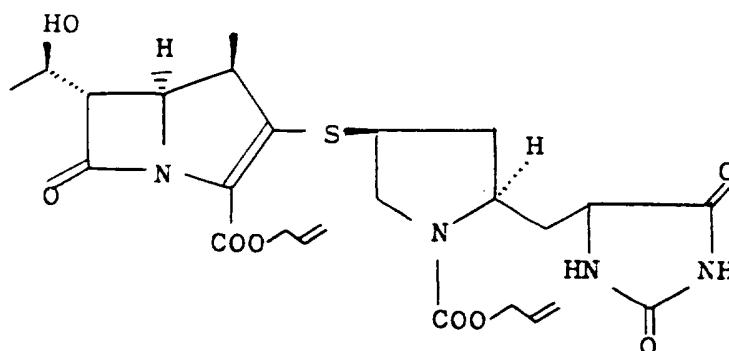
=5Hz)

UV λ_{max} (tampão de ácido 3-morfolinopropanossulfônico
0,1M, pH 7,0): 301 nm (ϵ = 4600)

EXEMPLO 37

Ácido (1R, 5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-
-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-
-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômero A

1)



Utilizando 220 mg (0,440 mmole) de (1R, 5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo e 270 mg (0,498 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-metil)-4-tritil-tiopirrolidina, diastereoisômero A (composto do Exemplo de Referência 29) realizou-se a técnica descrita

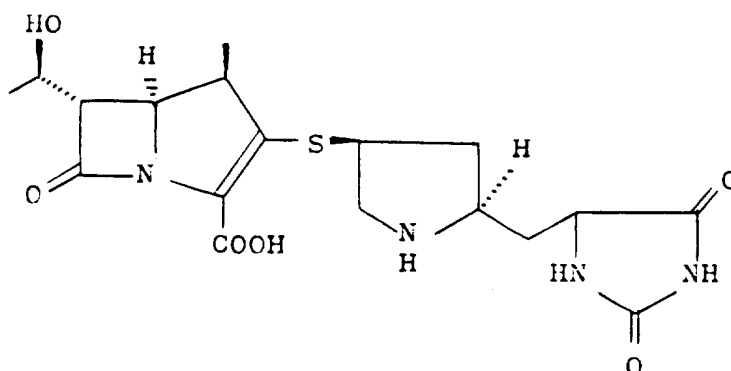
no Exemplo 8-1 obtendo-se 70 mg (rendimento 26 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereoisômero A.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3550, 3480, 3420, 3200, 1780, 1730, 1550, 1420

RMN (CDCl_3) δ :

1,26(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,36(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,5-2,5(4H, m), 2,7(2H, m), 3,1-3,6(3H, m), 3,7(1H, m), 3,8-4,4(4H, m), 4,4-4,9(4H, m), 5,0-5,5(4H, m), 5,6-6,05(2H, m), 6,89(1H, s), 8,78(1H, s)

2)



Utilizando 70 mg (0,128 mmole) do com-

posto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2 obtendo-se 19 mg (rendimento 35 %) do composto acima identificado.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3400, 3250, 1760, 1720, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

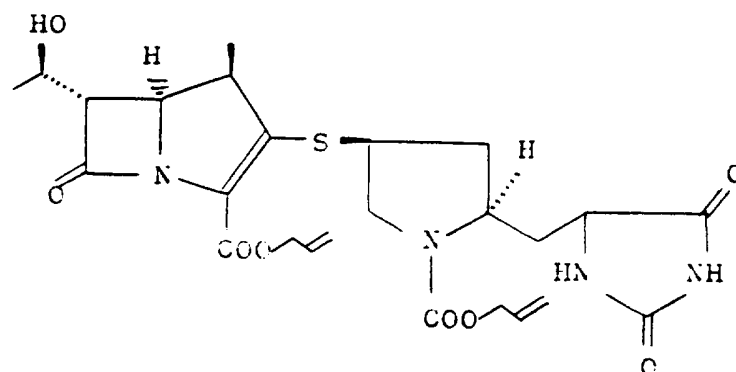
1,15(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,22(3H, d, $J=7\text{Hz}$),
1,7(1H, m), 2,3(2H, m), 2,75(1H, m), 3,2-
-3,5(3H, m), 3,5-3,9(2H, m), 3,95(1H, m),
4,2(2H, m), 4,34(1H, t, $J=6\text{Hz}$)

UV λ_{max} (tampão de ácido 3-morfolinopropanossulfónico
0,1M, pH 7,0): 298 nm ($\epsilon=9300$)

EXEMPLO 38

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-
-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-
-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisómero B

1)



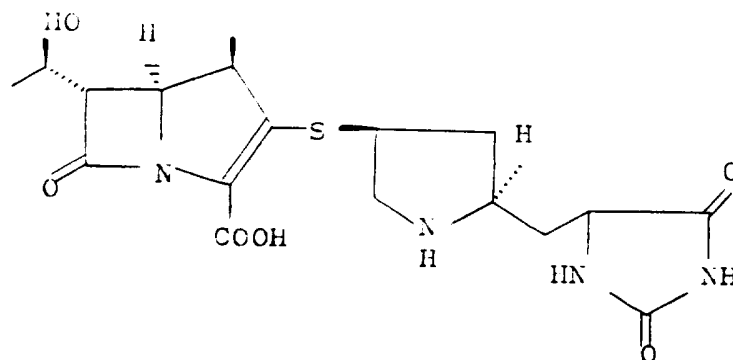
Utilizando 220 mg (0,440 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo e 220 mg (0,406 mmole) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-metil)-4-tritil-tiopirrolidina, diastereoisómero B (composto do Exemplo de Referência 29), realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-1, obtendo-se 70 mg (rendimento 31 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-N-aliloxi-carbonil-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-metil)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereoisómero B.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3420, 3270, 1775, 1730, 1550, 1415

RMN (CDCl_3) δ :

1,27(3H, d, J=7Hz), 1,36(3H, d, J=7Hz), 1,5-2,1
(4H, m), 2,3(1H, m), 2,7(1H, m), 3,1-3,45
(3H, m), 3,65(1H, m), 3,9-4,4(4H, m), 4,4-4,9
(4H, m), 5,1-5,6(4H, m), 5,7-6,1 (2H, m),
6,73(1H, s), 8,34(1H, s)

2)



Utilizando 70 mg (0,128 mmole) do composto obtido na reacção anterior realizou-se a técnica descrita no Exemplo 8-2 obtendo-se 18 mg (rendimento 33 %) do composto acima identificado.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3420, 3230, 1760, 1720, 1590, 1395

RMN(D_2O) δ :

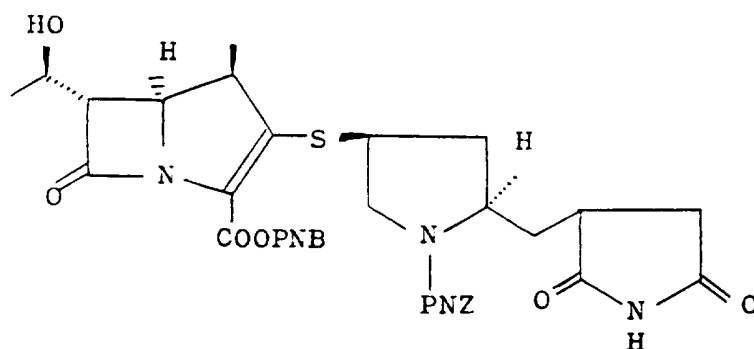
1,12(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,19(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,65
(1H, m), 2,3(2H, m), 2,73(1H, m), 3,2-3,5
(3H, m), 3,61(1H, m), 3,8(1H, m), 3,94(1H, m),
4,15(2H, m), 4,34(1H, t, $J=6\text{Hz}$)

UV λ_{max} (tampão de ácido 3-morfolinopropanossulfónico
0,1M, pH 7,0): 298 nm ($\epsilon=9400$)

EXEMPLO 39

(1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de sódio

1)



Mediante arrefecimento adicionou-se 0,34 ml (0,68 mmole) de uma solução aquosa 2N de hidróxido de sódio a uma solução de 250 mg (0,57 mmole) de (2R,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 30) em 5,0 ml de metanol e agitou-se a mistura durante 30 minutos.

Adicionou-se depois 0,11mg (0,66 mmole) de ácido clorídrico 6N e extraiu-se a mistura com cloreto de metileno. Secou-se o extracto sobre sulfato de magnésio anidro

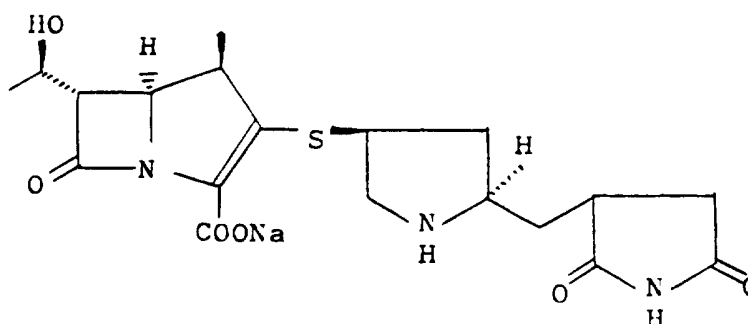
concentrou-se, obtendo-se (2R,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina.

Utilizando o tiol obtido na reacção anterior e 273 mg (0,46 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxiforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 obtendo-se 229 mg (rendimento 67 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

RMN(CDCl₃) δ :

1,28(3H, d, J=8Hz), 1,38(3H, d, J=8Hz), 5,24(4H, largo, s), 7,54(4H, d, J=8Hz), 8,25(4H, d, J=8Hz)

2)



Utilizando 210 mg (0,28 mmole) do composto obtido na reacção anterior realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2, obtendo-se 26 mg (rendimento 21 %) do composto acima identificado.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1760, 1720, 1600, 1380,
1180

RMN(D_2O) δ :

1,10(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,16(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,58
(1H, m), 2,00(1H, m), 2,46(1H, m), 2,66(1H, m),
2,94(2H, m), 3,28(2H, m), 3,54(1H, m), 3,74
(1H, m), 4,12(2H, m)

HPLC:

Agente de eluição: tampão de fosfato 0,01M (pH 6,5-
-metanol) (85:15)

Velocidade de eluição: 0,8 ml/minuto

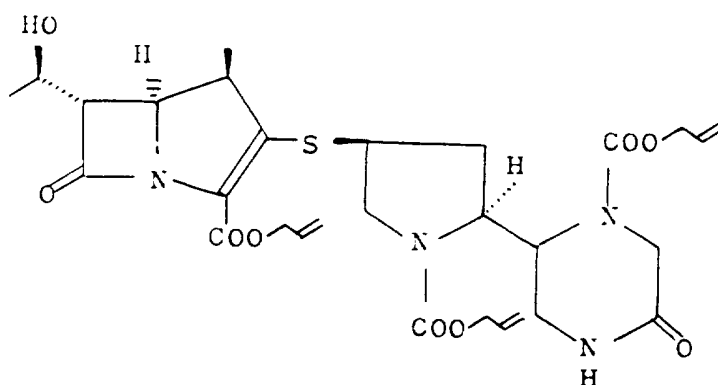
As outras condições são as descritas
no Exemplo 1.

Tempo de retenção: 4,28 minutos.

EXEMPLO 40

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-oxopiperazin-2-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisómero A

1)



Utilizando 250 mg (0,60 mmole) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-4-acetil-tio-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina, diastereoisómero A (composto do Exemplo de Referência 31) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 39-1, obtendo-se a (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)-4-mercaptopirrolidina, diastereoisómero A.

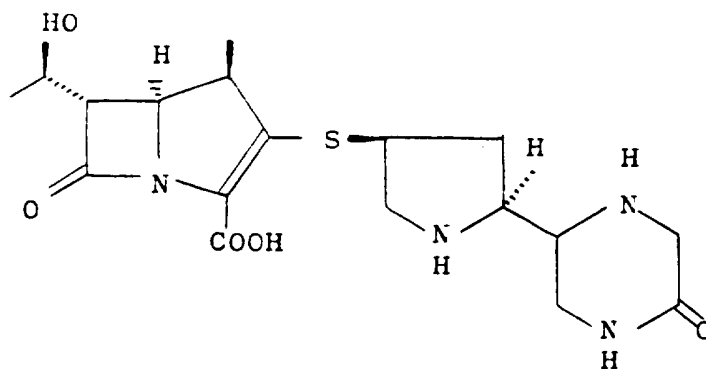
Utilizando o tiol obtido na reação anterior e 242 mg (0,48 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, realizou-se a técnica descrita no Exemplo-

1-1, obtendo-se 222 mg (rendimento 74 %) de (1R,5S,6S)-2-
-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopipe-
razin-2-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-
-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereo-
isómero A.

RMN (CDCl_3) δ :

1,26(3H, d, J=6Hz), 1,38(3H, d, J=6Hz), 1,80
(1H, m), 2,50(1H, m), 3,0-5,0(19H, m), 5,20-
-5,60(6H, m), 5,96(3H, m)

2)



Utilizando 220mg (0,35 mmole) do com-
posto obtido na reacção anterior (diastereoisómero A) reali-
zou-se a técnica descrita no Exemplo 9-2, obtendo-se 88 mg
(rendimento 60%) do composto acima identificado (diastereo-
isómero A).

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3400, 2950, 1760, 1660, 1600,
1380

RMN(D_2O) δ :

1,20(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,26(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,78
(1H, m), 2,64(1H, m), 3,10-3,80(10H, m),
4,00(1H, m), 4,22(2H, m)

HPLC:

Velocidade de eluição: 0,8 ml/minuto

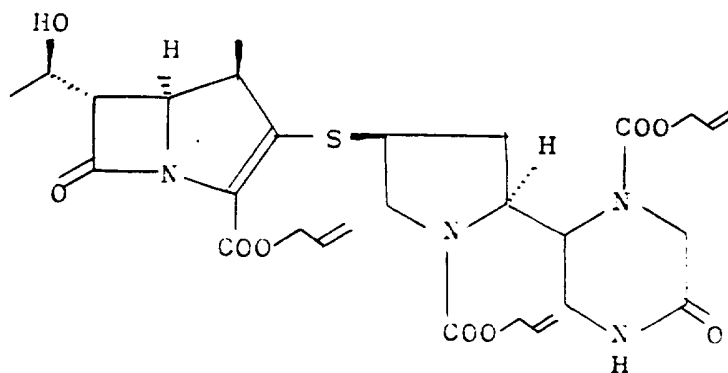
As outras condições são as descritas no Exemplo 1.

Tempo de retenção: 3,02 minutos

EXEMPLO 41

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-oxopiperazin-2-il)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômero B

1)



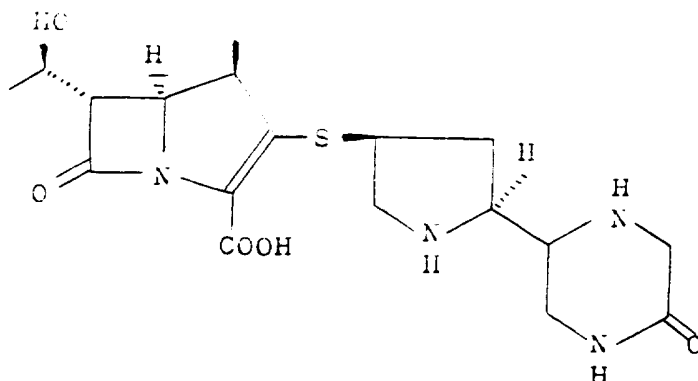
Utilizando 200 mg (0,48 mmole) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina, diastereoisómero B (composto do Exemplo de Referência 31), realizou-se a técnica descrita no Exemplo 39-1, obtendo-se a (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)-4-mercapto-pirrolidina, diastereoisómero B.

Utilizando o tiol obtido na reação anterior e 243 mg (0,48 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, obtendo-se 246 mg (rendimento 65 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)-pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereoisómero B.

RMN (CDCl_3) δ :

1,24(3H, d, J=6Hz), 1,38(3H, d, J=6Hz), 1,80
(1H, m), 2,60(1H, m), 3,10-3,80(10H, m), 4,0-
-5,0(9H, m) 5,20-5,60(6H, m), 5,96(3H, m),

2)



Utilizando 240 mg (0,39 mmole) do composto obtido na reacção anterior (diastereoisómero B) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 9-2, obtendo-se 53 mg (rendimento 33 % do composto acima identificado (diastereoisómero B)).

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3400, 1760, 1660, 1600, 1380

RMN(D_2O) δ :

1,18(3H, d, J=6Hz), 1,20(3H, d, J=6Hz), 1,76
(1H, m), 2,64(1H, m), 3,10-3,80(10H, m),
3,94(1H, m), 4,18(2H, m)

HPLC:

Agente de eluição: Tampão de fosfato 0,1M, pH 6,5-
-metanol (85:15)

Velocidade de eluição: 0,8 ml/minuto

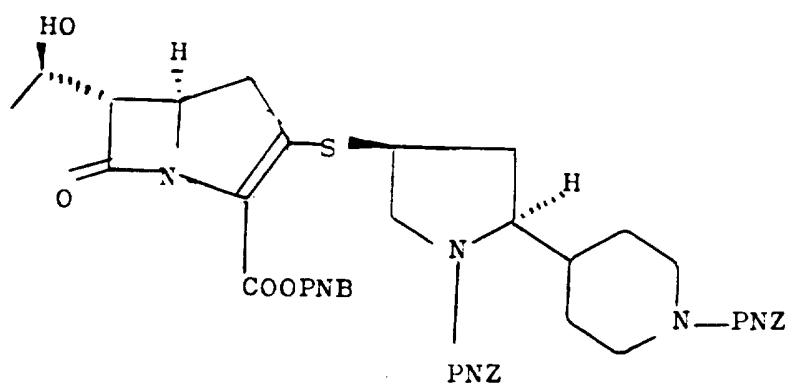
As outras condições são as descritas no Exemplo 1.

Tempo de retenção: 3,92 minutos.

EXEMPLO 42

Ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxiethyl]-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



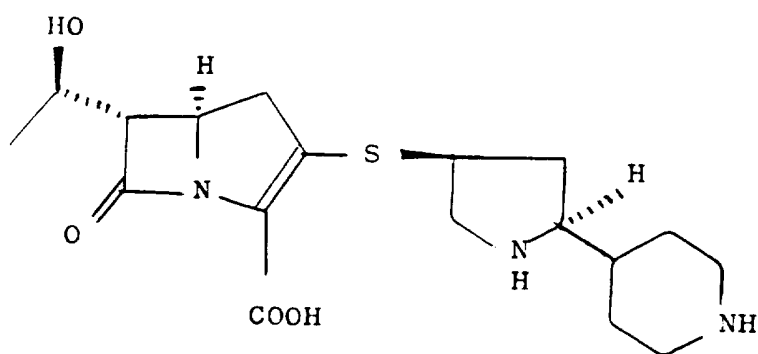
Utilizando 270mg(0,46 mmole) de (5R,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxiethyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 216 mg (0,40 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)piperidin-4-il]pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 32) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, obtendo-se 267 mg (rendimento 65,6%) de (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxiethyl]-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)piperidin-4-il]-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1780, 1700, 1520, 1340

RMN(CDCl_3) δ :

1,35(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 2,76(2H, m), 3,54(1H, m),
4,00(1H, m), 5,24(5H, m), 5,52(1H, d, $J=14\text{Hz}$),
7,52(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,66(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,22
(6H, m)

2)



Utilizando 265 mg (0,30 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2, obtendo-se 33 mg (rendimento 28,5 %) do composto acima identificado.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,26(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,31-1,56(3H, m), 1,69

(1H, m), 1,85-2,14(2H, m), 2,50(1H, m), 2,81-3,06
(4H, m), 3,10(3H, m), 3,40(3H, m), 3,74(1H, m),
4,20(2H, m)

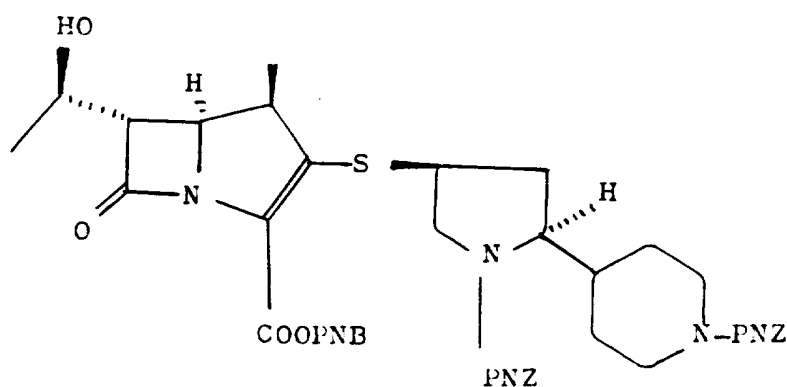
HPLC (as condições ~~são~~ as descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,06 minutos.

EXEMPLO 43

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-
-2-(piperidin-4-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-
-3-carboxílico

1)



Utilizando 245 mg (0,41 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 216 mg (0,40 mmole) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbo-

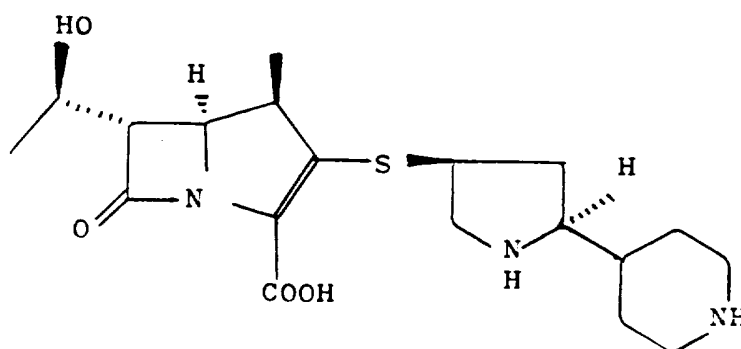
nil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)piperidin-4-il]-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 32), realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1 obtendo-se 279 mg (rendimento 76,2 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)piperidin-4-il]pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1520, 1340

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H, t, J=7Hz), 1,36(3H, t, J=6Hz), 1,44-1,84 (3H, m), 5,15(5H, m), 5,53(1H, d, J=14Hz), 7,56 (4H, d, J=8Hz), 7,68(2H, d, J=8Hz), 8,24(6H, m)

2)



Utilizando 275 mg (0,31 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica des-

crita no Exemplo 1-2, obtendo-se 57 mg (rendimento 46,6 %) do composto acima identificado.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,19(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,28-
-1,58(3H, m), 1,70(1H, m), 1,85-2,15(2H, m),
2,46(1H, m), 2,78-3,18(5H, m), 3,40(4H, m),
3,76(1H, m), 4,22(2H, m)

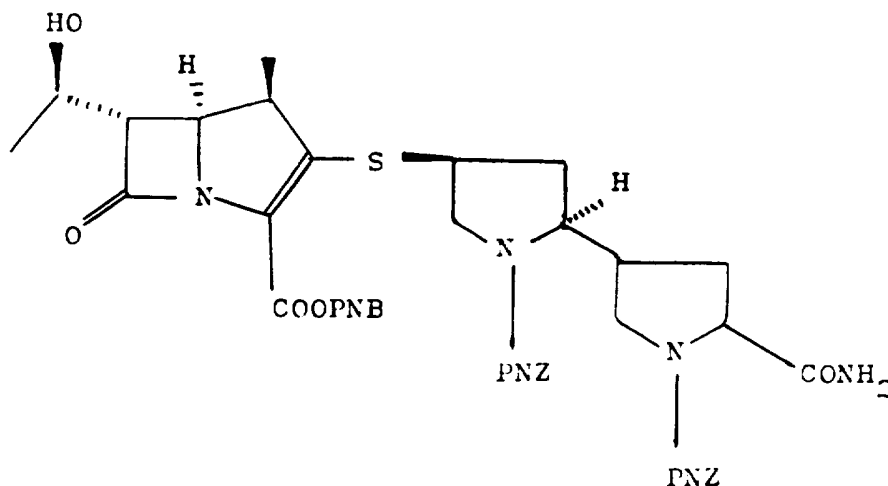
HPLC (as condições são as descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,28 minutos

EXEMPLO 44

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-4-il)-
-[pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carba-
pen-2-em-3-carboxílico, diastereoisômero III

1)



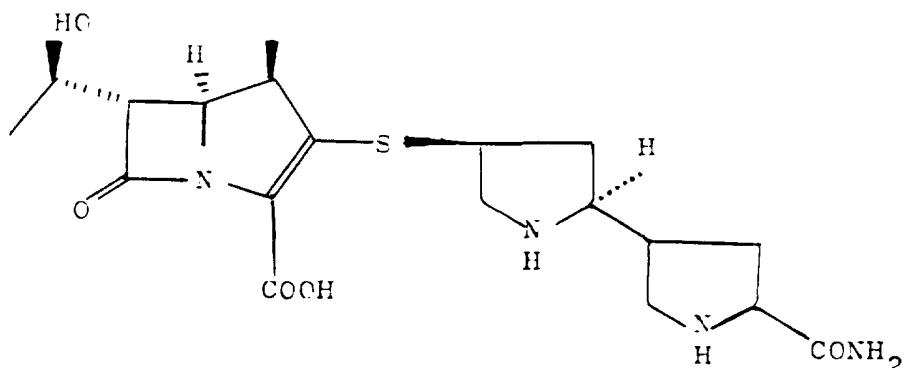
Utilizando 185 mg (0,31 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 175 mg (0,31 mmole) de (2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo)pirrolidin-4-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilo)pirrolidina, diastereoisômero III (composto do Exemplo de Referência 33) realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-1, obtendo-se 218 mg (rendimento 76,3 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo)pirrolidin-4-il]-N-(p-nitrobenzilo)pirrolidin-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1770, 1700, 1600, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,27(3H, d, J=7Hz), 1,36(3H, d, J=6Hz), 4,02-4,40(5H, m), 5,22(5H, m), 5,52(1H, d, J=14Hz), 7,50(4H, d, J=8Hz), 7,66(2H, d, J=8Hz), 8,22(6H, m)

2)



Utilizando 218 mg (0,24 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo 1-2 obtendo-se 46 mg (rendimento 45,6 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1680, 1600, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,19(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,27(3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,40-
-1,68(2H, m), 2,45(2H, m), 2,60(1H, m), 2,82
(1H, m), 3,04-3,47(6H, m), 3,85(1H, m), 3,98
(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 4,21(2H, m)

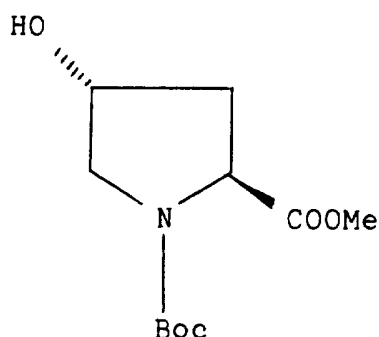
HPLC (utilizando as condições descritas no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 2,15 minutos

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina

1)



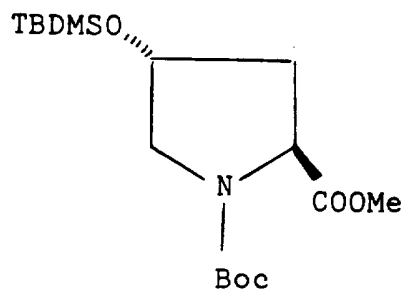
A 40 ml de uma solução aquosa de 8,2g (45,2 mmoles) do cloridrato do éster metílico 1-hidroxi-prolina adicionaram-se, à temperatura ambiente, 7,54 ml (54,2 mmoles) de trietilamina e depois 10,8 g (45 mmoles) de 2-t-butoxicarbonil-tio)-4-6-dimetilpirimidina em 80 ml de dioxano. Agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura ambiente e separou-se depois o dioxano por destilação sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com 250 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução aquosa 0,1 N de hidróxido de sódio, ácido clorídrico diluído, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se depois sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão

reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna contendo gel de sílica (WakogelTM C-300) utilizando como agente de eluição uma mistura de metanol a 5 %/cloreto de metileno. Obtiveram-se 9,3 g (rendimento 84 %) do éster metílico da N-t-butoxicarbonil-L-hidroxi-prolina.

RMN (CDCl₃) δ:

1,38-1,48(9H, m), 1,98-2,38(2H, m), 3,40-3,72
(2H, m), 3,86(3H, s), 4,35-4,58(2H, m)

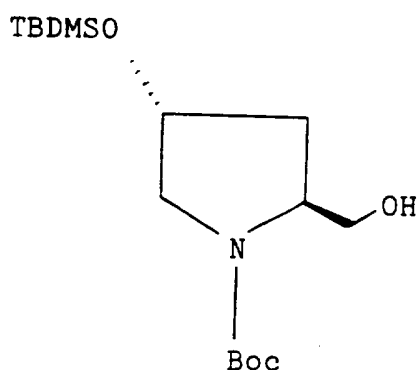
2)



À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 4,95 g (72,7 mmoles) de imidazol e 10,7 g (71,0 mmoles) de cloreto de t-butil-dimetilsililo a uma solução de 14,0 g (57,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 150 ml de N,N-dimetilformamida. Agitou-se esta solução durante toda a noite à temperatura ambiente. Adicionaram-

-se 500 ml de acetato de etilo à mistura reaccional e lavou-se a camada orgânica, duas vezes, com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida, obtendo-se 19 g (rendimento 92,6 %) de éster metílico da (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butil-dimetilsililoxi-L-propina.

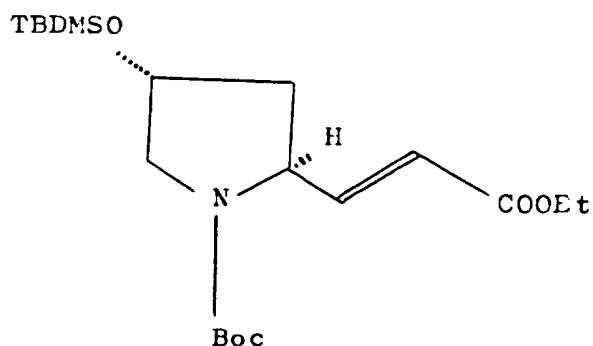
3)



Sob atmosfera de azoto adicionaram-se 4,49 g (106 mmoles) de cloreto de lítio e depois 4,0 g (106 mmoles) de hidreto de boro e sódio a uma solução de 19,0 g (52,9 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 180 ml de tetra-hidrofurano. A esta mistura, adicionaram-se, gota a gota, 180 ml de etanol e agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite à temperatura ambiente. À mistura reaccional resultante adicionaram-se 100 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio para decompor o excesso de

agente redutor. Concentrou-se depois a mistura resultante sob pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com 500 ml de acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica Wakogeltm C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (5:1) obtendo-se 14,88 g (rendimento 84,9 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-hidroximetil-pirrolidina.

4)



Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -78°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,6 ml (50,7 mmoles) de sulfóxido de dimetilo em 15 ml de cloreto de metileno a uma solução de 2,89 ml (33,9 mmoles) de cloreto de oxalilo em 100 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à mesma tempe-

ratura. À mistura reaccional resultante adicionou-se, gota a gota, e à temperatura de -78°C , uma solução de 8,0 g (24,2 mmoles) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-hidroxi-2-metil-pirrolidina em 50 ml de cloreto de metileno. A mistura resultante agitou-se durante 30 minutos à mesma temperatura e adicionaram-se depois 11,1 ml (79,8 mmoles) de trietilamina. Agitou-se a mistura durante mais 30 minutos. Verteu-se a mistura reaccional sobre 200 ml de cloreto de metileno e lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com ácido clorídrico diluído, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sob sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo oleoso de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-formil-pirrolidina.

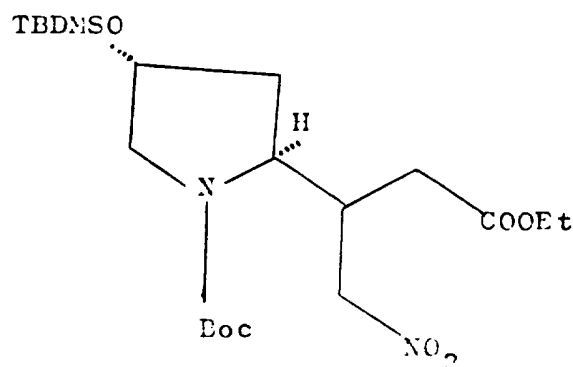
Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 6,0 g (26,8 mmoles) de dietoxifosforilacetato de etilo a uma suspensão de 1,0 g (25,0 mmoles) de hidreto de sódio a 60 % em 100 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a solução resultante durante 30 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional resultante adicionaram-se, gota a gota, 20 ml de uma solução de (2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-formil-pirrolidina obtida na reacção anterior em tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato de

etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 9,4 g (rendimento 97,5 %) de éster etílico do ácido 1-3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-acrílico.

RMN (CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,88(9H, s), 1,30(3H, d, J=7Hz),
1,44 (9H, largo, s), 1,84(1H, m), 2,10(1H, m),
3,48(2H, m), 4,12(2H, q, J=7Hz), 4,35(1H, m)
5,88(1H, largo, d, J=16Hz), 6,86(1H, m)

5)

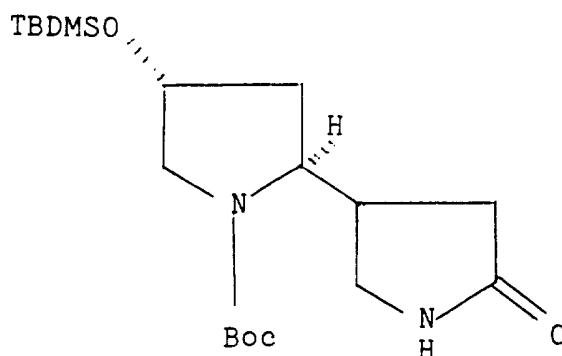


À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto adicionaram-se, gota a gota, 5,8 ml (46,2 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametil-guanidina a uma solução de 9,0 g (22,6 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 33 ml de nitrometano. Agitou-se durante toda a noite a mistura resultante á mesma temperatura. Adicionaram-se 200 ml de acetato de etilo à mistura reaccional e lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com ácido clorídrico diluído, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 10,1 g (rendimento 97,3 %) do éster etílico do ácido 3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-4-nitrobutírico.

RMN (CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,27(3H, d, J=7Hz),
1,48(9H, largo, s), 1,73(1H, m), 2,00(1H, m)
2,44(2H, m), 3,16 (1H, m), 4,16(4H, m),
4,33(1H, m), 4,53(1H, m)

6)



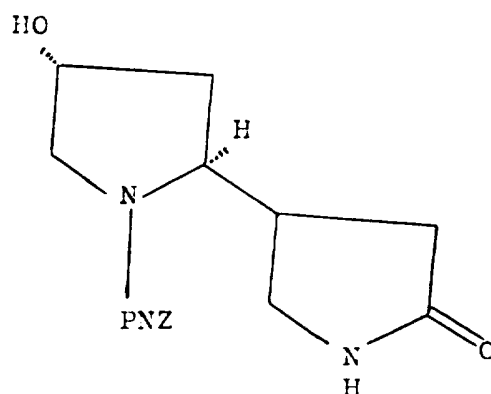
A uma solução de 3,6 g (7,8 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 50 ml de etanol adicionaram-se 3,0 ml de níquel de Raney do tipo W-2. Agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente sob atmosfera de hidrogénio. Separou-se o catalisador da mistura reaccional por filtração. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 50 ml de benzeno e aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante toda a noite. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna contendo gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol/clorofórmio a 1 %. Obtiveram-se 1,87 g (rendimento 62,2 %) de (2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,47(9H, s), 1,72

(1H, m), 1,88-2,48(3H, m), 2,95-3,75(5H, m),
4,13(1H, m), 4,30(1H, m)

7)



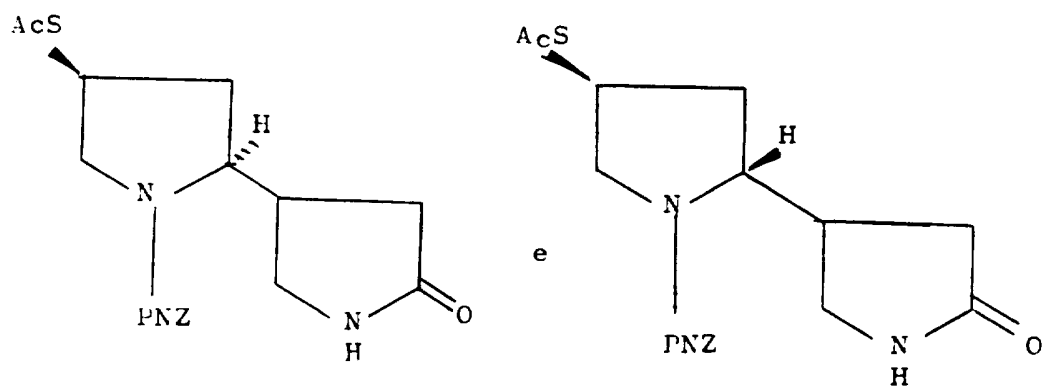
Dissolveram-se 1,87 g (4,87 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 20 ml de uma solução aquosa a 80 % de ácido trifluoroacético e agitou-se a solução durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em uma mistura constituída por 10 ml de dioxano e 10 ml de água. Ajustou-se o pH até 8 com uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N. Adicionaram-se depois 1,55 g (4,86 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenzilo-oxicarbonil-tio)pirimidina. Agitou-se a solução resultante durante 3 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio

anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 3 %/clorofórmio. Obtiveram-se 769 mg (rendimento 45,2 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ:

1,72-2,52(5H, m), 2,98-3,58(3H, m), 3,78(1H, m),
4,24(1H, m), 4,48(1H, m), 5,25(2H, largo, s),
7,54(2H, d, J=9Hz), 8,24(2H, d, J=9Hz)

8)



Sob atmosfera de azoto adicionaram-se 567 mg (2,16 mmoles) de trifenilfosfina a uma solução de 302 mg (0,87 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 10 ml de tetra-hidrofurano e adicionaram-se depois, gota a gota, e mediante arrefecimento com gelo, 0,341 ml (2,17

mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. Agitou-se a solução reaccional durante 30 minutos mediante arrefecimento com gelo. Adicionou-se depois, gota a gota, 0,150 ml (2,17 mmoles) de ácido tioacético. Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Extraiu-se depois a solução reaccional com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se depois sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 para se obterem 166 mg (rendimento 47,1 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina mediante eluição com hexano/acetato de etilo (1:1) e 166 mg (rendimento 47,1 %) de (2R, 4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina mediante eluição com metanol a 3%/clorofórmio.

Isómero (2S,4S)

I.V.(KBr)cm⁻¹ : 1700, 1520, 1340, 1110

RMN (CDCl₃) δ :

1,70(1H, m), 1,98-2,62(4H, m), 2,37(3H, s),
3,17(2H, m), 3,42(1H, m), 3,87(1H, m), 4,05-
-4,35(2H, m), 5,24(2H, largo, s), 7,55(2H,

d, $J=9\text{Hz}$), 8,26(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

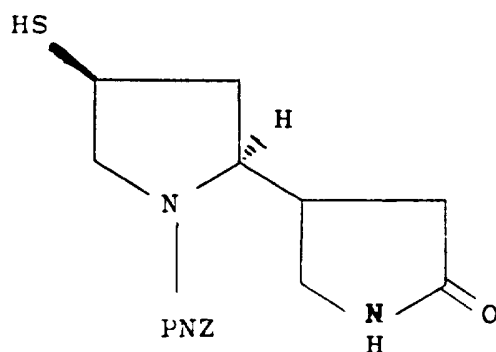
Isómero (2R,4S)

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1700, 1520, 1350, 1120

RMN(CDCl_3) δ :

1,68(1H, m), 2,30-2,95(4H, m), 2,38(3H, s), 3,20
(1H, m), 3,55(1H, m), 3,88(2H, m), 4,06-4,30
(2H, m), 5,26(2H, largo, s), 7,56(2H, d, J =
 $=9\text{Hz}$), 8,26(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

9)

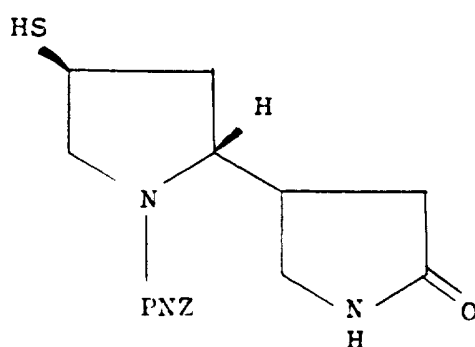


Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo, adicionou-se, gota a gota, 0,42 ml de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1N a uma solução de 166 mg (0,41 mmole) do isómero (2S,4S) obtido na reacção anterior em 10 ml de metanol. Agitou-se a solução resul-

tante durante 15 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional obtida adicionou-se, gota a gota, 0,45 ml (de ácido clorídrico 1N). Concentrou-se depois a mistura reaccional sob pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida, obtendo-se 140 mg (rendimento 94 %) de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

(2R,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina



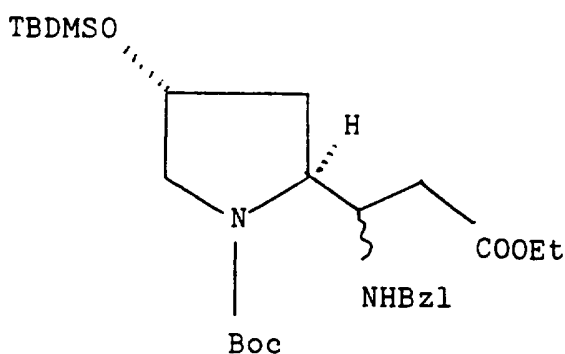
Utilizando 166 mg (0,41 mmole) de (2R,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, composto do Exemplo de Referência 1-8, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência

1-9 obtendo-se 140 mg (rendimento 94 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 3

(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilo-
xicarbonil)pirrolidina, diastereoisômero B

1)



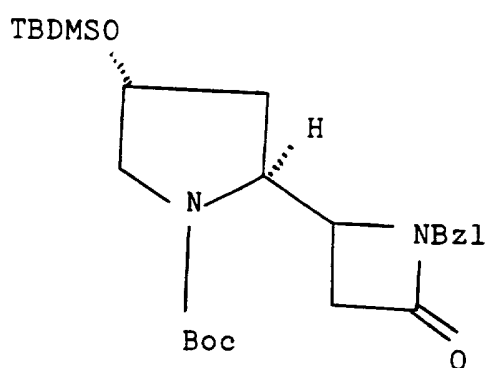
A 2,18 g (5,46 mmoles) de éster etílico do ácido [(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]acrílico, composto do Exemplo de Referência 1-4, adicionaram-se 1,2 ml (11 mmoles) de benzilamina. Agitou-se a mistura durante 5 dias à temperatura ambiente. Submeteu-se depois a mesma mistura a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (3:1). Obtiveram-se 1,95 g (rendimento 70,5 %) de éster etílico do ácido 3-benzilamino-3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbo-

nil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]propiónico.

RMN(CDCl₃) δ:

0,05(6H,s), 0,86(9H, s), 1,24(3H, t, J=8Hz),
1,44(9H, s), 1,90(1H, m), 2,35(2H, m), 3,26(1H,
m), 3,89 e 3,96 (2H, ABq, J=8Hz), 4,14(2H, q,
J=8Hz), 4,39(1H, m), 7,31(5H, m)

2)



À temperatura ambiente adicionaram-se, gota a gota, 4,3 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio a uma solução de 1,98 g (3,9 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 30 ml de etanol. Agitou-se a solução durante toda a noite à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 4,3 ml de ácido clorídrico 1N. Concentrou-se a solução resultante sob pressão reduzida. Ao resíduo resultante adicionaram-se 50 ml de tetra-hidrofurano e separaram-se por filtração os produtos

insolúveis. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveram-se 1,83 g da substância oleosa resultante em 380 ml de acetonitrilo. Sob atmosfera de azoto adicionaram-se 1,2 g (4,58 mmoles) de trifenilfosfina e 1,01 g (4,58 mmoles) de dissulfureto de 2,2'-dipiridilo. Agitou-se a solução resultante durante 4,5 horas à temperatura de 80°C. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se, sequencialmente, a camada orgânica com uma solução aquosa 0,1N de hidróxido de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição/acetato de etilo (10 : 1 $\longrightarrow$ 3 : 1). Obtiveram-se 1,07 g (rendimento 60,7%) de (2S,4R)-2-(N-benzil-2-azetidion-4-il)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidina, diastereoisómero B (composto muito polar) e 0,47 g (rendimento 26,8%) do diastereoisómero A.

Diastereoisómero B

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1730, 1690, 1390, 1170

RMN (CDCl₃) δ:

0,06(6H, s), 0,88(9H, s), 1,50(9H, largo, s),

2,54(1H, largo, d, J=14Hz), 2,93(1H, dd, J=14,4Hz),
3,16(1H, dd, J=12,4Hz), 7,35(5H, m)

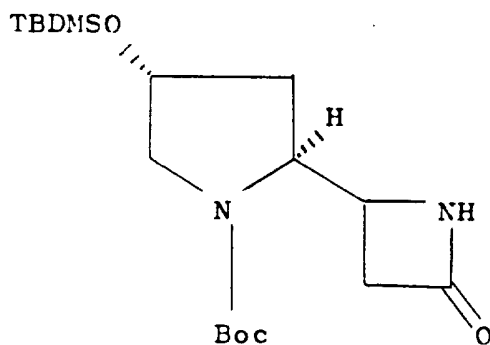
Diastereoisómero A

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1760, 1700, 1400, 1260

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,85(9H, s), 1,45(9H, largo, s),
1,84(2H, m), 2,58(1H, largo, d, J=16Hz), 2,92
(2H, m), 3,44(1H, m), 3,95-4,30(4H, m), 4,60
(1H, m), 7,30(5H, m)

3)



À temperatura de -78°C adicionaram-se 30 ml de uma solução de amoníaco a uma outra de 470 mg (0,98 mmole) do diastereoisómero B obtido na reacção anterior em 10 ml de tetra-hidrofurano e 1 ml de álcool t-butílico. À mesma temperatura adicionaram-se à mistura reaccio-

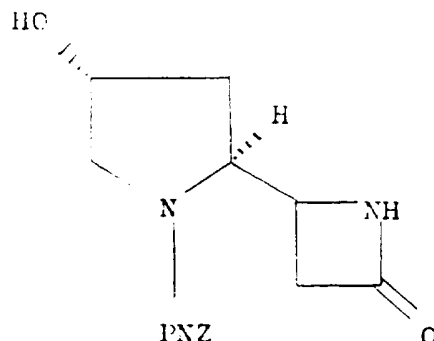
nal 100 mg (4,35 mmoles) de sódio metálico. Agitou-se a mistura durante 15 minutos e adicionaram-se 465 mg (8,69 mmoles) de cloreto de amônio. Fez-se regressar a temperatura da mistura reaccional até aos valores da temperatura ambiente e eliminou-se por destilação a solução de amoníaco. Extraíu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 340 mg (rendimento 89,1 %) de (2S,4R)-2-(2-azetidion-4-il)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidina, diastereoisómero B.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1380, 1260

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H, s), 0,87(9H, s), 1,47(9H, s), 1,61(1H, m),
2,02(1H, m), 2,62(1H, largo, d, $J=16\text{Hz}$), 3,02
(1H, dd, $J=16,6\text{Hz}$), 3,33(1H, m), 3,50(2H, m),
4,05(1H, m), 4,30(1H, m)

4)



Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo, adicionaram-se, gota a gota, uma gota de anisol e 3 ml de ácido trifluoroacético a uma solução de 340 mg (0,88 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 3 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora mediante arrefecimento com gelo e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 5 ml de tetra-hidrofurano. Mediante arrefecimento com gelo, adicionaram-se 1,2 ml (8,6 mmoles) de trietilamina e 280 mg (0,88 mmole) de 4,5-dimetil-2-(p-nitrobenzilo-x-carbonil-tio)-pirimidina e agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura ambiente. Extraiu-se a mistura reaccional com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução aquosa 0,1 N de hidróxido de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se seguidamente sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 5 ml de acetonitrilo e adicionou-se, gota a gota, 0,5 ml

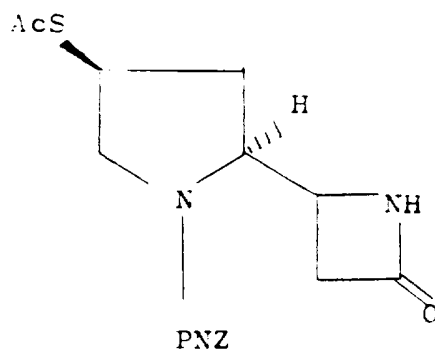
de ácido fluorídrico à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura ambiente. Extraiu-se depois a mistura reaccional com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução a 5 % de carbonato de hidrogénio e sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 3 %/clorofórmio. Obtiveram-se 177 mg (rendimento 60,3 %) de (2S,4R)-2-(2-azetidion-4-il)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina, diastereoisómero B.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1750, 1700, 1520, 1340

RMN(CDCl_3) δ :

1,72(1H, m), 2,14(1H, m), 2,64(1H, d, $J=14\text{Hz}$),
3,06(2H, m), 3,57(1H, m), 3,74(1H, m), 4,12(1H,
m), 4,44(1H, m), 5,22(2H, largo, s), 7,52
(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,22(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

5)



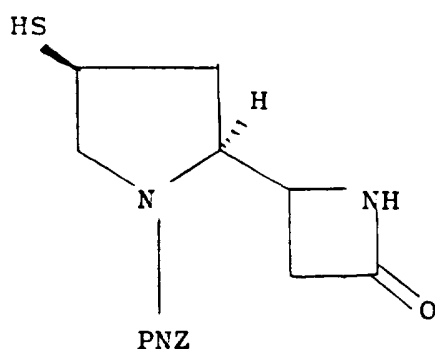
Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 347 mg (1,32 mmoles) de trifenilfosfina a uma solução de 177 mg (0,53 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 10 ml de tetra-hidrofurano e seguidamente, gota a gota, 0,208 ml (0,132 mmole) de azodicarboxilato de dietilo. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos mediante arrefecimento com gelo e adicionaram-se depois, gota a gota, 95 μ l (0,132 mmole) de ácido tioacético. Agitou-se a mistura reaccional resultante durante 3 horas à mesma temperatura. Extraíu-se depois a mistura reaccional com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 77 mg (rendimento

37,1 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-(2-azetidion-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina, diastereoisômero B.

RMN (CDCl_3) δ :

1,65(1H, m), 2,38(3H,s), 3,08(1H, dd, $J=16,4\text{Hz}$),
3,30(1H, t, $J=9\text{Hz}$), 3-64-4,28(4H, m), 5,25
(2H, largo, s), 7,55(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,26
(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

6)



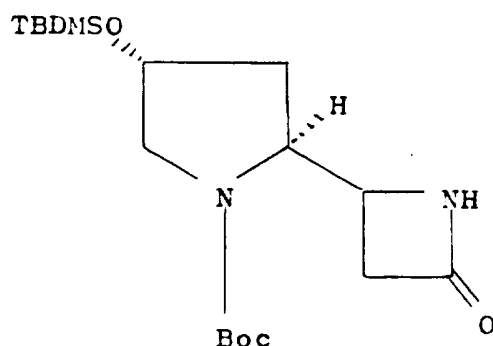
Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento adicionou-se, gota a gota, 0,196 ml de uma solução aquosa 0,1N de hidróxido de sódio a uma outra de 77 mg (0,22 mmole) do composto obtido na reacção anterior em 10 ml de metanol. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 minutos mediante arrefecimento com gelo e adicionou-se depois 0,21 ml de ácido clorídrico 1N. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Extrauiu-se o resíduo com 50 ml de acetato

de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão obtida, obtendo-se 67 mg (rendimento 97 %) de (2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-mercapto-N-(P-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisômero B.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisômero A.

1)



Utilizando 500 mg (1,05 mmoles) de (2S,4R)-2-(N-benzil-2-azetidinon-4-il)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidina, diastereoisômero A e 75 mg (3,26 mmoles) de sódio metálico, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-3 obtendo-se 360 mg (rendimento 88,4 %) de (2S,4R)-2-(2-azetidinon-4-il)-N-t-butoxicar-

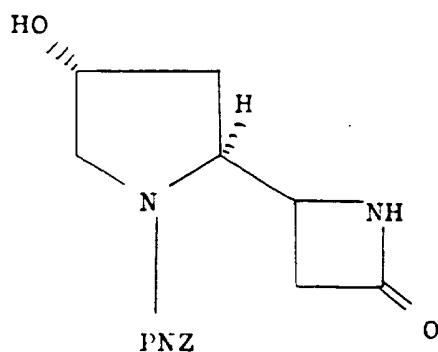
bonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidina, diastereoisómero A.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1760, 1740, 1690, 1390, 1260

RMN (CDCl_3) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,47(9H, s), 1,93
(2H, m), 2,66 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 2,97(1H, ddd,
 $J=16,5, 2\text{Hz}$), 3,26(1H, dd, $J=12,5\text{Hz}$), 3,55
(1H, m), 4,00-4,44(3H, m)

2)



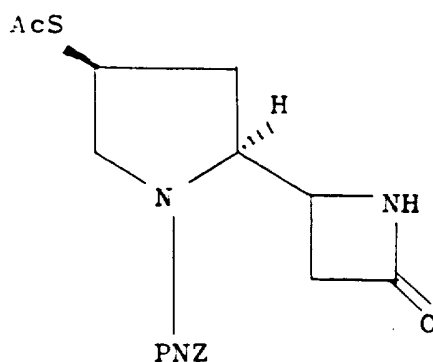
Utilizando 350 mg (0,90 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-4, obtendo-se 185 mg (rendimento 61 %) de (2S,4R)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisómero A.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1740, 1670, 1520, 1440, 1340

RMN(CDCl_3) δ :

2,06(2H, m), 2,70(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 3,02(1H, largo, d, $J=16\text{Hz}$), 3,47(1H, m), 3,76(1H, m), 4,16(1H, m), 4,34(1H, m), 4,50(1H, m), 5,26(2H, largo, s), 7,54(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

3)

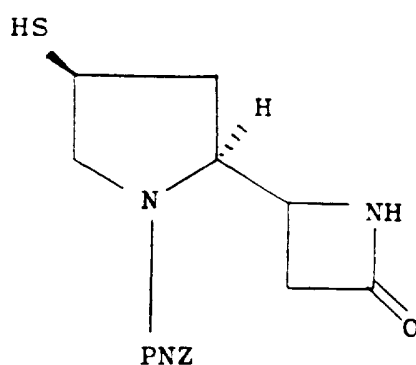


Utilizando 185 mg (0,55 mmole) do com posto obtido na reacção anterior, 0,218 ml(0,138 mmole) de azodicarboxilato de etilo, 365 mg (0,138 mmole) de trifenilfosfina e 99 μl (0,138 mmole) de ácido tioacético, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-5, obtendo-se 107 mg (rendimento 49,3 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-(2-azetidinon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisômero A.

RMN (CDCl_3) δ :

1,87 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,52 (1H, m), 2,78 (1H, m), 3,04 (1H, largo, d, $J=12\text{Hz}$), 3,18 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 3,80-4,32 (4H, m), 5,24 (2H, largo, s), 7,54 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

4)

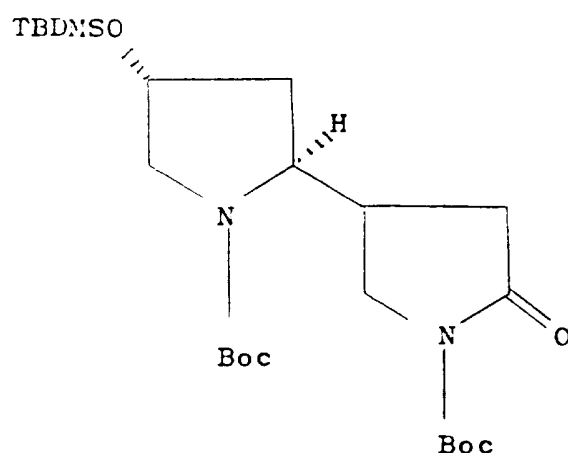


Utilizando 107 mg (0,27 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 0,27 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio realizou-se a técnica descrita no Exemplo 3-6, obtendo-se 90,8 mg (rendimento 95 %) de (2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxi-carbonil)pirrolidina, diastereoisómero A.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidina

1)



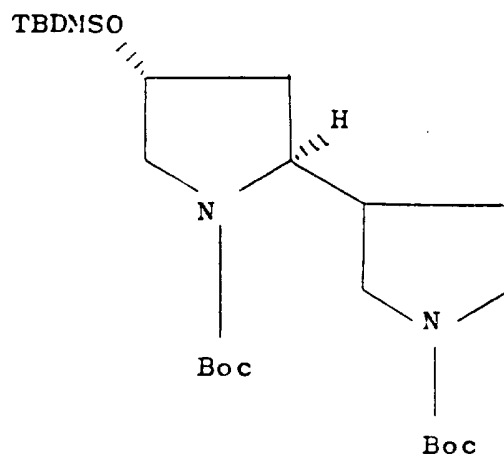
À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 0,53 ml (3,81 mmoles) de trietilamina, 465 mg (3,81 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina e 1,66 g (760 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo a uma solução de 1,46 g (3,80 mmoles) do composto obtido no Exemplo de Referência 1-6 em 15 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura durante 4,5 horas à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reacional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com ácido clorídrico diluído, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se

o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica Wakogeltm C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (5:1). Obtiveram-se 1,76 g (rendimento 96 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,48(9H, s), 1,54(9H, s),
1,68(1H, m), 2,00(1H, m), 3,25(1H, m), 4,10(1H, m),
4,34(1H, m)

2)



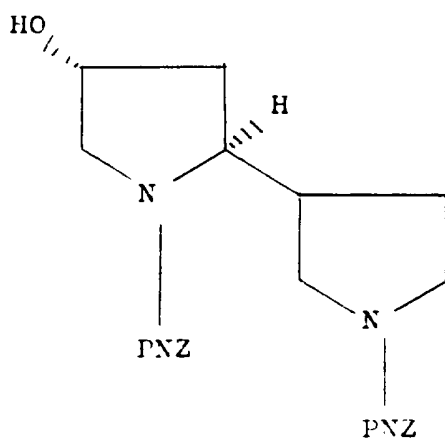
À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, gota a gota, 1,09 ml (10,9 mmoles) do complexo borano-sulfureto de dimetilo a uma solução de 1,76 g (3,64 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 18 ml de tetra-hidrofurano e aqueceu-se seguidamente a mis-

tura à temperatura de refluxo durante 90 minutos. Mediante arrefecimento com gelo, adicionaram-se 5 ml de metanol à mistura reaccional e concentrou-se a mesma sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 1,62 g (rendimento 94,8 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(18H, s), 1,60-
-2,04(4H, m), 4,07(1H, m), 4,34(1H, m)

3)

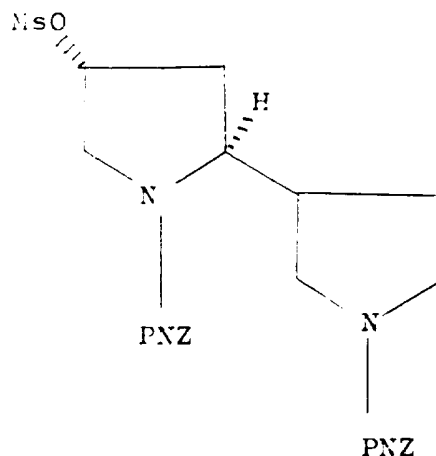


A 1,60 g (3,40 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, adicionaram-se 15 ml de uma solução 1,6N de ácido clorídrico em metanol e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 20 ml de uma mistura de dioxano e 10 ml de água e ajustou-se o pH da solução até 8,5 com trietilamina. Adicionaram-se depois 2,17 g (6,80 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarbonil-tio)pirimidina. Agitou-se a mistura reaccional durante 90 minutos à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 2 % /clorofórmio. Obtiveram-se 1,55 g (rendimento 88,6 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,52-2,20(4H, m), 3,76(1H, m), 4,23(1H, m),
4,48(1H, m), 5,22(4H, s), 7,52(4H, d, J=8Hz),
8,20(4H, d, J=8Hz)

4)

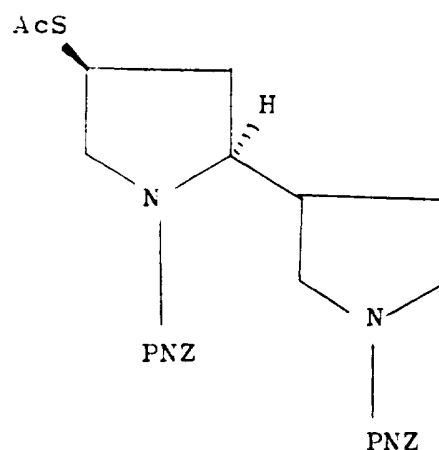


Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 0,52 ml (3,74 mmoles) de trietilamina e 0,28 ml (3,62 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo a uma solução de 1,55 g (3,02 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 15 ml de tetra-hidrofurano, e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 1,76 g (rendimento 98,6 %) de (2S,4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

3,04(3H, s), 4,18(2H, m), 5,24(4H, largo, s),
7,53(4H, d, J=8Hz), 8,24(4H, d, J=8Hz)

5)



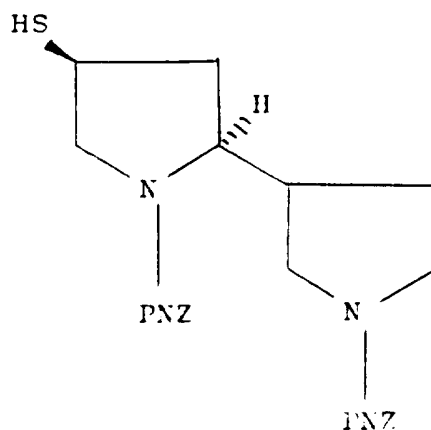
À temperatura de 0°C e sob atmosfera de azoto adicionou-se, gota a gota, 0,31 ml (4,50 mmoles) de ácido tioacético a uma solução de 616 mg (4,46 mmoles) de carbonato de potássio anidro em 30 ml de N,N-dimetilformamida e agitou-se a mistura durante 20 minutos à mesma temperatura. A esta mistura, adicionaram-se, à temperatura de 0°C, uma solução de 1,76 g (2,97 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 5 ml de N,N-dimetilformamida e 450 mg (30 mmoles) de iodeto de sódio. Agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite a uma temperatura compreendida entre 60 e 70°C. Extraíu-se a mistura reaccional

com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica Wako-gelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 1,34 g (rendimento 78,8 %) de (2S, 4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-3-il]-pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

1,54-2,10(4H, m), 2,36(3H, s), 3,90(1H, m), 4,12(1H, m), 4,26(1H, m), 5,24(4H, s), 7,52(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(4H, d, $J=8\text{Hz}$)

6)



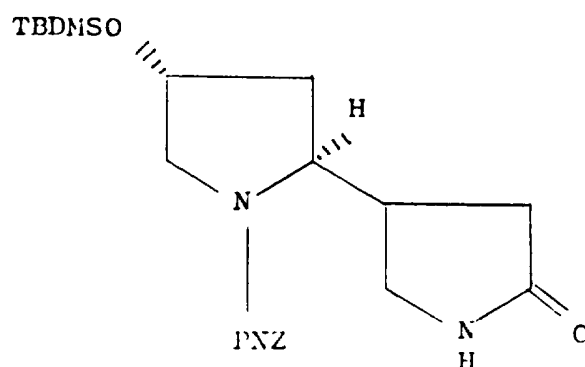
Em uma mistura de 25 ml de metanol

e 10 ml de tetra-hidrofurano dissolveram-se 1,34 g (2,34 mmoles) do composto obtido na reacção anterior. Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se, gota a gota, 2,46 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e agitou-se a mistura durante 15 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 2,53 ml de ácido clorídrico 1N e concentrou-se a mistura sob pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida, obtendo-se 1,24 g (rendimento 100 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

Trifluorometanossulfonato de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metil-pirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina

1)



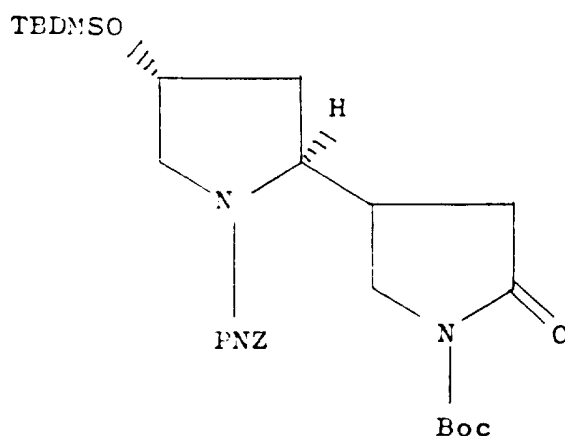
Sob atmosfera de azoto e á temperatura ambiente adicionaram-se 1,04 ml (8,93 mmoles) de 2,6-lutidina e 1,34 ml (6,70 mmoles) de trifluorometanossulfonato de trimetilsililo a uma solução de 1,72 g (4,48 mmoles) do composto obtido no Exemplo de referência 1-6 em 17 ml de cloreto de metileno e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se, gota a gota, 5 ml de metanol e concentrou-se depois a solução. Adicionaram-se ao resíduo 15 ml de dioxano. À mistura reaccional adicionaram-se 0,94 ml (6,72 mmoles) de trietilamina e 1,43 g (4,48 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarbonil-tio)-pirimidina e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com ácido clorídrico diluído, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo, obtendo-se 813 mg (rendimento 39,2 %) de (2S,4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

0,03(3H, s), 0,06(3H, s), 0,84(9H, s), 1,78

(1H, m), 1,92-2,50(3H, m), 2,93-3,54(4H, m), 3,66
(1H, m), 4,10(1H, m), 4,38(1H, m), 5,23(2H,
ABq, J=14Hz), 7,52 (2H, d, J=8Hz), 8,23(2H, d,
J=8Hz)

2)



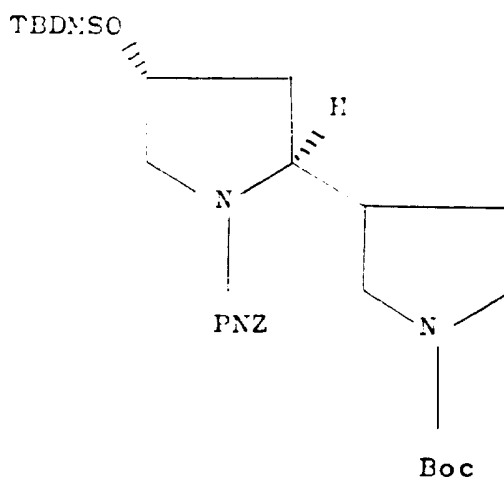
Utilizando 813 mg (1,76 mmoles) do composto obtido na reacção anterior e 766 mg (3,51 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-1 obtendo-se 944 mg (rendimento 95,5 %) de (2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxycarbonyl-2-pirrolidon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxycarbonyl)pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3H, s), 0,06(3H, s), 0,84(9H, s), 1,52
(9H, s), 1,74(1H, m), 2,00(1H, m), 2,20-2,96
(3H, m), 4,19(1H, m), 4,39(1H, largo, s), 5,24
(2H, ABq, J=14Hz), 7,53(2H, d, J=8Hz), 8,24

(2H, d, J=8Hz)

3)

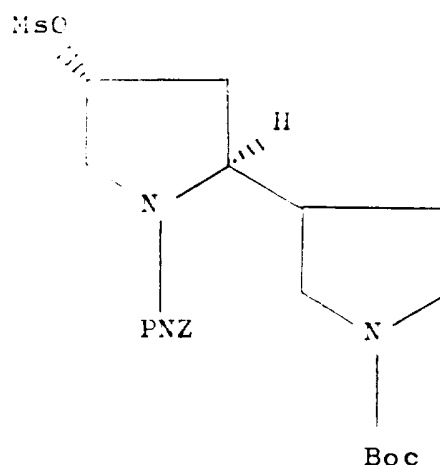


Utilizando 944 mg (1,68 mmoles) e 0,50 ml (5,0 mmoles) do complexo borano-sulfureto de dimetilo, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-2 obtendo-se 730 mg (rendimento 79,3 %) de (2S,4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(3H, s), 0,07(3H, s), 0,85(9H, s),
1,45(9H, s), 1,52-2,08(4H, m), 2,82(1H, m),
2,90-3,80(6H, m), 4,15(1H, m), 4,40(1H, largo,
s), 5,24(2H, m), 7,54(2H, d, J=8Hz), 8,23
(2H, d, J=8Hz)

4)



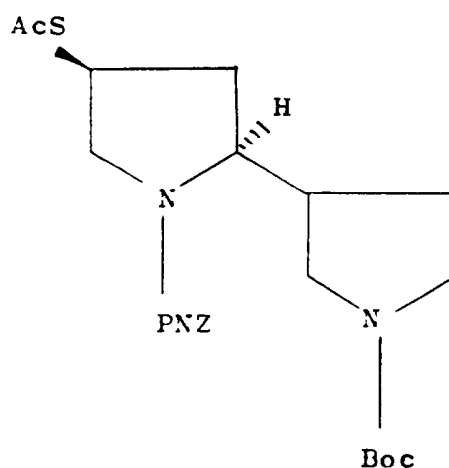
Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 13,7 ml de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutilamónio em tetra-hidrofurano a uma outra de 6,98g(12,7 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 100 ml de tetra-hidrofurano, e agitou-se a mistura reaccional durante 40 minutos à temperatura ambiente. À mistura reaccional resultante adicionaram-se 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se a mistura com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 100 ml de tetra-hidrofurano. Adicionaram-se depois 1,77 ml (12,7 mmoles) de trietilamina e 0,99 ml (12,8 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo mediante arrefecimento com gelo, e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato

de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 6,64 g (rendimento 100 %) de (2S,4R)-2-(N-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,36(9H, s), 2,96(3H, s), 3,98-4,24(2H, m), 5,18(2H, m), 7,46(2H, d, J=8Hz), 8,16(2H, d, J=8Hz)

5)



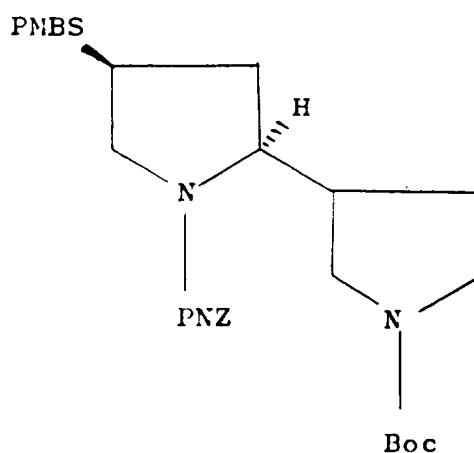
Utilizando 6,6 g (12,9 mmoles) do composto obtido na reacção anterior e 1,33 ml (19,3 mmoles)

de ácido tioacético, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5 obtendo-se 4,57 g (rendimento 72,1 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-(N-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

1,44(9H, s), 2,35(3H, s), 3,86(1H, m), 4,08
(1H, m), 4,24(1H, m), 5,23(2H, largo, s),
7,53(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

6)



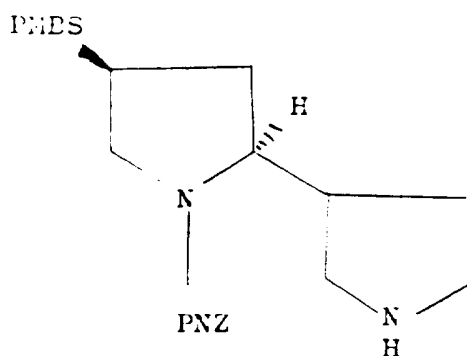
Sob atmosfera de azoto e mediante arrefecimento com gelo, adicionaram-se 9,7 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio a uma outra de 4,56 g (9,25 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 100 ml de metanol. Agitou-se a mistura durante 15 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 2,0 ml

(14,4 mmoles) de trietilamina e 1,82ml(13,4 mmoles) de cloreto de p-metoxibenzilo, e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 300 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (3:1). Obtiveram-se 4,97 g (rendimento 94,1 %) de (2S,4S)-2-(N-t-butoxicarbonil-pirrolidin-3-il)-4-(p-metoxibenzil-tio)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ:

1,44(9H, s), 1,50-1,98(3H, m), 2,33(1H, m),
2,70(1H, m), 3,74(2H, s), 3,80(3H, s), 3,96
(1H, m), 5,20(2H, largo, s), 6,86(2H, d,
J=8Hz), 7,24(2H, d, J=8Hz), 7,50(2H, d, J=
=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

7)



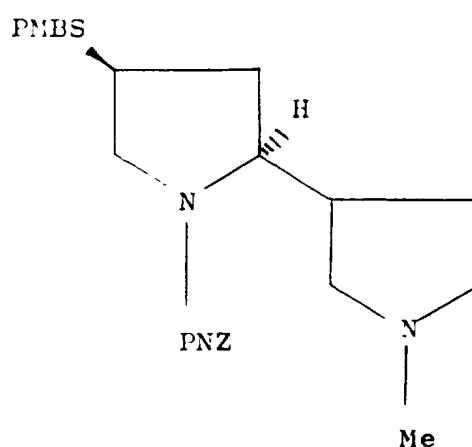
Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 6,7 ml (10,0 mmoles) de ácido trifluoroacético a uma solução de 4,97 g (8,70 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 50 ml de cloreto de metileno e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida, obtendo-se 4,0g (rendimento 97,6 %) de (2S,4S)-4-(p-metoxibenzil-tio)-N-(p-nitrobenzylloxycarbonil)-2-(3-pirrolidinil)pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

1,62(1H, m), 1,75-2,18(2H, m), 2,42(1H, m),

2,82(1H, m), 3,75(2H, s), 3,82(3H, s), 4,09
(1H, m), 5,20(2H, largo, s), 6,86(2H, d, J=
=8Hz), 7,24(2H, d, J=8Hz), 7,50(2H, d, J=
=8Hz), 8,27(2H, d, J=8Hz)

8)



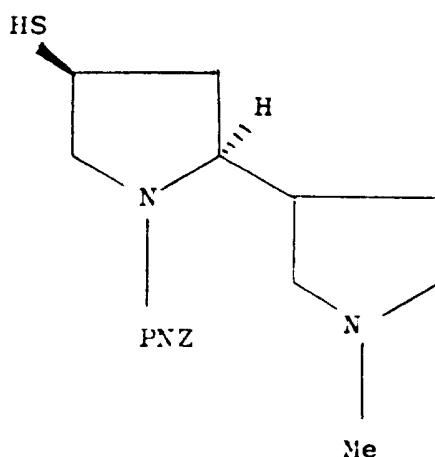
À temperatura ambiente adicionaram-se 0,6 ml (7,5 mmoles) de uma solução aquosa a 37 % de formaldeído e 300 mg (4,77 mmoles) de hidreto de cianoboro e sódio a uma solução de 1,4 g (2,97 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 15 ml de acetonitrilo e agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos à mesma temperatura. Neutralizou-se a mistura reaccional com ácido acético e agitou-se depois durante mais 60 minutos à temperatura ambiente. Extraiu-se a mistura reaccional com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sul-

fato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/metanol (1:1). Obtiveram-se 617 mg (rendimento 42,8 %) de (2S,4S)-4-(p-metoxibenzil-tio)-2-(N-metil-pirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxi-carbonil)-pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,42-2,04(3H, m), 3,74(2H, s), 3,82(3H, s), 3,98(1H, m), 5,20(2H, largo, s), 6,86(2H, d, J=8Hz), 7,24(2H, d, J=8Hz), 7,47(2H, largo, d, J=8Hz), 8,25(2H, d, J=8Hz)

9)



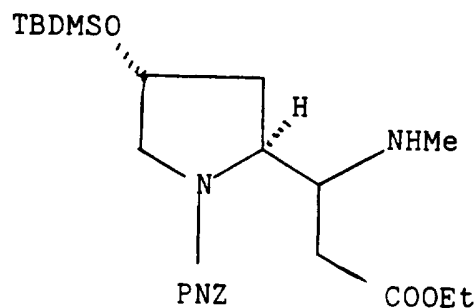
À temperatura de 0°C adicionaram-se 0,34 ml (3,13 mmoles) de anisol e 0,27 ml (3,05 mmoles) de

ácido trifluorometanossulfônico a uma solução de 617 mg (1,27 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 2,26 ml de ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo repetidamente a uma decantação com éter etílico, obtendo-se 650 mg (rendimento 99%) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 7

(2S, 4S)-4-mercapto-2-(N-metil-2-azetidinon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina

1)



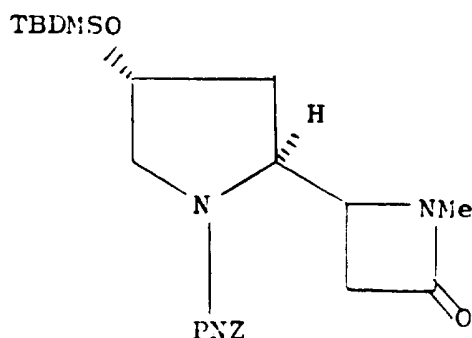
À temperatura ambiente adicionaram-se 5 ml (26,6 mmoles) de uma solução 5,3M de metilamina/etanol a 2,94 g (6,15 mmoles) de éster etílico do ácido 3-[(2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pir-

rolidin-2-il]acrílico, composto do Exemplo de Referência 1-6 do pedido de patente de invenção Japonesa Nº 342.948/1989 e conservou-se a mistura em repouso durante 2 dias à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 1,67 g (rendimento 53,3 %) de éster etílico do ácido 3-metilamino-3-[(2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-2-il]propiónico.

RMN(CDCl₃) δ:

0,04(3H, s), 0,06(3H, s), 0,84(9H, s), 1,26(3H, t, J=7Hz), 1,80-2,16(2H, m), 2,24-2,50(6H, m), 3,40(2H, m), 3,65(1H, m), 4,16(2H, m), 4,40(1H, m), 5,30(2H, m), 7,56(2H, m), 8,24(2H, d, J=8Hz)

2)

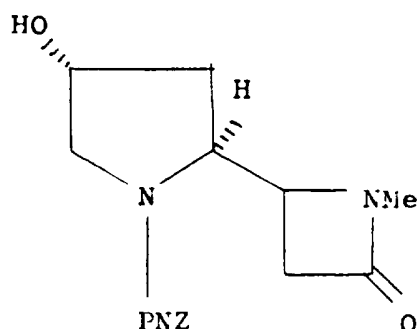


Utilizando 1,67 g (3,28 mmoles) do composto obtido na reação anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-2, obtendo-se 700 mg (rendimento 46,1 %) de (2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-metil-2-azetidinon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3Hs), 0,06(3H, s), 0,84(9H, s),
1,72-2,00(2H, m), 2,55(1H, m), 2,80(3H, s),
2,94(1H, m), 3,36(1H, m), 3,70(1H, m), 4,10
(1H, m), 4,40(2H, m), 5,16-5,22(2H, m),
7,67(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

3)



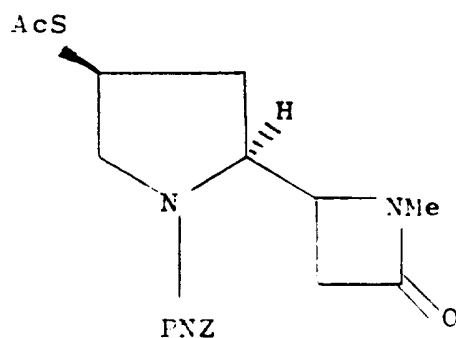
À temperatura ambiente adicionou-se 1 ml de ácido fluorídrico a 46 % a uma solução de 700 mg (1,51 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 10ml

de acetonitrilo e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. Extraíu-se depois a mistura reaccional com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução aquosa a 5 % de carbonato de hidrogénio e sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 2 %/clorofórmio. Obtiveram-se 316 mg (rendimento 59,9 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(N-metil-2-azetidina-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ:

1,70-2,18(2H, m), 2,52(1H, m), 2,74(3H, s),
2,88(1H, m), 3,60-3,88(2H, m), 4,08(1H, m),
4,40(2H, m), 5,22(2H, largo, s), 7,50(2H, d,
J=8Hz), 8,16(2H, d, J=8Hz)

4)



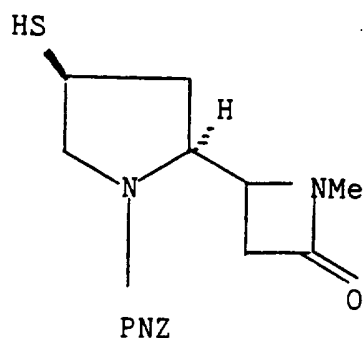
Utilizando 315 mg (0,90 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-5, obtendo-se 348 mg (rendimento 94,7 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-(N-metil-2-azetidinon-4-il)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1760, 1700, 1520, 1340

RMN (CDCl_3) δ :

1,75(1H, m), 2,37(3H, s), 2,79(3H, s),
3,88(1H, m), 3,98-4,20(3H, m), 5,28(2H, largo, s), 7,55(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,25(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

5)

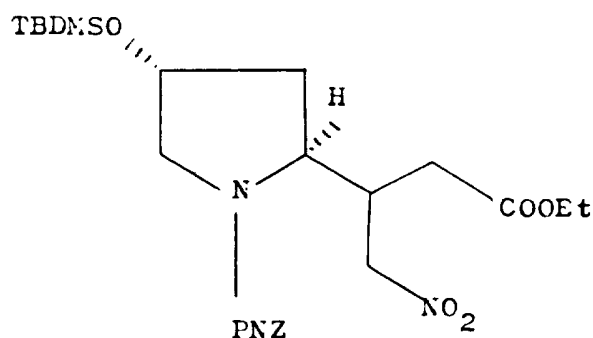


Utilizando 348 mg (0,86 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 298 mg (rendimento 95,5 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 8

(2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-
-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina,
diastereoisômeros A e B

1)

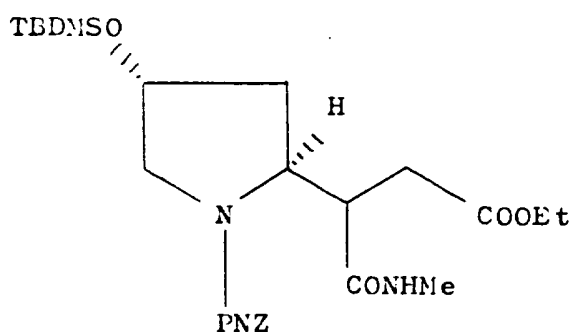


Utilizando 3,8 g (7,95 mmoles) do éster etílico do ácido 3-[(2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidin-2-il]acrílico, o composto do Exemplo de Referência 1-6 do pedido de patente de invenção Japonesa Nº 342.948/1989, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-5, obtendo-se 4,0 g (rendimento 93,3 %) do éster etílico do ácido 3-[(2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidin-2-il]-4-nitrobutírico.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3Hs), 0,06(3H, s), 0,82(9H, s), 1,26
(3H, m), 1,80(1H, m), 2,03(1H, m), 2,22-
-2,54(3H, m), 3,27(2H, m), 4,15(3H, m),
4,32-4,70(2H, m), 5,24(2H, largo, s),
7,54(2H, m), 8,25(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

2)



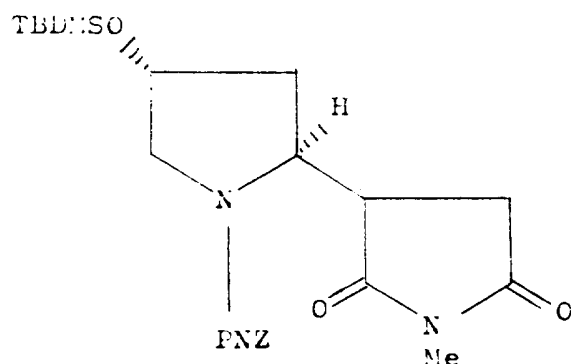
à temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2,56 g (37,1 mmoles) de nitrito de sódio a uma solução de 4,0 g (7,42 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 40 ml de sulfóxido de dimetilo. Adicionaram-se depois, gota a gota, 1,74 ml (14,9 mmoles) de nitrito de butilo e agitou-se a mistura durante toda a noite à mesma temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, três vezes, com água e uma vez com uma solução aquosa satu-

rada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 50 ml de tetra-hidrofurano. Gota a gota adicionaram-se, sob atmosfera de azoto e á temperatura de -20°C , 0,97 ml (6,95 mmoles) de trietilamina e 0,90 ml (6,94 mmoles) de cloroformato de isobutilo e agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente. Adicionou-se depois 1 ml de metilamina a 40 %. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos mediante arrefecimento com gelo e extraiu-se depois com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 1,8 g (rendimento 45,6 %) de (2S, 4R)-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-etoxicarbonil-1-metilcarbamoiletil)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3H, s), 0,05(3H, s), 0,83(9H, s),
1,24(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3,34(1H, m), 3,56(1H, m),
4,12(2H, m), 4,32(1H, m), 5,28(2H, m),
7,52(2H, m), 8,25(2H, m)

3)



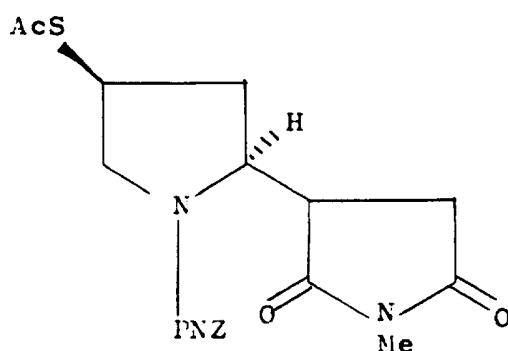
À temperatura ambiente adicionaram-se, gota a gota 3,7 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio a uma outra de 1,8 g (3,35 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 30 ml de etanol e agitou-se a mistura durante toda a noite à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 3,7 ml de ácido clorídrico 1N e concentrou-se a mistura resultante sob pressão reduzida. Extrauiu-se o resíduo com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 15 ml de anidrido acético e adicionaram-se 1,38 g (16,8 mmoles) de acetato de sódio. Agitou-se a mistura durante 90 minutos à temperatura de 100°C. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extrauiu-se depois com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto

de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando como gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (3:1), obtendo-se 1,28 g (rendimento 77,8 %) de (2S, 4R)-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3H, s), 0,06(3H, s), 0,84(9H, s), 1,71
(1H, m), 2,96(3H, s), 3,16-3,87(3H, m),
4,37(1H, m), 4,54(1H, m), 5,22(2H, m),
7,50(2H, m), 8,20(2H, m)

4)



Utilizando 1,28 g (2,61 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizaram-se as técnicas

descritas nos Exemplos de Referência 7-3 e 7-4, obtendo-se 406 mg (rendimento 35,8 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina, diastereoisómero A e 170 mg (rendimento 15 %) do diastereoisómero B, respectivamente.

Diastereoisómero A

RMN(CDCl₃) δ :

1,60(1H, m), 2,34(3H, s), 2,97(3H, s),
3,60-3,98(2H, m), 4,22(1H, m), 4,47(1H, m),
5,24(2H, largo, s), 7,56(2H, d, J=8Hz),
8,24(2H, d, J=8Hz)

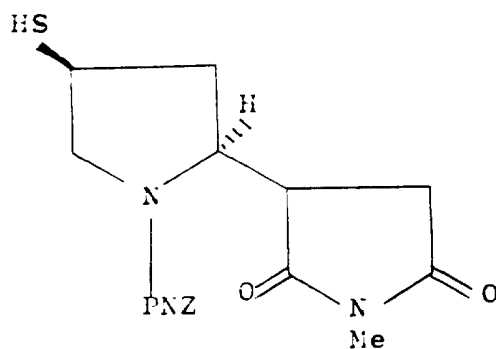
Diastereoisómero B

I.V. (KBr) cm⁻¹: 1700, 1520, 1440, 1350

RMN (CDCl₃) δ :

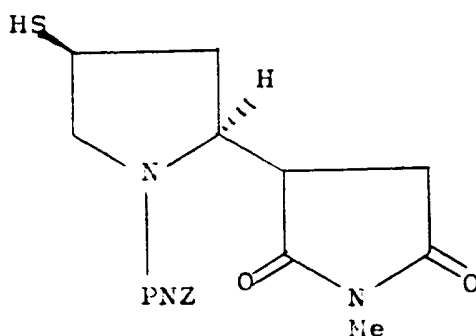
1,72(1H, m), 2,36(3H, s), 2,97(3H, largo,
s), 3,25(2H, m), 3,88(1H, m), 4,18(1H, m),
4,42(1H, m), 5,07-5,30(2H, m), 7,51(2H, d,
J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

5)



Utilizando 406 mg (0,93 mmole) do diastereoisômero A obtido na reacção anterior realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 330 mg (rendimento 90 %) do diastereoisômero A do composto identificado antes.

6)



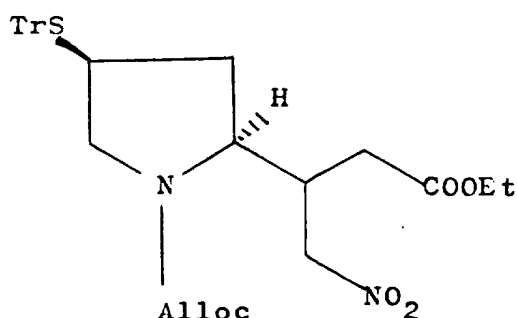
Utilizando 170 mg (0,39 mmole) do dias

tereoisômero B obtido no Exemplo de Referência 8-4 realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9 obtendo-se 145 mg (rendimento 94,6 %) do diastereoisômero B do composto identificado antes.

Exemplo de Referência 9

(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)-4-
-mercaptopirrolidina

1)

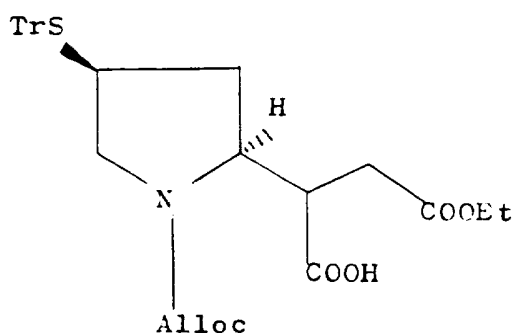


Utilizando 5,23 g (9,9 mmoles) de éster etílico do ácido 3-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-4-tritil-tiopirrolidin-2-il]acrílico que se obteve realizando uma técnica similar à descrita no Exemplo de Referência 1-4 realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-5, obtendo-se 4,74 g (rendimento 81,2 %) do éster etílico do ácido 3[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-4-tritil-tiopirrolidin-2-il]-4-nitrobutírico.

RMN (CDCl_3) δ :

1,24(3H, t, $J=8\text{Hz}$), 3,92(1H, m), 4,12
(2H, q, $J=8\text{Hz}$), 4,47(3H, m), 5,26(2H,
m), 5,86(1H, m), 7,16-7,74(15H, m)

2)



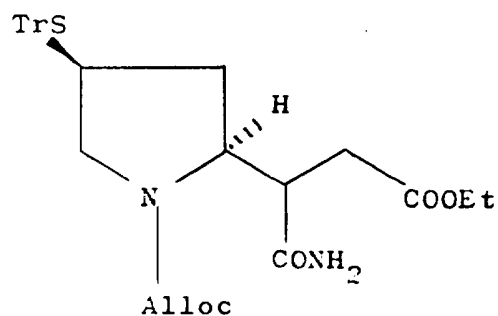
À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se 2,76 g (40 mmoles) de nitrito de sódio a uma solução de 4,7 g (8,0 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 35 ml de sulfóxido de dimetilo. Adicionaram-se depois, gota a gota, 1,87 ml (16 mmoles) de nitrito de butilo e agitou-se a mistura durante toda a noite à mesma temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, três vezes, com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando

gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 1 % /clorofórmio. Obtiveram-se 1,9 g (rendimento 41,5 %) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-carboxi-2-etoxycarboniletil)-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,23(3H, m), 3,90-4,24(3H, m), 4,48(2H, m),
5,18-5,32(2H, m), 5,86(1H, m), 7,16-
-7,60(15H, m).

3)



À temperatura de -20°C e sob atmosfera de azoto adicionaram-se, gota a gota, 0,56 (4,0 mmoles) de trietilamina e 0,52 ml (4,0 mmoles) de cloroformato de isobutilo a uma solução de 1,9 g (3,3 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 30 ml de tetrahydrofurano e

Agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Adicionou-se depois 0,7 ml (10,5 mmoles) de uma solução aquosa concentrada de amoníaco e agitou-se a mistura durante mais 30 minutos mediante arrefecimento com gelo. Extraíu-se a mistura reaccional com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (5:1). Obtiveram-se 744 mg (rendimento 39,2 %) de um composto polar e 711 mg (rendimento 37,5 %) de um composto menos polar de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-carbamoil-2-etoxicarboniletil)-4-tritil-tiopirrolidina.

Composto polar

RMN(CDCl₃) δ :

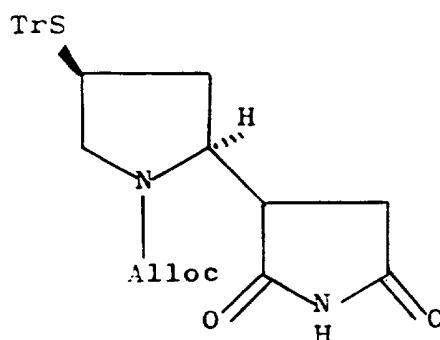
1,23(3H, t, J=7Hz), 1,98(2H, m), 3,85
(1H, m), 4,15(2H, q, J=7Hz), 4,50(2H, m),
5,24(2H, m), 5,85(1H, m), 7,15-7,60(15H, m)

Composto menos polar

RMN (CDCl_3) δ :

1,23(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,95(2H, m), 2,26
(1H, m), 3,76(1H, m), 4,12(2H, q, $J=$
 $=7\text{Hz}$), 4,50(2H, m), 5,24(2H, m), 5,84
(1H, m), 7,14-7,57(15H, m)

4)



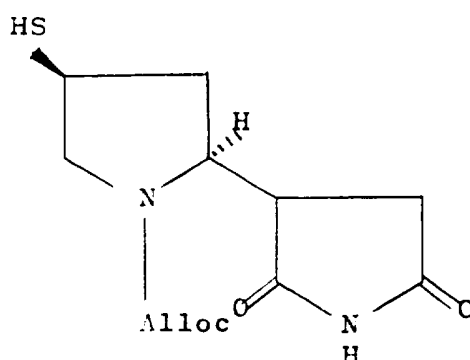
Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 57 mg (1,43 mmoles) de hidreto de sódio a uma solução de 744 mg (1,3 mmoles) do composto polar obtido na reacção anterior em 37 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 15 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 1 ml de água e depois 1,43 ml de ácido clorídrico 1N e extraiu-se essa mesma mistura com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com

água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se depois sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (3:1). Obtiveram-se 630 mg (rendimento 92,1%) de (2S,4S)-N-aliloxi-carbonil-2-(2,5-dioxo-pirrolidin-3-il)-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,40(1H, m), 2,14(1H, m), 2,15-2,95(4H, m),
3,88(1H, m), 4,10(1H, m), 4,47(2H, m),
5,13-5,36(2H, m), 5,84(1H, m), 7,10-7,60
(15H, m)

5)



Utilizando 630 mg (1,2 mmoles) do com

posto obtido na reacção anterior realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-2, obtendo-se 219 mg (rendimento 64,4 %) do composto identificado antes.

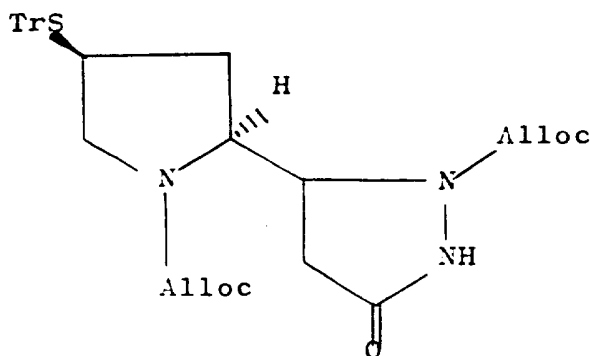
RMN (CDCl_3 - CD_3OD) δ :

2,38-2,78(4H, m), 2,95-3,26(2H, m), 3,80-4,22(1H, m), 4,34(1H, m), 4,56(2H, m), 5,16-5,38(2H, m), 5,90(1H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 10

(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-4-mercapto-2-(1-aliloxicarbonil-3-pirazolidin-5-il)pirrolidina

1)



Mediante arrefecimento com gelo adicionou-se, gota a gota, 0,61 ml (12,6 mmoles) de monohidrato de hidrazina a uma solução de 1,53 (2,9 mmoles) de éster etí-

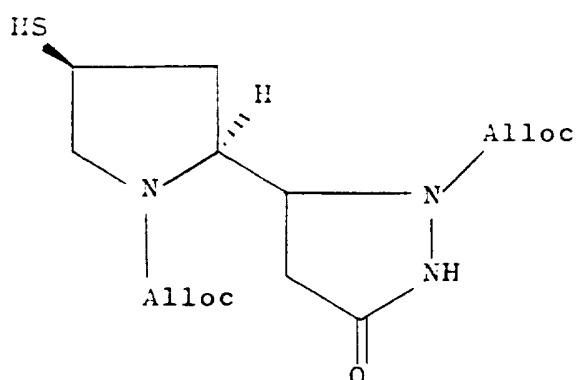
lico do ácido 3-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-4-tritil-tiopirrolidin-2-il]acrílico em 7,5 ml de etanol e agitou-se a mistura durante 90 minutos à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 2 %/clorofórmio. Obtiveram-se 830 mg (rendimento 51,1 %) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(3-pirazolidinon-5-il)-4-tritil-tiopirrolidina. Dissolveu-se este composto imediatamente em 10 ml de cloreto de metileno. Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se depois, gota a gota, 0,24 ml (1,7 mmoles) de trietilamina e 0,18 ml (1,7 mmoles) de cloroformato de alilo e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 1 % /clorofórmio. Obtiveram-se 592 mg (rendimento 62 %) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-3-pirazolidinon-5-il)-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,46-1,88(2H, m), 1,94-2,24(2H, m), 2,56-3,00

(4H, m), 3,70(1H, m), 4,34-4,50(4H, m), 5,12-
-5,40(4H, m), 5,75-6,00(2H, m),
7,15-8,60(15H, m).

2)



Utilizando 529 mg (0,92 mmole) do
composto obtido na reacção anterior realizou-se a técnica
descrita no Exemplo de Referência 22-2 obtendo-se 324 mg
(rendimento 87,8 %) de (2S,4S)-N-allyloxycarbonyl-4-mercap-
pto-2-(1-allyloxycarbonyl-3-pirazolidin-5-yl)pyrrolidina.

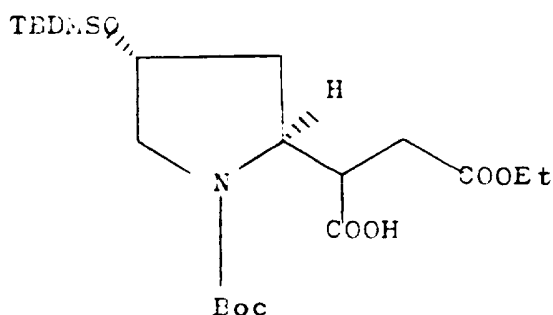
RMN(CDCl₃) δ:

1,60-1,95(2H, m), 2,30(1H, dd, J=17,3Hz),
2,56(1H, m), 2,88-3,30(3H, m), 3,88-4,24
(2H, m), 4,52-4,98(4H, m), 5,00-5,45(4H, m),
5,82-6,08(2H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 11

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-
-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidina

1)



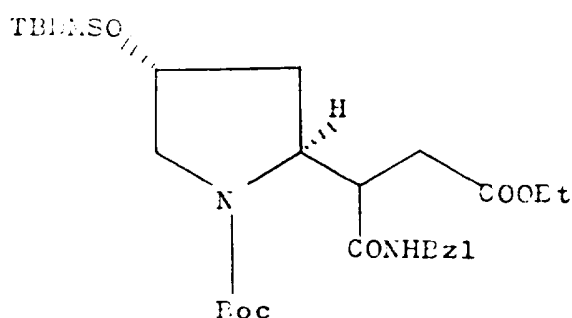
Utilizando 5,9 g (12,8 mmoles) do éster etílico do ácido 3-[(2S,4R)-N-t-butoxi-carbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-4-nitrobutírico, obtido no Exemplo de Referência 1-5, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 9-2, obtendo-se 3,57 g (rendimento 62,5 %) de (2S, 4R)-2-(2-etoxicarbonil-1-carboxietil)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,26(3H, t, J=8Hz),
 1,48(9H, s), 2,01(1H, m), 2,34(1H, m), 2,38

(1H, m), 3,25(1H, dd, J=12,4Hz), 3,38-3,90
(3H, m), 4,16(2H, q, J=8Hz), 4,25-4,55(2H, m)

2)

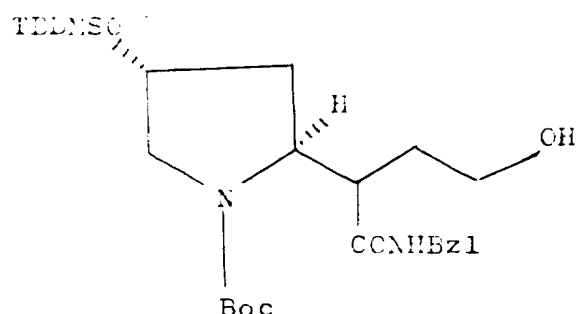


Utilizando 3,57 g (8,0 mmoles) do composto na reação anterior e 1,55 ml (14,2 mmoles) de benzilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 9-3, obtendo-se 3,7 g (rendimento 86,3 %) de (2S, 4R)-2-(1-benzil-carbamoyl-2-ethoxycarbonyl)-4-t-butildimethylsililoxi-N-t-butoxycarbonyl-pyrrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,85(9H, s), 1,24(3H, t, J=8Hz), 1,33-1,55(9H, m), 1,90(1H, m), 2,30(1H, m), 2-82(1H, m), 3,22(1H, m), 3,35-3,82(2H, m), 4,00-4,65(5H, m), 7,30(5H, m)

3)



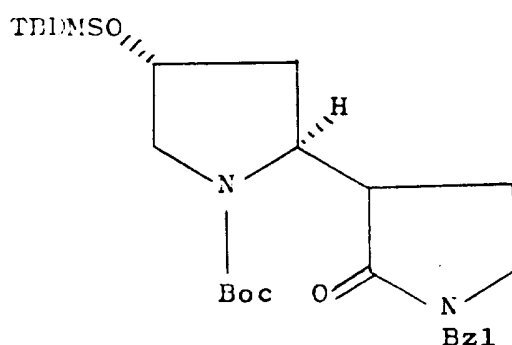
À temperatura ambiente adicionaram-se 3,9 ml de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio a uma outra de 1,89 g (3,5 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 30 ml de etanol e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Adicionaram-se à mistura reacção 3,9 ml de ácido clorídrico 1N e concentrou-se a mesma mistura sob pressão reduzida, obtendo-se 1,79 g (rendimento 100 %) de (2S, 4R)-2-(1-benzil-carbamoyl-2-carboxietil)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidina. À temperatura ambiente e sob atmosfera de azoto adicionou-se, gota a gota, 0,72 ml (7,2 mmoles) do complexo borano-sulforeto de dimetilo a uma solução deste composto em 35 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 5 ml de metanol e concentrou-se a mesma mistura sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1). Obtiveram-se 1,27 g (rendi-

mento 72,9 %) de 3-benzil-carbamoil-3-[(2S,4R)-N-t-(butoxi-carbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-1-propanol.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,24-1,60(11H, m),
1,73-2,32(2H, m), 3,32-3,73(3H, m), 4,12-4,34
(2H, m), 4,40(1H, m), 7,30(5H, m)

4)



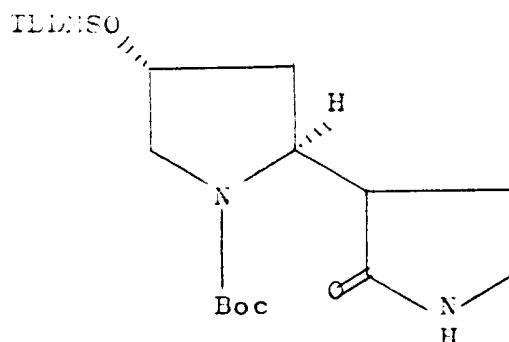
À temperatura de 0°C e sob atmosfera de azoto adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,27 g (2,6 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 17 ml de tri-amida hexametilfosfórica a uma outra solução de 640 mg (5,7 mmoles) de t-butóxido de potássio em 17 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 1 hora à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionou-se, gota a gota,

uma solução de 520 mg (2,7 mmoles) de cloreto de p-toluenosulfonilo em 3 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de 0°C e durante 2 horas à temperatura de 50°C. Arrefeceu-se a mistura reaccional com gelo e adicionaram-se 5 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Extraiu-se a mistura com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, três vezes, com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica Wako-gelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 343 mg (rendimento 39,8 %) de (2S,4R)-2-(N-benzil-2-pirrolidon-3-il)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butil-dimetilsililoxipirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ:

0,06(6H, s), 0,87(9H, s), 1,46(9H, s),
1,90-2,30(3H, m), 3,00-3,60(5H, m), 4,18-
-4,64(5H, m), 7,18-7,42(5H, m)

5)

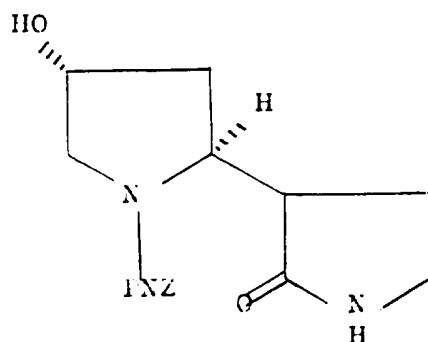


Utilizando 760 mg (1,6 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-3 obtendo-se 476 mg (rendimento 77,2 %) de (2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-t-butildimetilsililoxi-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, s), 1,82
(1H, m), 2,04(2H, m), 3,20-3,70(5H, m),
4,32(1H, m), 4,42(1H, m)

6)



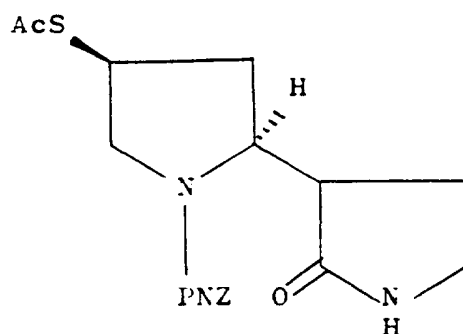
Utilizando 476 mg (1,24 mmoles) do composto utilizado na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-4, obtendo-se 342 mg (rendimento 79,1 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidina.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,70-2,28(4H, m), 3,18-3,50(3H, m), 3,52-3,88(2H, m), 4,28-4,68(2H, m), 5,22(2H, m), 7,53(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,20(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

7)



Utilizando 342 mg (0,98 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 3-5, obtendo-se 271 mg

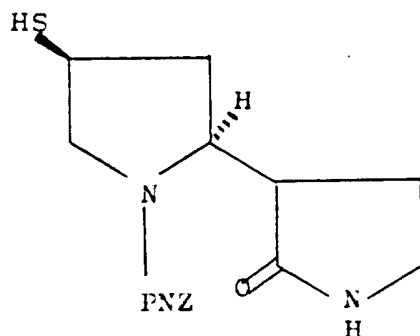
(rendimento 68,2%) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(P-nitrobenzilo-
loxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidina.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1700, 1530, 1520

RMN (CDCl_3) δ :

1,62-2,18(3H, m), 2,35(3H, s), 3,02-3,70
(5H, m), 3,83(1H, m), 4,25(1H, m), 4,44
(1H, m), 5,28(2H, largo, s), 7,56(2H, d,
 $J=8\text{Hz}$), 8,25(2H, d, $J=8\text{Hz}$)

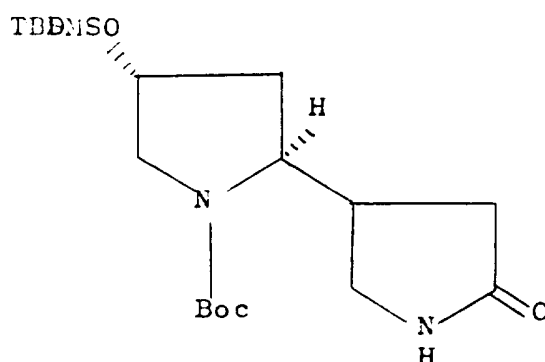
8)



Utilizando 271 mg (0,67 mmole) do
composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica
descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 220 mg
(rendimento 90,5 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 12

(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-
-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômeros A e B



A 10,82 g (22,32 mmoles) do composto do Exemplo de Referência 1-6, adicionaram-se 75 ml de n-hexano e aqueceu-se a mistura até à temperatura de 40°C, para permitir a dissolução depois do que se filtrou. Conservou-se o filtrado em repouso durante toda a noite à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado por filtração e secou-se obtendo-se 3,74 g (rendimento 34,6 %) de um composto polar (diastereoisômero A) do composto identificado antes. Concentrou-se depois o filtrado e adicionaram-se ao resíduo 70 ml de n-hexano. Repetiu-se depois a operação anterior, obtendo-se 1,87 g (rendimento 17,3 %) de um composto menos polar (diastereoisômero B) do composto identificado antes.

Diastereoisómero A (composto polar)

P.F.: 92° - 95° C

$[\alpha]_D^{20}$: $50,8^{\circ}$ (C= 1,031, metanol)

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1685, 1395, 1250, 1175

RMN (CDCl_3) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, s),
1,72-1,97(2H, m), 2,2(1H, dd, J=18,8Hz),
2,41(1H, dd, J=18,8Hz), 2,9-3,8(5H, m),
4,15(1H, largo), 4,32(1H, largo), 6,06
(1H, largo)

Diastereoisómero B (composto menos polar)

P.F.: 97° - 100° C

$[\alpha]_D^{20}$: $-53,9^{\circ}$ (C = 0,978, metanol)

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1685, 1665, 1385, 1255, 1160

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, s),
1,7-1,95(2H, m), 2,04(1H, dd, J=16,8Hz),
2,32(1H, dd, J=16,8Hz), 2,9-3,6(5H, m)

4,1(1H, largo), 4,32(1H, largo), 6,0(1H,
largo)

HPLC:

Coluna: Daicel CHIRALCEL OD

Agente de eluição: Hexano/isopropanol (9:1)

Velocidade de eluição: 0,5 ml/minuto

Temperatura: 38°C

Deteção a 210 nm

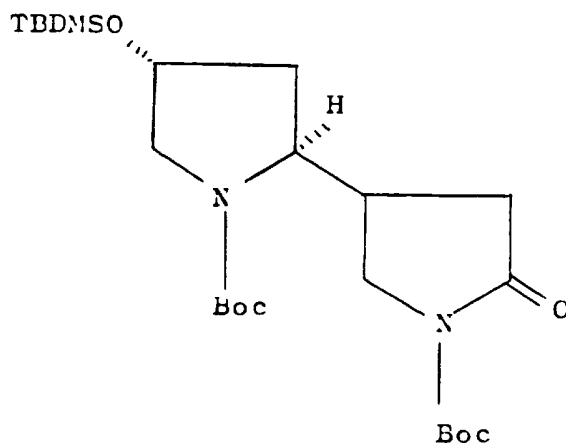
Tempo de retenção: Diastereoisómero A: 19,8 min.

Diastereoisómero B : 16,3 min.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13

(2S, 4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-
-pirrolidin-4-il]-4-mercaptop-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-
pirrolidina, diastereoisómero I

1)

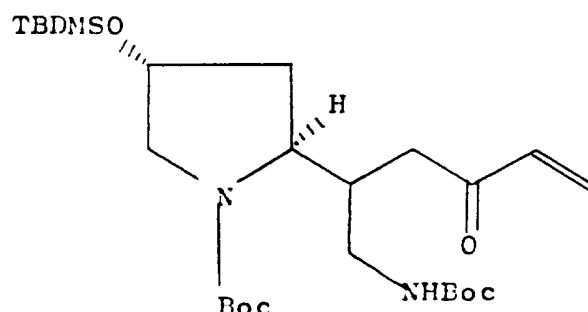


Utilizando 8,0 g (20,8 mmoles) de (2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero A (composto polar) obtido no Exemplo de Referência 12, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 6-2, obtendo-se 9,5 g (rendimento 94,2 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero A.

RMN (CDCl_3) δ :

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, s), 1,53(9H, s), 1,70(1H, m), 1,97(1H, m), 2,16-2,90(3H, m), 3,24 (1H, dd, $J=12,4\text{Hz}$), 3,36-3,70(2H, m), 3,76(1H, dd, $J=10,8\text{Hz}$), 4,12(1H, M), 4,33(1H, m)

2)



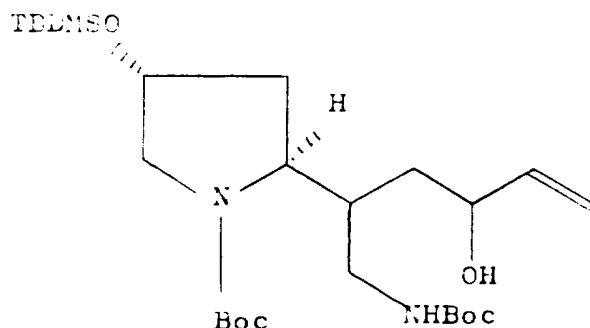
A temperatura de -40°C . e sob atmosfera

de azoto, adicionaram-se, gota a gota, 23 ml de uma solução 1M de brometo de vinilo e magnésio em tetra-hidrofurano a uma outra de 9,3 g (19,2 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 120 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 2 horas à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se, gota a gota, 10 ml de uma solução de ácido acético a 50 % /metanol e extraiu-se a mistura resultante com 200 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se se- cou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pres- são reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 4,1 g (rendimento 41,7 %) de 5-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-6-t-butoxicarbonil amino-1-hexan-3-ona, diastereoisómero A.

RMN(CDCl₃) δ:

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,42(9H, s),
1,46(9H, s), 4,04(1H, m), 4,24(1H, m), 5,80
(1H, largo, d, J=10Hz), 6,22(1H, d, J=17Hz),
6,38(1H, dd, J=17,10Hz)

3)

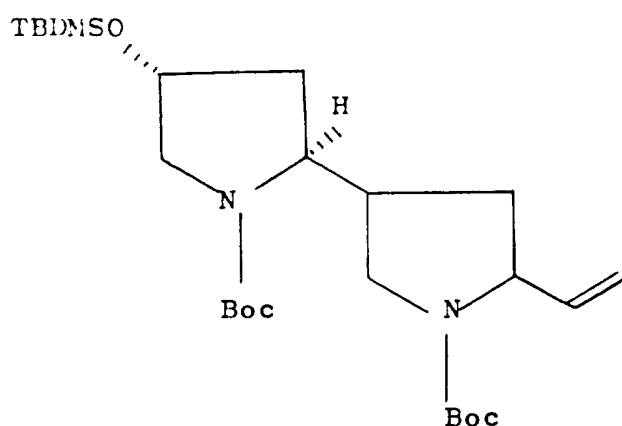


A 4,1 g (8,0 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, adicionou-se uma solução de 2,84 g (8,0 mmoles) de cloreto de cério hexa-hidratado em 30 ml de metanol. À temperatura de -15°C adicionaram-se depois 310 mg (8,2 mmoles) de hidreto de boro e sódio e agitou-se a mistura durante 15 minutos à mesma temperatura. Adicionaram-se 10 ml de água à mistura reaccional e concentrou-se a mistura resultante sob pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (8:1). Obtiveram-se 3,53 g (rendimento 85,8 %) de 5-[(2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]-6-t-butoxycarbonilamino-1-hexen-3-ol.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,43(9H, s),
1,46(9H, s), 4,30(2H, m), 5,12(1H, largo,
d, $J=10\text{Hz}$), 5,28(1H, largo, d, $J=16\text{Hz}$),
5,90(1H, m)

4)



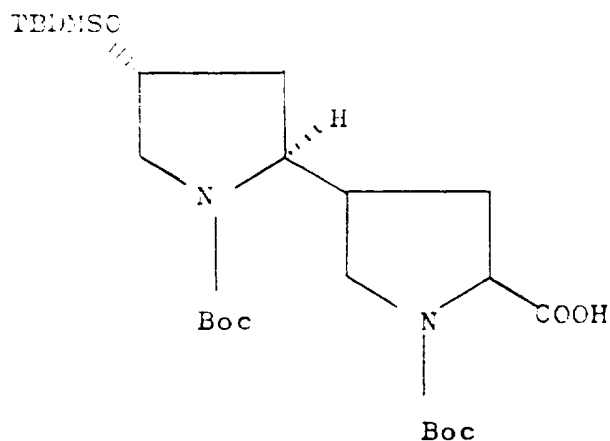
À temperatura de -10°C e sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 3,53 g (6,9 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 15 ml de tetra-hidrofurano a uma solução de 1,7 g (15,1 mmoles) de t-butóxido de potássio em 50 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura à mesma temperatura. Adicionou-se depois, gota a gota, uma solução de 1,44 g (7,5 mmoles) de cloreto de p-toluenossulfonilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à mesma temperatura. Adicionaram-se depois 10 ml de uma solução

aquosa saturada de cloreto de amônio e extraiu-se a mistura resultante com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano-acetato de acetato de etilo (10:1). Obtiveram-se 2,09 g (rendimento 61,5 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-vinil-pirrolidin-4-il)-pirolidina.

RMN(CDCl₃) :

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,42(9H, s),
1,45(9H, s), 2,98(1H, m), 3,14(1H, dd, J=12,4Hz),
3,32-3,72(2H, m), 3,92-4,20(2H, m), 4,34(1H, m),
4,96-5,20(2H, m), 5,74(1H, m)

5)



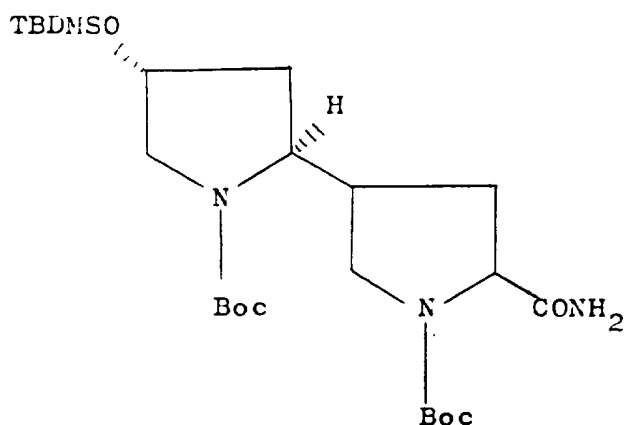
A uma solução de 2,09 g (4,2 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em uma mistura de 10 ml de tetracloreto de carbono e 10 ml de acetonitrilo, adicionaram-se 13 ml de água e 3,70 g (17,3 mmoles) de periodato de sódio e agitou-se a mistura energicamente. Adicionaram-se depois à mistura reaccional 20 mg (0,096 mmole) de hidrato de cloreto de ruténio e agitou-se a mistura energicamente durante 2 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 1 % /clorofórmio, obtendo-se 1,07 g (rendimento 50,7 %) de (2S, 4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-

-t-butoxicarbonil-2-carboxipirrolidin-4-il)-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(18H, largo, s), 3,10(1H, m), 3,24(1H, m), 3,40-3,74 (2H, m), 3,96-4,40(3H, m)

6)



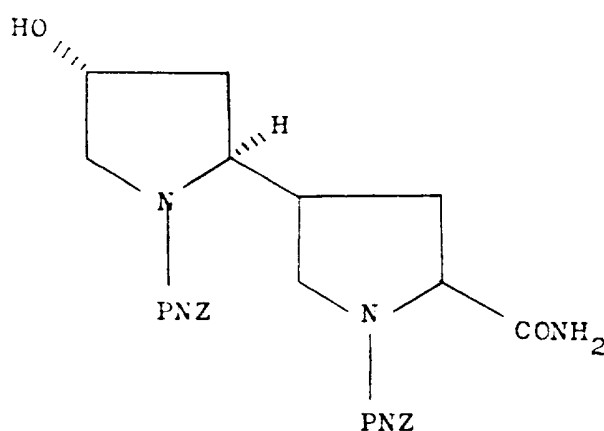
Utilizando 1,07 g (2,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 9-3, obtendo-se 867 mg (rendimento 81,2 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-carbamoil-pirrolidin-4-il)pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ:

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(18H, s),

3,06(1H, largo, t, J=12Hz), 3,23(1H, dd, J=12,4Hz), 3,36-3,82(2H, m), 3,98-4,40 (3H, m)

7)



Utilizando 861 mg (1,68 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-3, obtendo-se 621 mg (rendimento 66,4 %) de (2S,4R)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidin-4-il]-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisómero I e 216 mg (rendimento 23,1 %) do diastereoisómero II (composto menos polar).

Composto polar

RMN (CDCl_3) δ :

3,78(2H, m), 4,26(2H, m), 4,50(1H, m),

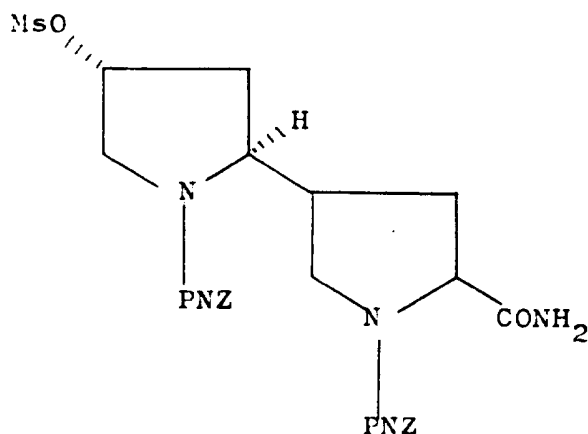
5,26(4H, largo, s), 7,54(4H, d, J=8Hz),
8,25(4H, d, J=8Hz)

Composto menos polar

RMN(CDCl₃) δ:

3,70(2H, m), 4,00-4,53(3H, m), 5,24(4H, lar-
go, s), 7,51(4H, d, J=8Hz), 8,20(4H, d,
J=8Hz)

8)

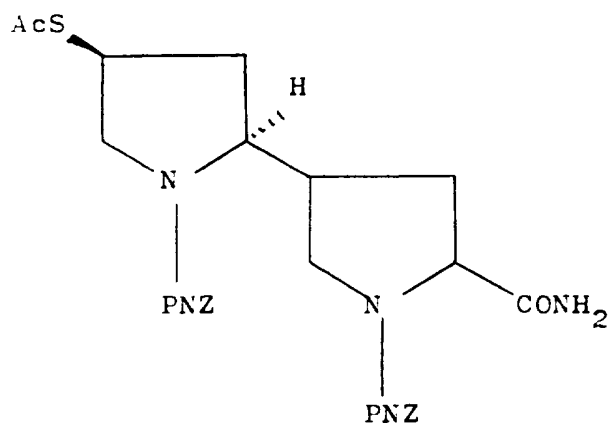


Utilizando 621 mg (1,1 mmoles) do com-
posto polar obtido na reação anterior, realizou-se a técnica
descrita no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 670 mg (ren-
dimento 94,6 %) de (2S,4R)-2-[2-carbamoyl-N-(p-nitrobenzi-
loxycarbonil)pirrolidin-4-il]-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitro-
benziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoisômero I.

RMN (DMSO-d₆) δ :

3,25(3H, s), 3,48-3,70(2H, m), 3,92-4,22
(3H, m), 5,04-5,34(5H, m), 7,64(4H, d, J=8Hz),
8,24(4H, m)

9)



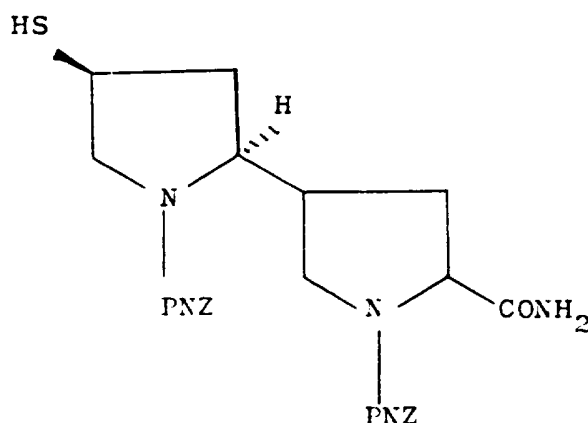
Sob atmosfera de azoto adicionaram-se 174 mg (1,16 mmoles) de iodeto de sódio e 240 mg (2,1 mmoles) de tioacetato de potássio a uma solução de 670 mg (1,06 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 10 ml de N,N-dimetilformamida e agitou-se a mistura resultante durante toda a noite a uma temperatura compreendida entre 60 e 70°C. Extraíu-se a mistura reaccional com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, três vezes com água e uma vez com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-

-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol a 1 % /clorofórmio, obtendo-se 479 mg (rendimento 73,8 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxi-carbonil)-pirrolidin-4-il]-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina, diastereoisômero I.

RMN (CDCl₃) δ:

1,74(1H, m), 2,00(1H, m), 2,35(3H, s),
2,40-2,90(3H, m), 5,24(4H, largo, s),
7,54(4H, largo, d, J=8Hz), 8,22(4H, largo,
d, J=8Hz).

10)



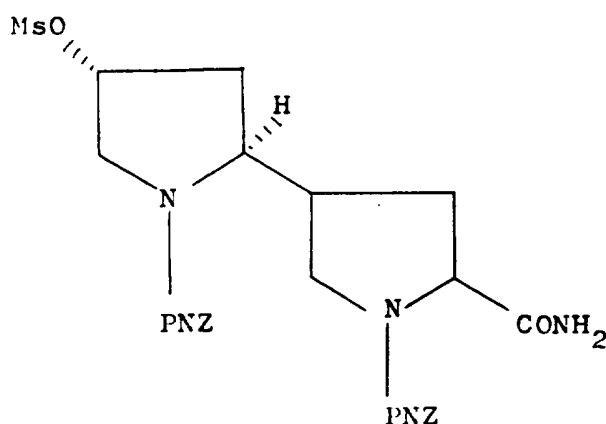
Utilizando 479 mg (0,78 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica des-

crita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 280 mg (rendimento 62,7 %) de (2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)pirrolidin-4-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilo-
carbonil)pirrolidina, diastereoisômero I.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 14

(2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)pirro-
lidin-4-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenzilo-
carbonil)-
pirrolidina, diastereoisômero II

1)



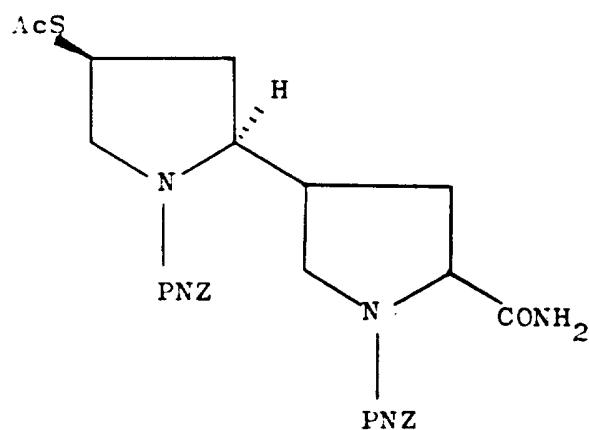
Utilizando 216 mg (0,39 mmole) de (2S, 4R)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)pirrolidin-
-4-il]-4-hidroxi-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)pirrolidin,
(o composto menos polar) obtida no Exemplo de Referência
13-7, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Re-
fêrencia 5-4, obtendo-se 221 mg (rendimento 89,7 %) de
(2S,4R)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)pirroli-

din-4-il]-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-
-pirrolidina, diastereoísómero II.

RMN (CDCl_3) δ :

3,04(3H, s), 3,58(2H, m), 4,08-4,32(2H, m),
4,42(1H, m), 5,10-5,38(5H, m), 5,50-5,68
(1H, m)

2)



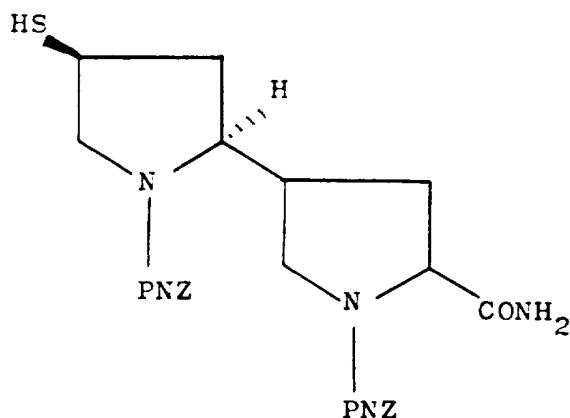
Utilizando 221 mg (0,35 mmole) do com-
posto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica des-
crita no Exemplo de Referência 13-9, obtendo-se 180 mg
(rendimento 84,0 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-[2-carbamoyl-
-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidin-4-il]-N-(p-nitroben-
ziloxycarbonil)pirrolidina, diastereoísómero II.

RMN (CDCl_3) δ :

1,66(1H, m), 1,88-2,28(2H, m), 2,36(3H, s),

2,54(1H, m), 2,82(1H, m), 3,06-3,35(2H, m),
3,63(1H, m), 3,86(1H, m), 4,08(1H, m), 4,27
(1H, m), 4,47(1H, m), 5,62(4H, m), 7,54
(4H, d, J=8Hz), 8,24(4H, d, J=8Hz)

3)



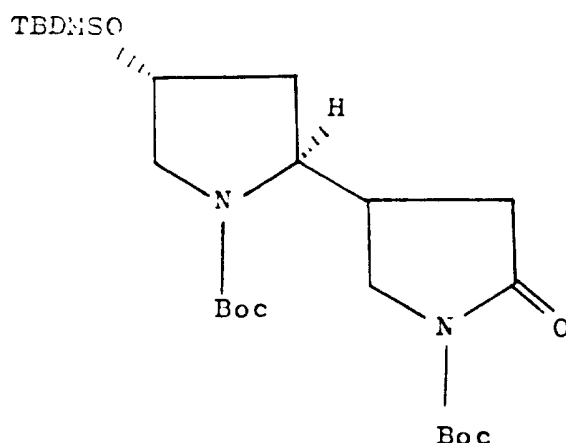
Utilizando 180 mg (0,29 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 160 mg (rendimento 95 %) de (2S,4S)-2-[2-carbamoyl-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidin-4-yl]-4-mercapto-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidina, diastereoisómero II.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 15

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-[N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidin-4-yl]pyrrolidina,

diastereoisómero A

1)



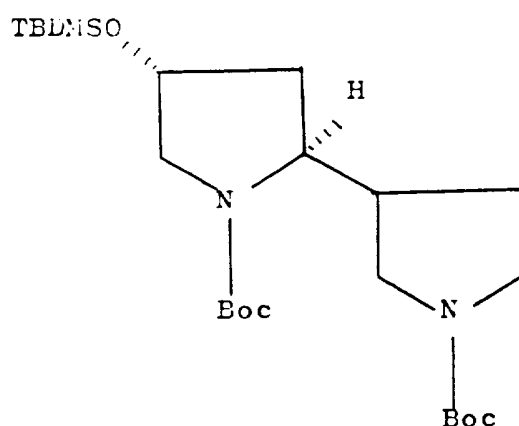
Utilizando 4,8 g (12,0 mmoles) de (2S, 4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero A obtido no Exemplo de Referência 12, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-1, obtendo-se 6,8 g de (2S, 4R)-4-t-butildimetilsililoxicarbonil-2-(N-t-butoxicarbonil)-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, bruta, diastereoisómero A.

RMN (CDCl_3) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,48(9H, s),
1,52(9H, s), 1,60(1H, m), 1,90(1H, m), 2,10-
-2,58(2H, m), (3,22(1H, M), 3,42-3,88

[3H, m), 4,08(1H, m), 4,30(1H, m)

2)



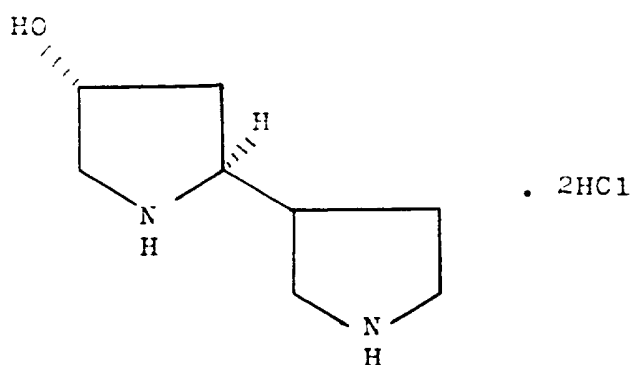
Utilizando 6,8 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-2, obtendo-se 5,7 g de (2S, 4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-N-t-butoxycarbonil-2-(N-t-butoxycarbonilpirrolidin-4-il)pirrolidina, diastereoisómero A sob a forma de uma substância oleosa de cor amarelo que se utilizou tal e qual na reacção seguinte.

RMN (CDCl_3) δ :

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,44(18H, s),
1,56-2,04(4H, m), 3,02-3,70(6H, m), 4,00

(1H, m), 4,34(1H, m)

3)



A uma solução aproximadamente 3N de ácido clorídrico em metanol, adicionaram-se 5,7 g do composto obtido na reacção anterior e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reac-cional sob pressão reduzida, obtendo-se 2,4 g de dicloridrato de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(3-pirrolidinil)pirrolidina, diastereoisómero A sob a forma de cristais.

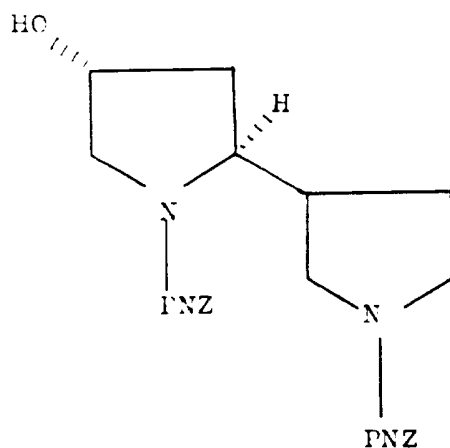
I.V. (KBr) cm^{-1} : 3300, 2900, 2700, 1430, 1410, 1060

RMN (D_2O) δ :

1,92(2H, m), 2,16-2,46(2H, m), 2,68(1H, m),
3,06(1H, dd, $J=12,10\text{Hz}$), 3,34(2H, largo,
d, $J=12\text{Hz}$), 3,42-3,66(3H, m), 3,82(1H, m),

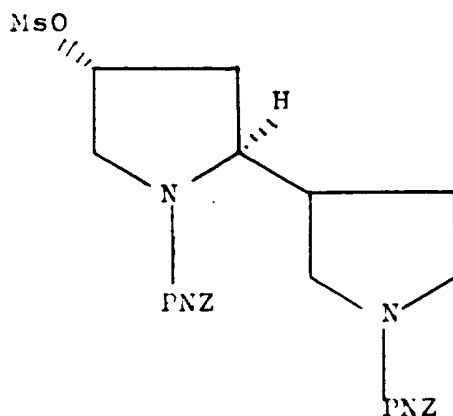
4,67 (1H, m)

4)



Utilizando 1,1 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-3, obtendo-se 2,2 g (rendimento 88 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidin-4-il]-pirrolidina, diastereo-isómero A, sob a forma de uma substância oleosa.

5)

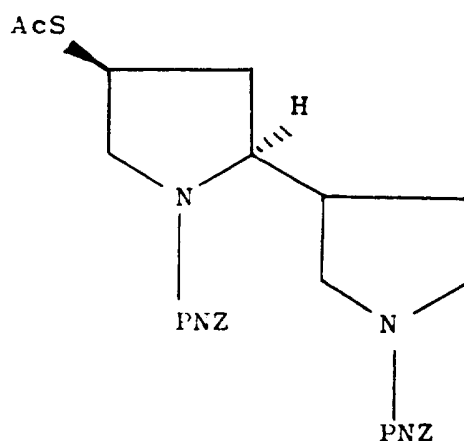


Utilizando 2,2 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 2,6 g de (2S, 4R)-4-metanosulfoniloxi-N-(p-nitrobenzilo-xicarbonil)pirrolidin-4-il]pirrolidina, diastereoisómero A, sob a forma de uma substância espumosa.

RMN (CDCl_3) δ :

2,02(2H, m), 2,50(2H, m), 3,04(3H, s),
3,14-3,82(6H, m), 4,20(2H, m), 5,24
(4H, largo, s), 7,53(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(4H,
d, $J=8\text{Hz}$)

6)



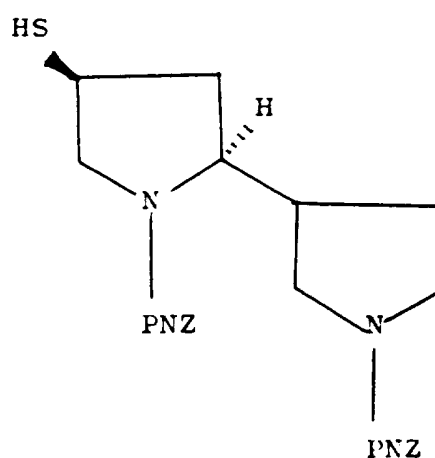
Utilizando 2,6 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5, obtendo-se 1,7 g (rendimento obtido na

primeira fase 73 %) de (2S, 4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenzilo-
loxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il]-
-pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

1,54-2,10(4H, m), 2,36(3H, s), 2,40-2,82
(2H, m), 3,02-3,70(6H, m), 3,88(1H, m),
4,00-4,32(2H, m), 5,24(4H, largo, s),
7,52(4H, d, J =(Hz), 8,24(4H, d, J =8Hz)

7)

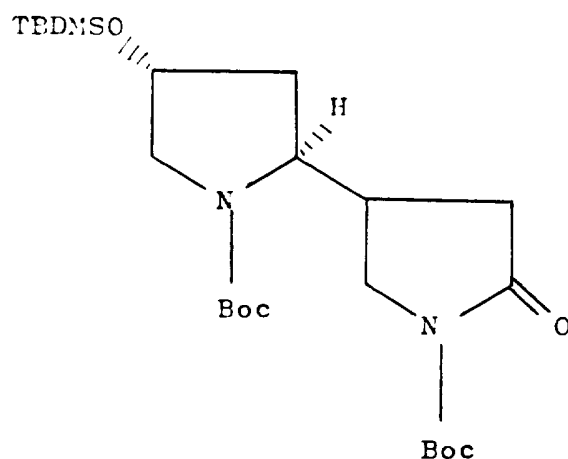


Utilizando 1,7 g do composto obtido
na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exem
plo de Referência 1-9, obtendo-se 1,59 g do composto iden-
tificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 16

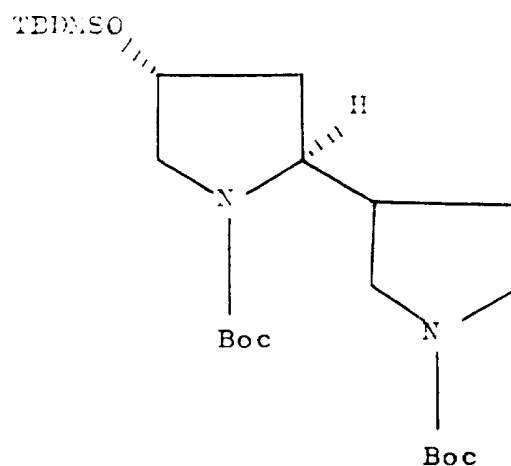
(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il]pirrolidina, diastereoisômero B

1)



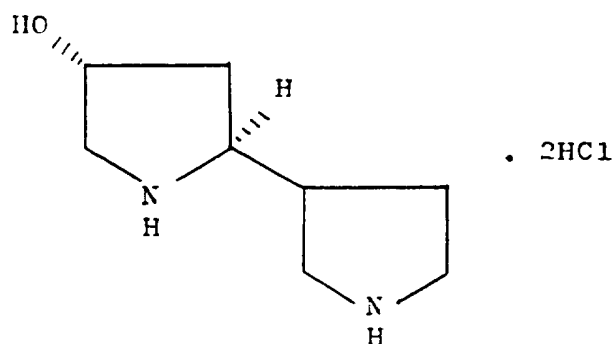
Utilizando 5,1 g (13,3 mmoles) de (2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero B obtida no Exemplo de Referência 12, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-1, obtendo-se 7,5 g de (2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxicarbonil-2-(N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina bruta, diastereoisômero B.

2)



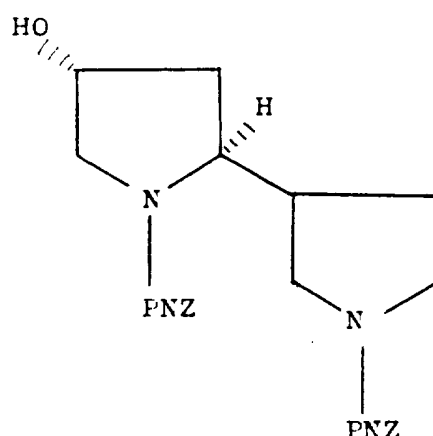
Utilizando 7,5 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-2, obtendo-se 6,9 g de (2S,4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(N-t-butiloxycarbonil-pirrolidin-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B, sob a forma de uma substância oleosa de cor amarela que se utilizou tal e qual na reacção seguinte.

3)



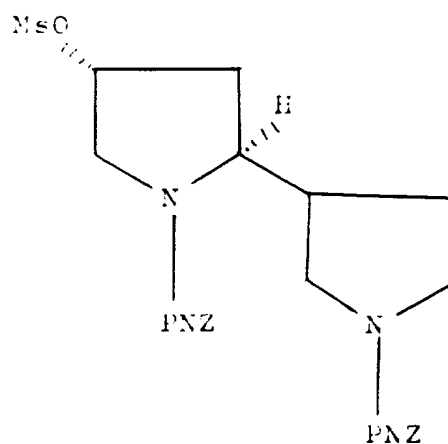
A 6,9 g do composto obtido na reacção anterior adicionou-se uma solução aproximadamente 3N de ácido clorídrico em metanol e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida até à obtenção de 3,0 g de dicloridrato de (2S, 4R)-4-hidroxi-2-(3-pirrolidinil)pirrolidina, diastereoisómero B, sob a forma de cristais.

4)



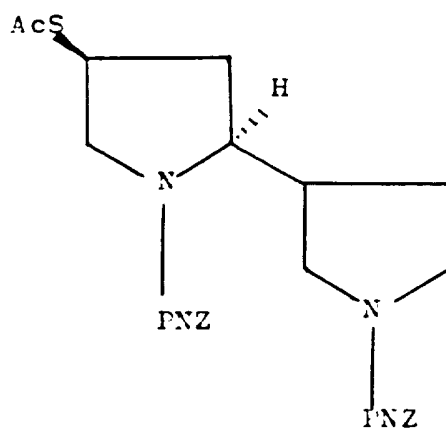
Utilizando 3,0 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-3, obtendo-se 6,8 g (rendimento 99 %) de (2S, 4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidin-4-il]pirrolidina, diastereoisómero B, sob a forma de uma substância oleosa.

5)



Utilizando 6,8 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 7,8 g de (2S,4R)-4-metanosulfoniloxi-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-[N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pirrolidin-4-il]pirrolidina, diastereoisómero B, sob a forma de uma espuma.

6)



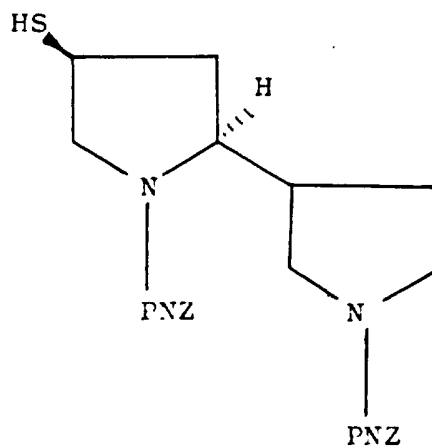
Utilizando 3,6 g (5,8 mmoles) do com-

posto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5, obtendo-se 1,3 g (rendimento 39 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidin-4-il]-pirrolidina, diastereoisómero B.

RMN (CDCl_3) δ :

1,54-2,10(4H, m), 2,36(3H, s), 2,40-2,82
(2H, m), 3,02-3,70(6H, m), 3,88(1H, m),
4,00-4,32(2H, m), 5,24(4H, largo, s),
7,52(4H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,24(4H, d, $J=8\text{Hz}$)

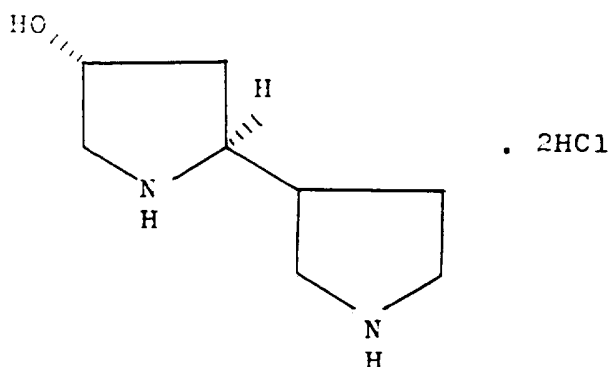
7)



Utilizando 1,7 g do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 1,6 do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 17

Dicloridrato de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(3-pirrolidinil)pirrolidina



Utilizando 308 g (0,654 mole) de (2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonilpirrolidin-3-il)-pirrolidina (composto do Exemplo de Referência 5-2) realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 15-3, obtendo-se 133 g (rendimento 88 %) do composto identificado antes.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3390, 3000-2400, 1600, 1420,
1270, 1065, 980

RMN (D_2O) δ :

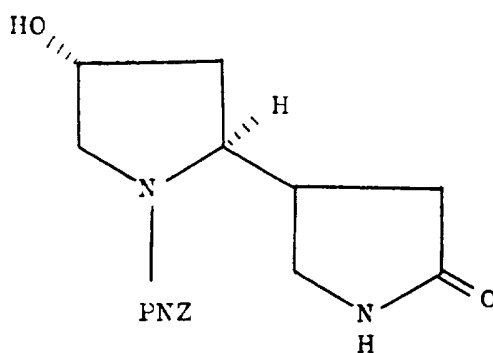
1,76-2,18(2H, m), 2,20-2,48(2H, m), 2,58-2,98
(2H, m), 3,10-3,28(1H, m), 3,30-3,50(2H, m),

3,50-3,82(3H, m), 3,82-4,04(1H, m),
4,70(1H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 18

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2-pirrolidina, diastereoisómero A

1)



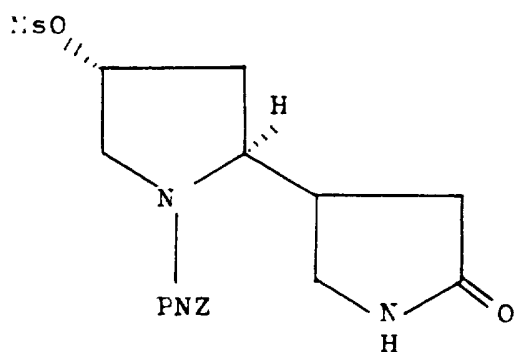
Utilizando 61,38 g (160 mmoles) de (2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero A (composto do Exemplo de Referência 12) realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-7, obtendo-se 41,68 g (rendimento 74,6 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)-pirrolidina, diastereoisómero A.

I.V. (KBr)cm⁻¹ : 1695, 1605, 1520, 1430, 1345, 1110

RMN (CDCl_3) δ :

1,6-2,0(2H, m), 2,0-2,54(2H, m), 3,0-3,56
(4H, m), 3,8(1H, m), 4,26(1H, m), 4,5(1H, m),
5,25(2H, s), 5,83(1H, largo), 7,54(2H, d,
 $J=9\text{Hz}$), 8,22(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

2)



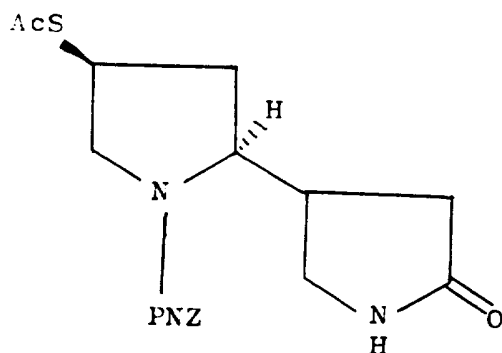
Utilizando 41,6 g (120 mmoles) do composto obtido na reação anterior, realizou-se a técnica no Exemplo de Referência 5-4 obtendo-se 47,28 g (rendimento 92,3 %) de (2S, 4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenzyl)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero A.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1710, 1695, 1605, 1525, 1345,
1170

RMN(CDCl₃) δ :

1,5-2,1(4H, m), 2,4-2,8(2H, m), 3,04(3H, s),
3,1-3,64(3H, m), 4,0-4,5(2H, m), 5,2(2H, s),
6,32(1H, largo), 7,52(2H, d, J=9Hz), 8,22
(2H, d, J=9Hz)

3)



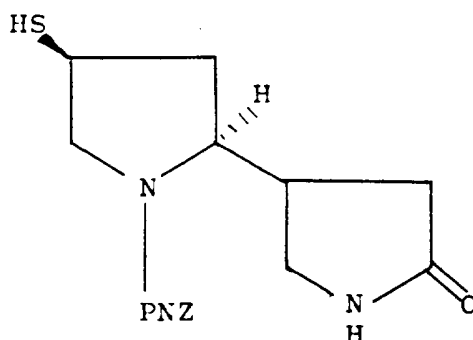
Utilizando 13 g (30 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5, obtendo-se 4,61 g (rendimento 37,7 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxi-carbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero A.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1705, 1695, 1515, 1405, 1345,
1110

RMN (CDCl_3) δ :

1,68(2H, m), 2,04-2,64(4H, m), 2,35(3H, s),
3,18(2H, m), 3,42(1H, m), 3,84(1H, m),
4,04-4,34(2H, m), 5,23(2H, s), 5,97(1H, largo),
7,53(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,25(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

4)



Utilizando 4,61 g (11 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-6, obtendo-se 3,92 g (rendimento 97,5 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1695, 1525, 1400, 1345, 1110

RMN(CDCl_3) δ :

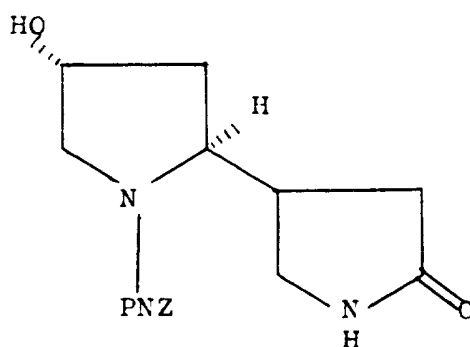
1,42-1,8(2H, m), 1,73(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2,04-
-2,6(3H, m), 2,98-3,48(5H, m), 4,10(2H, m),

5,24(2H, s), 6,0(1H, largo), 7,52(2H, d,
J=9Hz), 8,24(2H, d, J=9Hz)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 19

(2S, 4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-
(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B

1)



Em 600 ml de metanol dissolveram-se 62,48 g (163 mmoles) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B (composto do Exemplo de Referência 12) e arrefeceu-se a solução até a temperatura de 0°C. Adicionaram-se depois 230 ml (570 mmoles) de uma solução de ácido clorídrico 2,5 N em metanol e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado por filtração e secou-se, obtendo-se 30,01 g

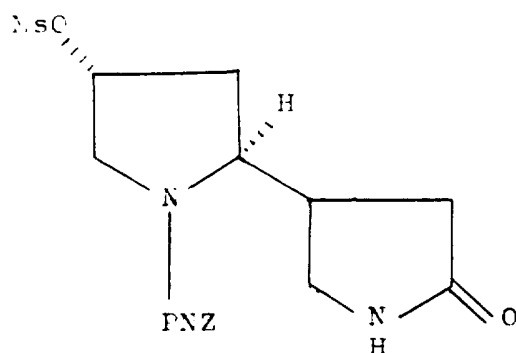
(rendimento 89,1 %) de cloridrato de (2S, 4R)-4-hidroxi-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina sob a forma de um pó branco. Dissolveram-se 10,53 g (50 mmoles) do pó branco resultante em uma mistura de dissolventes de 50 ml de dioxano e 50 ml de água e ajustou-se o pH até 8 com trietilamina. Adicionaram-se depois 17,55 (55 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarbonil-tio)pirimidina e fez-se reagir a mistura durante 6 horas mantendo o pH a 8. Concentrou-se a mistura reaccional e adicionaram-se 100 ml de tetra-hidrofurano. Separaram-se os compostos insolúveis por filtração e concentrou-se o filtrado. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando WakogelTM C-300 e como agente de eluição clorofórmio/metanol (40:1). Obtiveram-se 17,48 (rendimento 98,2 %) de (2S, 4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B.

I.V. (KBr)cm⁻¹ : 1690, 1680, 1525, 1345, 1110, 1095

RMN (CDCl₃)δ:

1,5-1,96(2H, m), 1,98-2,46(2H, m) 3,0-3,56
(4H, m), 3,7-3,9(1H, m), 4,25(1H, m), 4,5
(1H, largo), 5,26(2H, s), 6,02(1H, largo),
7,54(2H, d, J=9Hz), 8,25(2H, d, J=9Hz)

2)



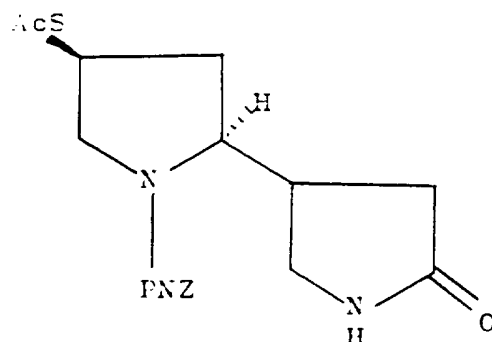
Utilizando 17,46 g (50 mmoles) do composto obtido na reação anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 17,46 g (rendimento 81,8 %) de (2S, 4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1705, 1690, 1520, 1345, 1170, 905

RMN(CDCl_3) δ :

1,74(2H, largo), 1,9-2,6(4H, m), 3,04(3H, s),
3,2-3,64(3H, m), 4,1-4,36(2H, m), 5,28(2H, s),
5,92(1H, largo), 7,54(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,24
(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

3)



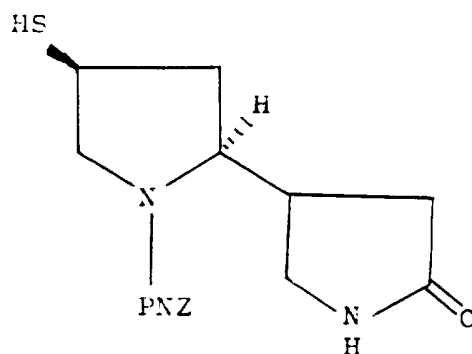
Utilizando 17,4 g (41 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5, obtendo-se 14,29 g (rendimento 85,6 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisómero B.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1705, 1695, 1520, 1400, 1345,
1110

RMN (CDCl_3) δ :

1,74(2H, m), 2,0-2,60(4H, m), 2,34(3H, s),
3,0-3,5(3H, m), 3,84(1H, m), 4,0-4,3(2H, m),
5,22(2H, s), 6,02(1H, largo), 7,52(2H, d, J=
=9Hz)

4)



Utilizando 7 g (17 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-6 (obtendo-se 5,94 g (rendimento 95,6 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 1695, 1520, 1400, 1345, 1105

RMN (CDCl_3) δ :

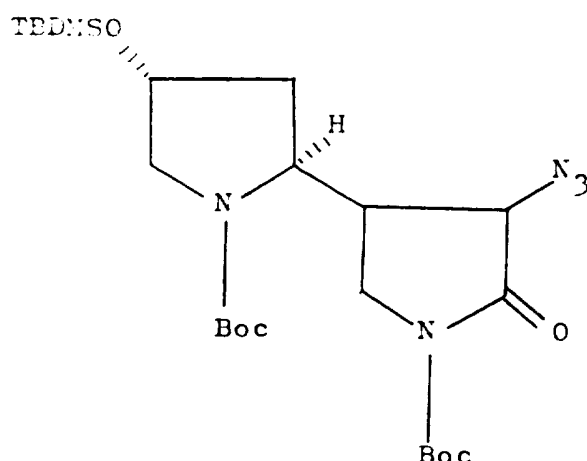
1,5-1,88(2H, m), 1,75(1H, d, $J=8\text{Hz}$),
2,12(1H, dd, $J=18,8\text{Hz}$), 2,37(1H, dd, $J=18,8\text{Hz}$),
2,44(1H, M), 3,0-3,56(5H, m), 4,0-4,22
(2H, m), 5,22(2H, s), 6,14(1H, largo), 7,52
(2H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,23(2H, d, $J=9\text{Hz}$)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 20

(2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[3-[(p-

-nitrobenziloxicarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]-
-pirrolidina

1)



à temperatura de -78°C e sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, gota a gota, 2,5 ml (4 mmoles) de uma solução 1,6 M de n-butil-lítio a uma outra de 0,64ml (4,6 mmoles) de diisopropilamina em 40 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura reaccional durante 45 minutos. À solução resultante adicionou-se, gota a gota, uma outra de 986 mg (2 mmoles) de (2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butil-dimetilsililoxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, composto do Exemplo de Referência 5-1, em 10 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 2 horas à mesma temperatura. Adicionaram-se depois 945 mg (4,8 mmoles) de azida de p-toluenossulfonilo e agitou-se a mistura durante mais 1 hora. À mistura reaccional resultante

adicionaram-se depois 1,29 ml (10 mmoles) de cloreto de trimetilsililo e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Ao resíduo adicionou-se uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraiu-se depois a mistura com 50 ml de cloreto de metileno. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição clorofórmio. Obtiveram-se 720 mg (rendimento 68,5 %) de (2S, 4R)-2-(3-azido-N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)-N-t-butoxicarbonil-4-(t-butildimetilsililoxi)pirrolidina.

I.V.(KBr)cm⁻¹: 2110, 1790, 1760, 1695, 1315,

1155

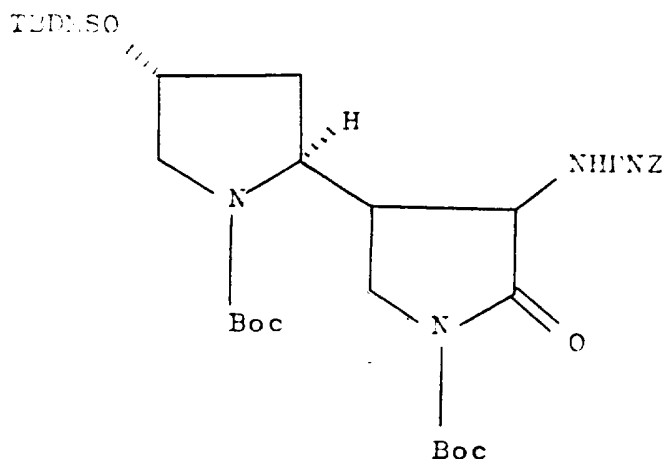
RMN(CDCl₃) δ:

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,48(9H, s),

1,6-2,2(2H, m), 3,1-3,85(5H, m), 4,10

(1H, largo), 4,26(1H, largo), 4,5(1H, largo)

2)



Em 50 ml de metanol dissolveram-se 720 mg (1,37 mmoles) do composto obtido na reacção anterior e adicionaram-se 200 mg de paládio a 10 % sobre carvão como catalisador. Agitou-se a mistura energicamente sob atmosfera de hidrogénio durante 2 horas. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado obtido. Obtiveram-se 730 mg de um óleo bruto que se dissolveu em uma mistura de 20 ml de dioxano e 20 ml de água. Ajustou-se o pH até 8 com trietilamina e adicionaram-se depois 504 mg (1,6 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarbonil-tio)-pirimidina. Agitou-se esta solução durante 6 horas mantendo o pH no valor de 8. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se o extracto, sequencialmente, com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em colu

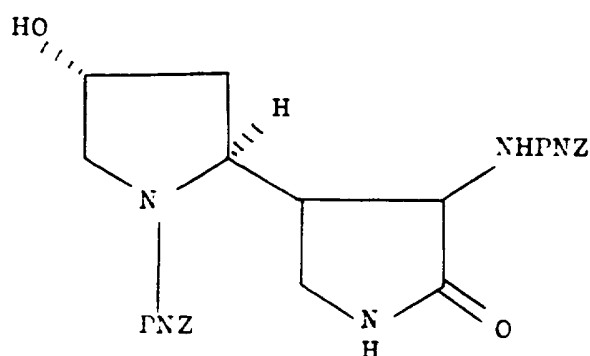
na utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição clorofórmio/metanol (100:1). Obtiveram-se 840 mg (rendimento 90,6 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-[N-t-butoxicarbonil-3-[(p-nitrobenziloxicarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]pirrolidina.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 1795, 1695, 1525, 1350, 1255, 1155

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,48(9H, s),
1,54(9H, s), 1,72-2,1(2H, m), 3,08-3,78
(5H, m), 4,1-4,3(3H, m), 5,2(2H, largo),
7,5(2H, d, J=9Hz), 8,24(2H, d, J=9Hz)

3)



Em 20 ml de cloreto de metileno anidro dissolveram-se 840 mg (1,2 mmoles) do composto obtido na reação anterior e arrefeceu-se a solução até à temperatura de

0°C. Adicionaram-se depois 1 ml (13 mmoles) de ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional e eliminou-se o ácido trifluoroacético. Dissolveu-se depois o resíduo em 30 ml de metanol e adicionou-se 0,63 ml (1,6 mmoles) de uma solução 2,5 N de ácido clorídrico em metanol e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional. Dissolveu-se depois o resíduo obtido em uma mistura de 20 ml de dioxano e 20 ml de água. Ajustou-se o pH até 8 com trietilamina, adicionaram-se 850 mg (2,6 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenzilo_xicarbonil-tio)pirimidina e agitou-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional e extraiu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição clorofórmio/metanol (50:1). Obtiveram-se 450 mg (rendimento 69 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenzilo_xicarbonil)-2-[3-[(p-nitrobenzilo_xicarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]pirrolidina.

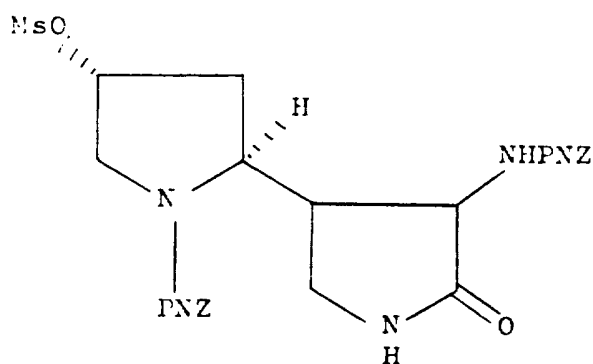
I.V.(KBr)cm⁻¹: 1700, 1520, 1345

RMN(CDCl₃ + CD₃OD) δ :

1,96-2,24(2H, m), 3,06-3,84(5H, m), 4,08

-4,5(3H, m), 5,22(2H, s), 5,24(2H, s),
7,54(4H, d, J=9Hz), 8,22(4H, d, J=9Hz)

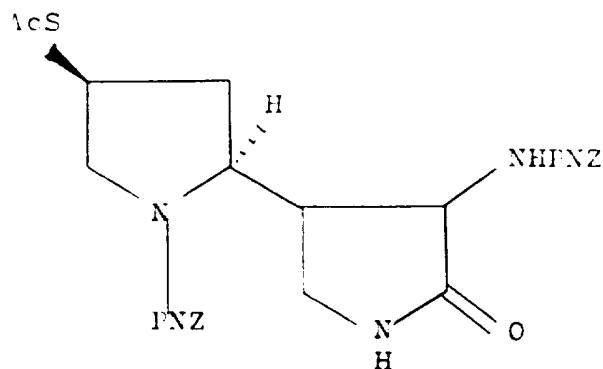
4)



Utilizando 450 mg (0,83 mmole) do composto obtido na reação anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5,4, obtendo-se 620 mg de (2S, 4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[3-[(p-nitrobenziloxycarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]pirrolidina

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1710, 1610, 1525, 1350, 1175

5)



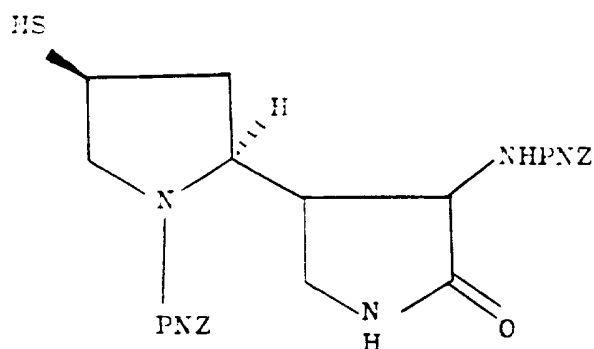
Utilizando 620 mg do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-5, obtendo-se 130 mg (rendimento 26%) de (2S,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[3-[(p-nitrobenziloxycarbonil)amino]-2-pirrolidon-4-il]-pirrolidina.

I.V. (KBr) cm^{-1} : 1710, 1700, 1610, 1525, 1350,
1110

RMN(CDCl_3) δ :

1,86-1,96(2H, m), 2,34(3H, s), 2,68(1H, largo), 3,0-3,4(4H, m), 4,84(1H, m), 4,1-4,4(2H, m), 5,2(4H, largo), 5,92(1H, largo), 6,84(1H, largo), 7,54(4H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,22(4H, d, $J=9\text{Hz}$)

6)



Utilizando 130 mg (0,21 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-6, obtendo-se 110 mg (rendimento 91 % de (2S,4S)-4-mercapto-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-[3-[(p-nitrobenzylloxycarbonyl)amino]-2-pirrolidone-4-yl]pirrolidina, isto é, o composto identificado antes.

I.V.(KBr(cm^{-1}) : 1710, 1610, 1515, 1350

RMN(CDCl_3) δ :

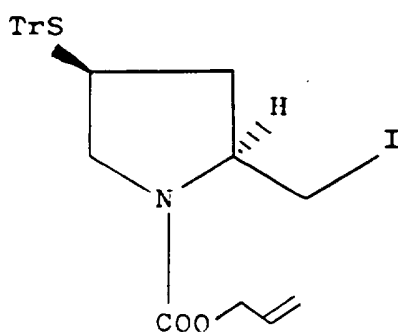
1,6-1,9(2H, largo), 1,77(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 2,77(1H, largo), 3,95-4,42(4H, m), 4,05-4,2(3H, largo), 5,19(2H, s), 5,21(2H, s), 5,9(1H, largo), 6,92(1H, largo), 7,54(4H, d, $J=9\text{Hz}$), 8,2(4H, d, $J=9\text{Hz}$)

de sódio anidro e concentrou. Ao resíduo adicionaram-se 30ml de acetato de etilo e 270 ml de éter diisopropílico e separaram-se por filtração os cristais precipitados obtendo-se 130,8 g (rendimento 94 %) de (2S, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-metanossulfoniloximetil-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,8(1H, m), 2,1(1H, m), 1,7-2,4(3H, m),
3,0(3H, s), 3,9(1H, m), 4,1-4,6(4H, m),
5,2-5,4(2H, m), 5,9(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

2)



Durante 3 horas agitou-se e aqueceu-se uma solução constituída por 130,8 g (243 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 180 g (1,2 mmoles) de iodeto de sódio e 1,3 litros de 2-butanona. lavou-se a mistura reaccional sequencialmente com 300 ml de água, 200 ml de uma solução aquosa a 10 % de tiosulfato de sódio e 500 ml de

uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Ao resíduo adicionaram-se 120 ml de éter isopropílico e 300 ml de n-hexano e separaram-se os cristais precipitados por filtração, obtendo-se 123,7 g (rendimento 89 %) do composto identificado antes.

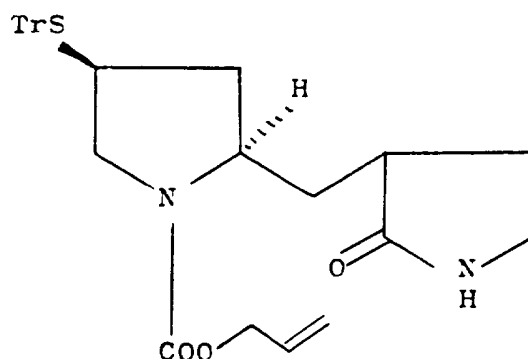
RMN(CECl_3) δ :

1,6(1H, m), 2,1(1H, m), 2,7-3,1(3H, m),
3,3-3,6(3H, m), 4,5(2H, largo, s), 5,25
(2H, m), 5,9(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 22

(2R, 4S)-N-aliloxycarbonil-4-mercapto-2-(2-oxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina

1)



A temperatura de -78°C adicionaram-se,

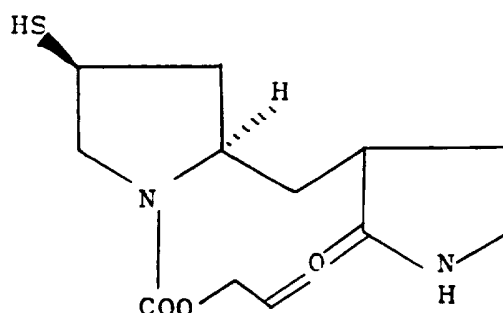
gota a gota, 6,45 ml (13,5 mmoles) de uma solução 2,1 M de lítio-diisopropilamida em tetra-hidrofurano a uma outra solução de 1,80 g (9,03 mmoles) de N-t-butildimetilsilil-2-oxopirrolidina em 150 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 15 minutos à mesma temperatura. Adicionou-se depois, gota a gota, uma solução de 2,57 g (4,5 mmoles) de (2S, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-iodometil-4-tritiltiopirrolidina a 18 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional sobre uma outra mistura de 150 ml de acetato de etilo e 50 ml de uma solução aquosa a 10 % de cloreto de amónio observando-se a separação dos líquidos. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com 100 ml de uma solução aquosa a 10 % de fosfato de di-hidrogénio e sódio e 100 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Dissolveu-se o resíduo em 12 ml de tetra-hidrofurano e 3 ml de metanol e adicionaram-se 3 ml de ácido clorídrico mediante arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura durante 1 hora. À mistura reaccional adicionaram-se 50 ml de acetato de etilo e lavou-se, sequencialmente, a camada orgânica com 30 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 30 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna rápida utilizando gel de WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml

de uma mistura acetato de etilo/n-hexano (3:1). Obtiveram-se 880 mg (rendimento 37 %) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2-oxopirrolidin-3-il-metil)-4-tritil-tio-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,5(1H, m), 1,7-2,3(6H, m), 3,34(2H, m),
3,66(1H, m), 4,5(2H, largo, s), 5,3(2H, m),
5,9(2H, m), 7,2-7,6(15H, m)

2)



Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 1,3 ml de ácido trifluoroacético e 0,42 ml (2,63 mmoles) de trietilsilano a uma solução de 1,32 g (2,51 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 1,3 ml de cloreto de metileno e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente. Eliminou-se o dissolvente orgânico sob pressão reduzida, e adicionaram-se ao resíduo

50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a mistura, sequencialmente, com 2 x 30 ml de uma solução tampão de fosfato 1M pH 5,5 e 30 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de acetona/acetato de etilo (3:7). Obtiveram-se 650 mg (rendimento 91 %) do composto identificado antes.

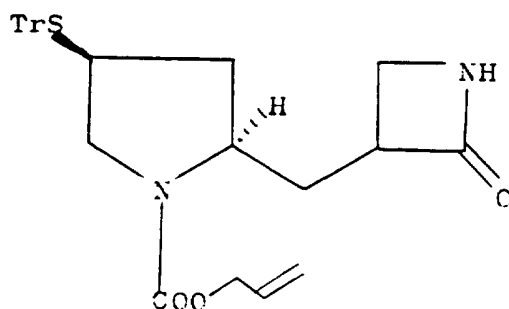
RMN (CDCl₃) δ :

1,5-1,7(2H, m), 1,9-2,4(5H, m), 2,65(1H, m),
3,1-3,4(4H, m), 3,92(1H, m), 4,1(1H, m),
4,6(2H, largo, d, J=6Hz), 5,2-5,4(2H, m),
5,95(2H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 23

(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-4-mercapto-2-(2-oxoazetidin-3-il-
-metil)pirrolidina

1)

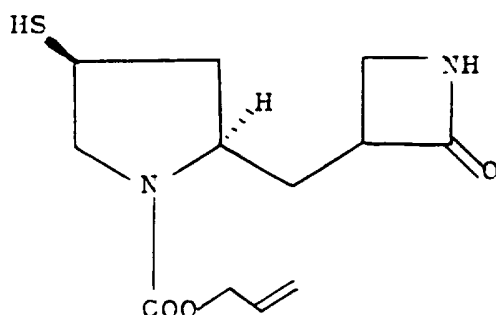


Utilizando 650 mg (3,5 mmoles) de N-t-butildimetilsilil-2-oxoazetidina, 3,34 ml (7,0 mmoles) de uma solução 2,1 M de lítio-diisopropilamida em tetra-hidrofurano e 1 g (1,75 mmoles) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-iodometil-4-tritil-tiopirrolidina realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-1, obtendo-se 220 mg (rendimento 24 %) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2-oxoazetidin-3-il-metil)-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

1,5(1H, m), 1,9-2,3(2H, m), 2,7-3,1(4H, m),
3,2(1H, m), 3,4(1H, t, J=5Hz), 3,7(1H, m),
4,5(2H, largo, s), 5,3(2H, m), 5,62(1H,
largo, s), 5,9(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

2)



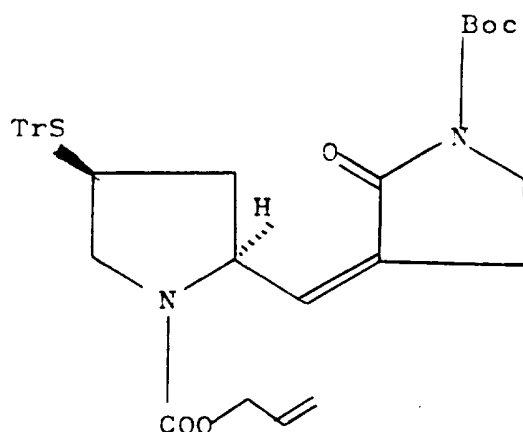
Utilizando 510 mg (0,99 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 0,17 ml (1,05 mmoles) de trietilsilano, realizou-se a técnica descrita no Exem-

plo de Referência 22-2, obtendo-se o composto identificado antes que se utilizou tal e qual na reacção subsequente.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 24

(2R,4S)-N-aliloxycarbonil-2-(N-aliloxycarbonil-pirrolidin-3-il-metil)-4-mercaptopirrolidina

1)



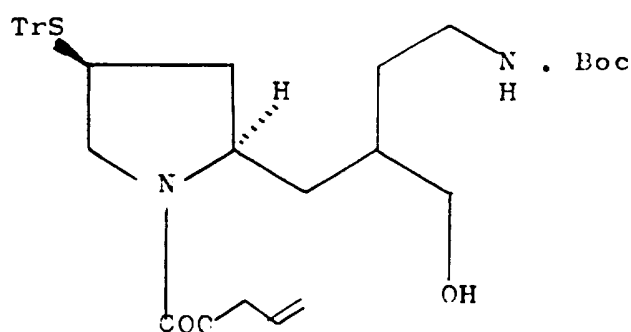
A uma solução constituída por 3 g (5,7 mmoles) de (2S,4S)-N-aliloxycarbonil-2-[(Z)-2-oxopirrolidin-3-ilidenometil]-4-tritil-tiopirrolidina, composto do Exemplo de Referência 7-1 do pedido de patente de invenção Japonesa Nº 192.093/1990, 0,8 ml (5,7 mmoles) de trietilamina, 699 mg (5,7 mmoles) de 4-(dimetilamino)piridina e 30 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se 1,97 ml (8,6 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo. Agitou-se a mistura durante 5 horas à temperatura ambiente e eliminou-se depois o dissolvente sob pressão reduzida. Adicionaram-se ao resí

duo 50 ml de acetato de etilo e lavou-se a mistura, sequencialmente, com 20 ml de uma solução aquosa a 10 % de fosfato de di-hidrogênio e sódio e 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de acetato de etilo/n-hexano (1:2). Obtiveram-se 3,24 g (rendimento (91 %) de (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(Z)-N-t-butoxicarbonil-2-oxopirrolidin-3-ilidenometil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,5(1H, m), 1,56(9H, s), 2,4-3,2(6H, m),
3,7(2H, m), 4,3-4,6(2H, m), 5,1-5,5
(3H, m), 5,7-6,0(2H, m), 7,2-7,6(15H, m)

2)

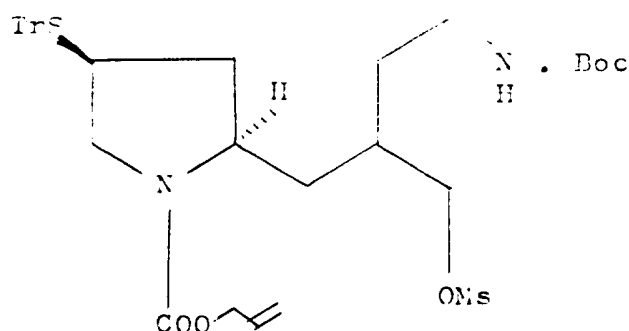


A uma solução constituída por 500 mg (0,8 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 2,5ml de tetra-hidrofurano adicionaram-se, sequencialmente, 68 mg(1,6 mmoles) de cloreto de lítio, 61 mg (1,6 mmoles) de hidreto de boro e sódio e 5 ml de etanol e agitou-se à mistura reaccional durante 16 horas à temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionaram-se 30 ml de acetato de etilo e lavou-se a mistura, sequencialmente, com 2 x 15 ml de água e 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de acetato de etilo/n-hexano (1:1). Obtiveram-se 270 mg (rendimento 54 %) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[4-t-butoxicarbonilamino-2-(hidroximetil)-butil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,2-1,5(4H, m), 1,44(9H, s), 1,7-2,1
(2H, m), 2,22(1H, m), 2,6-3,0(3H, m),
3,16(2H, M), 3,4-3,8(3H, m), 4,5(2H,
largo, s), 4,7(0,5H, largo, s), 4,9
(0,5H, largo, s), 5,2-5,4(2H, m), 5,9
(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

3)

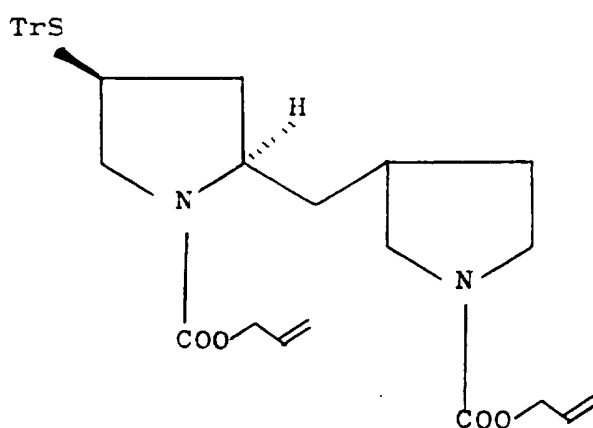


Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se, gota a gota, 35 μ l (0,45 mmole) de cloreto de metanossulfonilo a uma solução constituída por 270 mg (0,43 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 66 μ l (0,47 mmole) de trietilamina e 3 ml de cloreto de metileno e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 30 ml de cloreto de metileno e lavou-se a mesma mistura, sequencialmente, com 15 ml de água, 15 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de uma mistura de acetato de etilo/n-hexano (1:1). Obtiveram-se 270 mg (rendimento 89 %) de (2R,4S)-N-aliloxycarbonil-2-[4-t-butoxycarbonilamino-2-(metanossulfoniloximetil)butil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,0(6H, m), 1,44(9H, s), 2,2(1H, m),
2,6-3,3(5H, M), 3,0(1,5H, s), 3,2(1,5H, s),
3,8(1H, m), 4,14(2H, m), 4,4-4,7(2,5H, m),
5,2(0,5H, largo, s), 5,2-5,4(2H, m),
5,9(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

4)



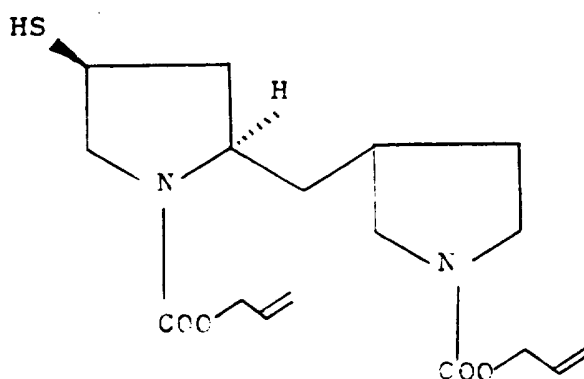
Em 0,7 ml de uma solução 1,55 N de ácido clorídrico em metanol dissolveram-se 260 mg (0,367 mmole) do composto obtido na reacção anterior e agitou-se a mistura durante 4 horas à temperatura ambiente. Eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida e adicionaram-se depois 5 ml de tetrahidrofurano e 0,11 ml (0,81 mmole) de trietilamina e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionou-se 0,11 ml (0,81 mmole) de trietilamina e adicionaram-se depois, gota a gota, 43 µl (0,4 mmole) de cloroformato de alilo mediante arrefecimento

com gelo. Agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Adicionaram-se á mistura reaccional 30 ml de acetato de etilo e lavou-se a mistura, sequencialmente com 15 ml de água, 15 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de uma mistura de acetato de etilo/n-hexano (1:1). Obtiveram-se 180mg (rendimento 82 %) de (2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonil-pirrolidin-3-il-metil)-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-1,5(3H, m), 1,8-2,2(4H, m), 2,6-3,0
(4H, m), 3,3(1H, m), 3,4-3,7(3H, m), 4,5
(2H, largo, s), 4,6(2H, largo, d, J=5Hz),
5,2-5,4(4H, M), 5,8-6,1(2H, m), 7,2-
-7,6(15H, m)

5)



Utilizando 1,03 (1,73 mmoles) do composto obtido na reacção anterior e 0,29 ml (1,81 mmoles) de trietilsilano, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-2, obtendo-se 560 mg (rendimento 92 %) do composto identificado antes.

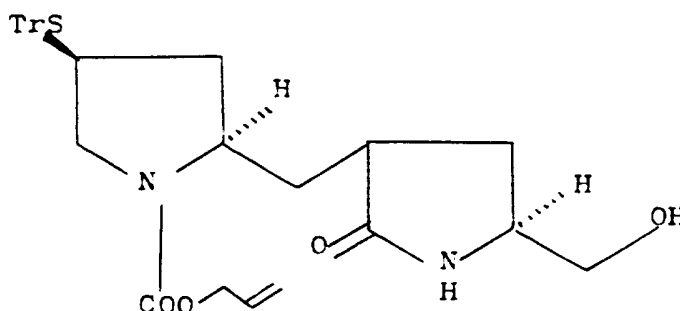
RMN(CDCl₃) δ:

1,5-1,8(4H, m), 1,9-2,3(4H, m), 2,62(1H, m),
2,9-4,2(7H, m), 4,6(4H, m), 5,2-5,4(4H, m),
5,9-6,1(2H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 25

(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carbamoilpirrolidin-4-il-metil]-4-mercaptopirrolidina

1)



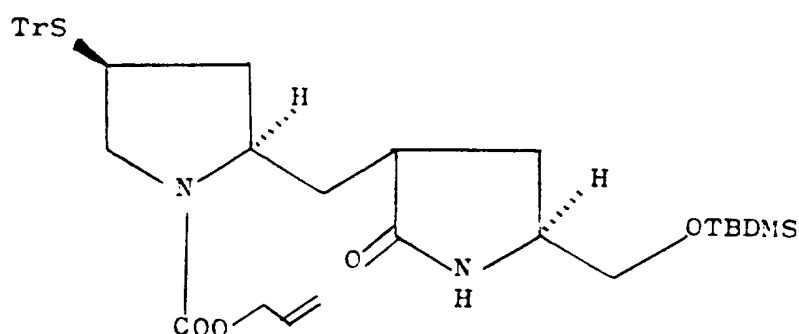
Utilizando 10,67 g (31,6 mmoles) de

N-t-butildimetilsilil-5-t-butildimetilsililoximetil-2-oxopirrolidina, 15,1 ml (31,6 mmoles) de uma solução 2,1 M de lítio-diisopropilamida em tetra-hidrofurano e 10 g (17,6 mmoles) de (2S,4S)-N-aliloxycarbonil-2-iodometil-4-tritil-tiopirrolidina realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-1, obtendo-se 2 g (rendimento 21 %) de (2R,4S)-N-aliloxycarbonil-2-[(5S)-5-hidroximetil-2-oxopirrolidin-3-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,4(8H, m), 2,7-3,0(2H, m), 3,5(1H, m),
3,6-3,8(3H, m), 4,5(2H, largo, s), 5,2-5,4(2H, m), 5,9(1H, m), 6,3(1H, largo, s), 7,2-7,6
(15H, m)

2)



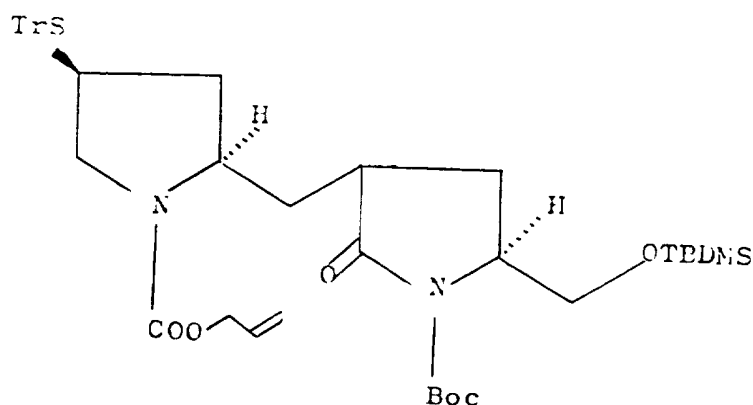
Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se, sequencialmente, 88 mg (0,72 mmole) de 4-(dimetil-

amino)piridina e 1,2 ml (8,6 mmoles) de trietilamina a uma solução constituída por 4 g (7,18 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 1,19 g (7,9 mmoles) de cloreto de t-butildimetilsililo e 20 ml de N,N-dimetilformamida e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. À mistura reaccional adicionaram-se 80 ml de acetato de etilo e lavou-se a mistura, sequencialmente, com 2 x 40 ml de água, 40 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 40 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna rápida utilizando gel de sílica Wako-gelTM C-300 e como agente de eluição 40 ml de acetato de etilo/n-hexano (2:1). Obtiveram-se 4,1 g (rendimento 85 %) de (2R,4R)-N-aliloxicarbonil--2[(5S)-5-t-butildimetilsililoximetil-2-oxopirrolidin-3-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H, m), 0,9(9H, s), 1,3-2,4(8H, m),
2,8-3,0(2H, m), 3,3-3,7(4H, m), 4,5(2H, largo,
s), 5,2-5,4(2H, m), 5,9(2H, m), 7,2-7,6
(15H, m)

3)

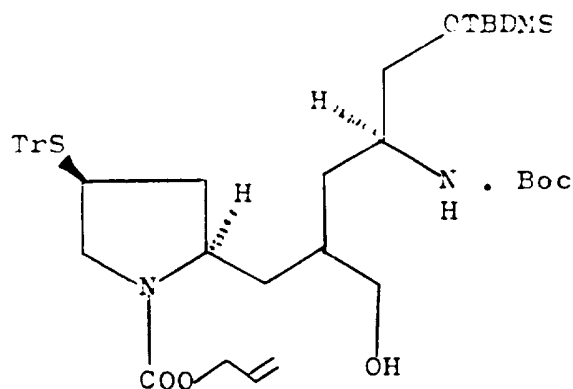


Utilizando 4,1 g (6,1 mmoles) do composto obtido na reação anterior, 2,53 ml (11 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo, 746 mg (6,1 mmoles) de 4-(dimetilamino)piridina e 0,94 ml (6,7 mmoles) de trietilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 24-1 obtendo-se 4,7 g (rendimento 100 %) de (2R,4S)-N-aliloxycarbonil-2-[(5S)-N-t-butoxicarbonil-5-t-butildimetilsililoximetil-2-oxopirrolidin-3-il-metil]-4-tritil-tio-pirrolidina.

RMN (CDCl_3) δ :

0,04(3H, s), 0,06(3H, s), 0,9(9H, s), 1,5(2H, m), 1,52(9H, s), 1,9(2H, m), 2,15(2H, m), 2,8-3,0(4H, m), 3,62(1H, m), 3,7(1H, dd, $J=10,2\text{Hz}$), 3,9(1H, dd, $J=10,4\text{Hz}$), 4,1(1H, m), 4,5(2H, largo, s), 5,1-5,3(2H, m), 5,9(1H, m), 7,2-7,6(15H, m)

4)

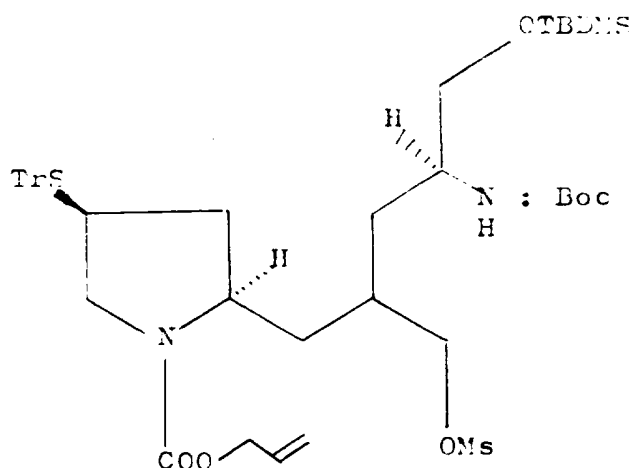


Utilizando 4,7 g (6,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 518 mg (12,2 mmoles) de cloreto de lítio e 463 mg (12,2 mmoles) de hidreto de boro e sódio, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 24-2, obtendo-se 2,18 g (rendimento 46 %) de (2R, 4S)-N-aliloxycarbonil-2-[(4S)-4-t-butoxycarbonilamino-5-t-butildimetilsililoxi-2-hidroximetil-pentil]-4-tritil-tio-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,9(9H, s), 1,4-1,8(6H, m),
1,48(9H, s), 2,2(1H, m), 2,6-3,0(3H, m),
3,5-3,9(6H, m), 4,5(2H, largo, s), 4,7
(1H, largo, s), 5,2-5,4(2H, m), 5,9(1H, m),
7,2-7,6(15H, m)

5)

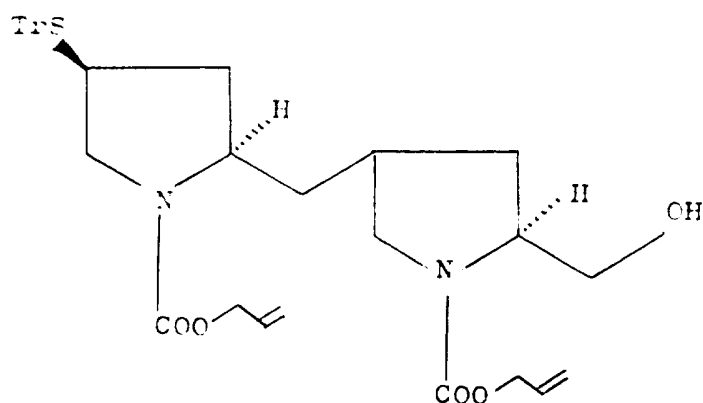


Utilizando 2,18 g (2,8 mmoles) do composto obtido na reação anterior, 0,24 ml (3 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo e 0,47 ml (3,4 mmoles) de trietilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 24-3, obtendo-se 2,15 g (rendimento 90 %) de (2R, 4S)-N-aliloxycarbonyl-2-[(4S)-t-butoxycarbonylamino-5-t-butildimetilsililoxi-2-metanosulfoniloximetil-pentil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,9(9H, s), 1,3-1,9(6H, m),
1,45(9H, s), 2,2(1H, m), 2,6-3,0(3H, m), 3,0
(3H, s), 3,4-3,8(4H, m), 4,1-4,7(5H, m),
5,1-5,3(2H, m), 5,9(1H, m), 7,2-7,6
(15H, m)

6)

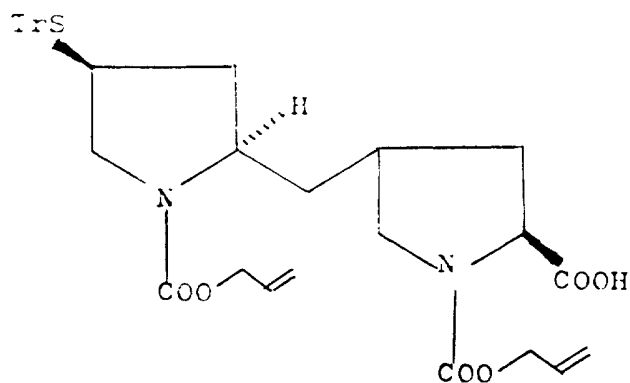


Utilizando 2,15 g (2,52 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 25 ml de uma solução metanólica 1N de ácido clorídrico, 0,35 ml (3,28 mmoles) de cloroformato de alilo e 1,76 ml (12,6 mmoles) de trietilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 24-4, obtendo-se 1,21 g (rendimento 77 %) de (2R, 4S)-N-aliloxycarbonil-2-[(2S)-N-aliloxycarbonil-2-hidroxi-metilpirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,2(7H, m), 2,6-3,05(4H, m), 3,5-3,7
(4H, m), 4,05(1H, m), 4,45(2H, largo, d, J=4Hz),
4,6(2H, m), 5,1-5,3(4H, m), 5,8-6,0(2H, m),
7,2-7,6(15H, m)

7)

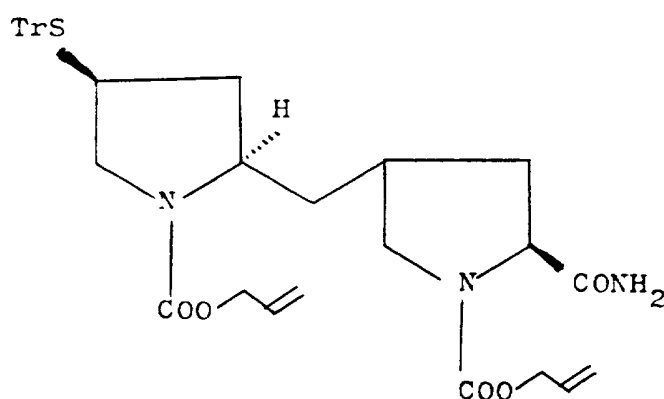


À temperatura ambiente agitou-se durante 16 horas uma solução de 1,21 g (1,93 mmoles) do composto obtido na reacção anterior (3,63 g (9,65 mmoles) de dicromato de piridínio e 7,2 ml de N,N-dimetilformamida. À mistura reaccional adicionaram-se 50 ml de acetato de etilo e lavou-se a mistura com 2 x 20 ml de água. À camada orgânica adicionaram-se 30 ml de água contendo 270 mg (1,93 mmoles) de carbonato de potássio para se conseguir a separação dos líquidos. Acidificou-se a camada aquosa com ácido clorídrico 6N, e adicionaram-se 50 ml de acetato de etilo para se obter a separação dos líquidos. Lavou-se a camada orgânica com 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou obtendo-se 1g (rendimento 81 %) de (2R, 4S)-N-allyloxycarbonyl-2-[(2S)-N-allyloxycarbonyl-2-carboxypyrrolidin-4-yl-metil]-4-trityl-thiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

1,3-1,5(2H, m), 1,8-2,4(5H, m), 2,7-3,1
(4H, m), 3,5-3,9(2H, m), 4,3-4,8(5H, m), 5,1-
-5,5(4H, m), 5,8-6,0(2H, m), 7,2-7,6(15H, m)

8)



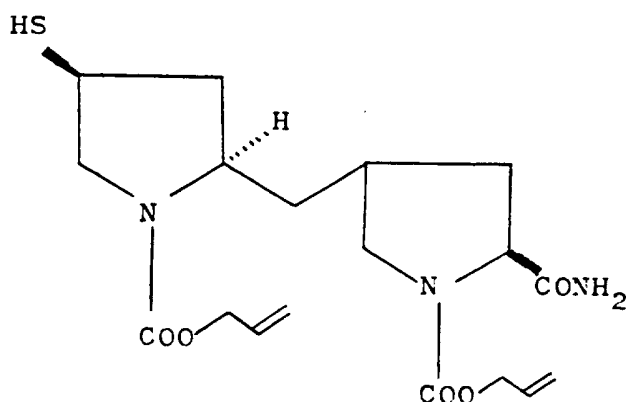
À temperatura de -15°C adiciona-
ram-se, gota a gota, 90 μl (0,69 mmole) de cloroformato de
isobutilo a uma solução constituída por 400 mg (0,62 mmole)
do composto obtido na reacção anterior, 96 μl (0,69 mmole)
de trietilamina e 6 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se
a mistura durante 20 minutos à mesma temperatura. Adicio-
nou-se seguidamente 0,18 ml de uma solução aquosa concen-
trada de amoníaco e agitou-se a mistura durante 1 hora à
temperatura de 0°C . À mistura reaccional adicionou-se 30 ml
de acetato de etilo e lavou-se a mistura sequencialmente com
15 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidro-

gênio e sódio e 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou obtendo-se 310 mg (rendimento 78 %) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carbamoilpirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tio-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,5(7H, m), 2,7-3,1(4H, m), 3,72(2H, m),
4,3-4,7(5H, m), 5,1-5,5(5H, m), 5,9-6,1(2,5H,m),
6,8(0,5H, largo, s), 7,2-7,6(15H, m)

9)



Utilizando 310 mg (0,48 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 81 µl (0,51 mmole) de trietilsilano, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-2, obtendo-se 190 mg (rendimento 100 %) do composto identificado antes.

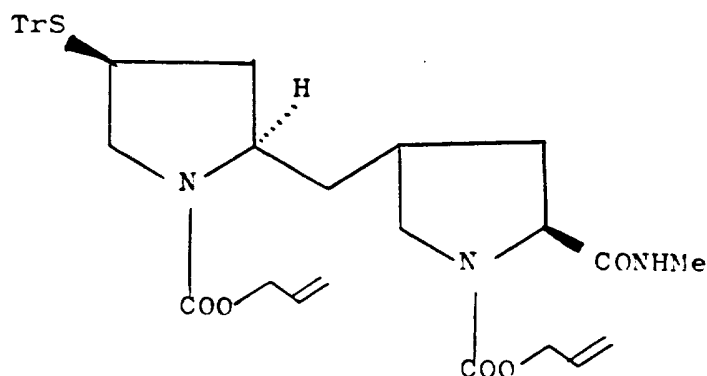
RMN(CDCl₃) δ :

1,5-2,7(8H, m), 3,0-3,3(3H, m), 3,7(1H, m),
3,86(1H, m), 4,06(1H, m), 4,4(1H, d, J=8Hz),
4,6(4H, m), 5,2-5,5(5H, m), 5,8-6,0(2,5H, m),
6,8(0,5H, largo, s)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 26

(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-
-(metil-carbamoil)pirrolidin-4-il-metil]-4-mercaptopir-
rolidina

1)



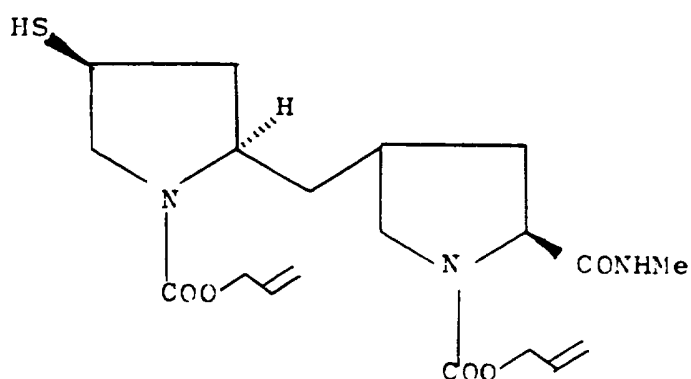
Utilizando 300 mg (0,47 mmole) de
(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carboxi-
pirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina, 74 µl (0,56
mmole) de cloroformato de isobutilo, 78 µl (0,56 mmole) de

triethylamina e 0,19 ul de trietilamina e 0,19 ml de uma solução aquosa a 40 % de metilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 25-8, obtendo-se 300 mg (rendimento 98 %) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(metilcarbamoil)pirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,5(7H, m), 2,6-3,0(3H, m), 2,8(3H, d, J=5Hz), 3,6(2H, m), 4,3(1H, d, J=8Hz), 4,4-4,6(4H, m), 5,1-5,4(4H, m), 5,8-6,0 (2,5H, m), 6,7(0,5H, largo, s), 7,2-7,6 (15H, m)

2)



Utilizando 300 mg (0,46 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 83 µl (0,5 mmole) de tri-

etilsilano, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-2, obtendo-se 168 mg (rendimento 89 %) do composto identificado antes.

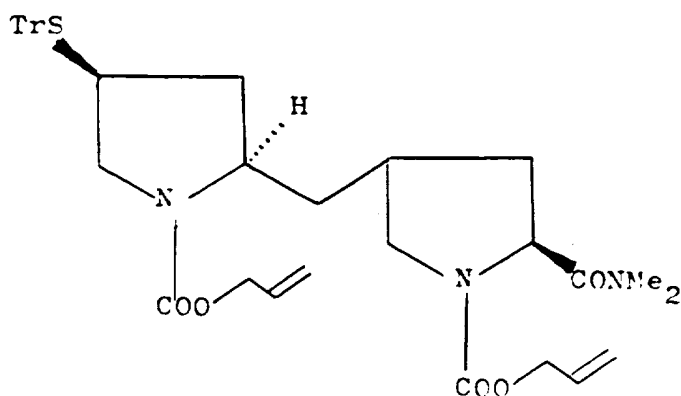
RMN (CDCl_3) δ :

1,5-2,7(8H, m), 2,82(3H, d, $J=5\text{Hz}$), 3,0-3,3
(3H, m), 3,7(1H, m), 3,9(1H, m), 4,1(1H, m),
4,4(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,6(4H, m), 5,2-5,4(4H, m),
5,8-6,1(2,5H, m), 6,9(0,5H, largo, s)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 27

(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-il-metil]-4-mercapto-pirrolidina

1)

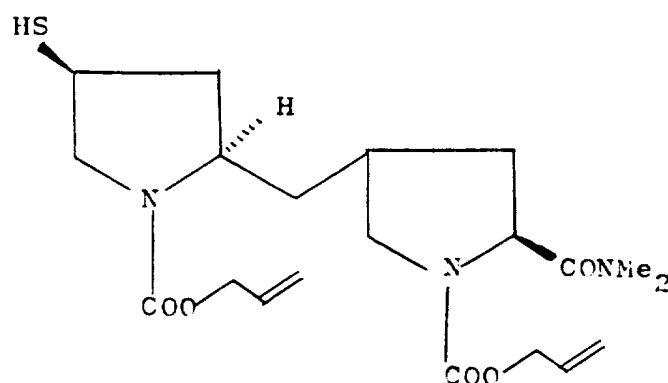


Utilizando 300 mg (0,47 mmole) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-carboxipirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina, 74 μ l (0,56 mmole) de cloroformato de isobutilo, 78 μ l (0,56 mmole) de trietilamina e 0,27 ml de uma solução aquosa a 50 % de dimetilamina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 25-8, obtendo-se 290 mg (rendimento 93 %) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-[(2S)-N-aliloxicarbonil-2-(dimetil-carbamoil)pirrolidin-4-il-metil]-4-tritil-tiopirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,3-2,3(7H, m), 2,6-3,0(4H, m), 2,9(6H, s),
3,5(2H, M), 4,1-4,7(5H, m), 5,1-5,3(4H, m),
5,7-5,9(2H, m), 7,2-7,6(15H, m)

2)



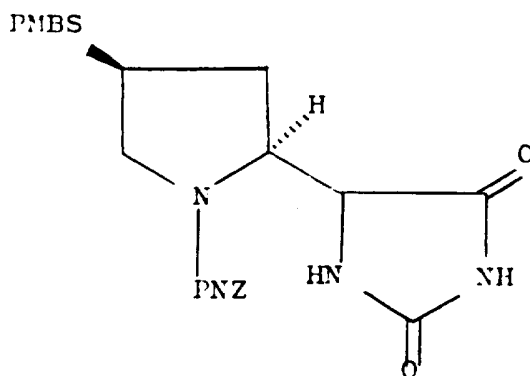
Utilizando 290 mg (0,43 mmole) do composto obtido na reacção anterior e 76 μ l (0,48 mmole) de trietilsilano realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 22-2, obtendo-se 110 mg (rendimento 60 %) do composto identificado antes.

RMN(CDCl₃) δ :

1,5-2,7(8H, m), 2,9-3,3(3H, m), 2,98(3H, s),
3,1(3H, s), 3,7-4,2(3H, m), 4,4-4,8(5H, m),
5,2-5,4(4H, m), 5,9(2H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 28

(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)-4-(p-metoxibenzil-
-tio)-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina



Sob atmosfera de azoto e à temperatura

de -78°C adicionaram-se, gota a gota, 1,3 ml (14,9 mmoles) de cloreto de oxalilo a uma solução de 2,2 ml (3,10 mmoles) de sulfóxido de dimetilo em 30 ml de cloreto de metileno e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à mesma temperatura. A esta mistura adicionou-se, gota a gota, uma solução de 4,32 g (9,99 mmoles) de (2S,4S)-2-hidroxi-metil-4-(p-metoxibenzil-tio)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina em 20 ml de cloreto de metileno arrefecido até à temperatura de -78°C . Agitou-se esta mistura durante 30 minutos à mesma temperatura e adicionaram-se depois, gota a gota, 7,0 ml (50,2 mmoles) de trietilamina. Agitou-se esta mistura durante 10 minutos à mesma temperatura e durante mais 1 hora à temperatura ambiente. Adicionaram-se depois 400 ml de cloreto de metileno e lavou-se a mistura com uma solução aquosa 1N de sulfato de hidrogénio e de potássio e água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se depois o dissolvente por destilação obtendo-se um aldeído bruto. Dissolveu-se o aldeído bruto obtido na reacção anterior em uma mistura de dissolventes constituída por 15 ml de etanol, 15 ml de água e 6 ml de N,N-dimetilformamida. Adicionaram-se depois 4,50 g (46,8 mmoles) de carbamato de amónio e seguidamente 0,98 g (20,0 mmoles) de cianeto de sódio e agitou-se a mistura durante 6 horas à temperatura de 60°C . Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente. Eliminou-se depois o dissolvente orgânico por destilação e adicionaram-se ao resíduo 100 ml de água e 100 ml de clorofórmio. Separou-se a camada orgâ-

nica e extraiu-se depois a camada aquosa com 2 x 100 ml de clorofórmio. Reuniram-se as camadas orgânicas depois do que se lavaram, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol/clorofórmio. Obtiveram-se 1,82 g (rendimento 36 %) do composto identificado antes.

I.V.(KBr) cm^{-1} 3250, 1770, 1730, 1710, 1610,
 1510, 1350

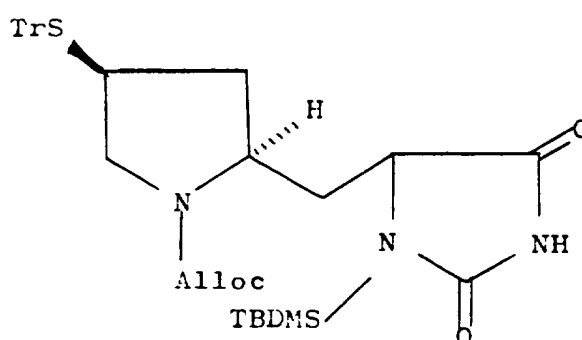
RMN(CDCl_3 + CD_3OD) δ :

1,9-2,3(2H, m), 3,7-4,1(1H, m), 4,26(1H, m),
7,22 e 5,04(1H, s), 5,22(2H, s), 6,68(2H, d,
J=8Hz), 7,24(2H, d, J=8Hz), 7,51(2H, d, J=
8Hz), 8,26(2H, d, J=8Hz)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 29

(2R,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il-
-metil)-4-tritil-tiopirrolidina, diastereoisômeros A e B

1)



Sob atmosfera de azoto e á temperatura de -78°C adicionaram-se, gota a gota, 4,1 ml (6,56 mmoles) de uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexano a uma outra solução de 1 ml (7,14 mmoles) de diisopropilamina em 5 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura reaccional durante 10 minutos à mesma temperatura mediante arrefecimento com gelo durante 30 minutos. A esta mistura reaccional adicionaram-se, gota a gota, e á temperatura de -78°C uma solução de 1,65 g (5,02 mmoles) de N,N-bis(t-butildimetilsilil)hidantoína e 2 ml de tetrahidrofurano. Agitou-se esta solução durante 1 hora à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se depois 1,75 ml (10 mmoles) de triamida hexametilfosfórica e agitou-se a mistura durante 10

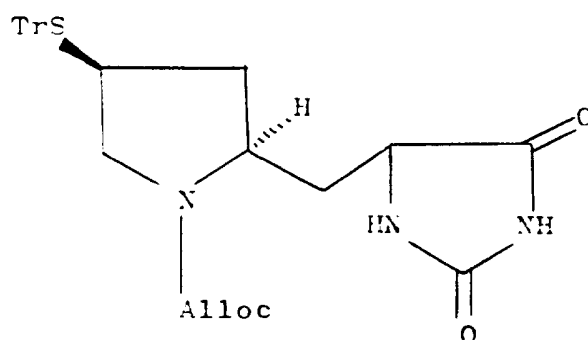
minutos. Adicionou-se depois, gota a gota, uma solução de 2,28 g (4,00 mmoles) de (2S, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-iodometil-4-tritil-tiopirrolidina composto do Exemplo de Referência 21-2 em 3 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à mesma temperatura. À mistura reaccional adicionaram-se 10 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e 300 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com uma solução aquosa 1N de sulfato de hidrogênio e de potássio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se depois sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo. Obtiveram-se 1,19 g (rendimento 45 %) de (2R, 4S)-N-aliloxicarbonil-2-(1-t-butildimetilsilil-2,4-dioxoimidazolidin-5-il-metil)-4-tritil-tiopirrolidina.

I.V.(KBr) cm^{-1} : 3420, 3250, 1765, 1700, 1400, 1200

RMN(CDCl_3) δ :

0,27 e 0,35(6H, s), 0,94 e 0,97(9H, s),
1,5(1H, m), 1,7(1H, m), 2,25(1H, m), 2,6-3,0
(3H, m), 4,2(1H, m), 4,3-4,6(3H, m), 5,25
(2H, m), 6,85(1H, m), 7,1-7,7(15H, m),
8,06 e 8,11(1H, m)

2)



A uma solução de 1,10 g (1,68 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 15 ml de acetonitrilo, adicionou-se uma mistura de 1,5 ml de ácido fluorídrico a 49 % e 13,5 ml de acetonitrilo. Agitou-se esta solução durante toda a noite à temperatura ambiente. Adicionaram-se à mistura reaccional 300 ml de acetato de etilo. Lavou-se a solução, sequencialmente com água, uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro. Eliminou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição metanol/clorofórmio. Obtiveram-se 550 mg (rendimento 61 %) do diastereoisómero A (composto polar) e 220 mg (rendimento 24 %) do diastereoisómero B (composto menos polar) do composto identificado antes.

Diastereoisómero A

I.V. (KBr) cm^{-1} ; 3550, 3480, 3420, 1770, 1730,
1680, 1445, 1410

RMN(CDCl_3) δ :

1,2-2,4(4H, m), 2,75(2H, m), 3,05(1H, m),
3,8(1H, m), 4,10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 4,49
(2H, d, $J=6\text{Hz}$), 5,26(2H, m), 5,9(1H, m),
6,54(1H, s), 7,0-7,7(15H, m), 8,41(1H, s)

Diastereoisómero B

I.V. (KBr) cm^{-1} : 3420, 3230, 1775, 1730, 1700,
1445, 1410

RMN(CDCl_3) δ :

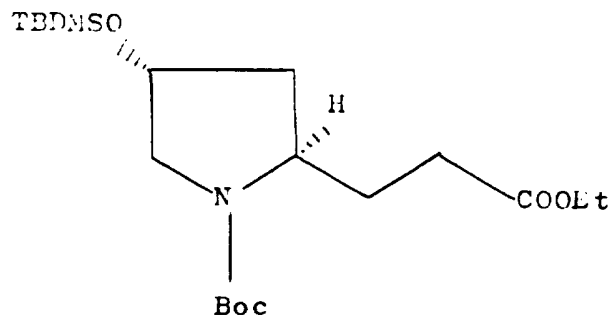
1,2-1,9(2H, m), 1,95-2,45(2H, m), 2,7(2H, m),
3,05(1H, m), 3,8-4,05(2H, m), 4,46(2H, d, $J=$
 $=5\text{Hz}$), 5,26(2H, m), 5,85(1H, m), 6,59(1H, s),
7,1-7,6(15H, m), 8,12(1H, s)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 30

(2R,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-

3-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina

1)



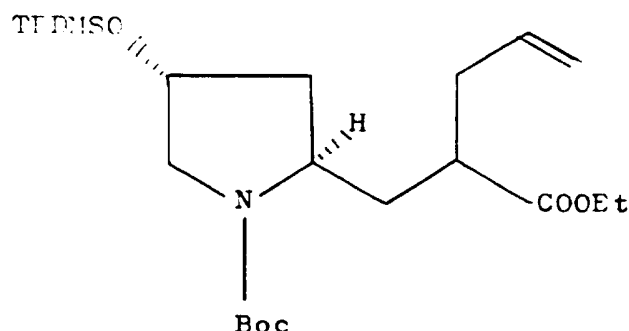
A temperatura de 60°C submeteram-se a hidrogenação catalítica durante 3 horas 10 g (26,8 mmoles) de 3-[(2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-pirrolidin-2-il]acrilato de etilo em 200 ml de etanol utilizando 500 mg de paládio a 10 % sobre carvão como catalisador. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer e separou-se o catalisador por diltração. Concentrou-se o filtrado sob presão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição 300 ml de acetato de etilo/hexano (1: :10). Obtiveram-se 9,91 g (rendimento 98 %) de 3-[(2R,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]propionato de etilo.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,90(9H, s), 1,28(3H, t, J=

=8Hz), 1,48(9H, s), 1,78(2H, m), 2,00(2H, m) 2,30(2H, M), 3,38(2H, m), 3,96(1H, m), 4,14(2H, q, J=8Hz), 4,32(1H, m)

2)



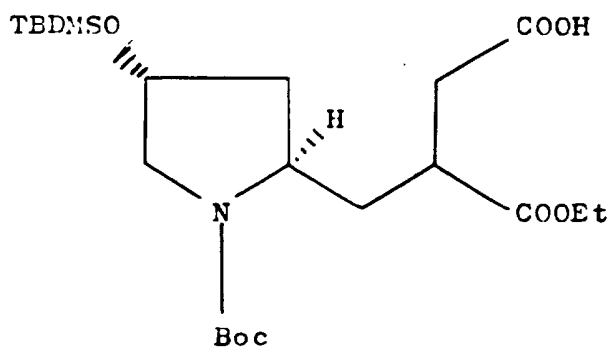
Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -78°C adicionaram-se, gota a gota, 7,6 ml (16,0 mmoles) de uma solução 2,1M de lítio-diisopropilamida a uma outra solução de 5,0g (13,3 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 250 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante 10 minutos. Adicionaram-se depois, gota a gota, 3,46 ml (40 mmoles) de brometo de alilo e agitou-se a mistura durante 30 minutos à mesma temperatura. Interrompeu-se o arrefecimento e agitou-se a mistura durante 30 minutos. Adicionou-se depois uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se seguidamente. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de

sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:6). Obtiveram-se 6,09 g (rendimento 110 %) de 2-etoxicarbonil-1-[(2R, 4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]-4-penteno.

RMN(CDCl₃) δ:

0,08(6H, s), 0,86(9H, s), 1,26(3H, t, J=8Hz),
1,48(9H, s), 1,50-2,20(3H, m), 2,16-2,74
(2H, m), 3,34(2H, m), 3,90(1H, m), 4,14
(2H, m), 4,32(1H, m), 5,04(2H, m), 5,70
(1H, m)

3)



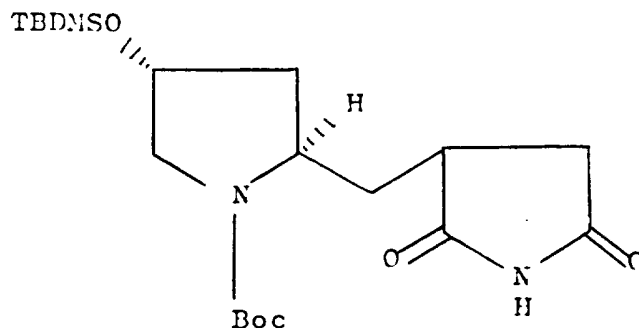
A uma mistura de 507 mg (1,22 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 2,5 ml de tetracloreto de carbono, 2,5 ml de acetonitrilo, 1,1 g (5,14 mmoles) de periodato de sódio e 3,75 ml de água, adicionaram-se 6,25 mg (30 mmoles) de tricloreto de ruténio. Agi-

tou-se a mistura reaccional durante 2 horas e extraiu-se seguidamente com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). Obtiveram-se 480 mg (rendiemnto 90 %) do ácido 3-etoxicarbonil-4-[(2R, 4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-il]-butírico.

RMN(CDCl₃) δ :

0,08(6H, s), 0,88(9H, s), 1,28(3H, t, J=8Hz),
1,48(9H, s), 1,78(2H, m), 2,04(2H, m), 2,80
(3H, m), 3,38(2H, m), 3,90(1H, m), 4,20
(2H, m), 4,36(1H, m)

4)



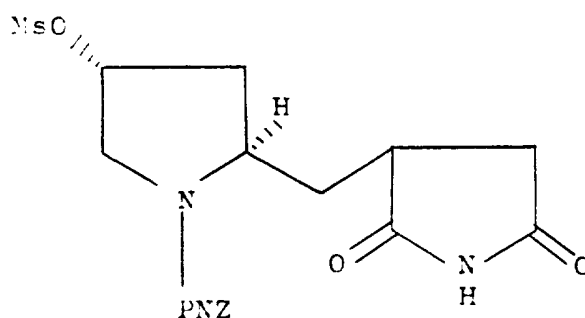
À temperatura ambiente adicionaram-se 475 mg (2,93 mmoles) de carbonil-diimidazol a uma solução de 847 mg (1,95 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 17 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Adicionaram-se depois 3,4ml de uma solução aquosa concentrada de amoníaco. Agitou-se a mistura reaccional durante mais 30 minutos e diluiu-se depois com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou. Dissolveu-se o resíduo em 15 ml de tetra-hidrofurano. Adicionaram-se depois mediante arrefecimento com gelo, 94mg (2,3 mmoles) de hidreto de sódio a 60 % e agitou-se a mistura durante 20 minutos. Submeteu-se a mistura a uma separação dos líquidos de acordo com a técnica descrita antes e secou-se a camada orgânica e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). Obtiveram-se 576 mg (rendimento 76 %) de (2R, 4R)- 4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,08(6H, s), 0,90(9H, s), 1,48(6H, s),
1,70(2H, m), 2,00(2H, m), 2,58(1H, m),

2,90(3H, m), 3,38(2H, m), 4,12(1H, m),
4,40(1H, m)

5)



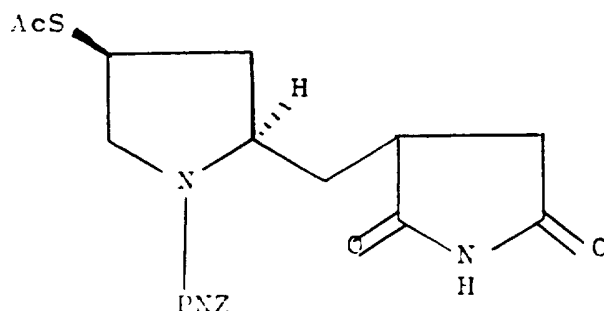
Mediante arrefecimento com gelo dissolveram-se 570 mg (1,47 mmoles) do composto obtido na reação anterior em uma misutra de 11 ml de metanol e 0,32 ml (4,4 mmoles) de cloreto de tionilo. Deixou-se que a temperatura da mistura reaccional atingisse de novo os valores da temperatura ambiente e agitou-se durante 30 minutos depois do que se concentrou sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 10 ml de clorofórmio. Adicionaram-se depois 0,61 ml (5,86 mmoles) de trietilamina e 470 mg (1,47 mmoles) de 4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarbonil-tio)pirimidina e agitou-se a mistura durante toda anoite. Lavou-se a mistura reaccional com ácido clorídrico 1N depois do que se secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou. Dissolveu-se o resíduo em 10 ml de cloreto

de metileno. Adicionaram-se depois 0,14 ml (1,77 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo e 0,31 ml (2,2 mmoles) de trietilamina e agitou-se a mistura durante 30 minutos à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional sobre uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 420 mg (rendiementno 62 %) de (2R, 4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina.

RMN (CDCl₃) δ :

1,80-2,40(4H, m), 2,45-3,30(5H, m), 3,06
(3H, s), 4,00-4,40(2H, m), 5,26(2H, m),
7,54(2H, d, J=8Hz), 8,28(2H, d, J=8Hz)

6)



À temperatura de 70°C agitou-se durante 1 hora uma mistura constituída por 410 mg (0,90 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 4,1 ml de N,N-dimetilformamida e 308 mg (2,70 mmoles) de tioacetato de potássio. Verteu-se a mistura reaccional sobre água e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). Obtiveram-se 251 mg (rendimento 64 %) de (2R,4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il-metil)pirrolidina.

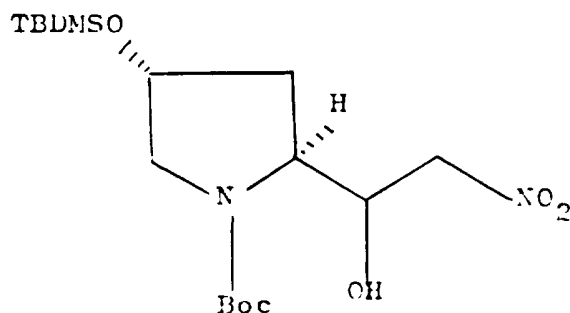
RMN (CDCl₃) δ:

1,70(2H, m), 2,16(2H, m), 2,38(3H, s), 2,40-
-3,40(5H, M), 3,80-4,30(2H, m), 5,22(2H, m), 7,56
(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 31

(2S,4S)-4-acetil-tio-N-aliloxycarbonil-2-(1-aliloxycarbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina

1)



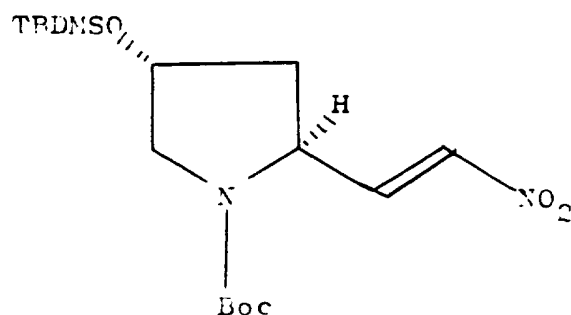
Mediante agitação e arrefecimento com gelo adicionaram-se 1,27 ml (9,55 mmoles) de trietilamina a uma solução de 19,1 g (57,87 mmoles) de (2S, 4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-N-t-butoxicarobnilprolinal em 95 ml de nitrometano. Conservou-se a solução em repouso durante 15 horas à temperatura ambiente. Separou-se o dissolvente por destilação sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utiliznado gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (9:1). Obtiveram-se 14,81 g (rendimento 65,5 %) de (2S,4R)-4-t-butil-dimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(1-hidroxi-2-nitroetil)-pirrolidina, sob a forma de um óleo.

I.V. (KBr)cm⁻¹: 3420, 1675-1700, 1560, 1415, 1255, 1165, 840, 780

RMN(CDCl₃) δ :

0,07(6H, s), 0,87(9H, s), 1,49(9H, s), 1,7-2,1 (2H, m), 3,2-3,6(2H, m), 4,12-4,56(5H, m)

2)



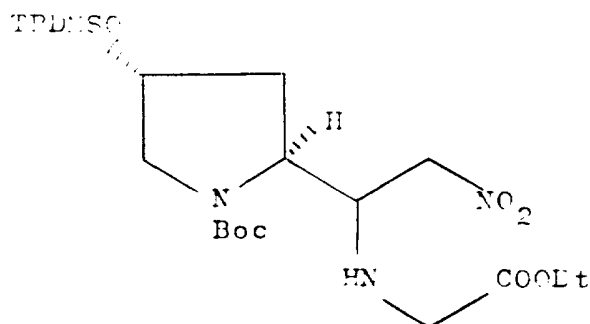
À temperatura de -50°C adicionaram-se, gota a gota, 3,58 ml (49,33 mmoles) de cloreto de tionilo a uma solução de 14,8 g (37,89 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 150 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura reaccional durante 5 minutos à temperatura de -50°C e adicionaram-se depois, gota a gota, 16,5 ml (118,39 mmoles) de trietilamina. Retirou-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura ambiente, depois do que se verteu sobre 100 ml de água gelada e extraiu com cloreto de metielno. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa a 10 % de carbonato de hidrogénio e sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (95:5). Obtiveram-se 11,48 g (rendimento 81,3 %) de (2S,4R)-4-t-butildimetilsililoxi-N-t-butoxicarbonil-2-(2-nitrovinil)pirrolidina sob a forma de um sólido.

I.V. (KBr) cm^{-1}) : 1685, 1520, 1400, 1350, 1250,
1160, 835, 770

RMN(CDCl_3) δ :

0,09(6H, s), 0,80(9H, s), 1,46(9H, largo, s),
1,80-2,28(2H, m), 3,40-3,71(2H, m), 4,36-4,76
(2H, m), 7,02-7,24(2H, m)

3)

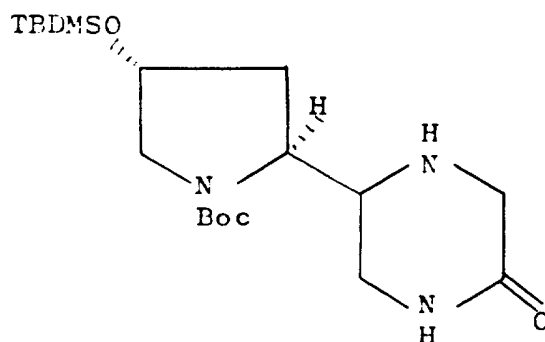


À temperatura ambiente adicionou-se 0,74 ml (5,58 mmoles) de trietilamina a uma mistura constituída por 2,0 g (5,37 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 40 ml de cloreto de metileno, 10 ml de tetrahydrofurano e 750 ml (5,37 mmoles) de cloridrato do éster etílico da glicina, e agitou-se a mistura durante 30 minutos depois do que se verteu sobre uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraiu com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:3). Obtiveram-se 2,32 g (rendimento 91 %) de (2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-[1-(etoxycarbonilmetil)amino-2-nitroetil]-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,08(6H, s), 0,88(9H, s), 1,28(3H, t, J=6Hz),
1,50(9H, largo, s), 1,98(2H, m), 3,24(1H, m),
3,50(2H, m), 3,80(1H, m), 4,08(1H, m), 4,20
(2H, q, J=6Hz), 4,40(3H, m)

4)



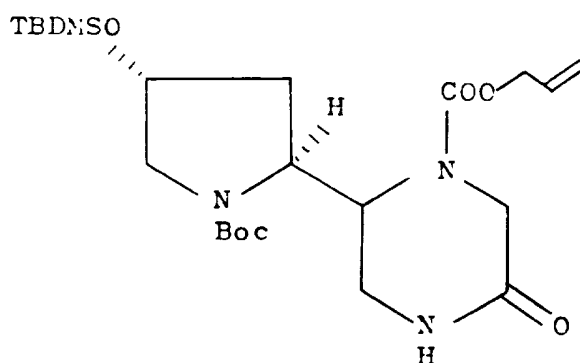
À temperatura ambiente tratou-se durante 1 hora com 300 mg de paládio a 10 % sobre carvão, uma mistura de 1,26 g (2,65 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 1,67 g (26,6 mmoles) de formato de amónio e 25 ml de metanol, e depois durante 1 hora à temperatura de 60°C. Filtrou-se a mistura reaccional para separar o paládio sobre carvão e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em cloreto de metileno e lavou-se com água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se obtendo-se uma substância oleosa contendo o composto (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-

-butildimetilsiloxi-2-(5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,48(9H, largo, s),
1,96(2H, m), 3,22(3H, s), 3,52(3H, m), 4,10
(1H, m), 4,32(1H, m), 4,38(1H, m)

5)



Mediante arrefecimento com gelo adiciona-
ram-se 0,33 ml (3,18 mmoles) de clorocarbonato de alilo e
0,55 ml (3,98 mmoles) de trietilamina a uma solução do com-
posto obtido na reacção anterior em 25 ml de cloreto de meti-
leno e agitou-se a mistura durante 1 hora. Verteu-se a mistura
reaccional sobre uma solução aquosa saturada de carbonato de
hidrogénio e sódio depois do que se extraiu com cloreto de meti-
leno, secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou.

Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (3:1). Obtiveram-se 710 mg [rendimento (duas fases) 59 %] do diastereoisômero A (composto menos polar) da (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxo-piperazin-2-il)pirrolidina e 290 mg [rendimento (duas fases) 24 %] do diastereoisômero B (um composto muito polar).

Diastereoisômero A

RMN(CDCl₃) δ :

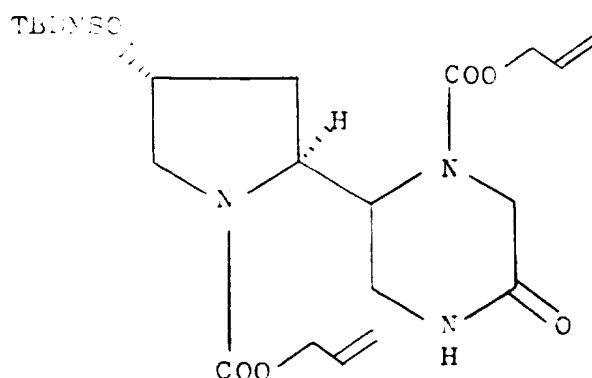
0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, largo, s),
1,86(2H, m), 3,20-3,90(5H, m), 4,10(1H, m),
4,38(1H, m), 4,48(2H, m), 4,64(2H, m), 5,30
(2H, m), 5,90(1H, m)

Diastereoisômero B

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,44(9H, largo, s),
1,82(1H, m), 2,00(1H, m), 3,10-3,80(4H, m),
4,00-4,50(5H, m), 4,60(2H, m), 5,30(2H, m),
5,90(1H, m)

6)



Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 4,5 ml de cloreto de metileno e 4,5 ml de ácido trifluoroacético a 993 mg (2,05 mmoles) do composto obtido na reacção anterior (diastereoisómero A) e deixou-se que a temperatura da mistura reaccional atingisse novamente o valor da temperatura ambiente depois do que se agitou durante 10 minutos e concentrou sob pressão reduzida. Adicionaram-se depois 18 ml de cloreto de metileno e 1,51 ml (10,3 mmoles) de trietilamina e adicionou-se, gota a gota, e mediante arrefecimento com gelo, 0,69 ml (6,16 mmoles) de clorocarbonato de alilo em 2,8 ml de cloreto de metileno. Agitou-se a mistura durante 1 hora depois do que se verteu sobre uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e extraiu com cloreto de metileno. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de

etilo. Obtiveram-se 698 mg (rendimento 73 %) de (2S, 4R)-N-aliloxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxi-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina, diastereoisómero A.

Utilizando 726 mg (1,50 mmoles) do diastereoisómero B obtido na reação anterior, realizou-se a mesma técnica de preparação obtendo-se 451mg (rendimento 64 %) de (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina, diastereoisómero B.

Diastereoisómero A

RMN(CDCl₃) δ:

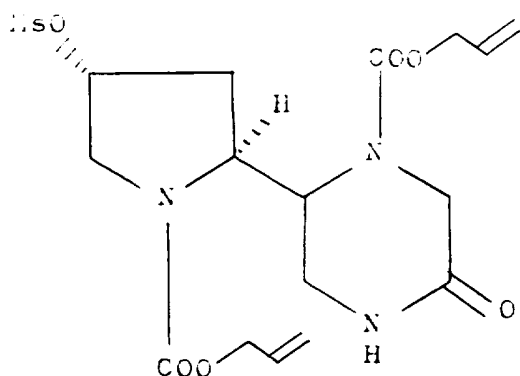
0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,86(2H, m), 3,50
(4H, m), 3,80(1H, m), 4,16(1H, m), 4,44(3H, m),
4,58(2H, m), 4,66(2H, m), 5,32(4H, m),
5,96(2H, m)

Diastereoisómero B

RMN(CDCl₃) δ:

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,86(1H, m), 2,02
(1H, m), 3,20-3,80(4H, m), 4,20(3H, m), 4,44
(2H, m), 4,60(4H, m), 5,30(4H, m), 5,92(2H, m)

7)



Mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 2,28 ml (2,28 mmoles) de uma solução 1M de fluoreto de tetrabutilamónio a uma outra solução de 698 mg (1,49 mmoles) do composto obtido na reacção anterior (diastereoisómero A) em 7,0 ml de tetra-hidrofurano, e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo depois do que se lavou com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em 14 ml de cloreto de metileno e mediante arrefecimento com gelo adicionaram-se 0,88 ml (5,98 mmoles) de trietilamina e 0,24 ml (2,99 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo. Agitou-se a mistura durante 40 minutos. Verteu-se a mistura reaccional sobre uma solução aquosa de carbonato de hidrogénio e sódio depois do que se extraiu com cloreto de metileno, secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em

coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 487 mg (rendimento 75 %) de (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-4-metanossulfoniloxi-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)-pirrolidina, diastereoisómero A.

Utilizando 451 mg (0,96 mmole) do diastereoisómero B obtido na reacção anterior, realizou-se a mesma técnica de preparação, obtendo-se 285 mg (rendimento 68 %) de (2S, 4R)-N-aliloxicarbonil-4-metanossulfoniloxi-2-(1-1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-2-il)-pirrolidina, diastereoisómero B.

Diastereoisómero A

RMN(CDCl₃) δ :

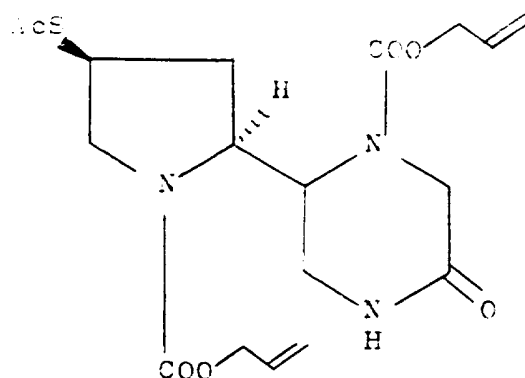
2,24(2H, m), 3,08(3H, s), 3,56(2H, m), 3,58
(1H, m), 3,72(2H, m), 4,18(2H, m), 4,50(2H, m),
4,64(4H, m), 5,36(4H, m), 5,86(2H, m)

Diastereoisómero B

RMN(CDCl₃) δ :

2,18(1H, m), 2,48(1H, m), 3,04(3H, s), 3,20-
-3,80(4H, m), 3,90-4,30(4H, m), 4,62(5H, m),
5,30(4H, m), 5,92(2H, m)

8)



Durante 90 minutos agitou-se à temperatura de 70°C uma mistura constituída por 487 mg (1,12 mmoles) do diastereoisómero A obtido na reacção anterior, 386 mg (3,38 mmoles) de tioacetato de potássio e 9,7 ml de N,N-dimetilformamida. Deixou-se arrefecer a mistura depois do que se diluiu com acetato de etilo, lavou com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição acetato de etilo. Obtiveram-se 508 mg (rendimento 109 %) de (2S, 4S)-N-allyloxycarbonyl-4-acetylthio-2-(1-allyloxycarbonyl-5-oxopiperazin-2-yl)pyrrolidine, diastereoisómero A.

Utilizando o diastereoisómero B obtido na reacção anterior realizou-se a mesma técnica de preparação descrita antes, obtendo-se 200 mg (rendimento 73 %)

de (2S, 4S)-N-aliloxicarbonil-4-acetil-tio-2-(1-aliloxi-carbonil-5-oxopiperazin-2-il)pirrolidina, diastereoisómero B.

Diastereoisómero A

RMN(CDCl₃) δ :

1,78(1H, m), 2,36(3H, s), 2,44(1H, m), 3,10
(1H, m), 3,52(2H, m), 3,82(2H, m), 4,36(4H, m),
4,66(4H, m), 5,34(4H, m), 5,98(2H, m)

Diastereoisómero B

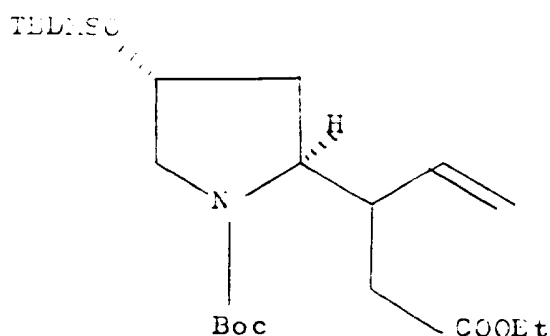
RMN(CDCl₃) δ :

1,80(1H, m), 2,64(1H, m), 2,38(3H, s), 3,30
(1H, m), 3,68(2H, m), 3,96(1H, m), 4,10-4,60
(5H, m), 4,62(4H, m), 5,28(4H, m), 5,98(2H, m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 32

(2S, 4S)-4mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-
-(p-nitrobenziloxicarbonil)piperazin-4-il]-pirrolidina

1)



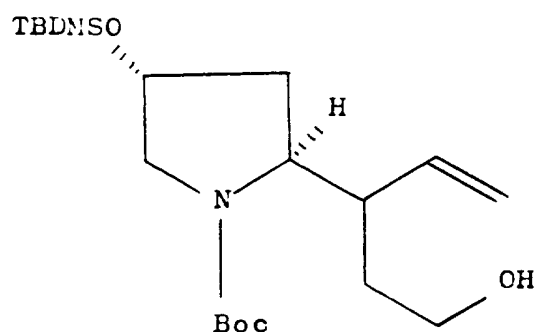
Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -78°C adicionou-se, gota a gota, e durante mais de 30 minutos, uma mistura 3,18 ml (25,0 mmoles) de cloreto de trimetilsililo e 2,0 g (5,0 mmoles) de éster etílico do ácido (E)-3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]acrílico em 30 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à mesma temperatura e interrompeu-se depois com 15 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sequencialmente, com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (15:1). Obtiveram-se 1,7 g (rendimento 79,4 %) de éster etílico do ácido 3-[(2S, 4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-

-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-5-pentenóico.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,24(3H, t, J=8Hz),
1,48(9H, s), 1,66-1,97(2H, m), 2,12-2,59(2H, m),
3,10-3,30(2H, m), 3,33-3,70(1H, m), 3,93-4,24
(3H, m), 4,30(1H, m), 5,08(1H, d, J=10Hz), 5,11
(1H, d, J=18Hz), 5,64(1H, m),

2)



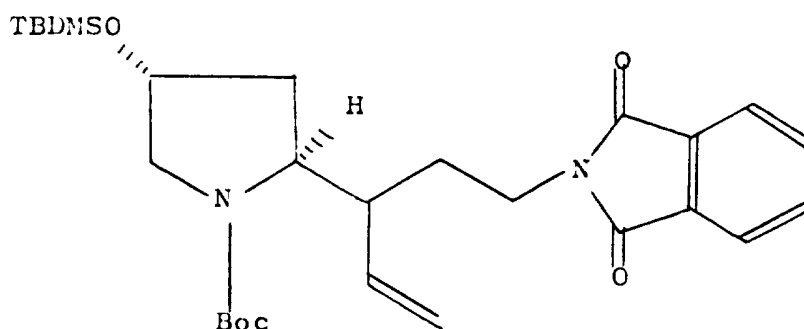
Sob atmosfera de azoto e à temperatura de 0°C adicionaram-se 1,7 g (3,98 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 10 ml de tetra-hidrofurano a uma solução de 113 mg (2,98 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio, e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora à mesma temperatura. Interrompeu-se a reacção com 5 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e extraiu-se com 100ml de acetato de etilo. Lavou-se, sucessivamente, a camada orgâ

nica com uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo obtido a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (5.1). Obtiveram-se 1,09g (rendimento 59,9 %) de 3[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsililoxipirrolidin-2-il]pent-4-en-1-ol.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,86(3H, s), 1,46(9H, s), 1,50-
-1,95(4H, m), 2,73(1H, m), 3,12(1H, dd, J=12,4Hz),
3,32-3,77(3H, m), 3,88-4,20(1H, m), 4,32(1H, m),
5,12(2H, m), 5,64(1H, m)

3)



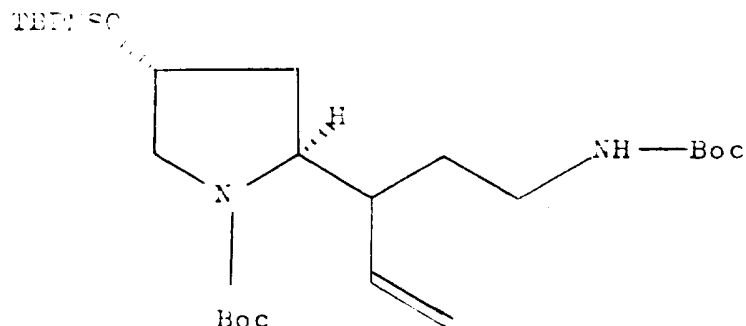
Sob atmosfera de azoto adicionaram-se
1,0 g (3,81 mmoles) de trifenilfosfina e 0,63 g (4,28 mmoles)

de ftalimida a uma solução agitada de 1,09 g (2,83 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 30 ml de tetra-hidrofurano e depois mediante arrefecimento com gelo 0,58 ml (3,68 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à mesma temperatura depois do que se extraiu com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (6:1). Obtiveram-se 1,31 g (rendimento 90 %) de 3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-5-ftalimido-1-penteno.

RMN(CDCl₃) δ :

0,03(6H, s), 0,84(9H, s), 1,42(9H, s), 1,50-
-1,93(4H, m), 2,73(1H, m), 3,20(1H, dd, J=
=12,4Hz), 3,28-3,80(3H, m), 3,84-4,17(1H, m),
4,28(1H, m), 5,04-5,30(2H, m), 5,62(1H, m),
7,71(2H, m), 7,84(2H, m)

4)



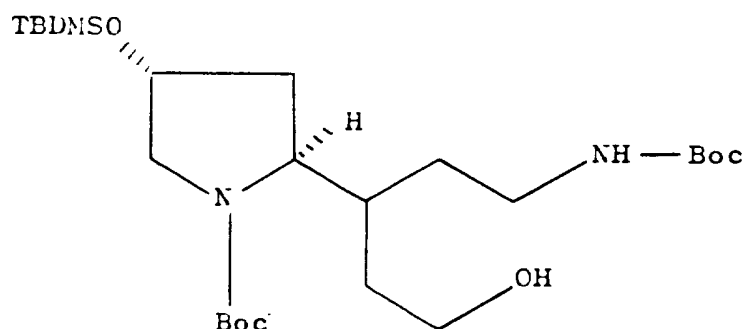
À temperatura ambiente adicionou-se 0,37 ml (7,63 mmoles) de monohidrato de hidrazina a uma solução de 1,31 g (2,55 mmoles) do composto obtido na reação anterior em 15 ml de etanol. Agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite à mesma temperatura depois do que se concentrou sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com água e acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica, sucessivamente com uma solução aquosa 2N de hidróxido de amônio, água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 30 ml de tetra-hidrofurano e adicionaram-se depois 640 mg (2,93 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo à temperatura ambiente. Após agitação durante 1 hora concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (5:1). Obtiveram-se 983 mg (rendimento 79,3 %) de 3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-5-t-butoxicarbonilamino-1-pente-

no.

RMN(CDC₃) δ :

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,42(9H, s), 1,46
(9H, s), 1,82(2H, m), 2,48-2,82(1H, m), 3,00
(1H, m), 3,22(2H, m), 3,37-3,73(1H, m), 4,01
(1H, m), 4,30(1H, m), 4,42-4,75(1H, m),
5,02-5,22(2H, m), 5,58(1H, m)

5)



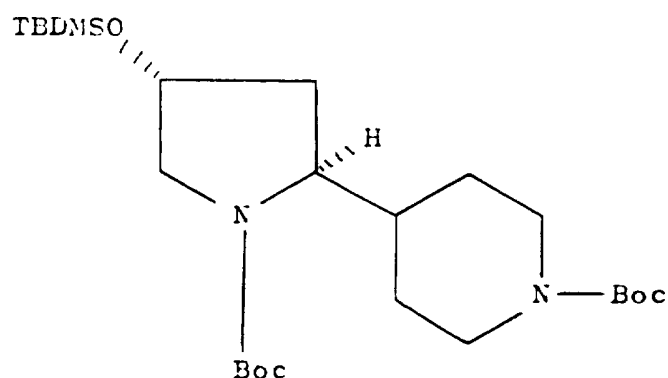
Sob atmosfera de azoto e á temperatura ambiente adicionaram-se 545 mg (2,23 mmoles) de uma solução de 9-borabíciclo[3.3.1]nonano em 10 ml de tetra-hidrofurano a uma solução de 980 mg (2,02 mmoles) do composto obtido na reacção anterior em 5 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura reaccional durante 2,5 horas à mesma temperatura. Adicioanram-se 6 ml de água e 1,23 g (7,99 mmoles) de tetra-hidrato de perborato de sódio. Agitou-se a mistura resultante energeticamente durante toda a noite à temperatura ambiente

e extraiu-se depois com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio depois do que se secou sobre sulfato de sódio anidro e concentrou sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna utilizando gel de sílica WakogelTM C-300 e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (2:1). Obtiveram-se 753 mg (rendimento 71,5 %) de 3-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-5-t-butoxicarbonilamino-1-propanol.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,87(9H, s), 1,44(9H, s), 2,30
(1H, m), 3,00-3,40(4H, m), 3,54(1H, m),
3,74(2H, m), 4,08(1H, m), 4,30(1H, m)

6)

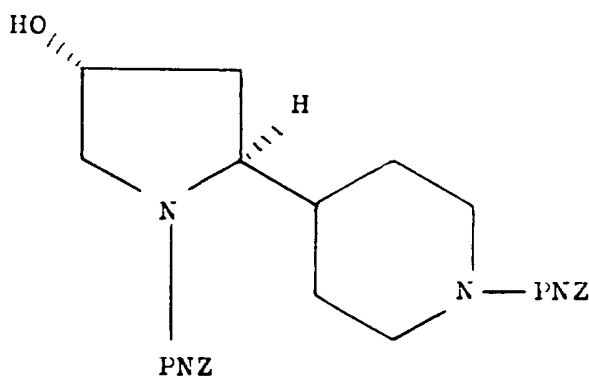


Utilizando 753 mg (1,50 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, 370 mg (3,30 mmoles) de t-butóxido de potássio e 315 mg (1,65 mmoles) de cloreto de p-toluenossulfonilo, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-4, obtendo-se 494 mg (rendimento 68,0 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(N-t-butoxicarbonilpiperidin-4-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H, s), 0,87(9H, s), 1,00-1,28(2H, m),
1,45(18H, s), 1,78(2H, m), 2,64(2H, m), 2,64
(2H, m), 3,22(1H, dd, J=12,4Hz), 3,38-3,66
(1H, m), 3,96(1H, m), 4,14(2H, m), 4,29(1H, m)

7)



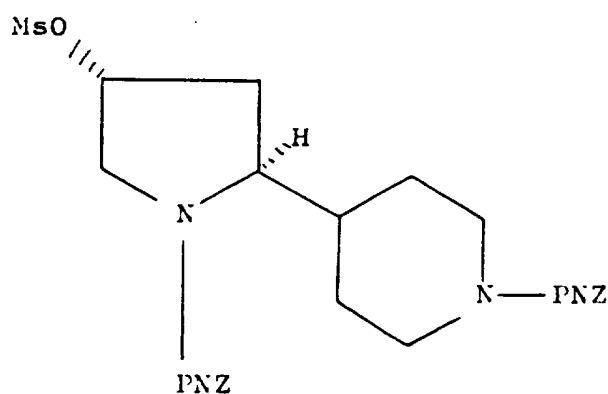
Utilizando 494 mg (1,02 mmoles) do composto obtido na reacção anterior e 684 mg (2,14 mmoles) de

4,6-dimetil-2-(p-nitrobenziloxycarbonil-tio)pirimidina, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-3, obtendo-se 485 mg (rendimento 89,8 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-piperidin-4-il]pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,05-1,34(2H, m), 1,42-1,70(2H, m), 1,94(2H, m),
2,13-2,46(2H, m), 2,58-2,94(2H, m), 3,38(1H, m),
3,76(1H, m), 4,03-4,36(3H, m), 4,45(1H, m),
5,12-5,37(4H, m), 7,54(4H, d, J=8Hz), 8,23(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

8)



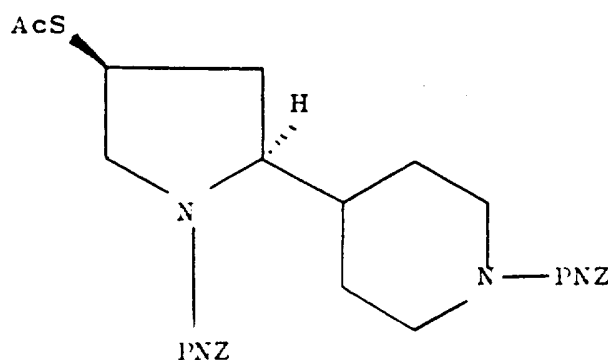
Utilizando 485 mg (0,92 mmole) do composto obtido na reação anterior e 82 µl (1,06 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo realizou-se a técnica descrita

no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 556 mg (rendimento 99,9 %) de (2S, 4R)-4-metanossulfoniloxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxycarbonil)piperidin-4-il]-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,04-1,32(2H, m), 1,44-1,75(2H, m), 1,93-2,38
(3H, m), 2,78(2H, m), 3,05(3H, s) 3,48(1H, m),
4,04-4,35(4H, m), 5,12-5,38(5H, m), 7,53
(2H, d, J=8Hz), 7,55(2H, d, J=8Hz), 8,25(2H,
d, J=8Hz), 8,26(2H, d, J=8Hz)

9)



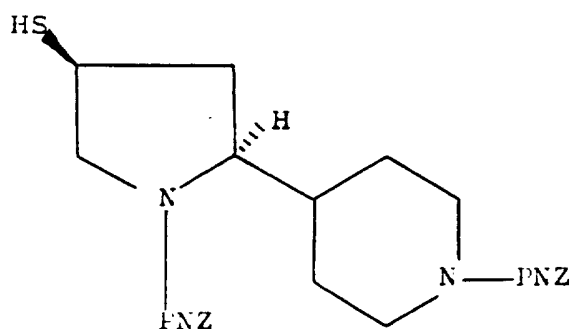
Utilizando 556 mg (0,92 mmole) do composto obtido na reacção anterior, 210 mg (1,84 mmoles) de tioacetato de potássio e 155 mg (1,03 mmoles) de iodeto

de sódio realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-9, obtendo-se 476 mg (rendimento 88,5 %) de (2S, 4S)-4-acetil-tio-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxycarbonil)piperidin-4-il]pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,07-1,35(2H, m), 1,45-1,84(3H, m), 2,10-2,46
(5H, m), 2,76(2H, m), 3,00(1H, t, J=10Hz),
3,80(1H, m), 3,98(1H, m), 4,26(3H, m),
5,23(4H, s), 7,52(2H, d, J=8Hz), 7,54(2H, d,
J=8Hz), 8,23(2H, d, J=8Hz), 8,24(2H, d, J=8Hz)

10)

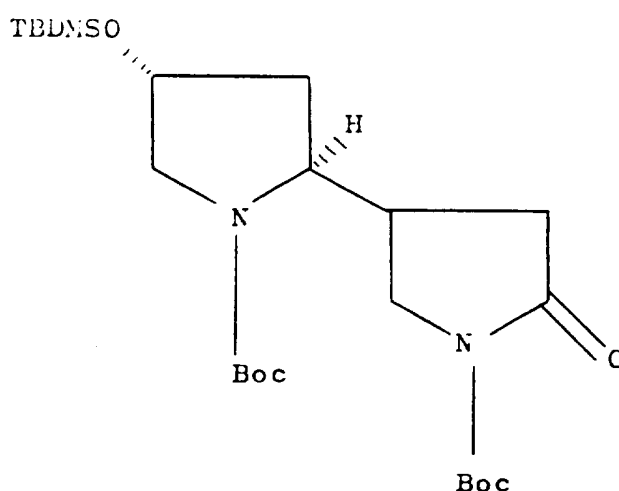


Utilizando o composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 433 mg (rendimento 98 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 33

(2S,4S)-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-
-pirrolidin-4-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-
-pirrolidina, diastereoisômero III

1)



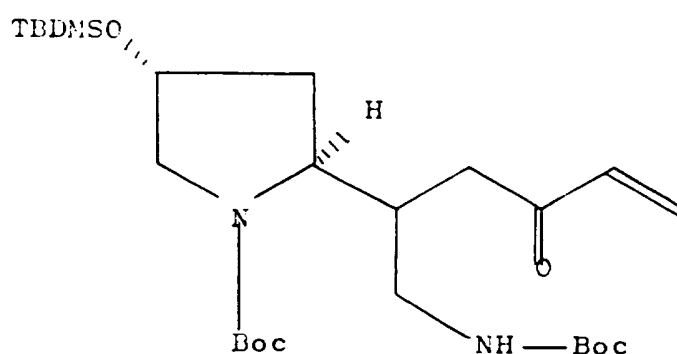
Utilizando 10,0 g (26,0 mmoles) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero B (composto do Exemplo de Referência 12) realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 6-2, obtendo-se 12,37 (rendimento 98,1 %) de (2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(N-t-butoxicarbonil-2-pirrolidon-4-il)pirrolidina, diastereoisômero B.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(9H, s), 1,52
 (9H,s), (1,66(1H, m), 1,96(1H, m), 2,27

(1H, dd, J=18,10Hz), 2,50(1H, dd, J=18,8Hz),
3,24(1H, dd, J=13,4hz), 3,62(1H, dd, J=13,8Hz),
3,82(1H, dd, J=10,8Hz), 4,09(1H, m), 4,32
(1H, m)

2)



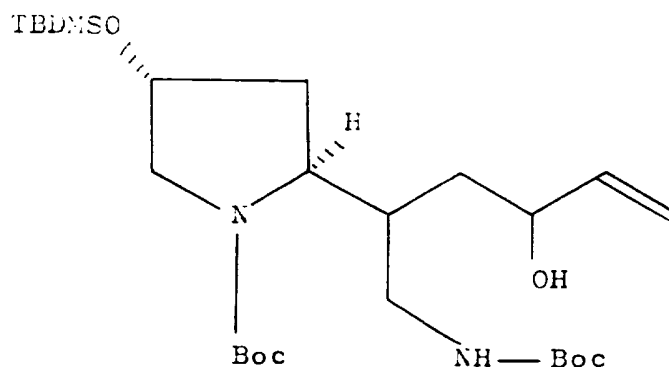
Utilizando 12,3 g (25,4 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-2, obtendo-se 10,39g (rendimento 79,8 %) de 5-[(2S,4R)-N-t-butoxicarbonil-4-t-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-6-t-butoxicarbonil-amino-1-hexen-3-ona, diastereoisômero B.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,85(9H, s), 1,42(9H, s), 1,47
(9H, s), 1,68(1H, m), 1,92(1H, m), 2,24-
-2,57(2H, m), 3,16(1H, dd, J=12,4Hz), 3,23-
-3,68(2H, m), 4,03(1H, m), 4,33(1H, m),

5,82(1H, largo, d, J=10Hz), 6,20(1H, largo, d, J=18Hz), 6,38(1H, dd, J=18,10Hz)

3)

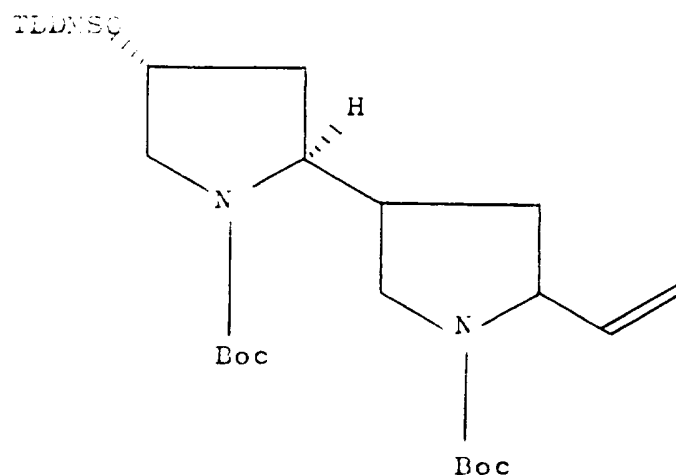


Utilizando 10,3 g (20,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-3, obtendo-se 2,84 g (rendimento 27,5 %) de 5-[(2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsiloxipirrolidin-2-il]-6-t-butoxycarbonilamino-1-hexen-3-ol.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H, s), 0,86(9H, s), 1,44(9H, s), 1,46(9H, s), 1,73(1H, m), 1,95(1H, m), 2,95(1H, m), 3,18(1H, dd, J=12,4Hz), 3,56(2H, m), 3,94(1H, m), 4,30(1H, m), 5,10(1H, d, J=10Hz), 5,30(1H, d, J=18Hz), 5,86(1H, m)

4)

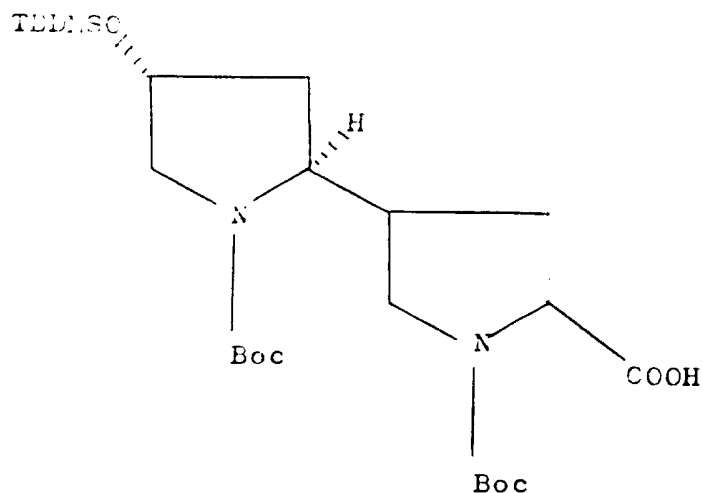


Utilizando 2,84 g (5,52 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-4, obtendo-se 1,04 g (rendimento 37,9 %) de (2S,4R)-N-t-butoxycarbonil-4-t-butildimetilsiloxi-2-(N-t-butoxycarbonil-2-vinil-pirrolidin-4-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H, s), 0,86(9H, s), 1,42(9H, s), 1,46
(9H, s), 1,66-2,34(4H, m), 3,02-3,34(2H, m),
3,30-3,84(2H, m), 3,86-4,28(2H, m), 4,34
(1H, m), 5,08(2H, m), 5,76(1H, m)

5)

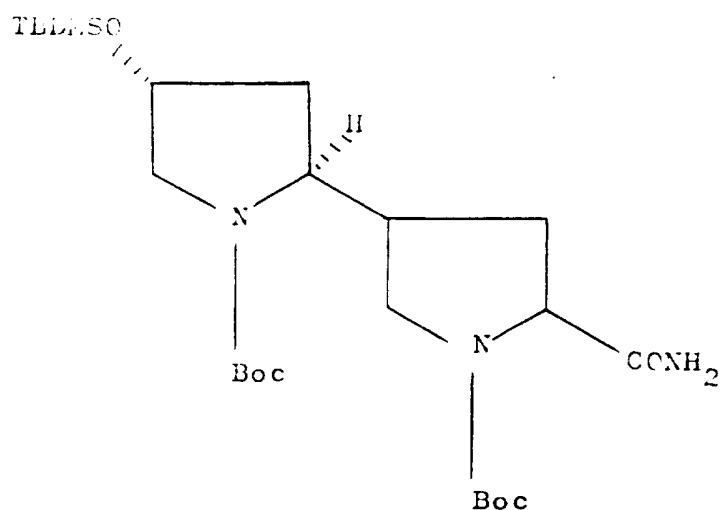


Utilizando 1,04 g (2,1 mmoles) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-5, obtendo-se 500 mg (rendimento 46,4%) de (2S, 4R)-N-t-butoxycarbonil-t-butyl-dimetilsiloxi-2-(N-t-butoxycarbonil-2-carboxipirrolidin-4-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H, s), 0,86(9H, s), 1,46(18H, s), 1,68-
-2,50(5H, m), 3,26(2H, m), 3,38-3,80(2H, m),
3,90-4,40(3H, m)

6)

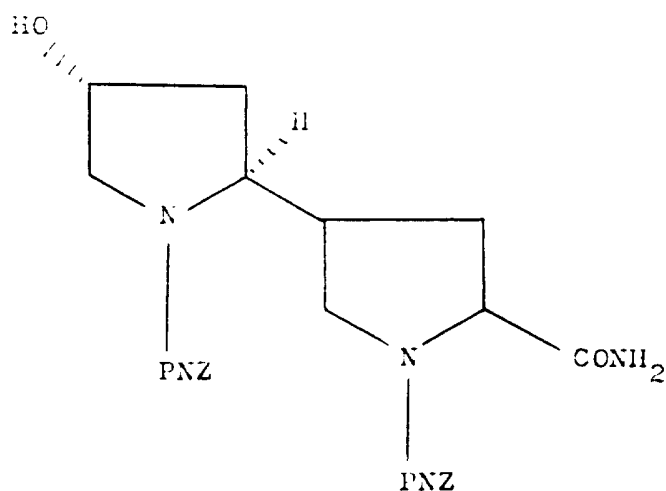


Utilizou-se 500 mg (0,97 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 9-3, obtendo-se 388 mg (rendimento 77,7 %) de (2S, 4R)-N-t-butoxycarbonil-4-butildimetilsiloxi-2-(N-t-butoxycarbonil-2-carbamoilpirrolidin-4-il)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,02(6H, s), 0,84(9H, s), 1,42(18H, s), 1,64-
-2,42(5H, m), 3,25(2H, m), 3,36-3,80(2H, m),
3,88-4,35(3H, m)

7)

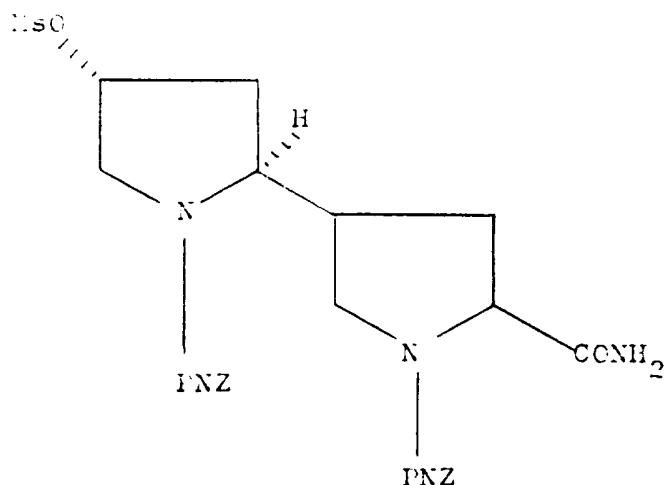


Utilizando 388 mg (0,76 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-3, obtendo-se 360 mg (rendimento 85,4 %) de (2S, 4R)-2-[2-carbamoyl-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidin-4-yl]-4-hidroxi-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,72-2,50(5H, m), 3,22-3,55(2H, m), 3,62-3,92
(2H, m), 4,04-4,35(2H, m), 4,46(1H, m), 5,24
(4H, m), 7,52(4H, m), 8,20(4H, m)

8)

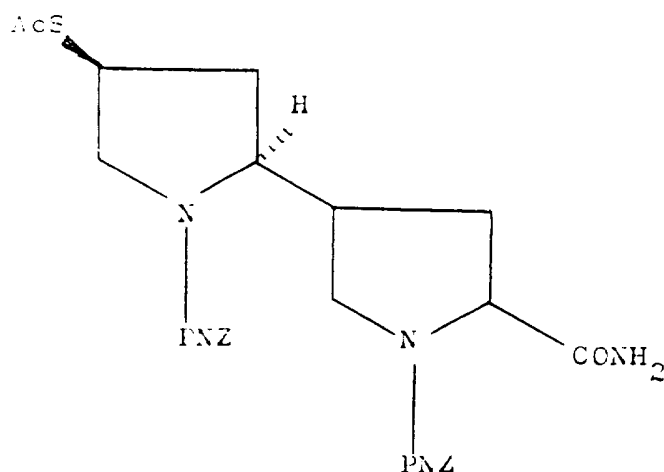


Utilizando-se 360 mg (0,65 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 5-4, obtendo-se 229 mg (rendimento 55,8 %) de (2S,4R)-2-[2-carbamoyl-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidin-4-yl]-4-methanesulfonyl-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)pyrrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,72-2,64(5H, m), 3,07(3H, s), 3,26-3,65
(2H, m), 3,84(1H, m), 4,08-4,36(3H, m),
5,26(5H, m), 7,52(4H, m), 8,18(4H, m)

9)

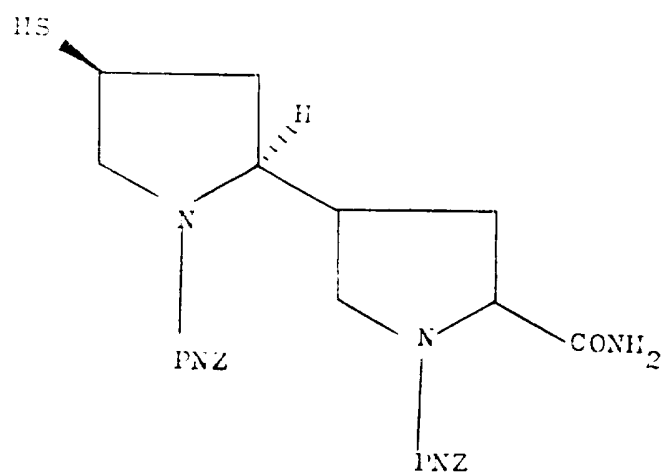


Utilizando 229 mg (0,36 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 13-9, obtendo-se 191 mg (rendimento 86,5 %) de (2S,4S)-4-acetil-tio-2-[2-carbamoil-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidin-4-il]-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ:

1,58-1,88(2H, m), 2,28(3H,s), 2,48(3H, m),
3,10(1H, m), 3,38(1H, m), 3,78(2H, m), 4,00
(1H, m), 4,09(2H, m), 5,15(4H, largo, s),
7,46(4H, m), 8,10(4H, largo, d, J=8Hz)

10)

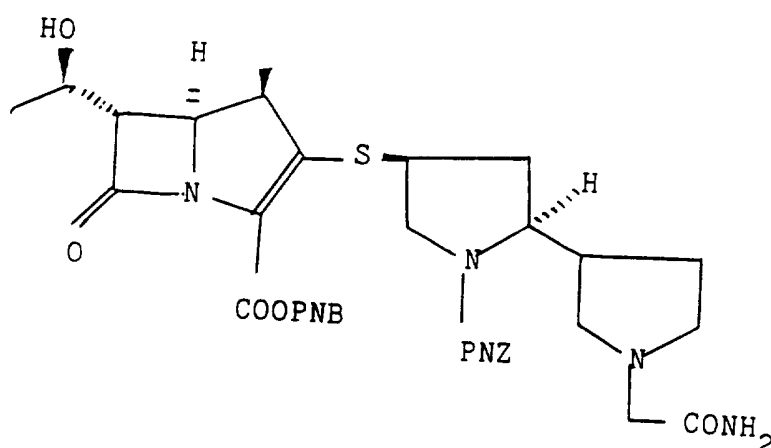


Utilizando 191 mg (0,31 mmole) do composto obtido na reacção anterior, realizou-se a técnica descrita no Exemplo de Referência 1-9, obtendo-se 175 mg (rendimento 98,3 %) do composto identificado antes.

EXEMPLO 45

Diastereoisômeros A e B do ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[N-(carbamoilmetil)-pirrolidin-3-il]-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



O processo utilizado no Exemplo 1-1) foi realizado utilizando-se 570 mg (0,96 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-2m-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 540 mg (0,97 mmole) de trifluorometanossulfonato de (2S,4S)-2-[N-(carbamoilmetil)-pirrolidin-3-il]-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidina para se obterem 197 mg, rendimento 27,3 %, de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-[N-(carbamoilmetil)-pirrolidin-3-il]-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

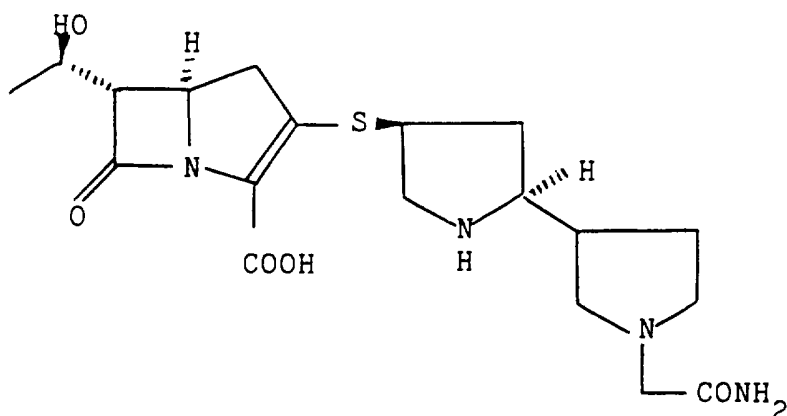
IV (KBr) cm^{-1} :

1770, 1700, 1520, 1350

RMN (CDCl_3) δ :

1,28 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,35 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 3,61
(1H, m), 4,04-4,35 (4H, m), 5,10-5,34 (3H, m),
5,53 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 7,52 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7,66
(2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8,22 (4H, m)

2)



O processo utilizado no Exemplo 1-2) foi realizado partindo-se do composto obtido através da reação anterior, 195 mg (126 μmoles) para se obter o diastereoisômero B, na quantidade de 27 mg cada um e ambos com rendimento de 23,8 % do composto identificado anteriormente.

Diastereómero A

IV (KBr) cm^{-1} :

1760, 1670, 1590, 1390

RMN (D_2O) δ :

1,20 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1,29 (3H, t, $J=6\text{Hz}$), 1,45-

-1,78 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,43-2,64 (3H, m),
2,84 (2H, m), 3,02 (1H, m), 3,20 (1H, dd, J=
=12,4Hz), 3,30-3,54 (6H, m), 3,92 (1H, m),
4,23 (2H, m)

HPLC (as mesmas condições como no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,28 min.

Diastereómero B

IV (KBr)cm⁻¹ :

1760, 1670, 1590, 1390

RMN (D₂O) δ:

1,22 (3H, t, J=7Hz), 1,30 (3H, t, J=6Hz), 1,66
(2H, m), 2,17 (1H, m), 2,52-2,80 (3H, m), 2,87
(2H, t, J=7Hz), 3,03 (1H, m), 3,22-3,64 (7H, m),
3,94 (1H, m), 4,24 (2H, m)

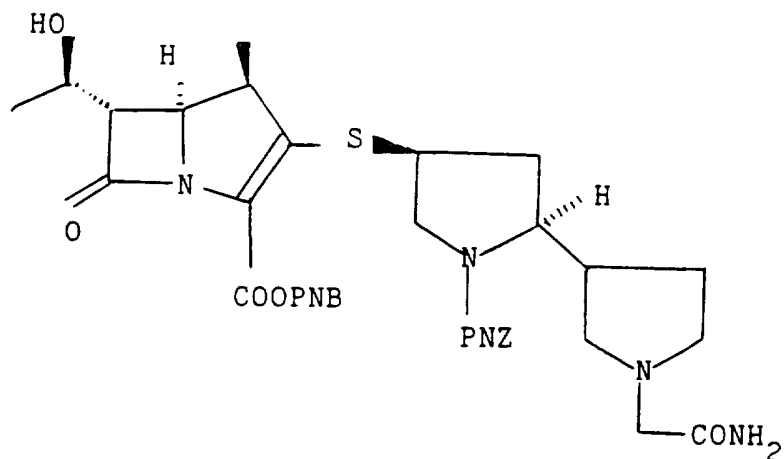
HPLC (as mesmas condições que no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 6,16 min.

EXEMPLO 46

Diastereoisômero A do ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl-
-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-2-il)-pirrolidin-4-iltio]-
-2-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



O processo descrito no Exemplo 39-1) foi aplicado partindo-se do diastereoisômero A (186 mg, 0,487 mmole, o composto de referência do Exemplo 34), (2S,4S)-4-acetiltio-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-pirrolidina, para se obter o diastereoisômero A de (2S,4S),aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-mercaptopirrolidina.

O processo como descrito no Exemplo 1-1) foi realizado utilizando-se o tiol obtido na reação citada anteriormente e 243 mg (0,487 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi-fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo para se obter (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-il-tio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereómero A (160 mg, rendimento 55,7 %).

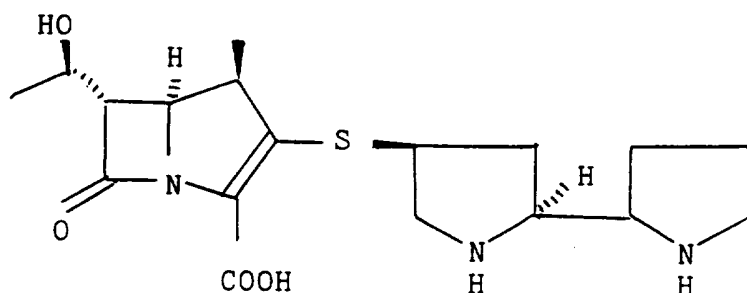
IV(KBr) cm^{-1} :

1780, 1700, 1550, 1410

RMN (CDCl_3) δ :

1,25 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,34 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,5-
-2,1 (5H, m), 2,3-2,9 (2H, m), 3,07 (1H, t, $J=11\text{Hz}$),
3,2-3,8 (6H, m), 4,1-4,4 (4H, m), 4,5-5,0 (6H, m),
5,2-5,6 (6H, m) 5,8-6,2 (3H, m)

2)



O processo utilizado no Exemplo 9-2) foi realizado utilizando-se o composto obtido pela reacção citada anteriormente, diastereómero A, 157 mg, 0,266 mmole) para se obter o composto identificado supra, o diastereómero A na quantidade de 28,5 g, com o rendimento de 28 %.

IV(KBr) cm^{-1} :

1750, 1590, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,16 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1,24 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1,42 (1H, m),
1,74 (1H, m), 2,00 (2H, m), 2,24 (1H, m), 2,53 (1H,

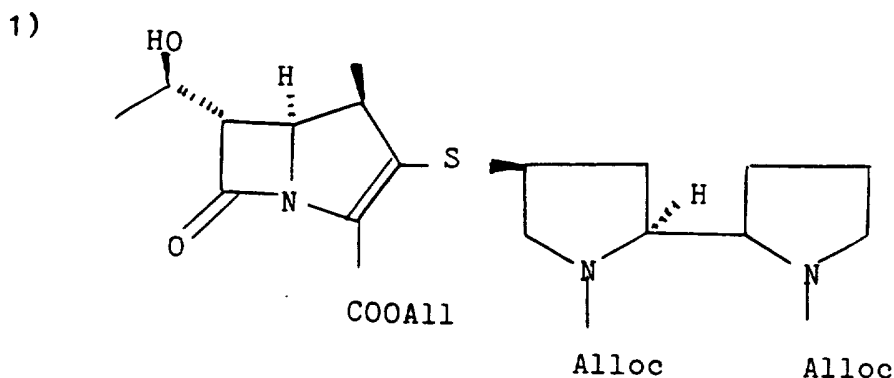
m), 2,87(1H, dd, J=12,4Hz), 3,1-3,6(7H, m), 3,78
(1H, m), 4,1-4,3(2H, m)

HPLC (as mesmas condições como no Exemplo 1)

Tempo de retenção 2,8 min.

EXEMPLO 47

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-
-2-(pirrolidin-2-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-
-carboxílico, diastereómero B



O processo descrito no Exemplo 39-1 foi realizado partindo-se de 133 mg, 0,348 mmoles, do composto de referência do Exemplo 5, (2S,4S)-4-acetiltio-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-pirrolidina, para se obter (2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-mercaptopirrolidina, diastereómero B.

O processo como descrito no Exemplo 1-1) foi realizado utilizando-se o tiol obtido na reacção citada anteriormente e 174 mg (0,348 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo para se obterem 109 mg, rendimento 53,1 %, de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de alilo, diastereómero B.

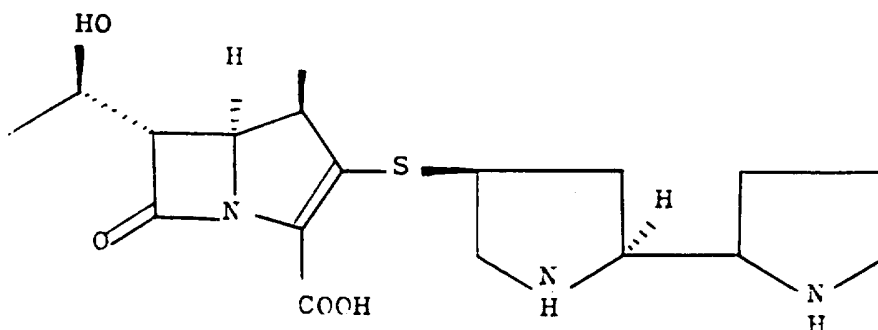
IV(KBr) cm^{-1} :

1780, 1700, 1550, 1410

RMN(CDCl_3) δ :

1,26(3H,d,J=7Hz), 1,35(3H,d,J=6Hz), 1,65(2H,m), 1,93(3H,m), 2,3-2,7(2H,m), 3,1-3,8(6H,m), 4,0-4,5(4H,m), 4,5-5,0(6H,m), 5,1-5,6(6H,m), 5,8-6,1(3H,m)

2)



O processo utilizado no Exemplo 9-2) foi realizado utilizando-se o composto obtido pela reacção citada anteriormente, o diastereómero B, 103 mg, 0,175 mmole) para se obter o composto identificado anteriormente, o diastereómero B, na quantidade de 10,0 mg, com o rendimento de 15 %.

IV(KBr) cm^{-1} :

1750, 1590, 1390

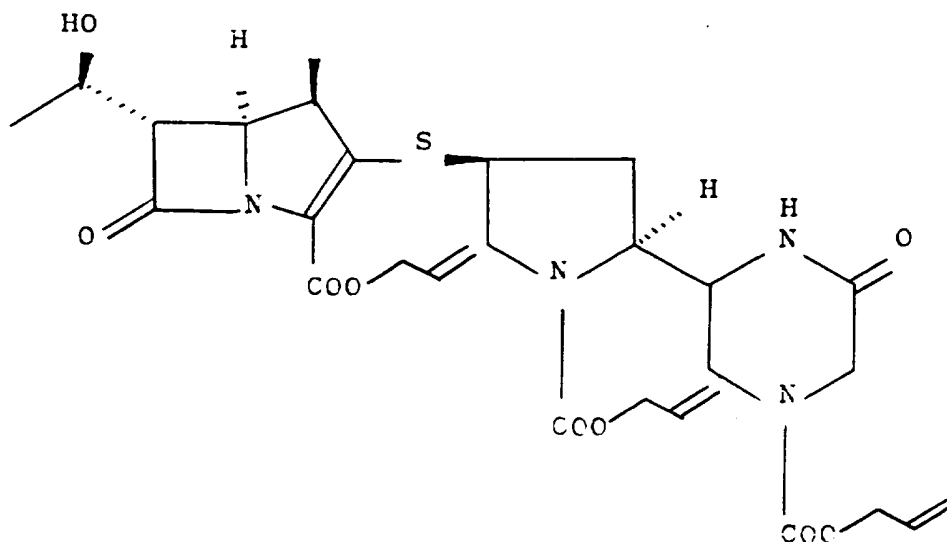
HPLC(as mesmas condições como no Exemplo 1)

Tempo de retenção: 3,4 min.

EXEMPLO 48

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(5-oxopiperazin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)



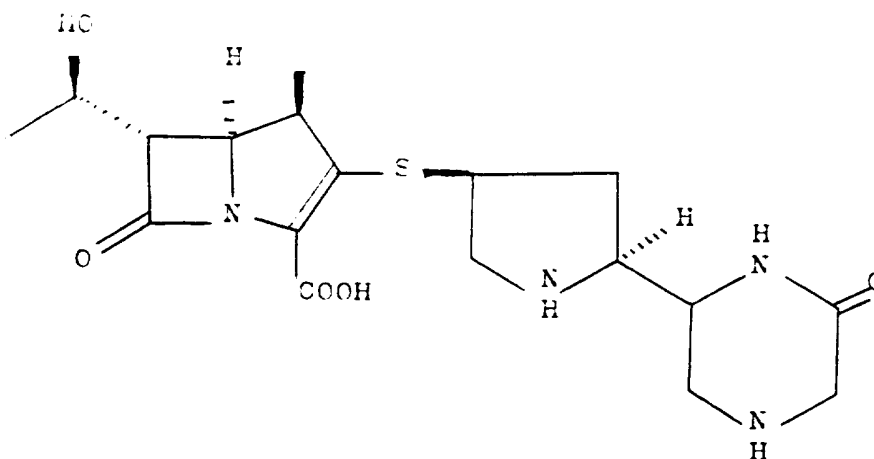
O processo como descrito no Exemplo 39-1) foi realizado utilizando-se 168 mg, 0,44 mmole, de (2S, 4S)-4-acetiltio-N-aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxo piperazin-3-il)-pirrolidina, para se obter (2S,4S)-N-aliloxi carbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-3-il)-4-mercap- topirrolidina, diastereómero B.

O processo como descrito no Exemplo 9-1) foi realizado utilizando-se tiol obtido na reacção descrita anteriormente e 200 mg (0,40 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxi fosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3- -carboxilato de alilo para se obter (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-N- -aliloxicarbonil-2-(1-aliloxicarbonil-5-oxopiperazin-3-il- -pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carba- pen-2-em-3-carboxilato de alilo, 156 mg, rendimento 58 %).

RMN (CDCl_3) δ :

1,28(3H,d,J=8Hz), 1,34(3H,d,J=8Hz), 1,80(1H,m), 2,60
(1H,m), 2,90-5,00(19H,m), 5,20-5,60(6H,m) 5,96(3H,m)

2)



Utilizando-se o processo como descrito no Exemplo 9-2) mas a partir do composto obtido na reacção descrita anteriormente, 156 mg (0,25 mmole) obteve-se o composto identificado anteriormente, na quantidade de 50,0 mg, com o rendimento de 48 %.

RMN(D₂O) δ :

1,24(3H,d,J=8Hz), 1,30(3H,d,J=8Hz), 1,76(1H,m), 2,70
(1H,m), 3,00(1H,m), 3,10-4,10(10H,m), 4,26(2H,m)

HPLC:

Eluente: Tampão de fosfato 0,01M, (pH 6,5)-Metanol
(85:15)

Débito: 0,8 ml / min

As outras condições eram idênticas às descritas no Exemplo 1

Tempo de Retenção: 4,91 min

QUADRO 1
Concentração Inibidora Mínima
(MIC: µg/ml)

Microorganismo Testado	Exemplo 11		Exemplo 12	Exemplo 13		Exemplo 43
	Diastere- ómero A	Diastere- ómero B	Diastere- ómero A	Diastere- ómero A	Diastere- ómero B	
<u>P. aeruginosa</u> MB5000	0,1	0,2	-	0,2	0,2	0,1
<u>P. aeruginosa</u> MB5002	0,78	1,56	1,56	0,78	1,56	0,39
<u>P. aeruginosa</u> AKR17*	0,78	1,56	1,56	1,56	-	1,56

* Microorganismo produtor de β -lactamase

QUADRO 1 (Cont.)
Concentração Inibidora Mínima (MIC: µg/ml)

Microorganismo Testado	Exemplo 49	Meropenem	Imipenem
<u>P. aeruginosa</u> MB5000	0,2	0,39	1,56
<u>P. aeruginosa</u> MB5002	0,78	6,25	3,13
<u>P. aeruginosa</u> AKR17*	1,56	3,13	6,25

* Microorganismo produtor de β -lactamase

QUADRO 2

Potência antibacteriana relativa da tienamicina e susceptibilidade à DHP-1

	Exemplo 11				
	Diastereo isômero A	Diastereo isômero B	Exemplo 13	Exemplo 32	Exemplo 43
Meth-R <u>S.aureus</u>	15,2	12,3	-	-	22,7
THM-R <u>P.aeruginosa</u>	12,7	11,5	11,5	19,5	21,6
Susceptibilidade à DHP-I	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,07

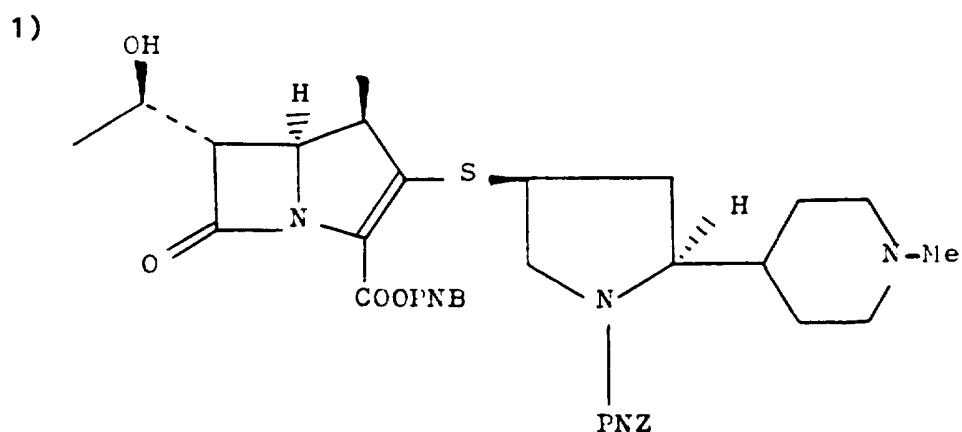
QUEDRO 2 (Cont.)

Potência antibacteriana relativa da tienamicina e susceptibilidade à DHP-1

	Exemplo 49	Meropenem	Imipenem
Meth-R <u>S.aureus</u>	13,6	3,22	2,57
THM-R <u>P.aeruginosa</u>	13,8	6,9	2,0
Susceptibilidade à DHP-I	0,10	0,12	1,0

EXEMPLO 49

Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpiperidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico



A uma solução constituída por 2,50 g (4,2 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo em 60 ml de acetonitrilo, adicionaram-se gota a gota sob uma corrente de azoto e arrefecimento com gelo, N,N-diisopropiletilamina, seguida da adição de uma solução gota a gota de o sal do ácido (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metilpiperidin-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina trifluoroacético, 2,30 g (4,6 mmole), o composto de referência do Exemplo 37 em 60 ml de acetonitrilo. Após agitação da mistu-

ra à temperatura de 0°C por um período de 15 horas, recolheu-se o precipitado por filtração, lavou-se com acetonitrilo e secou-se para se obterem 2,12 g (rendimento 69,7 %) de (1R, 5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-piperidin-4-il)-pirrolidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzeno.

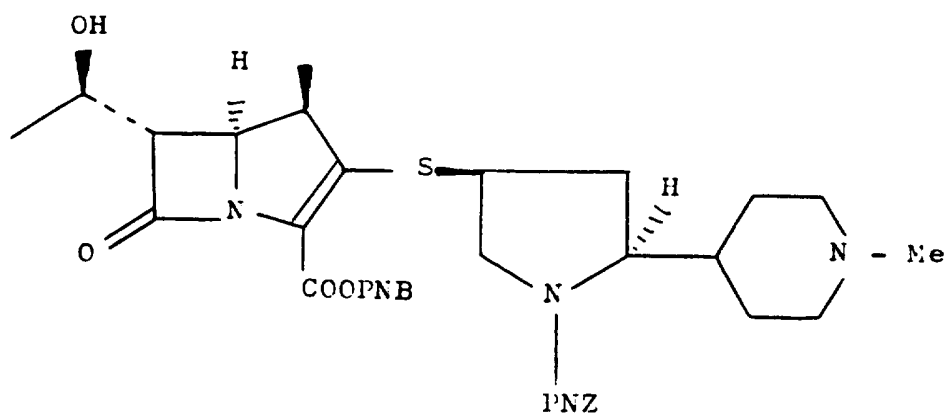
IV(KBr)cm⁻¹:

1770, 1700, 1520, 1345

RMN(CDCl₃) δ :

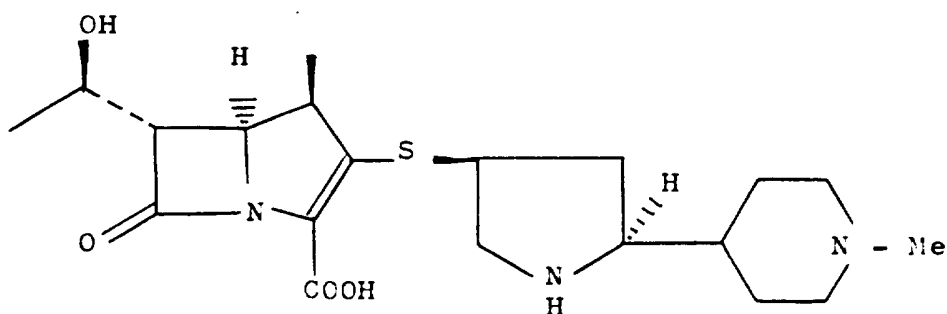
1,28(3H,d,J=8Hz),1,36(3H,d,J=7Hz),1,2-2,2(9H,m),
2,25(3H,s),2,2(1H,m),2,8-3,2(3H,m),3,2-3,6(3H,m),
3,97(1H,m),4,2-4,35(2H,m)5,15-5,3(3H,m)5,53(2H,d,
J=13Hz),7,56(2H,d,J=9Hz),7,70(2H,d,J=8Hz),8,27(2H,
d,J=8Hz),8,28(2H,d,J=9Hz)

2)



O processo como descrito no Exemplo 49-1) foi realizado utilizando-se 3,86 g (6,5 mmoles) de (1R, 5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, 2,88 g (3,9 mmoles) do cloridrato de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metilpiperidin-4-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidona, o composto de referência do Exemplo 38 e 2,61 ml (15 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, para se obterem 3,74 g (rendimento 79,5 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpiperidin-4-il)-piperidin-4-il-tio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo. Os resultados dos diversos espectros deste composto concordaram com os resultados obtidos a partir do composto obtido no Exemplo 49-1).

3)



A uma solução do composto constituída por 1,12 g (1,55 mmoles) do composto obtido na reacção des-

crita anteriormente em 31 ml de tetrahidrofurano, 5 ml de etanol, adicionaram-se 31 ml de uma solução tampão de pH 7,0 de 3-morfolinopropeno-sulfonato de sódio 0,25 M e 750 mg de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador, agitando-se a mistura sob uma corrente de hidrogénio, à temperatura ambiente, por um período de 3 horas. Retirou-se o catalisador por filtração da mistura reaccional e destilou-se o dissolvente orgânico sob pressão reduzida e em seguida na fase aquosa separaram-se por filtração os materiais insolúveis.

Concentrou-se o filtrado obtido para o volume de 20 ml e submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de fase inversa (IMC-GELTM ODS-AQ 120-S50, uma solução aquosa metanólica a 20 %). A fracção pretendida foi concentrada e liofilizada para se obterem 556 mg (rendimento 87,5 %) do composto identificado anteriormente.

IV(KBr)cm⁻¹:

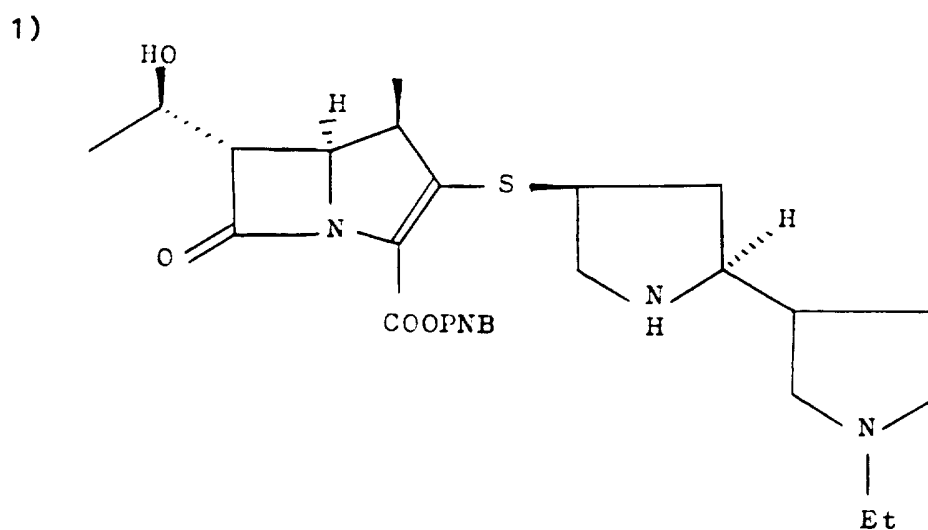
1750, 1590, 1390

RMN(CDCl₃) δ :

1,21(3H,d,J=7Hz), 1,29(3H,d,J=6Hz), 1,2-1,82(6H,m),
1,84-2-16(2H,m), 2,53(1H,m), 2,74(3H,s), 2,7-3,12(3H,
m), 3,12-3,5(4H,m), 3,9(1H,m), 4,13-4,32(2H,m)

EXEMPLO 50

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico



Sob atmosfera de azoto e à temperatura de -20°C adicionaram-se, a uma solução de 13,6 g (23,1 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo em 150 ml de acetonitrilo, 13,44 ml (77,1 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina seguida de uma suspensão de 7,0 g (25,7 mmoles) de dicloridrato de (2S,4S)-2-(N-etilpirrolidin-3-il)-4-mercaptopirrolidina, o composto de referência do Exemplo 40, em 40 ml de N,N-dimetilformamida. Após agitação durante a noite à temperatura de -20°C concentrou-se sob vácuo a mistura reaccional. O precipitado resultante foi recolhido por filtração e lavado com 30 ml de acetonitrilo,

seguidos de 30 ml de éter isopropílico para se obterem 10,1g (rendimento 72 %) sob a forma de um cristal não purificado, (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilpirrolidin-3-il)-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

IV(KBr) cm^{-1} :

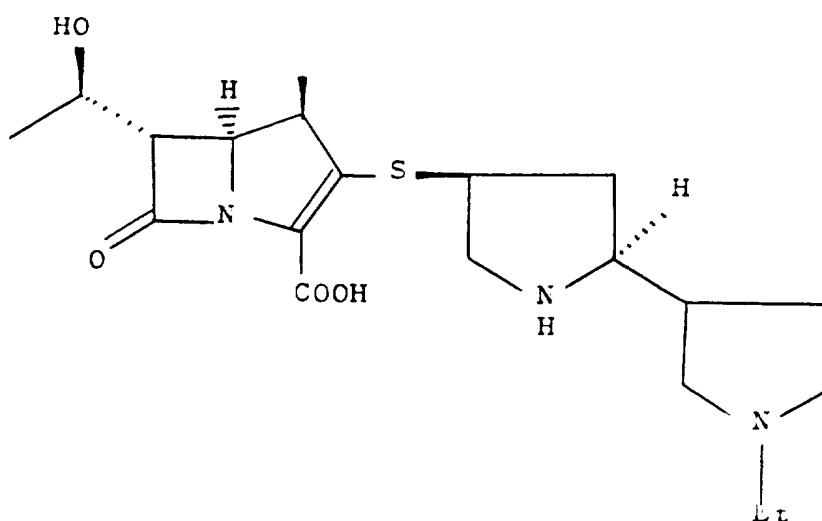
3350, 2900, 2660, 1770, 1700, 1605, 1515

RMN (DMSO- d_6) δ :

1,18(3H,d,J=8Hz), 1,19(3H,d,J=8Hz), 1,24(3H,t,J=9Hz), 1,6(2H,m), 1,8-2,3(2H,m), 2,4-3,8(12H,m), 4,0(1H,m), 3,0(1H,m), 5,15(1H,m), 5,28(1H,d,J=16Hz), 5,5(1H,d,J=16Hz), 7,75(2H,d,J=8Hz), 8,27(2H,d,J=8Hz)

D.P: 216°C (dec)

2)



A uma solução do composto obtido na reação descrita anteriormente, 10 g (18,3 mmoles) em 500 ml de tetra-hidrofurano, 500 ml de tampão de ácido 3-morfolino-propanossulfônico 0,5 M (pH 7,0) e 150 ml de etanol adicionaram-se 10 g de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador e hidrogenou-se a mistura sob pressão atmosférica e à temperatura ambiente durante 2 horas. Retirou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado a fim de eliminar o tetra-hidrofurano e o etanol, sob vácuo. A solução aquosa residual lavou-se com clorofórmio e uma pequena quantidade de matéria insolúvel foi retirada por filtração. A solução aquosa resultante foi de novo concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia em coluna (HP-20SS 250 ml, eluição com metanol aquoso a 30 %) para se obterem 3,39 g do composto em título (rendimento 45,2 %) sob a forma cristalina. O líquido-mãe foi de novo purificado para se obter um segundo cristal na quantidade de 1,94 g com o rendimento de 25,9 %.

IV(KBr)cm⁻¹:

3220, 1745, 1675, 1580, 1540, 1390

RMN (DMSO-d₆) δ :

1,18(3H,d,J=8Hz), 1,19(3H,d,J=8Hz), 1,24(3H,t,J=9Hz),
1,2-1,8(2H,m), 2,2-3,0(6H,m), 3,0-3,2(2H,m), 3,4-4,2
(10H,m)

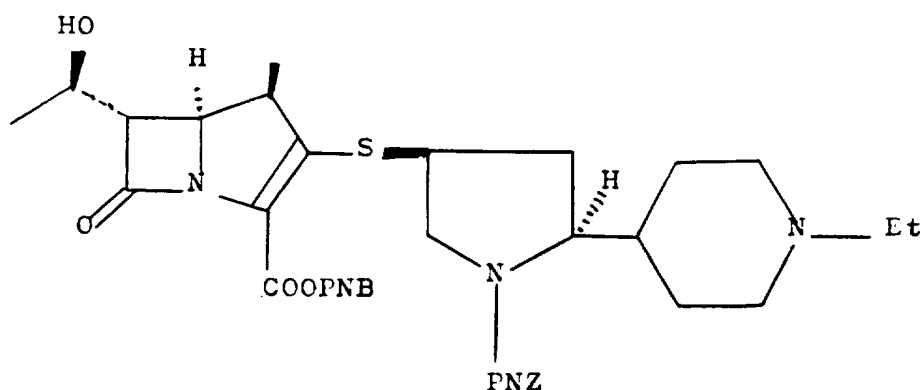
UV $\lambda_{\max}$ (Tampão de ácido 3-morfolinopropanosulfônico 0,1M
pH 7,0):

299 nm (ϵ = 6840)

EXEMPLO 51

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilpiperidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

1)

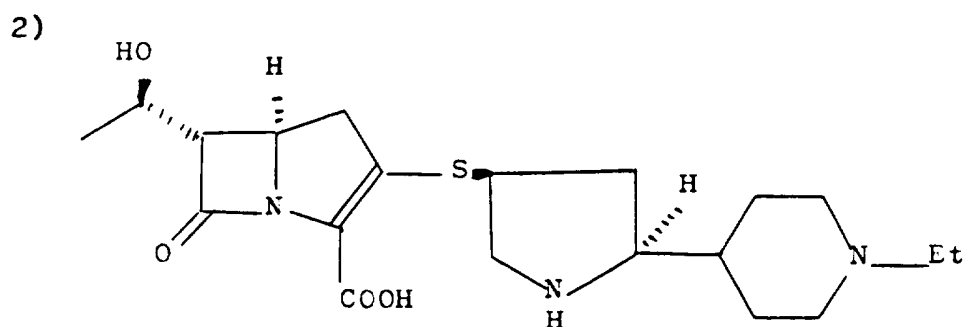


O processo como descrito no Exemplo 49-
-1) foi realizado utilizando-se 595 mg (1,0 mmole) de (1R,
5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-
-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, 463 mg
(1,08 mmoles) de cloridrato de (2S,4S)-2-(N-etilpiperidin-
-4-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina,
sintetizada pelo processo como descrito no Exemplo de refe-

rência 37, 0,4 ml (2,3 mmoles) de N,N-diisopropiletilamina, e 28 ml de acetonitrilo para se obterem 479 mg (rendimento 74,9 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilpiperidin-4-il)-(N-p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

IV(KBr) cm^{-1} :

1770, 1700, 1520, 1345



O processo como descrito no Exemplo 49-3) foi repetido utilizando-se o composto obtido na reacção citada anteriormente, 460 mg (0,62 mmole), 12 ml de tetra-hidrofurano, 2 ml de etanol, 12 ml de solução tampão de 3-morfolinopropanossulfato de sódio 0,25 M e 300 mg de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador, para se obter o composto em título na quantidade de 189 mg, com o rendimento

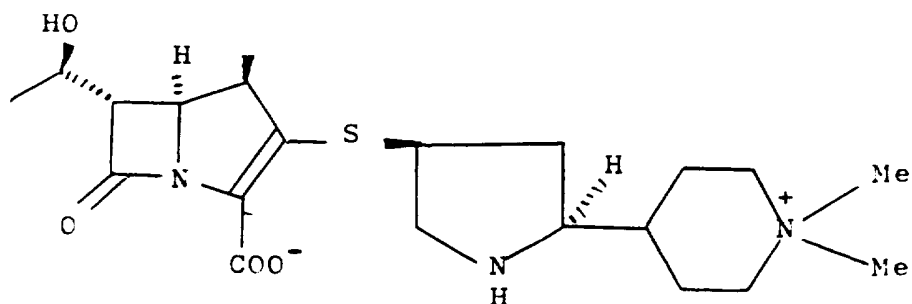
de 72,3 %.

IV(KBr)cm⁻¹:

1750, 1590, 1390

EXEMPLO 52

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-4-piperidinio)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato



A uma solução de 1,0 g (1,38 mmole), o composto do Exemplo 49-1), de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxi-etil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-etilpiperidin-4-il)-pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo em 25 ml de acetona, adicionaram-se 0,86 ml (13,8 mmoles) de iodeto de metilo. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente por um período de 15 horas e eliminou-se o dissolvente orgânico por destilação sob pressão reduzida.

O processo como descrito no Exemplo 49-3) foi realizado utilizando-se o resíduo obtido, 20 ml de tetra-hidrofurano, 20 ml de etanol, 31 ml de uma solução tampão de 3-morfolinopropanossulfonato de sódio 0,25 M de pH 7,0 e 750 mg de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador para se obter o composto identificado anteriormente na quantidade de 402 mg, com o rendimento de 69,3 %.

IV(KBr) cm^{-1} : 1750, 1590, 1390

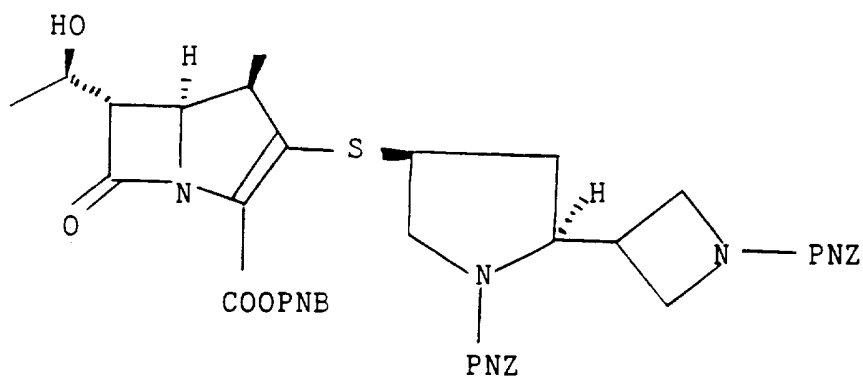
RMN(D_2O) δ :

1,21(3H,d,J=7Hz), 1,29(3H,d,J=6Hz), 1,2-1,5(2H,m),
1,63-2-15(6H,m), 2,54(1H,m), 3,08(3H,s), 3,15(3H,s),
2,84-3-6(7H,m), 3,78(1H,m), 4,13-4,33(2H,m)

EXEMPLO 53

Ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(azetidin-3-il)pirrolidin-4-
-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-car-
boxílico

1)



O processo como descrito no Exemplo 1-1) foi realizado utilizando-se 83 mg (0,14 mmoles) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 83 mg (0,14 mmoles) de (2S,4S)-4-mercaptop-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-azetidi-3-il]-pirrolidina, o composto de referência do Exemplo 41, para se obterem 86,8 mg (rendimento 72,2 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-[N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-azetidin-3-il]-pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

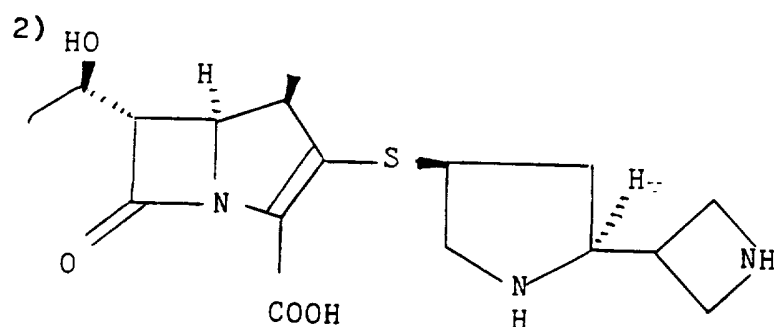
IV(KBr) cm^{-1} :

1770, 1700, 1600, 1520, 1340

RMN(CDCl_3) δ :

1,28(3H,d,J=8Hz), 1,35(3H,d,J=7Hz), 1,72(1H,m), 2,32-

-2,72(2H,m), 2,95-3-50(4H,m), 5,10-5-34(5H,m), 5,53
(1H,d,J=15Hz), 7,51(4H,d,J=9Hz), 7,66(2H,d,J=9Hz),
8,22(6H,d,J=9Hz)



O processo como descrito no Exemplo 1-
-2) foi realizado utilizando-se o composto obtido na reacção
descrita anteriormente, 86,8 mg (0,10 mmole) para se obter o
composto em título, 14,4 mg, com o rendimento de 38,8 %.

IV(KBr) cm^{-1} :

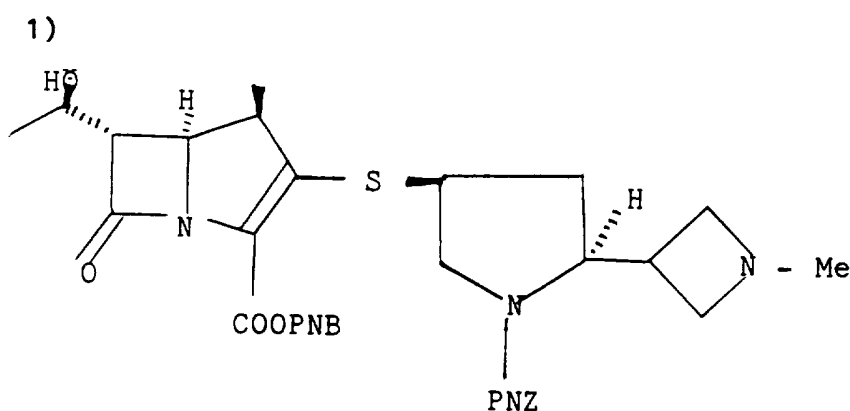
1750, 1600, 1390

RMN(D_2O) δ :

1,18(3H,d,J=8Hz), 1,27(3H,d,J=7Hz), 2,48(1H,m), 2,88
(1H,dd,J=14,4Hz), 3,03-3-30(3H,m), 3,32-3,57(3H,m),
3,76(1H,m), 3,95(2H,m), 4,20(4H,m)

EXEMPLO 54

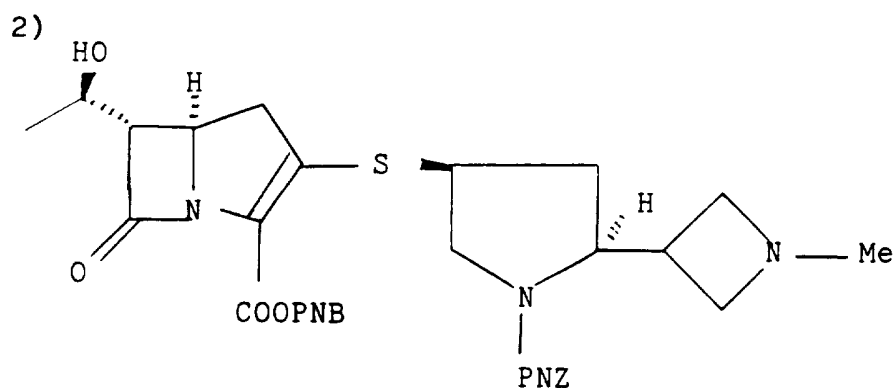
Ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilazetidín-3-il)pirrolidín-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico



O processo como descrito no Exemplo 49-1) foi realizado utilizando-se 300 mg (0,50 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 195 mg (0,50 mmole) de cloridrato de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metilazetidín-3-il)-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina, o composto de referência do Exemplo 42, para se obterem 280 mg (rendimento 80 %) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilazetidín-3-il)-(N-p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidín-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

IV(KBr)cm⁻¹:

1770, 1700, 1520, 1350



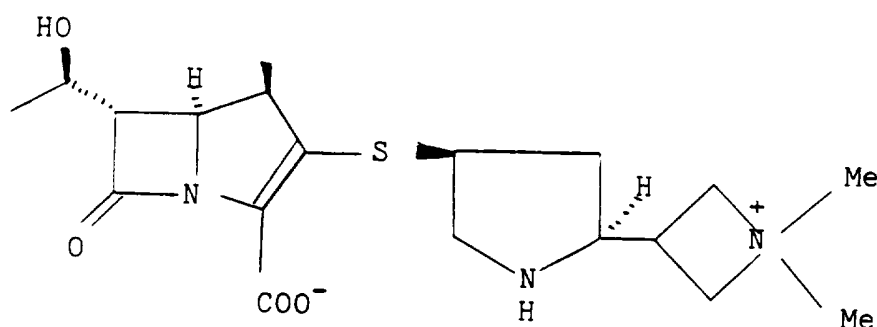
O processo como descrito no Exemplo 49-2) foi realizado utilizando-se o composto obtido na reação descrita anteriormente, 140 mg (0,20mmole) para se obter o composto identificado supra na quantidade de 42 mg, com o rendimento de 55 %.

IV(KBr)cm⁻¹:

1750, 1590, 1390

EXEMPLO 55

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-3-azetidinio)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxitil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato



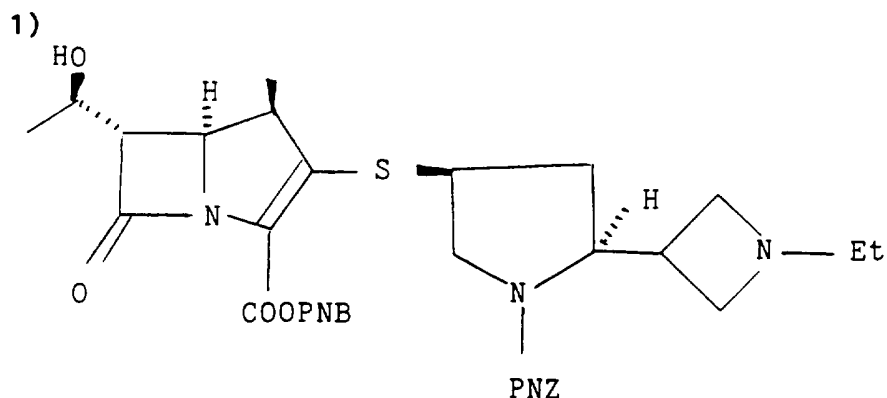
O processo como descrito no Exemplo 52 foi realizado utilizando-se 140 mg (0,20 mmole) de (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilazetidina-3-il)-(N-p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo, o composto do Exemplo 54-1), para se obterem 32 mg (rendimento 40,6 %) do composto em título.

IV(KBr) cm^{-1} :

1750, 1590, 1390

EXEMPLO 56

Ácido(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilazetidina-3-il)pirrolidina-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico

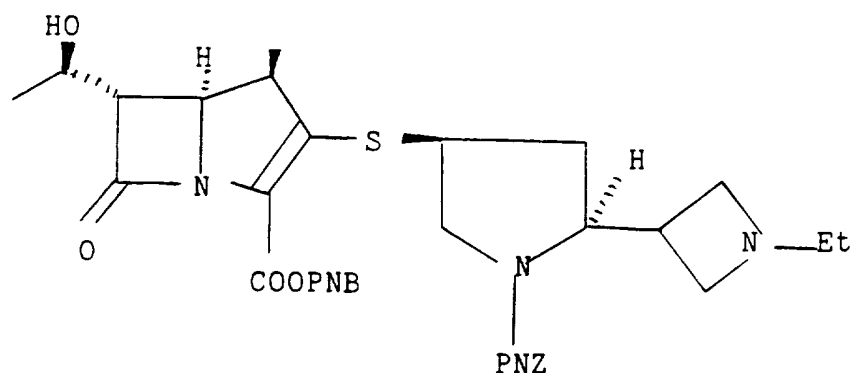


O processo como descrito no Exemplo 49-1) foi realizado utilizando-se 168 mg (0,28 mmole) de (1R,5S,6S)-2-difenoxifosforiloxi-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e 113 mg (0,28 mmole) do cloridrato de (2S,4S)-2-(N-etilazetidina-3-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina, o composto de referência do Exemplo 43, para se obterem 130 mg (rendimento 105 %) de (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N-etilazetidina-3-il)-(N-p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato de p-nitrobenzilo.

IV(KBr) cm^{-1} :

1770, 1700, 1520, 1350

2)



O processo como descrito no Exemplo 49-3) foi realizado utilizando-se o composto obtido na reacção descrita anteriormente, 130 mg (0,18 mmole) para se obter o composto identificado supra na quantidade de 38 mg, com o rendimento de 52,4 %.

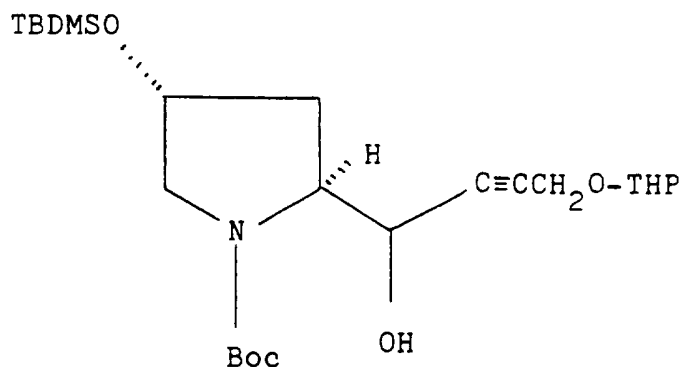
IV(KBr)cm⁻¹:

1750, 1590, 1390

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 34

(2S,4S)-4-acetiltio-N-alliloxicarbonil-2-(N-alliloxicarbonilpirrolidin-2-il)pirrolidina diastereómero A

1)



A uma solução de 15,2 g (109 mmoles) de éter 2-tetra-hidropiranyl propargílico em 165 mg de tetra - hidrofurano, adicionaram-se 68,1 ml (109 mmole) de n-butil- lítio 1,6 N em hexano sob uma corrente de azoto e arrefeci- mento com gelo e agitou-se a mistura sob arrefecimento com gelo durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura para a tempera- tura de -78^oC e adicionou-se a uma solução de 31,7 g (90,3 mmoles) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dime- tilsililoxi-2-formilpirrolidina em 150 ml de tetra-hidrofur- ano obtida aplicando-se o processo do Exemplo de Referência 1-3) em uma corrente de azoto a esta temperatura e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura de -78^oC. Em seguida, deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura de -20^o C e agitou-se durante 1 hora e 30 minutos a esta temperatura adicionando-se sob agitação 150 ml de uma solução aquosa de cloreto de amônio saturada. Adicionou-se de uma só vez ace-

tato de etilo, lavou-se a fase orgânica com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 1:1) para se obter (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butyl-dimetil-sililoxi-2-[1-hidroxi-(2-tetrahidropirani-loxi)-2-butinil]-pirrolidina na quantidade de 38,2 g, com o rendimento de 90 %.

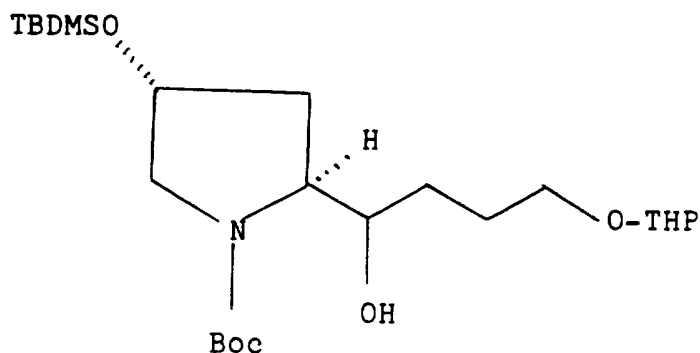
IV(KBr)cm⁻¹:

3400, 2950, 1700, 1680, 1400

RMN(CDCl₃) δ :

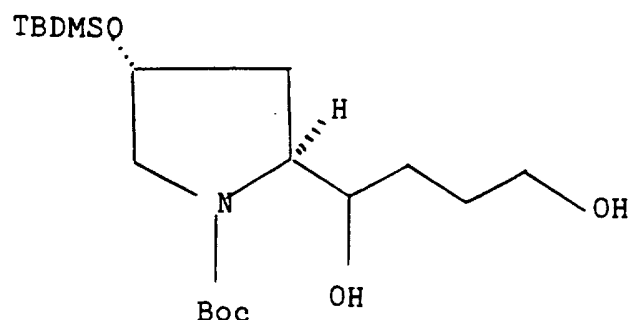
0,06(6H,s),0,86(9H,s),1,46(9H,s),1,1-2,2(8H,m),
3,34(1H,m),3,43-3-63(2H,m),3,83(1H,m),4,04-4-54
(5H,m),4,80(1H,br s)

2)



A uma solução do composto obtido na reacção citada anteriormente, 17,5 g (37,2 mmoles) em 300 ml de metanol, adicionaram-se 7 g de paládio sobre carvão a 10% como catalisador e agitou-se a mistura sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 3 horas. Adicionaram-se mais 7 g de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador e agitou-se a mistura sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 4 horas. Retirou-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se obterem 14,8 g (rendimento 84 %) de (2S, 4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsililoxi-2-[1-hidroxi-4-(2-tetra-hidropirani-loxi)-butinil]-pirrolidina.

3)



A uma solução do composto obtido na reacção descrita anteriormente, 19,0 g (40,1 mmoles) em 420 ml de etanol adicionaram-se 1,27 g (4,75 mmoles) de p-toluenosulfonato de piridínio e agitou-se a mistura à temperatura de 55°C durante 1 hora e 30 minutos. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e adicionou-se de uma só vez

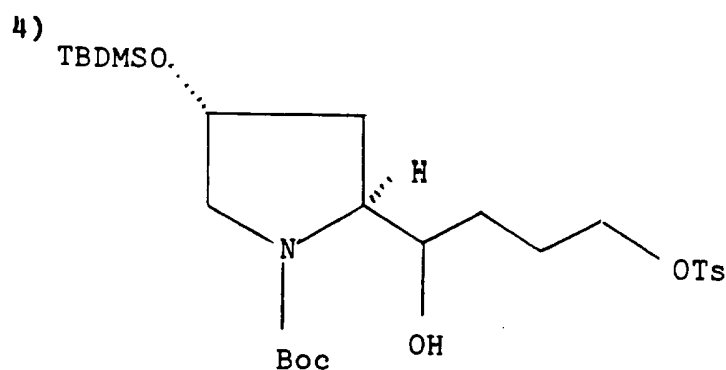
acetato de etilo, lavou-se sequencialmente com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro. Concentrou-se o dissolvente sob pressão reduzida para se obterem 15,4 g (rendimento 99 %) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsililoxi-2-[1,4-di-hidroxibutil]-pirrolidona.

IV(KBr) cm^{-1} :

3400, 2950, 1670, 1400

RMN(CDCl_3) δ :

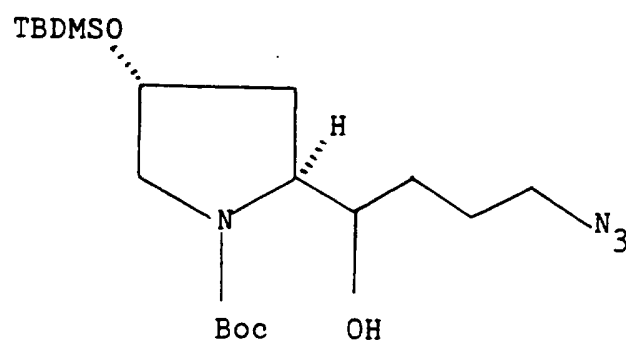
0,06(6H,s), 0,86(9H,s), 1,46(9H,s), 1,3-2,1(6H,m),
2,64(2H,br s), 3,26(1H,m), 3,4-3,8(4H,m), 3,8-4,2(1H,m),
4,32(1H,m)



O composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 2,42 g (6,21 mmoles) e 1,20 g (6,29 mmoles)

de cloreto de p-toluenossulfonilo foi dissolvido em piridina e a solução agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se éter dietílico à solução reaccional e retirou-se o precipitado por filtração. Lavou-se o filtrado sequencialmente com água, ácido cítrico a 10 %, uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio; secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre uma coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, heptano-acetato de etilo a 1:1) para se obterem 2,08 g (rendimento 62 %) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsililoxi-2-(1-hidroxi-4-p-toluenossulfoniloxibutil)-pirrolidina.

5)



A uma solução do composto obtido mediante a reacção anterior, 2,08 g (3,82 mmoles) em 63 ml de dimetilsulfóxido, adicionaram-se 0,90 g (14 mmoles) de azida de sódio e agitou-se a mistura à temperatura de 70°C durante 3 horas. Adicionou-se acetato de etilo, lavou-se com água,

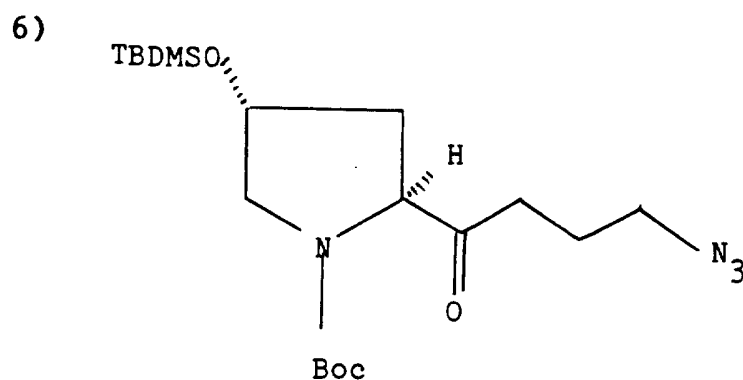
secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 1,42 g (rendimento 90 % de (2S,4R)-2-(4-azido-1-hidroxi-butil)-N-terc-butildimetil-sililoxi-pirrolidina.

IV(KBr) cm^{-1} :

3450, 2100, 1700, 1680, 1410

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H,s), 0,86(9H,s), 1,46(9H,s), 1,5-2,1(7H,m),
3,2-4,4(7H,m)



A uma solução de 0,724 ml (0,5 mmoles) de dimetilsulfóxido em 13 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 0,472 ml (5,41 mmoles) de cloreto de oxalilo, gota a gota, sob corrente de azoto e à temperatura de -78°C . Agitou-se a solução reaccional àquela temperatura durante 45 minutos. À mistura adicionou-se, gota a gota, uma solução de

1,21,g (2,92 mmoles) do composto de azida em 4 ml de cloreto de metileno, à temperatura de -78°C . Após agitação da mistura àquela temperatura durante 30 minutos adicionaram-se 2,44 ml (17,5 mmoles) de trietilamina e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 20 minutos. Lavou-se a mistura sequencialmente com água, solução diluída de ácido clorídrico e uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre uma coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, heptano-acetato de etilo a 2:1) para se obterem 1,02 g (rendimento 85 %) de (2S,4R)-2-(4-azidobutil)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsililoxipirrolidina.

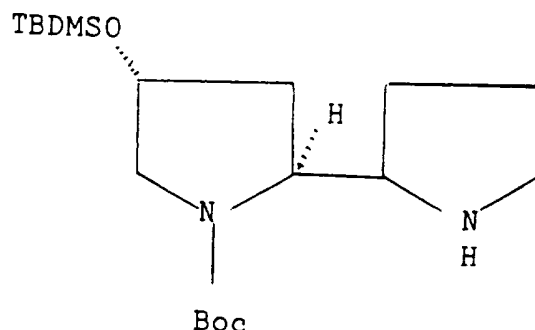
IV(KBr) cm^{-1} :

2100, 1700, 1400

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H,s), 0,86(9H,s), 1,46(9H,s), 1,7-2,2(4H,m),
2,62(2H,m), 3,34(2H,m), 3,56(2H,m) 4,3-4,6(2H,m)

7)



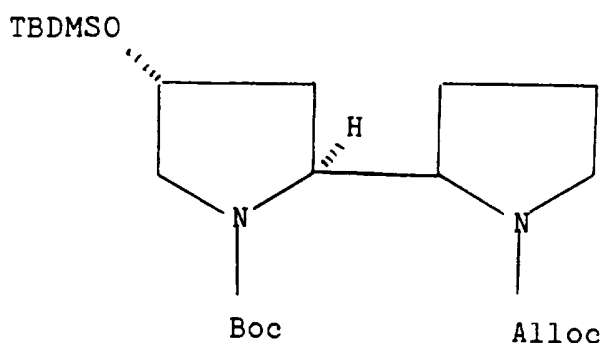
A uma solução do composto obtido mediante a reacção anterior, 2,34 g (5,67 mmoles) em 60 ml de metanol, adicionaram-se 236 mg de paládio sobre carvão a 10% como catalisador e agitou-se a mistura sob uma corrente de hidrogénio à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionaram-se 236 mg de paládio sobre carvão a 10 % como catalisador e procedeu-se à hidrogenação à temperatura ambiente durante 1 hora, seguida de outra adição de paládio sobre carvão a 10 % e de hidrogenação por mais 2 horas. Retirou-se o catalisador por filtração e adicionou-se ao filtrado 0,67 ml (11,7 mmoles) de ácido acético e 736 mg (11,7 mmoles) de cianoboro-hidreto de sódio sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura àquela temperatura durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, clorofórmio-etanol a 97:3) para se obterem 883 mg (rendimento 42 %) de (2S,4R)-N-terc-

-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililoxi-2-(pirrolidin-2-il)-pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,08(6H,s),0,86(9H,s),1,47 e 1,48 (total 9H, ambos s),1,5-1,8(2H,m),1,9-2,4(4H,m),3,1-4,2(6H,m),4,32 (1H,br s)

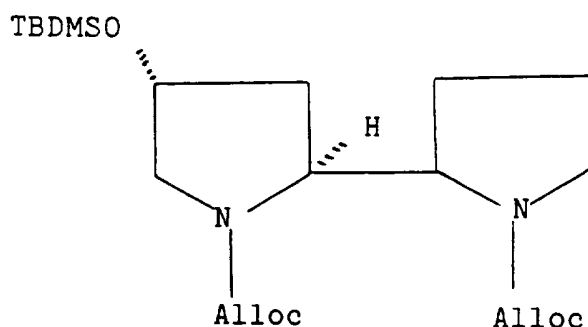
8)



O composto obtido na reacção anterior, 883 mg (2,38 mmoles) em 4,5 ml de piridina adicionou-se uma solução de 0,47 ml (4,43 mmoles) de clorocarbonato de alilo em 2,2 ml de cloreto de metileno sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etilo à solução reaccional, lavou-se sequencialmente com água, ácido cítrico a 10 %, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-

-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, heptano-acetato de etilo a 2:1) para se obterem 718 mg (rendimento 66,8 %) de (2S,4R)-2-(N-aliloxi-carbonilpirrolidin-2-il)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsililoxipirrolidina.

9)



A uma solução do composto obtido me - diante a reacção anterior, 912 mg (2,00 mmoles) e 0,47 ml de 2,6-lutidina (4,1 mmoles) em 16 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se gota a gota 0,60 ml (3,0 mmoles) de trimetil-sililotrifluorometano-sulfonato e agitou-se a mistura reac- cional àquela temperatura durante 1 hora e 30 minutos. Após se adicionar à mistura reaccional 2,4 ml de metanol e de agi- tação à temperatura ambiente por um período de 45 minutos, retirou-se o dissolvente por destilação sob pressão redu- zida. Dissolveu-se o resíduo em 16 ml de cloreto de metileno e adicionou-se à solução 0,61 ml de trietilamina (4,38 mmoles) seguidos da adição de 0,426 ml (4,02 mmoles) de clo- rocarbonato de alilo, sob arrefecimento com gelo e agitou-se

a mistura reaccional àquela temperatura durante 1 hora e em seguida à temperatura ambiente durante 30 minutos. Lavou-se a solução reaccional sequencialmente com ácido clorídrico diluído, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 2:1) para se obterem 330 mg do diastereoisómero A, o composto com menos polaridade, com o rendimento de 38%) e 242 mg do diastereoisómero B, o composto polar, com o rendimento também de 28 % de (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-terc-butildimetilsililoxipirrolidina.

Diastereómero A

RMN(CDCl₃) δ :

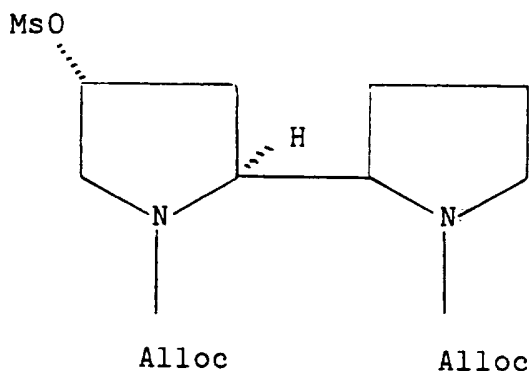
0,05(6H,s),0,85(9H,s),1,88(6H,m),3,2-3,8(5H,m),
4,13(1H,m),4,42(1H,m),4,59(4H,m),5,1-5,4(4H,m),
5,8-6,1(2H,m)

Diastereómero B

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,86(9H,s),1,90(6H,m),3,2-3,7(5H,m),4,0-
4,7(2H,m),4,58(4H,m),5,1-5,5(4H,m),5,8-6,1(2H,m)

10)



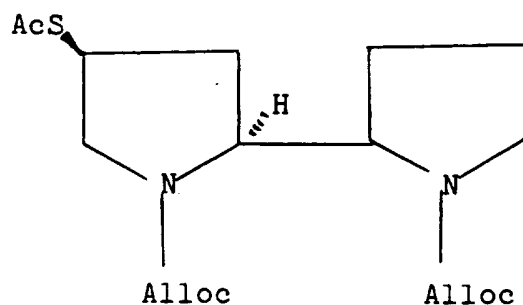
A uma solução de 330 mg (0,752 mmoles) do diastereoisómero A obtido pela reacção descrita anteriormente em 4 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se 0,83 ml (0,83 mmole) de fluoreto de tri-n-butilamónio 1 M em tetra-hidrofurano, sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura àquela temperatura durante 45 minutos. Adicionou-se acetato de etilo à solução reaccional, lavou-se sequencialmente com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 7 ml de cloreto de metileno e adicionou-se à solução 0,44 ml (3,0 mmoles) de trietilamina seguida de adição de 0,12 ml (1,5 mmole) de cloreto de metanossulfonilo, sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura reaccional àquela temperatura durante 1 hora. Lavou-se a solução reaccional com solução aquosa satu-

rada de carbonato de hidrogénio e sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 2:1) para se obterem 249 mg (rendimento 82 %) do diastereo-isómero A, (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-metanossulfoniloxipirrolidona.

RMN(CDCl₃) δ :

1,89(4H,m), 2,24(2H,m), 3,04(3H,s), 3,36(1H,m), 3,54
(2H,m), 3,9-4,4(3H,m), 4,62(4H,m), 5,2-5,5(5H,m), 5,8-
-6,1(2H,m)

11)



A uma solução do diastereo-isómero A obtido pela reacção descrita anteriormente, 249 mg (0,619 mmole) em 2,7 ml de N,N-dimetilformamida adicionaram-se 141 mg (1,24 mmole) de tioacetato de potássio e 92,9 mg (0,619 mmoles) de iodeto de sódio e agitou-se a mistura à temperatura de 70°C durante 4 horas. Após arrefecimento, adicionou-

-se acetato de etilo à solução reaccional, lavou-se com água, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 2:1) para se obterem 186 mg (rendimento 79 %) do composto em título.

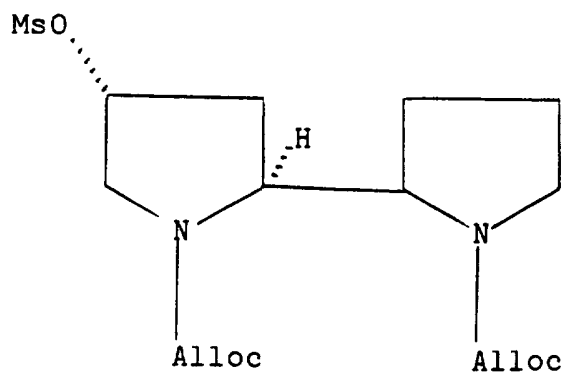
RMN(CDCl₃) δ :

1,84(5H,m),2,34(3H,s),2,46(1H,m),3,01(1H,t,J=10Hz),
3,36(1H,m),3,58(1H,m),3,79(1H,m),4,23(3H,m),4,61
(4H,d,J=6Hz),5,1-5,5(4H,m),5,8-6,1(2H,m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 35

(2S,4S)-4-acetiltio-N-alliloxicarbonil-2-(N-alliloxicarbonilpirrolidin-2-il)pirrolidine, diastereómero B

1)

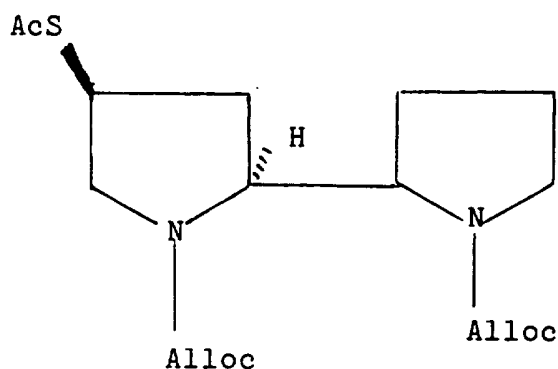


O processo como descrito no Exemplo de Referência 34-10) foi realizado utilizando-se 242 mg (0,552 mmoles) de o diastereómero B de (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-terc-butildimetilsililoxipirrolidina, o composto de referência do Exemplo 34-9), para se obter o diastereómero B, 172 mg (rendimento 78 %) de (2S,4R)-N-aliloxicarbonil-2-(N-aliloxicarbonilpirrolidin-2-il)-4-metanossulfoniloxipirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

1,5-2,5(6H,m),3,04(3H,s),3,2-4,6(6H,m),4,60(4H,br s),5,1-5,5(5H,m),5,8-6,1(2H,m)

2)



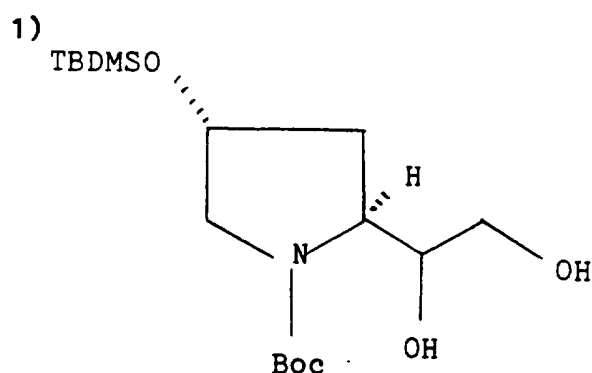
O processo como descrito no Exemplo de Referência 34-11) foi realizado utilizando-se o composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 172 mg (0,428 mmoles) para se obter o composto identificado anteriormente na quantidade de 133 mg com o rendimento de 81 %.

RMN(CDCl₃) δ :

1,64(2H,m),1,93(3H,m),2,34(3H,s),2,47(1H,m),3,0-
-3,8(3H,m),3,86(1H,m),4,0-4,5(3H,m),4,60(4H,br s),
5,1-5,5(4H,m),5,8-6,1(2H,m)

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 36

(2S,4S)-4-acetiltio-N-alliloxicarbonil-2-(1-alliloxicarbo-
nil-5-oxopiperazin-3-il)pirrolidina



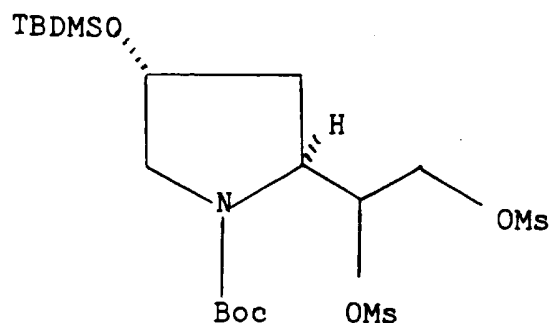
A uma mistura de 4,0 g (13,2 mmoles) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililoxi-2-vinilpirrolidona, 40 ml de acetona, 40 ml de água e 2,5 g (20 mmoles) de N-metilmorfolina-N-óxido, adicionou-se uma solução aquosa a 4 % de tetróxido de ósmio e agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Após a eliminação de acetona sob pressão reduzida ajustou-se o pH da solução reaccional para 2 com ácido sulfúrico 6 N e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica e concentrou-

-se para se obterem 4,35 g (rendimento 98 %) de uma substância oleosa contendo (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsililoxi-2-(1,2-di-hidroxietil)-pirrolidona.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s), 0,82(9H,s), 1,40(9H,s), 2,00(2H,m), 3,28
(2H,m), 3,52(2H,m), 3,98(1H,m), 4,30(2H,m)

2)



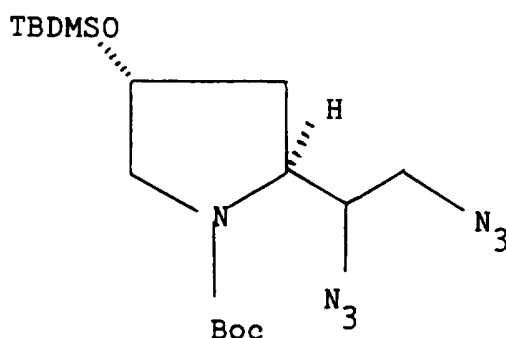
A uma solução do composto obtido de acordo com a reacção obtida anteriormente, 8,7 mg (26,0 mmoles) em 174 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 6,0 ml (78 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo e 6,2 ml (116 mmoles) de trietilamina sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora. Lavou-se a solução reaccional com solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, e secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia sobre coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexa-

no-acetato de etilo a 1:1) para se obterem 9,50 g (rendimento 74,5 %) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildi-metilsiloxi -2-[1,2-di(metanosulfoniloxi)etil]pirrolidina.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,84(9H,s),1,46(9H,br s),2,00(2H,m),
3,04(3H,s),3,08(3H,s),3,36(2H,m),4,10(1H,m),4,30
(1H,m),4,36(2H,m)5,40(1H,m)

3)



Uma mistura do composto obtido a partir da reacção descrita anteriormente, 9,50 g (19,3 mmoles), 8,72 g (134 mmoles) de azida de sódio e 95 ml de dimetilsulfóxido foi agitada à temperatura de 100°C durante 1 hora e 30 minutos. Após arrefecimento adicionou-se à mistura reaccional acetato de etilo, lavou-se sequencialmente com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se. Submeteu-se o resíduo a uma coluna cromatográfica de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 5:1) para se obterem

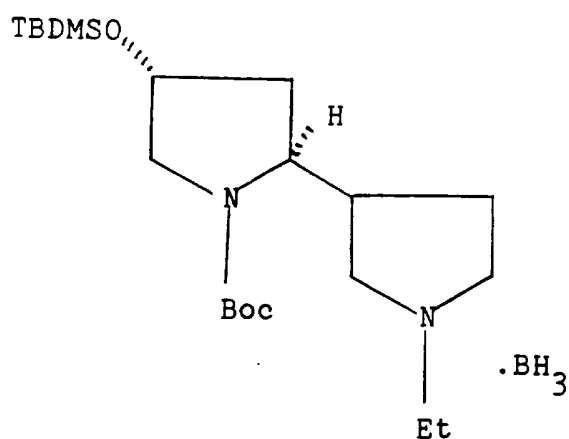
IV(KBr) cm^{-1} :

3450, 2920, 1690, 1390, 1360, 1250

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H,s), 0,88(9H,s), 1,15(3H,t, $J=9\text{Hz}$), 1,48(9H,s),
1,8-2,1(2H,m), 2,2-2,6(2H,m), 3,1-3,5(6H,m), 3,6(1H,
m), 4,12(1H,m), 4,35(1H,m)

2)



A uma solução de 40 g (96,9 mmoles) do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, em 200 ml de tetra-hidrofurano adicionaram-se 23,01 ml (242 mmoles) do complexo de borano-dimetilsulfureto sob arrefecimento com gelo e submeteu-se a mistura a refluxo durante 30 minutos. Após arrefecimento, adicionaram-se à mistura reaccional 100 ml de metanol e em seguida agitou-se durante 10 minutos à

temperatura ambiente. Após remoção do dissolvente sob vácuo, extraíu-se o resíduo com 500 ml de acetato de etilo e lavou-se o extracto com 200 ml por duas vezes de solução aquosa de cloreto de sódio saturada. Secou-se o extracto sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se para se obterem 35,9 g do complexo (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(N-etilpirrolidin-3-il)-pirrolidina-borano, com o rendimento de 89,7 %.

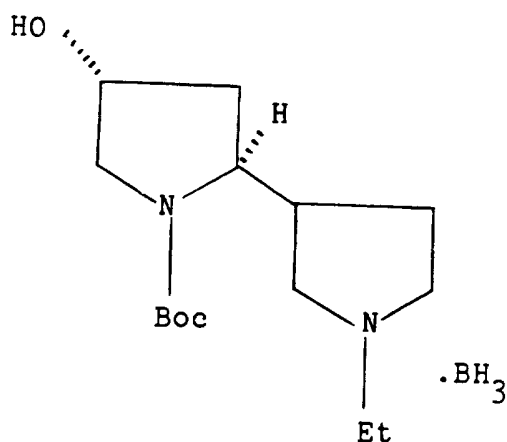
IV(KBr) cm^{-1} :

3450, 2920, 2370, 1690, 1460, 1390

RMN(CDCl_3) δ :

0,06(6H,s), 0,88(9H,s), 1,15(3H,t, $J=9\text{Hz}$), 1,48(9H,s),
1,8-2,1(2H,m), 2,5-3,0(4H,m), 3,2(2H,m), 3,49(1H,m),
4,1(1H,m), 4,32(1H,m)

3)



A uma solução de 35,8 g (86,8 mmoles) do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, em 200 ml de tetra-hidrofurano adicionaram-se 91 ml de tetra-hidrofurano contendo fluoreto de tetrabutylamónio 1 M, sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura durante 1 hora à temperatura ambiente. Adicionaram-se à mistura reaccional 500 ml de acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica com 200 ml de água seguidos de 100 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se o dissolvente sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, metanol a 5 %-clorofórmio) para se obterem 44,1 g do complexo (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-2-(N-etil-2-pirrolidin-3-il)-4-hidroxipirrolidina-borano.

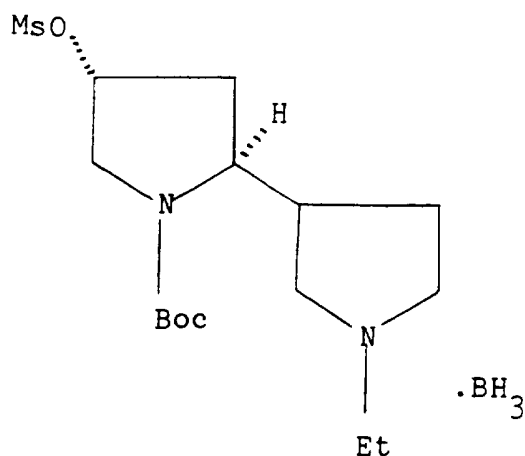
IV(KBr)cm⁻¹:

3300, 2970, 2370, 1690, 1460, 1390, 1250

RMN(CDCl₃) δ :

1,32(3H,t,J=9Hz),1,48(9H,s),1,8-2,3(2H,m),2,7-3,0
(6H,m),3,2-3,3(2H,m),3,6(1H,m),4,2(1H,m),4,5(1H,m)

4)



A uma solução do composto obtido pela reacção anterior, 44 g (86,8 mmoles) em 300 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 13,3 ml (95,5 mmoles) de trietilamina e 7,4 ml (95,5 mmoles) de cloreto de metanossulfonilo sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura reaccional durante 1 hora a essa temperatura. A mistura reaccional foi adicionada com 200 ml de cloreto de metileno, a fase orgânica lavada com 200 ml de água seguidos de 100 ml de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se o dissolvente sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se para se obterem 30,39 g (rendimento 80,6 %) do complexo (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-2-(N-etilpirrolidin-3-il)-4-metanosulfoniloxipirrolidina-borano.

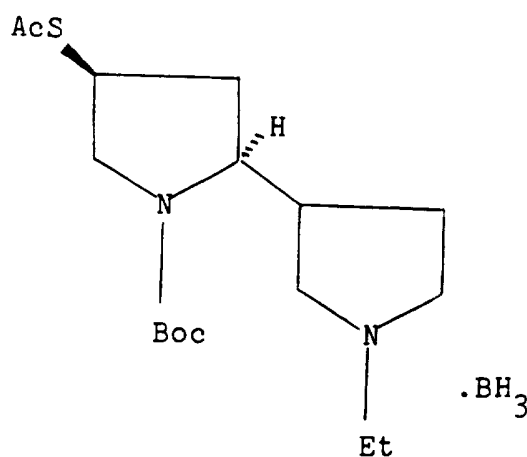
IV(KBr) cm^{-1} :

3450, 2970, 2360, 1690, 1450, 1390, 1360

RMN(CDCl₃) δ :

1,35(3H,t,J=9Hz),1,48(9H,s),1,8-2,3(2H,m),2,3-3,0
(8H,m),3,06(3H,s),3,25(2H,m),3,4(1H,m),4,2(1H,m),
5,24(1H,m)

5)



A uma suspensão de 11,6 g (84 mmoles) de carbonato de potássio anidro em 300 ml de N,N-dimetilformamida adicionaram-se 6,0 ml (84 mmoles) de ácido tioacético sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos sob atmosfera de azoto. A mistura adicionaram-se 11,5 g (77 mmoles) de iodeto de sódio e uma solução do composto obtido pela reacção anterior constituída por 30g (70 mmoles) deste composto e 100 ml de N,N-dimetilformamida. Agitou-se a mistura durante a noite a uma temperatura entre 60^o-70^oC e adicionou-se à mistura reaccional 1 l de acetato de etilo, lavou-se esta com 500 ml de água de cada vez, por

três vezes, seguidas de duas vezes com 100 ml de cada vez de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se o extracto sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, clorofórmio) para se obterem 17,3 g (rendimento (59,6 %) do complexo (2S,4S)-4-acetiltio-N-terc-butoxicarbonil-2-(N-etilpirrolidin-3-il)-pirrolidina-borano.

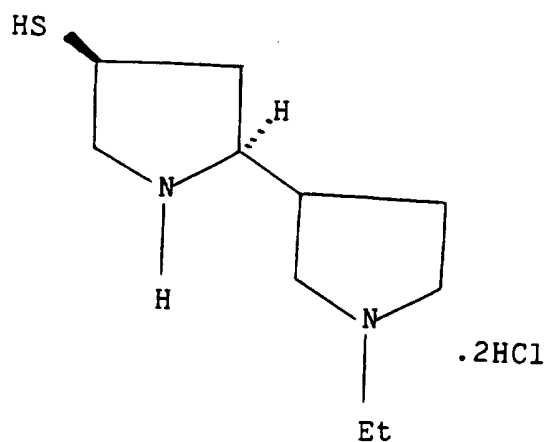
IV(KBr)cm⁻¹:

3420, 2970, 2360, 1700, 1690, 1390, 1360

RMN(CDCl₃) δ :

1,3(3H,t,J=9Hz),1,48(9H,s),1,8-2,3(2H,m),2,5(2H,m),
2,6-3,1(6H,m),3,2(2H,m),3,8(1H,m),4,1(2H,m)

6)



O composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 17 g (41 mmoles) foi dissolvido em uma mistura de ácido clorídrico 1,18N - metanol de 104 ml e a solução agitada à temperatura ambiente durante 1 hora seguida de mais 4 horas a uma temperatura entre 60^o e 70^oC. Removeu-se sob vácuo o excesso de ácido clorídrico-metanol e adicionaram-se ao resíduo 30 ml de etanol. Recolheu-se o cristal resultante por filtração, lavou-se com etanol arrefecido e secou-se para se obter o composto identificado supra, 7,1 g, como rendimento de 63,6 %. O líquido-mãe foi concentrado para se obter a segunda cristalização, 2,8 g com um rendimento de 25,1 % .

IV(KBr)cm⁻¹:

3400, 2930, 2690, 1450, 1410, 1115

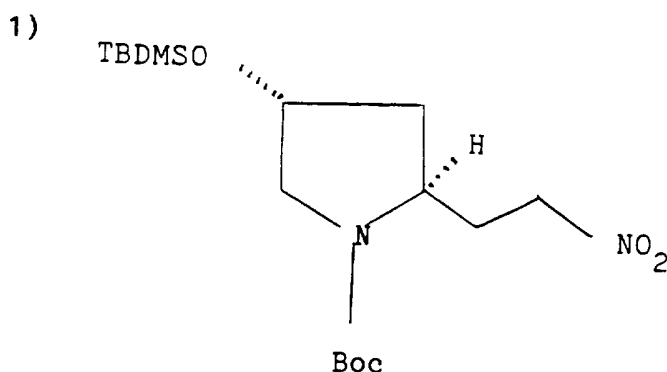
RMN(DMSO-d₆) δ :

1,23(3H,t,J=9Hz), 1,6(1H,m) 1,8-2,4(2H,m), 2,52(1H,m), 2,95(1H,m), 2,15(4H,m), 2,2-2,7(7H,m)

P.F. 178^o C

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 41

(2S,4S)-2-(azetidin-3-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)pirrolidina

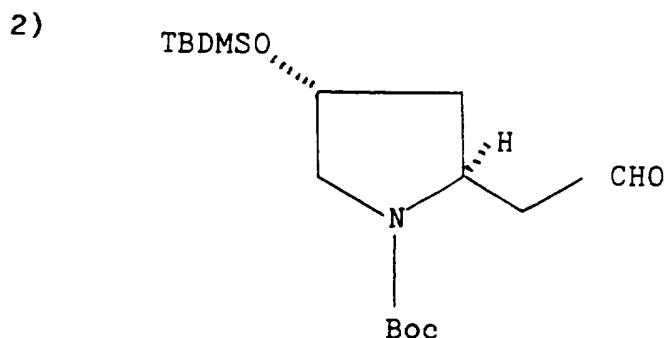


A uma solução de 7,02 g (18,8 mmoles) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(2-nitrovinil)-pirrolidina, o composto de referência do Exemplo 31-2), em 80 ml de clorofórmio (WakogelTM C-300, 10 g) e 10 ml de isopropanol. A esta solução adicionaram-se 3,40 g (90 mmoles) de boro-hidreto de sódio. A temperatura de 0°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas e em seguida arrefeceu-se com um banho de gelo, adicionaram-se 30 ml de água e ácido clorídrico 3 N para se corrigir o pH para um valor de 4 e, em seguida, para um valor de 10 com hidróxido de sódio 3 N. Filtrou-se a mistura, extraíu-se em seguida com 200 ml de clorofórmio, lavou-se a fase orgânica sequencialmente com solução aquosa saturada de cloreto de amônio, uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 8:1 → 6:1) para se obterem

4,68 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(2-nitroetil)-pirrolidina com um rendimento de 67%.

RMN(CDC_l₃) δ :

0,04(6H,s)0,84(9H,s),1,44(9H,s),1,64(1H,m),2,04
(1H,m),2,14-2,44(2H,m),3,20-3,60(2H,m),4,04(1H,m),
4,32(1H,m),4,48(2H,m)



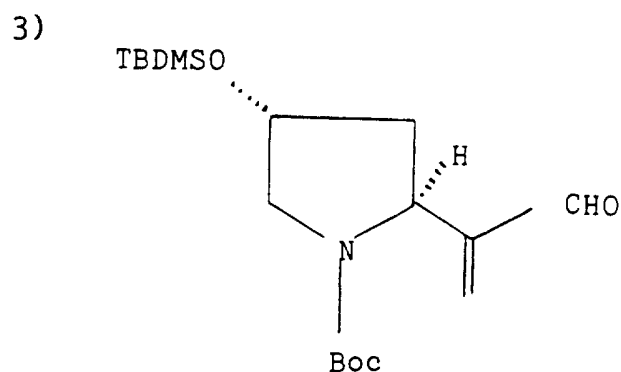
A uma solução de hidreto de sódio a 60 % (2,56 g, 64 mmoles) adicionaram-se 50 ml de álcool butílico terciário sob uma corrente de azoto à temperatura ambiente e agitou-se a mistura durante 20 minutos. A esta mistura, adicionaram-se 11,8 g (32 mmoles) de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(2-nitroetil)-pirrolidina dissolvidos em 30 ml de álcool butílico terciário. Após agitação durante 20 minutos adicionou-se a mistura a 1 l de heptano arrefecido previamente num banho de gelo e em seguida agitou-se durante 10 minutos à temperatura de 0°C. A mistura reaccional adicionou-se uma solução

de 5,06 g (32 mmoles) de permanganato de potássio em 100 ml de água e uma solução de 3,94 g (64 mmoles) de ácido bórico em 50 ml de água e agitou-se a mistura durante 15 minutos. À mistura reaccional adicionaram-se 15,88 g (64 mmoles) de penta-hidrato de tiosulfato de sódio em 50 ml de água e 54 ml de ácido sulfúrico 1 N. Após agitação durante 10 minutos filtrou-se a mistura reaccional com celite e lavou-se com 200 ml de heptano.

Reuniu-se o filtrado com os líquidos de lavagem, lavou-se a fase orgânica sequencialmente com 200 ml de uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e 200 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo oleoso obtido a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, heptano-acetato de etilo a 5:1) para se obterem 7,0 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(formilmetil)pirrolidina, com um rendimento de 66 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H,s), 0,86(9H,s), 1,44(9H,s), 1,72(1H,m), 2,15
(1H,m), 2,52(1H,m), 2,90(1H,m), 3,38(2H,m), 4,33(2H,m),
9,78(1H,t, J=2Hz)



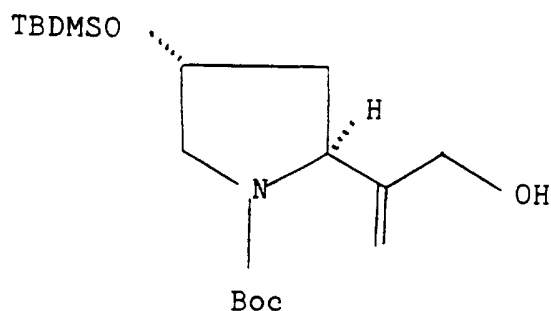
A uma solução constituída por 2,92 g (8,81 mmoles) do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, em 30 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 1,6 g (17,6 mmoles) de cloreto de N,N-dimetilmetilenoamônio e 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina, à temperatura ambiente e agitou-se a mistura reaccional durante a noite a essa temperatura. Após a adição de 100 ml de clorofórmio, lavou-se a mistura reaccional com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 3:1) para se obterem 2,54 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(1-formivinil)pirrolidina, com um rendimento de 81 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,07(6H,s), 0,88(9H,s), 1,28(4,5H,br s), 1,47(4,5H,br s), 1,78(1H,m), 2,22(1H,m), 3,52(2H,m), 4,32(1H,m),

4,76(1H,m),6,06(1H,br s),6,28(1H,br s),9,62(1H,s)

4)

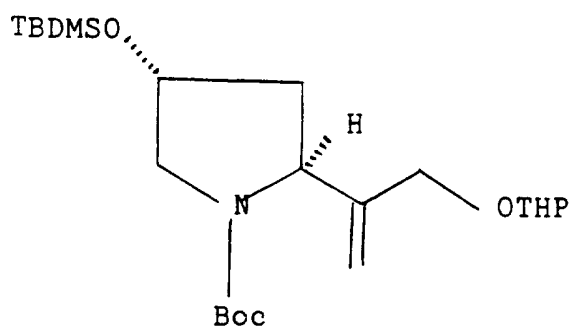


A uma solução do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 2,45 g (6,9 mmoles) em 10 ml de metanol, adicionou-se uma solução 2,50 g (7,0 mmoles) de hexa-hidrato tricloreto de sódio em 10 ml de metanol. À mistura adicionaram-se 270 mg (7,1 mmoles) de cloro hidreto de sódio à temperatura de 0°C e agitou-se a mistura durante 10 minutos à temperatura ambiente. Após a adição de 15 ml de água e 80 ml de acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica sequencialmente com solução diluída de ácido clorídrico, água, solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 2,4 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[1-(hidroxime-til)-vinil]-pirrolidina não purificada, com um rendimento de 97 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,88(9H,s),1,42(9H,s),1,94(1H,m),2,08
(1H,m),3,26(2H,br s),4,01(2H,br s),4,38(1H,m),4,51
(1H,m),5,02(1H,br s), 5,12(1H br s)

5)



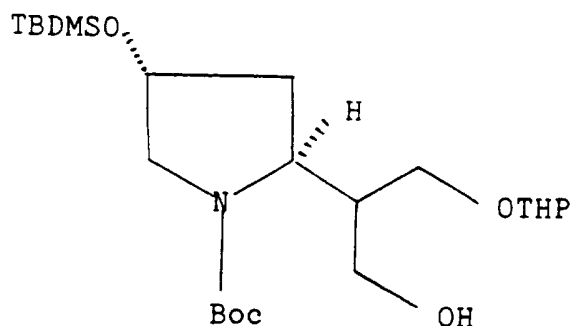
A uma solução do composto obtido pela reacção anterior, 4,09 g (11,4 mmoles) em 40 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 2,1 ml (23 mmoles) de 3,4-hidropirano e 300 mg (1,2 mmoles) de p-toluenossulfonato piridínio à temperatura ambiente. Após agitação durante 6 horas a essa temperatura, lavou-se a mistura reaccional por 2 vezes com 20 ml de água de cada vez e 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 4,7 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[1-(tetra-hidropiraniioximetil)-vinil]-pirrolidina com um rendimento de 93 %, não purificada.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,86(9H,s),1,41(9H,s),3,50(3H,m),3,74-

4,54(5H,m),4,64(1H,m),5,01(1H,br s),5,10(1H,br s)

6)



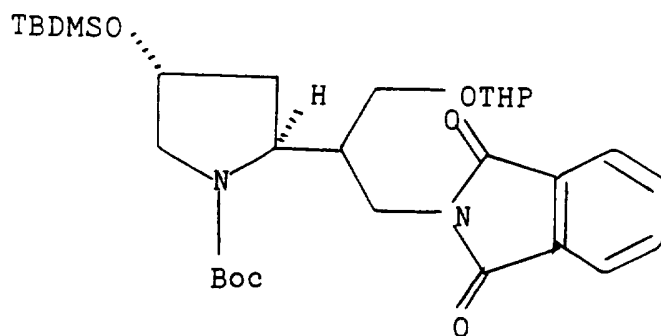
A uma solução do composto obtido pela reacção anterior, 550 mg (1,25 mmoles) em 5 ml de tetra - hidrofurano anidro, adicionou-se uma solução constituída por 340 mg de 9-borobiciclo[3.3.1]nonano (1,4 mmole) em 5 ml de tetra-hidrofurano anidro, à temperatura ambiente e agitou-se a mistura durante a noite a esta temperatura. A essa solução adicionaram-se 770 mg (5 mmoles) de tetra-hidrato de perborato de sódio e 5 ml de água sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura durant 7 horas à temperatura ambiente. A mistura reaccional adicionaram-se 100 ml de acetato de etilo e em seguida lavou-se a mistura com 50 ml de água e 20 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo oleoso obtido a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 3:1) para se obterem 542 mg de

(2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[2-hidroxi-1-(tetra-hidropirani-oximetil)-etil]-pirrolidina, com um rendimento de 94 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,04(6H,s), 0,86(9H,s), 4,34(1H,m), 4,58(1H,m)

7)

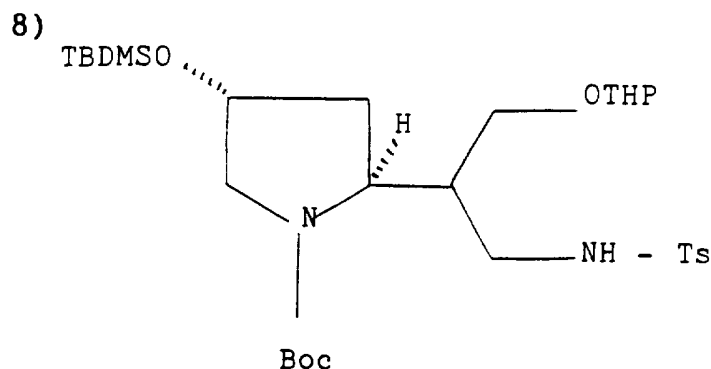


O mesmo processo como descrito no Exemplo 32-3) foi realizado utilizando-se o composto obtido pela reacção descrita anteriormente para se obterem 1,94 g de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[2-ftalimido-1-(tetra-hidropirani-oximetil)-etil]-pirrolidina, com um rendimento de 94,2 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s), 0,86(9H,s), 1,20-1,70(15H,m), 1,94-2,15

(2H,m), 4,36(1H,m), 4,48(1H,m), 7,72(2H,m), 7,84(2H,m)

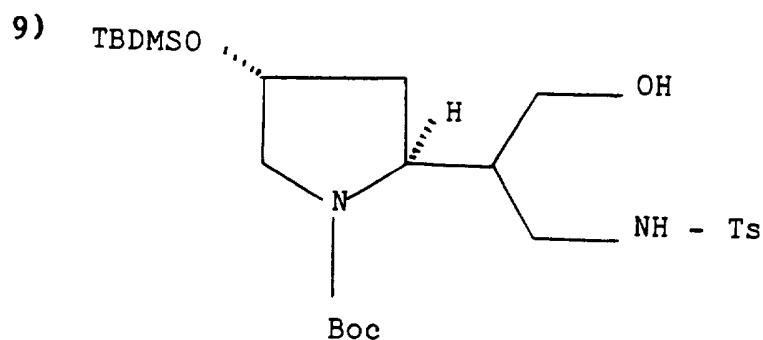


A uma solução do composto obtido pela reação descrita anteriormente, 1,94 g (3,3 mmoles), em 20 ml de etanol, adicionaram-se 0,48 ml (9,9 mmoles) de monohidrato de hidrazina e agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura resultante sob pressão reduzida e extraíu-se o resíduo com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com três vezes amoníaco aquoso 2N e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em 25 ml de tetra-hidrofurano e à solução resultante adicionaram-se 0,58 ml (4,17 mmoles) de trietilamina e 630 mg (3,3 mmoles) de cloreto de p-toluenossulfonilo sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura durante uma hora e trinta minutos àquela temperatura e extraíu-se com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se

com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 6:1) para se obterem 1,38 g de (2S,4R)-N-terc-butoxi carbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[1-(tetra-hidropiranyl-oximetil)-2-(p-toluenossulfonilamino)-etil]-pirrolidina, com um rendimento de 68,1 % .

RMN(CDCl₃) δ :

0,03(6H,s), 0,85(9H,s), 1,38-1,98(17H,m), 2,43(3H,m),
4,27(1H,m), 4,42-4,62(1H,m), 7,30(2H,br d, J=8Hz), 7,76
(2H,br d, J=8Hz)



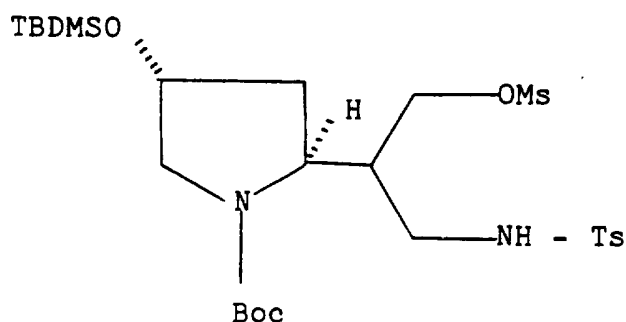
A uma solução do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 1,38 g (2,25 mmoles), em 40 ml de metanol, adicionaram-se 60 mg (0,24 mmole) de p-toluenossulfonato de piridínio e agitou-se a mistura reaccional durante 4 horas e 30 minutos a uma temperatura entre 45° e

50°C. A mistura resultante concentrou-se sob pressão reduzida e extraíu-se o resíduo com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 3:1) para se obterem 912 mg de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butil-dimetilsiloxi-2-[1-(hidroximetil)-2-(p-toluenossulfonil - amino)-etil]-pirrolidina, com um rendimento de 76,6 % .

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,87(9H,s),1,40-1,50(9H,m),1,75(1H,m),
2,00(1H,m),2,44(3H,m),7,30(2H,m),7,76(2H,m)

10)



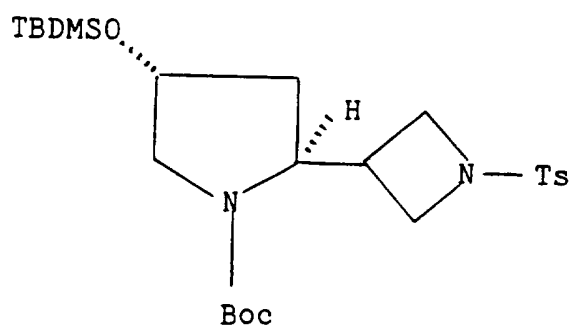
A uma solução do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 912 mg (1,73 mmole) em 15 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se 0,288 ml (2,07 mmoles)

de trietilamina e 0,153 ml (1,98 mmole) de cloreto de metanossulfonilo, sucessivamente, sob arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura durante 40 minutos àquela temperatura. Extraíu-se a mistura reaccional com 70 ml de acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para se obterem 980 mg de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[1-(metanossulfoniloximetil)-2-(p-toluenossulfonilamino)-etil]-pirrolidina, com um rendimento de 93,6 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,05(6H,s), 0,85(9H,s), 1,36-1,46(9H,m), 1,80(1H,m),
1,98(1H,m), 2,44(3H,m), 2,90-3,20(6H,m), 3,60(1H,m),
4,08-4,35(4H,m), 7,30(2H,m), 7,74(2H,m)

11)



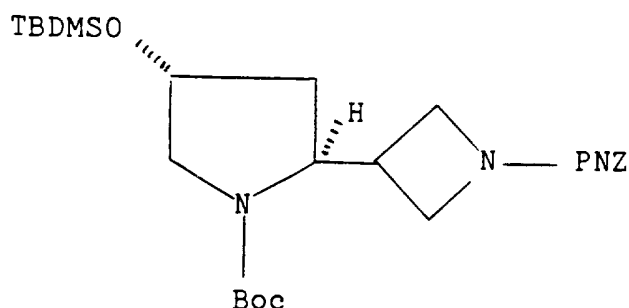
A uma solução do composto obtido pela

reação descrita anteriormente, 980 mg (1,62 mmole) em 80 ml de N,N-dimetilformamida, adicionaram-se 97 mg (2,42 mmoles) de hidreto de sódio a 60 %, sob atmosfera de azoto e arrefecimento com gelo e agitou-se a mistura resultante durante 15 minutos àquela temperatura e em seguida durante 4 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraíu-se o resíduo com 70 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de etilo a 8:1) para se obterem 682 mg de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[N-(p-toluenossulfonil)-azetidin-3-il]-pirrolidina, com um rendimento de 82,7 % .

RMN(CDCl₃) δ :

0,02(6H,s), 0,82(9H,s), 1,41(9H,s), 1,58(1H,m), 1,87
(1H,m), 2,46(3H,s), 2,76(1H,m), 3,15(1H,m), 3,42(2H,m),
3,73(3H,m), 3,90(1H,m), 4,22(1H,m), 7,38(2H,d, J=8Hz),
7,73(2H,d, J=8Hz)

12)

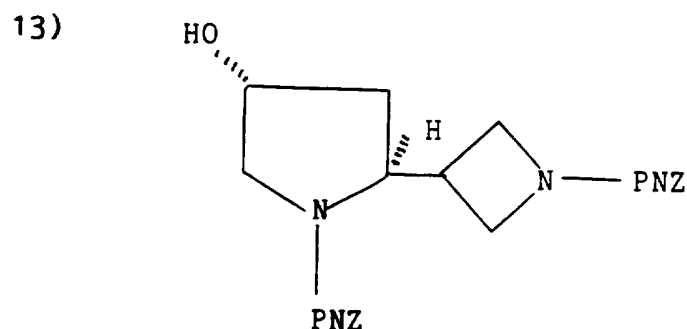


A uma solução do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 682 mg (1,34 mmole) em 10 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se cerca de 20 ml de amoníaco líquido sob atmosfera de azoto a uma temperatura de -78°C e à solução daí resultante adicionaram-se 140 mg (6,1 mmoles) de sódio metálico. Agitou-se a mistura reaccional durante 30 minutos à temperatura ambiente e em seguida retirou-se o dissolvente por destilação. Dissolveu-se o resíduo em 20 ml de tetra-hidrofurano, 0,186 ml (1,34 mmole) de trietilamina e adicionaram-se 383 mg (1,20 mmole) de 4,6 dimetil-2-(p-nitrobenziloxicarboniltio)-pirimidina sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas à temperatura ambiente e em seguida extraíu-se com 70 ml de acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, hexano-acetato de

etilo a 5:1) para se obterem 283 mg de (2S,4R)-N-terc-butoxi-carbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-[N-(p-nitrobenziloxi-carbonil)-azetidin-3-il]-pirrolidina, com um rendimento de 39,5 %.

RMN(CDCl₃) δ :

0,06(6H,s),0,87(9H,s),1,46(9H,s),1,74(1H,m),2,02
(1H,m),2,96(1H,m),3,30(1H,m),3,42-3,86(2H,m),3,90-
4,14(3H,m),4,15-4,38(2H,m),5,20(2H,s),7,53(2H,d,J=
=9Hz),8,23(2H,d,J=9Hz)



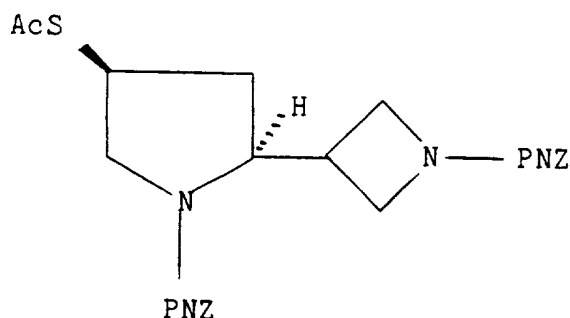
O composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 283 mg (0,53 mmole) foi dissolvido em 5 ml de uma mistura de cloreto de hidrogénio 0,65 N - metanol e a mistura resultante agitada durante a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em 5 ml de dioxano e 2,5 ml de água. Ajustou-se o pH da mistura para 9 com uma solução aquo

sa de hidróxido de sódio 1 N e adicionaram-se 170 mg (0,53 mmole) de 4,6-dimetil-2-p-nitrobenziloxycarboniltio)-pirimidina. Agitou-se a mistura resultante durante a noite à temperatura ambiente e em seguida concentrou-se sob pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, metanol a 1 %-clorofórmio) para se obterem 87 mg de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(p-nitrobenziloxycarbonil)-2-[N(p-nitrobenziloxycarbonil)-azetidín-3-il]-pirrolidina, com um rendimento de 32,9 % .

RMN(CDCl₃) δ :

1,86(1H,m), 2,18(1H,m), 3,02(1H,m), 3,10-3,62(2H,m),
3,64-3,90(2H,m), 3,94-4,20(2H,m), 4,34(1H,m), 4,50(1H,
m), 5,10-5,30(4H,m), 7,51(4H,d, J=9Hz), 8,22(4H,m)

14)

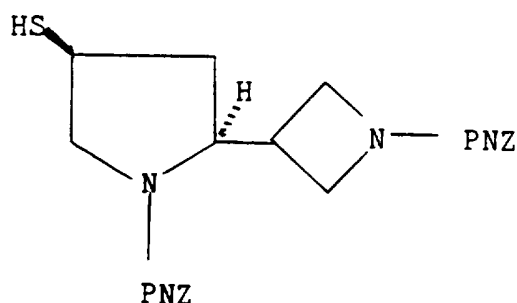


A uma solução do composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 87 mg (0,147 mmole) em 5 ml de tetra-hidrofurano, adicionaram-se 92 mg (0,35 mmole) de trifenilfosfina e 55 μ l (0,35 mmole) de azodicarboxilato de dietilo, sequencialmente, sob atmosfera de azoto e arrefecimento com gelo, agitando-se a mistura reaccional durante 30 minutos a essa temperatura. À mistura adicionaram-se 31 μ l de ácido acético (0,43 mmole) e a mistura resultante foi de novo agitada durante 2 horas sob arrefecimento com gelo. À mistura reaccional extraiu-se com 50 ml de acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica com água e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, em seguida secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em camada fina preparativa (sílica gel 60 F₂₅₄ Merck, hexano-acetato de etilo a 1:3) para se obterem 78,9 mg de (2S,4S)-4-acetiltio-N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)-2-[N-(p-nitrobenzylloxycarbonyl)-azetidin-3-il]-pirrolidina, com um rendimento de 81,3 %.

RMN(CDC1₃) δ :

1,65(1H,m),2,36(3H,s),2,58(1H,m),3,05(1H,m),3,23
(1H,m),3,66-4,30(7H,m),5,12-5,18(4H,m),7,52(4H,m),
8,23(4H,m)

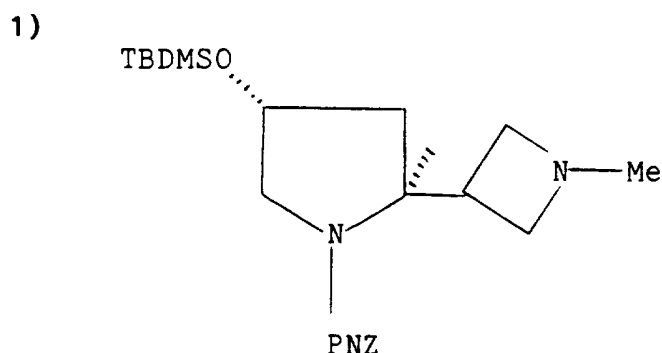
15)



O processo como descrito no Exemplo de Referência 32-10) foi realizado utilizando-se o composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 78,9 mg (0,14 mmole) para se obter o composto identificado anteriormente, 73 mg, com o rendimento de 100 %.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 42

Cloridrato de (2S,4S)-4-mercapto-2-(N-metilazetidin-3-il)-
-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)-pirrolidina

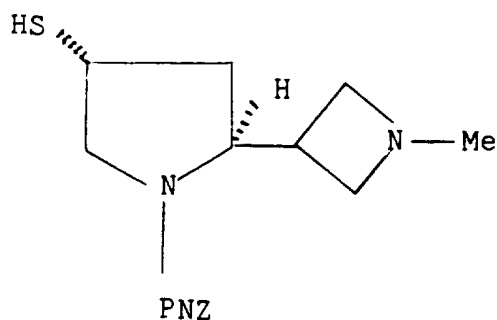


A uma solução de 880 mg (2,39 mmoles) de (2S,4R)-2-(azetidin-3-il-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxipirrolidina, obtida mediante a reacção do Exemplo de Referência 41-12), em 10 ml de acetonitrilo, adicionaram-se 0,65 ml de formalina a 37 % e 0,8 ml de ácido acético à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional 370 mg de cianoboro-hidreto de sódio (5,9 mmoles) e em seguida a mistura resultante agitou-se durante 30 minutos. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e sódio e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de gel de sílica (WakogelTM C-300, metanol a 10 %-clorofórmio) para se obterem 620 mg de (2S,4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxi-2-(N-metilazetidin-3-il)-pirrolidina, com um rendimento de 70 % .

IV(KBr)cm⁻¹:

1700, 1400, 1250, 1170

2)



Os processos como descritos nos Exemplos de Referência 38-6), 7), 8), 9), 10), foram aplicados utilizando-se o composto obtido pela reacção descrita anteriormente, 620 mg (1,68 mmole) para se obter o composto identificado anteriormente na quantidade de 195 mg.

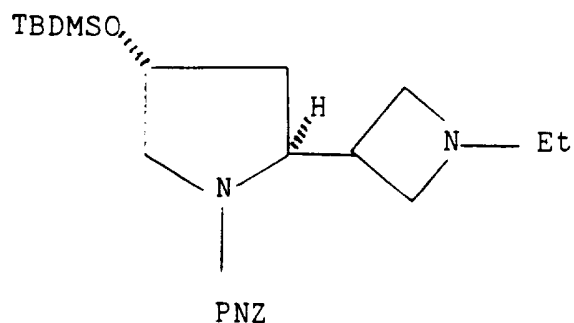
IV(KBr)cm⁻¹:

1700, 1520, 1350, 1110

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 43

Cloridrato de (2S,4S)-2-(N-etilazetidin-3-il)-4-mercapto-N-(p-nitrobenziloxicarbonil)pirrolidina

1)

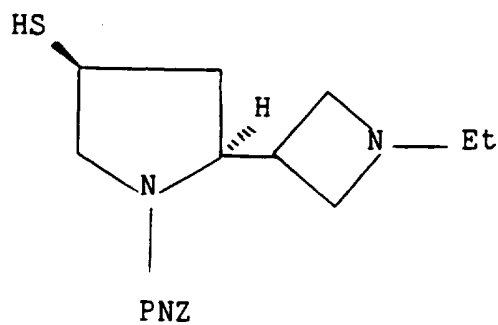


O processo como descrito no Exemplo de Referência 42-1) foi realizado utilizando-se 400 mg de (2S, 4R)-2-(azetidin-3-il)-N-terc-butoxicarbonil-4-terc-butildimetilsiloxipirrolidina, obtida pela reacção descrita no Exemplo de Referência 41-12) para se obterem 280 mg de (2S, 4R)-N-terc-butoxicarbonil-4-butildimetilsiloxi-2-(N-etilazetidin-3-il)-pirrolidina, com um rendimento de 65 % .

IV(KBr) cm^{-1} :

1700, 1400, 1250, 1170

2)



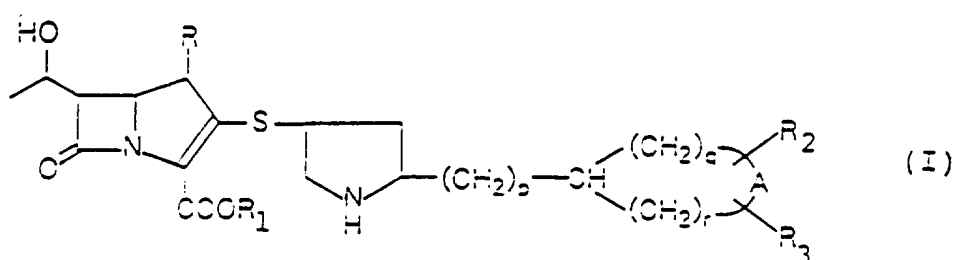
Os processos como descritos no Exemplo de Referência 38-6), 7), 8), 9), 10), foram realizados utilizando-se o composto obtido de acordo com a reacção descrita anteriormente (280 mg, 0,73 mmoles) para se obter o composto identificado supra (113 mg).

IV(KBr) cm^{-1} :

1700, 1520, 1350, 1110

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

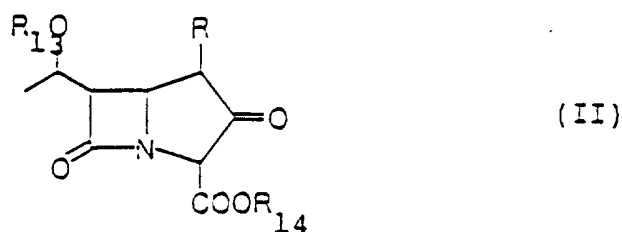
R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

R₁ representa um átomo de hidrogénio ou uma carga negativa;

R_2 e R_3 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior e R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior ou R_5 e R_6 formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, piperolidínilo ou piperidilo;

A representa um grupo de fórmula geral $=NR_7$, $=N^+(R_7)R_8$, $-CON(R_7)-$, $-CON(R_7)CO-$, $-CON(R_7)CON(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sN(R_8)-$, $-N(R_7)CO(CH_2)_sCON(R_8)-$, $-CON(R_7)N(R_8)$ ou $-N(R_7)(CH_2)_sN(R_8)-$ em que R_7 e R_8 , iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ e s representa um número inteiro de 1 a 3; p representa zero ou um número inteiro de 1 a 3; e q e r , iguais ou diferentes, representam, cada um,

zero ou um número inteiro de 1 a 5, com a condição de q e r não representarem simultaneamente zero e q + r ser igual ou inferior a 6, ou dos seus sais ou ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



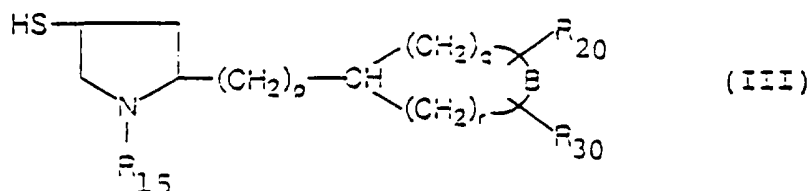
na qual

R tem os significados definidos antes;

R₁₃ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector do radical hidroxil; e

R₁₄ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector do radical carboxilo,

ou um seu derivado reactivo com um composto de fórmula geral



na qual

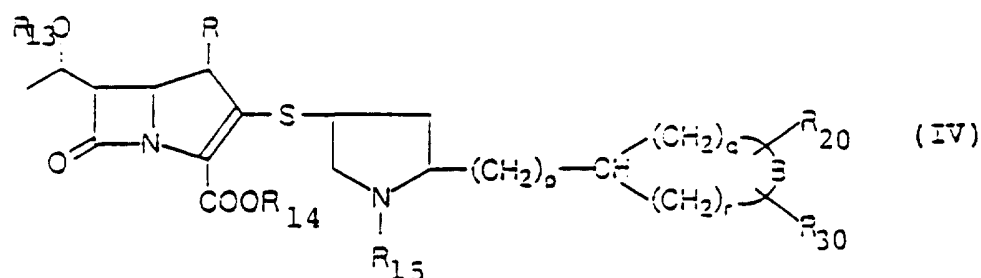
R₁₅ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo protector do radical imino;

R_{20} e R_{30} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior eventualmente protegido, formimidoilo eventualmente protegido ou acetimidoilo eventualmente protegido ou um grupo de fórmula geral $-\text{COOR}_{40}$, $-\text{CON}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$, $-\text{N}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_{40}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$ ou $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$ em que R_{40} representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical carboxilo e R_{50} e R_{60} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior ou um grupo protector do radical amino ou um grupo protector do radical imino ou R_{50} e R_{60} formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo ou piperidilo;

B representa um grupo de fórmula geral $=\text{NR}_{70}$, $^+\text{N}(\text{R}_{70})\text{R}_{80}$, $-\text{CON}(\text{R}_{70})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{70})\text{CO}-$, $-\text{CON}(\text{R}_{70})\text{CON}(\text{R}_{80})-$, $-\text{N}(\text{R}_{70})\text{CO}(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}_{80})-$, $-\text{N}(\text{R}_{70})\text{CO}(\text{CH}_2)_s\text{CON}(\text{R}_{80})-$, $-\text{CON}(\text{R}_{70})\text{N}(\text{R}_{80})-$ ou $-\text{N}(\text{R}_{70})(\text{CH}_2)_s\text{N}(\text{R}_{80})$ em que R_{70} e R_{80} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior, hidroxi-alquilo inferior eventualmente protegido, formimidoilo

eventualmente protegido ou acetoimidoilo eventualmente protegido, um grupo protector do radical imino ou um grupo de fórmula geral $-\text{COOR}_{40}$, $-\text{CON}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$, $-\text{N}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$, $-\text{CH}_2\text{COOR}_{40}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$ ou $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{R}_{50})\text{R}_{60}$ e s representa um número inteiro de 1 a 3; e

p, q e r têm os significados definidos antes, para se obter um composto de fórmula geral

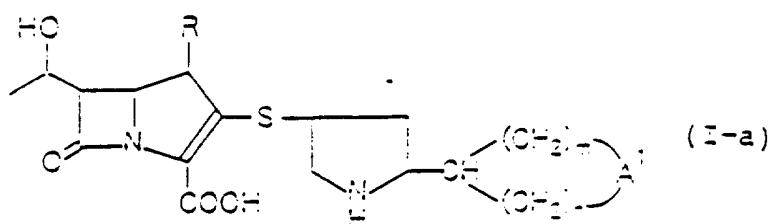


na qual

R, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₂₀, R₃₀, B, p, q e r têm os significados definidos antes,

e de se remover, eventualmente, qualquer grupo protector desse composto.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

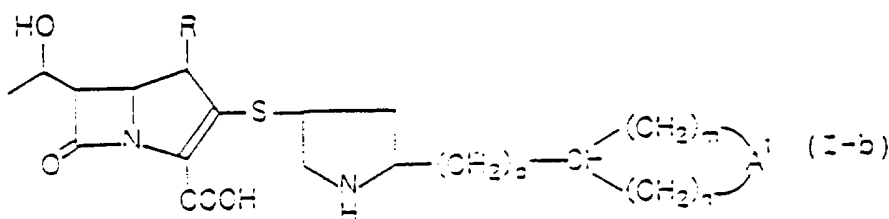


na qual

R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

A_1 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$, $-\text{CON}(R_{10})$ ou $-\text{CON}(R_{10})\text{CO}-$ em que R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo e R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, e m e n, iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n não representarem simultaneamente zero, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

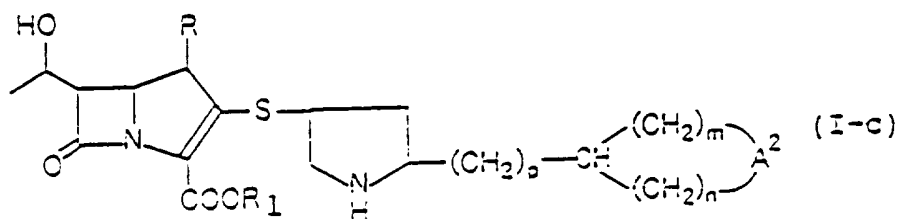
R representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

A_1 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$.

$-\text{CON}(\text{R}_{10})-$ ou $-\text{CON}(\text{R}_{10})\text{CO}-$, em que R_9 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo e R_{10} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior, e m , n e p , iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n não representarem simultaneamente zero,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

R representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo;

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou uma carga negativa;

A_2 representa um grupo de fórmula geral $=\text{NR}_9$.

$=\text{N}^+(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$, $-\text{CON}(\text{R}_{10})-$ ou $-\text{CON}(\text{R}_{10})\text{CO}-$ em que R_9

representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo, R_{10} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_{11} e R_{12} , iguais ou diferentes, representam, cada um, um grupo alquilo inferior; e m , n e p , iguais ou diferentes, representam, cada um, zero ou um número inteiro de 1 a 3, com a condição de m e n não representarem simultaneamente zero,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral $=N(R_7)^+R_8$, $-CON(R_7)-$, $-CON(R_7)CO-$, $-CON(R_7)CON(R_8)-$, $-N(R_7)COCH_2N(R_8)-$, $-CON(R_7)N(R_8)-$ ou $-N(R_7)(CH_2)_2N(R_8)-$ em que R_7 e R_8 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou R_5 e R_6 formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo hete

rocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral $=NR_7$, $N^+(R_7)R_8$ ou $-CON(R_7)-$ em que R_7 e R_8 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, formimidoilo ou acetoimidoilo ou um grupo de fórmula geral $-COOR_4$, $-CON(R_5)R_6$, $-N(R_5)R_6$, $-CH_2COOR_4$, $-CH_2N(R_5)R_6$ ou $-CH_2CON(R_5)R_6$ em que R_4 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e R_5 e R_6 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior ou R_5 e R_6 formam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto adjacente, um grupo heterocíclico escolhido entre grupos aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo ou piperidilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com as reivindicações 2 ou 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I-a ou I-b em que A_1 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$ ou $-CON(R_{10})-$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I-c na qual A_2 representa um grupo de fórmula geral $=NR_9$, $=N^+(R_{11})R_{12}$ ou $-CON(R_{10})-$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

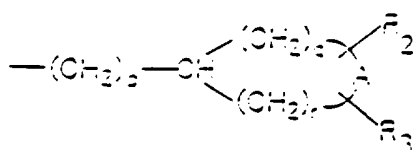
9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 e R_3 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogénio ou um grupo carbamoílo, alquil(inferior)-carbamoílo, di-alquil(inferior)-carbamoílo ou amino, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual p representa zero, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual p representa o número inteiro 1 ou 2, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a

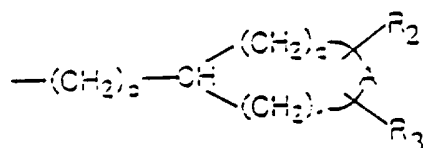
preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral



representa um substituinte escolhido entre grupos aziridinilo, azetidínio, 2-carbamoilazetidínio, 2-oxoazetidínio, N-metil-2-oxoazetidínio, pirrolidinilo, N-metilpirrolidinilo, N,N-dimetilpirrolidinío, 2-oxopirrolidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, N-(2-hidroxietil)pirrolidinilo, 2,5-dioxo-N-metilpirrolidinilo, 2-carbamoilpirrolidinilo, 2-(N-metilcarbamoil)pirrolidinil, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidinilo, 3-amino-2-oxopirrolidinilo, pirazolidinilo, 3-oxopirazolidinilo, imidazilidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, piperazínio, 2-oxopiperazinilo, piperidilo, N-metilpiperidilo, N,N-dimetilpiperidinío, 2-oxopiperidilo, 2,6-dioxopiperidilo, 2-carbamoilpiperidilo, hexa-hidroazepinilo, N-metil-hexa-hidroazepinilo, N,N-dimetil-hexa-hidroazepinío, hexa-hidro-2-oxazepinilo, 2,7-dioxo-hexa-hidroazepinilo, 2-carbamoil-hexa-hidroazepinilo, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinilo, hexa-hidro-2-oxo-1H-1,4-diazepinilo, octa-hidroazocinilo, N-metilocta-hidroazocinilo ou N,N-dimetilocta-hidroazocinío, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

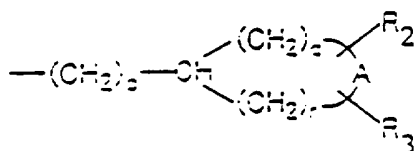
...

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral



representa um substituinte escolhido entre grupos 2-oxoazetidínilo, pirrolidínilo, N,N-dimetilpirrolidínio, 2-carbamoilpirrolidínilo, 3-amino-2-oxopirrolidínilo, 2-oxopirrolidínilo, piperidilo ou 2-oxopiperidilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

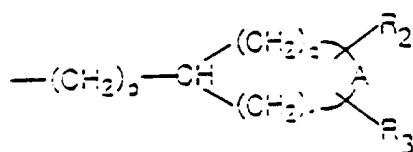
14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral



representa um substituinte escolhido entre grupos aziridinilmetilo, azitidinilmetilo, 2-carbamoilazetidínilmetilo, 2-oxoazetidínilmetilo, N-metil-2-oxoazetidínilmetilo, pirrolidinilmetilo, N-metilpirrolidinilmetilo, N,N-dimetilpirrolidinilmetilo, 2-oxopirrolidinilmetilo, 2,5-dioxopirrolidinilmetil,

N-(2-hidroxietil)pirrolidinilmetilo, 2,5-dioxo-N-metilpirrolidinilmetilo, 2-carbamoilpirrolidinilmetilo, 2-(N-metilcarbamoil)pirrolidinilmetilo, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidinilmetilo, 3-amino-2-oxopirrolidinilmetilo, pirazolidinilmetilo, 3-oxopirazolidinilmetilo, imidazolidinilmetilo, 2,4-dioxoimidazolidinilmetilo, piperazinilmetilo, 2-oxopiperazinilmetilo, piperidilmetilo, N-metilpiperidilmetilo, N,N-dimetilpiperidiniometilo, 2-oxopiperidilmetilo, 2,6-dioxopiperidilmetilo, 2-carbamoilpiperidilmetilo, hexa-hidroazepinilmetilo, N-metil-hexa-hidroazepinilmetilo, N,N-dimetil-hexa-hidroazepiniometilo, hexa-hidro-2-oxoazepinilmetilo, 2,7-dioxo-hexa-hidroazepinilmetilo, 2-carbamoil-hexa-hidroazepinilmetilo, hexa-hidro-1H-1,4-diazepinilmetilo, hexa-hidro-2-oxo-1H,1,4-diazepinilmetilo, octa-hidroazocinilmetilo, N-metilocta-hidroazocinilmetilo ou N,N-dimetilocta-hidroazociniometilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o grupo de fórmula geral



representa um substituinte escolhido entre grupos
 2-oxoazetidinilmetilo, pirrolidinilmetilo, N,N-dimetilpirroli-
 diniometilo, 2-carbamoilpirrolidinilmetilo, 3-amino-2-oxopirro-
 lidinilmetilo, 2-oxopirrolidinilmetilo, piperidilmetilo ou
 2-oxopiperidilmetilo,
 caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais
 correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a
 preparação de

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-
 -4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-
 -(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-
 -carboxílico;

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-
 -4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-
 -(2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-
 -carboxílico;

ácido(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)pirrolidin-4-
 -iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-azetidinon-4-il)pirrolidin-4-
 -iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carbo-
 xílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(2-pirrolidon-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-azetidinon-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2-azetidinon-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metilpirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-3-pirrolidinio)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxilato;

(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(N,N-dimetil-3-pirrolidinio)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxilato;

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2-azetidinon-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2-azetidinon-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(N-metil-2,5-dioxopirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(3-pirazolidinon-5-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(3-pirazolidinon-5-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2S,4S)-2-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-

-(2-pirrolidon-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-carbamoilpirrolidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-2-pirrolidon-4-il)-pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(3-amino-2-pirrolidon-4-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-2-[(2R,4S)-2-(pirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-(pirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-carbamoilpirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(N-

-metilcarbamoil)pirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(N-metilcarbamoil)pirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2R,4S)-2-[(2S)-2-(N,N-dimetilcarbamoil)pirrolidin-4-ilmetil]pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,4-dioxoimidazolidin-5-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-carbapen-

-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2R,4S)-2-(2,5-dioxopirrolidin-3-ilmetil)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-oxopiperazin-5-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (1R,5S,6S)-2-[(2S,4S)-2-(2-oxopiperazin-5-il)pirrolidin-4-iltio]-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-1-carbapen-2-em-3-carboxílico;

ácido (5R,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico; ou

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

ácido (1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietyl]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(pirrolidin-3-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

...

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de ácido(1R,5S,6S)-6-[(R)-1-hidroxietil]-1-metil-2-[(2S,4S)-2-(piperidin-4-il)pirrolidin-4-iltio]-1-carbapen-2-em-3-carboxílico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

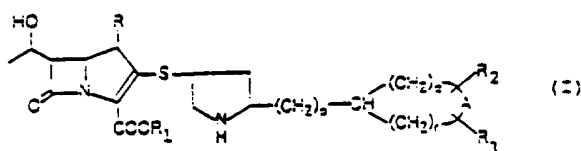
19.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas com acção antibacteriana, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 ou de um seu sal ou éster aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um veículo ou um diluente aceitáveis em farmácia.

Lisboa, 26 de Março de 1991

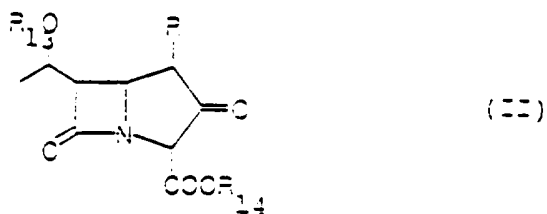
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS CARBAPENÊMICOS 2-(PIRROLIDINILTIO SUBSTITUÍDOS) E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



ou dos seus sais ou ésteres aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



ou um seu derivado reactivo com um composto de fórmula geral

