

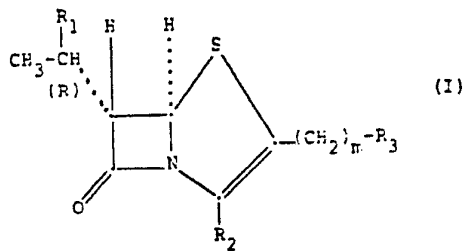
86577

~~Handwritten signature~~

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos de formula (I)



=====
CIBA-GEIGY AG.,

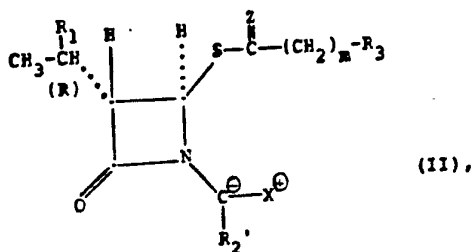
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS 2-HETEROCICLIL-
-ALQUIL-2-PENEM"

em que

R_1 representa hidroxí ou hidroxí protegido, R_2 representa carboxi ou carboxi modificado na sua função, R_3 representa um radical heteroarilo monocíclico, ligado por meio de um átomo de azoto de anel, e tendo de 1 a 4 átomos de azoto de anel, e m representa um número inteiro de 3-12, e de seus sais.

Estes compostos apresentam actividade antibacteriana.

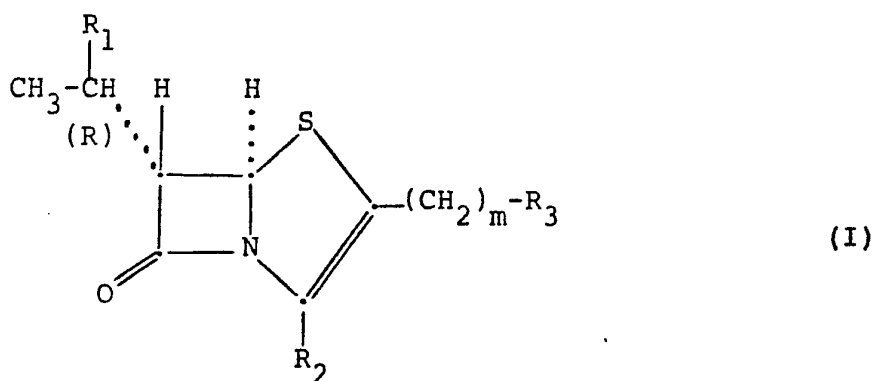
O processo de preparação consiste, por exemplo, em se ciclizar um composto ilídeo de fórmula (II)



em que

R'_2 representa um grupo carboxi protegido, Z representa oxigénio ou enxofre e X^\oplus representa um grupo fosfónio tri-substituído ou um grupo fosfónio diesterificado em conjunto com um catião.

O invento diz respeito a compostos de 2-heterociclilalquil-2-penem de formula



em que

R₁ representa hidroxí ou hidroxí protegido, R₂ representa carboxi ou carboxi modificado na sua função, R₃ representa um radical de heteroarilo monocíclico, ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tendo de 1 a 4 átomos de azoto de anel e m representa um numero inteiro de 3 a 12, a sais de compostos da formula I, a processos para a produção de compostos de formula I, a composições farmaceuticas que cont?em tais compostos e ao seu emprego para a produção de composições farmaceuticas ou como compostos farmacologicamente activos.

As definições utilizadas até qui e mais adiante, nesta Memoria Descritiva, no âmbito da descrição em consideração, têm, de preferencia, os significados que se seguem:

Carboxi modificado na sua função R₂, é especialmente carboxi esterificado, clivado

de acordo com as condições fisiológicas, ou carboxi protegido R_2' .

Grupos de carboxi esterificados R_2 , clivados (isto é, diga-se metabolisáveis) de acordo com as condições fisiológicas são conhecidas pela química de cefalosporina, de penicilina, e de pénem. Grupos adequados são especialmente grupos de metoxicarbonilo, em que o acilo é, por exemplo, o radical de um ácido carboxílico orgânico, especialmente um ácido alcano inferior carboxílico facultativamente substituído, ou em que o aciloximetilo forma o radical de uma lactona. Tais grupos são, por exemplo, alcanoil inferior-oxi metoxicarbonilo, aminoalcanoil inferior oxi metoxicarbonilo, especialmente -aminoalcanoil inferior oxi metoxicarbonilo, e 4-crotonolactonilo. Outros grupos de carboxi esterificados R_2 , separáveis de acordo com as condições fisiológicas são, por exemplo, 5-indaniloxicarbonilo, ftalidiloxicarbonilo, 1-alcoxi inferior-carboniloxi-alcoxi inferiorcarbonilo, 1-alcoxi inferior-alcoxi inferior-carbonilo, ou 2-oxo-1,3-dioxoleno-4-ilmetoxicarbonilo, que é substituído, facultativamente, na posição 5 do anel de dioxoleno, por alquilo inferior ou fenilo.

Um radical de heteroarilo monocíclico R_3 , ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tendo de 1 a 4 átomos de azoto de anel, é especialmente, um radical de heteroarilo, de 5 elementos, correspondente, isto é, diga-se um radical aza-, diaza-, triaza- ou tetra-aza-cíclico correspondente, de carácter aromático. Radicais de heteroarilo correspondentes R_3 são, por exemplo 1-pirrolilo, 1-diazolilo, tais como 1-imidazolilo ou 1-pirazolilo, 1,2,4- ou 1,3,4-triazol-1-ilo ou 1- ou 2-tetrazolilo. Radicais não são substituídos ou podem ser substituídos, tais como, especialmente, mono- ou

alternativamente poli-substituídos, mais especialmente mono- ou di-substituídos por exemplo por hidróxi facultativamente eterificado ou esterificado, por exemplo, hidróxi, alcoxi inferior, alcanoil inferior oxi ou halogenio, mercapto eterificado facultativamente, por exemplo mercapto, alquil inferior tio ou feniltio, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcanoil inferior alquil inferior, carboxialquilo inferior, carbamoilalquil inferior, carbamoiloxialquilo inferior, haloalquil inferior, facultativamente N-alquilado inferiormente aminoalquil inferior, por exemplo aminoalquil inferior, alquil inferior aminoalquil inferior ou di-alquil inferior-aminoalquil inferior, alcanoil inferior aminoalquil inferior, amino-carboxi-alquil inferior, sulfoalquil inferior, facultativamente amino substituído, por exemplo amino, alquil inferior amino, di-alquil inferior amino ou acilamino, tal como alcanoil inferior amino, facultativamente carboxi ou sulfo modificado funcionalmente, por exemplo carboxi, carboxi esterificado tal como alcoxi inferior carbonilo, carbamoilo, facultativamente substituído, tal como carbamoilo, ciano, sulfo ou sulfamoilo e/ou por fenilo isto é substituído facultativamente por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogenio.

Na descrição em consideração o termo "inferior", empregado em ligação com as definições de grupos e de compostos, indica, salvo expressamente designado em contrario, que os grupos e os compostos assim designados contem de 1 a 7 e, de preferéncia de 1 a 4, átomos de carbono.

Alcanoil inferior oximetoxi carbonilo, é, por exemplo, acetoximetoxicarbonilo ou pivaloil oximetoxicarbonilo.

α -aminoalcanoil inferior oximetoxicarbonilo é, por exemplo, gliciloximetoxicarbonilo, valiloximetoxicarbonilo ou leuciloximetoxicarbonilo.

1-alcoxi inferior carbonilo inferior alcoxi inferior carbonilo é, por exemplo, etoxicarboniloximetoxicarbonilo ou 1-etoxicarboniloxietoxicarbonilo.

1-alcoxi inferior alcoxi inferior carbonilo, é, por exemplo, metoximetoxicarbonilo ou 1-metoxietoxicarbonilo.

Um grupo de 2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetoxi, que é substituído, facultativamente na posição 5 do anel de dioxoleno por alquilo inferior ou fenilo, é, especialmente, um grupo de 5-fenil-, e, mais especialmente, um grupo 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetoxi.

Alcoxi inferior é, por exemplo, metoxi e também etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi ou tert.-butoxi, isobutoxi, bem como n-pentiloxi, n-hexiloxi ou n-heptiloxi.

Alcanoil inferior oxi é, por exemplo, acetoxi ou propioniloxi.

Halogenio é, por exemplo, fluor, cloro, bromo ou iodo. Alquil inferior, isto é, por exemplo, metiltio, etiltio ou n-propiltio. Alquil inferior é, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo ou tert-butilo, e, também, n-pentilo, n-hexilo ou n-heptilo. Hidroxialquilo inferior é, por exemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo ou 2,3-dihidroxipropilo. Alcanoil inferior oxialquil inferior é, por exemplo, acetoximetilo ou 2-acetoxietilo. Carboxialquil inferior é, por exemplo, carboximetilo, 1-carboxi-, 2-carboxi- ou 1,2-dicarboxi-etilo.

Carbamoflialquil inferior é, por exemplo, carbamoflmetilo ou 2-carbamoflmetilo, enquanto carbamoiloxialquil inferior é, por exemplo, carbamoiloximetilo ou 2-carbamoiloxietilo.

Haloalquilo inferior é, por exemplo, clorometilo, bromoetilo, 2-cloroetilo ou 2,2-dicloroetilo.

Aminoalquil inferior é, por exemplo, aminometilo ou 2-aminoetilo, enquanto alquil inferior aminoalquil inferior, é, por exemplo, metilaminometilo, etilamino, 2-metilaminoetilo ou 2-etilaminoetilo, e di-alquil inferior aminoalquil inferior é, por exemplo, dimetilaminometilo, 2-dimetilaminoetilo ou 2-dietilaminoetilo.

Alcanoil inferior aminoalquilo inferior é, por exemplo, acetaminoetilo, 2-acetaminoetilo ou formilaminometilo.

Amino-carboxi-alquil inferior é, por exemplo, 2-amino-2-carboxietilo ou 1-amino-1-carboximetilo.

Sulfo-alquilo inferior é, por exemplo, sulfometilo ou 2-sulfoetilo. Alquil inferior amino é, por exemplo, metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino ou n-butilamino, ao passo que di-alquil inferior amino é, por exemplo, dimetilamino, dietilamino, di-n-propilamino ou diisopropilamino.

Alcanoil inferior amino é, por exemplo, acetilamino ou propionilamino. Alcoxi inferior carbonilo é, por exemplo, metoxicarbonilo ou etoxicarbonilo.

Grupos de carboxi esterificados R_2 , preferidos, separáveis de acordo com as condições fisiológicas, são, por exemplo, alcanoil inferior oximetoxicarbonilo, por exemplo, acetoximetoxicarbonilo ou pivaloil oximetoxicarbonilo, e 1-alcoxi inferior carboniloxialcoxi inferior carbonilo, por exemplo 1-etoxicarboniloxietoxicarbonilo.

Radicais R_3 , preferidos, são, por exemplo, 1-pirrolilo que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior, tal como metilo, 1-pirazolilo que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior, tal como metilo, ou por halogenio, tal como cloro, 1-imidazolilo que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior, tal como metilo, alcanoil inferior oxialquilo inferior, tal como acetoximetilo, haloalquil inferior tal como clorometilo, aminoalquilo inferior, tal como amino

metilo ou 2-aminoetilo, alcanoil inferior aminoalquilo inferior, tal como 2-acetilaminoetilo e/ou por alcoxi, tal como metoxi, 1,2,4- ou 1,3,4-triazol-1-ilo que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior, tal como metilo, ou por alcoxi inferior carbonilo, tal como metoxicarbonilo, e 1- ou 2-tetrazolilo que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior, tal como metilo.

Nos compostos preferidos da formula I, m é um numero inteiro de 3 a 8. Os grupos funcionais, existentes nos compostos de formula I, tais como os grupos de hidroxí, de carboxi ou de amino, especialmente o grupo de hidroxí R_1 e o grupo de carboxi R_2 , são protegidos, facultativamente, por grupos de protecção, empregados na quimica de penem, de penicilina, de cefalosporina e de péptidos. Tais grupos de protecção protegem os grupos funcionais relacionados com as reacções de condensação não desejadas, com as reacções de substituição e com outras idênticas, durante a sintese do composto da formula I, a partir dos seus precursores.

Tais grupos de protecção podem ser removidos facilmente, isto é, ou seja, sem que se dêem reacções secundarias indesejáveis, por exemplo, por solvolise ou por redução.

Os grupos de protecção deste tipo e os processos pelos quais eles são introduzidos e removidos encontram-se descritos, por exemplo, em:

J.F.W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973,
T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981,
"The Peptides", Vol. I, Schroeder and Luebke, Academic Press, London, New York, 1965, and
Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974.

Nos compostos da formula I um grupo de hidroxí R_1 e também um grupo hidroxí, existentes no radical R_3 podem ser protegidos, por exemplo, por radicais acilo. Radicais acilo adequados são, por exemplo, alcanóilo inferior substituído, facultativamente, por halogénio, por exemplo acetilo, dicloroacetilo ou trifluoroacetilo, benzoilo substituído, facultativamente, por nitro, por exemplo benzoilo, 4-nitrobenzoilo, ou 2,4-dinitrobenzoilo, alcoxi inferior carbonilo substituído, facultativamente, por halogénio, por exemplo 2-bromoetoxicarbonilo ou 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, alquenil inferior oxicarbonilo, por exemplo aliloxicarbonilo, alquenil inferior oxioxalilo, por exemplo aliloxioxalilo, ou fenilalcoxi inferior carbonilo, substituído, facultativamente, por nitro, por exemplo benziloxicarbonilo ou 4-nitrobenziloxicarbonilo. Outros grupos de protecção de hidroxí adequados são, por exemplo, sililo trissubstituído, tal como trialquil inferior sililo, por exemplo trimetilsililo, dimetil-(2,3-dimetilbutil)-sililo ou tert.-butil-dimetilsililo, e 2-oxa ou 2-tia-cicloalquilo tendo de 5 a 7 átomos de carbono, por exemplo 2-tetrahidropiranilo ou 2-tetrahidrofuranilo. Tri-alkil inferior sililo, alquenil inferior oxioxalilo e alquenil inferior oxicarbonilo são preferidos como grupos de protecção de

hidroxi.

Um grupo carboxi R_2 também um grupo carboxi existente no radical R_3 é habitualmente protegido na forma esterificada, sendo o grupo de esteres facilmente separável sob condições moderadas, por exemplo, sob condições moderadamente redutores, tal como as hidrogenolíticas, ou sob condições moderadamente solvolíticas, tal como acidolíticas ou especialmente básicas ou neutras hidrolíticas.

Tais grupos carboxi esterificados contêm, como grupos de esterificação, especialmente grupos alquilo inferior, que são ramificados na posição 1 ou substituídos adequadamente na posição 1 ou 2. Grupos carboxi adequados, na forma esterificada, são, entre outros, benziloxicarbonilo substituído facultativamente por nitro ou alcoxi inferior, tal como metoxi, por exemplo 4-nitrobenziloxicarbonilo ou 4-metoxibenziloxicarbonilo, alcanoil inferior metoxicarbonilo, tal como acetiloxicarbonilo, benzoilmetoxicarbonilo no qual o grupo benzoilo é, de preferência, facultativamente substituído, por exemplo, por halogênio, tal como bromo, por exemplo fenaciloxicarbonilo, haloalcoxi inferior carbonilo, tal como 2-halo-alcoxi inferior carbonilo, por exemplo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ou 2-bromoetoxicarbonilo, alquênil inferior oxicarbonilo, por exemplo alilcoxi carbonilo ou etoxicarbonilo substituído na posição 2 por alquilo inferior sulfonilo, ciano ou sililo trissubstituído, tal como tri-alquilo inferior-sililo ou trifenilsililo, por exemplo 2-metilssulfoniletoxicarbonilo, 2-cianoetoxicarbonilo 2-trimetilsililetoxicarbonilo ou 2-(di-n-butilmetilsilil)-etoxicarbonilo. Grupos carboxi protegidos R'_2 preferidos são os grupos 4-nitrobenziloxicarbonilo e alquênil inferior oxicarbonilo, especialmente o de aliloxicarbonilo, e o grupo

de etoxicarbonilo substituido na posição 2 por trialquil inferior sililo, por exemplo trimetilsililo ou di-n-butilmetsililo.

Um grupo amino protegido, no radical R_3 , pode ser, por exemplo, na forma de um grupo de acilamino facilmente separavel ou na forma de um grupo azido. Num grupo acilamino correspondente, o acilo é, por exemplo, o radical acilo de um acido organico, tendo, por exemplo, até 12 átomos de carbono, especialmente um acido alcanoil inferior carboxilico substituido, facultativamente por exemplo, por halogenio ou fenilo, ou especialmente de um semiéster de um acido carbonico. Tais grupos acilo são, por exemplo, haloalcanoil inferior, tal como 2-haloacetilo, especialmente 2,2,2-trifluor- ou 2,2,2-tricloro-acetilo, alquenil inferior oxicarbonilo, por exemplo aliloxicarbonilo, alcoxi inferior carbonilo substituido facultativamente na posição 1 ou 2, como alcoxi inferior carbonilo, por exemplo tert-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo substituido facultativamente, por exemplo 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2-halo-alcoxi inferior carbonilo, por exemplo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ou 2-bromoetoxicarbonilo, ou 2-(trisubstituido sililo)-etoxicarbonilo, tal como 2-tri-alquil inferior sililetoxicarbonilo, por exemplo 2-trimetilsililetoxicarbonilo ou 2-(di-n-butilmetsilil)-etoxicarbonilo. Grupos de amino protegidos preferidos são azido, alquenil inferior oxicarbonilamino, por exemplo aliloxicarbonilamino, e benziloxicarbonilamino substituido facultativamente por nitro.

Os sais de compostos, de acordo com o invento, são, especialmente, sais farmacêuticamente aceitaveis e não toxicos de compostos de formula I. Tais são formados, por exemplo, a partir de grupos acidicos existentes nos compostos de formula I, por exemplo grupos

carboxi, e são especialmente sais de metais ou de amonio, tais como os sais de metais alcalinos ou de metais alcalino terrosos, por exemplo, sais de sodio, de potassio, magnesio ou calcio, e sais de amonio com amoniaco ou com amins orga nicas adequadas, tais como alquil inferior amina, por exem- plo trietilamina, hidroxialquil inferior amins, por exemplo, 2-hidroxietylamina, bis-(2-hidroxietyl)-amina ou tris(2- hidroxietyl)-amina, ésteres alifaticos basicos de ácidos carboxilios, por exemplo ester de 2-dietilaminoetilo do ácido 4-aminobenzoico, alquil inferior amins, por exemplo, 1-etilpiperidina, cicloalquilaminas, por exemplo diciclo- hexilamina, ou benzilaminas, por exemplo N,N'-dibenziletil- nodiamina, dibenzilamina ou N-benzil-B-fenetilamina. Com- postos de formula I, com um grupo basico, por exemplo com um grupo de amino, podem formar sais de adição de ácidos, por exemplo com ácidos inorganicos, tais como o ácido clorídri- co, o ácido sulfurico ou o ácido fosforico, ou com ácidos organicos adequados carboxilico ou sulfonico, por exemplo, o ácido acetico, o ácido succínico, o ácido fumarico, o ácido maleico, o ácido tartárico, o ácido oxálico, o ácido citrico, o ácido benzoico, o ácido mandelico, o ácido málico; o ácido ascórbico, o ácido metanossulfonico, ou o ácido 4-toluenossulfonico.

Os compostos de formula I tendo um grupo acidico e um grupo basico, podem apresentar- se na forma de sais internos, isto é, diga-se na forma zwitteriônica.

Com os propósitos de isola- mento ou purificação, é também possível empregarem-se sais farmacêuticamente inadequáveis. Unicamente os sais farma- ceuticamente aceitáveis e não tóxicos são empregados tera- peuticamente e estes são, por isso, os preferidos.

Os compostos da formula I têm propriedades farmacologicas preciosas ou podem ser empregados como intermediarios, para a produção de tais compostos que tenham propriedades farmacologicas preciosas.

Os compostos de formula I, em que R_1 representa o hidroxí, R_2 representa carboxi ou um grupo de carboxi esterificado que possa ser separada de acordo com as condições fisiologicas, e R_3 e m tenham as designações estabelecidas de acordo com a formula I, e os sais farmacologicamente aceitaveis de tais compostos e que tenham grupos de formação de sais, têm actividade antibacteriana. Por exemplo, eles são eficientes "in vitro" contra os cocci gram-positivos e gram-negativos, por exemplo Staphylococcus aureus, Streptococcus pyrogenes, Streptococcus pyrogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus faecalis, Neisseria meningitidis e Neisseria gonorrhoeae. em concentrações minimas de cerca de 0,01 a 4 $\mu\text{g/ml}$. In vivo", no caso de infecção organica de ratos, por exemplo, por "Streptococcus pneumoniae" por administração subcutanea ou oral, obtem-se valores de ED_{50} de cerca de 1 a cerca de 20 mg/kg.

Os compostos de acordo com o invento, em que m representa um numero inteiro de 3 a 5, e em que R_1 , R_2 e R_3 tenham as designações estabelecidas de acordo com a formula I, são tambem eficientes contra as bacterias com a forma de bastonete gram-negativas, por exemplo Haemophilus influenzae, Escherichia coli e Proteus spec., e anaeróbios, por exemplo "Bacteroides spec., in vitro, por exemplo, em concentrações minimas de cerca de 0,02 a cerca de 32 $\mu\text{g/ml}$.

Os compostos do invento em consideração têm demonstrado serem notoriamente estáveis, na experiência levada a efeito com a enzima de dehidropeptidase, isolada de rins humanos, e tem valores de meia vida de cerca de 1,8 a cerca de 4 horas.

As actividades antibacterianas (MIC em µg/ml) e as estabilidades em relação a dehidropeptidase renal (em valores de meia vida t_{1/2}), de compostos de acordo com o invento e de compostos homólogos da técnica anterior, são comprimidos na Tabela, que se segue. Os compostos individuais experimentados são os seguintes.

Composto 1

Acido (5R,6S)-6-hidroximetil-2- β -(tetrazol-1-il)butil-7-2-pénem-3-carboxílico (substancia de comparação de EP 110826)

Composto 2

Acido (5R,6S)-6- β -(1'R)-1'-hidroxietil-7-2- β -(tetrazol-1-il)-etil-7-2-pénem-3-carboxílico (substancia de comparação de EP 110826),

Composto 3.

Acido (5R,6S)-6- β -(1'R)-1'-hidroxietil-7-2- β -(tetrazol-1-il)-propil-7-2-pénem-3-carboxílico.

Composto 4

Acido (5R,6S)-6- γ -(1'R)-1'-hidroxietyl-2- γ -4-(tetrazol-1-il)-butyl-2-penem-3-carboxilico,

Composto 5

Acido (5R,6S)-6- γ -(1'R)-1'-hidroxietyl-2- γ -5-(tetrazol-1-il)-pentyl-2-penem-3-carboxilico.

Composto 6

Acido (5R,6S)-6- γ -(1'R)-1'-hidroxietyl-2- γ -7-(tetrazol-1-il)-heptyl-2-penem-3-carboxilico, e

Composto 7

(5R,6S)-6- γ -(1'R)-1'-hidroxietyl-2- γ -10-(tetrazol-1-il)-decyl-2-penem-3-carboxilico.

Tabela

Actividade antibacteriana
"in vitro", contra os cocci gram-positivos e gram-negativos
e estabilidade em relação a dehidropeptidase de rins humanos.

Microorganismos	composto <u>in vitro</u> MIC (µg/ml)						
	1*	2*	3	4	5	6	7
Staph. aureus 10 B	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02
Staph. aureus 2999	0,1	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Staph. aureus A325 MR	n,d.	n,d.	1	0,5	2	2	1
Staph. aureus Wood 46	0,1	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02
Strep. pyogenes Aronson	0,2	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01
Strep. pneumoniae III/84	0,05	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
Strep. pneumoniae Q 13	n,d.	n,d.	0,5	0,2	0,2	0,1	0,1
Strep. faecalis D3	16	8	4	2	2	1	1
Neiss. meningitidis 1316	0,05	0,01	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,1
Neiss. gonorrhoeae 1317	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01
	0,5 hora						
Dehidropeptidase	4,3	0,12	3,75	3,83	3,30	1,84	1,2

(Staph.: Staphylococcus; Strep.: Streptococcus; Neiss.: Neisseria; n.d.: not determined)

Todos os compostos, de acordo com o invento, têm valores de MIC consideravelmente inferiores aos dos compostos de comparação 1* (por factores de 4 a 20). Comparados com o compostos de comparação 2* os compostos do invento em consideração, com aproximadamente a mesma, ou melhor, actividade antibacteriana, contra os cocci gram-positivos e gram-negativos, têm um estabilidade consideravelmente superior, em relação à dehidropeptidase das enzimas renais de desactivação e, deste modo, um tempo de vida superior e uma duração superior da acção antibacteriana "in vivo".

Em contraste com os compostos de formula 1, com uma cadeia lateral de alquileo relativamente curta ($m = 3$ a 5) e com todos os compostos de penem estruturalmente comparaveis da tecnica anterior, por exemplo as substancias de comparação 1* e 2*, mencionadas no precedente, os compostos de penem, de acordo com o invento, com uma cadeia lateral de alquileo relativamente longa ($m = 6$ a 12), têm, tambem um espectro antibacteriano notavelmente selectivo. O seu campo de acção encontra-se limitado, basicamente, aos cocci gram-positivos e gram-negativos, fazendo-se menção, especialmente, ao seu grau elevado de actividade contra os bacilos "Streptococcus faecalis" conhecidos como molestos, ao passo que a sua acção contra as bacterias com a forma de bastonetes, gram-negativos é ligeira, ou não existente. Esta propriedade torna os penems mencionados especialmente adequaveis para o tratamento clinico de infecções graves de "Staphylococcus" e de "Streptococcus" especialmente nos casos em que o tratamento com os habitantes/habituais antibioticos, de espectro largo, não se afigura ser susceptivel de sucesso, por exemplo, por aqueles antibioticos terem um grau muito baixo de acção contra as estirpes resistentes, ou em que o tratamento não

é indicado, por exemplo quando a flora do corpo normal (por exemplo, a flora intestinal) terá de/ou deverá, ser protegido. Devido a sua boa tolerancia e à sua toxicidade relativamente baixa, os penéns mencionados podem, tambem, ser empregados em casos especialmente criticos, em que a administração de antibioticos de especificidade semelhante, tais como a vancomicina e/ou a lincomicina, por serem muito toxicos, não podem ser fundamentados, por exemplo no caso da função prejudicada dos rins.

Os compostos novos podem, em conformidade, serem empregados como antibioticos administraveis por via oral ou por via parenteral, por exemplo, na forma de composições farmaceuticas correspondentes, para o tratamento de infecções, especialmente as originadas pelas cocci gram-positivos ou gram-negativos.

Os compostos de formula I, em que, pelo menos, um dos grupos funcionais existentes se encontra na forma protegida, podem ser empregados como intermediarios na produção dos compostos farmacologicamente activos, mencionados no precedente", da formula I.

O invento diz respeito, especialmente, a compostos de formula I, em que R_1 representa o hidroxí ou o hidroxí protegido, R_2 representa o carboxi, o carboxi esterificado que pode ser separavel de acordo com as condições fisiologicamente ou o carboxi protegido, R_3 representa um radical de heteroarilo de 5 elementos, monocíclico, que esta ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tem de 1 a 4 átomos de azoto de anel e que não é substituído ou é substituído por hidroxí, alcoxi inferior, alcanoil inferior oxi, halogenio, mercapto, alquil inferior,

tio, feniltio, alquilo inferior, hidroxialquil inferior ;
alcanoil inferior oxialquilo inferior, carboxialquil infe-
rior, carbamoilalquil inferior, carbamoiloxi alquil inferior
haloalquil inferior, aminoalquil inferior alquil inferior
aminoalquil inferior, di-alquil inferior aminoalquil infe-
rior, alcanoil inferior aminoalquil inferior, aminocarboxi-
alquil inferior, sulfoalquil inferior, amino, alquil inferi
oramino, di-alquil inferior amino, alcanoil inferior amino,
carboxi, alcoxi inferior carbonilo, carbamoilo, ciano,
sulfo, sulfamoilo e/ou por fenilo que é substituído,
facultativamente, por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou
halogenio e m representa um numero inteiro de 3 a 12, e sais
dos compostos da formula I.

O invento diz respeito,
mais especialmente, a compostos da formula I, em que R_1 re-
presenta o hidroxí, R_2 representa o carboxi ou o carboxi
esterificadp que pode ser separavel de acordo com as condi-
ções fisiologicas, R_3 representa 1-pirrolilo que não é subs-
tituído ou é substituído por alquilo inferior, 1-pirazoilo
que não é substituído ou é substituído por alquilo inferior
ou por halogenio, 1-imidazolilo que não é substituído ou é
ubstituído por alquilo inferior, alcanoil inferior oxialquil
inferior, haloalquil inferior, aminoalquil inferior, alcanoil
inferior aminoalquil inferior e/ou por alcoxi inferior,
1,2,4- ou 1,3,4-triazol-ilo que não é substituído ou é subs-
tituído por alquilo inferior ou por alcoxi inferior carbonilo,
ou 1- ou 2-tetrazolilo que não é substituído ou é substituído
por alquilo inferior, e m repreesnta um numero inteiro de 3
a 10, e a sais dos compostos da formula I.

O invento diz respeito,
muito especialmente, a compostos de formula I, em que R_1

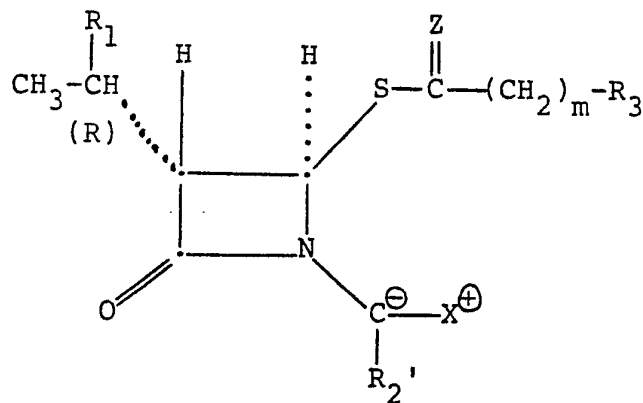
representa o hidróxi, R_2 representa o carboxi ou o carboxi esterificado que pode ser separado de acordo com as condições fisiológicas, R_3 representa 1-tetrazolilo, e m representa um número inteiro de 3 a 8, e assim saís de compostos de fórmula I.

O invento diz respeito especialmente aos compostos de fórmula I, mencionados nos Exemplos e aos seus saís, especialmente aos seus saís farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos do invento em consideração podem ser produzidos por processos conhecidos "per se".

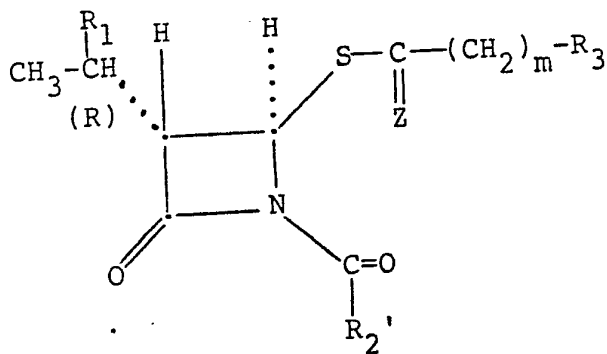
Os compostos novos podem ser produzidos, por exemplo, como se segue:

um composto de ilídeo da fórmula



em que

R_1 , m e R_3 têm as designações estabelecidas de acordo com a formula I, R_2' representa um grupo de carboxi protegido, Z representa o oxigenio ou o enxofre, e X^\ominus representa quer um grupo fosfonico tri-substituido, quer um grupo de fosfono diesterificado em conjunto com um catião, é ciclizado, ou um composto da formula



em que

R_1 , m e R_3 têm as designações estabelecidas de acordo com a formula I, e R_2' e Z têm as designações estabelecidas de acordo com a formula II. é tratado com um composto organico de fosforo trivalente, e se for desejado ou necessario, num composto resultante da formula I grupos funcionais protegidos são convertidos nos grupos funcionais livres, e/ou se for desejado, num composto resultante da formula I um grupo de carboxi livre R_2 é convertido num grupo de carboxi esterificado que pode ser separado de acordo com as condições fisiologicas e/ou, se for desejado, num composto resultante da formula I um radical R_3 é convertido num radical diferentes R_3 , e/ou se for desejado, um composto resultante tendo um grupo de formação de sal é convertido num sal, ou um sal resultante é convertido no composto livre ou num sal diferente.

Nos compostos de partida das formulas II e III, os grupos funcionais, tais como um grupo de hidroxil livre R_1 e outros grupos funcionais contidos no radical R_3 , são, de preferencia, protegidos por grupos de protecção convencionais, por exemplo, por os mencionados no precedente.

Ciclização do composto da Formula II

O grupo X^{\oplus} , num material de partida de formula II, é um dos grupos de fosfonio ou fosfona, habitualmente empregados nas reacções de condensação de Wittig, especialmente um triarilo, por exemplo, o trifenilo, ou um trialquilinferior, por exemplo tri-n-butilo, um grupo fosfonio, ou um grupo fosfona diesterificado por alquilo inferior, por exemplo o etilo, o simbolo X^{\oplus} no caso do grupo fosfona incluindo em adição o catião de uma base forte, especialmente um ião de metal adequado, tal como um ião de um metal alcalino, por exemplo, um ião de litio, de sodio ou de potassio. Preferido do/como o grupo X^{\oplus} encontra-se, por um lado o trifenilfosfónio, e, por outro lado o dietilfosfona em conjunto com um ião de um metal alcalino, por exemplo um ião de sodio.

A ciclização pode desenvolver-se espontaneamente, isto é, diga-se durante a produção dos materiais de partida, ou pode efectuar-se pelo aquecimento, por exemplo a uma temperatura compreendida entre 300°C

e 160°C aproximadamente e de preferencia, entre cerca de 50°C e cerca de 110°C. A reacção é levada a efeito, de preferencia, num solvente inerte adequado, tal como um hidrocarboneto alifatico, cicloalifatico ou aromatico, por exemplo ciclohexano, benzeno ou tolueno, um hidrocarboneto halogenado, por exemplo o cloreto de metileno, um éter, por exemplo o éter de dietilo, um éter cíclico, por exemplo dioxano ou tetrahydrofurano, uma amida do ácido carboxílico, um dialquilo inferior um sulfoxido ou um alcanol inferior, ou numa mistura dos solventes inertes citados, e, se for necessario, numa atmosfera de gás inerte, por exemplo numa atmosfera de azoto.

Ciclização do composto da formula III

Um composto orgânico de fósforo trivalente é proveniente, por exemplo, do ácido fosforoso, e é especialmente, um seu éster com um alcanol inferior, por exemplo o metanol ou o etanol, e/ou com um composto de hidroxí aromatico facultativamente substituído por exemplo o fenol ou oppirocatecol, ou é um seu éster de amida da formula $P(OR_a)_2N(R_b)_2$, em que cada um de R_a e de R_b , independentemente um do outro, representa um alquilo inferior, por exemplo o metilo, ou um arilo, por exemplo o fenilo. Os compostos preferidos de fosforo trivalente são os fosfitos de tri-alquilo inferior, por exemplo o fosfito de trimetilo ou o fosfito de trietilo.

A reacção é levada a efeito, de preferencia, num solvente inerte, tal como um hidrocarboneto aromático, por exemplo o benzeno ou o tolueno, um éter, por exemplo o dioxano ou o tetrahydrofurano, ou um hidrocarboneto halogenado, por exemplo o cloreto de metileno ou o cloroformio, a uma temperatura compreendida entre 20° e 140°C, aproximadamente, e, de preferencia, entre cerca de 20° e cerca de 110°C, sendo um equivalente molar de um composto da formula III efeito reagir com, pelo menos, dois equivalentes molares do composto de fosforo. De preferencia o composto da formula III é derramado num solvente inerte, e o composto de fosforo, dissolvido, de preferencia, no mesmo solvente inerte, é adicionado, gota a gota e lentamente, ao composto da formula III.

Numa modalidade preferida do processo, o material de partida da formula III é produzido como a seguir se indica, e não sendo isolado da mistura da reacção, é feito reagir com o composto organico do fosforo trivalente, formando-se, assim, os produtos finais da formula I.

Os compostos da formula I, obtidos de acordo com o processo, podem ser convertidos por uma maneira conhecida "per se", em outros compostos da formula I.

Num composto de/resultante da formula I, em que um, ou mais, dos grupos funcionais são protegidos, estes grupos, por exemplo os grupos protegidos carboxi, hidroxí e/ou de amino, podem ser libertos, facultativamente em fases ou simultaneamente, por uma maneira conhecida "per se", por meio de solvólise, especialmen-

te hidrolise, alcoólise ou acidólise, ou por meio de redução especialmente hidrogenolise ou redução química.

Num composto de formula I obtem-se, obtenível de acordo com o processo em que R_2 representa um grupo carboxi protegido e/ou em que o radical R_3 contem o carboxi protegido como substituinte, o grupo carboxi protegido pode ser liberto por uma maneira conhecida "per se". Deste modo, o etoxicarbonilo substituído na posição 2 por um grupo sililo trissubstituído pode ser convertido um carboxi livre, por exemplo, por tratamento com um ácido carboxílico, tal como o ácido fórmico ou o ácido trifluoroacético, facultativamente com a adição de um composto nucleofílico, tal como o fenol ou o anisol. O benziloxycarbonilo, facultativamente substituído, pode ser separado, por exemplo, por meio da hidrogenolise, isto é, diga-se por tratamento com o hidrogénio na presença de um catalisador de hidrogenação metálico, tal como um catalisador de paládio. Além disso, o benziloxycarbonilo substituído adequadamente, tal como o 4-nitrobenziloxycarbonilo, pode ser convertido no carboxi livre, por meio de redução química por exemplo por tratamento com uma ditionite de metal alcalino, por exemplo ditionite de sódio, ou com um metal de redução, por exemplo estanho, habitualmente na presença de um agente produtor de hidrogénio, que, em conjunto, com o metal, é capaz de produzir hidrogénio nascente, tal como um ácido carboxílico adequados, por exemplo um ácido alcano inferior carboxílico facultativamente substituído, por exemplo, por hidróxi, por exemplo o ácido acético, ou na presença de um álcool ou de um tiol, sendo preferível adicionar-se água. A remoção de um grupo de protecção de alilo pode ser efectuada, por exemplo, pela reacção com um composto de paládio, por exemplo tetraquis (trifenilfosfina) paládio, facultativamente na presença de trifenilfosfina e com a adição de um receptor do grupo de alilo, tal como um

ácido carboxílico, por exemplo o ácido 2-etilhexanoico, ou um seu sal, ou o hidreto de tributilestanho ou dimedona. Por tratamento com um metal de redução ou com um sal de um metal de redução, com o descrito no precedente, é também possível converter o 2-halo-alcoxi inferior carbonilo (facultativamente depois da conversão de um grupo de 2-bromo-alcoxi inferior carbonilo num grupo de 2-iodo-alcoxi inferior carbonilo correspondente) ou o benzoilmetoxicarbonilo num carboxi livre, sendo possível separar-se o benzoilmetoxicarbonilo também por tratamento com um reagente nucleofílico, de preferência de formação de sal, tal como o tiofenolato de sodio ou o iodeto de sodio. O 2-sililetoxicarbonilo substituído pode ser convertido no carboxi livre, também por tratamento com um sal do ácido hidrofúrico que liberta o anião de fluoreto, tal como um fluoreto de um metal alcalino, por exemplo o fluoreto de sodio, na presença de um poliéter macrocíclico ("Eter de Coroa") ou com um fluoreto de uma base quaternária orgânica, tal como o fluoreto de tetraalquil inferior amônio, por exemplo fluoreto de tetrabutilamônio. Um grupo de alcoxi inferior carbonilo, substituído na posição 2 por alquil inferior sulfonilo ou ciano, pode ser convertido no carboxi livre, por exemplo, por tratamento com um agente básico, tal, como um hidróxido ou um carbonato, de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso, por exemplo hidróxido de sodio ou hidróxido de potássio, ou carbonato de sodio ou carbonato de potássio.

Como uma outra possibilidade, os compostos da fórmula I, em que R_2 representa o carboxi, podem ser convertidos em compostos da fórmula I, em que R_2 representa um grupo de carboxi esterificado, que pode ser separado de acordo com as condições fisiológicas. Tais ésteres podem ser produzidos, por exemplo, pela reac-

ção de um sal do ácido, sal esse que é produzido, facultativamente, no local, com um éster reactivo de um álcool correspondente e de um ácido inorgânico forte, tal como o ácido sulfúrico, ou um ácido sulfónico orgânico forte, tal como o ácido 4-toluenossulfónico. Além disso, em compostos da fórmula I, que contêm um grupo de carboxi protegido na forma esterificada, o grupo de protecção de carboxi pode ser removido como foi descrito no precedente, e um composto resultante da fórmula I, tendo um grupo de carboxi livre, ou um seu sal, pode ser convertido pela reacção com um éster reactivo de um álcool correspondente, num composto da fórmula I, em que R_2 representa um grupo de carboxi esterificado, que pode ser separado de acordo com as condições fisiológicas.

Em compostos de fórmula I, obteneis de acordo com o processo, em que R_1 representa hidroxil protegido e/ou o radical R_3 pode conter hidroxil protegido como substituinte, o grupo de hidroxil protegido pode ser convertido no grupo de hidroxil livre, por uma maneira conhecida "per se". Por exemplo, um grupo de hidroxil protegido por um grupo de acilo adequado ou por um grupo de sililo orgânico, é liberto da mesma maneira que um grupo correspondentemente protegido de amino (veja a seguir); por exemplo, um grupo de triálquil inferior sililo pode ser removido, também, com o fluoreto de tetrabutílamónio e ácido acético, (nestas condições os grupos de carboxil protegidos por sililetoxi tri-substituído não são clivados).

Num composto de fórmula I obtível de acordo com o invento, e tendo um grupo de amino, protegido, este grupo pode ser convertido no grupo de amino livre, por uma maneira conhecida "per se", por exemplo, dependendo da natureza do grupo de protecção, de prefe

rência por meio de solvólise ou redução. Por exemplo, o 2-halo-alcoxi inferior carbonilamino (facultativamente depois da conversão de um grupo de 2-bromo-alcoxi inferior carbonilamino num grupo de 2-iodoalcoxi inferior carbonilamino) e 4-nitrobenziloxicarbonilamino podem ser clivados por tratamento com um agente de redução químico adequado tal como o zinco, na presença de um ácido carboxílico adequado, tal como o ácido acético aquoso, ou por catálise com o hidrogênio, na presença de um catalisador de paládio, ou por tratamento com uma ditionite de metal alcalino, por exemplo a ditionite de sódio. O benziloxicarbonilamino, facultativamente substituído, pode ser clivado, por exemplo por meio de hidrogenólise, isto é, diga-se, "por tratamento com o hidrogênio, na presença de um catalisador de hidrogenação adequado, tal como o catalisador de paládio, e aliloxicarbonilamino pode ser clivado por reação com um composto de paládio, por exemplo tetraquis (trifenilfosfina) paládio, facultativamente na presença de trifenilfosfina e na presença de um receptor do grupo de alilo, tal como um ácido carboxílico, por exemplo o ácido 2-etilhexanoico, ou um seu sal, ou o hidreto de tributilestano ou dimedona.

Um grupo de amino protegido por 2-haloalcanoil inferior, por exemplo, 2-cloroacetil, pode ser liberto por tratamento com tiourea, na presença de uma base ou com um sal, tal como um sel de metal alcalino de tiourea e subsequentemente solvólise, tal como o álcool ou a hidrólise, do produto da condensação resultante. Um grupo de amino protegido por sililetoxicarbonilo 2-substituído, pode ser convertido no grupo de amino livre, por tratamento com um sal de ácido fluorídrico, que dá origem ao ânion de fluoreto, tal como um fluoreto de metal alcalino, por exemplo o fluoreto de sódio, na presença de um polieter macrocíclico ("Eter de Coroa") ou com um fluoreto de uma base quaternária orgânica, tal como o fluoreto de

tetraalquil inferior amonio. por exemplo o fluoreto de tetraetilamonio. Um grupo de amino, protegido na forma de um grupo de azido, é convertido no amino livre, por exemplo, por redução, por exemplo por hidrogenação catalitica com hidrogenio, na presença de um catalisador de hidrogenação, tal como o oxido de platina ou o paládio, ou por tratamento com zinco na presença de um acido, tal como o acido acetico.

Nos compostos de formula I é também possível converter um radical R_3 num radical R_3 diferente.

Deste modo, por exemplo, em compostos da formula I, em que o radical R_3 é substituído por um grupo carboxi, este grupo de carboxi pode ser convertido, de acordo com os processos conhecidos "per se" num grupo carboxi modificado na sua função tal como num grupo carboxi esterificado.

Por exemplo, fazendo reagir um composto da formula I, em que o radical R_3 é substituído por carboxi com um alcanol inferior, obtem-se um composto de formula I, em que R_3 é substituído por alcoxi inferior carbonilo, sendo preferível conduzir a operação na presença de um agente de condensação adequado, por exemplo uma carbodiimida, ou remover por destilação azeotropica a água que se forma. Por outro lado, os grupos carboxi, nos radicais R_3 , podem também ser convertidos nos derivados funcionais reactivos, tais como os anidridos mistos, por exemplo os haletos de acido, ou ésteres activados, e estes podem ser convertidos por reacção com um alcool, por exemplo um alcanol inferior, nos grupos de carboxi correspondente-

mente esterificados, sendo possível, quando se empreguem anidridos mistos, levar a efeito a operação na presença de um agente de ligação de ácidos, tal como uma amina aromática ou alifática terciária, ou um carbonato de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso.

Em compostos da fórmula I em que o radical R_3 é substituído por amino, o grupo de amino pode ser convertido num grupo de amino substituído, por exemplo num grupo de alquil inferior amino, num grupo de dialquil inferior amino ou num grupo de alcanoil inferior amino. A conversão num grupo de alquil inferior amino ou num grupo de di-alquil inferior amino é efectuada, por exemplo, por reacção com um álcool inferior esterificado reactivo, por exemplo com um haleto, ou com um sulfonato, de um alquil inferior, na presença de um agente de condensação básico, tal como um hidróxido, ou um carbonato, de um metal alcalino, ou de um metal alcalino terroso, ou de uma base de azoto heteroaromática, por exemplo a piridina.

De um modo análogo o amino pode ser convertido por tratamento com um derivado funcional reactivo de um ácido álcool inferior carboxílico, por exemplo o haleto do ácido carboxílico correspondente, no alcanoil inferior amino.

Os sais de compostos da fórmula I, tendo grupos de formação de sais, podem ser produzidos por uma maneira "per se". Deste modo, os sais de compostos da fórmula I, tendo um grupo de carboxi livre ou de sulfo, podem ser formados, por exemplo, por tratamento com compostos de metais, tais como os sais de metais alcalinos de ácidos carboxílicos orgânicos adequados, por

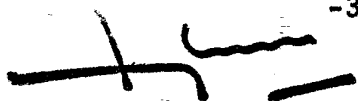
exemplo o sal de sodio do acido -etilcaproico, ou com sais inorganicos de metais alcalino ou de metais alcalino terrosos, por exemplo o bicarbonato de sodio, ou com amoniaco ou com uma maina organica adequada, sendo preferivel empregarem-se quantidades estequiometricas, ou unicamente um pequeno excesso de agente de formação de sais. Os sais de adição de acidos de compostos da formula I são obtidos pela maneira habitual, por exemplo por tratamento com um acido adequado ou com um reagente de troca de iões adequado.

Os sais internos de compostos da formula I podem ser formados, por exemplo, neutralizando sais, tais como os sais de adição de acidos, ao ponto isoelétrico, por exemplo com bases fracas, ou por tratamento com os permutadores de iões.

Os sais podem ser convertidos nos compostos livres, pela maneira habitual: os sais de metais e de amonio, por exemplo, por tratamento com os acidos adequados, e os sais de adição de acidos, por exemplo, por tratamento com um agente basico adequado.

Em todas as conversões subsequentes de compostos resultantes de formula I, são preferidas as reacções que decorram sob condições moderadamente alacinas, ou, especialmente, sob condições neutras.

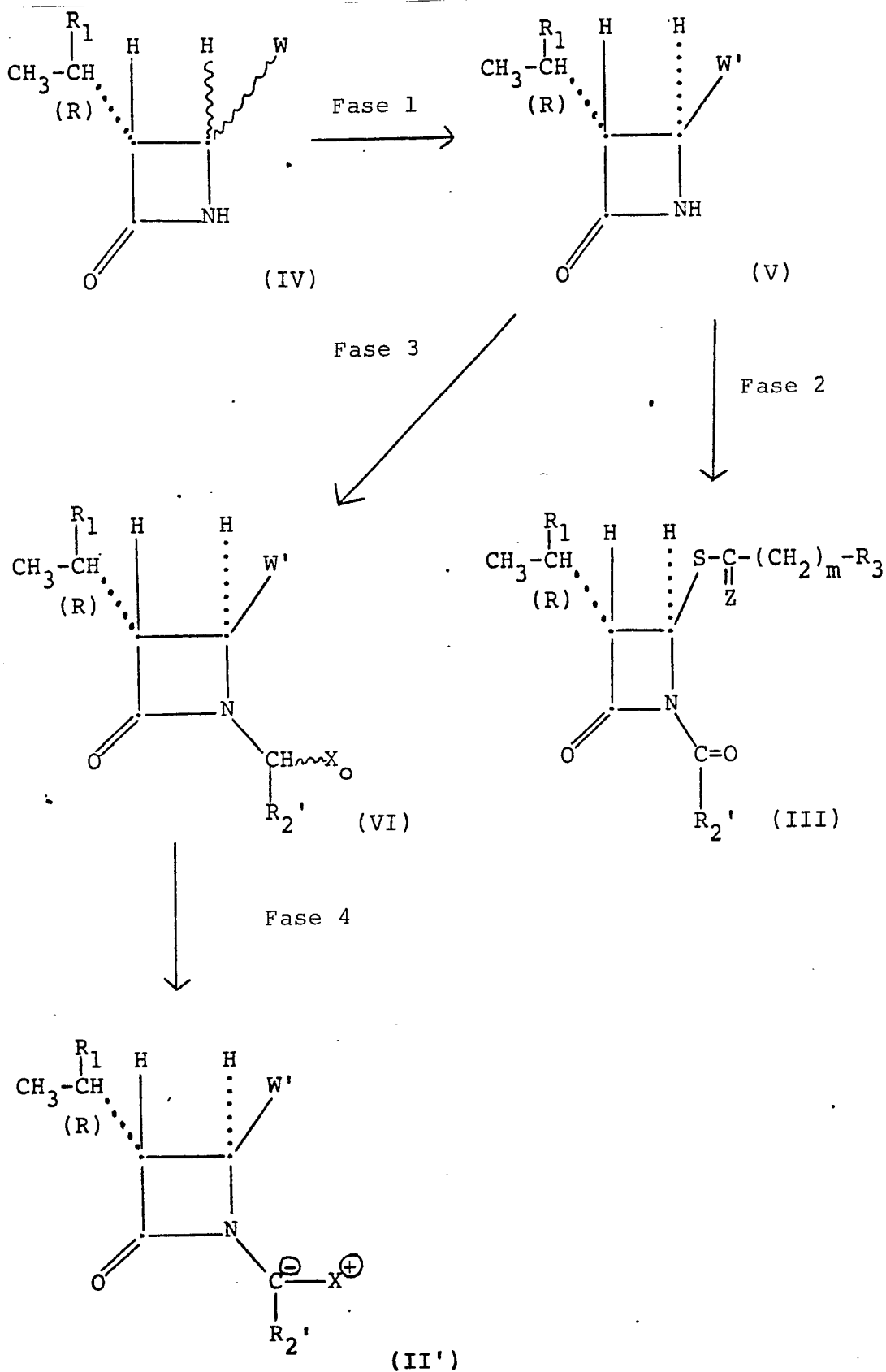
O processo inclui, tambem, aquelas formas, de acordo com as quais os compostos, formados como intermediarios, são empregados como materiais de partida, e as fases restantes do processo são levadas a efeito com eles, ou processo é suspenso em qualquer fase. Além



disso os materiais de partida podem ser empregados na forma de derivados, ou podem ser formados no local, facultativamente sob as condições da reacção.

Os compostos de partida das formulas II e III podem ser produzidos como se indica no esquema I da reacção, que se segue:

ESQUEMA DA REACÇÃO I



Nos compostos das formulas V, VI e II', W' representa o radical $-S-C(=Z)-(CH_2)_m-R_3$ ou trifenilmetil tio ou alcanoil inferior tio.

Fase 1

Os compostos de partida adequados da formula IV, em que W representa um radical que possa ser facilmente permutado por reacção nucleofilica por exemplo alcanoil inferior oxi, tal como o acetoxi, ou sulfoniloxi R_0-SO_2- , em que R_0 representa, por exemplo, facultativamente hidroxi-substituído alquilo inferior, tal como o metilo, o tert.-butilo, ou o 2-hidroxi etilo, são conhecidos, por exemplo pelo Pedido da Patente Europeia No.82113 publicado, German Offenlegungsschrift No.3 224 055 e German Offenlegungsschrift No.3 013 997, ou podem ser produzidos por uma maneira analoga.

Um composto, que introduz o radical $-S-C(=Z)-(CH_2)_m-R_3$ é, por exemplo, um acido da formula $R_3-(CH_2)_m-C(=Z)-SH$ ou especialmente um seu sal, por exemplo um sal de metal alcalino, tal como o seu sal de sodio ou de potassio. A substituição pode ser levada a efeito num solvente organico, tal como num alcanol inferior, numa amida do acido alcanoil inferior carboxilico, num éter cíclico, ou num solvente inerte similar, à temperatura ambiente ou a uma temperatura ligeiramente elevada ou reduzida, por exemplo de cerca de $0^{\circ}C$ a cerca de $40^{\circ}C$. A introdução de um radical de trifenilmetiltio ou de alcanoil inferior tio W' é efectuada de uma maneira analoga, por

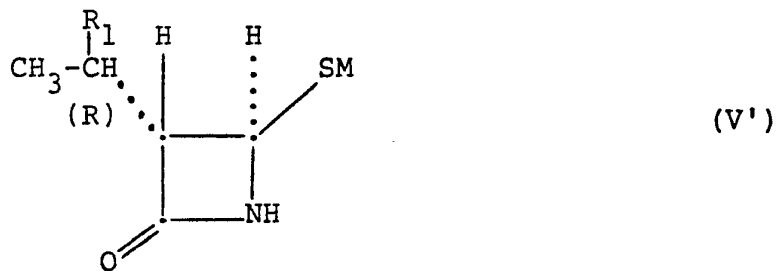
reacção com um sal de metal alcalino, por exemplo o sal de sodio, de um acido tioalcano inferior carboxilico, por exemplo o acido tioacetico, ou de mercaptano de trifenilmetilo.

Fase 2

Um composto de partida da formula III é obtido tratando uma azetidionona da formula (V), em que W' representa o radical $-S-C(=Z)-(CH_2)_m-R_3$, com um acido da formula $R_2'-COOH$ ou especialmente com um seu derivado reactivo, tal como um éster ou haleto de acido, por exemplo o cloreto de acido, a uma temperatura de cerca de -50° a $80^{\circ}C$, de preferencia a uma temperatura de $-20^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$, num solvente inerte, tal como um dos mencionados para a reacção de compostos da formula III, para formar compostos da formula I. Quando se empregar um haleto de acido, a operação é levada a efeito, de preferencia, na presença de um agente de ligação de acidos, tal como uma amina alifatica terciaria, uma amina aromatica, ou especialmente um carbonato, ou bicarbonato, de um metal alcalino ou de um metal alcalino terroso.

Os compostos da formula V, em que W' representa o trifenilmetiltio ou um alcano inferior tio, podem ser convertido nos compostos de partida da formula V, em que W' representa o radical $-S-C(=Z)-(CH_2)_m-R_3$, fazendo-os reagir, na presença de uma base, por exemplo, a piridina ou a tri-n-butilamina, num solvente

adequado, por exemplo, o éter de dietilo ou o metanol, com um sal da fórmula MA, em que M representa um catião de um metal de transição, especialmente o catião de prata, e A representa o anião habitual que promove a solubilidade do sal MA no solvente escolhido, por exemplo o anião de nitrato, do acetato de/ou fluoreto, e tratando o sal resultante da fórmula



com um agente de acilação, que introduza o radical $R_3-(CH_2)_m-$
 $-C(=Z)-$, por exemplo com o ácido $R_3-(CH_2)_m-C(=Z)-OH$ ou com um derivado funcional reactivo, tal como um haleto de ácido por exemplo o seu cloreto ou o seu brometo, a sua azida, ou o seu anidrido. Se um derivado funcional reactivo do ácido da fórmula $R_3-(CH_2)_m-C(=Z)-OH$, por exemplo o cloreto de ácido, for empregado, a acilação é efectuada num solvente inerte, tal como o hidrocarboneto clorado, ou um éter, à temperatura ambiente ou enquanto aquecendo ou arrefecendo, por exemplo a uma temperatura compreendida entre cerca de $-50^{\circ}C$ e cerca de $+60^{\circ}C$, especialmente entre cerca de -30° e cerca de $+20^{\circ}C$.

Fase 3

Os compostos de formula VI, em que X_0 representa um grupo de hidroxí esterificado reactivo, especialmente halogênio, por exemplo o cloro ou o bromo, são produzidos fazendo reagir um composto da formula V com um composto do ácido glioxílico da formula $R_2'-CHO$ ou com um seu derivado adequado, tal como um hidrato, um hemi-hidrato ou um hemiacetal, por exemplo um hemiacetal, com um álcool inferior, por exemplo o metanol ou o etanol, e, num composto resultante da formula VI em que X_0 representa o hidroxí, convertendo o grupo de hidroxí num composto /grupo de hidroxí esterificado reactivo. Os compostos da formula VI são obtidos habitualmente na forma de uma mistura de dois isómeros [no respeitante ao grupo $-CH(R'_2)WX_{0-7}$.

A adição do composto de ester do ácido glioxílico ao átomo de azoto do anel de lactamo, no composto da formula V, decorre à temperatura ambiente, ou, se for necessário, enquanto se procede ao aquecimento. Quando se emprega o hidrato do composto do ácido glioxílico, forma-se a água, que, se for necessário, é retirada por destilação, por exemplo destilação azeotrópica, ou empregando-se um agente de desidratação adequado. De preferência, a operação é levada a efeito na presença de um solvente inerte adequado, ou de uma mistura de solventes.

A conversão de um grupo de hidroxí X_0 , num grupo de hidroxí esterificado reactivo, X_0 , num compostos de formula VI, é levada a efeito por tratamento com um agente de esterificação adequado, por exemplo, com um haleto de tionilo, por exemplo o cloreto de tionilo,

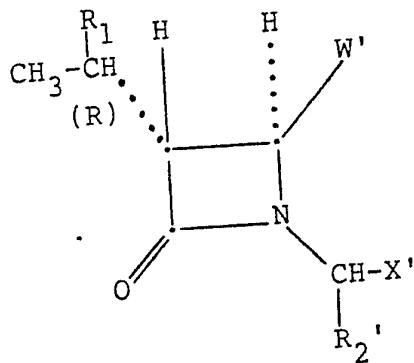
de preferencia na presença de um agente basico, especialmente basico organico, tal como uma amina terciaria alifatica, ou na presença de uma base heterociclica do tipo da piridina. De preferencia, a operação é levada a efeito na presença de um solvente adequado, por exemplo o dioxano ou o tetrahydrofurano, ou na presença de uma mistura de solventes, se necessario arrefecendo-se, por exemplo entre cerca de -30° e cerca de 30°C .

Fase 4

O material de partida da formula II é obtido por tratamento de um composto da formula VI com um composto de fosfina adequado, tal como uma alquil inferior fosfina por exemplo a tri-n-butilfosfina, ou uma triarilfosfina, por exemplo a trifenilfosfina, ou com um compostos de fosfito adequado, tal como um fosfito de trialquil inferior, por exemplo o fosfito de trietilo, ou um fosfito de di-alkilo inferior de metal alcalino, por exemplo um fosfito de dietilo de metal alcalino, e pela conversão de um composto resultante da formula II' em que W' representa o trifenilmetiltio ou o alcanoil inferior tio, num composto da formula II', em que W' representa o radical $-\text{S}-\text{C}(=\text{Z})-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_3$.

A reacção com o composto da fosfina ou do fosfito é levada a efeito, de preferencia, num solvente adequado, tal como um hidrocarboneto ou um éter, ou numa mistura de solventes. Dependente da reacti-

vidade, a operação é levada a efeito ao arrefecer-se ou a uma temperatura elevada, por exemplo de -10° a $+100^{\circ}\text{C}$, de preferencia a cerca de 20° a 80°C . A operação é levada a efeito, habitualmente, na presença de um agente basico, tal como uma base organica, por exemplo uma amina ou uma "base de poliestireno Hunig", ou de uma base inorganica, por exemplo um carbonato de metal alcalino, sendo o composto de fosfonio formado inicialmente da formula



(IIa)

em que

X' representa um grupo de fosfono ou um grupo fosfonio em conjunto com um anão, que, dependendo do significado do radical X₀ (veja a formula VI) pode ser, por exemplo, um anão cloreto, convertido no material de partida de ilideo da formula II.

A introdução do radical $-\text{S}-\text{C}(=\text{Z})-(\text{CH}_2)_m-\text{R}_3$ em compostos de formula II', em que W' representa um alcanoil inferior tio ou um trifenilmetil-tio, pode ser efectuada de uma maenira analogã da descrita na Fase 2.

O processo descrito no Esquema I da Reacção, para a produção dos compostos das formulas II, III, V e VI, e também os processos indicados para a produção dos produtos finais da formula I, podem também ser levados a efeito com compostos inactivos opticamente e, em qualquer fase do processo, os compostos opticamente, de acordo com o invento em consideração, podem ser isolados pela maneira conhecida, de uma mistura diastereoisomérica resultante ou do racemato.

O invento diz respeito, também aos compostos de partida novos e aos intermediarios novos obteniveis de acordo com o processo, tais como os das formulas II, III, V e VI (W' representa o radical $-S-C(=Z)-(CH_2)_m-R_3$), e aos processos estabelecidos para as suas produções.

Os compostos de partida empregados, e as condições da reacção escolhidas são, de preferencia, aquelas que se traduzem nos compostos da formula I descritos, nesta Memoria Descritiva, no precedente, como sendo os especialmente preferidos.

Os compostos farmacologicamente aceitaveis do invento em consideração podem ser empregados, por exemplo, para a produção de composições farmaceuticas, que contem uma quantidade eficiente terapaeuticamente do ingrediente activo em conjunto, ou em mistura, com veiculos farmaceuticamente aceitaveis, solidos ou liquidos, inorganicos ou organicos, que sejam adequaveis para a administração oral ou parenteral, isto é, diga-se, por exemplo, intramuscular, subcutânea ou intraperitonal.

Para a administração oral, são empregados comprimidos ou capsulas de gelatina que contem o ingrediente activo em conjunto com diluentes, por exemplo, a lactose, a dextrose, a sacarose, o manitol, o sorbitol, a celulose, e/ou a glicina, e lubrificantes, por exemplo, a silica, o talco, o acido esteárico e os seus sais, tais como o estearato de magnésio ou de calcio, e/ou o polietileno glicol.

Os comprimidos contem, tambem, os agentes de ligação, por exemplo o silicato de aluminio de magnésio, feculas, tais como as feculas do milho, do trigo, do arroz ou da araruta, a gelatina, a alcatira, a metilcelulose, a carboximetilcelulose de sodio e/ou a polivinilpirrolidona, e se for desejado, desintegradores, por exemplo feculas, agar, acido alginico ou seus sais, tais como o alginato de sodio, e/ou misturas efervescentes ou absorventes, corantes, aromatizantes ou dulcificadores.

Para a administração parenteral, existem soluções especificamente de infusão adequadas, de preferencia suspensões, ou soluções aquosas isotonicas, sendo possivel prepara-las, antes do seu emprego, por exemplo de composições liofilizadas, que contenam o ingrediente activo isolado ou em conjunto com um veiculo, por exemplo o manitol. Tais composições podem ser esterilizadas e/ou conter adjuntos, por exemplo preservativos, estabilizadores, agentes de humedecimento e/ou emulsionadores, solubilizadores, sais para a regulção da pressão osmotica e/ou tampões.

As composições farmacêuticas em consideração, que, se for desejado, podem conter outras substâncias farmacologicamente preciosas, são produzidas por uma maneira conhecida "per se", por exemplo, por meio de uma mistura convencional, processos de liofilização ou de dissolução, e contem cerca de 0,1 a 100%, especialmente cerca de 1 a cerca de 50%, ou, no caso de liofilizados, até 100%, do ingrediente activo.

Dependente do tipo da infecção e do estado de saúde do organismo infectado, a dose diária (oral ou parenteral), empregada para o tratamento de animais de sangue quente (entes humanos e animais), pesando cerca de 70 kg é cerca de 100 mg até cerca de 2 gramas.

Os Exemplos, que se seguem, servem para esclarecer o invento. As temperaturas são dadas em graus Centígrados.

SECÇÃO EXPERIMENTAL

Exemplo 1

Ester de alilo do ácido (5R,6S)-2-4-(tetrazol-1-il)-but-1-il-6-(1R)-1-ililoxicarboniloxietil-2-penam-3-carboxílico.

Uma solução de 2,5 gramas do ester de alilo do ácido 2-4-(3S,4R)-3-1-(1R)-4-aliloxicarboniloxietil-4-7-5-(tetrazol-1-il)pentanoiltio-2-oxo-azetidin-1-il-2-trifenilfosforanilideneacético, em 500 ml de tolueno, é agitada, sob uma atmosfera de argon, durante 3,5 horas., a uma temperatura de refluxo.

O solvente é, em seguida, evaporado e o produto bruto é purificado pela cromatografia, sobre gel de sílica.

(Eluente: tolueno: /acetato de etilo 85:15).

R_f (acetato de etilo = 0,55; IR (CH₂Cl₂): 1790, 1745, 1705, 1585, 1315, 1240 cm⁻¹.

O material de partida pode ser produzido como se segue:

a) Ester de etilo do acido 5-(tetrazol-1-il)-valérico.

13g de azida de sodio e 59 ml de ortoformiato de trietilo são adicionados a uma solução de 13,4 gramas de hidrocloreto do ester de etilo, do acido 5-amino-valerico em 89 ml de acido acetico, e o conjunto é agitado, durante 6 horas, a 100°C. A mistura da reacção é arrefecida e partilhada entre o acetato de etilo e água.

A fase organica é lavada, por diversas vezes, com uma solução de bicarbonato de sodio saturado, e uma vez com salmoura, e, depois de ser seca sobre o sulfato de sodio, é concentrada. Após a purificação pela cromatografia sobre gel de silica (eluente: tolueno:acetato de etilo 4:1 até 7:3), obtem-se o composto puro em epigrafe. R_f (tolueno: acetato de etilo 1:1) 0,32. IV (CH_2Cl_2): 2950, 1725 cm^{-1} .

b) Acido 5-(tetrazol-1-il)-valérico

Dissolvem-se 2,12 gramas de éster de etilo do acido 5-(tetrazol-1-il)-valérico em 5 ml de metanol, e adicionam-se-lhe 4,28 ml de uma solução (3N) de NaOH metanólico. Após a agitação, durante 2,5 horas à temperatura ambiente, o solvente é destilado e o residuo é recolhido em agua. Após a lavagem com o acetato de etilo, a parcela aquosa é acidificada (pH 3) e é extraída, por duas vezes, com o acetato de etilo. Após a secagem e a concentração por evaporação, obtem-se o composto puro em epigrafe.

NMR (60 MHz, DMSO. d_6): δ 12,1 (1H, largo), 9,5 (1H, s) 4,55 (2H, t), 2,3 (2H, t) 1,7 ppm (4H, m).

c) Cloreto de acido 5-(tetrazol-1-il)-valerico

1 g do acido 5-(tetrazol-1-il)-valerico é aquecido, durante 20 minutos, à temperatura de refluxo, em 12 ml de benzeno absoluto, com 0,6 ml de cloreto de tionilo e 2 gotas de DMF. Após a concentração por evaporação sob uma pressão reduzida, obtem-se o composto em epigrafe.

IV(cloreto de metileno): 3145, 1780, 1475 cm^{-1} .

d) Ester de alilo do ácido 2-l-(3S,4R)-3-l-(1R)-1-aliloxi-carboniloxietil-4-l-5-(tetrazol-1-il)-pentanoil-7-2-l-oxo-azetidin-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacético.

Dissolvem-se 1,74 gramas do sal de prata do éster de alilo do ácido 2-l-(3S,4R)-3-l-(1R)-1-aliloxi-carboniloxietil-4-l-mercapto-2-oxo-azetidin-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacético, em 30 ml de cloreto de metileno, e, a 0°C, adicionam-se 0,41 ml de piridina 50 mg de 4-dimetilaminopiridina, e em seguida, gota a gota e lentamente, uma solução de 0,87 gramas de cloreto de ácido 5-(tetrazol-1-il)-valérico, em 15 ml de cloreto de metileno. Após a agitação, durante 30 minutos, a 0°C, o material sólido é filtrado sobre Hyflo e o filtrado é lavado com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa, e, em seguida com salmoura. Após a secagem sobre MgSO₄, a solução é concentrada por evaporação. O resíduo é purificado pela cromatografia sobre gel de sílica (eluente tolueno:acetato de etilo: 9:1 até 1³:1). Cromatografia de camada fina (acetato de etilo) =R_f =0,33; IR (CH₂Cl₂): 1750, 1690 1620 cm⁻¹.

Exemplo 2

O sal de sodio de acido (5R,6S)-2-4-(tetrazol-1-il)-buti-
-1-il-6-1(1R)-1-hidroxietyl-2-penem-3-carboxilico.

95ml de tetracis-trifenilfos
fina-paladio e 1,13 ml de hidreto de tributilestanho são
adicionados a uma solução de 0,9 grama do ester de alilo
do acido (5R,6S)-2-4-(tetrazol-1-il)-but-1-il-6-1(1R)-
-1-aliloxicarboniloxietyl-2-penem-3-carboxilico em 34 ml
de tetrahidrofurano absoluto. Após a agitação durante 30
minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se à mistura,
gota a gota e lentamente, 0,58 ml de acido acetico, e o con-
junto é agitado durante mais 15 minutos.

Após a concentração num va-
porizador rotativo, a mistura é recolhida em água/acetato
de etilo, é tornada neutra por meio de NaHCO₃, e é levada
por duas vezes com o acetato de etilo. A parcela aquosa
é concentrada num vaporizador rotativo, e a substancia
em epigrafe é purificada por subsequente cromatografia
sobre fase reversa Opti UPC 12 com água. As parcelas reu-
nidas são liofilizadas, num vacuo elevado. Cromatografia
de camada fina (fase reversa Opti 12, água): R_f = 0,5.
UV (água): λ_{max} = 303 nm.

Exemplo 3

Ester de alilo do acido (5R,6S)-2- β -(tetrazol-1-il)-hept-1-il-6- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-2-penam-3-carboxilico

Uma soluçãõ de 2,5 gramas do ester de alilo do acido 2- β -(3S,4R)-3- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-4- β -(tetrazol-1-il)-ocatnoiltio-2-oxo-azetidin-1-il-2-trifenilfosforanilideneacético, em 500 ml de tolueno, é agitada, numa atmosfera de argon, durante 3,5 horas, à temperatura do refluxo. O solvente é, em seguida, evaporado, e o produto bruto é purificado pela cromatografia sobre o gel de silica. (Eluente tolueno: acetato de etilo 85:15), IR (CH₂Cl₂): 2940, 1790, 1745, 1710, 1580 cm⁻¹.

O material de partida pode ser produzido como se segue:

a) Ester de etilo do acido 8-(tetrazol-1-il)-octanoico

Analogamente ao Exemplo 1a), 19 gramas de hidrocloreto do acido 8-amino-octanoico são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH₂Cl₂): 2940; 1725; 1168 cm⁻¹.

b) Acido 8-(tetrazol-1-il)-octanoico

Analogamente ao Exemplo 1b), 11,3 gramas de ester de etilo do acido 8-(tetrazol-1-il)-octanoico são convertidos no composto em epigrafe

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,3 - 2,0 (m, 10H); 2,25 (t, 2H); 4,5 (t, 2H); 9,5 (s, 1H); 8,5 - 10 ppm (br, 1H):

c) Ester de alilo do acido 2- λ^3 (3S,4R)-3- λ^1 (1R)-1-aliloxi-carboniloxietil-7-4- λ^1 -8-(tetrazol-1-il)-octanoil-7-2-oxo-azetid-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacetico.

Analogamente ao Exemplo 3c) 2,12 gramas do acido 8-(tetrazol-1-il)-octanoico são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH_2Cl_2): 1755, 1700, 1630 cm^{-1} .

Exemplo 4

O sal de sodio do acido (5R,6S)-2-7-(tetrazol-1-il)-hept-
-1-il-7-6-7-(1R)-1-hidroxietil-7-2-penem-3-carboxilico

80 mg de tetracis-trifenil
fosfina-paládio e 0,95 ml de hidreto de tributilestanho
são adicionados a uma solução de 735 mg do ester de alilo
do acido (5R,6S)-2-7-(tetrazol-1-il)-hpet-1-il-7-6-7-(1R)-
-1-aliloxicarboniloxietil-7-2-penem-3-carboxilico, em 30 ml
de tetrahydrofurano absoluto.

Após agitação durante
30 minutos, à temperatura ambiente, adiciona-se 0,49 ml
de acido acetico à mistura gota a gota e lentamente, e o
conjunto é agitado durante outros 15 minutos. Após a con-
centração num vaporizador rotativo, a mistura é recolhida
em água/acetato de etilo, é tornada neutra por meio de NaHCO₃
e é lavada, por duas vezes, com o acetato de etilo.

A parcela aquosa é concen-
trada num vaporizador rotativo, e a substancia em epigrafe
é purificada por subsequente cromatografia sobre as fase
reversa Opti UPC 12 com água. As parcelas reunidas
são liofilizadas num vacuo intenso.

UV(água: $\lambda_{max} = 302 \text{ nm}$.

Exemplo 5

Ester de alilo do acido (5R,6S)-2- β -(5-(tetrazol-1-il)-pent-1-il)-6- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-2-penem-3-carboxilico

Analogamente ao Exemplo 1, 1,7 gramas do ester de alilo do acido 2- β -(3S, 4R)-3- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-4- β -(6-(tetrazol-1-il)-hexaboilitio)-2-oxo-azetidin-1-il)-2-trifenilfosforanilideneacético são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH₂Cl₂): 2940, 1790, 1742, 1705, 1580 cm⁻¹.

O material de partida pode ser produzido como se segue:

a) Ester de etilo do acido 6-(tetrazol-1-il)-hexanoico

Analogamente ao Exemplo 1a), 14 gramas de cloridrato do acido 6-amino-hexanoico são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH₂Cl₂): 2940, 1725, 1170 cm⁻¹.

b) Acido 6-(tetrazol-1-il)-hexanoico

Analogamente ao Exemplo 1b) 8,1 gramas do ester de etilo do acido 6-(tetrazol-1-il)-hexanoico são convertidos no composto em epigrafe.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,4 (m, 4H); 1,8 (m, 2H); 2,2 (t, 2H); 4,5 (t, 2H); 9,5 (s, 1H); 12 ppm (br, 1H).

c) Ester de alilo do acido 2- λ^3 (3S, 4R)-3- λ^1 (1R)-1-aliloxicarboniloxietil-4- λ^6 -(tetrazol-il-il)-hexanoiltio-7-2-
--oxo-azetidin-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacético

1,52 ml de 1-dimetilamino-1-cloro-2-metil-propeno são adicionados, à temperatura ambiente, a uma suspensão de 1,84 gramas do acido 6-(tetrazol-1-il)-hexanoico, em 40 ml de cloreto de metileno absoluto, e o conjunto é agitado, durante 2 horas, à temperatura ambiente.

Esta mistura da reacção é, em seguida, adicionada, gota a gota, e lentamente, a 0°C, a uma solução de 3,48 gramas do sal de prata do ester de alilo do acido 2- λ^3 (3S, 4R)-3- λ^1 (1R)-1-aliloxicarboniloxietil-4-mercapto-2-oxo-azetidin-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacético, 0,82 ml de piridina e 0,1 grama de 4-dimetilaminopiridina, em 55 ml de cloreto de metileno absoluto. Depois de 30 minutos, o material solido é filtrado e o fil-

trado é lavado com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa, e, em seguida, com salmoura. Após a secagem sobre o sulfato de magnésio, leva-se a efeito a concentração, e o resíduo é purificado pela cromatografia sobre o gr^o de sílica (eluente tolueno: acetato de etilo 9:1 até 1:1).

Cromatografia de camada fina (acetato de etilo) $R_f = 0,28$

IR (CH_2Cl_2): 1755, 1695, 1620 cm^{-1} .

Exemplo 6

O sal de sódio do ácido (5R,6S)-2- β -5-tetrazol-1-il)-pent-1-il-6- β -(1R)-1-hidroxietil-2-penam-3-carboxílico.

Analogamente ao Exemplo 2, 0,50 grama do éster de alilo do ácido (5R,6S)-2- β -5-(tetrazol-1-il)-pent-1-il-6- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-2-penam-3-carboxílico é convertido no composto em epigrafe.

UV(água): $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$.

Exemplo 7

Ester de alilo do ácido (5R,6S)-2- λ^1 -10-(tetrazol-1-il)-dec-
-1-il-7-6- λ^1 -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-7-2-penam-3-carboxi-
lico.

Analogamente ao Exemplo
1, 1,6 gramas de ester de alilo do ácido 2- λ^1 -(3S,4R)-3- λ^1 -
(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-7-4- λ^1 -11-(tetrazol-1-il)-undeca-
canoil-7-2-oxo-azetidín-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneac-
ético são convertidos no composto em epigrafe.

IR(CH₂Cl₂): 2930, 1790, 1745, 1705, 1635, 1580 cm⁻¹.

O material de partida pode ser produzido, como se
segue:

a) Ester de etilo do ácido 11-(tetrazol-1-il)-undecanoico

Analogamente ao Exemplo
1a) 10,5 gramas do hidrocloreto do ácido 11-aminoundecanoí-
co são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH₂Cl₂): 2930, 1725, 1165 cm⁻¹.

b) Acido 11-(tetrazol-1-il)-undecanoico

Analogamente ao Exemplo 1b), 6,5 gramas do ester de etilo do acido 11-(tetrazol-1-il)-undecanoico são convertidos no composto em epigrafe.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,3 - 2,1 (m, 16H); 2,25 (t, 2H); 4,5 (t, 2H), 9,5 ppm (s, 1H).

c) Ester de alilo do acido 2- α -(3S,4R)-3- β -(1R)-1-aliloxicar
boniloxietil-4- β -11-(tetrazol-1-il)-undecanoil-7-2-oxo
-azetidín-1-il-2-trifenilfosforanilideneacético

Analogamente ao Exemplo 5c) 3,48 gramas do acido 11-(tetrazol-1-il)-undecanoico são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH_2Cl_2). 2930, 1750, 1635 cm^{-1} .

Exemplo 8

O sal de sodio do acido (5R,6S)-2- β -10-(tetrazol-1-il)-dec-1-il-6- β -(1R)-1-hidroxietyl-2-penem-3-carboxilico.

Analogamente ao Exemplo 2
0,72 grama do éster de alilo do acido (5R,6S)-2- β -10-(tetrazol-1-il)-dec-1-il-6- β -(1R)-aliloxicarboniloxietyl-2-penem-3-carboxilico é convertido no composto em epigrafe.

UV(água) λ_{max} = 302 nm.

Exemplo 9

Ester de alilo do acido (5R,6S)-2- β -3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-6- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietyl-2-penem-3-carboxilico

Analogamente ao Exemplo 1,
3,4 gramas do ester de alilo do acido 2- β -(3S,4R)-3- β -(1R)-1-aliloxicarboniloxietyl-4- β -4-tetrazol-1-il)-butilanoil-tio-2-oxo-azetidín-1-il-2-trifenilfosforanilideneacetico são convertidos no composto em epigrafe.

IR (CH₂Cl₂): 1790, 1745, 1705, 1580 cm⁻¹.

O material de partida pode ser produzido como se segue:

Ester de alilo do ácido 2- α -(3S,4R)-3- α -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-4- β -4-(tetrazol-1-il)butanoil-7-2-oxo-azetidín-1-il-7-2-trifenilfosforanilideneacético.

Analogamente ao Exemplo 5c), 2 gramas do ácido 4-(tetrazol-1-il)-butírico (confronte EP 110826) são convertidos no composto em epígrafe.

IR(CH₂Cl₂): 1760; 1690; 1620 cm⁻¹.

Exemplo 10

O sal de sódio do ácido (5R,6S)-2- α -3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-7-6- α -(1R)-1-hidroxietil-7-2-penam-3-carboxílico

Analogamente ao Exemplo 2, 0,56 gramas de ester de alilo do ácido (5R,6S)-2- α -3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-7-6- α -(1R)-1-aliloxicarboniloxietil-7-2-penam-3-carboxílico é convertido no composto em epígrafe.

UV(água): $\lambda_{\text{max}} = 303 \text{ nm}$

Exemplo 11

Ester de acetoximetilo do acido (5R,6S)-2- β -(tetrazol-1-il)-prop-1-il)-6- β -(1R)-1-hidroxietil)-2-penam-3-carboxilico

Uma solução de 70 mg do sal de sodio do acido (5R,6S)-2- β -(tetrazol-1-il)-prop-1-il)-6- β -(1R)-1-hidroxietil)-2-penam-3-carboxilico, em 1,5 ml de dimetilformamida absoluta, é arrefecida até 0°C, e a ela adicionam-se 40 mg de brometo de acetoximetilo. Depois de 35 minutos, adicionam-se outros 20 mg do brometo de acetoximetilo, e a mistura da reacção é, em seguida, durante uma hora, à temperatura ambiente. A mistura é partilhada entre a agua e o acetato de etilo, e a parcela organica é, em seguida, lavada, por duas vezes, com salmoura.

Após a secagem sobre o sulfato de sodio, o conjunto é concentrado por avaporação, sob uma pressão reduzida, e o composto em epigrafe é purificada pela cromatografia sobre o gel de silica (eluente tolueno até tolueno: acetato de etilo 3:1). Cromatografia de camada fina (acetato de etilo).

$R_f = 0,23$

IR (CH_2Cl_2): 3590, 1790, 1762, 1720, 1575 cm^{-1} .

IV (etanol): $\lambda_{\text{max}} = 322 \text{ nm}$.

Exemplo 12

Ester de pivaloiloximetilo do ácido (5R,6S)-2-3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-7-6-1(1R)-1-hidroxi-etil-2-penem-3-carboxílico.

Uma solução de 70 mg do sal de sódio do ácido (5R,6S)-2-3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-7-6-1(1R)-1-hidroxi-etil-2-penem-3-carboxílico, em 1,5 ml de dimetilformamida absoluta, é arrefecida até 0°C, e a ela se adicionam 53 µl de iodeto de pivaloiloximetilo, e o conjunto é agitado, durante 70 minutos, àquela temperatura. A mistura da reação é diluída com o acetato de etilo, lavada por três vezes, com salmoura, é seca sobre o sulfato de sódio e é concentrada.

Após a secagem num vácuo intenso, o composto em epígrafe é purificado pela cromatografia sobre o gel de sílica (eluente: tolueno: acetato de etilo 3:1). Cromatografia de camada fina (acetato de etilo) $R_f = 0.28$

IR(CH₂Cl₂): 3600, 1790; 1748; 1722; 1580 cm⁻¹.

UV(EtOH): $\lambda_{max} = 323$ nm.

Exemplo 13

Ester de 1-etoxicarboniloxietilo do ácido (5R,6S)-2-3-
tetrazol-1-il)-prop-1-il-6-1-(1R)-1-hidroxietil-2-penem-
-3-carboxílico

Dissolvem-se 1,2 gramas de iodeto de sodio em 3,7 ml de acetona, e a eles se adiciona 0,275 ml de carbonato de etil-1-cloroetilo. A mistura é agitada durante 3 horas, à temperatura ambiente. A solução é, em seguida, adicionada, gota a gota e lentamente, a 15 ml de cloreto de metileno, e os sais inorgânicos, que se precipitaram, são filtrados. A solução do cloreto de metileno é concentrada a 2 ml e a 0°C, é adicionada a uma solução de 0,347 grama de (1 mmole) do ácido (5R,6S)-2-3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-6-1-(1R)-1-hidroxietil-2-penem-3-carboxílico, em 4 ml de dimetilacetamida. O conjunto é agitado, durante 3 horas, a 0°C, e, em seguida, é diluído com o acetato de etilo, e é lavado, por três vezes, com água.

As parcelas orgânicas são secas sobre o sulfato de sodio e são concentradas num vaporizador rotativo. O produto bruto é purificado sobre 10 gramas de gel de sílica, empregando-se o eluente de acetato de etilo. O composto em epígrafe é obtido na forma de espuma branca. Espectro de infravermelho (cloreto de metileno): 3590; 1790; 1748; 1720; 1665 cm⁻¹.

Exemplo 14

Ampolas cheias a seco ou frascos pequenos de vidro, contendo 0,5 grama do sal de sodio do acido (5R,6S)-2-3-(tetrazol-1-il)-prop-1-il-7-6-1(1R)-1-hidroxietyl-7-2-penem-3-carboxilico, como o ingrediente activo, são produzidos como se segue:

Composição (para uma ampola ou para um frasco):

Ingrediente activo	0,5 grama
Manitol	0,5 grama

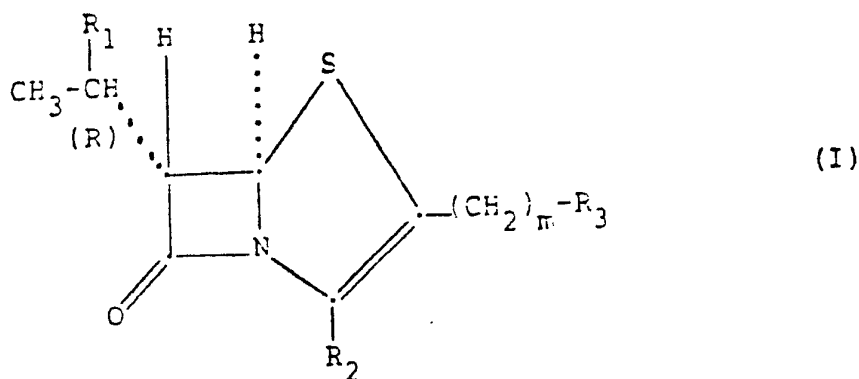
Uma solução aquosa esterilizada do ingrediente activo e do manitol é submetida à secagem por congelação, sob condições assepticas, em ampolas de 5 ml ou em frascos de 5 ml, e as ampolas ou os frascos são vedados e verificados.

Em vez do ingrediente activo mencionado no precedente, pode tambem empregar-se a mesma quantidade de outro ingrediente activo, como por exemplo, o sal de sodio do acido (5R,6S)-2-7-(tetrazol-1-il)-hept-1-il-7-6-1(1R)-1-hidroxietyl-7-2-penem-3-carboxilico, dos Exemplos precedentes.

~~_____~~

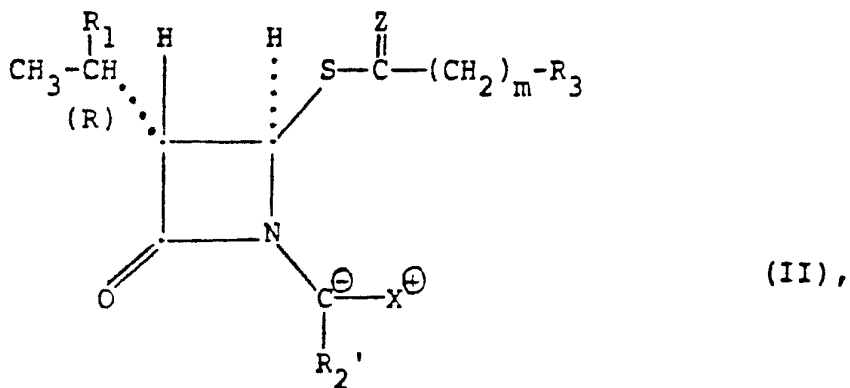
REIVINDICAÇÕES

1ª.- Processo para a preparação de compostos de formula



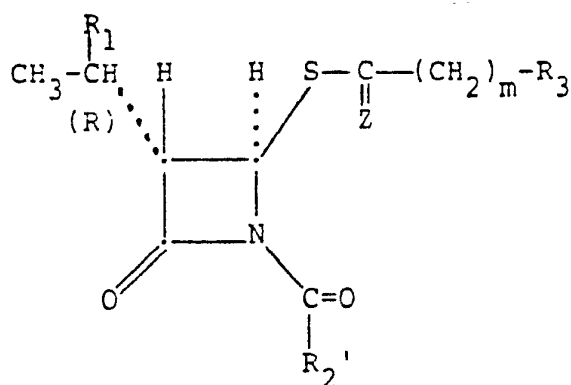
em que

R_1 representa hidroxí ou hidroxí protegido, R_2 representa carboxí ou carboxí modificado na sua função, R_3 representa um radical heteroarilo monocíclico, ligado por meio de um átomo de azoto de anel, e tendo de 1 a 4 átomos de azoto de anel, e m é o numero inteiro 3 ou 4, e de sais de tais compostos, caracterizado por se ciclizar um composto ilídeo de formula



em que

R_1 , m e R_3 têm os significados atribuídos relativamente à formula I, R'_2 representa um grupo carboxi protegido, Z representa oxigenio ou enxofre e X^{\ominus} representa um grupo fosfônio tri-substituído ou um grupo fosfono diesterificado em conjunto com um catião ou se tratar um composto de formula



(III),

em que

R_1 , m e R_3 têm os significados atribuídos relativamente à formula I, e R'_2 e Z têm os significados atribuídos relativamente à formula II, com um composto organico de fosforo, trivalente e, se for desejado ou necessario, num composto resultante da formula I, se converterem os grupos funcionais protegidos nos grupos funcionais livres, e/ou se for desejado, num composto resultante da formula I, se converter um grupo carboxi livre R_2 num grupo carboxi esterificado, que pode ser clivado sob condições fisiologicas, e/ou se for desejado, num composto resultante da formula I, se converter um radical R_3 num radical diferentes R_3 , e/ou se for desejado, se converter um composto resultante, tendo um grupo de formação de sais, num sal, ou se converter um sal resultante no composto livre ou num sal diferente.

2^a.- Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos da formula I, em que R₁ representa hidroxí ou hidroxí protegido, R₂ representa carboxi, carboxi esterificado que pode ser clivado sob condições fisiológicas, ou carboxi protegido, R₃ representa um radical heteroarilo de 5 elementos, monocíclico que está ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tem de 1 a 4 átomos de azoto de anel, e que é não substituído ou substituído por hidroxí, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, halogenio, mercapto, alquiltio inferior, feniltio, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamofl-alquilo inferior, carbamoiloxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquil inferior-amino-alquilo inferior, di-alquil inferior-amino-alquilo inferior, alcanofl inferior-amino-alquilo inferior, amino-carboxi-alquilo inferior, sulfo-alquilo inferior, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior-amino, alcanofl inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilpo carbamoilo, ciano, sulfo, sulfamoflo, e/ou por fenilo que é substituído facultativamente por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogenio, e m é 3 ou 4, e sais de compostos de formula I.

3^a.- Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos da formula I, em que R₁ representa hidroxí, R₂ representa carboxi ou carboxi esterificado que pode ser clivado sob condições fisiológicas, R₃ representa 1-pirrolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, 1-pirazolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior ou por halogenio, 1-imidazolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcanofloxi inferior-alquilo inferior, halo-alquilo inferi-

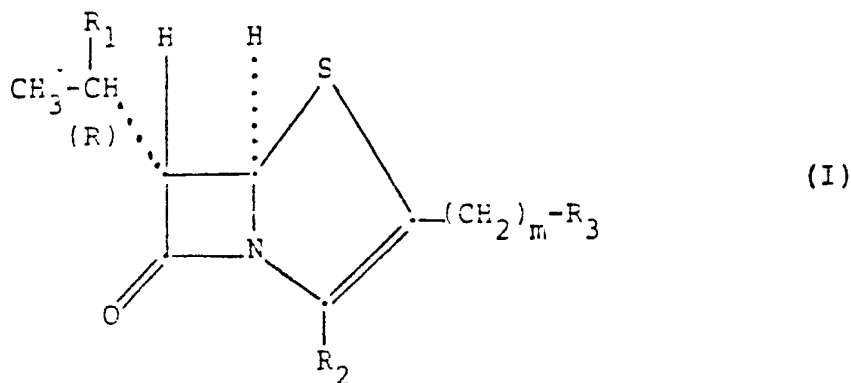
or, amino-alquilo inferior, alcanofl inferior-amino-alquilo inferior, e/ou por alcoxi inferior 1,2,4- ou 1,3,4-triazol-1-ilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior ou por alcoxi inferior-carbonilo, ou 1- ou 2-tetrazolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior e m é 3 ou 4, e sais de compostos de formula I.

4^a.- Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos de formula I, em que R₁ representa hidroxí, R₂ representa carboxi ou carboxi esterificado que pode ser clivado sob condições fisiológicas, R₃ representa 1-tetrazolilo, em m é 3 ou 4, e sais de compostos de formula I.

5^a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de formula I.

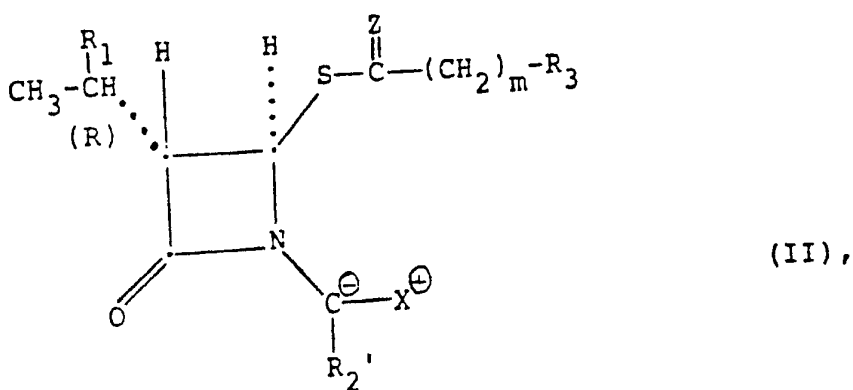
6^a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar compostos da formula I, em que R₂ representa um grupo de carboxi esterificado, que pode ser clivado sob condições fisiológicas.

7^a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar o ácido (5R,6S)-2-4-(tetrazol-1-il)but-1-il-7-6-1(1R)-1-hi-



em que

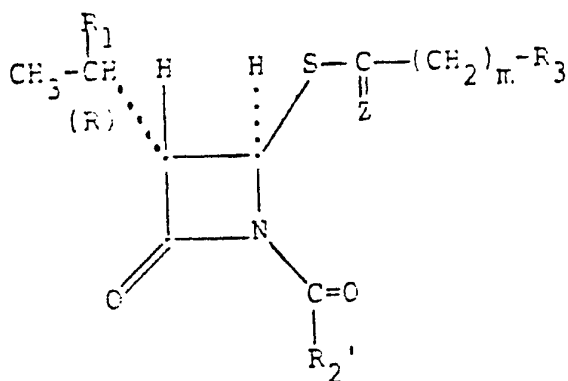
R_1 representa hidróxi ou hidróxi protegido, R_2 representa carboxi ou carboxi modificado na sua função, R_3 representa um radical heteroarilo monocíclico ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tendo de 1 a 4 átomos de azoto de anel, e m representa um número inteiro de 5 a 12, e de maisde tais compostos, caracterizado por se ciclizar um composto ilídeo de fórmula



em que

R_1 , m e R_3 têm os significados atribuídos relativamente à

formula I, R_2 representa um grupo carboxi protegido, Z representa oxigenio ou enxofre e X^{\ominus} representa um grupi fosfônio tri-substituido ou um grupo fosfono diesterificado em conjunto com um catião, ou se tratar um composto da formula



em que

R_1 , m e R_3 têm os significados atribuidos relativamente à formula I, e R_2' e Z têm os significados atribuidos relativamente à formula II, com um composto organico de fosforo trivalente, e, se for desejado ou necessario, num composto resultante da formula I, se converterem os grupos funcionais protegidos nos grupos funcionais livres, e/ou, se for desejado, num composto resultante da formula I, se converter um grupo carboxi livre R_2 é convertido num grupo carboxi esterificado, que pode ser clivado sob condições fisiológicas, e/ou, se for desejado, num composto resultante da formula I, se converter um radical R_3 num radical diferente R_3 e/ou se for desejado, se converter um composto resultante tendo um grupo de formação de sais, num sal, ou se converter um sal resultante no composto livre ou num sal diferentes.

12^a.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar compostos da formula I, em que R_1 representa hidroxí ou hidroxí protegido, R_2 representa carboxi, carboxi esterificado que pode ser clivado sob condições fisiológicas, ou carboxi protegido, R_3 representa um radical heteroarilo de 5 elementos monocíclico, que está ligado por meio de um átomo de azoto de anel e tem de 1 a 4 átomos de azoto de anel, e que é não substituído ou substituído por hidroxí, alcoxi inferior, alcanniloxi inferior, halogénio, mercapto, alquiltio inferior, feniltio, alquilo inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcanoiloxi inferior-alquilo inferior, carboxi-alquilo inferior, carbamoil-alquilo inferior, carbamoiloxi-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alquil inferior-amino-alquilo inferior, di-alquil inferior-amino-alquilo inferior, alcamoil inferior-amino-alquilo inferior, amino-carboxi-alquilo inferior sulfo-alquilo inferior, amino, alquil inferior-amino, di-alquil inferior amino, alcanoilo inferior-amino, carboxi, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, ciano, sulfo, sulfamoilo e/ou por fenilo que é substituído facultativamente por alquilo inferior, alcoxi inferior e/ou halogenio, e m representa um numero inteiro de 5 a 12, e sais de compostos da formula I.

13^a.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar compostos da formula I, em que R_1 representa hidroxí, R_2 representa carboxi ou carboxi esterificado que pode ser clivado sob condições fisiológicas. R_3 representa 1-pirrolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, 1-pirazolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior ou por halogenio, 1-imidazolilo,

que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, alcanpiloxi inferior-alquilo inferior, halo-alquilo inferior, amino-alquilo inferior, alcanoil inferior-amino-alquilo inferior, e/ou por alcoxi inferior, 1,2,4 ou 1,3,4-triazol-1-ilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior ou por alcoxi inferior-carbonilo, ou 1- ou 2-tetrazolilo, que é não substituído ou substituído por alquilo inferior, e m representa um número inteiro de 5 a 10, e sais de compostos da fórmula I.

14ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar compostos da fórmula I, em que R_1 representa hidróxi, R_2 representa carboxi ou carboxi esterificado, que pode ser clivado sob condições fisiológicas, R_3 representa 1-tetrazolilo, e m representa um número inteiro de 5 a 8, e sais de compostos da fórmula I.

15ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar sais farmacologicamente aceitáveis de compostos de fórmula I.

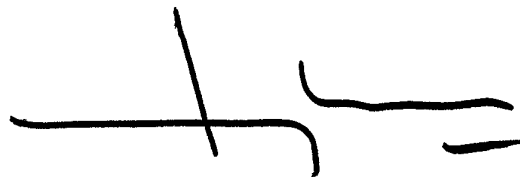
16ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar compostos de fórmula I, em que R_2 representa um grupo de carboxi esterificado, que pode ser clivado sob condições fisiológicas.

17ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar o ácido (5R,6S)-2-/(5-(tetrazol-1-il)-pent-1-il)7-6-/(1R)-1-hidroxietil)7-2-penam-3-carboxílico e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

18ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar o ácido (5R,6S)-2-/(7-(tetrazol-1-il)-hept-1-il)7-6-/(1R)-1-hidroxietil)7-2-penam-3-carboxílico e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

19ª.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por se preparar o ácido (5R,6S)-2-/(10-(tetrazol-1-il)dec-1-il)7-6-/(1R)-1-hidroxietil)7-2-penam-3-carboxílico e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Lisboa, 12 de Janeiro de 1988



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA