

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.426

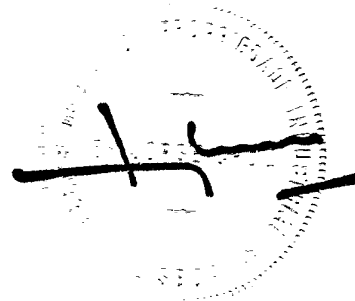
REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial
SB House, Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9BD Inglaterra

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS
ANTIBIÓTICOS DE β -LACTAMA EM PARTICULAR DE
CEFALOSPORINAS"

INVENTORES: John Hargreaves Bateson, George Burton e
Stephen Cristhopher Martin Fell

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

Reino Unido, 24 de Julho 1990 e 2 de Maio 1991, Nos.
9016189.4 e 9109540.6



BEECHAM GROUP p.l.c.

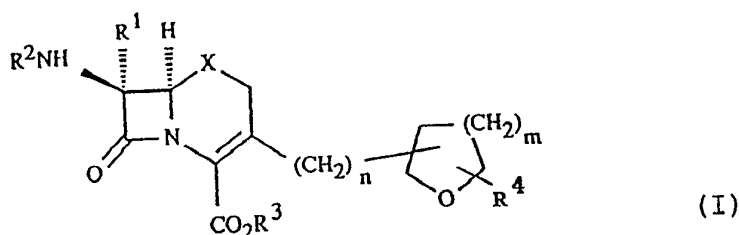
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS ANTIBIÓTICOS DE β -LACTAMA EM PARTICULAR DE CEFALOSPORINAS"

=====

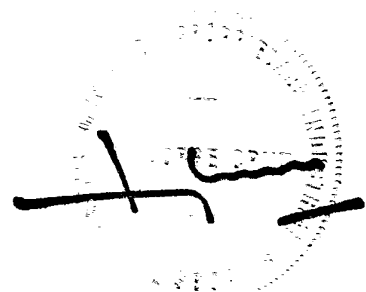
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

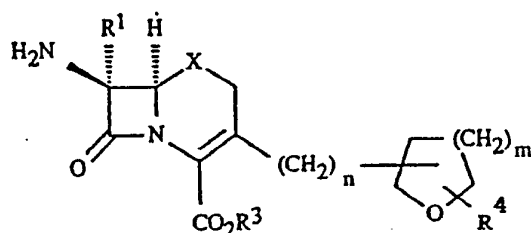
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de antibióticos de β -lactama de fórmula de estrutura (I) ou um seu sal:



em que R^1 representa por exemplo hidrogénio, metoxi ou formamido; R^2 representa um grupo acilo; CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anião carboxilato, ou R^3 representa um grupo de protecção de carboxi prontamente removível; R^4 representa até quatro substituintes; X representa S, SO, SO_2 , O ou CH_2 ; m é 1 ou 2; e n é 0; úteis no tratamento de infeções bacterianas em humanos e



animais. Estes compostos podem ser preparados pelo tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:



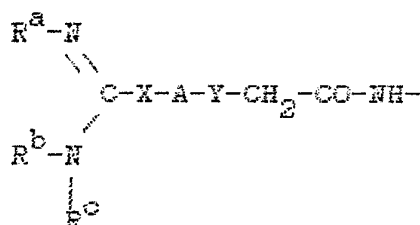
em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m , n e X são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I), em que qualquer grupo pode ser protegido e o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite a ocorrência de acilação, com um derivado de acilação em N de um ácido de fórmula de estrutura (III) R^2OH em que R^2 é definido do mesmo modo que anteriormente em relação à fórmula (I) e qualquer grupo reactivo pode ser protegido.



-3-

Este invento refere-se a novos compostos que contêm β -lactama, à sua preparação e à sua utilização e, em particular, a uma nova classe de cefalosporinas. Estes compostos têm propriedades antibacterianas e, por conseguinte, têm utilização no tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais causadas por uma larga gama de organismos.

A patente GB 1 385 831 (Hoechst) reivindica os compostos do ácido 7-acilamino-cefam-carboxílico substituído na posição 7 por um grupo:



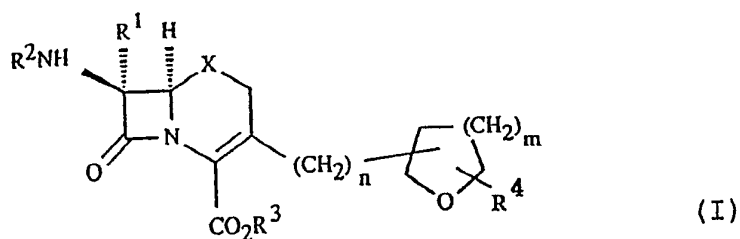
em que R^a e R^b , que podem ser iguais ou diferentes, representam cada um deles um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem desde 1 até 5 átomos de carbono ou R^a e R^b representam conjuntamente um grupo alquileno que pode ser substituído, R^c representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo que tem desde 1 até 5 átomos de carbono, X representa uma ligação simples ou um grupo NH, A representa um grupo fenileno ou tienileno que pode ser substituído e Y representa uma ligação simples ou um átomo de oxigénio;

e substituído na posição 3 por um grupo alquilo que tem desde 1 até 5 átomos de carbono ou um grupo cicloalquilo que tem desde 3 até 7 átomos de carbono no anel que pode incluir um ou mais heteroátomos no anel. O tetra-hidrofuranilo é descrito como um exemplo de um substituinte na posição 3 de uma lista de 14

radicais. Os Exemplos apenas descrevem os grupos metilo, etilo e isopropilo na posição 3 do núcleo de cefalosporina.

Nós encontramos agora uma classe particular de cefalosporinas que suportam um substituinte éter cíclico na posição 3 do núcleo de cefalosporina que possui níveis prolongados e altos de actividade antibacteriana e mostra uma boa absorção quer parentérica quer oral, especialmente oral.

O presente invento proporciona um composto de fórmula de estrutura (I) ou um seu sal:



em que

R^1 representa hidrogénio, metoxi ou formamido;

R^2 representa um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina antibacterianamente activa;

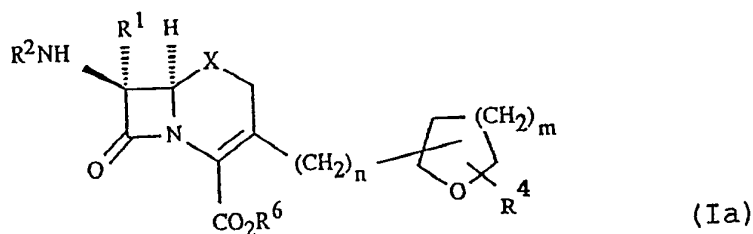
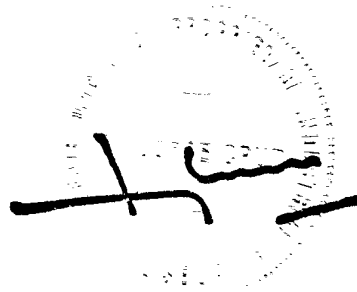
CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anião carboxilato, ou R^3 representa um grupo de protecção de carboxi prontamente removível (tal como um grupo éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável);

—



9

Uma vez que os compostos antibióticos de β -lactama do presente invento se pretendem para utilização com agentes terapêuticos em composições farmacêuticas, apreciar-se-á de pronto que os compostos preferidos de fórmula de estrutura (I) são farmacêuticamente aceitáveis, i.e. são compostos de fórmula de estrutura (Ia) ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou os seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis:



em que

R^1 , R^2 , R^4 , m , n e X são definidos do mesmo modo que anteriormente em relação à fórmula (I), e

o grupo CO_2R^6 é CO_2R^3 onde CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anião carboxilato.

Concordantemente, o presente invento proporciona um composto de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, para utilização com agente terapêutico e, em particular, um seu éster hidrolisável in vivo para utilização com agente terapêutico administrável oralmente.

O presente invento proporciona ainda um composto de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, para utilização no tratamento de infecções bacterianas, mais particularmente um seu éster hidrolisável in vivo para utilização no tratamento oral de infecções bacterianas.

O presente invento também inclui um método de tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto antibiótico deste invento de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, em particular a administração oral de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um éster hidrolisável in vivo.

Em aditamento, o presente invento inclui a utilização de um composto de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas, em particular a utilização de éster hidrolisável in vivo para o fabrico de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas.

Os compostos de fórmula de estrutura (I) em que R^3 representa um grupo de protecção de carboxi prontamente removível diferente de um éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável ou que estão numa forma de sal não farmacologicamente aceitável são principalmente úteis como intermediários na preparação de compostos de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável.

Os grupos de protecção de carboxi prontamente removíveis para o grupo R^3 incluem grupos que formam derivados de éster de ácido carboxílico, incluindo os ésteres hidrolisáveis in vivo. O derivado é preferivelmente um que possa ser prontamente separado in vivo.

Apreciar-se-á que também estão dentro do âmbito e alcance do invento os sais e derivados carboxi protegidos, incluindo os ésteres hidrolisáveis in vivo, de quaisquer grupos

carboxi que possam estar presentes como substituintes facultativos nos compostos de fórmulas de estrutura (I) ou (Ia). Estão também incluídos no âmbito e alcance do invento os sais por adição de ácido de qualquer grupo amino ou grupo amino substituído que possam estar presentes como substituintes facultativos nos compostos de fórmulas de estrutura (I) ou (Ia).

Os grupos adequados que protegem carboxilo que forma éster são os que podem ser removidos sob condições convencionais. Tais grupos para R^3 incluem grupos benzilo, p-metoxibenzilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, t-butilo, t-amilo, alilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, adamantilo, 2-benziloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetra-hidrofurano-2-ilo, tetra-hidropiran-2-ilo, pentaclorofenilo, acetonilo, p-tolueno-sulfoniletilo, metoximetilo, um grupo que contém sililo, estanilo ou fósforo, um radical oxima de fórmula $-N=CHR^7$ onde R^7 é arilo ou heterocíclico, ou um radical éster hidrolisável in vivo tal como anteriormente definido.

Quando aqui utilizado, o termo "arilo" inclui fenilo e naftilo, cada um facultativamente substituído com até cinco, preferivelmente até três, grupos escolhidos de entre halogêneo, mercapto, alquilo C_{1-6} , fenilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , mercaptoalquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxi, amino, nitro, carboxi, alquil(C_{1-6})carboniloxi, alcóxicarbonilo, formilo ou alquil(C_{1-6})carbonilo.

Os termos "heterociclilo" e "heterocíclico" conforme aqui utilizados, incluem anéis aromáticos e não aromáticos, isolados e condensados, que contém adequadamente até quatro heteroátomos em cada anel escolhidos de entre oxigênio, azoto e enxofre, anéis esses que podem estar substituídos ou não substituídos por, por exemplo, até três grupos escolhidos de entre

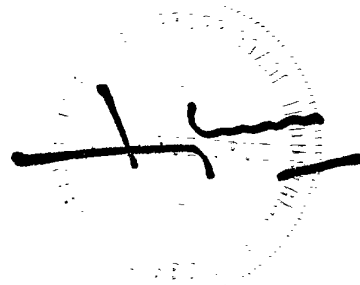
halogéneo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxí, carboxi, sais de carboxi, ésteres de carboxi tais como alcoxi- (C_{1-6}) carbonilo, alcoxi (C_{1-6}) carboniloalquilo C_{1-6} , arilo e oxo. Cada anel heterocíclico tem adequadamente desde 4 até 7, preferivelmente 5 ou 6, átomos no anel. O termo "heteroarilo" refere-se a anéis heterocíclicos heteroaromáticos. Um sistema de anel heterocíclico condensado pode incluir anéis carbocíclicos e e necessitam de incluir apenas um anel heterocíclico. Os compostos de acordo com o invento que contêm um grupo heterociclilo podem ocorrer em duas ou mais formas tautoméricas que dependem da natureza do grupo heterociclilo; todas estas formas tautoméricas estão incluídas dentro do âmbito e alcance do invento.

Quando aqui utilizados, os termos "alquilo", "alcenilo", "alcinilo" e "alcoxi" incluem grupos de cadeia linear ou ramificada que contêm desde 1 até 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo e butilo. Um grupo alquilo particularmente preferido é o grupo metilo.

Quando aqui utilizado, o termo "halogéneo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

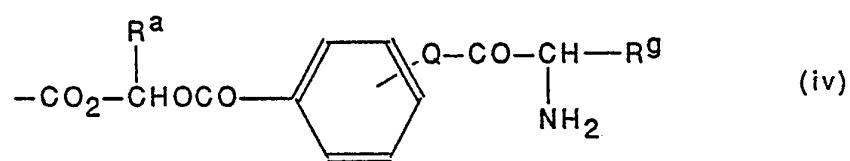
O grupo carboxilo pode ser regenerado a partir de qualquer dos ésteres acima referidos por métodos usuais apropriados ao grupo R^3 particular, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido ou base, ou por hidrólise catalisada enzimaticamente, ou por hidrogenólise sob condições em que outras partes da molécula não sejam afectadas.

Os exemplos de grupos ésteres hidrolisáveis in vivo farmacologicamente aceitáveis incluem os que se desagregam rapidamente no corpo humano para deixar o ácido progenitor ou o seu



-10-

sal. Os grupos éster deste tipo adequados incluem os das partes de fórmula (i), (ii), (iii), (iv) e (v):



em que R^a representa hidrogênio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , ou fenilo, R^b representa alquilo C_{1-6} , alcóxido C_{1-6} , fenilo, benzilo, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquiloxi C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} , 1-aminoalquilo C_{1-6} , ou 1-(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; ou R^a e R^b formam conjuntamente um grupo 1,2-fenileno facultativamente substituído por um ou dois grupos metóxido; R^c representa alquileno C_{1-6} facultativamente substituído com um grupo metilo ou etilo e R^d e R^e representam independentemente alquilo C_{1-6} ; R^f representa alquilo C_{1-6} ; R^g representa hidrogênio ou fenilo facultativamente substituído por até três grupos escolhidos de entre halogênio, alquilo C_{1-6} ou alcóxido C_{1-6} ; Q representa oxigênio ou NH ; R^h representa hidrogênio ou alquilo C_{1-6} ; R^i representa hidrogênio ou alquilo C_{1-6} facultativamente substituído por halogênio, alcenilo C_{2-6} , alcóxi(C_{1-6})carbonilo, arilo ou heteroarilo; ou R^h e R^i formam conjuntamente um grupo alquileno C_{1-6} ; R^j representa hidrogênio, alquilo C_{1-6} ou alcóxi(C_{1-6})carbonilo; e R^k representa alquilo C_{1-6} , alcóxi C_{1-6} -alcóxi C_{1-6} ou arilo.

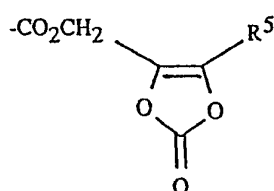
Os exemplos de grupos éster hidrolisável in vivo incluem, por exemplo, grupos aciloxialquilo tais como acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -acetoxietilo, α -pivaloiloxietilo, 1-(cilo-hexilcarboniloxi)prop-1-ilo e (1-aminoetil)carboniloximetilo; grupos alcóxicarboniloxialquilo, tais como etoxicarboniloximetilo e α -etoxicarboniloxietilo; dialquilaminoalquilo especialmente grupos di-alquil(inferior)aminoalquilo tais como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo ou dietilaminoetilo; grupos 2-(alcóxicarbonil)-2-alcenilo tais como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enilo e 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo; grupos lactona tais como ftalidilo e dimetoxiftalidilo; e ésteres encadeados a um segundo antibiótico β -lactama ou a um inibidor de β -lactamase.

[Handwritten signature]

-13-

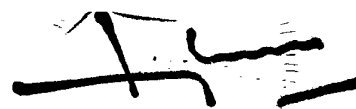
Um grupo éster hidrolisável in vivo preferido é o éster pivalioloximetilo.

Um outro grupo éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável adequado é o de fórmula de estrutura:



em que R^5 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou fenilo.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis adequados do grupo carboxi do composto de fórmula (I) incluem sais de metal, e.g. de alumínio, sais de metal alcalino tais como de sódio ou de potássio, especialmente de sódio, sais de metal alcalino-terroso tais como de cálcio ou de magnésio e sais de amónio ou de amónio substituído, por exemplo aqueles com alquilaminas inferiores tais como trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores tais como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ou tris-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas tais como dicitclo-hexilamina, ou com procaína, dibenzilamina, *N,N*-dibenziletilenodiamina, 1-efenamina, *N*-metilmorfolina, *N*-etilpiperidina, *N*-benzil- β -fenetilamina, desidrocabietilamina, *N,N*-desidrocabietilamina, etilenodiamina, ou bases do tipo piridina, colidina ou quinolina, ou outras aminas que têm sido utilizadas para formar sais com penicilinas e cefalosporinas conhecidas. Outros sais úteis incluem o sal de lítio e o sal de prata. Os sais de acordo com os compostos de fórmula de estrutura (I), podem ser preparados por permuta de sal de uma maneira convencional.



-14-

Nos compostos de fórmulas de estrutura (I) ou (Ia), o grupo X pode ser enxofre ou um átomo de enxofre oxidado, i.e. um grupo sulfóxido (SO) ou sulfona (SO₂). Quando X representa um grupo sulfóxido, deverá ser entendido que podem existir isômeros α e β; ambos estes isômeros estão dentro do âmbito e alcance do presente invento.

Exemplos de X incluem S, SO, SO₂, O e CH₂. Preferivelmente X representa enxofre ou CH₂.

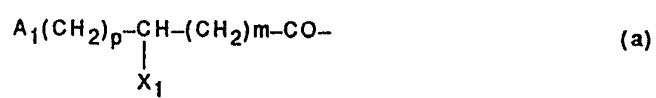
Vantajosamente, R¹ representa hidrogênio.

Adequadamente, o éter cíclico na posição 3 do núcleo cefalosporina está substituído ou não substituído por até três substituintes, R⁴, escolhidos de entre alquilo C₁₋₆, por exemplo metilo, alcoxi C₁₋₆, por exemplo metoxi, alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, por exemplo metoxycarbonilo, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por exemplo metoximetilo e alcenoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, por exemplo acetoximetilo. Preferivelmente, o éter cíclico na posição 3 do núcleo cefalosporina não está substituído.

Preferivelmente, m é 1.

Preferivelmente, o éter cíclico está ligado ao núcleo de cefalosporina num carbono de anel adjacente ao heteroátomo oxigênio.

Os grupos acilo R² adequados incluem os de fórmulas (a) até (f):



em que

p é 0, 1 ou 2;

m é 0, 1 ou 2;

A₁ representa um grupo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ substituído, cicloalquilo C₃₋₆, ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, um grupo aromático (incluindo heteroaromático, tal como fenilo, fenilo substituído, tienilo, piridilo ou um grupo tiazolilo facultativamente substituído, um grupo alquiltio C₁₋₆ ou alquiloxi C₁₋₆;

X₁ representa um átomo de hidrogénio ou halogéneo, um grupo ácido carboxílico, éster carboxílico, ácido sulfónico, azido, tiazolilo, hidroxil, aciloxil, amino, ureido, acilamino, heterociclicil-amino, guanidino ou acilureido;

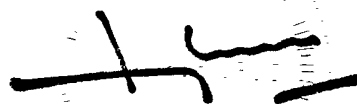
A₂ representa um grupo aromático, por exemplo um grupo fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-alcóxi-1-naftilo, 3-arylisoaxazolilo ou um grupo 3-aryl-5-metilisoaxazolilo, tal como 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoaxazol-4-ilo; um grupo alquilo substituído; ou um ditietano substituído;

X₂ representa um grupo -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂- ou alquilenil;

X₃ representa um átomo de oxigénio ou de enxofre;

A₃ representa um grupo arilo ou heteroarilo, tal como fenilo, fenilo substituído, furilo, aminotiazolilo ou aminotiadiazolilo em que o grupo amino está facultativamente protegido; e

A₄ representa hidrogénio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil(C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, alcóxi(C₁₋₆)-carbonil-alquilo



-17-

C_{1-6} , alcenilo C_{2-6} , carboxialquilo C_{1-6} , alcinilo C_{2-6} , arilo ou alquilo C_{1-6} substituído por até três grupos arilo.

O termo "heteroarilo", conforme aqui utilizado, significa um anel, ou sistema de anéis, heterocíclico heteroaromático, que tem adequadamente 5 ou 6 átomos de anel em cada anel.

Adequadamente, quando R^2 representa um grupo (a), A_1 representa um grupo alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, fenilo, fenilo substituído, tal como hidroxifenilo, tienilo ou piridilo; e X_1 representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, ou um carboxi, éster carboxílico, azido, tetrazolilo, hidroxil, aciloxil, amino, facultativamente protegido, ureido, guanidino ou acilureido.

Adequadamente quando R^2 representa um grupo (d), A_2 representa fenilo, X_3 representa oxigênio e p é O.

Alternativamente, quando R^2 representa um grupo de fórmula de estrutura (e) ou (f), os valores adequados para o grupo A_3 inclui os comumente encontrados nas cefalosporinas antibacterianamente activas que contêm um grupo hidroxiimino, hidroxiimino substituído ou vinilo na cadeia lateral ligada na posição 7 do núcleo de cefalosporina, por exemplo fenilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, fur-2-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo e 2-aminotiazol-4-ilo em cada um dos quais o grupo amino está facultativamente protegido.

Os grupos preferidos para A_3 incluem fenilo, 2-aminotiazol-4-ilo, fur-2-ilo, tien-2-ilo, 2-(2-cloroacetamido)tiazol-4-ilo, 2-tririlamino-tiazol-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo e 4-aminopirimid-2-ilo.

Nos compostos de fórmula (Ia), um grupo particularmente preferido para A_3 é 2-aminotiazol-4-ilo.

Os valores adequados para o grupo A_4 incluem hidrogênio, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, trifenilmetilo (tritilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, fenilo, carboximetilo, carboxipropilo e *t*-butoxicarbonilmetilo.

Os valores preferidos para A_4 nos compostos de fórmula (Ia) incluem metilo e hidrogênio.

Será apreciado que os compostos do invento em que R^2 representa um grupo de fórmula (e) [ou (f)] podem existir como isômeros sin e anti (ou E e Z) ou suas misturas. Ambos os isômeros estão abrangidos pelo âmbito e alcance do presente invento.

Preferivelmente, os compostos do invento em que R^2 representa um grupo de fórmula (e) têm a configuração sin (i.e. têm o grupo OA_4 sin em relação ao encadeamento amida) ou estão enriquecidos neste isômero.

De modo semelhante, quando R^2 representa um grupo de fórmula (f), o grupo A_4 está preferivelmente cis em relação ao encadeamento amida, i.e. quando o grupo (f) é 2-amino-tiazol-4-ilo, é preferida a configuração Z.

Alguns compostos do invento incluem um grupo amino que pode ser protegido. Os grupos de protecção de amino adequados são os bem conhecidos na técnica que podem ser removidos sob condições convencionais sem roturas no resto da molécula.

Exemplos de grupos de protecção de amino incluem alcanóilo C_{1-6} ; benzoílo; benzilo facultativamente substituído no anel de fenilo por um ou dois substituintes escolhidos de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi, trifluorometilo, halogéneo ou nitro; alcoxi(C_{1-4})carbonilo; benziloxycarbonilo ou tritilo substituído como o benzilo anterior; aliloxycarbonilo, tricloroetoxycarbonilo ou cloracetilo.

Alguns dos compostos deste invento podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes tais como solventes orgânicos. Nestes casos podem ser formados solvatos. Este invento inclui dentro do seu alcance solvatos estequiométricos incluindo hidratos bem como compostos que contêm quantidades variáveis de água que podem ser produzidos por processos tais como liofilização.

Uma vez que se tem a intenção de utilizar os compostos antibióticos deste invento em composições farmacêuticas compreender-se-á rapidamente que cada um deles é produzido numa forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60 % puro, mais adequadamente pelo menos 75 % puro e preferivelmente pelo menos 85 % puro, especialmente pelo menos 95 % puro (as % estão numa base ponderal, peso por peso). As preparações impuras dos compostos podem ser utilizadas para a preparação de formas mais puras utilizadas nas composições farmacêuticas; estas preparações menos puras dos compostos deverão conter pelo menos 1 %, mais adequadamente pelo menos 5 % e preferivelmente de 10 até 49 % de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal.

Os compostos específicos deste invento de fórmula de estrutura (Ia) incluem os seguintes ácidos carboxílicos, sais e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis:

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

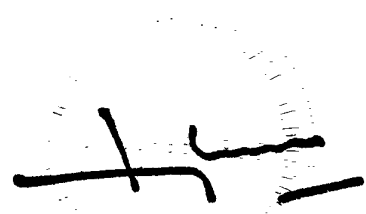
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;


-21-

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloiximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiadiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminocetamidol]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminocetamidol]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-acetoxietilo;

sal de dissódio do ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminocetamidol]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico;

(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(1S,6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de sódio;

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1,1-dióxido de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-propan-2-il)oxicarboniloxietilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(5R,2SR)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

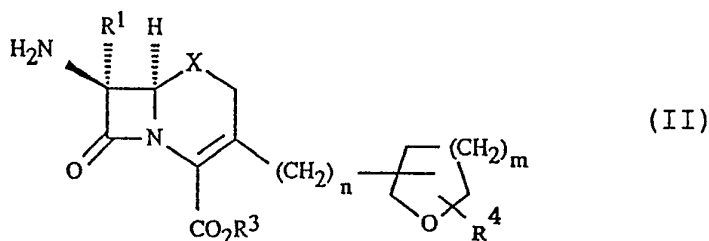
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(5-metoxicarboniltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(3-metiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio; e

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 2-etoxicarbonil-(Z)-but-2-enilo.

O presente invento proporciona ainda um processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura (I), processo esse que é caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:



em que

R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m, n e X são definidos do mesmo modo que anteriormente em relação à fórmula (I),

qualquer grupo pode ser protegido e

o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite a ocorrência de acilação,

com um derivado de acilação em N de um ácido de fórmula de estrutura (III):



em que

R^2 é definido do mesmo modo que anteriormente em relação à fórmula (I) e

qualquer grupo reactivo pode ser protegido; e,

depois disso, se necessário ou desejado, a realização de um dos seguintes passos:

- i) remoção de quaisquer grupos de protecção;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 para um grupo CO_2R^3 diferente;
- iii) conversão do grupo R^2 para um grupo R_2 diferente;
- iv) conversão do grupo X para um grupo X diferente;
- v) conversão do produto num seu sal.

Os ácidos de fórmula de estrutura (III) podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, ou métodos análogos a esses processos. Os processos adequados incluem os descritos, por exemplo, na UK Patent 2 107 307 B, Memória Descritiva da UK Patent Nº 1 536 281 e Memória Descritiva da UK Patent Nº 1 508 064.

Os grupos adequados para permitir que a acilação se realize e que estão facultativamente presentes no grupo amino do material de partida de fórmula (II) incluem grupos N-sililo, N-estânio e N-fósforo, por exemplo grupos trialquilsililo tais como trimetilsililo, grupos trialquil-estanho tais como tri-n-butil-estanho, grupos de fórmula $-PR^{20}R^{21}$ em que R^{20} é um grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo ou dialquilamino, R^{21} é o mesmo que R^{20} ou é halogênio ou R^{20} e R^{21} formam conjuntamente um anel; sendo os grupos de fósforo adequados $-P(OC_2H_5)_2$, $-P(C_2H_5)_2$,



Um grupo que pode ser facultativamente introduzido no grupo amino no composto de fórmula (II) é trimetilsililo.

Vantajosamente, a reacção de sililação pode ser levada a cabo in situ, antes da reacção de acilação, com um agente de sililação que não necessita da adição concomitante de base. Os agentes de sililação adequados incluem, por exemplo,

N-(trimetilsilil)-acetamida, N,Q-bis-(trimetilsilil)acetamida,

N,Q-bis-(trimetilsilil)trifluoroacetamida,

N-metil-N-trimetilsililacetamida,

N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida,

N,N'-bis-(trimetilsilil)ureia e N,Q-bis-(trimetilsilil)carbamato.

Um agente de sililação preferido é

N,Q-bis-(trimetilsilil)acetamida. A reacção de sililação pode adequadamente ser levada a cabo num solvente orgânico inerte anidro tal como diclorometano à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, por exemplo 30-60 °C, preferivelmente 40-50 °C.

O processo anterior pode facultativamente ser levado a cabo na presença de uma pequena quantidade, por exemplo 0,1 equivalentes, de um haleto de sililo, por exemplo um haleto de trialquil(C₁₋₆)sililo, especialmente cloreto de trimetilsililo.

É empregue no processo anterior um derivado de N-acilação reactivo do ácido de fórmula (III). A escolha do derivado reactivo será concerteza influenciada pela natureza química do substituinte do ácido.

Os derivados de N-acilação adequados incluem um haleto de ácido, preferivelmente cloreto ou brometo de ácido ou, alternativamente, um anidrido simétrico ou misto. A acilação pode ser efectuada na presença de um agente de ligação ácido, por exemplo uma amina terciária (tal como piridina ou dimetilanilina), crivos moleculares, uma base inorgânica (tal como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) ou um oxirano, que liga o haleto de hidrogénio libertado na reacção de acilação. O oxirano é preferivelmente um óxido de 1,2-alquileno (C₁₋₆) - tal como óxido de etileno ou óxido de propileno. A reacção de acilação que utiliza um haleto de ácido pode ser levada a cabo a uma temperatura que se situa no intervalo -50 °C até +50 °C, preferivelmente -20 °C até +20 °C, num meio aquoso ou não aquoso tal como água, acetona, tetra-hidrofurano, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, ou suas misturas. Alternativamente, a reacção pode ser levada a cabo numa emulsão instável de água-solvente imiscível, especialmente



-27-

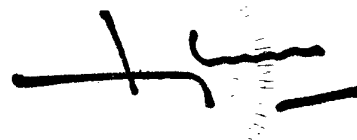
uma cetona ou éster alifáticos, tal como metil-isobutiloetona ou acetato de butilo. A acilação com cloreto de ácido ou anidrido é adequadamente levada a cabo na presença de um catalisador básico tal como piridina ou 2,6-lutidina.

Os haletos de ácido podem ser preparados por reacção do ácido (III) ou um seu sal ou derivado reactivo, com um agente de halogenação (e.g. de cloração ou bromação) tal como pentacloreto de fósforo, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo ou fosgêneo.

Os anidridos mistos adequados são anidridos com, por exemplo, monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido benzóico, ácidos de fósforo (tais como os ácidos fosfórico, fosforoso e fosfínico) ou ácidos sulfónicos aromáticos ou alifáticos (tais como ácido p-tolueno-sulfónico ou ácido metano-sulfónico).

Os derivados de N-acilação alternativos do ácido (III) são azida de ácido ou ésteres activados, tais como ésteres com 2-mercaptopiridina, cianometanol; p-nitrofenol; 2,4-dinitrofenol; tiofenol; halofenóis, incluindo pentaclorofenol; monometoxifenol; N-hidroxi-succinamida; N-hidroxibenzotriazole ou 8-hidroxiquinolina; ou amidas tais como N-acil-sacarinas, N-aciltiazolidin-2-tiona ou N-acilftalimidas; ou um iminoéster de alquilideno preparado por reacção do ácido (III) com uma oxima.

Outros derivados de N-acilação reactivos do ácido (III) incluem os intermediários reactivos formados pela reacção in situ com um agente de condensação tal como carbodiimida, por exemplo, N,N'-dietil, dipropilo, or diisopropilcarbodiimida, N,N'-ciclo-hexil-carbodiimida, N,N'-dicielo-hexil-carbodiimida ou N-etil-N'-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida; um composto de carbonilo adequado é, por exemplo, N,N'-carbonildiimidazole ou



N,N'-carbonildi-triazole; um sal isoxazolínio, por exemplo, N-etil-5-fenilisoxazolínio-3-sulfonato ou perclorato de N-t-butil-5-metilisoxazolínio; ou um N-alcoxycarbonilo-2-alcóxi-1,2-di-hidroquinolina, tal como N-etoxycarbonilo-2-etóxi-1,2-di-hidroquinolina. Outros agentes de condensação incluem ácidos de Lewis (por exemplo $\text{BBr}_3 - \text{C}_6\text{H}_6$); ou um agente de condensação de ácido fosfórico tal como dietilfosforilcianeto. A reação de condensação é preferivelmente levada a cabo num meio de reação inerte, por exemplo, cloreto de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, álcool, benzeno, dioxano ou tetra-hidrofurano.

Um outro método de formação do derivado de N-acilação do ácido de fórmula (III) é tratar o ácido de fórmula (III) com uma solução ou suspensão pré-formada por adição de um haleto de carbonilo, preferivelmente cloreto de oxalilo, ou um haleto de fosforilo tal como cloreto de fosforilo, a um solvente hidrocarboneto halogenado, preferivelmente diclorometano, que contém uma amida terciária de acilo inferior, preferivelmente N,N-dimetilformamida. O derivado de N-acilação do ácido de fórmula (III) assim derivado pode em seguida fazer-se reagir com um composto de fórmula (II). A reação de acilação pode convenientemente ser levada a cabo a uma temperatura que se situa no intervalo -40°C até $+30^\circ\text{C}$, se desejado na presença de um agente de ligação de ácido tal como piridina. Pode, facultativamente, ser também adicionado um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina. Um solvente preferido para a reação de acilação anterior é o diclorometano.

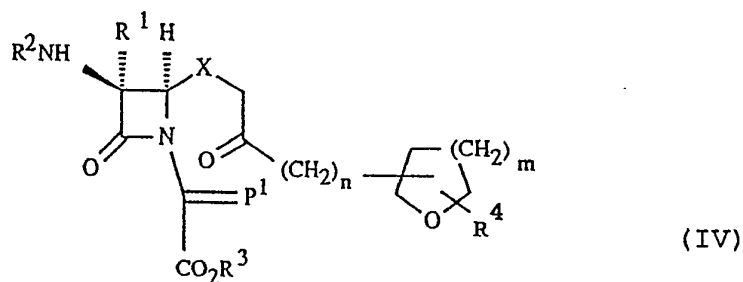
O passo de redução facultativo, a conversão facultativa de R^2 para um R^2 diferente, CO_2R^3 para um CO_2R^3 diferente e X para um X diferente, e a formação facultativa de um sal podem ser levados a cabo utilizando métodos bem conhecidos na técnica da química da cefalosporina e penicilina.

Por exemplo, quando o grupo X representa S, SO ou SO₂, o grupo X pode ser convertido para um grupo X diferente por métodos de oxidação ou redução bem conhecidos na técnica da síntese da cefalosporina e penicilina, como se encontra descrito, por exemplo, no Pedido de Patente Europeia Nº O 114 752. Por exemplo, os sulfóxidos (nos quais X representa SO) podem ser preparados a partir dos sulfuretos correspondentes (em que X representa S) por oxidação com um agente de oxidação adequado, por exemplo um perácido orgânico tal como ácido m-cloroperbenzóico.

É geralmente efectuado um passo de redução por processos bem conhecidos na técnica da química da α -lactama, por exemplo utilizando tricloreto de fósforo em dimetilformamida.

No processo anteriormente descrito e no processo a seguir descrito, pode ser necessário remover os grupos de protecção. A desprotecção pode ser levada a cabo por qualquer método conveniente conhecido na técnica, de tal modo que as reacções laterais não desejadas sejam minimizadas. A separação dos produtos laterais não desejados pode ser levada a cabo utilizando métodos padrão.

Num outro processo do invento, os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados pela ciclização de um composto de fórmula de estrutura (IV):



em que

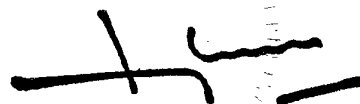
X, R^1 , R^2 , R^4 , m, n e CO_2R^3 são definidos do mesmo modo que anteriormente, e

P' representa um resíduo de fósforo;

e depois disto, se necessário ou desejado, a realização de um dos seguintes passos:

- i) remoção de quaisquer grupos de protecção;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 para um grupo CO_2R^3 diferente;
- iii) conversão do grupo R^2 para um grupo R_2 diferente;
- iv) conversão do grupo X para um grupo X diferente;
- v) conversão do produto num seu sal.

A reacção de ciclização é uma reacção intramolecular do tipo Wittig e é tipicamente levada a cabo por aquecimento do composto de fórmula (IV) num sistema solvente orgânico, por



-31-

exemplo em tolueno, facultativamente na presença de um ácido adequado tal como ácido benzóico.

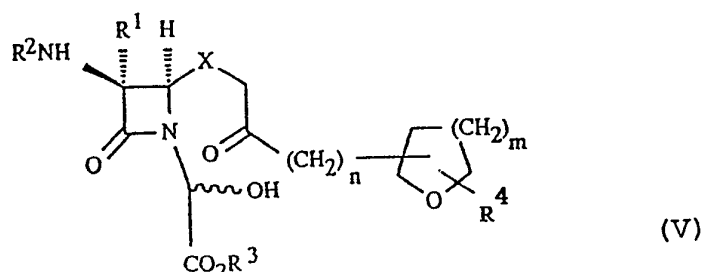
O resíduo de fósforo P' é tipicamente um resíduo de trialquilfosforanilideno, por exemplo um resíduo de trialquil- (C_{1-6}) fosforanilideno tal como tri-n-butilfosforanilideno ou um resíduo de triarilfosforanilideno tal como trifenilfosforanilideno.

Quando R^2 num composto de fórmula de estrutura (I) é necessário que seja diferente do grupo R^2 no composto de fórmula de estrutura (IV), a conversão pode ser efectuada via o intermediário de um composto de fórmula de estrutura (II) que tem um grupo amino na posição 7 do núcleo de cefalosporina.

Uma cadeia lateral R^2 pode ser removida pelo processo de Delft, comumente utilizado na química das β -lactamas. As condições de reacção adequadas incluem o tratamento com pentacloreto de fósforo e N-metilmorfolina a temperatura reduzida.

Os compostos de fórmula de estrutura (II) são compostos novos e como tal fazem parte do invento.

Um composto de fórmula de estrutura (IV) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula de estrutura (V):

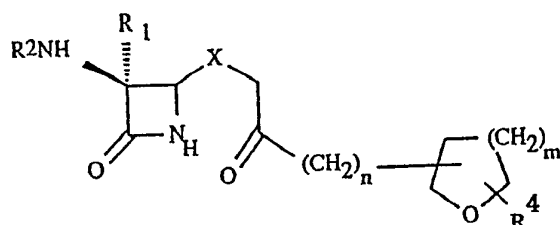


em que

X , R^1 , R^2 , R^4 , m , n e CO_2R^3 são definidos do mesmo modo que anteriormente,

pela reacção com um agente de halogenação, adequadamente um agente de cloração tal como cloreto de tionilo, reacção esta que desloca o grupo hidroxilo da fórmula (V) por um halogéneo, adequadamente cloreto, e é tipicamente levada a cabo a temperatura reduzida num solvente inerte, por exemplo em tetra-hidrofurano, na presença de uma base, tipicamente um derivado de piridina tal como 2,6-lutidina. A formação do fosforano pode ser efectuada pelo tratamento do halointermediário com um derivado de fosfina apropriado, por exemplo tri-*n*-butilfosfina ou trifenilfosfina, adequadamente à temperatura ambiente num solvente inerte tal como dioxano.

Um composto de fórmula de estrutura (V) pode ser preparado a partir de um composto de fórmula de estrutura (VI):



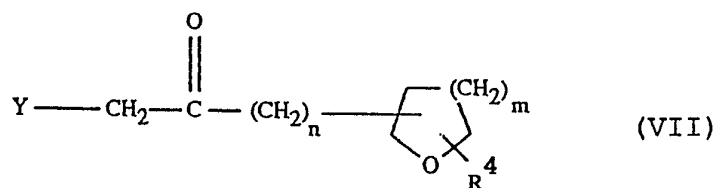
(VI)

em que

X, R¹, R², R⁴, m e n são definidos do mesmo modo que anteriormente,

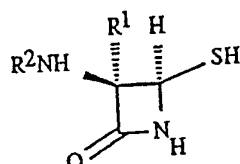
com um éster de ácido glicílico (OCHCO₂R³) na presença de trietilamina.

Numa preparação típica de um composto de fórmula de estrutura (VI) na qual X representa enxofre, um composto de fórmula de estrutura (VII):



(VII)

em que Y representa um grupo separável e R⁴, m e n são definidos do mesmo modo que anteriormente, reage com um composto de fórmula de estrutura (VIII):

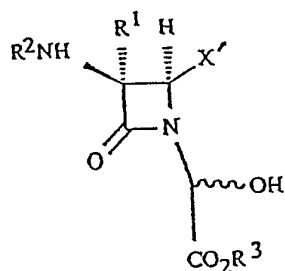


(VIII)

em que R^1 e R^2 são definidos do mesmo modo que anteriormente.

Adequadamente, um grupo separável Y representa halogênio, por exemplo cloro. A reação pode ser levada a cabo à temperatura ambiente num solvente inerte, por exemplo acetona ou dimetilformamida, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio.

Um composto de fórmula de estrutura (V) pode também ser preparado pela reação de um composto de fórmula de estrutura (IX):



(IX)

em que

R^1 , R^2 e CO_2R^3 são definidos do mesmo modo que anteriormente, e

X' representa um precursor do grupo X ,

com um composto de fórmula de estrutura (VII) definida do mesmo modo que anteriormente.

Numa preparação típica de um composto de fórmula de estrutura (V) na qual X representa enxofre, um grupo separável Y num composto de fórmula de estrutura (VII), adequadamente um halogêneo tal como cloro ou bromo, é deslocado por um grupo mercapto X' num composto de fórmula de estrutura (IX). A reação pode ser levada a cabo à temperatura ambiente num solvente inerte, por exemplo acetona, com a adição de base, por exemplo carbonato de potássio, antes da manipulação.

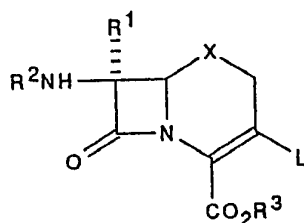
Os compostos azetidín-2-ona de fórmulas de estrutura (VIII) e (IX) podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos na química da síntese de heterociclos e, particularmente, por métodos conhecidos na técnica da química das β -lactamas. Por exemplo um composto de fórmula de estrutura (VIII) pode ser preparado de acordo com o método de Osborne W. F. et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 146, 1980.

Um composto de fórmula de estrutura (IX) na qual X' representa um grupo mercapto pode ser preparado pela abertura do anel de um derivado de 4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-hept-2-eno-7-ona de acordo com o método de Masayuki Warisada et al., Tetrahedron Lett., 1755 (1978).

Os compostos de fórmula de estrutura (VII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por metodologia padrão. Por exemplo, os composto de fórmula de estrutura (VII) na qual Y

representa cloro ou bromo podem ser preparados a partir do correspondente ácido carboxílico ($Y = \text{COOH}$) via formação do cloreto de ácido seguida pelo tratamento com diazometano e reacção do composto diazo resultante com cloreto de hidrogénio ou brometo de hidrogénio.

Num outro processo do invento, os composto de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados directamente por deslocamento organo-cuprato de um grupo separável na posição 3 de um composto de fórmula de estrutura (X):



(X)

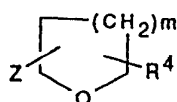
em que

R^1 , R^2 , CO_2R^3 e X são definidos do mesmo que anteriormente, e

L representa um grupo separável, adequadamente um grupo separável mesilato, triflato ou fluorossulfonato, pela reacção com um composto de fórmula de estrutura (XI):

[Handwritten signature]

-37-



(XI)

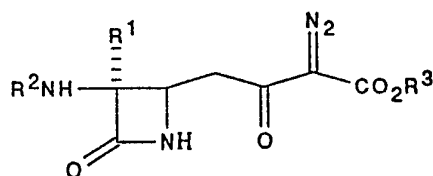
em que

Z representa um grupo organo-cuprato e

R^4 e m são definidos do mesmo que anteriormente.

Um composto com um grupo separável na posição 3, L, em que X representa enxofre pode ser preparado pelo processo de Farina V. *et al.*, J. Org. Chem., 54, 4962, (1989).

Um composto com um grupo separável na posição 3, L, em que X representa CH_2 pode ser preparado pela reacção de inserção de carbenóide catalisada por metal de transição de um composto diazodicarbonilo de fórmula de estrutura (XII):



(XII)

em que

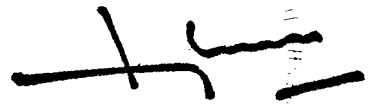
R^1 , R^2 e CO_2R^3 são definidos do mesmo que anteriormente, seguida pela reação com um anidrido apropriado, por exemplo anidrido trifílico. Os compostos de fórmula de estrutura (XII) podem ser preparados pelo processo de Bedurow C. e Carr M. A., Tetrahedron Lett., 30, 4801, (1989).

Notar-se-á que nos processos deste invento as (Delta)²-cefem podem funcionar como intermediários nas sequências de síntese. Os passos subsequentes de isomerização por métodos bem conhecidos na química da cefalosporina proporcionarão as (Delta)³-cefem do invento.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitáveis e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável. As composições do invento incluem aquelas que se apresentam numa forma adaptada para utilização oral, tópica ou parentérica e podem ser utilizadas para o tratamento da infecção em mamíferos, incluindo humanos.

Os compostos antibióticos de acordo com o invento podem ser formulados para administração por qualquer via conveniente para utilização em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros antibióticos.

A composição pode ser formulada para administração por qualquer via, tal como oral, tópica ou parentérica. As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parentéricas estéreis.



-39-

As formulações tópicas do presente invento podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas para os olhos e gotas para os ouvidos ou olhos, pensos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais tais como conservantes, solventes para ajudar a penetração da droga e emolientes em pomadas e cremes.

As formulações podem também conter agentes de suporte convencionais compatíveis, tais como bases de pomada ou creme e álcool oleílico para loções. Estes agentes de suporte podem estar presentes desde cerca de 1 % até cerca de 98 % da formulação. Mais usualmente eles formarão até cerca de 80 % da formulação.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno-glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata; ou agentes molhantes farmacologicamente aceitáveis tais como sulfato de sódio e laurilo. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.

As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes, ou elixires, ou podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina,

hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propilenoglicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico; e, se desejado, agentes de aromatização ou de coloração convencionais.

Os supositórios conterão bases de supositório convencionais, e.g. manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

Para administração parentérica, as formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, sendo preferida a água. O composto, dependendo do veículo e concentração usada, pode ser quer suspenso quer dissolvido no veículo. Na preparação de soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtração antes do enchimento num frasco ou ampola adequados e da selagem.

Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo agentes tais como um anestésico local, um conservante e agentes de tamponização. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é em seguida selado no frasco e pode ser fornecido um frasco acompanhante de água para injeção, para reconstituir o líquido antes da utilização.

As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceptuando que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser conseguida por filtração. O composto pode ser esterilizado por

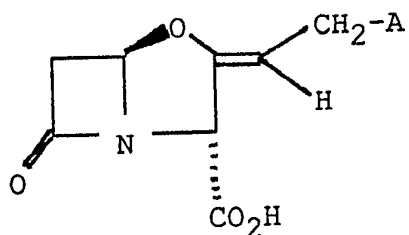
exposição a óxido de etileno antes de ser suspenso no veículo estéril. Vantajosamente, é incluído na composição um agente tensioactivo ou molhante para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter desde 0,1 % numa base ponderal, preferivelmente 10-60 % numa base ponderal, do material activo, dependendo do método de administração. Quando a composição compreende unidades de dosagem, cada unidade conterá preferivelmente 50-500 mg do ingrediente activo. A dosagem quando empregue no tratamento de um humano adulto situar-se-á preferivelmente numa gama desde 100 até 3000 mg por dia, por exemplo 1500 mg por dia dependendo da via e frequência da administração. Uma tal dosagem corresponde a 1,5 até 50 mg/kg por dia. Adequadamente a dosagem é desde 5 até 20 mg/kg por dia.

Dentro das gamas de dosagem anteriormente mencionadas, não são esperados nenhuns efeitos toxicológicos quando um composto de fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável é administrado numa gama de dosagem anteriormente mencionada.

Os compostos do invento de fórmula (I) podem por conseguinte ser utilizados como agentes terapêuticos únicos em composições do invento ou podem ser utilizados em combinação com outros antibióticos ou com um inibidor de β -lactamase.

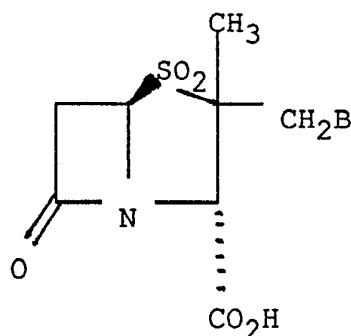
Vantajosamente as composições também compreendem um composto de fórmula (XIII) ou um seu sal ou éster farmacologicamente aceitáveis:



(XIII)

em que A é hidroxilo; hidroxilo substituído; tiol; um grupo de fórmula SO₂R₅ em que R₅ é alquilo C₁₋₆; tiol substituído; amino; mono- ou di-hidrocarbamilamino substituído; um grupo triazolilo facultativamente substituído; ou um grupo tetrazolilo facultativamente substituído como descrito na EP O 053 893.

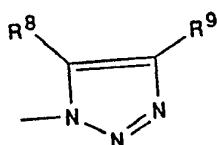
Uma outra composição vantajosa compreende um composto de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável conjuntamente com um composto de fórmula de estrutura (XIV) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável:



(XIV)

em que

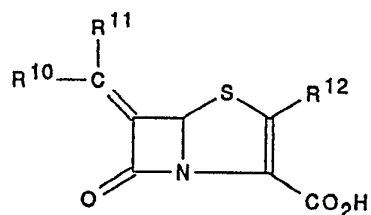
E representa hidrogênio, halogênio ou um grupo de fórmula de estrutura:



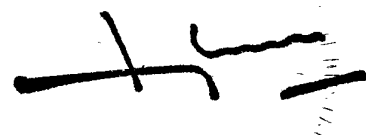
em que

R⁸ e R⁹ são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogênio, alcoxi(C₁₋₆)carbonilo, ou carboxi ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outros inibidores de β-lactamase adequados incluem 6-alkilideno penemes de fórmula de estrutura (XV):



(XV)



-44-

ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis, em que

R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogênio, ou um hidrocarboneto C_{1-10} ou grupo heterocíclico facultativamente substituído com um grupo funcional; e

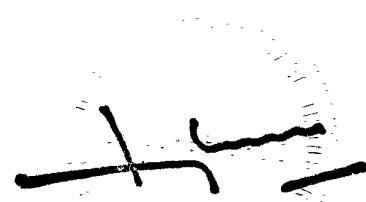
R^{12} representa hidrogênio ou um grupo de fórmula R^{13} ou $-SR^{13}$ onde R^{13} representa um hidrocarboneto C_{1-10} ou grupo heterocíclico facultativamente substituído, como descrito na EP-A-0 041 768..

Outros inibidores de β -lactamase adequados incluem ácido 6B-bromopenicilânico e seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo e ácido 6B-iodopenicilânico e seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacologicamente aceitáveis descritos em, por exemplo, nas EP-A-0 410 768 e EP-A-0 154 152 (ambas do Grupo Beecham).

Tais composições deste invento que compreendem uma quantidade inibidora de β -lactamase são formuladas de maneira convencional utilizando técnicas e processos conhecidos de per si na técnica.

Os compostos antibióticos do presente invento são activos contra uma larga gama de organismos que incluem não só organismos Gram-negativos, tais como E. Coli, mas também organismos Gram-positivos, tais como S. aureus.

Os seguintes Exemplos ilustram a preparação de compostos do invento e intermediários para eles. Os dados biológicos seguintes ilustram a actividade de compostos do invento na forma de valores MIC (concentração inibitória mínima) contra um


-45-

organismo E. Coli da amostra (NCTC 10 418) e uma amostra do
organismo S. aureus (S.aureus Oxford).

EXEMPLO 1

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato
de sódio

(a) (RS)-2-Cloroacetiltetra-hidrofurano

Cloreto de oxalilo (5,2 mL; 60 mmol) e dimetilformamida (1 gota) foi adicionado a ácido (RS)-2-tetra-hidrofuranóico (W. E. Kaufmann e R. Adams, J. Amer. Chem. Soc., 1923, 45, 3029) (4,84 g; 40 mmol) em diclorometano (25 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, evaporada in vacuo, foi adicionado diclorometano e reevaporada para dar cloreto de 2-tetra-hidrofuroílo, $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1795 cm^{-1} . Cloreto de 2-tetra-hidrofuroílo em éter (25 mL) e diclorometano (10 mL) foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida em banho de gelo de diazometano (ca 80 mmol) em éter (150 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,25 horas, em seguida uma corrente de gás cloreto de hidrogênio passou pela solução durante cerca de 2 minutos, em seguida foi agitada durante mais 0,25 horas, foi lavada com água salgada, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 5, 7,5 e 10 % em hexano para dar o composto mencionado em título (2,46 g; 41 %); (encontrado: H^+ , 148,0279; $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClO}_2$ requer H , 148,0291); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1739, 1395, 1071 e 936 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,8-2,4 (4H, m) e 3,9-4,6 (5H, m).

(b) (3R,4R)-3-Fenoxiacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]carbonilmetiltiolazetidín-2-ona

(RS)-2-Cloroacetiltetra-hidrofurano

(2,46 g;

16,5 mmol), (3R,4R)-4-mercapto-3-fenoxiacetamidoozetidin-2-ona (4,157 g; 16,5 mmol) e carbonato de potássio (2,227 g; 16,5 mmol) em dimetilformamida (10 mL) foram agitados durante 2 horas e a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e água salgada, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com hexano a 40, 30, 20, 10 e 0 % em acetato de etilo para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (3,547 g; 59 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3405, 1765, 1693, 1520, 1496 e 1240 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz})$ 1,9-2,3 (4H, m), 3,42 e 3,62, 3,46 e 3,56 (2H conjuntamente, 2 ABq, $J = 15,8 \text{ Hz}$), 3,85-4,0 (2H, m), 4,4-4,5 (1H, m), 4,58 (2H, s), 5,01, 5,04 (1H conjuntamente, 2d, $J = 7,7 \text{ Hz}$), 5,59 (1H, dd, $J = 8,8, 4,5 \text{ Hz}$), 6,62, 6,68 (1H conjuntamente, 2 s), 6,9-7,4 (5H, m) e 7,45, 7,47 (1H conjuntamente, 2d, $J = 8,8 \text{ Hz}$).

[Espectro de massa: M^+ (364)].

(c) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenoxiacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il)]acetato de t-butilo

Glicilato de t-butilo 0,5 N em 1,2-dicloroetano (20 mL) e trietilamina (140 μL ; 1 mmol) foi adicionado a (3R,4R)-3-fenoxiacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-ona (3,547 g; 9,7 mmol) em 1,2-dicloroetano (10 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora, concentrada in vacuo e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 60, 70 % em hexano 63,663 g; 76 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3471, 3407, 1732, 1736, 1692, 1521, 1290, 1154 e 1063 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz})$ 1,53 (9H, s), 1,85-2,25 (4H, m), 3,4-3,7 (2H, m), 3,8-4,0 (2H, m), 4,3-4,45 (1H, m), 4,57 (2H, s), 5,07, 5,09, 5,16, 5,18 (1H conjuntamente, 4d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,25-5,45 (1H, m), 5,48, 5,58 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 4,8,$

8,8 Hz), 6,9-7,4 (5H, m) e 7,41, 7,56 (1H conjuntamente, 2d, J = 8,7 Hz). [Espectro de massa: ízo + (tioglicerol) MH⁺ (435)].

(d) [(3R,4R)-3-Fenoxiacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il)-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de t-butilo

Cloreto de tionilo (0,81 mL; 11,1 mmol) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado gota a gota ao composto de hidroxí (3,663 g; 7,4 mmol) e 2,6-lutidina (1,39 mL; 11,1 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL) a -20 °C. A mistura de reação foi agitada durante 0,5 horas, filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo, foi adicionado tolueno e a mistura de reação foi re-evaporada para dar (RS)-2-cloro-2-[(3R,4R)-3-fenoxiacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il)-acetato de t-butilo (4,222 g) na forma de uma espuma.

Ao composto de cloro cru em diclorano (10 mL) foi adicionado tri-n-butilfosfina (4,66 mL; 16,3 mmol) e a solução foi agitada durante 0,75 horas, diluída com acetato de etilo, lavada com solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio, água e água salgada, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 30, 40, 50, 60, 70, 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (3,827 g; 78 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH₂Cl₂) 3417, 1764, 1731, 1690, 1628, 1523, 1171 e 1082 cm⁻¹; [Espectro de massa: ízo + (tioglicerol) MH⁺ (379)].

(e) [(6R,7R)-7-Fenoxiacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

O fosforano (3,827 g) e ácido benzóico (20 mg) em tolueno (75 mL) foram purgados com argon e, em seguida, aquecidos

sob argon num banho de óleo a 130 °C durante 6 horas. A solução foi deixada a arrefecer e foi sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 30 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (2,267 g; 27 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3406, 1735, 1697, 1519, 1155, 1023 e 1054 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz})$ 1,53, 1,54 (9H conjuntamente, 2s), 1,5-2,5 (4H, m), 3,29 e 3,61, 3,39 e 3,56 (2H conjuntamente, 2Abq, J = 18,6, 18,0 Hz), 3,8-4,0 (2H, m), 4,57 (2H, s), 4,9-5,0, 5,05-5,2 (1H conjuntamente, 2m), 5,01, 5,02 (1H conjuntamente, 2d, J = 4,8 Hz), 5,84, 5,91 (1H conjuntamente, 2dd, J = 4,8, 9,4 Hz) e 6,9-7,4 (6H, m). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (483)].

(f) (6R,7R)-7-Amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxi-
lato de t-butilo

Pentacloreto de fósforo (1,538 g; 7,5 mmol) em dicloro-
metano (39 mL) foi adicionado a (6R,7R)-7-fenoxiacetamido-3-
-(RS)-tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo
(2,267 g; 4,9 mmol) e N-metilmorfolina (1,1 mL; 10 mmol) em
diclorometano (20 mL) a -25 °C. A mistura de reacção foi agitada
durante 0,75 horas a -10±5 °C e, em seguida, foi adicionado
metanol de uma só vez (10 mL), foi agitada durante 0,75 horas, em
seguida foi adicionada água (20 mL) e vigorosamente agitada
durante 1 hora. O diclorometano foi evaporado in vacuo, o
resíduo aquoso foi lavado com éter e, em seguida, ajustado até
pH = 7 com hidróxido de amónio na presença de acetato de etilo.
A mistura de reacção foi extraída duas vezes com acetato de
etilo, os extractos foram secos, concentrados e sujeitos a
cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo
a 30, 40, 50 % em hexano para dar o diastereómero (S) mais móvel
do composto mencionado em título (0,431 g; 27 %); (encontrado:
 H^+ , 328,1299; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requer H , 328,1300); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$

1777, 1716, 1158 e 1052 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,52 (9H, 3s), 1,55-1,8 (1H, m), 1,85-2,05 (4H, m), 2,3-2,45 (1H, m), 3,30 e 3,59 (2H, Abq, $J = 18,4 \text{ Hz}$), 3,8-4,0 (2H, m), 4,75 (1H, d, $J = 5,0 \text{ Hz}$) e 4,9-5,0 (2H, m).

Uma eluição posterior com acetato de etilo a 60 % em hexano deu o diastereômero (R) mais polar (0,538 g; 33 %); (encontrado: M^+ , 326,1299; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requer M , 326,1300); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 1776, 1721, 1158 e 1052 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,41 (2H, bs), 1,54 (9H, s), 1,6-1,85 (1H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 3,40 e 3,55 (2H, Abq, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 3,8-4,0 (2H, m), 4,67 (1H, d, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 4,93 (1H, d, $J = 5,0 \text{ Hz}$), 5,0-5,15 (1H, m).

(g) (6R,7R)-7-{2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de mesilo (141 μL , 1,8 mmol) foi adicionado a hidrocloreto de ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (0,744 g; 1,65 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (576 μL ; 3,3 mmol) em dimetilformamida (5 mL) a 40 °C. A mistura de reação foi agitada durante 0,5 horas a -30 ± 10 °C e, em seguida, foi adicionado (6R,7R)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo, diastereômero mais móvel (0,431 g; 1,3 mmol) em dimetilformamida (5 mL) seguida por piridina (147 μL ; 1,8 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 hora sem arrefecimento posterior e, em seguida, foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e com água salgada, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 30, 35 e 40 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (0,83 g; 84 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3396, 3277, 1782, 1732,

1633, 1526, 1248, 1156 e 1051 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD_3)₂SO, 250 MHz] 1,47 (9H, 2s), 1,55-1,75 (1H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 3,44 e 3,50 (2H, Abq, J = 18,3 Hz), 3,65-3,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,6-4,7 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,66 (1H, dd, J = 4,8, 7,9 Hz), 6,70 (1H, s), 7,2-7,4 (15H, m), 8,38 (1H, s) e 9,54 (1H, d, J = 7,9 Hz). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitro-benzílico, acetato de sódio) MNa^+ (774)1].

(h) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de *L*-butilo, diastereômero isolado (0,832 g; 1,1 mmol) em ácido clorídrico 0,1 N em ácido fórmico a 90 % (11 mL) ficou em repouso durante 1 hora e, em seguida, foi adicionado ácido clorídrico concentrado (200 μL) e a mistura de reação foi deixada durante mais 1,5 h e, em seguida, evaporada até à secura *in vacuo*. O pH do resíduo em água (ca. 5 mL) foi ajustado para pH = 6,5 com solução de hidróxido de sódio 1 N e cromatografada sobre HF20SS eluído com tetra-hidrofurano a 0, 1, 2 e 3 % em água. As frações que continham o produto, análise por HPLC, foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título na forma de uma mistura de diastereômeros (271 mg; 52 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1669, 1603, 1530, 1388 e 1039 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD_3)₂SO, 250 MHz] 1,4-2,05 (4H, m), 3,19 e 3,36, 3,26 e 3,63 (2H conjuntamente, 2Abq, J = 17,5, 16,3 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,65-4,95, 5,15-5,25 (2H conjuntamente, 2m), 4,96, 4,97 (1H conjuntamente, 2d, J = 4,7 Hz), 5,49, 5,53 (1H conjuntamente, 2dd, J = 4,7, 7,9 Hz), 6,73 (1H conjuntamente, 2s), 7,24 (2H, s), 9,49, 9,52 (1H conjuntamente, 2d, J = 7,9 Hz). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) NH^+ (476), MNa^+ (498)1].

A mesma mistura de diastereômeros foi obtida processando o outro diastereômero isolado na fase (f).

EXEMPLO 2

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

Brometo de pivaloiloximetilo (0,15 g) e iodeto de sódio (0,15 g) em acetona (1 mL) foram agitados durante 0,5 horas, filtrados e o filtrado foi evaporado para dar o iodeto. Este em tolueno (0,5 mL) foi adicionado a (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (0,191 g) em *N*-metilpirrolidona (1 mL) e agitado durante 0,5 horas. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e com água salgada, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de (130 mg; 57 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3478, 3391, 1787, 1752, 1685, 1125, 1098 e 1052 cm^{-1} ; ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) 1,23 (9H, s), 1,6-2,5 (4H, m), 3,37 e 3,36, 3,43 e 3,62 (2H conjuntamente, 2Abq, $J = 18,8$, 17,8 Hz), 3,8-4,05 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,85-5,0, 5,15-5,25 (1H conjuntamente, 2m), 5,07, 5,08 (1H conjuntamente, 2d, $J = 4,8$, 4,7 Hz), 5,2-6,05 (3H, m), 6,95, 6,96 (1H conjuntamente, 2s) e 7,34, 7,65 (1H conjuntamente, 2d, $J = 8,8$, 8,5 Hz). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (568)].

EXEMPLO 3

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminocacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) Ácido tetra-hidropiran-2-carboxílico

Ácido 3,4-di-hidro-2H-piran-2-carboxílico, sal de sódio (5,0 g) em água (30 mL) foi tratado com paládio a 10 % sobre carbono como catalisador (0,2 g) e a mistura de reação foi hidrogenada até não haver mais captação de hidrogênio. A mistura foi filtrada através de uma coluna de Amberlite IR120(H⁺), evaporada in vacuo e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, seco e evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (3,3 g; 76 %); (encontrado: M^+ , 130,0631; C₆H₁₀O₃ requer M , 130,0630); $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3500-2750 (v.br), 1772 e 1725 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 1,8-1,7 (4H, m), 1,8-2,1 (2H, m), 3,30-3,59 (1H, m), 3,99-4,14 (2H, m) e 7,28 (1H, br.s).

(b) 2-(2-Cloroacetil)tetra-hidropirano

Ácido tetra-hidropiran-2-carboxílico (3,3 g) em diclorometano seco (60 mL) foi tratado com cloreto de oxalilo (4,8 g; 3,3 mL) e dimetilformamida (2-3 gotas). Após a efervescência inicial ter cessado, a mistura foi deixada durante mais 1 hora à temperatura ambiente. O solvente e o excesso de cloreto de oxalilo foram removidos in vacuo e o óleo resultante [$\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1830 cm⁻¹] foi adicionado em diclorometano (20 mL). Esta solução de cloreto de ácido foi em seguida adicionada gota a gota a uma solução etérea recentemente preparada de diazometano (ca. 2 vezes em excesso) arrefecida até 0,5 °C, análise por TLC (acetato de etilo e 60 % em hexano) mostrou uma única mancha

móvel, o espectro de i.v. de uma amostra mostrou uma conversão clara para a diazocetona [$\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 2100 cm^{-1}]. Foi borbulhado gás cloreto de hidrogênio através da solução até nenhum material de partida ser observado por TLC. A mistura foi lavada com água salgada, seca e o solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel. Obteve-se o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo claro (2,8 g; 68 %). $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1740 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,4-1,7 (4H, m), 1,91-1,98 (2H, m), 3,42-3,53 (1H, m), 3,95-4,07 (2H, m) e 4,48 (2H, s). [Espectro de massa: $\text{íon} + (\text{NH}_3) \text{MH}^+$ (163), MNH_4^+ (180)1].

(c) (3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidín-2-ona

3R,4R-Mercapto-3-fenilacetamidoazetidín-2-ona (2,6 g) e 2-(2-cloroacetil)tetra-hidropirano (1,6 g) em dimetilformamida (20 mL) foram tratados com carbonato de potássio (1,6 g) à temperatura ambiente durante ca 2 hs até uma TLC (80 % de acetato de etilo em hexano) ter mostrado perda de material de partida. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com ag (x3), água salgada, seca e concentrada. O composto mencionado em título foi obtido por cromatografia flash sobre sílica gel (60 %, 70 % de acetato de etilo em hexano, acetato de etilo) como uma mistura de diastereômeros na forma de uma espuma incolor (1,7 g; 70 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3380 (fraco), 1783, 1726 e 1684 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,3-1,7 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 3,3-3,6 (3H, m), 3,66 (2H, s), 3,86-3,90 (1H, m), 4,03-4,07 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,51 (1H, dd, $J = 4,4$ Hz, $J = 8,6$ Hz), 6,42 (d, $J = 8,7$ Hz), 6,48, 6,51 (1H conjuntamente, 2s) e 7,27-7,36 (5H, m). [Espectro de massa: M^+ (362)1].

(d) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il-carbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo

(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il-carbonilmetiltiolazetidín-2-ona (1,7 g) em 1,2-dicloroetano (20 mL) foi sucessivamente tratado com glioxilato de t-butilo em 1,2-dicloroetano (10 mL) e trietilamina (50 mg; 70 μ L) e o que foi acompanhado por TLC (acetato de etilo) até não restar qualquer material de partida. A mistura de reacção foi concentrada e sujeita a cromatografia flash (acetato de etilo a 70 % em hexano, acetato de etilo) para se obter o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (1,9 g; 82 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3400 (fraco), 1780, 1736 e 1687 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,49 (9H, s) em sobreposição com 1,44-1,61 (4H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 3,35-3,58 (3H, m), 3,65 (2H, s), 3,81-3,92 (1H, m), 4,01-4,06 (1H, m), 4,28-4,43 (1H, m), 4,99, 5,00, 5,07 (1H conjuntamente, 3d, $J = 4,7$ Hz), 5,21, 5,32, 5,33 (1H conjuntamente, 3d, $J = 6,8, 7,7, 7,6$ Hz), 5,42, 5,50 (1H conjuntamente, dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 8,7$ Hz), 6,35, 6,36, 6,61 (1H conjuntamente, 3d, $J = 8,7$ Hz) e 7,27-7,38 (5H, m).

(e) 2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il-carbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]-2-tri-n-butyl-fosfora-nilidenoacetato de t-butilo

2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il-carbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo (1,9 g) em tetra-hidrofurano seco (10 mL) foi tratado com 2,6-lutidina (0,62 g; 0,67 mL) seguida por cloreto de tionilo (0,69 g; 0,42 mL) em tetra-hidrofurano (5 mL), gota a gota, a uma temperatura < 20 °C sob árgon. A mistura de reacção foi deixada a aquecer lentamente até cerca de 0 °C, situação em que não se

observou nenhum material de partida por TLC (acetato de etilo). A mistura de reacção foi filtrada e o solvente foi removido in vacuo, e o resíduo foi dissolvido em tolueno e evaporado para se obter o 2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]-2-tri-n-butil-fosforanilidenoacetato de t-butilo na forma de uma goma castanha. Esta foi dissolvida em dioxano seco (10 mL) e tratada com tri-n-butilfosfina (1,79 g; 2,2 mL). A mistura de reacção foi agitada até à perda do material de partida ter sido observada por TLC (acetato de etilo), cerca de 0,5 h. Após remoção do solvente in vacuo o composto mencionado em título foi obtido por cromatografia flash (eluindo com acetato de etilo a 50, 60, 70 % em hexano, acetato de etilo) na forma de uma espuma castanha clara (1,95 g; 75 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3417 (fraco), 1762, 1681 e 1625 cm^{-1} ; [Espectro de massa: ião + (tioglicerol) MH^+ (677)1].

(f) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-carboxilato de t-butilo

2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidropiran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]-2-tri-n-butil-fosforanilidenoacetato de t-butilo (1,95 g) em tolueno seco (50 mL) foi refluxado durante 8 hs sob árgon. O solvente foi removido in vacuo e o composto mencionado em título foi obtido por cromatografia flash (acetato de etilo a 30 % em diclorometano) na forma de uma espuma amarela (1,15 g; 87 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3415 (fraco), 1783, 1721 e 1687 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,54, 1,56 (9H conjuntamente, 2s) em sobreposição com 1,46-1,68 (4H, m), 1,76-1,94 (2H, m), 3,42-3,68 (5H, m), 3,97-4,06 (2H, m), 4,52-4,65 (1H, m), 4,98 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,68, 5,71 (1H conjuntamente, dd, $J = 4,7$) e 7,23-7,36 (5H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (481)1].

(g) (6R,7R)-7-Amino-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-carboxilato de t-butilo

(6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (1,1 g) em diclorometano seco (50 mL) a -20 °C sob argon foi sucessivamente tratado com N-metilmorfolina (0,55 g; 0,6 mL) e pentacloreto de fósforo (0,65 g na forma de 16,25 mL de uma solução a 40 mg/mL em diclorometano seco) e agitada a -20 °C durante 0,75 h. Foi adicionado metanol (50 mL) e deixou-se aquecer a mistura de reação até à temperatura ambiente ao longo de um período de cerca de 0,5 h. Foi adicionada água e a mistura de reação foi vigorosamente agitada durante outra 0,5 h. O diclorometano foi removido in vacuo, foi adicionado acetato de etilo e a camada aquosa foi ajustada para pH = 8 com amônia 0,880 e reextraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram lavados com água e com água salgada, secos, concentrados e sujeitos a cromatografia flash sobre sílica gel (eluindo com acetato de etilo a 70, 80 % em hexano, acetato de etilo).

O primeiro isômero a ser eluído (isômero A) foi obtido na forma de uma espuma branca (300 mg; 37 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1776 e 1717 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,53 (9H, s) em sobreposição com 1,4-1,7 (4H, m), 1,73-1,97 (2H, m), 3,35-3,55 (1H, m) em sobreposição com 3,49 e 3,55 (2H, ABq, J = 18,4 Hz), 3,96-4,00 (1H, m), 4,51-4,55 (1H, m), 4,72 (1H, d, J = 5,0 Hz) e 4,93 (1H, d, J = 5,0); [Espectro de massa: M^+ (340)].

O segundo isômero a ser eluído (isômero B) foi obtido na forma de uma espuma branca (400 mg; 49 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1715 e 1721 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,56 (9H, s) em sobreposição com 1,49-1,66 (4H, m), 1,84-2,05 (2H, m), 3,44 e 3,62 (2H, ABq, J = 17,8 Hz) em sobreposição com 3,45-3,54 (1H, m), 4,01-4,11 (1H,



m), 4,56-4,61 (1H, m), 4,69 (1H, d, $J = 5,0$ Hz) e 4,93 (1H, d, $J = 5,0$); [Espectro de massa: M^+ (340)1.

(h) (6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamidol-3-[tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de mesilo (121 mg; 82 μ L) foi adicionado a hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (466 mg) e *N-N*-diisopropiletilamina (252 mg; 340 μ L) em dimetilformamida seca (10 mL) a -50 °C sob argon e a mistura de reacção foi agitada durante 1 h a -50 °C. Foram, em seguida, adicionados (6R,7R)-7-amino-3-[tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (isómero A, 300 mg) em dimetilformamida seca (5 mL) seguida por piridina (70 mg; 72 μ L) e deixou-se a mistura de reacção durante mais 1 h enquanto aquecia até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi repartida entre acetato de etilo e água, reextraída com acetato de etilo e os extractos orgânicos foram lavados com água ($\times 3$) e com água salgada, secos, concentrados e sujeitos a cromatografia flash sobre sílica gel (eluinto com acetato de etilo a 30, 40, 50, 60 % em hexano) para se obter o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (420 mg; 62 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3420, 1784, 1732 (patamar), 1717 e 1685 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,53 (9H, s) em sobreposição com 1,4-1,7 (4H, m), 1,73-1,94 (2H, m), 3,38-3,58 (3H, m), 3,95-4,00 (1H, m), 4,07 (3H, s), 4,54-4,59 (1H, m), 5,02 (1H, d, 4,8 Hz), 5,90 (1H, dd, $J = 4,5, 9,1$ Hz), 6,74 (1H, s), 6,86 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (1H, s) e 7,30 (15H, s). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) $M\text{Na}^+$ (788)1.

(i) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamidol-3-[tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de *i*-butilo (400 mg) foi dissolvido em ácido clorídrico 0,1 M em ácido fórmico a 90 % (5,22 mL) e posto de parte durante 0,5 h, foi adicionado ácido clorídrico concentrado (50 µL) e abandonado durante mais 1,5 h. A mistura de reacção foi evaporada in vacuo, diluída com água, ajustada até pH = 6,7 com bicarbonato de sódio e, em seguida, cromatografada sobre HP20SS eluindo com água e, em seguida, com tetra-hidrofurano a 1, 2, 4, 6, 8 % em água. As fracções que continham uma mistura diastereomérica do composto mencionado em título (h.p.l.c.) foram concentradas in vacuo e secas por congelação (170 mg; 66 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1770, 1670, 1600, 1535 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1,3-1,5 (4H, m), 1,6-1,85 (2H, m), 3,24-3,44 (m, mascarado por pico de HOD), 3,83 (3H, s) em sobreposição com 3,76-3,95 (1H, m), 4,46-4,50, 4,82-4,86 (1H conjuntamente, 2m), 4,94 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,46-5,53 (1H, m), 6,74, 6,75 (1H conjuntamente, 2s), 7,23 (2H, s) e 9,48, 9,51 (1H conjuntamente, 2d, J = 5,6, 5,5 Hz). [Espectro de massa: ião + (tioglicerol) NH^+ (490), MNa^+ (512)].

O segundo isômero eluído (isômero E) no passo (g) (400 mg) foi processado através do passo (h) como anteriormente produzindo uma espuma amarela pálida (550 mg; 61 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH₂Cl₂) 3420, 1783, 1729 e 1687 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl₃) 1,55 (9H, s) em sobreposição com 1,44-1,68 (4H, m), 1,82-1,96 (2H, m), 3,44 e 3,65 (2H, ABq, J = 18,0 Hz) em sobreposição com 3,42-3,58 (1H, m), 4,07 (3H, s) em sobreposição com 3,96-4,10 (1H, m), 4,66-4,69 (1H, m), 4,66-4,69 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,86 (1H, dd, J = 4,8, 8,9 Hz), 6,75 (1H, s) em sobreposição com 6,75-6,78

(1H, m), 7,01 (1H, s) e 7,30 (15H, s). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (788)];

Esta foi então processada através do passo (i) para se obter a mesma mistura de diastereômeros.

EXEMPLO 4

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato
de pivaloiloximetilo

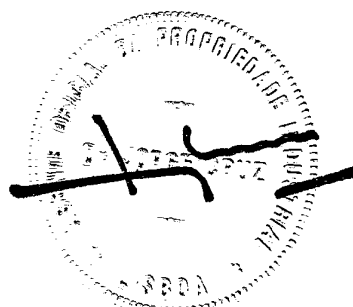
O composto mencionado em título foi preparado a partir do composto do Exemplo 2 e obtido na forma de uma espuma amarela pálida (59 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3388, 1787, 1752 e 1688 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,24 (9H, s), 1,42-1,64 (4H, m), 1,74-1,90 (2H, m), 3,40-3,75 (3H, m), 4,07, 4,08 (3H conjuntamente, 2s) em sobreposição com 3,96-4,10 (1H, m), 4,56-4,59, 4,80-4,83 (1H conjuntamente, 2m), 5,07, 5,08 (1H conjuntamente, 2d, $J = 4,8, 4,7 \text{ Hz}$), 5,66 (2H, br.s), 5,85-6,03 (3H, m), 6,86, 6,89 (1H conjuntamente, 2s) e 7,59 (1H, d, $J = 8,9 \text{ Hz}$). [Espectro de massa: ião + (tio-glicerol) NH^+ (582), MNa^+ (604)].

EXEMPLO 5

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico

(a) (6R,7R)-3-[(R)-Tetra-hidrofuran-2-il]-7-[2-(2-tritilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de metanossulfonilo (96 μ L, 1,25 mmol) foi adicionado a 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetato de sódio (852 mg; 1,2 mmol) em dimetilformamida (2 mL) a -40°C . A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h a $-30\pm 10^{\circ}\text{C}$ e, em seguida, foram adicionados (6R,7R)-7-amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (326 mg; 1 mmol) em dimetilformamida (2 mL) seguido por piridina (101 μ L; 1,25 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 1 h sem arrefecimento adicional e, em seguida, diluída com água salgada, seca e concentrada in vacuo e sujeita a cromatografia flash eluindo com acetato de etilo a 25, 30 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (665 mg; 68 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3395, 1787, 1722, 1687, 1527, 1449, 1156 e 1051 cm^{-1} ; δ_{H} ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OH}$) 1,55 (9H, s), 1,65-2,25 (4H, m), 3,32 e 3,40 (2H, ABq, $J = 17,6$ Hz), 3,8-4,0 (2H, m), 5,08 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,13 (1H, dd, $J = 7,0, 8,1$ Hz), 5,91 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,56 (1H, s) e 7,2-7,5 (30H, m). [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (1002)].



(b) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxiimino-acetamidol-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-ill]cef-3-em-4-carboxílico

(6R,7R)-3-[(R)-Tetra-hidrofuran-2-ill]-7-[2-(2-tritila-minotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetamidol-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (660 mg) foi dissolvido em ácido clorídrico 0,1 M em ácido fórmico a 90 % (7 mL) e posto de parte durante 1 h, foi adicionado em seguida ácido clorídrico concentrado (250 μ L) e abandonado durante mais 0,75 h. A mistura de reacção foi evaporada in vacuo até à secura, o resíduo foi diluído com água, ajustado até pH = 3,2 com hidróxido de sódio 0,25 M e, em seguida, cromatografado sobre HP20SS eluindo com tetra-hidrofurano de 0 até 15 % em água. As fracções que continham o composto mencionado em título (análise por h.p.l.c.) foram combinadas, concentradas e secas por congelação para se obter um sólido incolor (102 mg; 35 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3315, 1763, 1663, 1626, 1178 e 1045 cm^{-1} ; δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 1,6-2,2 (4H, m), 3,35-3,9 (4H, m), 4,73, 4,95 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 8,3, 9,1$ Hz), 5,13, 5,15 (1H conjuntamente, 2d, $J = 4,6$ Hz), 5,7-5,8 (1H, m), 6,66, 6,68 (1H conjuntamente, 2s), 7,14 (2H, s), 9,44, 9,48 (1H, 2d, $J = 7,9$ Hz), 11,30, 11,31 (1H conjuntamente, 2s). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (440)].

EXEMPLO 6

Diastereómeros de (6R,7R)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-ill]cef-3-em-4-carboxilato

(a) (RS)-2-Bromoacetiltetra-hidrofurano

Uma corrente de diazometano (a partir de

N-metil-N-nitrosotolueno-4-sulfonamida, 18,0 g em ârgon [P. Lombardi, Chem. and Ind., 1990, (21), 708] fez-se passar por uma solução de cloreto de tetra-hidrofurfólio (RS) [preparada a partir de ácido tetra-hidrofurfóico (RS) (3,48 g; 30 mmol) conforme descrito no Exemplo 2(a)] em diclorometano (60 mL) arrefecida num banho de gelo. Quando a adição de diazometano ficou completa, foi adicionado brometo de hidrogénio aquoso a 48 % (5,6 mL; 33,2 mmol). A mistura de reacção foi agitada durante 0,25 horas, em seguida foi lavada duas vezes com água, seca, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 10 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (4,44 g; 77 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1733, 1245, 1073 e 938 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,85-2,35 (4H, m), 3,85-4,05 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,54 (1H, dd, $J = 6,1$, 8,2 Hz). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{amónia}) \text{MNH}_4^+$ (210)1.

(b) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

Ácido tolueno-4-sulfónico (6,0 g; 31,5 mmol) em água (15 mL) foi adicionado a uma solução de (2RS)-2-hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabíciclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (7,42 g; 18,0 mmol) preparado a partir de Penicilina G conforme descrito para o éster de benzi-drilo derivado da Penicilina V, S. Yamamoto, W. Haga, T. Aoki, S. Hayashi, H. Tanida e W. Nagata, Heterocycles, 1977, 8, 283) em diclorometano (30 mL) e acetona (30 mL). Após agitação durante 2,5 h à temperatura ambiente, a mistura de reacção foi diluída com diclorometano, lavada com água (2x), seca e concentrada in vacuo para produzir (2RS)-2-hidroxi-2-[(3R,4R)-4-mercapto-3-fenilacetamidoazetidín-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo cru na forma de uma espuma amarela.

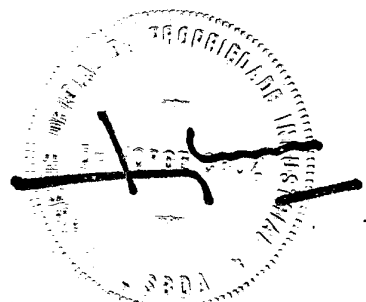


O tiol cru foi dissolvido em acetona (35 mL) e tratado com uma solução de (RS)-2-bromoacetiltetra-hidrofurano (3,48 g; 18,0 mmol) em acetona (5 mL). Após 10 min, foi adicionado carbonato de potássio (1,24 g; 8,9 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante mais 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada consecutivamente com água (x2) e água salgada, seca e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (5,40 g; 55 %); $\nu_{\text{max}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3409, 1781, 1745, 1684, 1613 e 1516 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (565)1].

(c) 2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de cloreto de tionilo (1,36 mL; 18,6 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado gota a gota ao composto hidroxil (6,72 g; 12,4 mmol) e 2,6-lutidina (2,16 mL; 18,6 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a -20°C . Após agitação durante 1 h, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi evaporado in vacuo. Foi adicionado tolueno que foi re-evaporado para produzir (RS)-2-cloro-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo na forma de um óleo.

O composto de cloro cru foi dissolvido em dioxano (30 mL) e tratado com tri-n-butilfosfina (6,8 mL; 27,3 mmol). Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e sucessivamente lavada



-65-

com solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio, água e água salgada. A solução orgânica foi seca e, em seguida, foi sujeita a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, e em seguida a 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (6,54 g; 73 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3422, 1763, 1732, 1680, 1613, 1515 e 1174 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (727), MNa^+ (749)].

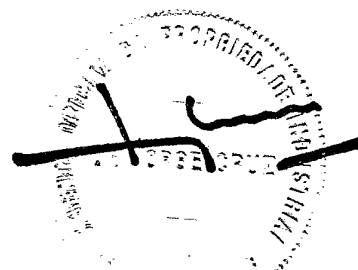
(d) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de fosforano (6,40 g; 8,82 mmol) e ácido benzóico (20 mg) em tolueno (100 mL) foi aquecida num banho de óleo a 130 °C durante 10 h sob árgon. A mistura de reação foi arrefecida, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 20, 30, 40 e 50 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo (3,50 g; rendimento de 78 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3411, 1783, 1723, 1688 e 1515 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,50-2,39 (4H conjuntamente, m), 3,27 e 3,60, 3,32 e 3,49 (2H conjuntamente, 2 ABq, $J = 18,7, 17,9 \text{ Hz}$), 3,58 e 3,70, 3,63 e 3,73 (2H conjuntamente, 2 ABq, $J = 16,2, 16,1 \text{ Hz}$), 3,80, 3,82 (3H conjuntamente, 2 s), 3,84-3,97 (2H conjuntamente, 2 m), 4,91, 5,18 (1H conjuntamente, 2 m), 4,90, 4,94 (1H conjuntamente, 2d, $J = 4,7 \text{ Hz}$), 5,17 (2H, s), 5,73, 5,82 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 9,1, 4,7 \text{ Hz}$), 5,98, 6,02 (1H conjuntamente, 2d, $J = 9,1 \text{ Hz}$), 6,87 e 6,90 (2H conjuntamente, 2d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,23-7,40 (7H, m). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (531)].

(e) (6R,7R)-7-Amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxi-
lato de 4-metoxibenzilo

Pentacloreto de fósforo (2,15 g; 10,32 mmol) em diclorometano (108 mL) foi adicionado a (6R,7R)-7-fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (3,40 g; 6,69 mmol) e N-metilmorfolina (1,50 mL; 13,64 mmol) em diclorometano (30 mL) a -25 °C. A mistura de reação foi agitada durante 45 min a -10±5 °C e, em seguida, foi adicionado metanol (14 mL) e a agitação continuou durante 45 min à temperatura ambiente. Água (27 mL) foi adicionado em seguida e a mistura de reação foi agitada durante mais 1 h vigorosamente. O diclorometano foi evaporado in vacuo e o resíduo aquoso foi lavado com éter dietílico e, em seguida, foi ajustado para pH = 7 com hidróxido de amônio na presença de acetato de etilo. A mistura de reação foi extraída com acetato de etilo (x2), seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 80 % em hexano para dar (6R,7R)-7-amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (980 mg; 38 %) na forma de uma espuma amarela; $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1777, 1721, 1613, 1516 e 1152 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz})$ 1,53-1,71 (1H, m), 1,84-2,02 (4H, m, permuta com 2), 2,25-2,40 (1H, m), 3,31 e 3,60 (2H, ABq, J = 18,5 Hz), 3,76-3,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,72 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,86-4,93 (2H, m), 5,19 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz). [Espectro de massa: M^+ (390)].

Uma eluição posterior com acetato de etilo deu o diastereômero mais polar, (6R,7R)-7-amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (590 mg; 23 %). O produto foi recristalizado utilizando acetato de etilo - hexano para se obter um sólido esbranquiçado de p.f. 131-134 °C; $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1775, 1726, 1613, 1516 e 1156 cm^{-1} ; δ_{H}



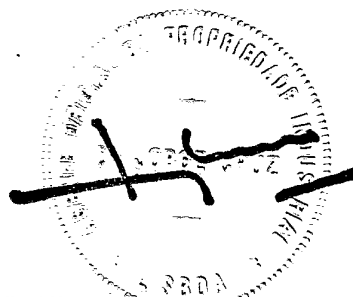
(CDCl₃, 250 MHz) 1,58-2,06 (4H, m, permuta 2), 3,38 e 3,57 (2H, ABq, J = 17,8 Hz), 3,77-3,93 (2H, m), 3,82 (3H, s), 4,68 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,07 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,6 Hz). [Espectro de massa: M^+ (390)].

EXEMPLO 7

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[S]-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[S]-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Cloreto de metanossulfonilo (203 μ L, 2,62 mmol) foi adicionado a ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (528 mg; 2,63 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (458 μ L; 2,63 mmol) em dimetilformamida (8 mL) a -30 °C. Depois de agitação a -30 $\pm$ 10 °C durante 30 min, foi adicionada uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[S]-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (930 mg; 2,38 mmol) em dimetilformamida (5 mL), seguida por piridina (213 μ L; 2,63 mmol). A mistura de reação foi transferida para um banho de gelo e a agitação continuou durante mais 1 h. Depois de diluição com acetato de etilo, a solução foi sucessivamente lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, ácido cítrico aquoso a 5 %, água (x2) e água salgada, seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 90 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (1,138 g; 83 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH₂Cl₂) 3389, 1783, 1732, 1682 e 1516 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 1,53-1,70 (1H, m), 1,88-2,01 (2H, m), 2,88-2,41 (1H, m),

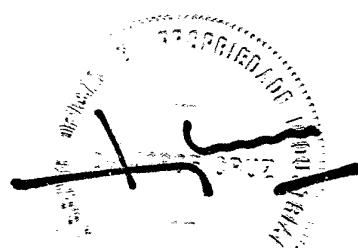


3,33 e 3,62 (2H, ABq, $J = 18,7$ Hz), 3,79-3,98 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,94 (1H, dd, $J = 9,0, 6,7$ Hz), 5,04 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,18 (2H, s), 5,88 (2H, br s, permuta), 5,98 (1H, dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, br d, $J = 9,0$ Hz, permuta). [Espectro de massa: $ião + (tioglicerol) MH^+$ (574)1.

(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Cloreto de alumínio (162 mg; 1,21 mmol) foi adicionado a anisole (7 mL) e diclorometano seco (3,5 mL) a -20 °C e a mistura de reação foi agitada durante 15 min. A temperatura do banho de gelo foi em seguida diminuída até -40 °C antes da adição de uma solução de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (235 mg; 0,41 mmol) em diclorometano (5 mL). Após 10 min, a solução foi tratada com citrato de trissódio (0,5 M; 12 mL) e em seguida vigorosamente agitada durante 10 min à temperatura ambiente. A fase aquosa foi separada, lavada com diclorometano (x2) e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre HP20SS eluindo com água e, em seguida, com tetra-hidrofurano a 1 % em água.

As frações que continham o produto, (análise por h.p.l.c.), foram combinadas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (126 mg; 65 %); ν_{max} (KBr) 3401, 1761, 1669, 1603, 1533 e 1040 cm^{-1} ; δ_H (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,43-1,59 (1H, m), 1,71-1,88 (2H, m), 2,0-2,12 (1H, m), 3,18 e 3,37 (2H, ABq, $J = 17,4$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,87 (1H, dd, $J = 8,7, 6,7$ Hz), 4,97 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,50 (1H, dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz), 6,74 (1H, s), 7,21 (2H,

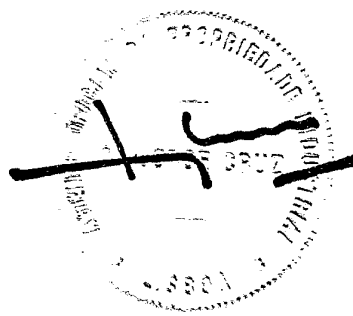


br s, permuta), 9,48 (1H, d, $J = 8,1$, permuta). [Espectro de massa: $i\ddot{o} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (476), MNa^+ (498)1.

EXEMPLO 8

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato
de pivaloiloximetilo

Brometo de pivaloiloximetilo (440 mg; 2,26 mmol) e iodeto de sódio (440 mg; 2,93 mmol) em acetona (3 mL) foram agitados durante 30 min, filtrados e o filtrado foi concentrado in vacuo. O iodeto resultante em tolueno (2 mL) foi adicionado a uma solução de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiimi-noacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (560 mg; 1,18 mmol) em N-metilpirrolidinona (5 mL). Após agitação durante 45 min à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com água (x3) e água salgada, seca sobre MgSO_4 e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 80 % em hexano para dar o composto mencio-nado em título na forma de uma espuma amarela (486 mg; 73 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3390, 1776, 1749, 1681 e 1532 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3, 250 \text{ MHz})$ 1,22 (9H, s), 1,65 (1H, m), 1,99 (2H, m), 2,41 (1H, m), 3,37 e 3,68 (2H, ABq, $J = 18,8 \text{ Hz}$), 3,80-4,01 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,92 (1H, dd, $J = 8,9, 6,8 \text{ Hz}$), 5,08 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,85 e 5,92 (2H, ABq, $J = 5,6 \text{ Hz}$), 5,98 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8 \text{ Hz}$), 6,07 (2H, br s, permuta), 7,03 (1H, s), 7,40 (1H, br d, permuta $J = 8,4 \text{ Hz}$). [Espectro de massa: $i\ddot{o} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (568)1.

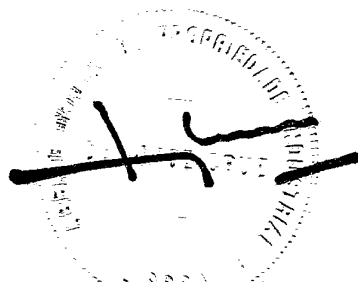


EXEMPLO 9

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Cloreto de metanossulfonilo (198 μ L, 2,56 mmol) foi adicionado a ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (515 mg; 2,56 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (447 μ L; 2,57 mmol) em dimetilformamida (8 mL) a -30 °C. Depois de agitação a -30 $\pm$ 10 °C durante 30 min, foi adicionada uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (915 mg; 2,35 mmol) em dimetilformamida (5 mL), seguida por piridina (207 μ L; 2,56 mmol). A mistura de reação foi transferida para um banho de gelo e a agitação continuou durante mais 1,5 h. Depois de diluição com acetato de etilo, a solução foi sucessivamente lavada com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, ácido cítrico aquoso a 5 %, água (x2) e água salgada, seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi triturado várias vezes com éter dietílico para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido esbranquiçado (1,06 g; 79 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3390, 1783, 1730, 1687, 1606 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,55-1,70 (1H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,0-2,14 (1H, m), 3,40 e 3,59 (2H, ABq, J = 17,8 Hz), 3,78-3,93 (2H, m), 3,91 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,04 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 5,21 (2H, s), 5,87 (1H, dd, J = 8,7, 4,7 Hz), 6,55 (2H, br s, permuta), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,05 (1H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,65 (1H, br d, J = 8,7 Hz). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) MH^+ (574)].



(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Cloreto de alumínio (740 mg; 5,55 mmol) foi adicionado a anisole (32 mL) e diclorometano seco (15 mL) a -20 °C e a mistura de reação foi agitada durante 15 min. A temperatura do banho de gelo foi em seguida diminuída até -40 °C antes da adição de uma solução de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (1,06 g; 1,85 mmol) em diclorometano (10 mL). Após 10 min, a solução foi tratada com citrato de trissódio (0,5 M; 54 mL) e em seguida vigorosamente agitada durante 10 min à temperatura ambiente. A fase aquosa foi separada, lavada com diclorometano (x2) e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre HP20SS eluindo com água e, em seguida, com tetra-hidrofurano a 1 % em água. As frações que continham o produto, (análise por h.p.l.c.), foram combinadas e secas por congelamento para dar o composto mencionado em título (560 mg; 64 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3399, 1762, 1669, 1603, 1529 e 1038 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz): 1,50-1,91 (4H, m), 3,25 e 3,38 (2H, ABq, $J = 16,8$ Hz), 3,60-3,82 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,96 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J = 8,6, 6,0$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J = 8,1, 4,7$ Hz), 6,76 (1H, s), 7,23 (2H, br s, permuta), 9,50 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, permuta). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) NH^+ (476), MNa^+ (498)].

EXEMPLO 10**(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo**

Brometo de pivaloiloximetilo (247 mg; 1,27 mmol) e iodeto de sódio (247 mg; 1,65 mmol) em acetona (5 mL) foram agitados durante 30 min, filtrados e o filtrado foi concentrado in vacuo. O iodeto resultante em tolueno (3 mL) foi adicionado a uma solução de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (320 mg; 0,67 mmol) em N-metilpirrolidinona (5 mL). Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com água (x3) e água salgada, seca sobre MgSO_4 e concentrada in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (297 mg; 78 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3387, 1786, 1752, 1735, 1686 e 1605 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,22 (9H, s), 1,69 (1H, m), 1,98 (2H, m), 2,18 (1H, m), 3,43 e 3,62 (2H, ABq, $J = 18,0\text{ Hz}$), 3,80-3,96 (2H, m), 4,10 (3H, s), 5,08 (1H, d, $J = 4,7\text{ Hz}$), 5,19 (1H, m), 5,83-5,92 (3H, m), 6,32 (2H, br s, permuta), 7,02 (1H, s), 7,63 (1H, br d, permuta $J = 8,6\text{ Hz}$). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) MH^+ (568)1].

EXEMPLO 11(6R,7R)-7-Fenilacetamidol-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo(a) (6R,7R)-7-Fenilacetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Uma solução de (tetra-hidrofuran-2-il)tri-*n*-butil-estano (J. S. Sawyer, A. KucEROVY, T. L. MacDonald e G. J. McGarvey, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 110, 842) (3,0 g; 8,30 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi arrefecida até -78 °C. *n*-Butil-lítio (6,23 mL de uma solução 1,6 M em hexano, 9,97 mmol) foi adicionado em seguida e a solução foi agitada durante 15 min a -78 °C. Um segundo recipiente que continha complexo de brometo de cobre (I)-sulfureto de dimetilo (0,854 g; 4,14 mmol) suspenso numa mistura de sulfureto de dimetilo (15 mL) e tetra-hidrofurano (30 mL) foi em seguida arrefecido até -78 °C. A espécie α -lítio-tetra-hidrofurano foi transferida via uma cânula para a suspensão de brometo de cobre a -78 °C. A solução homogênea vermelha-acastanhada foi agitada durante 30 min a -78 °C. Um terceiro recipiente que continha uma solução de 7-fenilacetamidol-3-trifliloxicef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (V. Farina, S. R. Baker e S. I. Hanck, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 4962) (1,9 g; 3,0 mmol) numa mistura de *N*-metilpirrolidinona (20 mL) e tetra-hidrofurano (50 mL) foi em seguida arrefecido até -78 °C. A espécie cuprato foi transferida via uma cânula para a solução de triflato a -78 °C. A mistura de reacção foi agitada durante 1 h a -78 °C e, em seguida, extinta pela adição de cloreto de amónio aquoso saturado (30 mL). A mistura resultante foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e, em seguida, foi diluída com água (100 mL) e extraída com acetato de etilo (100 mL; 30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, água salgada,

em seguida foram secas sobre sulfato de magnésio. Após remoção dos solventes sob pressão reduzida, o produto de reação cru foi purificado por cromatografia flash sobre sílica gel utilizando acetato de etilo (10-30 %) / dicloreto de metileno como eluente. Depois de eluição do 3-n-butilcefem, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma mistura de diastereômeros de cefems Delta² e Delta³ (1,014 g; 61 %).

(b) (6R,7R)-1-Oxo-7-fenilacetamido-1-3-(tetra-hidrofuran-2-il)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Uma mistura de cefems anteriores (1,014 g; 1,83 mmol) obtida no Exemplo 11(a) em dicloreto de metileno (20 mL) foi arrefecida até 0 °C. Uma solução de ácido m-cloroperbenzôico (0,52 g; 60 % puro, 1,81 mmol) em dicloreto de metileno (10 mL) foi em seguida adicionada e a solução foi agitada durante 10 min a 0 °C. A solução foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado e, em seguida, com água, e foi seco sobre sulfato de magnésio. A evaporação do solvente deu o composto mencionado em título (1,005 g; 96 %) na forma de uma mistura de diastereômeros; $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1786, 1728 e 1648 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,41-2,29 (4H, m), 2,99 e 3,27 (1H conjuntamente, 2d, $J = 19$ Hz), 3,63 (2H, br s), 3,63-3,87 (2,5H, m), 4,20 (0,5H, d), 4,41, 4,43 (1H conjuntamente, m), 4,97, 5,14 (1H conjuntamente, br t, 7,5 Hz, e dd, $J = 9, 6,9$ Hz), 6,05, 6,09 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 10, 4,7$ Hz), 6,70, 6,82 (1H conjuntamente, 2d, $J = 10,1$ Hz), 6,87, 6,94 (1H conjuntamente, 2s) e 7,26-7,40 (15H, m). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (593)].



(c) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

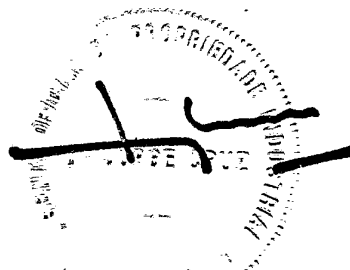
Uma solução dos sulfóxidos (0,975 g; 1,71 mmol) obtidos no Exemplo 11(b) em dimetilformamida (20 mL) foi arrefecida até -25 °C; foi adicionado em seguida tricloreto de fósforo (0,30 mL; 3,44 mmol) e a solução foi agitada durante 10 min a -25 °C. A mistura de reacção foi vertida numa mistura de gelo, água e acetato de etilo. O extracto orgânico foi lavado com água, água salgada, seco sobre sulfato de magnésio e evaporado. Uma purificação por cromatografia flash sobre sílica gel deu o composto mencionado em título na forma de uma mistura de diastereómeros (0,811 g; 86 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1780, 1723 e 1663 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,5-2,3 (4H, m), 3,24 (0,5 H, d, $J = 18,6$ Hz), 3,40 (0,5 H, d, $J = 17,3$ Hz), 3,56-3,89 (5H, m), 4,84 (0,5H, dd, $J = 9,1, 6,7$ Hz), 4,95 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,01 (0,5H conjuntamente, br t, 8 Hz), 5,76, 5,85 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 8,9, 4,8$ Hz), 6,01, 6,08 (1H conjuntamente, 2d, $J = 8,9$ Hz), 6,86, 6,94 (1H, 2s), 6,86, 6,94 (1H, 2s) e 7,26-7,38 (15H, m). [Espectro de massa: M^+ (554)1.

EXEMPLO 12

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

(a) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

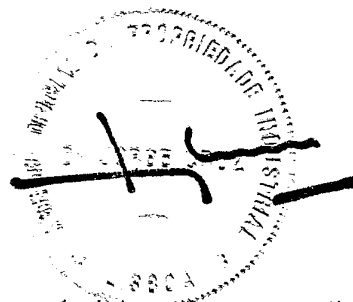
Uma solução de cefems (0,811 g; 1,46 mmol) obtidas no Exemplo 11(c) em anisole (5 mL) foi arrefecida até 0 °C. Ácido



trifluoroacético (10 mL) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada durante 5 min a 0 °C. Foi adicionado tolueno e os solventes foram separados por evaporação. O resíduo foi repartido entre água e acetato de etilo e o pH foi ajustado para 7 por adição de hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado. A camada aquosa foi adicionada a acetato de etilo e o pH ajustado para 2 por adição de HCl 1 M. A fase orgânica foi lavada com água e água salgada, e, em seguida, foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi dissolvido em *N*-metilpirrolidinona (3 mL). Carbonato de potássio (0,426 g; 3,08 mmol) foi adicionado seguido por uma solução de pivalato de iodometil (preparado a partir do brometo 0,438 g como no Exemplo 2) em tolueno (3 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente e, em seguida, foram adicionados água e acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água e água salgada, e, em seguida, foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto mencionado em título na forma de uma mistura (5:1) de diastereômeros (0,478 g; 65 %); diastereômero principal (*S*) δ_H (CDCl₃) 1,22 (9H, s), 1,56 (1H, m), 1,96 (2H, m), 2,35 (1H, m), 3,27 (1H, d, *J* = 18,8 Hz), 3,60 (1H, d), 3,65 (2H, ABq, *J* = 16,2 Hz), 3,88 (2H, m), 4,86 (1H, dd, *J* = 9,0, 6,7 Hz), 4,94 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,79-6,05 (4H, m) e 7,26-7,38 (5H, m).

(b) (6R,7R)-7-Amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

Uma solução dos diastereômeros obtidos no Exemplo 12(a) (0,478 g; 0,95 mmol) em dicloreto de metileno (10 mL) foi arrefecida até -30 °C. *N*-Metilmorfolina (0,206 mL; 1,87 mmol) foi adicionada seguida por uma solução de pentacloreto de fósforo (0,30 g; 1,44 mmol) em dicloreto de metileno (7,5 mL). A mistura de reação foi agitada a -30 °C durante 30 min. Foi adicionado



-77-

metanol (2,0 mL) e deixou-se aquecer a mistura de reação até à temperatura ambiente ao longo de um período de cerca de 30 min. Foi adicionada água (2,6 mL) e, em seguida, a mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 1 h. A mistura foi concentrada por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi repartido entre acetato de etilo e água. O pH foi ajustado para 7 com amônia aquosa 1 M. A fase orgânica foi lavada com água e com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e concentrada. Os diastereômeros foram separados por cromatografia flash para dar o isômero (S) (0,195 g); (encontrado: M^+ , 384,1363; $C_{17}H_{24}N_2O_6S$ requer M , 384,1355); $\nu_{\max}$ (KBr) 3408, 2977, 1780 e 1750 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$) 1,23 (9H, s), 1,64 (1H, m), 1,98 (2H, m), 2,10 (2H, br s), 2,39 (1H, m), 3,35 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 3,63 (1H, d, $J = 18,6$ Hz), 3,90 (2H, m), 4,79 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,88 (1H, dd, $J = 9,1, 6,7$ Hz), 4,94 (1H, d, $J = 5,0$ Hz) e 5,86 (2H, m); isômero (R) (0,046 g): δ_H ($CDCl_3$) 1,23 (9H, s), 1,6-2,4 (6H, m), 3,43 (1H, d, $J = 18$ Hz), 3,64 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 3,88 (2H, m), 4,79 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,99 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 5,17 (1H, t, $J = 7,5$ Hz) e 5,87 (2H, m).

(c) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo

Uma solução de ácido 2-(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético (0,108 g; 0,537 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi arrefecida até -50 °C. N-N-diisopropiletilamina (0,103 mL; 0,59 mmol) seguida por cloreto de metanossulfonilo (0,046 mL; 0,59 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 30 min a -50 °C. Uma outra quantidade de N-N-diisopropiletilamina (0,086 mL; 0,493 mmol) e esta mistura foi adicionada a uma solução pré-arrefecida de (6R,7R)-7-amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo



-78-

(0,185 g; 0,482 mmol) em dimetilformamida (2 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada durante 40 min a 0 °C e, em seguida, foi repartida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água e com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, em seguida foi triturado com éter para dar o composto mencionado em título (0,193 g; 71 %) na forma de um sólido branco. Os dados espectrais foram idênticos aos obtidos no Exemplo 8.

(d) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloilo oximetilo

Uma solução de ácido 2-(Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-metoxiiminoacético (27 mg; 0,134 mmol) em dimetilformamida (1 mL) foi arrefecida até -50 °C. N-N-diisopropilêtilamina (26 µL; 0,15 mmol) seguida por cloreto de metanossulfonilo (11,5 µL; 0,15 mmol) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 30 min a -50 °C. Uma outra quantidade de N-N-diisopropilêtilamina (22 µL; 0,126 mmol) e esta mistura foi adicionada a uma solução pré-arrefecida de (6R,7R)-7-amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloilo oximetilo (46 mg; 0,12 mmol) em dimetilformamida (1 mL) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada durante 40 min a 0 °C e, em seguida, foi repartida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água e com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia flash, em seguida foi triturado com éter para dar o composto mencionado em título (49,6 mg; 73 %) na forma de um sólido branco. Os dados espectrais foram idênticos aos obtidos no Exemplo 10.



EXEMPLO 13

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (RS)-3-Cloroacetiltetra-hidrofurano

Ácido (RS)-3-tetra-hidrofuranóico (3,48 g) em diclorometano (40 mL) foi tratado com cloreto de oxalilo (11,43 g) como se descreveu no Exemplo 1(a). O cloreto de ácido resultante em diclorometano (40 mL) foi em seguida tratado com excesso de diazometano (60 mM) em éter (100 mL), seguido por cloreto de hidrogênio. A solução foi lavada uma vez com água salgada, seca e concentrada. Uma cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 40 % / hexano produziu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (3,924 g; 88 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1735 e 1716 cm^{-1} ; δ_{H} 2,17 (2H, dt, J = 7,0, 7,5 Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 3,77-4,04 (4H, m) e 4,18 (2H, s); [Espectro de massa: íão + (amônia) MNH_4^+ (166)1].

(b) (3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[tetra-hidrofuran-3-il]carbonilmetiltiolazetidin-2-ona

(RS)-3-Cloroacetiltetra-hidrofurano (0,297 g) foi acoplado com (3R,6R)-4-mercapto-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona (0,519 g) em dimetilformamida (4 mL), utilizando carbonato de potássio (0,304 g) como se descreveu no exemplo 1(b). A seguir à manipulação, o produto cru foi recebido em acetato de etilo quente e arrefecido. O produto cristalino foi separado por filtração. O solvente foi removido do filtrado e o resíduo foi triturado com diclorometano. Os produtos cristalinos foram combinados para darem um diastereômero do composto mencionado em

título (0,187 g; 27 %); p.f. 145-155 °C (decomp.); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1748, 1709 (patamar) e 1688 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}} [(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ 1,74-2,07 (2H, m), 3,26 - 3,38 (1H, m), 3,48 e 3,56 (2H, ABq, $J = 16,5$ Hz), 3,60-3,75 (4H, m), 4,87 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,24 (1H, dd, $J = 4,5, 8,4$ Hz colapsa para 1H, d, $J = 4,5$ com D_2O) e 9,02 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, permutável com D_2O); [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{3NOBA}, \text{Na}^+) \text{MNa}^+ (371)1$].

O resíduo solúvel de diclorometano foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo para dar o segundo diastereômero do composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (0,162 g; 23 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3407, 3302 (br), 1783 e 1681 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}} [(\text{CD}_3)_2\text{SO}]$ espectro idêntico ao do isômero anterior excepto para 3,44-3,58 (2H, m); [espectro de massa: $\text{ião} + (\text{3NOBA}, \text{Na}^+) \text{MH}^+ (349), \text{MNa}^+ (371)1$].

(c) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]acetato de t-butilo

Glioxilato de t-butilo (1,601 g) em 1,2-dicloroetano (20 mL) foi adicionado a (3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-ona (2,712 g) com trietilamina (0,079 g; 0,108 mL) em 1,2-dicloroetano (5 mL) à temperatura ambiente; após 1 h, a solução foi concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo a 70, 80 e depois 90 % / hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (2,719 g; 73 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3415 (br), 1780, 1735, 1685 e 1509 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}} (\text{CDCl}_3)$ 1,48 e 1,51 (9H, 2s's), 2,03 - 2,18 (2H, m), 3,20-3,32 (1H, m), 3,46 (1H, d, $J = 17,5$ Hz), 3,66 (2H, s), 3,69-3,97 (5H, m), 4,37 e 4,49 (1H, 2 br. d's, $J = 6,8$ e 7,3 Hz, permutável com D_2O), 4,98 e 5,05 (1H, 2d's, $J = 4,7$ e 4,6 Hz), 5,15-5,50 (2H, 4m's),

6,43-6,74 (1H, 3m's) e 7,32 (5H, m); [espectro de massa: ião + (3NOBA, Na⁺) MH⁺ (501)1].

(d) 2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il-carbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de t-butilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-illacetato de t-butilo (2,719 g) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi tratado com cloreto de tionilo (1,01 g; 0,615 mL) e 2,6-lutidina (0,913 g; 0,989 mL) conforme se descreveu no Exemplo 1(d). A seguir à manipulação, o cloreto cru em dioxano (30 mL) foi então tratado com n-butilfosfina (2,53 g; 3,11 mL). Após purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo a 50, 70 % / hexano, em seguida acetato de etilo, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma amarela pálida (1,496 g; 40 %); nu_{máx}(CH₂Cl₂) 3420, 1762, 1717 (patamar), 1681 e 1625 cm⁻¹; [espectro de massa: ião + (3NOBA, Na⁺) MH⁺ (663), MNa⁺ (685)1].

(e) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de t-butilo (1,496 g), termolizado em tolueno (30 mL) como para o Exemplo 1(e) e purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo a 40, 50 e 60 % / hexano produziu o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,28 g; 28 %); nu_{máx}(CH₂Cl₂) 3411, 1702, 1718 e 1687 cm⁻¹; ¹H (CDCl₃) 1,52 (9H, s), 1,43 e 2,39 (3H, m's), 3,23 e 3,44 com 3,27 e 3,44 (2H, 2ABq's, J = 17,7 Hz), 3,51-4,03 (6H, m's), 4,94 e 4,96 (1H, 2d's, J = 4,7 e 4,7 Hz), 5,74 - 5,82 (1H, m),



6,03 e 6,04 (1H, 2 d's, $J = 8,8$ e $8,9$ Hz) e 7,20 - 7,42 (5H, m); [espectro de massa: $\text{íão} + (\text{SNOBA}, \text{Na}^+) \text{MNa}^+ (467)$].

(f) (6R,7R)-7-Amino-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

(6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,9 g) em diclorometano (15 mL) com N-metilmorfolina (0,45 g; 0,49 mL) foi sucessivamente tratado com pentacloreto de fósforo (0,549 g) em diclorometano (13,74 mL), metanol (10 mL) e água (10 mL) conforme descrito no Exemplo 2(f). Após purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo a 60, 80 % / hexano e, em seguida, acetato de etilo, o composto mencionado em título foi obtido na forma de um sólido amarelo (0,481 g; 73 %); (encontrado: M^+ , 326,1304; $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ requer M , 326,1300); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3408, 1775 e 1716 cm^{-1} ; $\delta_{\text{H}}(\text{CDCl}_3)$ 1,55 (9H, s), 1,69 - 2,41 (3H, m's), 3,31 e 3,48 com 3,34 e 3,49 (2H, 2ABq's, $J = 17,5$ e $17,5$ Hz), 3,69-3,83 (4H, 2s's em sobreposição com m), 3,97 - 4,05 (2H, m), 4,72 e 4,74 (1H, 2d's, $J = 4,3$ e $4,4$ Hz) e 4,95 e 4,97 (1H, 2d's, $J = 4,3$ e $4,4$ Hz).

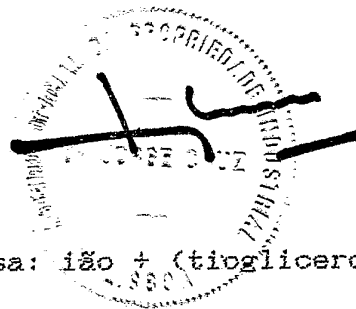
(g) (6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Hidrocloreto de ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (0,751 g) em dimetilformamida (5 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (0,179 g; 0,121 mL) e diisopropiletilamina (0,404 g; 0,544 mL) conforme descrito no Exemplo 1(g). Isto foi em seguida tratado com (6R,7R)-7-amino-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,464 g) e piridina (0,112 g; 0,114 mL) em dimetilformamida

(5 mL). Depois da manipulação e purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica com acetato de etilo a 40, 50 e 60 % / hexano, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma amarela (0,874 g; 82 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3398, 1783 (patamar), 1718 e 1688 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,53 (9H, s), 1,69 - 2,43 (3H, m's), 3,29 e 3,46 com 3,34 e 3,48 (2H, 2ABq's, $J = 17,7$ e 17,7 Hz), 3,63-4,07 (6H, m's e s), 5,03 e 5,06 (1H, 2d's, $J = 4,8$ e 4,8 Hz), 5,84 - 5,90 (1H, m), 6,73 e 6,74 (1H, 2s), 6,76 e 6,90 (1H, 2 d's, $J = 8,7$ e 8,7 Hz permutável com D_2O), 7,02 (1H, br s, permutável com D_2O) e 7,31 (15H, s); [espectro de massa: $\text{íon} + (3\text{NOBA}, \text{Na}^+) \text{MNa}^+ (774)1$].

(h) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,859 g) foi desprotegido em ácido clorídrico 1 M a 10 % em ácido fórmico (11,4 mL) conforme descrito no Exemplo 1(h). Após a manipulação o pH da solução foi ajustado para 8 com hidrogenocarbonato de sódio aquoso e o produto foi purificado por cromatografia em coluna sobre HP20SS eluindo com tetra-hidrofurano a 1, 2, 4 e 6 %/água. As frações que continham o produto (análise por h.p.l.c.), foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco amorfo (0,4 g; 74 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1757, 1670, 1596 e 1532 cm^{-1} ; δ_{H} [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 1,61 - 2,08 (3H, m's), 3,15 e 3,37 com 3,18 e 3,37 (2H, 2ABq's, $J = 16,6$ e 16,7 Hz), 3,45-3,66 (2H, m), 3,76-3,95 (5H, m em sobreposição com s em 3,84), 4,96 e 4,97 (1H, 2 d's, $J = 4,3$ e 4,6 Hz), 5,46-5,54 (1H, m), 6,75 e 6,76 (1H, 2 s's), 7,25 (2H, br s,



permutável com D_2O). [espectro de massa: $180 +$ (tioglicerol) MH^+ (476), MNa^+ (498)1.

EXEMPLO 14

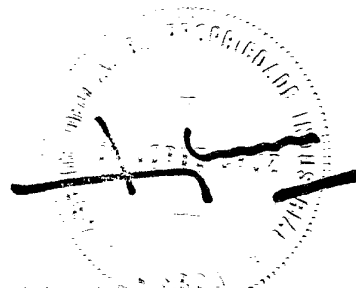
(6R,7R)-7-Amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(a) (R)-2-Bromoacetiltetra-hidrofurano

Ácido (R)-2-tetra-hidrofurfóico (2,739 g; EPA 0382 506) foi convertido para o seu cloreto de ácido com cloreto de oxalilo (9 g; 6,18 mL) como anteriormente se descreveu no Exemplo 1(a). O cloreto de ácido foi dissolvido em diclorometano, arrefecido em gelo/água e saturado com excesso de diazometano borbuhlado através da solução numa corrente de árgon. Foi em seguida adicionado brometo de hidrogénio aquoso a 48 % e a mistura de reacção foi vigorosamente agitada. Após 10 min, a solução foi lavada com água salgada, seca e concentrada. Uma cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 5 e em seguida 10 % / hexano produziu o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (3,519 g; 77 %); $[\alpha]_D^{25} + 60,9$ (c 1,01 $CHCl_3$).

(b) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]carbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabici-clo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (4,103 g) em diclorometano (15 mL) e acetona (15 mL) foi aberto no anel com hidrato do ácido 4-toluenossulfónico (3,33 g) em água (8 mL) e acoplado a (R)-2-bromoacetiltetra-hidrofurano (2,11 g) em



-85-

acetona (20 mL) com carbonato de potássio (0,667 g) como se descreveu no exemplo 6(b) para a mistura diastereoisomérica. Após purificação por cromatografia flash sobre gel de sílica, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma goma amarela (2,618 g; 49 %); $[\alpha]_D - 10,7$ (c 1,00 CHCl_3).

(c) 2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(R)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(R)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-illacetato de 4-metoxibenzilo (2,558 g) foi convertido para o composto mencionado em título com cloreto de tionilo (0,842 g; 0,51 mL), 2,6-lutidina (0,757 g; 0,82 mL) e tri-n-butilfosfina (2,1 g; 2,58 mL) como se descreveu no exemplo 6(b) para a mistura diastereoisomérica. O produto foi obtido na forma de uma goma castanha (2,16 g; 63 %).

(d) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-illcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

O fosforano (2,16 g) preparado no exemplo 14(c), em tolueno (50 mL), foi aquecido sob refluxo durante 8 h. A remoção do solvente e uma cromatografia produziu o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (1,008 g; 67 %).

(e) (6R,7R)-7-Amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-illcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

O composto cefem (0,98 g) preparado no exemplo 14(d) foi tratado com pentacloreto de fósforo (0,523 g) em

diclorometano (13,1 mL) e *N*-metilmorfolina (0,429 g; 0,466 mL), em seguida metanol (10 mL) e água (10 mL) conforme se descreveu para a mistura diastereoisomérica no exemplo 6(e). Após manipulação e purificação por cristalização a partir de tolueno, o composto mencionado em título foi obtido na forma de um sólido incolor (0,252 g; 33 %); p.f. 130-132 °C; $[\alpha]_D^{25} + 11,5$ (c 1,00 CHCl₃); r.m.n. ¹H: espectro mostrou ser idêntico ao obtido para o isômero *R* preparado no Exemplo 6(e).

EXEMPLO 15

(6R,7R)-7-Amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(a) (S)-2-Bromoacetiltetra-hidrofurano

Ácido (S)-2-tetra-hidrofurônico (5,94 g) foi convertido para o seu cloreto de ácido com cloreto de oxalilo (13,00 g). Este foi em seguida convertido para o composto mencionado em título com diazometano e em seguida brometo de hidrogênio aquoso a 48 % (9,58 mL) conforme se descreveu no Exemplo 14(a). Após ser isolado, o produto foi obtido na forma de um óleo amarelo (8,78 g; 89 %); $[\alpha]_D^{25} - 62,8$ (c 1,00 CHCl₃).

(b) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]carbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (15,09 g) em acetona a 50 % / diclorometano (100 mL) foi aberto com ácido 4-toluenossulfônico (12,25 g) em água (25 mL). Este produto reagiu com o brometo cru do exemplo 15(a) (8,78 g) em

acetona (40 mL) na presença de carbonato de potássio (2,53 g) como se descreveu no exemplo 14(b). O composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma amarela (12,366 g; 62 %).

(c) 2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(S)-tetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

Como para o Exemplo 14(c) o álcool do 15(b) (12,366 g) foi convertido para o composto mencionado em título com cloreto de tionilo (2,47 mL) e 2,6-lutidina (3,99 mL) seguido por tri-n-butilfosfina (12,55 mL). Após purificação, o fosforano foi obtido na forma de uma goma castanha (10 g; 60 %).

(d) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Como no exemplo 14(d), o fosforano do Exemplo 15(c) (10 g) foi ciclizado em tolueno em refluxo (200 mL). Depois de ser isolado, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma amarela (5,452 g; 78 %).

(e) (6R,7R)-7-Amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Como no exemplo 14(e), o composto cefem (5,452 g) do exemplo 15(d) foi tratado com pentacloreto de fósforo (2,96 g) e N-metilmorfolina (2,9 mL) em diclorometano (125 mL), a que se seguiu o tratamento com metanol (50 mL) e água (50 mL). Após ajustamento do pH para 7 com hidróxido de amônio 0,880 e purificação, o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma amarela (2,803 g; 67 %);

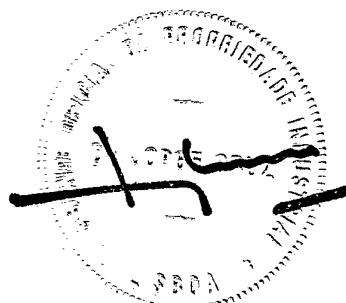
r.m.n. H^1 : o espectro mostrou ser idêntico ao obtido para o isômero S preparado no Exemplo 6(c).

EXEMPLO 16

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo

(a) (6R,7R)-7-Fenilacetamido]-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo

A uma solução de ácido (6R,7R)-7-fenilacetamido]-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxílico (0,303 g; 0,78 mmol) (obtido no Exemplo 12) em N-metilpirrolidinona (5 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,37 g; 2,66 mmol). Acetato de bromometilo (0,30 g; 1,95 mmol) foi adicionado gota a gota à mistura ao longo de 1 h. A mistura de reação foi agitada durante mais 1 h e, em seguida, foi adicionado acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada com água, água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi purificado por cromatografia para dar o composto mencionado em título na forma de uma mistura de diastereômeros (0,198 g; 56 %); diastereômero principal: S; δ_H ($CDCl_3$) 1,59 (1H, m), 1,95 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,38 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 18,9 Hz), 3,59 (1H, d), 3,65 (2H, ABq, J = 16,4 Hz), 3,88 (2H, m), 4,89 (1H, dd, J = 9,0, 6,7 Hz), 4,93 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,84 (3H, m), 6,01 (1H, d, J = 9,1 Hz) e 7,34 (5H, m).



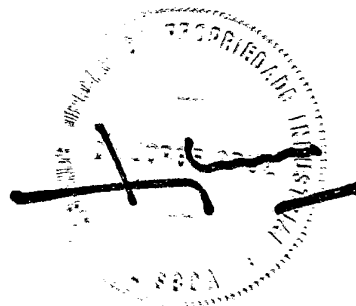
-89-

(b) (6R,7R)-7-Amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo

Como para o exemplo 12(b), o composto cefem do exemplo 16(a) (0,196 g) foi tratado com pentacloreto de fósforo (132 mg) e N-metilmorfolina (94 μ L) em diclorometano (7 mL), a que se seguiu o tratamento com metanol (0,85 mL) e água (1,15 mL). Após ajustamento do pH para 7 com amônia aquosa 1 M e manipulação, os diastereômeros foram separados por cromatografia flash para dar o isômero (S) (54,3 mg; 37 %); δ_H ($CDCl_3$) 1,66 (1H, m), 1,97 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,40 (1H, m), 3,56 (2H, ABq, J = 17,6 Hz), 3,91 (2H, m), 5,03 (3H, m) e 5,84 (2H, m).

(c) (6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo

Como para o exemplo 12(c), o ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (35 mg) foi tratado com N-N-diisopropiletilamina (34 e 27 μ L) e cloreto de metanossulfonilo (15 μ L) em dimetilformamida (1 mL) e, em seguida, adicionado ao composto amino (53 mg) obtido no Exemplo 16(b) em dimetilformamida (1 mL). Após manipulação e cromatografia o composto mencionado em título (60 mg; 74 %) foi obtido na forma de uma espuma; ν_{max} (KBr) 3330, 1774 e 1676 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$) 1,64 (1H, m), 1,99 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,41 (1H, m), 3,38 e 3,67 (2H, ABq, J = 18,9 Hz), 3,90 (2H, m), 4,11 (3H, s), 4,95 (1H, dd, J = 9,0, 6,87 Hz), 5,07 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,86 (2H, m), 5,99 (1H, dd, J = 8,9, 4,8 Hz), 6,08 (2H, br s), 7,00 (1H, s) e 7,49 (1H, d, J = 8,8 Hz). [Espectro de massa: íão + (amônia) (526) MH^+].



EXEMPLO 17

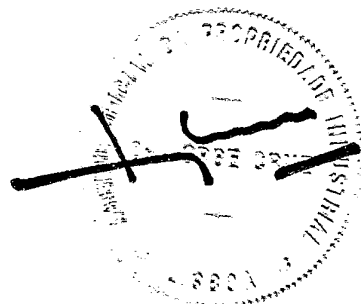
(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) Ácido (2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-carboxílico

Uma solução de ácido 5-metoximetilfuran-2-carboxílico (3,10 g) em acetato de etilo (40 mL) foi hidrogenado sobre ródio a 5 % sobre carbono (200 mg) até cessar a captação de hidrogênio. O catalisador foi separado por filtração e lavado com acetato de etilo. Os filtrados combinados foram evaporados para se obter o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (3,26 g); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1750 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,75-2,1 (2H, m), 2,1-2,6 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,47 (1H, dd, J = 3 e 10 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 4 e 10 Hz), 4,15-4,43 (1H, m) e 4,43-4,63 (1H, m).

(b) (2RS,5SR)-2-Cloroacetil-5-metoximetiltetra-hidrofurano

Uma solução de ácido (2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-carboxílico (3,1 g) em diclorometano (50 mL) foi tratado com cloreto de oxalilo (2,68 mL) e dimetilformamida (1 gota). A mistura de reação foi agitada durante 1 h e aquecida até refluxar durante 10 min. O solvente foi evaporado e em seguida o diclorometano foi evaporado a partir do resíduo por duas vezes. O produto foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e a solução foi arrefecida num banho de gelo. Foi em seguida passado pela solução diazometano como se descreveu no Exemplo 14(a). Quando a adição se completou a mistura foi agitada durante 0,5 h a 0°C e, em seguida, foi passado pela solução gás de cloreto de hidrogênio até toda a diazocetona ter sido consumida. A solução foi lavada com água salgada, seca sobre sulfato de



magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (2,44 g) foi isolado por cromatografia em coluna utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 4:1 indo até 1:1); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1740 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,6-2,35 (4H, m), 3,30-3,75 (2H, m), 3,37 (3H, s) e 4,05-4,75 (4H, m).

(c) (3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-Metoximetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-feniacetamidoazetidin-2-ona

Carbonato de potássio (1,0 g) foi adicionado a uma mistura agitada de (3R,4R)-4-mercapto-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-ona (1,07 g) e (2RS,5SR)-2-cloroacetil-5-metoximetiltetra-hidrofurano (0,869 g) em dimetilformamida (15 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente e, em seguida, repartida entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, em seguida água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O produto (0,987 g) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo (gel de sílica, acetato de etilo como eluente); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3411, 3308, 1779 e 1689 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,63-1,77 (1H, m), 1,88-2,23 (3H, m), 3,30-3,62 (6H, m), 3,65-3,78 (1H, m), 4,15-4,30 (1H, m), 4,42-4,51 (1H, m), 4,57 (2H, s), 5,04 (1H, d, $J = 4,0 \text{ Hz}$), 5,60 (1H, dd, $J = 4,35, 9,09 \text{ Hz}$), 6,90-7,08 (4H, m), 7,28-7,49 (2H, m) e 7,49 (1H, t, $J = 8,16 \text{ Hz}$).

(d) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-illacetato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de glioxilato de 4-metoxibenzilo (1,82 g) em diclorometano (30 mL) foi aquecida em refluxo utilizando um separador de água Dean and Stark durante 1 h. A solução foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e depois



(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonil-metiltiol-3-feniacetamidoazetidin-2-ona (2,94 g) em dicloroetano (20 mL) foi adicionada seguida por trietilamina (0,1 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente e, em seguida, os solventes foram removidos num evaporador rotativo. O produto foi isolado na forma de uma mistura de isômeros (3,23 g) por cromatografia em coluna do resíduo (gel de sílica, acetato de etilo como eluente); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3411, 1780, 1745 e 1691 cm^{-1} ;

(e) 2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-ill-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

2,6-Lutidina (0,95 mL) foi adicionado a uma solução agitada de (2RS)-2-hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-illacetato de 4-metoxibenzilo em tetra-hidrofurano (24 mL). Uma solução de cloreto de tionilo (0,59 mL) em tetra-hidrofurano (4 mL) foi em seguida adicionada a -20°C e a mistura de reação foi agitada durante 2 h. A solução foi filtrada e evaporada e o resíduo foi dissolvido em tolueno e novamente evaporado. O produto cru foi dissolvido em dioxano sob árgon e foi adicionado tri-n-butilfosfina (3,0 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente e em seguida diluída com acetato de etilo e lavada com solução de bicarbonato de sódio, água e água salgada. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (4,25 g) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3421, 1761, 1688 e 1612 cm^{-1} .



(f) (6R,7R)-3-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de 2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]carbonilmetiltiol]-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo (4,25 g) e ácido benzóico (20 mg) em tolueno (100 mL) foi aquecida até refluxar durante 10 h. A mistura foi arrefecida e o solvente foi evaporado. O produto (1,93 g) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3409, 1784, 1722 e 1695 cm^{-1} .

(g) (6R,7R)-7-Amino-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de (6R,7R)-3-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (1,93 g) em diclorometano (25 mL) foi arrefecida até -15 até -20 °C. Foi adicionada N-metilmorfolina (0,75 mL) seguida por uma solução de pentacloreto de fósforo em diclorometano (26,5 mL de uma solução que continha 40 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à mesma temperatura e, em seguida, foi adicionado metanol (6,8 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente. Água (10 mL) foi adicionado em seguida e a mistura foi vigorosamente agitada durante 0,5 h. O diclorometano foi em seguida removido num evaporador rotativo e o resíduo foi repartido entre éter e água. A fase aquosa foi agitada com acetato de etilo e o pH foi ajustado para 6,2 com amônia aquosa 1 N. A fase orgânica foi lavada com água e água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. Os produtos foram separados por cromatografia em coluna do



resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro). Os seguintes produtos foram obtidos segundo a ordem de eluição:

(6R,7R)-7-amino-3-[(2RS,5SR)-5-metoximetiltetra-hidro-furan-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (388 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3410, 1776 e 1725 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,59-1,78 (2H, m), 1,93-2,08 (3H, m), 2,18-2,32 (1H, m), 2,54 (2H, br s), 3,33-3,54 (3H, m), 3,38 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,00-4,11 (1H, m), 4,76 (1H, d, J = 4,99 Hz), 4,90 (1H, d, J = 4,97 Hz), 4,96 (1H, t, J = 8,23 Hz), 5,17 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,60 Hz) e 7,33 (2H, d, J = 8,61 Hz); [Espectro de massa: M^+ (434)1];

(6R,7R)-7-amino-3-[(2R,5S)-5-metoximetiltetra-hidro-uran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (305 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3409, 1776 e 1725 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,60-1,81 (2H, m), 1,85-2,01 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,44 (1H, d, J = 17,78 Hz), 3,69 (1H, d, J = 17,75 Hz), 3,80 (3H, s), 4,00-4,17 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 4,92 Hz), 4,93 (1H, d, J = 4,95 Hz), 5,10-5,20 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 11,88 Hz), 5,24 (1H, d, J = 11,89 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,65 Hz) e 7,35 (2H, d, J = 8,64 Hz); [Espectro de massa: M^+ (434)1].

(h) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2R,5S)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução agitada de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (155 mg) e N-N-diisopropiletilamina (134 μ L) em dimetilformamida (3 mL) foi arrefecida até -30 a -40 °C e foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (60 μ L). A mistura de reacção foi agitada durante 0,5 h à mesma temperatura e em seguida foi adicionado uma solução de



-95-

(6R,7R)-7-amino-3-[(2R,5S)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (304 mg) em dimetilformamida (3 mL) seguida por piridina (60 μ L). A mistura de reação foi em seguida agitada a 0 °C durante 1,5 h e, em seguida, repartida entre acetato de etilo e solução aquosa de ácido cítrico. A fase orgânica foi lavada três vezes com água, em seguida com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (115 mg) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3489, 3397, 3330, 1779, 1723 e 1681 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,60-1,80 (2H, m), 1,78-2,05 (2H, m), 3,30-3,53 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,81 (3H, s), 4,08 (3H, s), 5,05 (1H, d, J = 4,79 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,81 Hz), 5,24 (1H, d, J = 11,62 Hz), 5,90 (1H, dd, J = 4,75 e 8,89 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,56 Hz), 6,91 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,67 Hz) e 7,67 (1H, d, J = 8,88 Hz).

(i) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2SR,5S)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Ácido clorídrico concentrado (0,15 mL) foi adicionado a uma solução agitada de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2R,5S)-5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (115 mg) em ácido fórmico a 95 % (4 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente e, em seguida, os solventes foram removidos num evaporador rotativo e em seguida o tolueno foi evaporado do resíduo por duas vezes. O resíduo foi agitado com água e tolueno e o pH da fase aquosa foi ajustado para 6,2 com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A fase aquosa foi separada e evaporada e o composto mencionado em título (36 g) foi



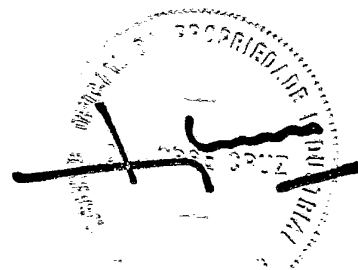
obtido na forma de uma mistura de isômeros por cromatografia do resíduo (HP20SS água com proporções crescentes de acetona como eluente). As frações que continham o produto foram combinadas, evaporadas e o resíduo foi dissolvido em água (15 mL) e seco por congelamento; $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1671 e 1602 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD_3)₂SO] 1,4-2,15 (4H, m), 3,14-3,48 (4H, m), 3,24 e 3,27 (3H, 2s), 3,83 (3H, s), 3,87-3,98 e 4,03-4,18 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 4,66 Hz), 5,00 e 5,22 (1H, 2t, J = 7,47 Hz), 5,46-5,57 (1H, m), 6,74 e 6,75 (1H, 2s), 7,25 (2H, s) e 9,49 9,53 (1H, 2d, J = 8,12 Hz).

EXEMPLO 18

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

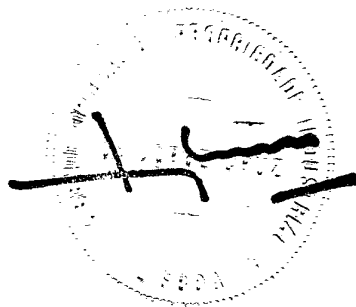
Cloreto de mesilo (70 μL) foi adicionado a ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enóico (178 mg) e *N-N*-diisopropiletilamina (160 μL) em dimetilformamida (5 mL) e diclorometano (5 mL) a -20 °C. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a -20 °C e em seguida adicionada a uma solução arrefecida em gelo de (6R,7R)-7-amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (370 mg) e *N-N*-diisopropiletilamina (160 μL) em diclorometano (5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1 h, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 30, 50, 60 e 70 % em hexano para dar o composto mencionado em título (90 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1782, 1720, 1674, 1614, 1516, 1134 e 1107 cm^{-1} ; δ_{H}



(CDCl₃, 250 MHz) 1,12 (3H, t, J = 7,51 Hz), 1,50-2,45 (6H, m), 3,30-3,95 (7H, m), 4,85-5,05 (2H, m), 5,18 (2H, s), 5,85-5,95 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,52 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,90 e 7,32 (4H, ABq, J = 8,6 Hz) e 7,43 (1H, d, J = 8 Hz). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (689)].

(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamido]-3-[1(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamido]-3-[1(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (80 mg) em diclorometano (2 mL) foi adicionado gota a gota a uma mistura de cloreto de alumínio (47 mg) e anisole (1,03 mL) em diclorometano (2 mL) a -50 °C sob argon. A mistura de reação foi agitada durante 15 min a -40 °C e foi adicionado citrato de trissódio 0,5 M (3,42 mL), em seguida foi agitada durante 15 min à temperatura ambiente e em seguida diluída com diclorometano (10 mL) e água (10 mL). A camada aquosa foi recolhida, lavada com diclorometano e sujeita a cromatografia flash sobre HP20SS eluindo com acetona a 0, 1, 2, 5 e 10 % em água. As frações que continham o produto, análise por HPLC, foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (22 mg); ν_{max} (KBr) 3407, 1757, 1609, 1527, 1375, 1338 e 1041 cm^{-1} ; δ_H (D₂O, 250 MHz) 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,65-2,30 (6H, m), 3,32 e 3,51 (2H, ABq, J = 7,7 Hz), 3,70-3,95 (2H, m), 4,65-4,80 (1H, m), 5,20 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 4,7 Hz), 6,33 (1H, t, J = 8 Hz) e 6,47 (1H, s). [Espectro de massa: ião + (tioglicerol) MH^+ (473)].



EXEMPLO 19

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiadiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiimino-acetamidol-3-(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiadiazol-4-il)acetamidol-3-(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Cloreto de mesilo (65 μ L) foi adicionado a ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiadiazol-4-il)acético (370 mg) e N-N-diisopropiletilamina (146 μ L) em diclorometano (5 mL) a -20 °C. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a -20 °C e em seguida adicionada a uma solução arrefecida em gelo de (6R,7R)-7-amino-3-(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (335 mg) e piridina (70 μ L) em diclorometano (5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 1 h, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 30, 50, 60 e 70 % em hexano para produzir o composto mencionado em título na forma de uma espuma (300 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3398, 1784, 1724, 1691, 1516, 1134 e 1107 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,55-1,75 (1H, m), 1,80-2,05 (2H, m), 2,25-2,45 (1H, m), 3,30 e 3,61 (2H, ABq, $J = 18,3$ Hz), 3,75-4,00 (2H, m), 3,81 (3H, m), 4,16 (3H, m), 4,85-5,00 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,17 (2H, s), 5,92 (1H, dd, $J = 4,8$ Hz), 6,72 (1H, d, $J = 7,8$ Hz) e 6,88 e 7,30 (19H, m). [Espectro de massa: íão^+ (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (839)].

(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiadiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Ácido trifluoroacético (5 mL) foi adicionado a (6R,7R)-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiadiazol-4-il)acetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (100 mg) e anisole (1 mL) em diclorometano (5 mL) à temperatura ambiente e a mistura foi agitada durante 1 h. A mistura de reação foi evaporada e re-evaporada a partir de tolueno (10 mL). O resíduo foi dissolvido em solução de hidrogenocarbonato de sódio a 1 % (1 mL), lavada com éter e sujeita a cromatografia sobre HP20SS eluindo com acetona a 0, 0,5 e 1 % em água. As frações que continham o produto, análise por h.p.l.c., foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (35 mg); ν (KBr) 3381, 1758, 1669, 1602, 1527, 1399 e 1042 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O , 250 MHz) 1,64-2,25 (4H, m), 3,30 e 3,49 (2H, ABq, $J = 17,8$ Hz), 3,70-3,95 (2H, m), 4,03 (3H, s), 4,65-4,75 (1H, m), 5,19 (1H, d, $J = 4,7$ Hz) e 5,77 (1H, d, $J = 4,7$ Hz). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) MH^+ (477)1].

EXEMPLO 20

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-acetoxietilo

Uma solução de brometo de (RS)-1-acetoxietilo (267 mg) em 1-metilpirrolidinona (2 mL) foi adicionado gota a gota, ao longo de 1 h, a uma mistura arrefecida em gelo de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (190 mg) e

carbonato de potássio (110 mg) em 1-metilpirrolidinona (1 mL). Após 15 min, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, água salgada, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70, 80 e 90 % em hexano para dar o composto mencionado em título (172 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3019, 2929, 1786, 1683, 1520, 1376 e 1135 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,45-1,75 (4H, m), 1,90-2,10 (2H, m), 2,09 e 2,10 (1H conjuntamente, 2s), 2,30-2,50 (1H, m), 3,36 e 3,65 (2H, ABq, $J = 18,8 \text{ Hz}$), 4,93-5,10 (2H, m), 5,90-6,05 (1H, m), 6,94 e 7,07 (1H conjuntamente, q, $J = 5,8 \text{ Hz}$), 7,10 e 7,15 (1H conjuntamente, 2s) e 7,60 e 7,67 (1H conjuntamente, 2d, $J = 7,4 \text{ Hz}$); [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (562)].

EXEMPLO 21

Sal dissódico do ácido (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetamidol-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-illcef-3-em-4-carboxílico

(a) (6R,7R)-7-[2-(Z)-t-Butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamidol-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-illcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-[(Z)-t-butiloxycarbonilmetoxiiminol-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (179 mg; 0,31 mmol) em dimetilformamida (4 mL) foi tratado -25°C com N-N-diisopropiletilamina (52 μL ; 0,31 mmol) e cloreto de metanossulfonilo (24 μL ; 0,31 mmol) durante 30 min. Uma mistura de (6R,7R)-7-amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-illcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (119 mg; 0,31 mmol) [ver Exemplo 6] e piridina (26 μL ; 0,31 mmol) dissolvida em dimetilformamida (4 mL) foi adicionado e a agitação

foi mantida a 0 °C durante 1 h. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sódio aquoso diluído, a camada orgânica foi lavada com ácido cítrico aquoso e em seguida água, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada até uma massa reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia sobre gel de sílica eluindo com misturas acetato de etilo / hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido amorfo creme (190 mg; 69 %); δ_H (CDCl₃, 250 MHz) 1,43 (9H, s), 1,54-1,68 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 3,34 e 3,50 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,76-3,91 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,76 (2H, br s), 5,02 (1H, d, J = 5 Hz), 5,16-5,22 (1H, m), 5,78 (1H, dd, J = 5,8 Hz), 6,84 (1H, s), 6,8 (2H, d, J = 9 Hz), 7,0 (2H, br s, permuta) e 7,26-7,36 (17H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (938)1.

(b) Sal dissódico do ácido (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico

O produto do Exemplo 21(a) (174 mg; 0,91 mmol) foi dissolvido numa mistura de ácido trifluoroacético, diclorometano e anisole (4:4:1; 5 mL) e mantido à temperatura ambiente durante 2 h. A solução foi evaporada até à secura sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado duas vezes com éter. O resíduo sólido foi dissolvido em água utilizando hidrogenocarbonato de sódio para trazer o pH até 7,5 e, em seguida, a solução foi sujeita a cromatografia sobre HP20SS eluindo com água. Ocorreu alguma separação de isômeros mas a maior parte do produto foi recolhido na forma de uma fracção mista de isômeros tetra-hidrofurilo (R) e (S) que foi seca por congelação para dar um sólido branco (42 mg; 44 %); ν_{max} (KBr) 1761, 1660, (patamar) 1601 e 1533 cm⁻¹; δ_H (D₂O, 250 MHz) (isômero principal) 1,69-2,18 (4H, m), 3,32 e 3,51 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,74-3,93 (2H, m), 4,52 (3H, s), 5,19 (1H,



d, J = 5 Hz), 5,77 (1H, d, J = 5 Hz) e 7,01 (1H, s); (isômero menor) (inter alia) 3,37 e 3,57 (ABq, J = 17 Hz), 5,17 (d, J = 5 Hz) e 5,76 (d, J = 5 Hz) [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (563)1].

EXEMPLO 22

(6R,7R)-7-[(R)-2-Amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-
-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) (6R,7R)-7-[(R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(4-hidroxifenil)-
acetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxi-
lato de 4-metoxibenzilo

(6R,7R)-7-Amino-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (136 mg; 0,35 mmol) [ver Exemplo 6] em tetra-hidrofurano (10 mL) foi agitado num banho de gelo com diciclo-hexilcarbodiimida (108 mg; 0,52 mmol) e em seguida foi adicionado gota a gota ao longo de 2 min ácido (R)-2-t-butoxicarbonilamino-2-(4-hidroxifenilacético (139 mg; 0,52 mmol) em tetra-hidrofurano (3 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 30 min a 0 °C e, em seguida, à temperatura ambiente durante 30 min. Depois de filtração e evaporação, o resíduo foi sujeito a cromatografia sobre gel de sílica eluindo com misturas acetato de etilo / hexano. O composto mencionado em título foi obtido na forma de um sólido branco (212 mg; 95 %); δ_H ($CDCl_3$) 1,10-2,0 (4H, m), 1,42 (9H, s), 3,18 e 3,43 (2H, ABq, J = 17 Hz), 3,80 (3H, m), 3,77-3,88 (2H, m), 4,89 (1H, d, J = 5 Hz), 5,10 (1H, t, J = 7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 5 Hz), 5,19 (2H, s), 5,65 (1H, d, J = 5 Hz, permuta), 5,69 (1H, dd, J = 4,9 Hz), 6,72 (2H, d, J = 8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9 Hz, permuta), 6,88 (2H, d, J = 9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8 Hz) e 7,33 (2H, d, J = 9 Hz).

[Espectro de massa: m/z + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (938)].

(b) (6R,7R)-7-[(R)-2-Amino-2-(4-hidroxifenil)acetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

O produto do Exemplo 22(a) (42 mg; 0,66 mmol) foi tratado como no exemplo 21 (b). A primeira fração a ser eluída foi o isômero (S)-tetra-hidrofuran-2-ilo puro (53 mg; 19 %) na forma de um sólido branco seco por congelamento; ν_{max} (KBr) 1762, 1690 e 1600 cm^{-1} ; δ_H (D_2O) 1,62-1,74 (1H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,15-2,05 (1H, m), 3,10 e 3,39 (2H, ABq, J = 18 Hz), 3,72-3,90 (2H, m), 4,66 (1H, t, J = 8 Hz), 5,04 (1H, d, J = 4,5 Hz), 5,61 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz) e 7,31 (2H, d, J = 9 Hz).

Uma eluição posterior da coluna deu uma mistura de diastereômeros (84 mg; 30 %).

EXEMPLO 23

(1S,6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de sódio

(a) (1S,6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de 4-metoxibenzilo

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo [ver Exemplo 7] (250 mg; 0,44 mmol) em acetato de etilo (25 mL) foi agitado num banho de gelo e foi adicionado uma

solução de ácido m-cloroperbenzóico (75 mg; 0,44 mmol) em acetato de etilo (5 mL). Após 10 min, a mistura de reação foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso diluído e, em seguida, com água sendo o material seco sobre sulfato de magnésio e evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia sobre gel de sílica eluindo com misturas acetato de etilo / hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (179 mg; 69 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1800, 1730, 1680 e 1610 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,48-1,64 (1H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,33-2,47 (1H, m), 3,29 e 3,75 (2H, ABq, J = 19 Hz), 3,82 (3H, s), 3,84-3,96 (2H, m), 4,09 (3H, s), 5,06 (1H, dd, J = 7, 9 Hz), 5,22 (2H, s), 5,55-5,8 (1H, br s, permuta), 6,16 (1H, dd, J = 4,5, 10 Hz), 6,91 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,98 (1H, s), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz) e 7,55-7,65 (1H, br, permuta). [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{tioglicerol}) \text{NH}^+$ (590)].

(b) (1S,6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de sódio

Cloreto de alumínio anidro (115 mg; 0,86 mmol) foi adicionado a uma mistura de anisole (5 mL) e diclorometano (3 mL) arrefecida até -20°C . Após 15 min a -20°C , a mistura de reação foi arrefecida até -40°C e a solução do produto do exemplo 23 (a) (170 mg; 0,29 mmol) em diclorometano (4 mL) foi em seguida adicionada. A mistura de reação em seguida foi agitada durante 10 min a -40°C quando uma solução aquosa 0,5 M de citrato de trissódio (9 mL) foi adicionada. Após agitação vigorosa à temperatura ambiente a camada aquosa foi separada, lavada duas vezes com diclorometano e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia flash sobre HP20SS eluindo com água que continha até 2 % de acetoni-trilo. As frações puras (conforme determinado por HPLC) foram

combinadas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (71 mg; 50 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1775, 1669 e 1607 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O) 1,54-1,70 (1H, m), 1,94-2,03 (2H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 3,44 e 3,85 (2H, ABq, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,8-4,0 (2H, m), 3,99 (3H, s), 4,86 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 4,99 (1H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 5,95 (1H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$) e 7,01 (1H, s). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (492)].

EXEMPLO 24

7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il)carba-1-ditiacef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) 2-Diazo-3-oxo-5-[3SR,4RS)-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-4-illpentanoato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de 3-oxo-5-[3SR,4RS)-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-4-illpentanoato de 4-metoxibenzilo (1,38 g; 3,15 mmol) [preparada pelo método descrito para 3-oxo-5-[3SR,4RS)-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-4-illpentanoato de 4-nitrobenzilo, C. Bodurow e M. A. Carr, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 4601] em acetonitrilo (60 mL) foi tratada com azida de 4-toluenossulfonilo (870 mg; 4,42 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (822 μL ; 4,73 mmol) a 0 °C. Após 10 min, o banho de gelo foi removido e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 2 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e lavada com água salgada. Após secagem sobre MgSO_4 , o solvente foi evaporado in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo para dar o composto mencionado em título (1,27 g; 87 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2134, 11775, 1717, 1654, 1513 e 1304 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,59-1,70 (2H, m), 2,68-2,95 (2H, m), 3,55 e 3,65 (2H, ABq, $J = 15,6 \text{ Hz}$), 3,78 (1H,



-106-

m), 3,82 (3H, s), 5,19 (2H, s), 5,25 (1H, ddd, $J = 8,1, 4,9, 1,0$ Hz), 6,25 (1H, br s, permuta), 6,49 (1H, br d, $J = 8,1$ Hz, permuta), 6,90 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) e 7,23-7,70 (7H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (487)1].

(b) (6RS,7SR)-7-Fenilacetamido-3-(trifluorometilsulfanilo)-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

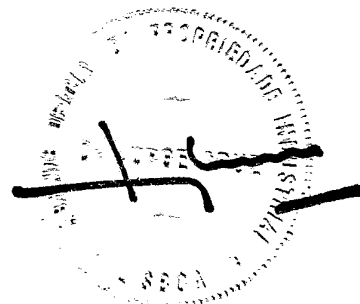
Uma solução de 2-diazo-3-oxo-5-[(3SR,4RS)-3-fenilacetamidoazetidino-2-on-4-il]pentanoato de 4-metoxibenzilo (1,54 g; 3,32 mmol) em clorofórmio (40 mL) foi aquecida até ao refluxo na presença de uma quantidade catalítica de dímero de acetato de ródio (II). Após aquecimento durante 45 min, a mistura de reação foi arrefecida até 0 °C e tratada sequencialmente com N,N-diisopropiletilamina (1,16 mL; 6,66 mmol) e anidrido trifluorometanossulfônico (0,61 mL; 3,65 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 30 min a 0 °C e, em seguida, foi concentrada in vacuo. O resíduo foi sujeito a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 30 e, em seguida, 50 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma de cor laranja (1,20 g; 64 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3417, 1783, 1733, 1684, 1516 e 1430 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,45 (1H, m), 2,01 (1H, m), 2,56 (2H, m), 3,58 e 3,64 (2H, ABq, $J = 16,1$ - Hz), 3,80 (3H, s), 3,87 (1H, m), 5,14-5,35 (3H, m), 5,89 (1H, br d, $J = 6,2$ Hz, permuta), 6,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) e 7,22-7,41 (7H, m). [Espectro de massa: ião + (amônia) MH^+ (569), MNH_4^+ (586)1].

(c) (6RS,7SR)-7-Fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma

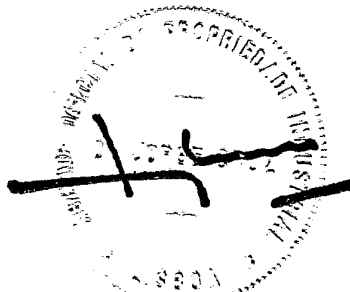
solução

de



-107-

(6RS,7SR)-7-fenilacetamido-3-(trifluorometilsulfaniloxy)-1-carba-
-1-deftacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (1,13 g;
199 mmol) em tetra-hidrofurano (15 mL) foi tratada com as espê-
cies cupreto geradas a partir de (tetra-hidrofuran-2-il)-tri-n-
-butil-estanho (1,97 g; 5,46 mmol), n-butil-lítio (4,1 mL de uma
solução 1,6 M em hexano; 6,56 mmol) e complexo de brometo de
cobre (I)-sulfureto de dimetilo (565 mg; 2,75 mmol) como se
descreveu no Exemplo 11(a). A seguir à manipulação, o produto de
reação cru foi sujeito a purificação por cromatografia sobre
sílica gel eluindo com acetato de etilo a 10, 20 e, 30 % em
hexano. Depois da eluição de 3-n-butilcarbacefem (340 mg; 36 %),
o composto mencionado em título foi obtido na forma de uma
mistura de diastereômeros (478 mg; 50 %); (encontrado: M^+ ,
490,2096; $C_{28}H_{30}N_2O_6$ requer M , 490,2104); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3422,
1769, 1719, 1682, 1515 e 1389 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,45-2,70
(8H, m), 3,58 e 3,67 (2H, ABq, $J = 16,0$ Hz), 3,72-3,90 (3H, m),
3,80 (3H, s), 4,93 e 5,09 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 8,9, 6,8$ e
7,9, 7,9 Hz), 5,13-5,28 (3H, m), 5,80 e 5,85 (1H conjuntamente,
2d, $J = 6,6, 7,7$ Hz, permuta), 6,89 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) e 7,20-
-7,41 (7H, m).

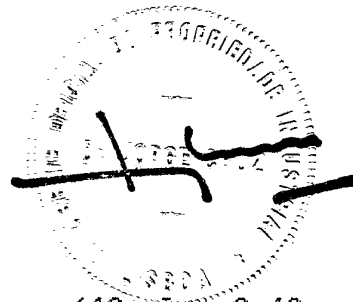


(d) (6RS,7SR)-7-Amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de (6RS,7SR)-7-fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (560 mg; 1,14 mmol) e N-metilmorfolina (250 μ L; 2,27 mmol) em diclorometano (15 mL) foi sucessivamente tratada com pentacloreto de fósforo (357 mg; 1,71 mmol) em diclorometano (9 mL), metanol (2,5 mL) e água (5 mL) como se descreveu no Exemplo 1(f). Uma purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo e em seguida metanol a 5 % em acetato de etilo produziu (6RS,7SR)-7-amino-3-[(SR)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (166 mg; 39 %) na forma de uma espuma incolor; ν_{max} (CH_2Cl_2) 3408, 1761, 1722, 1613 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,52-1,72 (8H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,06-2,22 (2H, m), 2,50-2,78 (4H, m, permuta com 2H), 3,69-3,90 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,51 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 5,06 (1H, dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz), 5,20 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) e 7,34 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (395)].

(e) (6RS,7SR)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(SR)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (99 mg; 0,49 mmol) em dimetilformamida (5 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (38 μ L; 0,49 mmol) e N-N-diisopropiletilamina (86 μ L; 0,49 mmol)) como se descreveu no Exemplo 7(a). Isto foi em seguida sucessivamente tratado com uma solução de (6RS,7SR)-7-amino-3-[(SR)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (160 mg; 0,43 mmol)



em dimetilformamida (5 mL) e piridina (40 μ L; 0,49 mmol). A seguir à manipulação, o produto foi sujeito a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo para se produzir o composto mencionado em título (169 mg; 71 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3313, 1763, 1717, 1676, 1612 e 1514 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,48-1,62 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 2,10-2,49 (6H, m, permuta com 2H), 3,78-3,98 (3H, m), 3,79 (3H, s), 4,08 (3H, s), 4,98 (1H, dd, $J = 8,8, 6,9$ Hz), 5,13 e 5,20 (2H, ABq, $J = 12,2 - 12,8$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J = 7,0, 5,0$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) e 7,82 (1H, br s, permuta). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (556) MNa^+ (578)1.

(f) (6RS,7SR)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (74 mg; 0,37 mmol) em dimetilformamida (5 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (29 μ L; 0,37 mmol) e *N-N*-diisopropiletilamina (64 μ L; 0,37 mmol) como se descreveu no Exemplo 7(a). Isto foi em seguida sucessivamente tratado com uma solução de (6RS,7SR)-7-amino-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (125 mg; 0,34 mmol) em dimetilformamida (5 mL) e piridina (30 μ L; 0,37 mmol). A seguir à manipulação, o produto foi sujeito a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo para se produzir o composto mencionado em título (148 mg; 78 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3343, 1751, 1718, 1678 e 1515 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,25-1,30 (2H, m), 1,50-2,78 (8H, m, permuta com 2H), 3,75-3,95 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,12 (3H, s), 5,12 (1H, dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,43 (1H, dd, $J = 7,3, 5,1$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (1H, s), 7,35 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) e 8,09



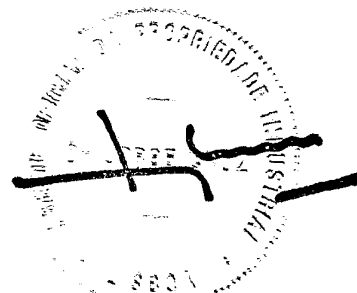
(1H, br s, permuta). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitro-benzílico, acetato de sódio) MH^+ (556) MNa^+ (578)]1.

(g) (6RS,7SR)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(SR)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de sódio

Uma solução de (6RS,7SR)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(SR)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (160 mg; 0,29 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de alumínio (115 mg; 0,85 mmol) em anisole (4,5 mL) e diclorometano (2,5 mL) como se descreveu no Exemplo 7(b). Após a extinção da reação com citrato de trissódio (0,5 N; 9 mL) e subsequente manipulação, o produto foi purificado por cromatografia em HP20SS eluindo com água e, em seguida, tetra-hidrofurano a 1 e 2 % em água. As frações que continham o produto (análise por h.p.l.c.) foram combinadas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (94 mg; 71 %); ν_{max} (KBr) 1745, 1663, 1595, 1532 e 1387 cm^{-1} ; δ_H (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1,38-1,55 (2H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 1,97-2,16 (3H, m), 3,52-3,79 (3H, m), 3,82 (3H, s), 5,22 (1H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 6,73 (1H, s), 7,23 (2H, br s, permuta) e 9,18 (1H, d, J = 8,6 Hz, permuta). [Espectro de massa: ião + (tioglicerol) MH^+ (458)]1.

(h) (6RS,7SR)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de sódio

Uma solução de (6RS,7SR)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (140 mg; 0,25 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada a uma solução



-111-

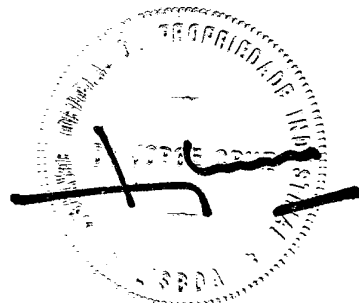
de cloreto de alumínio (101 mg; 0,76 mmol) em anisole (4,5 mL) e diclorometano (2,5 mL) como se descreveu no Exemplo 7(b). Após a extinção da reação com citrato de trissódio (0,5 M; 8 mL) e subsequente manipulação, o produto foi purificado por cromatografia em HP20SS eluindo com água e, em seguida, tetra-hidrofurano a 1 e 2 % em água. As frações que continham o produto (análise por h.p.l.c.) foram combinadas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (54 mg; 47 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1746, 1662, 1596, 1532 e 1387 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1,42-1,62 (2H, m), 1,68-1,88 (4H, m), 2,01 (1H, m), 2,27 (1H, m), 3,56-3,78 (3H, m), 3,85 (3H, s), 5,20 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,24 (2H, br s, permuta) e 9,25 (1H, d, $J = 8,7$ Hz). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (458)].

EXEMPLO 25

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1,1-dióxido de sódio

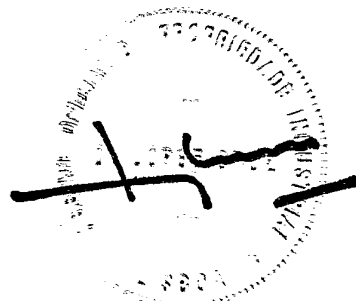
(a) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1,1-dióxido de 4-metoxibenzilo

A uma solução arrefecida em gelo de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo [ver Exemplo 7] (300 mg; 0,52 mmol) em acetato de etilo (40 mL) foi adicionada uma solução de ácido m-cloroperbenzóico (270 mg; 1,56 mmol) em acetato de etilo (10 mL). A solução foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente e, em seguida, foi lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso diluído e, em seguida, com água sendo o material seco sobre sulfato de magnésio e evaporado



-112-

sob pressão reduzida. O resíduo foi sujeito a cromatografia sobre gel de sílica eluindo com misturas de acetato de etilo / hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido de cor creme (50 mg; 15 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1810, 1730 e 1690 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,52-1,70 (1H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,41-2,48 (1H, m), 3,55 e 3,85 (2H, ABq, $J = 19 \text{ Hz}$), 3,19 (3H, s), 3,3-3,43 (2H, m), 4,1 (3H, s), 4,90 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 4,97 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 5,20 (2H, s), 5,94-6,3 (2H, m, permuta), 6,20 (1H, dd, $J = 5, 10 \text{ Hz}$), 6,91 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7,06 (1H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$) e 7,86 (1H, d, $J = 10 \text{ Hz}$, permuta). [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (606)].



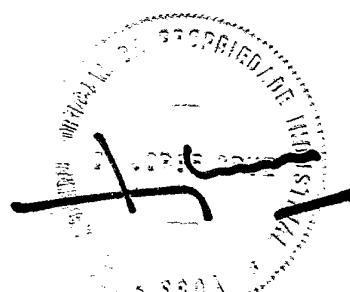
(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1,1-dióxido de sódio

O produto do Exemplo 25(a) foi tratado pelo método do Exemplo 23(b) para dar o composto mencionado em título (51 %) na forma de um sólido branco seco por congelação; $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1783, 1675 e 1610 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO) 1,45-1,50 (1H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 3,48 e 3,87 (2H, ABq, $J = 18$ Hz), 3,76 (3H, s), 3,50-3,86 (2H, m), 4,85 (1H, t, $J = 7$ Hz), 5,22 (1H, d, $J = 5$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 5, 7$ Hz), 6,79 (1H, s), 7,13 (2H, s, permuta) e 9,33 (1H, d, $J = 7$ Hz permuta). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) MH^+ (508)1.

EXEMPLO 26

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-(propan-2-il)oxicarboniloxietilo

Uma solução de (RS)-1-iodo-1-(propan-2-il)oxicarboniloxietano (516 mg) em 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) foi adicionado gota a gota ao longo de 45 min a uma mistura arrefecida em gelo de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (237 mg) e carbonato de sódio finamente pulverizado (276 mg) em 1-metil-2-pirrolidinona (5 mL). A mistura de reação foi agitada durante mais 15 min, diluída com acetato de etilo, lavada com água, água salgada, seca sobre sulfato de magnésio, concentrada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 60, 70, 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma (58 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 2960, 1787, 1760, 1682, 1633, 1519 e 1377 cm^{-1} ; δ_{H}



(CDCl₃) 1,20-2,50 (13H, m), 3,35-3,80 (2H, m), 3,80-4,20 (2H, m), 4,22 (3H, s), 4,83-5,10 (2H, m), 5,85-6,00 (1H, m), 6,85-7,08 (1H, m), 7,27 (1H, s) e 7,76 (1H, br, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (606)1.

EXEMPLO 27

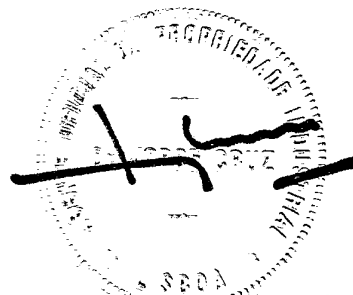
(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[(5R,2SR)-5-metiltetra-hidrofurano-2-il]cef-3-
-em-4-carboxilato de sódio

(a) 5-Metil-2-furoato de metilo

Uma solução de 5-clorometil-2-furoato de metilo (5,0 g; 28,7 mmol) em acetato de etilo (40 mL) foi hidrogenada sobre paládio a 10 % em carvão vegetal (50 mg) durante 3 h. O catalisador foi separado por filtração e lavado com acetato de etilo. Os filtrados combinados foram concentrados in vacuo e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 10 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (3,78 mg; 94 %); ν_{max} (CH₂Cl₂) 1725, 1534, 1522, 1437 e 1311 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃, 90 MHz) 2,38 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,12 (1H, br d, J = 4 Hz) e 7,07 (1H, d, J = 4 Hz). [Espectro de massa: M^+ (140)1.

(b) Ácido 5-metil-2-furônico

5-Metil-2-furoato de metilo (3,68 g; 26,29 mmol) em metanol (30 mL) foi tratado com uma solução de hidróxido de potássio (2,80 g; 50,0 mmol) em água (15 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. O metanol foi evaporado in vacuo e o resíduo foi dissolvido em água e lavado com acetato de etilo. A fase aquosa foi acidificada foi



acidificada com ácido clorídrico 5 N e o produto foi extraído com acetato de etilo (x3). As soluções orgânicas combinadas foram secas e concentradas para se obter o composto mencionado em título na forma de um sólido amarelo (3,12 g; 94 %); p.f. 110-112 °C; (encontrado: M^+ , 126,0312; $C_6H_6O_3$ requer M^+ , 126,0317); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3300-2700, 1688, 1524, 1424, 1305, 1210 e 1167 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$, 90 MHz) 2,40 (3H, s), 6,15 (1H, d, J = 4 Hz) e 7,22 (1H, d, J = 4 Hz).

(c) Ácido 5-metil-2-tetra-hidrofurônico

Uma solução de ácido 5-metil-2-furônico (3,65 g; 28,97 - mmol) em acetato de etilo (60 mL) foi hidrogenada sobre ródio a 10 % em carbono (250 mg) até a captação de hidrogênio cessar. O catalisador foi separado por filtração e lavado com acetato de etilo. Os filtrados combinados foram concentrados in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo amarelo pálido (3,67 g; 97 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3384, 3359, 1775, 1724 e 1355 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,35 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,53 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,17-2,40 (2H, m), 4,21 (1H, m) e 4,46 (1H, dd, J = 8,9, 4,7 Hz). [Espectro de massa: íon + (amônia) NH_4^+ (148)].

(d) 2-Bromoacetil-5-metiltetra-hidrofurano

Uma solução de ácido 5-metil-2-tetra-hidrofurônico (1,80 g; 13,85 mmol) em diclorometano (25 mL) foi tratada com cloreto de oxalilo (2,4 mL; 27,51 mmol) na presença de dimetil-formamida (3 gotas). A mistura de reação foi agitada durante 1,25 h e o solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e novamente concentrado. Foi em seguida borbulhado excesso de diazometano através de uma solução do cloreto de ácido resultante em diclorometano (30 mL) a 0 °C.

Quando a adição se completou, a mistura de reação foi agitada durante 10 min a 0 °C e, em seguida, tratada com brometo de hidrogênio aquoso a 48 % (2,6 mL; 15,41 mmol). A mistura de reação foi agitada durante 15 min à temperatura ambiente, lavada com água (x2), seca e concentrada in vacuo para se produzir o composto mencionado em título cru na forma de um óleo castanho (1,67 g; 58 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH₂Cl₂) 1735, 1387 e 1086 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃, 90 MHz) 1,33 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,48 (1H, m), 1,90-2,35 (3H, m), 4,10 (1H, m), 4,25 (2H, s), e 4,48 (1H, m).

(e) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-4-(5-metiltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltio)-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

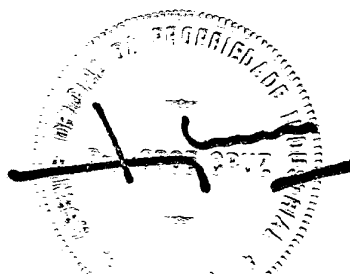
Ácido tolueno-4-sulfônico (3,42 g; 17,98 mmol) em água (8 mL) foi adicionado a uma solução de (2RS)-2-hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (4,12 g; 10,0 mmol) em diclorometano (20 mL) e acetona (20 mL). Após agitação durante 2,5 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com água (2x), seca e concentrada in vacuo para produzir (2RS)-2-hidroxi-2-[(3R,4R)-4-mercaptop-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo cru na forma de uma espuma incolor. O tiol cru foi dissolvido em acetona (50 mL) e tratado com uma solução de 2-bromoacetil-5-metiltetra-hidrofurano (1,67 g; 8,1 mmol) em acetona (5 mL). Após 10 min, foi adicionado carbonato de potássio (687 mg; 5,0 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante mais 30 min. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com água (x2) e água salgada, seca e concentrada. O resíduo foi sujeito a cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma incolor (2,68 g; 60 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH₂Cl₂) 3412,



1781, 1744, 1685 e 1515 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{ião} +$ (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (579)1].

(f) 2-[(3R,4R)-4-(5-metiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltio)-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de cloreto de tionilo ($530\text{ }\mu\text{L}$; $7,27\text{ mmol}$) em tetra-hidrofurano (5 mL) foi adicionado gota a gota ao composto hidroxí ($2,68\text{ g}$; $4,85\text{ mmol}$) e 2,6-lutidina ($850\text{ }\mu\text{L}$; $7,29\text{ mmol}$) em tetra-hidrofurano (30 mL) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após agitação durante 30 min , a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi concentrado in vacuo. Foi adicionado tolueno que foi re-evaporado para produzir (RS)-2-cloro-2-[(3R,4R)-4-(5-metiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltio)-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo. O composto de cloro cru foi dissolvido em dioxano (40 mL) e tratado com tri-n-butilfosfina ($2,7\text{ mL}$; $10,84\text{ mmol}$). Após agitação durante 30 min à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e sucessivamente lavada com solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio, água e água salgada. A solução orgânica foi seca, concentrada e, em seguida, foi sujeita a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 100 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela ($2,28\text{ g}$; 64 %); $\text{nu}_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3420, 1762, 1732, 1681 e 1515 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{ião} +$ (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) NH^+ 741, MNa^+ 763].



(g) (6R,7R)-3-(5-metiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenil-acetamido-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de fosforano (2,28 g; 3,08 mmol) e ácido benzóico (10 mg) em tolueno (40 mL) foi aquecida num banho de óleo a 130 °C durante 16 h sob árgon. A mistura de reacção foi arrefecida, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 10, 20 e 40 % em hexano para dar uma mistura do composto mencionado em título e alguma quantidade do isómero Delta₂ na forma de um óleo amarelo (1,27 g; 79 %); (encontrado: M^+ , 522,1813; $C_{28}H_{30}N_2O_6S_2$ requer M^+ , 522,1825); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3416, 1782, 1729, 1688, 1613 e 1515 cm^{-1} ;

(h) (6R,7R)-7-Amino-3-(5-metiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Pentacloreto de fósforo (754 mg; 3,62 mmol) em dicloro-metano (19 mL) foi adicionado a (6R,7R)-3-(5-metiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenil-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (que continha alguma quantidade do isómero Delta₂) (1,126 g; 2,41 mmol) e N-metilmorfolina (531 μ L; 4,83 mmol) em diclorometano (15 mL) a -25 °C. A mistura de reacção foi agitada durante 45 min a -10 $\pm$ 5 °C e, em seguida, foi adicionado metanol (50 mL), e a mistura foi agitada durante mais 45 min à temperatura ambiente. Foi em seguida adicionada água (10 mL) e a mistura de reacção foi vigorosamente agitada durante 1 hora. O diclorometano foi evaporado in vacuo, o pH do resíduo aquoso foi ajustado até pH = 7 pela adição de hidróxido de amónio na presença de acetato de etilo. A mistura de reacção foi extraída duas vezes com acetato de etilo, seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 30, 50, 70, 80 e 100 % em hexano para se produzir

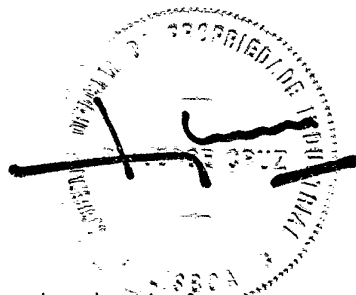
(6R,7R)-7-amino-3-[(5S,2S)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (310 mg; 32 %) na forma de uma espuma amarela pálida; (encontrado: M^+ , 404,1394; $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ requer M , 404,1406); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3412, 1776, 1721, 1613, 1516 e 1393 cm^{-1} ; δ_H (CDCl_3 , 250 MHz) 1,24 (3H, 2d, $J = 5,8$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 2,02 (3H, m, permuta com 2H), 2,25 (1H, m), 3,45 e 3,60 (2H, Abq, $J = 17,7$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,98 (1H, m), 4,88 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 4,93-5,04 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,87 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) e 4,9-5,0 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Uma eluição posterior da coluna com acetato de etilo deu o diastereômero mais polar (6R,7R)-7-amino-3-[(5R,2R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (208 mg; 21 %) na forma de uma espuma amarela pálida; (encontrado: M^+ , 404,1402; $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ requer M , 404,1406); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3411, 1776, 1727, 1613 e 1516 cm^{-1} ; δ_H (CDCl_3 , 250 MHz) 1,24 (3H, 2d, $J = 6,1$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,92-2,08 (2H, m), 3,47 e 3,71 (2H, Abq, $J = 17,8$ Hz), 3,79 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 12,9, 6,4$ Hz), 4,83 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,92-5,17 (4H, m, permuta 2H), 5,19 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) e 7,32 (2H, d, $J = 8,6$ Hz).

Uma eluição posterior da coluna com acetato de etilo deu Delta₂-cefems (142 mg; 15 %).

(i) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5S,2S)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (167 mg; 0,83 mmol) em dimetilformamida (5 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (64 μL ; 0,83 mmol) e N - N -diisopropiletilamina (145 μL ; 0,83 mmol) como se descreveu no Exemplo



7(a). Isto foi em seguida sucessivamente tratado com uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(5S,2S)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (305 mg; 0,75 mmol) em dimetilformamida (5 mL) e piridina (67 μ L; 0,83 mmol). A seguir à manipulação, o produto foi sujeito a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 100 % em hexano para se produzir o composto mencionado em título (373 mg; 85 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3389, 1784, 1724, 1689, 1606 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1,29 (3H, d, $J = 5,9$ Hz), 1,48 (1H, m), 1,69 (1H, m), 1,93 (2H, br s, permuta), 2,07 (1H, m), 2,29 (1H, m), 3,39 e 3,64 (2H, ABq, $J = 18,8$ Hz), 3,80 (3H, s), 4,00 (1H, dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz), 4,10 (3H, s), 4,96 (1H, dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz), 5,02 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,84 (1H, br s, permuta), 5,94 (1H, dd, $J = 9,0, 4,8$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,02 (1H, s) e 7,35 (2H, d, $J = 8,5$ Hz). [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{amônia}) \text{MH}^+$ (588)1.

(j) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5R,2R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (109 mg; 0,54 mmol) em dimetilformamida (3 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (42 μ L; 0,54 mmol) e *N-N*-diisopropiletilamina (95 μ L; 0,55 mmol) como se descreveu no Exemplo 7(a). Isto foi em seguida sucessivamente tratado com uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(5R,2R)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (200 mg; 0,50 mmol) em dimetilformamida (10 mL) e piridina (44 μ L; 0,54 mmol). A seguir à manipulação, o produto foi purificado por trituração com éter dietílico para se produzir o composto mencionado em título (214 mg; 73 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3388, 1784, 1726, 1688, 1606 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 400 MHz) 1,26 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,46



(1H, m), 1,66 (1H, m), 1,87 (2H, br s, permuta), 2,00 (1H, m), 3,43 e 3,67 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 3,81 (3H, s), 4,00 (1H, dd, J = 13,3, 6,3 Hz), 4,09 (3H, s), 5,04 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,15-5,25 (3H, m), 5,55 (1H, br s, permuta), 5,89 (1H, dd, J = 8,8, 4,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,98 (1H, s) e 7,34 (2H, d, J = 8,6 Hz). [Espectro de massa: íão + (amônia) MH^+ (588)1.

(k) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5S,2S)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Uma solução de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5S,2S)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (370 mg; 0,63 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de alumínio (252 mg; 1,89 mmol) em anisole (10 mL) e diclorometano (5 mL) como se descreveu no Exemplo 7(b). Após a extinção da reação com citrato de trissódio (0,5 N; 20 mL) e subsequente manipulação, o produto foi purificado por cromatografia em HP20SS eluindo com água e, em seguida, tetra-hidrofurano a 1, 2, 3 e 4 % em água. As frações que continham o produto (análise por h.p.l.c.) foram combinadas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título (240 mg; 78 %); nu max (KBr) 1762, 1670, 1602, 1532 e 1390 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1,15 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,41 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,85-2,08 (2H, m), 3,26 e 3,42 (2H, ABq, J = 17,7 Hz), 3,85 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,87 (1H, dd, J = 7,3, 7,3 Hz), 5,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,57 (1H, dd, J = 8,0, 4,7 Hz), 6,74 (1H, s), 7,22 (2H, s, permuta), e 7,51 (2H, d, J = 8,0 Hz, permuta). [Espectro de massa: íão + (tioglicerol) MH^+ (490)1.



(1) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5R,2SR)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (210 mg g; 0,36 mmol) em ácido clorídrico 0,1 M em ácido fórmico a 90 % (3,6 mL) ficou em repouso durante 1 hora. Foi adicionado em seguida ácido clorídrico concentrado (2 gotas) e a mistura de reacção foi deixada em repouso durante mais 2,5 h. Após evaporação até à secura in vacuo o resíduo foi dissolvido em água, o pH foi ajustado para pH = 6,5 por adição de solução de hidróxido de sódio 1 M e cromatografado sobre HP20SS eluido com tetra-hidrofurano a 0, 1, 2 e 3 % em água. As fracções que continham o produto (análise por h.p.l.c.) foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título na forma de uma mistura de diastereómeros (121 mg; 69 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1763, 1663, 1598 e 1388 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1,10 e 1,16 (3H conjuntamente, 2d, $J = 6,0$ Hz), 1,27-2,17 (4H, m), 3,15-3,45 (2H conjuntamente, 2Abq), 3,84 (3H, s), 4,09 (1H, m), 4,93 e 4,95 (1H conjuntamente, 2d, $J = 4,6$ Hz), 5,02 e 5,18 (1H conjuntamente, 2dd, $J = 9,4, 5,9$ e $7,6, 7,6$ Hz), 5,50 (1H, m), 6,74 e 6,76 (1H conjuntamente, 2s), e 9,47 e 9,52 (1H conjuntamente, 2d, $J = 8,4$ Hz), permuta). [Espectro de massa: $\text{ião} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (490)1].

EXEMPLO 28

(6R,7R)-7-[2-(Furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-
-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de
sódio

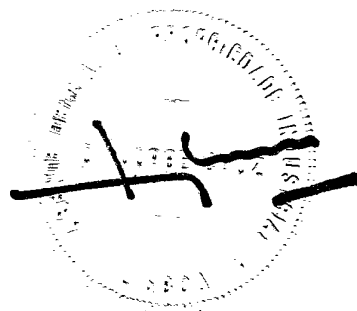
(a) (6R,7R)-7-[2-(2-Furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-
-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de
4-metoxibenzilo

Ácido 2-(Furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (90 mg) em dimetilformamida (4 mL) foi tratado com N-N-diisopropiletil-amina (0,1 mL), arrefecido até -35 °C e tratado com cloreto de metanossulfonilo (0,044 mL) e a mistura de reacção foi agitada durante 30 min a -35 °C.

Uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (195 mg) em dimetilformamida seca (3 mL) foi adicionada seguida por piridina (0,044 mL) e a mistura de reacção foi agitada durante mais 1 h a uma temperatura de banho de gelo. A solução foi diluída com acetato de etilo em excesso e a solução orgânica foi em seguida sucessivamente lavada com ácido cítrico aquoso a 5 %, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e finalmente com água salgada. Após secagem sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado. O resíduo foi sujeito a cromatografia sobre sílica gel utilizando acetato de etilo / hexano (1:1) como eluente para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (190 mg; 73 %); $\nu_{\text{máx}}$ 3400, 1785, 1725 e 1690 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (542)1.

(b) (6R,7R)-7-[2-(2-Furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-
-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Tricloreto de alumínio (130 mg) foi adicionado a uma solução de anisole (6 mL) e diclorometano (4 mL) a -25 °C e a mistura de reacção foi agitada durante 15 min a -25 °C. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida até -40 °C, uma solução do produto do Exemplo 28(a) (180 mg) em diclorometano (4 mL) foi adicionado em seguida numa porção e a mistura de reacção foi agitada durante 20 min a -40 °C. O banho de arrefecimento foi removido, foi adicionado citrato de trissódio (10 mL de uma solução aquosa 0,5 M) e a mistura de reacção foi vigorosamente agitada durante 20 min. A camada aquosa foi separada, lavada duas vezes com diclorometano e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado em HP20SS eluindo com misturas água-acetona. As fracções que continham o produto (análise por t.l.c., h.p.l.c.) foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco (95 mg; 66 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1770, 1685 e 1600 cm^{-1} ; δ_{H} (D_2O) 1,65-1,85 (1H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 3,33 e 3,53 (2H, ABq, $J = 18 \text{ Hz}$), 3,75-4,0 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,71 (1H, dd, $J = 8,3, 6,9 \text{ Hz}$), 5,2 (1H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 5,73 (H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 6,58 (1H, dd), 6,86 (1H, d) e 7,64 (1H, d).



EXEMPLO 29

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-
-em-4-carboxilato de sódio

(a) (S)-2-Bromoacetil-5,5-dimetiltetra-hidrofurano

Uma solução de ácido (S)-5,5-dimetilfuran-2-carboxílico (800 mg; 5,56 mmol) (I. Kitagawa, T. Nishino, M. Kobayashi, T. Matsuno, H. Akutsu e Y. Kyagaku, Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 1942) em diclorometano (25 mL) foi tratada com cloreto de oxalilo (2,4 mL; 27,51 mmol) e dimetilformamida (3 gotas). A mistura de reação foi agitada durante 1 h, evaporada in vacuo, foi adicionado diclorometano e re-evaporada. O cloreto de ácido resultante foi dissolvido em diclorometano (25 mL) e arrefecida num banho de gelo. Foi em seguida passado pela solução diazometano como se descreveu no Exemplo 14(a). Quando a adição se completou, foi adicionado brometo de hidrogênio aquoso (2,6 mL) e a mistura de reação foi agitada durante mais 10 min. A solução foi lavada com água (2x), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para se produzir o composto mencionado em título na forma de um óleo laranja (812 mg; 66 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1767 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 Hz) 1,28 (3H, s), 1,32 (3H, m), 1,78-2,68 (4H, m), 4,27 (2H, s) e 4,56 (1H, dd, J = 8,2, 6,8 Hz).

(b) (RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol]-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (3,3 g;

8,0 mmol) em acetona a 50 % / diclorometano (32 mL) foi aberto com ácido 4-toluenossulfônico (2,74 g; 14,4 mmol) em água (6 mL). Este produto reagiu com o brometo cru do Exemplo 29(a) (808 mg; 3,66 mmol) em acetona (40 mL) com carbonato de potássio (550 mg; 3,99 mmol) como se descreveu no exemplo 6(b). Após manipulação, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 90 % em hexano para dar o composto mencionado em título (1,25 g; 60 %) na forma de um óleo amarelo; $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1780, 1746, 1683, 1613 e 1515 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (593)1].

(c) 2-[(3R,4R)-4-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonil-metiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

O álcool do Exemplo 29(b) (1,25 g; 2,19 mmol) foi tratado com cloreto de tionilo (240 μL ; 3,29 mmol) e 2,6-lutidina (383 μL ; 3,29 mmol), seguido por tri-n-butilfosfina (1,20 mL; 4,82 mmol) como se descreveu no exemplo 6(c). O produto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 100 % em hexano para dar o composto mencionado em título (617 mg; 37 %) na forma de uma espuma amarela; $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1763, 1680, 1608 e 1515 cm^{-1} ; [Espectro de massa: M^+ (754)1].

(d) (6R,7R)-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de fosforano (do Exemplo 29(c) (610 mg; 0,81 mmol) e ácido benzóico (10 mg) em tolueno (20 mL) foi aquecida em refluxo durante 16 h. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por

cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 5 e 10 % em diclorometano para dar o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (240 mg; 55 %); (encontrado: M^+ , 536,1978; $C_{29}H_{32}N_2O_6S$ requer M^+ , 536,1981); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3415, 1784, 1732, 1684 e 1515 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$, 250 MHz) 1,21 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,62-1,81 (3H, m), 2,28 (1H, m), 3,30 e 3,56 (2H, ABq, $J = 18,8\text{ Hz}$), 3,60 e 3,69 (2H, ABq, $J = 16,3\text{ Hz}$), 3,82 (3H, s), 4,88 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,00 (1H, dd, $J = 8,6, 6,1\text{ Hz}$), 5,11 e 5,21 (2H, ABq, $J = 11,8\text{ Hz}$), 5,80 (1H, dd, $J = 9,1, 4,8\text{ Hz}$), 5,96 (1H, br d, $J = 9,1\text{ Hz}$, permuta), 6,88 (2H, d, $J = 8,7\text{ Hz}$) e 7,24-7,40 (7H, m).

(e) (6R,7R)-7-Amino-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Pentacloreto de fósforo (48 g; 0,23 mmol) em diclorometano (1,2 mL) foi adicionado a (6R,7R)-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (93 mg; 0,15 mmol) e N-metilmorfolina (34 μL ; 0,31 mmol) em diclorometano (3 mL) a $-25\text{ }^\circ\text{C}$. A mistura de reação foi agitada durante 45 min a $-10\pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ e, em seguida, foi adicionado metanol (0,5 mL), e a mistura foi agitada durante mais 45 min à temperatura ambiente. Foi em seguida adicionada água (1 mL) e a mistura de reação foi vigorosamente agitada durante mais 1 hora. Após evaporação do diclorometano in vacuo, o pH do resíduo aquoso foi ajustado até $\text{pH} = 7$ pela adição de hidróxido de amônio na presença de acetato de etilo. A mistura de reação foi extraída duas vezes com acetato de etilo, seca e concentrada in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 70 % em hexano para se produzir o composto mencionado em título (25 mg; 39 %); (encontrado: M^+ , 418,1566; $C_{21}H_{26}N_2O_5S$ requer M , 418,1562); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 2970, 1777, 1721, 1613 e 1516 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$,



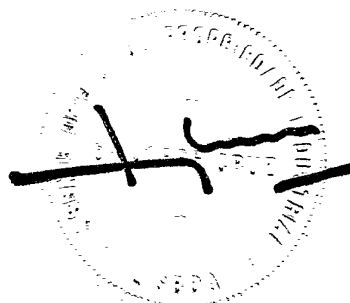
250 MHz) 1,21 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,68-1,81 (3H, m), 2,25 (1H, m), 3,48 e 3,62 (2H, ABq, J = 18,7 Hz), 3,56 (2H, br s, permuta), 3,79 (3H, s), 4,73-5,25 (5H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz) e 7,30 (2H, d, J = 8,6 Hz).

(f) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (13 mg; 0,065 mmol) em dimetilformamida (2 mL) foi tratado com cloreto de metanossulfonilo (5 µL; 0,064 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (11 µL; 0,063 mmol) como se descreveu no Exemplo 7(a). Isto foi em seguida sucessivamente tratado com uma solução da amina do Exemplo 29(e) (25 mg; 0,060 mmol) em dimetilformamida (2 mL) e piridina (5 µL; 0,062 mmol). A seguir à manipulação, o produto foi sujeito a purificação por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 100 % em hexano para se produzir o composto mencionado em título (25 mg; 70 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3389, 1784, 1722, 1690, 1607 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,23 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,61-1,84 (3H, m), 2,31 (1H, m), 3,40 e 3,63 (2H, ABq, J = 18,7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,20 (3H, s), 4,99 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,05 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 5,13 e 5,23 (2H, ABq, J = 18,8 Hz), 5,90 (1H, dd, J = 8,9, 4,8 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,23 (1H, s), 7,24 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,50 (2H, br s, permuta) e 7,68 (2H, br d, J = 8,9 Hz, permuta). [Espectro de massa: íão + (amônia) MH^+ (602)].

(g) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Uma solução do éster do exemplo 29(f) (23 mg;



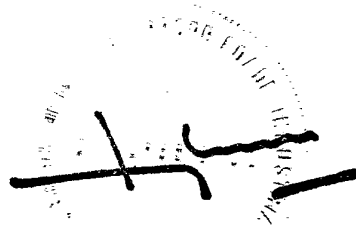
0,038 mmol) em diclorometano (2 mL) foi adicionada a uma solução de cloreto de alumínio (15 mg; 0,112 mmol) em anisole (0,6 mL) e diclorometano (0,3 mL) como se descreveu no Exemplo 7(b). Após a extinção da reação com citrato de trissódio (0,5 M; 1,3 mL) e subsequente manipulação, o produto foi purificado por cromatografia em HP20SS eluindo com água e, em seguida, tetra-hidrofurano a 1, 2, 4 e 6 % em água. As frações que continham o produto (análise por h.p.l.c.) foram combinadas e secas por congelamento para dar o composto mencionado em título (13 mg; 68 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1664, 1605 e 1529 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO, 250 MHz) 1,13 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,59-1,73 (3H, m), 2,04 (1H, m), 3,22 e 3,37 (2H, ABq, $J = 17,5$ Hz), 3,83 (3H, s), 4,93 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,00 (1H, dd, $J = 7,9$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 8,0$, 4,5 Hz), 6,75 (1H, s), 7,23 (2H, s, permuta), e 9,48 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, permuta). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (526)].

EXEMPLO 30

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) Ácido (2RS,5SR)-5-metoxicarboniltetra-hidrofuran-2-carboxílico

Uma mistura de éster monometílico do ácido furan-2,5-dicarboxílico (1,95 g) e ródio a 5 % sobre carbono (400 mg) em acetato de etilo (50 mL) foi hidrogenada até cessar a captação de hidrogênio. O catalisador foi separado por filtração e lavado com acetato de etilo. Os filtrados combinados foram evaporados para se obter (2,00 g) do composto mencionado em título; $\nu_{\text{máx}}$



-130-

(filme) 3170, 1765 e 1720 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,95-2,65 (4H, m), 3,85 (3H, s) e 4,55-4,8 (2H, m).

(b) (2RS,5SR)-5-(2-Cloroacetil)tetra-hidro-2-furcoato de metilo

Cloreto de oxalilo (1,55 mL) foi adicionado a ma solução agitada de ácido (2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidro-furan-2-carboxílico (2,00 g) em diclorometano (30 mL); foi adicionado (1 gota) e a mistura de reacção foi agitada durante 1 h e em seguida aquecida até refluxar durante 10 min. A mistura foi arrefecida e o solvente foi removido num evaporador rotativo. Foi em seguida evaporado o clorofórmio do resíduo por duas vezes. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e a solução foi arrefecida num banho de gelo. Foi em seguida passado pela solução diazometano em excesso. A mistura foi agitada durante 15 min a 0 °C e, em seguida, foi passado pela solução gás de cloreto de hidrogénio. A solução foi lavada com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto menciona-do em título (2,02 g) foi isolado por cromatografia em coluna utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 4:1 indo até 1:1); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1740 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,9-2,5 (4H, m), 3,71 (3H, s), 4,45-4,8 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 18 Hz) e 4,89 (1H, d, J = 18 Hz).

(c) (3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-Metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol]-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona

Carbonato de potássio (2,0 g) foi adicionado a uma mistura agitada de (3R,4R)-4-mercapto-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona (2,31 g) e (2RS,5SR)-5-(2-cloroacetil)tetra-hidrofuroato de metilo (2,029 g) em dimetilformamida (30 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 1,5 h à temperatura ambiente e, em seguida, repartida entre acetato de etilo e água. A fase aquosa

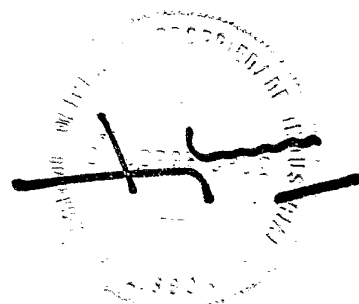
foi separada e extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, em seguida água salgada, e a mistura foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (2,208 g) foi isolado por cromatografia do resíduo em coluna (gel de sílica, acetato de etilo como eluente); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3410, 3335, 1777, 1736 e 1678 cm^{-1} ;

(d) (RS)-2-Hidroxi-2-[4-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidro-furan-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-illacetato de 4-metoxibenzilo]

Uma solução de hidrato de glioxilato de 4-metoxibenzilo (1,50 g) em diclorometano (30 mL) foi aquecida em refluxo durante 1 h utilizando um aparelho de Dean and Stark para arrastamentos pesados. A mistura de reacção foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e depois uma solução de (3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona (2,208 g) em dicloroetano (20 mL) foi adicionada seguida por trietilamina (0,1 mL). A mistura de reacção foi agitada durante 1 h à temperatura ambiente e, em seguida, os solventes foram evaporados. O composto mencionado em título foi obtido na forma de uma mistura de isómeros (2,66 g) por cromatografia em coluna do resíduo utilizando eluição gradiente (gel de sílica, hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3412, 1776, 1741 e 1681 cm^{-1} ;

(e) 2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo]

Uma solução de cloreto de tionilo (0,51 mL) em

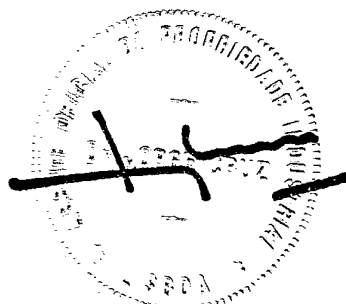


-132-

tetra-hidrofurano (4 mL) foi adicionada a uma solução agitada de (2RS)-2-hidroxi-2-[(2R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol]-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo (2,66 g) e 2,6-lutidina (0,825 mL) em tetra-hidrofurano (21 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente. O sólido foi separado por filtração e lavado com tetra-hidrofurano. Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi dissolvido em tolueno e o solvente foi evaporado. O resíduo foi dissolvido em dioxano (26 mL) sob argon e em seguida foi adicionado tri-n-butilfosfina (2,6 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente e em seguida foi adicionado acetato de etilo e a solução foi sucessivamente lavada com solução de bicarbonato de sódio, água e água salgada. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (1,00 g) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3419, 1753, 1676 e 1612 cm^{-1} .

(f) (6R,7R)-3-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de 2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol]-3-fenoxiacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo (1,00 g) em tolueno (100 mL) foi aquecida até refluxar durante 18 h. O solvente foi evaporado e o composto mencionado em título (497 mg) foi separado por cromatografia em coluna do resíduo utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro); $\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3409, 1785, 1738 e 1684 cm^{-1} .



(g) (6R,7R)-7-Amino-3-(5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il)-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de (6R,7R)-3-[(2RS,5SR)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (497 mg) em diclorometano (7,2 mL) foi arrefecida até -15 até -16 °C e foi adicionada N-metilmorfolina (0,197 mL) seguida por pentacloreto de fósforo em diclorometano (7,0 mL de uma solução que continha 40 mg·mL⁻¹). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à mesma temperatura e, em seguida, foi adicionado metanol (1,8 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente. Água (2,4 mL) foi adicionado em seguida e a mistura foi vigorosamente agitada durante 0,5 h. O diclorometano foi evaporado e a fase aquosa foi agitada com acetato de etilo e o pH foi ajustado para 6,2 com solução diluída de amônia. A fase orgânica foi lavada com água e em seguida com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. Os produtos foram isolados por cromatografia em coluna utilizando uma eluição gradiente (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 1:1 indo até acetato de etilo puro). O primeiro produto eluído foi: (6R,7R)-7-amino-3-[(2S,5R)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (41 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1778 e 1743 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,6-2,4 (4H, m), 2,68 (2H, br s), 3,65 (1H, d, J = 18,7 Hz), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 18,7 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 3,2, 8,9 Hz), 4,79 (1H, d, J = 4,7 Hz), 4,93 (1H, d, J = 4,7 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 4,9, 9,8 Hz), 5,17 (2H, s), 6,89 (2H, d, J = 8,6 Hz) e 7,33 (2H, d, J = 8,5 Hz);

O produto seguinte a ser eluído foi:

(6R,7R)-7-amino-3-[(2S,5S)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (126 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1777 e 1742 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,7-2,35 (4H, m), 2,44 (2H,



-134-

br s), 3,59 (1H, d, J = 17,8 Hz), 3,73 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 3,5, 8,8 Hz), 4,72 (1H, d, J = 4,9 Hz), 4,94 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,15-5,30 (3H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz) e 7,34 (2H, d, J = 8,7 Hz).

(h) (6R,7R)-3-[(2R,5S)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamidolcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução agitada de hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (148 mg) e N-N-diisopropiletilamina (0,107 mL) em dimetilformamida (1 mL) foi arrefecida até -55 a -60 °C e foi adicionado cloreto de metanosulfonilo (0,024 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à mesma temperatura e em seguida foi adicionado uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(2R,5S)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (126 mg) em dimetilformamida (1 mL) seguida por piridina (0,023 mL). A mistura de reação foi em seguida agitada a 0 °C durante 1 h e, em seguida, à temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etilo e solução aquosa de ácido cítrico e a fase orgânica foi lavada com água, em seguida com água salgada, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O composto mencionado em título (100 mg) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo (gel de sílica; hexano : acetato de etilo 3:7 como eluente); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3403, 1786, 1732 e 1681 - cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,66-2,36 (4H, m), 3,58 (1H, d, J = 18,0 Hz), 3,73 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,02 (1H, d, J = 18,0 Hz), 4,08 (3H, s), 4,53 (1H, dd, J = 3,34 e 8,91 Hz), 5,02 (1H, d, J = 4,8 Hz), 5,18 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,24 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,30 (1H, dd, J = 5,74, 9,9 Hz), 5,86 (1H, dd, J = 4,6, 8,6 Hz), 6,72-6,83 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,54 Hz), 7,01 (1H, s) e 7,25-7,4 (17H, m).



(1) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[2S,5S)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Ácido clorídrico (0,12 mL de 1 N) foi adicionado a uma solução agitada de (6R,7R)-3-[2(2R,5S)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamidolcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (100 mg) em ácido fórmico a 98 % (2 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à temperatura ambiente e, em seguida, foi adicionado ácido clorídrico concentrado (0,1 mL) e a mistura de reação foi agitada durante mais 1 h à temperatura ambiente. O sólido foi em seguida separado por filtração e o bolo do filtro foi lavado com ácido fórmico a 90 %. Os filtrados combinados foram evaporados e o tolueno foi evaporado do resíduo por duas vezes. O resíduo foi agitado com água e o pH foi ajustado para 6,2 com solução aquosa de bicarbonato de sódio. A solução foi filtrada e evaporada e o produto foi isolado por cromatografia do resíduo (HP20SS água com proporções crescentes de acetona como eluente). As frações que continham o produto foram combinadas, evaporadas e o resíduo foi dissolvido em água (4 mL) e seco por congelação para dar uma mistura (20,7 mg) do composto mencionado em título; $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1669 e 1603 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD₃)₂SO] 1,54-2,35 (4H, m), 3,23 (1H, d, J = 17,4 Hz), 3,41 (1H, d, J = 17,4 Hz), 3,63 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,54 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,97 (1H, d, J = 4,65 Hz), 5,15 (1H, dd, J = 5,9, 9,2 Hz), 5,55 (1H, dd, J = 4,6, 7,9 Hz), 6,74 (1H, 2s), 7,23 (2H, s) e 9,48 (1H, 2d, J = 8,1 Hz), e o isômero 3-(2R,5S): δ_{H} , (inter alia), 3,66 (s), 3,84 (s), 4,42 (dd, J = 3,5, 9,0 Hz), 5,36 (dd, J = 6,1, 9,7 Hz), 6,76 (s) e 9,53 (d, J = 8,3 Hz).

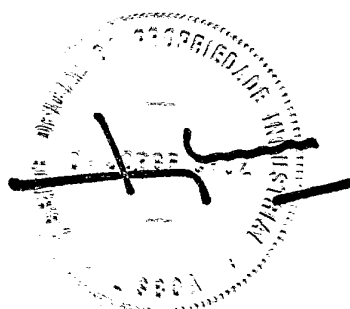


(j) (6R,7R)-3-[(2S,5R)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidolcef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo]

Uma solução agitada de ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (20,1 mg) e N-N-diisopropiletilamina (0,0176 mL) em dimetilformamida (0,3 mL) foi arrefecida até -55 a -60 °C e foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,0081 mL). A mistura de reação foi agitada durante 0,5 h à mesma temperatura e em seguida foi adicionado uma solução de (6R,7R)-7-amino-3-[(2S,5R)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (41 mg) em dimetilformamida (0,3 mL) seguida por piridina (0,0073 mL). A mistura de reação foi em seguida guardada a 0 °C durante 1 h e em seguida à temperatura ambiente durante 0,5 h. A mistura de reação foi repartida entre acetato de etilo e solução aquosa de ácido cítrico e a fase orgânica foi lavada com água e com água salgada. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio e evaporada e o composto mencionado em título (31 mg) foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo (gel de sílica; acetato de etilo como eluente); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3496, 3397, 1784, 1733 e 1684 cm^{-1} ;

(k) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(2S,5R)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio]

Uma solução agitada de anisole (0,75 mL) e diclorometano (0,38 mL) foi arrefecida até -20 °C e foi adicionado cloreto de alumínio (19 mg). A mistura de reação foi agitada durante 15 min à mesma temperatura e em seguida arrefecida até -40 °C e, em seguida, foi adicionada uma solução de (6R,7R)-3-[(2S,5R)-5-metoxycarboniltetra-hidrofuran-2-il]-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidolcef-3-em-4-carboxilato de



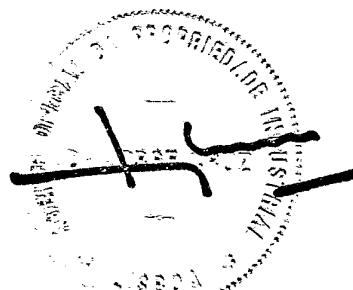
4-metoxibenzilo (31 mg) em diclorometano (2,5 mL) e a mistura de reação foi agitada durante 5 min à mesma temperatura. Em seguida, foi adicionado citrato de trissódio (1,64 mL; 0,5 M) e a mistura de reação foi agitada durante 10 min à temperatura ambiente. A fase aquosa foi separada e lavada duas vezes com diclorometano. A solução foi evaporada e o produto foi isolado por cromatografia em coluna do resíduo (HP20SS, água com proporções crescentes de acetona como eluente). As frações que continham o produto foram combinadas, evaporadas e o resíduo foi dissolvido em água (3 mL) e seco por congelação para dar o composto mencionado em título (12 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1670 e 1604 cm^{-1} ; δ_{H} [(CD_3)₂SO] 1,50-1,63 (1H, m), 1,90-2,26 (3H, m), 3,30-3,47 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,39 (1H, dd, $J = 3,4, 8,7$ Hz), 4,98 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,0 (1H, dd, $J = 5,1, 9,8$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 4,7, 8,2$ Hz), 6,75 (1H, 2s), 7,24 (2H, s) e 9,49 (1H, 2d, $J = 8,1$ Hz).

EXEMPLO 31

(6R,7R)-3-(5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(a) Ácido 5-acetoximetilfuran-2-carboxílico

Uma mistura do ácido 5-hidroximetilfuran-2-carboxílico (5,90 g), diclorometano seco (100 mL), piridina (6,71 mL), 4-dimetilaminopiridina (507 mg) e anidrido acético (4,21 mL) foi agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada com ácido clorídrico 5 M e água salgada (3 vezes), seca sobre sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo foi re-evaporado duas vezes a partir de tolueno seco para dar o ácido mencionado em título na forma de um sólido



(5,00 g); δ_H [$(CD_3)_2CO$] 2,05 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,62 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 4$ Hz) e 8,31 (1H, br s).

(b) Ácido (2RS,5SR)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-carboxílico

Uma solução do ácido 5-acetoximetilfuran-2-carboxílico (5,00 g) em acetato de etilo (250 mL) foi agitada durante 10 min com carvão vegetal descorante (5,0 g). A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o resíduo foi lavado com acetato de etilo (30 mL). Os filtrados combinados foram hidrogenados sobre ródio a 5 % em carbono (2,5 g) até cessar a captação de hidrogénio. A mistura foi filtrada através de Kieselguhr e o resíduo foi lavado com acetato de etilo (30 mL). Os filtrados combinados foram evaporados para darem o ácido mencionado em título na forma de um óleo (3,64 g); ν_{max} (filme) 3700-2800 e 1742 cm^{-1} ; δ_H [$(CD_3)_2SO$] 1,4-2,5 e 2,00 (7H, m+s), 3,9-4,55 (4H, m) e 7,52 (1H, br s). [Espectro de massa: M^+ (188), MH^+ (189)].

(c) (2RS,5SR)-5-Acetoximetil-5-bromoacetiltetra-hidrofurano

Dimetilformamida seca (1 gota) foi adicionada a uma mistura agitada do ácido do Exemplo 31(b) (500 mg) e cloreto de oxalilo (0,35 mL) em diclorometano seco (10 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura de reacção foi evaporada e o resíduo foi re-evaporado a partir de diclorometano seco (2 x 2 mL) para dar o cloreto de ácido na forma de um óleo; ν_{max} (filme) 1815, 1785 e 1744 cm^{-1} ;

O cloreto de ácido foi redissolvido em diclorometano seco (10 mL) e tratado sequencialmente com diazometano (a partir de N-metil-N-nitrosotolueno-4-sulfonamida, 1,65 g) e brometo de hidrogénio aquoso a 48 % (0,5 mL) como no Exemplo 6(a). Após agitação à temperatura de um banho de gelo durante 10 min, a



-139-

mistura foi lavada com água (2 x 3 mL), seca sobre sulfato de magnésio e evaporada até aproximadamente 5 mL para produzir uma solução da bromocetona mencionada em título; $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 1738 cm^{-1} .

(d) (3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-Acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona

Carbonato de potássio anidro (183 mg) foi adicionado a pouco e pouco, ao longo de 1 minuto, a uma mistura agitada e arrefecida num banho de gelo de (3R,4R)-4-mercapto-3-fenilacetamidoazetidin-2-ona (627 mg), dimetilformamida seca (5 mL) e a solução em diclorometano da bromocetona do Exemplo 31(c). Após 15 minutos, o banho de arrefecimento foi removido e a mistura de reação foi agitada durante mais 15 min. A mistura foi diluída com acetato de etilo (30 mL) e foi lavada com ácido cítrico a 5% (5 mL), água salgada (5 mL), hidrogenocarbonato de sódio saturado (5 mL) e água salgada (3 x 5 mL). A camada orgânica seca sobre sulfato de magnésio foi evaporada e o resíduo foi cromatografado em gel de sílica eluindo com misturas acetato de etilo / hexano e acetato de etilo puro para dar as azetidionas mencionada em título na forma de uma goma (495 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3411, 3324 br, 1778, 1734 e 1637 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio}) \text{MNa}^+$ (443)].

(e) (RS)-2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il-2-hidroxiacetato de 4-metoxibenzilo

Uma mistura do produto do exemplo 31(d) (490 mg), mono-hidrato de glioxilato de 4-metoxibenzilo (272 mg), benzeno (15 mL) e dioxano (2 mL) foi aquecida em refluxo durante 1 h com um dispositivo para a remoção azeotrópica da água (aparelho de



-140-

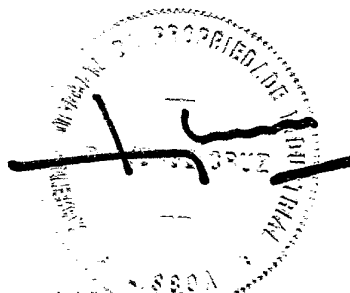
Dean and Stark que contém crivos moleculares 4A). A mistura de reação foi em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com trietilamina (0,016 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura foi evaporada para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma; $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3613-3159, 1778, 1740 e 1676 cm^{-1} ;

(f) (RS)-2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-cloroacetato de 4-metoxibenzilo

O composto do exemplo 31(e) foi dissolvido em tetra-hidrofurano seco (20 mL), arrefecido até -10°C e tratado com 2,6-lutidina (0,20 mL) e cloreto de tionilo (0,13 mL). Após agitação a -10°C durante 10 minutos, a mistura de reação foi diluída com tolueno seco (10 mL), filtrada e o resíduo foi lavado com tolueno seco (10 mL). Os filtrados combinados foram evaporados e o resíduo foi re-evaporado a partir de tolueno (2 x 3 mL) para dar o composto mencionado em título na forma de uma goma; $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1785, 1742 e 1661 cm^{-1} ;

(g) 2-[(3R,4R)-4-[(2RS,5SR)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

Tri-n-butilfosfina (0,64 mL) foi adicionado, gota a gota durante 2 minutos, a uma solução agitada do composto do Exemplo 31(f) em dioxano seco (10 mL) à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, a mistura foi evaporada e o resíduo foi diluído com acetato de etilo e lavado com hidrogenocarbonato de sódio saturado (5 mL) e água salgada (3 x 5 mL). A camada orgânica seca sobre sulfato de magnésio foi evaporada e o resíduo foi cromatografado em gel de



sílica eluindo com misturas acetato de etilo / hexano e acetato de etilo puro para dar o fosforano mencionado em título na forma de uma goma (517 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3419, 1749, 1672 e 1611 cm^{-1} ;

(h) (6R,7R)-3-(5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução de fosforano do Exemplo 31(g) (517 mg) em tolueno seco (100 mL) foi aquecida em refluxo sob argon durante 8 h e evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre sílica gel eluindo com misturas acetato de etilo / hexano para dar duas frações. A fração menos polar continha (6R,7R)-3-[(2S,5R)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo na forma de uma espuma (105 mg); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3410, 1784, 1726 e 1683 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,53-1,83 (3H, m), 2,09 (3H, s), 2,19-2,36 (1H, m), 3,30 e 3,55 (2H, ABq, $J = 18,9 \text{ Hz}$), 3,60 e 3,69 (2H, ABq, $J = 16,2 \text{ Hz}$), 3,81 (3H, s), 4,01-4,21 (3H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 4,96 (1H, dd, $J = 8,3, 6,7 \text{ Hz}$), 5,12 e 5,17 (2H, AA'q, $J = 12,5 \text{ Hz}$), 5,81 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8 \text{ Hz}$), 5,97 (1H, d, $J = 9,2 \text{ Hz}$), 6,85-6,92 (2H, m) e 7,25-7,41 (7H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (581), MNa^+ (603)].

A fração mais polar continha (6R,7R)-3-[(2R,5S)-5-acetoximetiltetra-hidrofuran-2-il)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo na forma de um sólido (191 mg); p.f. 185-187 °C (agulhas ex acetato de etilo / hexano); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3407, 1785, 1731 e 1682 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,53-1,78 (2H, m), 1,90-2,05 (2H, m), 2,08 (3H, s), 3,35 e 3,57 (2H, ABq, $J = 18,0 \text{ Hz}$), 3,61 e 3,69 (2H, ABq, $J = 16,2 \text{ Hz}$), 3,80 (3H, s), 4,01-4,19 (3H, m), 4,91 (1H, d, $J = 4,8 \text{ Hz}$), 5,12-5,27 (3H, m), 5,74 (1H, dd, $J = 4,8, 9,0 \text{ Hz}$), 6,04 (1H, d, $J = 9,0 \text{ Hz}$), 6,85-6,91 (2H, m) e 7,25-7,41 (7H, m). [Espectro de massa: ião +



-142-

(álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (581), MNa^+ (603)1.

EXEMPLO 32

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamido]-3-[3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-car-
boxilato de sódio

(a) Ácido (2RS,3SR)-3-metil-2-tetra-hidrofurônico

Ácido 3-metil-2-furônico (5 g) em acetato de etilo (100 mL) e catalisador de ródio a 5 % em carvão vegetal (0,5 g) foi hidrogenado numa atmosfera e temperatura ambiente durante 6-7 horas. O catalisador foi separado por filtração e substituído por uma outra quantidade (1 g) de catalisador. A mistura de reacção foi hidrogenada durante mais 7 horas. Este processo foi repetido até não ser absorvido mais hidrogénio. Após filtração através de Kieselguhr e remoção do solvente sob pressão reduzida, foi obtido o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (5,096 g; quant.); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3674, 3377(br), 1770 e 1722 cm^{-1} ; δ_{H} (CHCl_3) 1,08 (3H, d, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,72 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,68 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,18 (1H, m), 4,47 (1H, d, $J = 7,5 \text{ Hz}$) e 9,42 (1H, v. br s, permuta). [Espectro de massa: ião + (amônia) MNH_4^+ (148)].

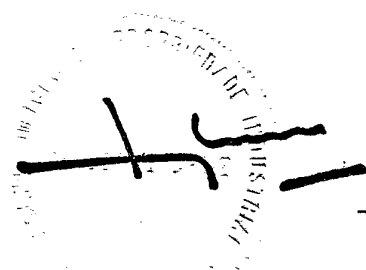
(b) (2RS,3SR)-2-Bromoacetil-3-metiltetra-hidrofurano

Ácido (2RS,3SR)-3-metil-2-tetra-hidrofurônico (1,3 g) foi convertido para o cloreto de ácido com cloreto de oxalilo (2,54 g; 1,75 mL) em diclorometano (20 mL) como se descreveu no Exemplo 1(a). Fez-se passar diazometano através de uma solução do cloreto de ácido em diclorometano (20 mL), arrefecido em gelo/água até a análise por i.v. não mostrar material de partida. Ácido bromídrico (2 mL; solução aquosa a 49 % p/v) foi adicionado gota a gota e a mistura de reacção foi agitada durante 10 min

vigorosamente. A análise por t.l.c. mostrou a conversão completa para o composto mencionado em título. A solução foi lavada com água, água salgada e foi seca. O solvente foi evaporado e o resíduo foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 5 e em seguida 10 % / hexano para dar o produto na forma de um óleo quase incolor (1,621 g; 79 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 1732 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0,96 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,70 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,70 (1H, m), 3,93 (1H, m), 4,12 e 4,25 (2H, ABq, J = 14,7 Hz) e 4,49 (1H, d, J = 7,3 Hz). [Espectro de massa: íão + (amônia) MNH_4^+ (224)].

(c) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiolazetidín-2-on-1-illacetato de 4-metoxibenzilo]

(2RS)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabí-ciclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-illacetato de metoxibenzilo (12,66 g) foi hidrolisado em diclorometano a 50 % em acetona (80 mL) com hidrato do ácido tolueno-4-sulfônico (10,22 g) em água (25 mL) como se descreveu no Exemplo 6(b). O tiol cru assim preparado (12,942 g), em acetona (50 mL) foi tratado com (2RS,3SR)-2-bromoacetil-3-metiltetra-hidrofurano (6,57 g) em acetona (20 mL) durante 10 min à temperatura ambiente. Em seguida, foi adicionado carbonato de potássio (2,08 g) e a agitação prosseguiu durante 30 min. A solução foi diluída com acetato de etilo (200 mL), lavada com água (2x), água salgada e em seguida seca. A remoção do solvente deu uma goma amarela. A cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 60, 70, 80 e em seguida 100 % em hexano deu o compos-to mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (10,406 g; 62 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3405(br), 1780, 1744, 1683 e 1613 cm^{-1} .

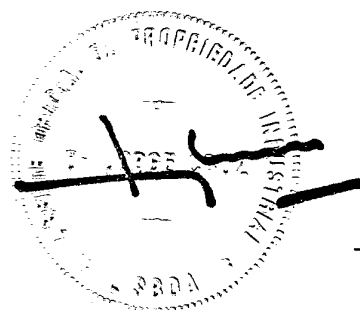


(d) 2-[(3R,4R)-3-Fenilacetamido-4-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofurano-2-ilcarbonilmetiltiolazetidino-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

(2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofurano-2-ilcarbonilmetiltiolazetidino-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo (10,406 g) foi convertido para o seu cloreto com cloreto de tionilo (3,34 g; 2,02 mL) e 2,6-lutidina (3,00 g; 3,25 mL) em tetra-hidrofurano (100 mL) como se descreveu no Exemplo 6(c). O cloreto cru em dioxano (80 mL) foi em seguida convertido para o produto com tri-n-butilfosfina (6,98 mL) também descrito no Exemplo 6(c). A cromatografia flash sobre gel de sílica produziu o composto mencionado em título na forma de uma espuma (6,525 g; 47 %). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (763)].

(e) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofurano-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

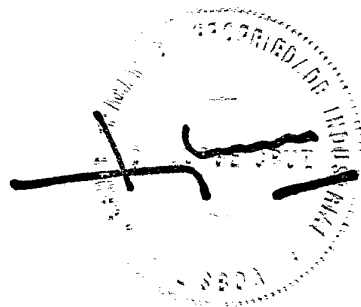
O fosforano do Exemplo 32(d) (6,525 g) em xileno (120 mL) foi aquecido em refluxo durante 6-7 h até a análise por t.l.c. (acetato de etilo) não mostrar nenhum material de partida. A concentração e cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 30 e em seguida 40 % em hexano deu a mistura diastereoisomérica do produto na forma de uma espuma castanha (1,293 g; 28 %). O espectro de r. m. n. de ^1H mostrou quantidades substanciais das cefems isoméricas Delta-2. A mistura crua em metanol (15 mL) e diclorometano (5 mL) foi tratada à temperatura ambiente com uma solução de metaperiodato de sódio (0,636 g) em água (5 mL) durante a noite e em seguida foi aquecida até cerca de 60 °C durante 1 h. O precipitado foi separado por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi repartido entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi



-146-

em seguida seca e concentrada. A goma residual foi purificada por cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70 % em hexano e em seguida acetato de etilo puro. O derivado sulfóxido da cefem foi obtido na forma de uma espuma amarela (0,484 g; 35 %). Esta espuma foi dissolvida em dimetilformamida (5 mL) e arrefecida sob árgon até -30 °C. Tricloreto de fósforo (0,239 g; 0,152 mL) foi adicionado e a solução foi agitada durante cerca de 1 h. A solução foi em seguida diluída com acetato de etilo e lavada com água (3x) e em seguida com água salgada. Após secagem e remoção do solvente foi obtido o composto mencionado em título cru na forma de uma espuma castanha (0,441 g; 97 %); uma amostra do produto cru foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 40, 50 % em hexano e produziu o isômero menos polar na forma de uma espuma amarela pálida; $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3415, 1783, 1722, 1688 e 1613 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3) 0,76 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,55 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,26 e 3,55 (2H, ABq, $J = 18,6$ Hz), 3,60-3,77 (3H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 5,16 (2H, s), 5,80 (1H, dd, $J = 4,8, 9,0$ Hz), 6,04 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 6,99 (2H, m) e 7,24-7,41 (7H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (545)1].

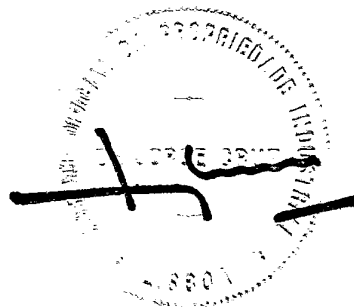
O segundo isômero, mais polar, foi em seguida eluído e isolado na forma de um sólido amarelo pálido; $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3414, 1782, 1726, 1688 e 1613 cm^{-1} . δ_{H} (CDCl_3) 0,79 (3H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,53 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,40 (1H, m), 3,24 e 3,49 (2H, ABq, $J = 18,1$ Hz), 3,57-3,75 (3H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (1H, m), 4,93 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 5,16 (2H, s), 5,26 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 5,71 (1H, dd, $J = 4,7, 9,0$ Hz), 6,08 (1H, d, $J = 9,0 - 8,7$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,7$ Hz) e 7,26-7,40 (7H, m). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (545)1].



(f) (6R,7R)-7-Amino-3-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(6R,7R)-7-Fenilacetamido-3-[(2RS,3SR)-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo (0,692 g) em diclorometano seco (5 mL) sob árgon foi arrefecida até -20 °C. Esta solução foi em seguida tratada com 4-metilmorfolina (0,268 mL; 0,291 mL) seguida por uma solução de pentacloreto de fósforo em diclorometano (0,415 g em 10,37 mL) de uma maneira rápida gota a gota. A mistura de reação foi aquecida até -5 °C e mantida a esta temperatura durante 0,5 h; em seguida, foi adicionado metanol (5 mL) numa porção e deixou-se aquecer a solução até à temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada durante 0,5 h. Água (5 mL) foi adicionado em seguida e a solução foi vigorosamente agitada durante mais 0,75 h. O diclorometano foi evaporado a pressão reduzida e substituído com acetato de etilo. O pH foi ajustado para 7,5 com amônia aquosa 880. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e em seguida com água salgada e secas. A remoção do solvente e uma cromatografia em coluna sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 60 e em seguida 70 % em hexano produziu o isômero (2S,3R) do composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela (0,197 g; 37 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 1777, 1720 e 1613 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 0,89 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,56 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,73 (1H, m), 3,37 e 3,57 (2H, ABq, J = 18,0 Hz), 3,73 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,93 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,17 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,6 Hz) e 7,33 (2H, d, J = 8,6 Hz). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (405) MNa^+ (427)].

O segundo composto a ser eluído foi o isômero (2R,3S) do composto mencionado em título na forma de uma goma castanha



-146-

(0,193 g; 36 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1775, 1727 e 1613 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0,84 (3H, d, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 1,54 (1H, m), 2,06 (1H, m), 2,45 (1H, m), 3,33 e 3,64 (2H, ABq, $J = 17,5 \text{ Hz}$), 3,71 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,92 (1H, m), 4,78 (1H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 4,98 (1H, d, $J = 4,5 \text{ Hz}$), 5,18 (2H, s), 5,29 (1H, d, $J = 8,1 \text{ Hz}$), 6,88 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$) e 7,33 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$). [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (405) MNa^+ (427)].

Foi também isolada uma mistura dos isômeros (0,083 g; 15 %).



(g) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2S,3R)-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

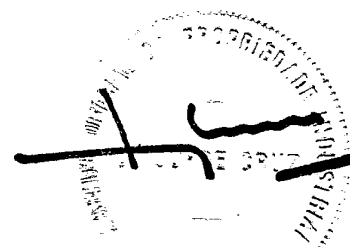
Cloreto de metanossulfonilo (0,04 mL) foi adicionado a ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (0,103 g) e N-N-diisopropiletilamina (0,069 mL) em dimetilformamida (1 mL) sob argon a -50°C . A solução foi mantida entre -30 e -40°C durante 1 hora. A solução do isômero (2S,3R) do Exemplo 34(f) (0,188 g) e piridina (0,038 mL) em dimetilformamida (1 mL) foi adicionado e a solução foi aquecida até à temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A mistura de reação foi diluída com acetato de etilo, e lavada sucessivamente com hidrogenocarbonato de sódio saturado, água, água salgada e seca. Após remoção do solvente sob vácuo, o resíduo foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70, 80 e, em seguida, 90 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido ceroso (0,227 g; 83 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3482, 3389, 1783, 1722, 1688, 1613 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0,89 (3H, d, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1,57 (1H, m), 2,15 (1H, m), 2,76 (1H, m), 3,35 e 3,61 (2H, ABq, $J = 18,6\text{ Hz}$), 3,74 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,10 (3H, s), 4,98 (1H, d, $J = 7,6\text{ Hz}$), 5,04 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 5,19 (2H, s), 5,22 (2H, br s, permuta), 5,94 (1H, dd, $J = 4,8, 8,9\text{ Hz}$, colapsa para d, $J = 4,8\text{ Hz}$ em permuta), 6,91 (2H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$), 6,99 (1H, s), 7,20 (1H, d, $J = 8,9\text{ Hz}$, permuta) e 7,34 (1H, d, $J = 8,6\text{ Hz}$). [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (588), MNa^+ (610)].

(h) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2R,3S)-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

O processo utilizado no Exemplo 32(g) foi repetido para o isômero (2R,3S) do Exemplo 32(h), (0,183 g) com ácido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacético (0,1 g), N-N-diisopropil-letilamina (0,087 mL), cloreto de metanossulfonilo (0,039 mL) e piridina (0,037 mL). Após manipulação e purificação, foi obtido o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (0,185 g; 70 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3484, 3388, 1782, 1731, 1688, 1609 e 1516 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0,84 (2H, d, $J = 7,1 \text{ Hz}$), 1,56 (1H, m), 2,09 (1H, m), 2,46 (1H, m), 3,33 e 3,60 (2H, ABq, $J = 17,8 \text{ Hz}$), 3,73 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,09 (3H, s), 5,07 (1H, d, $J = 4,6 \text{ Hz}$), 5,21 (2H, s), 5,30 (1H, d, $J = 6,9 \text{ Hz}$), 5,02 (2H, br s, permuta), 5,87 (1H, dd, $J = 4,6, 8,7 \text{ Hz}$, colapsa para d, $J = 4,6 \text{ Hz}$ em permuta), 6,90 (2H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$), 6,98 (1H, s) e 7,35 (3H, d, $J = 8,7 \text{ Hz}$ sobreposição com m, permuta). [Espectro de massa: $\text{íão} +$ (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) NH^+ (588), MNa^+ (610)].

(i) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(2S,3R)-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

Uma mistura de diclorometano (3 mL) e anisole (6 mL) sob árgon foi arrefecida até -20°C e foi adicionado cloreto de alumínio (0,15 g). A mistura de reacção foi agitada durante 0,25 h e em seguida arrefecida até -40°C ; em seguida, foi adicionada uma solução do produto cefem preparado no Exemplo 32(g) em diclorometano (6 mL) numa porção. A análise por t.l.c. (acetato de etilo) imediatamente a seguir à adição não mostrou material de partida. Uma solução de citrato de trissódio (12 mL;



solução 0,5 M) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada durante 10 min à temperatura ambiente vigorosamente. A fase aquosa foi separada e lavada duas vezes com diclorometano e concentrada até cerca de 5 mL. A cromatografia em coluna sobre HP20SS eluindo com tetra-hidrofurano a 0, 1, 2 e 4 % em água, seguido por concentração e secagem por congelação das frações relevantes produziu o composto mencionado em título na forma de um sólido branco amorfo (0,134 mg; 73 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1761, 1667, 1597 e 1531 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 0,86 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,56 (1H, m), 3,09 e 3,37 (2H, ABq, $J = 17,1$ - Hz), 3,58 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,41 (1H, m), 4,92 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 4,96 (1H, d, $J = 4,6$ Hz), 5,53 (1H, dd, $J = 4,6, 8,1$ Hz, colapsa para d, $J = 4,6$ Hz em permuta), 6,74 (1H, s), 7,24 (2H, br s, permuta) e 9,57 (1H, d, $J = 8,1$ Hz, permuta). [Espectro de massa: $\text{íão} + (\text{tioglicerol}) \text{MH}^+$ (490), MNa^+ (512)].

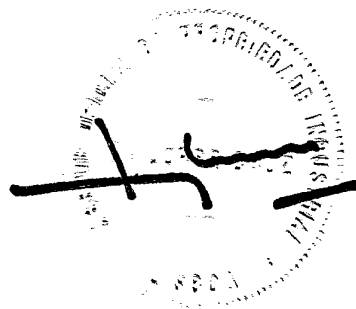
(j) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[2R,3S]-3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

O processo utilizado para o Exemplo 32(i), com diclorometano (2,5 mL), anisole (5 mL), cloreto de alumínio (0,12 g) e o isômero (2R,3S) foi empregue. Após manipulação com citrato de trissódio (10 mL; solução 0,5 M), o produto foi isolado e purificado como se descreveu para dar o composto mencionado em título na forma de um sólido branco amorfo (0,117 g; 79 %); $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1665, 1597, 1532 e 1456 cm^{-1} ; δ_{H} (d_6 -DMSO) 0,86 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,47 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,28 (1H, m), 3,18 e 3,38 (2H, ABq, $J = 16,9$ Hz), 3,58 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,93 (1H, m), 4,99 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 5,44 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 5,55 (1H, dd, $J = 4,5, 8,6$ Hz, colapsa para d, $J = 4,5$ Hz em permuta), 6,76 (1H, s), 7,25 (2H, br s, permuta) e 9,50 (1H, d, $J = 8,6$ Hz,



-152-

permuta). [Espectro de massa: ião + (tioglicerol) $\underline{MH}^+$ (490), $\underline{MNa}^+$ (512)].



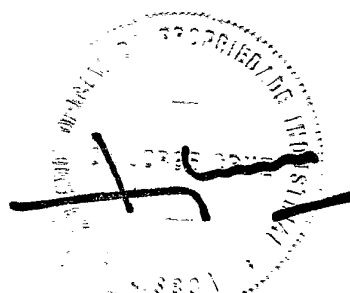
EXEMPLO 33

(6R,7R)-3-[Tetra-hidropiran-4-il]-7-fenilacetamidocef-
-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(a) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-(tetra-hidro-
piran-4-ilcarbonilmetiltio)azetidin-2-on-1-il]acetato de
4-metoxibenzilo

Uma solução de (2RS)-2-hidroxi-2-[(3R,4R)-4-mercapto-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo (preparada a partir de 2RS)-2-hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de metoxibenzilo (8,35 g; 20 mmol) foi dissolvida em acetona (25 mL) e tratada com uma solução de 4-bromoacetiltetra-hidropirano (G. H. Harnest e A. Burger, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1943, **65**, 370) (4,4 g; 20 mmol). Após 20 min, foi adicionado carbonato de potássio (1,38 g; 10 mmol) e a mistura de reação foi agitada durante mais 45 min. Em seguida, foi adicionado um excesso de acetato de etilo e a solução orgânica foi lavada com água, água salgada e em seguida seca sobre sulfato de magnésio anidro. A evaporação do solvente e uma cromatografia flash do resíduo sobre gel de sílica utilizando hexano a 50 % em acetato de etilo até acetato de etilo a 100 % deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma amarela pálida (8,5 g; 76 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3420, 1780, 1750, 1680 e 1615 cm^{-1} . [Espectro de massa: ião + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (579)].

(b) 2-[(3R,4R)-3-fenilacetamido-4-[tetra-hidropiran-4-il]carbo-
nilmetiltiolazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilide-
noacetato de 4-metoxibenzilo

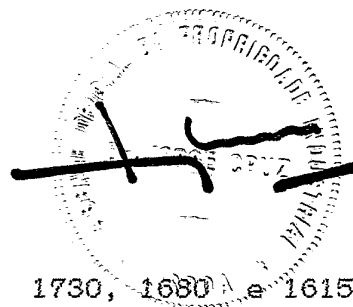


Uma solução de cloreto de tionilo (1 mL; 15 mmol) em tetra-hidrofurano (10 mL) foi adicionado gota a gota ao composto hidroxilado do Exemplo 33(a) (5,56 g; 10 mmol) e 2,6-lutidina (1,75 mL; 15 mmol) em tetra-hidrofurano (30 mL) a -20 °C. Após agitação durante 30 min, a mistura de reação foi filtrada através de uma almofada de celite e o filtrado foi evaporado. Foi adicionado tolueno que foi re-evaporado para produzir (RS)-2-cloro-2--(3R,4R)-3-fenilacetamido-4--(tetra-hidropiran-4-ilcarbonilmetiltiolazetidin-2-on-1-il)acetato de 4-metoxibenzilo na forma de um óleo castanho escuro.

O composto de cloro cru foi dissolvido em dioxano (30 mL) e tratado com tri-n-butilfosfina (5,5 mL; 22 mmol). Após agitação durante 1 h à temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etilo e sucessivamente lavada com solução aquosa diluída de bicarbonato de sódio, água e água salgada. Após a solução ser seca sobre sulfato de magnésio anidro, o solvente foi evaporado. A cromatografia do resíduo sobre sílica utilizando acetato de etilo como eluente deu o composto mencionado em título na forma de uma espuma castanha (6,2 g; 84 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3450, 1760, 1675, 1615 e 1510 cm^{-1} ; [Espectro de massa: $\text{íon} +$ (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MH^+ (741), MNa^+ (763)].

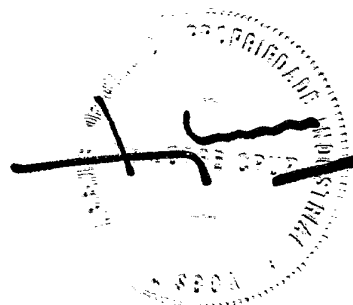
(c) (6R,7R)-7-Fenilacetamido-3--(tetra-hidropiran-4-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

Uma solução do fosforano do Exemplo 33(b) (6 g) e ácido benzóico (20 mg) em xileno (500 mL) foi aquecida em refluxo durante 44 h. A mistura de reação foi arrefecida, concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel com acetato de etilo a 50 % em hexano para dar o composto mencionado em título na forma de uma mistura com Δ^2 -cefem (1:2)



-155-

(1,24 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3420, 1780, 1730, 1680 e 1615 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3), isômero Delta³, 1,20-1,90 (4H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 3,10-3,40 (4H, m), 3,62 e 3,67 (2H, ABq, $J = 16,0 \text{ Hz}$), 3,81 (3H, s), 3,85-4,05 (2H, m), 4,90 (1H, d, $J = 4,7 \text{ Hz}$), 5,13 e 5,24 (2H, ABq, $J = 11,8 \text{ Hz}$), 5,77 (1H, dd, $J = 4,7, 9,1 \text{ Hz}$), 6,00 (1H, d, $J = 9,1 \text{ Hz}$), 6,89 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$) e 7,25-7,45 (7H, m). [Espectro de massa: íão + (amônia) MH^+ (523), MNH_4^+ (540)].



EXEMPLO 34

(6R,7R)-3-[(2R,3R,4S)-3,4-Dimetoxitetra-hidrofuran-2-il]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

(a) 1,4-Anidro-2,3-O,O-dimetil-5,6-O-isopropilideno-D-glucitol

1,4-Anidro-5,6-O-isopropilideno-D-glucitol (S. Soltzberg, R. N. Goepp, Jr., e W. Freudengerg, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 919) (8,74 g; 43 mmol), iodeto de metilo (11 mL; 172 mmol) e óxido de prata (29,9 g; 129 mmol) em dimetilformamida (50 mL) foram agitados durante a noite, filtrados através de celite e evaporados in vacuo. O resíduo foi extraído com éter, filtrado através de celite e evaporado para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (8,26 g; 83 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 1675, 1457, 1381, 1270, 1216, 1108 e 1073 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 1,37 (3H, s), 1,43 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,7-4,35 (6H, m).

(b) 1,4-Anidro-2,3-O,O-dimetil-D-glucitol

O produto do Exemplo 34(a) (8,26 g) em etanol (32 mL) e água (8 mL) foi agitada durante 4 h com Amberlite IR 120 (H^+) (20 g humidade) e, em seguida, filtrado e evaporado até à secura para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo (6,50 g; 95 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3583, 3460, 1462, 1108, 1179 e 1061 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 2,13 (br s, permuta), 3,39 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,65-4,0 (7H, m), 4,09 (1H, dd, $J = 4,63, 9,87$ Hz). [Espectro de massa: ião + (amônia) MH^+ (193), MNH_4^+ (210)].

(c) (2S,3R,4S)-3,4-Dimetoxitetra-hidrofuran-2-ilcarboxaldeído

Metaperiodato de sódio (7,97 g; 37 mmol) em água (50 mL) foi adicionado a uma solução arrefecida em banho de gelo de 1,4-anidro-2,3-O,O-dimetil-D-glucitol (6,50 g; 34 mmol) em metanol (150 mL) e em seguida a mistura de reacção foi agitada durante 0,5 h e, em seguida, foi filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. O resíduo foi extraído cinco vezes com diclorometano e, em seguida, os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e evaporados para darem o aldeído cru na forma de um óleo incolor (5,734 g); $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3445, 1735, 1463, 1194 e 1120 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,94 (1H, d, $J = 3,87$ Hz), 4,02 (1H, d, $J = 9,99$ Hz), 4,14 (1H, d, $J = 4,77$ Hz), 4,20 (1H, dd, $J = 3,90, 10,07$ Hz), 4,39 (1H, dd, $J = 1,77, 4,72$ Hz) e 9,65 (1H, d, $J = 1,80$ Hz). [Espectro de massa: NH_4^+ (amónia) MNH_4^+ (178)1].

(d) Ácido (2S,3R,4S)-3,4-dimetoxitetra-hidrofuran-2-ilcarboxílico

Reagente de Jones (R. G. Curtis, I. Heilbron, E. R. H. Jones e G. F. Woods, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 457) (11 mL) foi adicionado gota a gota ao aldeído (5,73 g) do Exemplo 34(c) em acetona (125 mL) arrefecida num banho de gelo. Após 10 min, a solução laranja foi tratada com propan-2-ol (2 mL), agitada durante mais 10 min e, em seguida, diluída com éter (125 mL), filtrada através de celite e evaporada in vacuo. O resíduo em diclorometano foi seco sobre sulfato de magnésio, concentrado e sujeito a cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 60, 70 e 80 % em hexano para dar o composto mencionado em título (4,68 g; 72 %) na forma de um óleo incolor; $\nu_{\text{máx}}$ (CH_2Cl_2) 3404(br), 1760, 1735, 1462, 1368, 1113, 1094 e 1056 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 3,40 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,94



-158-

(1H, d, J = 3,83 Hz), 4,00 (1H, d, J = 9,90 Hz), 4,07 (1H, d, J = 4,16 Hz) e 4,21 (1H, dd, J = 3,83, 9,85 Hz). [Espectro de massa: íão + (amônia) MNH_4^+ (194)1.

(e) (2S,3R,4S)-2 Bromoacetil-3,4-dimetoxitetra-hidrofurano

Uma solução de ácido (2R,3R,4S)-3,4-dimetoxitetra-hidrofuran-2-ilcarboxílico (3,0 g; 17,0 mmol) em diclorometano (30 mL) foi tratada com cloreto de oxalilo (3,0 mL; 34,4 mmol) e dimetilformamida (3 gotas). A mistura foi agitada durante 1 h, evaporada in vacuo, foi adicionado diclorometano e re-evaporado. O cloreto de ácido resultante foi dissolvido em diclorometano (30 mL) e arrefecido num banho de gelo. Fez-se em seguida passar diazometano pela solução como se descreveu no Exemplo 14(a). Quando a adição se completou, foi adicionado brometo de hidrogênio aquoso a 48 % (3,2 mL) e a mistura de reação foi agitada durante mais 10 min. A solução foi lavada com água (2x), seca sobre sulfato de magnésio e concentrada in vacuo para dar o composto mencionado em título (3,40 g; 79 %); (encontrado: M^+ , 251,9986; $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_4\text{Br}$ requer 251,9997); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1739 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz) 3,37 (3H, s), 3,39 (3H, s) e 3,41-4,70 (7H, série de m).

(f) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(2S,3R,4S)-3,4-dimetoxitetra-hidrofuran-2-ilcarbonilmetiltiol]-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]acetato de 4-metoxibenzilo

(RS)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-benzil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-6-il]acetato de 4-metoxibenzilo (6,0 g; 14,6 mmol) em acetona a 50 % / diclorometano (60 mL) foi aberto com ácido 4-toluenossulfônico (5,0 g; 26,3 mmol) em água (12 mL). Este produto reagiu com o brometo cru do Exemplo 34(e) (3,40 g; 13,4 mmol) em acetona (70 mL) seguido por carbonato de potássio

(1,0 g; 7,2 mmol) como se descreveu no exemplo 6(b). Após manipulação, o resíduo foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 50, 70 e 100 % em hexano para dar o composto mencionado em título (3,40 g; 42 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3400, 1781, 1735, 1682, 1613 e 1516 cm^{-1} ; [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (625)1].

(g) 2-[(3R,4R)-4-[(2S,3R,4S)-3,4-dimetoxitetra-hidrofuran-2-il-carbonilmetiltiol]-3-fenilacetamidoazetidin-2-on-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilidenoacetato de 4-metoxibenzilo

O álcool do exemplo 34(f) (3,35 g; 5,56 mmol) foi tratado com cloreto de tionilo (623 μL ; 8,54 mmol) e 2,6-lutidina (995 μL ; 8,54 mmol), seguido por tri-n-butilfosfina (3,12 mL; 12,52 mmol) como se descreveu no exemplo 6(c). O produto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com metanol a 0 e 10 % em acetato de etilo para dar o composto mencionado em título (2,68 g; 61 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 1761, 1682, 1613 e 1515 cm^{-1} ; [Espectro de massa: íão + (álcool 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) NH^+ (787), MNa^+ (809)1].

(h) (6R,7R)-3-[(2R,3R,4S)-3,4-dimetoxitetra-hidrofuran-2-il]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo

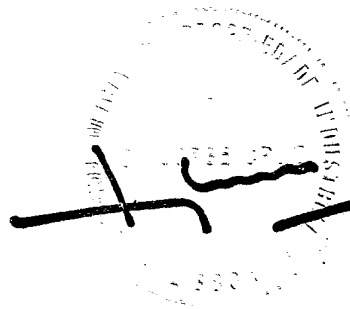
Uma solução do fosforano do Exemplo 34(g) (2,60 g; 3,30 mmol) e ácido benzóico (10 mg) em tolueno (40 mL) foi aquecida em refluxo durante 16 h. Após arrefecimento, o solvente foi evaporado in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel eluindo com acetato de etilo a 10, 30 e 50 % em hexano para dar o composto mencionado em título contaminado com isômero delta-2 (296 mg; 16 %); $\nu_{\text{máx}}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3418, 1783, 1732, 1682, 1612 e 1515 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3 , 250 MHz), isômero

delta-3, 3,25 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,32-4,16 (8H, série de m), 3,80 (3H, s), 4,92 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,98-5,28 (3H, m), 5,77 (1H, dd, $J = 9,2, 4,8$ Hz), 6,00 (1H, br d, $J = 9,2$ Hz, permuta), 6,88 (2H, d, $J = 8,6$ Hz) e 7,22-7,41 (7H, m). [Espectro de massa: M^+ (568)1.

EXEMPLO 35

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato
de 2-etoxicarbonil-Z-but-2-enilo

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoace-
tamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de
sódio (0,35 g) em 1-metil-2-pirrolidinona (4 mL) foi tratado com
uma solução de (Z)-2-bromometilbut-2-enoato de etilo (0,16 g) em
1-metil-2-pirrolidinona (1 mL) foi agitada durante a noite à
temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etilo
e lavada com água (3x), água salgada e, em seguida, seca. Após
remoção do solvente in vacuo, o resíduo foi purificado por
cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com acetato de
etilo a 70, 90 % em hexano e em seguida acetato de etilo. O
composto mencionado em título foi obtido na forma de uma espuma
amarela pálida (0,368 g; 86 %); $\nu_{\text{máx}}$ (CHCl₃) 3480, 3389, 3320,
1781, 1726, 1682, 1606 e 1532 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 1,30 (4H, t, $J =$
7,1 Hz, sobreposição com M), 1,66 (1H, m), 1,97 (3H, d, $J =$
7,3 Hz), 2,35 (1H, m), 3,33 e 3,64 (2H, ABq, $J = 18,7$ Hz), 3,88
(2H, m), 4,08 (1H, m), 4,22 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,93 (1H, m),
5,05 (3H, m), 5,80 (2H, br s, permuta), 5,99 (1H, dd, $J = 4,8,$
9,0 Hz, colapsa para d, $J = 4,8$ Hz em permuta), 6,83 (1H, s),
7,21 (2H, q, $J = 7,3$ Hz) e 7,73 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, permuta).
[Espectro de massa: ião + (tioglicerol) MH^+ (580)1.



Dados Biológicos In Vitro

NIC (µg/mL)

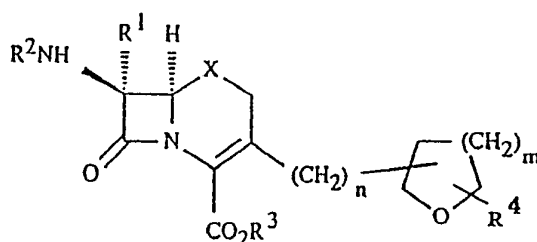
Exemplo Nº	Organismo	
	E. Coli (NCTC 1048)	S. aureus (Oxford)
1	0,50	1,00
3	2,00	1,00
5	0,50	0,25
7	0,50	1,00
9	1,00	0,50
13	1,00	4,00
17	1,00	2,00
18	16,00	1,00
19	4,00	2,00
21	0,25	8,00
22	8,00	0,25
24	0,12	1,00
27	4,00	1,00
28	>32	0,50



-162-

REIVINDICAÇÕES

1a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura (I) ou de um seu sal:



em que

R^1 representa hidrogénio, metoxi ou formamido;

R^2 representa um grupo acilo;

CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anão carboxilato, ou R^3 representa um grupo de protecção de carboxi prontamente removível;

R^4 representa até quatro substituintes escolhidos de entre alquilo, alcenilo, alcinilo, alcoxi, hidroxi, halogéneo, amino, alquilamino, acilamino, dialquilamino, CO_2R , $CONR_2$, SO_2NR_2 (onde R representa hidrogénio ou alquilo C_{1-6}), arilo e heterociclilo, que podem ser iguais ou diferentes e em que o substituinte alquilo R^4 é facultativamente substituído por qualquer outro substituinte R^4 ;

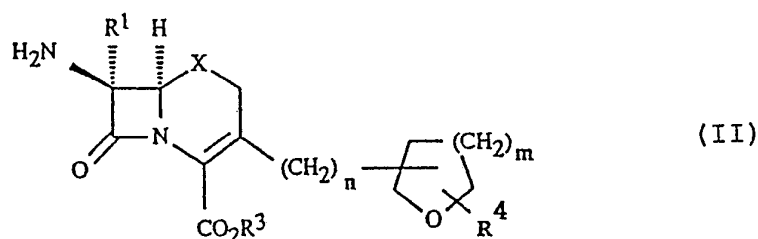
X representa S , SO , SO_2 , O ou CH_2 ;

m é 1 ou 2; e

n é 0;

caracterizado por compreender:

(a) o tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:



em que

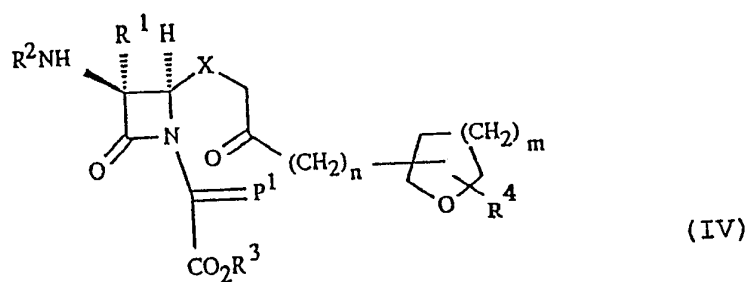
R^1 , CO_2R^3 , R^4 , m, n e X são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I), em que qualquer grupo pode ser protegido e o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite a ocorrência de acilação, com um derivado de acilação em II de um ácido de fórmula de estrutura (III):



em que

R^2 é definido do mesmo modo que anteriormente em relação à fórmula (I) e qualquer grupo reactivo pode ser protegido; ou

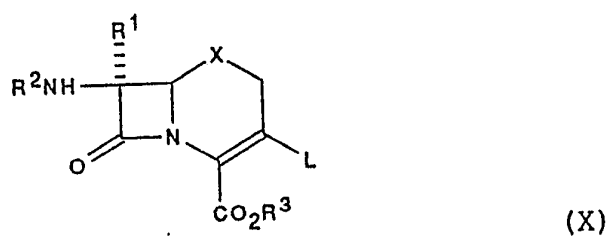
(b) a ciclização de um composto de fórmula de estrutura (IV):



em que

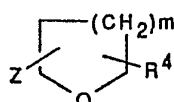
X, R¹, R², R⁴, m, n e CO₂R³ são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I), e P¹ representa um resíduo de fósforo; ou

(c) o tratamento de um composto de fórmula de estrutura (X):



em que

R^1 , R^2 , CO_2R^3 e X são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I), e L representa um grupo separável, com um composto de fórmula de estrutura (XI):



(XI)

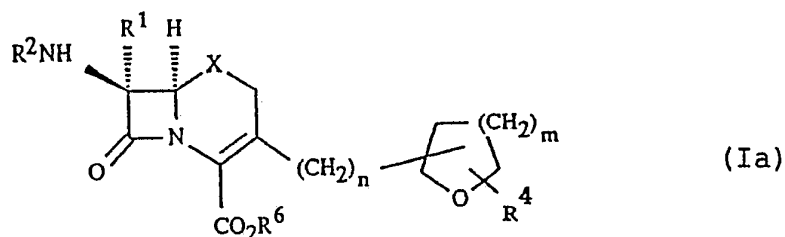
em que

Z representa um grupo organo-cuprato e R^4 e m são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I);

e depois disto, se necessário ou desejado, a realização de um dos seguintes passos:

- i) remoção de quaisquer grupos de protecção;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 para um grupo CO_2R^3 diferente;
- iii) conversão do grupo R^2 para um grupo R_2 diferente;
- iv) conversão do grupo X para um grupo X diferente;
- v) conversão do produto num seu sal.

22. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto que tem a fórmula de estrutura (Ia):

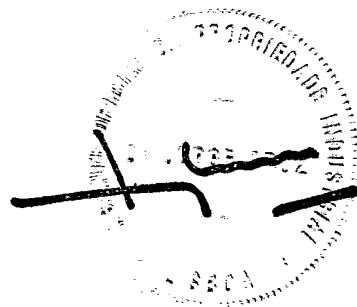


em que

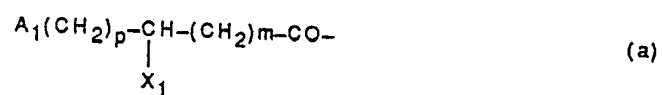
R^1 , R^2 , R^4 , m , n e X são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I) na reivindicação 1, e o grupo CO_2R^6 é CO_2R^3 onde CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anião carboxilato, ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável.

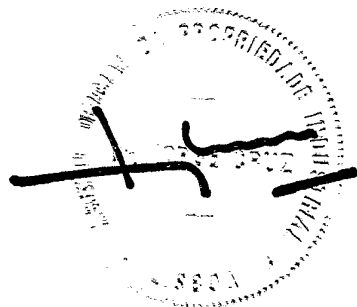
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou com a reivindicação 2, caracterizado por R^1 representar hidrogênio.

4a. - Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por R^2 representar um grupo acilo de fórmulas (a) até (f):



-167-





em que

p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2;

A₁ representa um grupo alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ substituído, cicloalquilo C₃₋₆, ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, aromático ou heteroaromático;

X₁ representa um átomo de hidrogênio ou halogênio, um grupo ácido carboxílico, éster carboxílico, ácido sulfônico, azido, tetrazolilo, hidroxil, aciloxil, amino, ureido, acilamino, heterociclicil-amino, guanidino ou acilureido;

A₂ representa um grupo aromático ou heteroaromático, um grupo alquilo substituído ou um ditietano substituído;

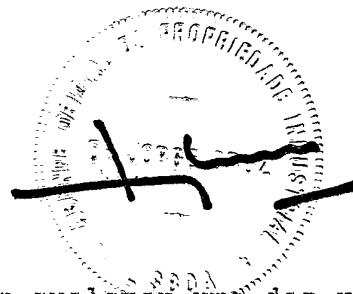
X₂ representa um grupo -CH₂OCH₂-, -CH₂SCH₂- ou alquileno;

X₃ representa um átomo de oxigênio ou de enxofre;

A₃ representa um grupo arilo ou heteroarilo; e

A₄ representa hidrogênio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil(C₃₋₆)-alquilo C₁₋₆, alcoxi(C₁₋₆)-carbonil-alquilo C₁₋₆, alcenilo C₂₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alcinilo C₂₋₆, arilo ou alquilo C₁₋₆ substituído por até três grupos arilo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por A₁ representar fenilo facultativamente substituído, X₁ representar hidrogênio ou amino, A₂ representar fenilo facultativamente substituído, X₃ representar oxigênio, A₃ representar aminotiazolilo, aminotiadiazolilo ou furilo, e A₄ representar hidrogênio, alquilo C₁₋₆ ou carboxialquilo C₁₋₆.



6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 5, caracterizado por CO_2R^3 representar um grupo carboxi ou um anião carboxilato, ou R^3 representa t-butilo, 4-metoxibenzilo, difenilmetilo, acetoximetilo, acetoxietilo, pivaloilo oximetilo, propan-2-ilo xicarbonilo xietilo ou 2-etoxicarbonil-but-2-enilo.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 6, caracterizado por o grupo éter cíclico ligado à posição 3 do núcleo cefalosporina ser não substituído ou substituído por até três substituintes escolhidos de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxicarbonilalo C_{1-6} , alcanoilo xi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ou alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} .

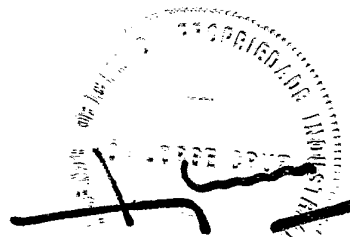
8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 7, caracterizado por m ser 1.

9a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 7, caracterizado por o grupo éter cíclico ser um grupo tetra-hidrofuran-2-ilo ou tetra-hidropiran-2-ilo.

10a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar:

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloilo oximetilo;



(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidropiran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxiiminoacetamido]-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico;

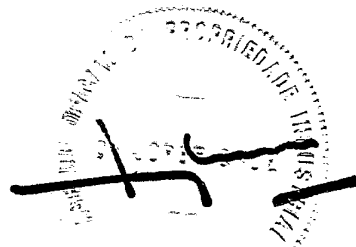
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(R)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

(6R,7R)-7-fenilacetamido-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo;



-171-

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-pent-2-enamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

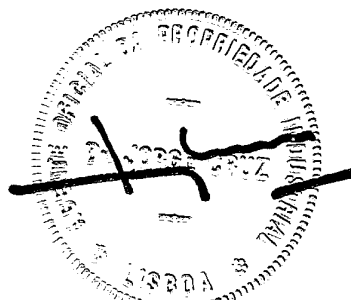
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiadiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-acetoxietilo;

sal de dissódio do ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetamidol-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxílico;

(6R,7R)-7-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil)acetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(1S,6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de sódio; ou



-172-

7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(tetra-hidrofuran-2-il)-1-carba-1-detiacef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato-1,1-dióxido de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de (RS)-1-propan-2-il)oxicarboniloxietilo;

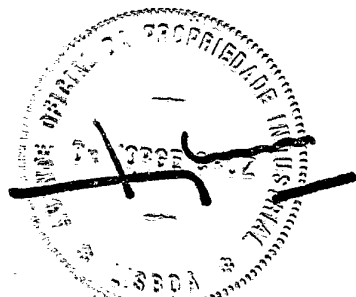
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(5R,2SR)-5-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(furan-2-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-[(S)-5,5-dimetiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(5-metoxicarboniltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de sódio;

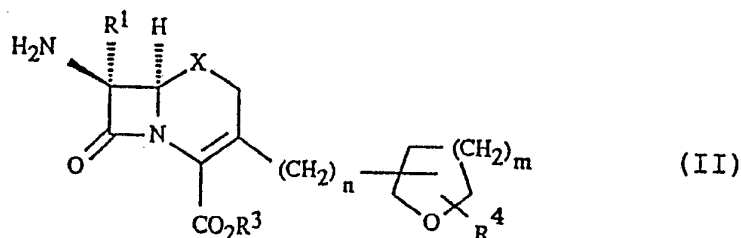
(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamidol-3-(3-metiltetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio; ou



-173-

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metóxiiminoacetamido]-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de 2-etoxicarbonil-(Z)-but-2-enilo.

11a. - Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:



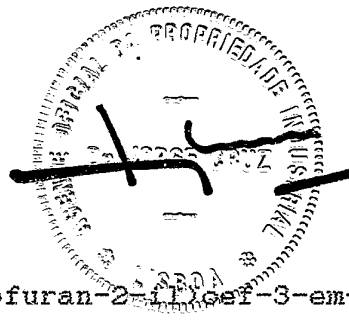
em que

R^1 , CO_2R^3 , R^4 , X, m, e n são definidos do mesmo que anteriormente em relação à fórmula (I) na reivindicação 1, caracterizado por compreender a remoção de um grupo R^2 de um composto de fórmula de estrutura (I) definido do mesmo que na reivindicação 1.

12a. - Processo de acordo com a reivindicação 11 caracterizado por se preparar:

(6R,7R)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de butilo;

(6R,7R)-7-amino-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo;



-174-

(6R,7R)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo;

(6R,7R)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo;

(6R,7R)-7-amino-3-[(RS)-tetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo;

(6R,7R)-7-amino-3-[(S)-tetra-hidrofuran-2-il]cef-3-em-4-carboxilato de acetoximetilo;

(6R,7R)-7-amino-3-(5-metoximetiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo;

(6RS,7SR)-7-amino-3-(tetra-hidrofuran-2-il)-1-carba-1-detia-cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo; ou

(6R,7R)-7-amino-3-(5-metiltetra-hidrofuran-2-il)cef-3-em-4-carboxilato de 4-metoxibenzilo.

13a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto de fórmula (Ia), definido do mesmo modo que na reivindicação 2, ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

14a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por compreender também um inibidor de β -lactamase.



-175-

152. - Método para o tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais, caracterizado por se administrar um composto de fórmula de estrutura (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, definido como na reivindicação 2, numa dosagem unitária que compreende uma gama entre 50 mg e 500 mg de ingrediente activo.

Lisboa, 23 de Julho de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA