



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91716 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D501/20 A	C07D501/18 B
C07D501/56 B	C07D463/00 B
C07D505/00 B	A61K031/545 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

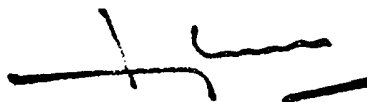
(22) <i>Data de depósito:</i>	1989.09.14	(73) <i>Titular(es):</i> BEECHAM GROUP, LTD. BEECHAM HOUSE G. W. ROAD BRENTFORD MIDDLESEX TW8 9BD	GB
(30) <i>Prioridade:</i>	1988.09.16 GB 8821797		
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1990.03.30	(72) <i>Inventor(es):</i> GEORGE BURTON JOHN HARGREAVES BATESON STEPHEN CRISTOPHER MARTIN FELL	GB GB GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	11/94 1994.11.24	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA	PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS BETA-LACTÂMICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

91.7 16



BEECHAM GROUP p.l.c.

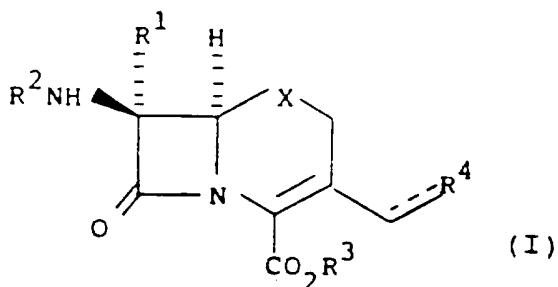
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

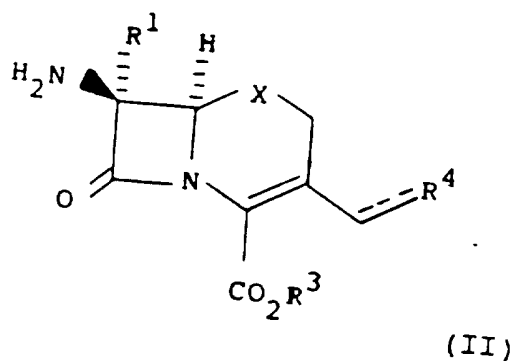
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de antibióticos β -lactâmicos com a fórmula (Ia) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável:



em que R^1 é hidrogénio, metoxi ou formamido; R^2 é um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina antibacterianamente activa; CO_2R^3 é um grupo carboxi ou um anão carboxilato, ou R^3 é um grupo protector rapidamente removível; R^4 é um anel butenolida ou butanolida, substituído facultativamente por um ou dois grupos alquilo, dialquilamino, alcoxi, hidroxí, halogénio ou arilo, os

quais podem ser iguais ou diferentes, ou, em que dois átomos de carbono adjacentes que se encontram disponíveis para substituição definem a ligação comum de um sistema biciclico condensado aromático; X é S, SO, SO₂, O ou CH₂; e a linha tracejada adjacente a R⁴ representa um dupla ligação facultativa.

O processo de preparação consiste, por exemplo, em se tratar um composto com a fórmula (II) ou um seu sal:



em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos, e em que o grupo amino é substituído facultativamente com um grupo que permite que a acilação tenha lugar; com um derivado por N-acilação de um ácido com a fórmula (III):

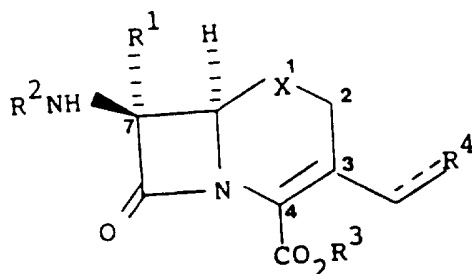


em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos..

Este invento relaciona-se com novos compostos contendo β -lactamas, com a sua preparação e a sua utilização, e em particular com uma nova classe de cefalosporinas. Estes compostos possuem propriedades antibacterianas, sendo por isso usados no tratamento de infecções bacterianas em seres humanos e animais causadas por uma ampla gama de organismos.

Descobrimos actualmente uma classe particular de cefalosporinas que possui uma elevada actividade antibacteriana, em particular contra organismos Gram-positivos, e apresenta também uma boa absorção parentérica e oral.

O presente invento proporciona um composto com a fórmula (I) ou um seu sal:



(I)

em que

R^1 é hidrogénio, metoxi ou formamido;



R^2 é um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina anti-bacterianamente activo;

CO_2R^3 é um grupo carboxi ou um anão carboxilato, ou R^3 é um grupo protector carboxi removível (tal como um grupo éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitável);

R^4 é um anel butenolido ou butanolido, facultativamente substituído por um ou dois grupos alquilo, dialquilamino, alcoxi, hidroxí, halogénio ou arilo, que podem ser iguais ou diferentes, ou, em que dois átomos de carbono adjacentes que estão disponíveis para substituição definem a ligação comum de um sistema bicíclico fundido aromático;

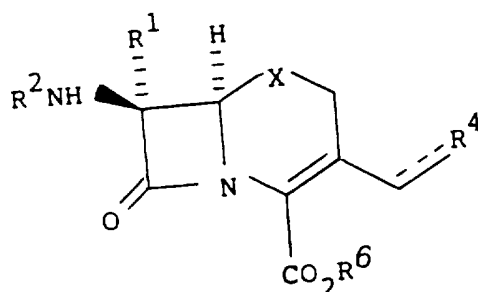
X é S, SO, SO₂, O ou CH₂; e a linha tracejada adjacente a R^4 representa uma dupla ligação facultativa.

Quando a dupla ligação facultativa representada pela linha tracejada na fórmula (I) se encontra ausente, o átomo de carbono de R^4 ao qual ele está ligado pode ser assimétrico. O presente invento inclui tanto estereoisómero, como misturas de ambos os isómeros.

Em compostos com a fórmula (I) em que R^1 é formamido, o grupo formamido pode existir em conformações em que os átomos de hidrogénio da metade -NH-CHO são cis- ou trans-; destes predomina normalmente a conformação cis.

As expressões butenolido e butanolido referem-se a aneis dihidro- e tetrahydro-2-oxo-furan ligados por meio do átomo de carbono na posição-3, -4 ou -5 e substituídos facultativamente nas posições do anel C-4 e C-5, C-3 e C-5, e C-3 e C-4 respectivamente. Será evidentemente apreciado que um anel ligado a C-4, visto não haver átomos de carbono adjacentes disponíveis para substituição, não pode formar um sistema bicíclico fundido aromático.

Como se pretende usar os compostos antibióticos β -lactâmicos do presente invento como agentes terapêuticos em composições farmacêuticas, será rapidamente apreciado que compostos preferidos com a fórmula (I) são farmacêuticamente aceitáveis, isto é, são compostos com a fórmula (Ia) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis:

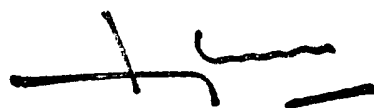


(Ia)

em que R^1 , R^2 , R^4 , X e a linha tracejada adjacente a R^4 são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) e o grupo CO_2R^6 é CO_2R^3 onde CO_2R^3 é um grupo carboxi ou um anião carboxilato.

Os compostos com a fórmula (I) em que R^3 é um grupo protector carboxi rapidamente removível diferente de um éster hidrolisável in vivo ou que se apresentam sob uma forma de sal não farmacêuticamente aceitável são principalmente úteis como intermediários na preparação de compostos com a fórmula (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável.





- 6 -

Grupos protectores carboxi removíveis rapidamente apropriados para o grupo R^3 incluem grupos formadores de derivados éster do ácido carboxílico, incluindo ésteres hidrolisáveis in vivo. O derivado é de preferência um que possa ser rapidamente clivado in vivo.

Será tomado em consideração que são também incluídos no âmbito deste invento sais e derivados protegidos por carboxi, incluindo ésteres hidrolisáveis in vivo, de quaisquer grupos carboxi que possam estar presentes como substituintes facultativos em compostos com a fórmula (I) ou (Ia). São também incluídos no âmbito deste invento sais de adição de ácido de qualquer grupo amino ou grupo amino substituído que possam estar presentes como substituintes facultativos em compostos com a fórmula (I) ou (Ia).

Grupos protectores de carboxilo formadores de éster apropriados são aqueles que podem ser removidos em condições convencionais. Esses grupos para R^3 incluem 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, tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, pentaclorofenilo, acetono, p-toluenessulfonileto, metoximetilo, um grupo contendo sililo, estanilo ou fósforo, um radical oxima com a fórmula $-N=CHR^7$ onde R^7 é arilo ou heterocíclico, ou um radical éster hidrolisável in vivo tal como é definido mais abaixo.

Quando usada aqui a expressão 'arilo' inclui fenilo e naftilo, cada um deles substituído facultativamente com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados a partir de halogénio, mercapto, C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alcoxi,



hidroxi(C₁₋₆)alquilo, mercapto(C₁₋₆)alquilo, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxi, amino, nitro, carboxi, C₁₋₆ alquilcarboniloxi, alcoxycarbonilo, formilo, ou C₁₋₆ alquilcarbonilo.

As expressões 'heterociclilo' e 'heterocíclico' tal como são aqui usadas incluem anéis aromático e não-aromático, simples e fundido, contendo apropriadamente até quatro hetero-átomos em cada anel seleccionados de entre oxigénio, azoto e enxofre, cujos anéis podem ser não substituídos ou substituídos por, por exemplo, até três grupos seleccionados de entre halogénio, grupos (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)alcoxi, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxi, carboxi, sais de carboxi, ésteres de carboxi tais como (C₁₋₆)alcoxycarbonilo, (C₁₋₆)alquilo, arilo, e oxo. Cada anel heterocíclico tem apropriadamente de 4 a 7, de preferência 5 ou 6, átomos no anel. Um sistema de anel heterocíclico pode incluir anéis carbocíclicos e necessita de incluir apenas um anel heterocíclico. Compostos de acordo com o invento contendo um grupo heterocíclico podem ocorrer em duas ou mais formas tautoméricas dependendo da natureza do grupo heterocíclico; todas essas formas tautoméricas são incluídas no âmbito do invento.

Quando aqui usadas as expressões 'alquilo' e 'alcoxi' (ou 'alquilo inferior' e 'alcoxi inferior') incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo e butilo. Um grupo alquilo especial é metilo.

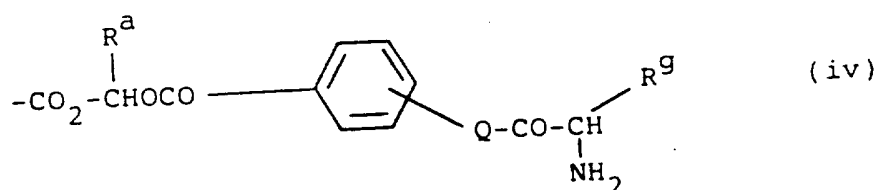
Quando aqui usada a expressão 'halogénio' refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo.

Um grupo carboxilo pode ser regenerado a partir de qualquer um dos ésteres anteriores por métodos usuais apropriados em particular ao grupo R³, por exemplo, hidrólise catalisada



enzimaticamente, ou por hidrogenólise em condições em que a parte restante da molécula é substancialmente não afectada.

Exemplos de grupos éster hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis incluem os que se decompõem rapidamente no organismo humano para dar origem ao ácido afim ou ao seu sal. Grupos éster apropriados deste tipo incluem os das fórmulas parciais (i), (ii), (iii) e (iv):



em que R^a é hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, metilo, ou fenilo, R^b é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcóxi, fenilo, benzilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil C_{3-7} cicloalquilo, 1-amino C_{1-6} alquilo, ou 1-(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo; ou R^a e R^b em conjunto



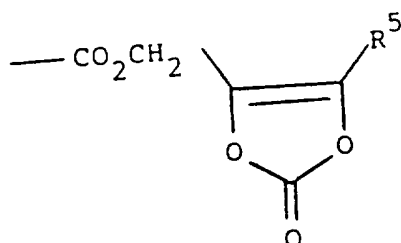
- 9 -

formam um grupo 1,2-fenileno substituído facultativamente por um ou dois grupos metoxi; R^c representa C_{1-6} alquileno substituído facultativamente com um grupo metilo ou etilo e R^d e R^e representam independentemente C_{1-6} alquilo; R^f representa C_{1-6} alquilo; R^g representa hidrogénio ou fenilo substituído facultativamente por até três grupos seleccionados de entre halogénio, C_{1-6} alquilo, ou C_{1-6} alcoxi; e Q é oxigénio ou NH.

Exemplos de grupos éster hidrolisáveis in vivo apropriados incluem, por exemplo, grupos aciloxialquilo tais como acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -acetoxietilo, α -pivaloiloxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo, e (1-aminoetil)carboniloximetilo; grupos alcóxicarboniloxialquilo, tais como etoxicarboniloximetilo e α -etoxicarboniloxietilo; dialquilaminoalquilo especialmente grupos di-alquilo inferior amino alquilo tais como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo ou dietilaminoetilo; grupos lactona tais como ftalidilo e dimetoxiftalidilo; e ésteres ligados a um segundo antibiótico β -lactâmico ou a um inibidor da β -lactamase.

Um outro grupo éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável apropriado tem a fórmula:





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

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados do grupo carboxi do composto com a fórmula (I) incluem sais de metais, por exemplo sais de alumínio, sais de metal alcalinos tais como sódio ou potássio, sais de metal terroso alcalino tais como cálcio ou magnésio, e sais de amónio ou de amónio substituído, por exemplo com alquilamainas tais como trietilamina, hidroxil-alquilo inferior aminas tais como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina ou tris-(2-hidroxietil)amina, cicloalquilaminas tais como diciclohexilamina, ou com procaina, dibenzilamina, N,N-dibenzil-etilenediamina, 1-efenamina, N-metilmorfolino, N-etilpiperidina, N-benzil- β -fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N-bisdeshidro-abietilamina, etilenediamina, ou bases do tipo piridina tais como piridina, colidina ou quinolina, ou outras aminas que foram usadas para formar sais com penicilinas e cefalosporinas conhecidas. Outros sais úteis incluem o sal de lítio e sal de prata. Sais abrangidos por compostos com a fórmula (I), podem ser preparados por permuta de sais de um modo convencional.



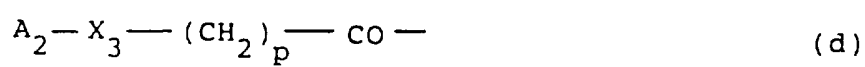
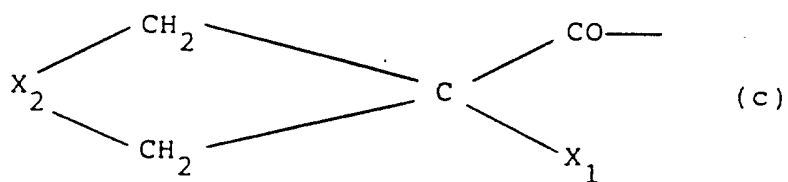
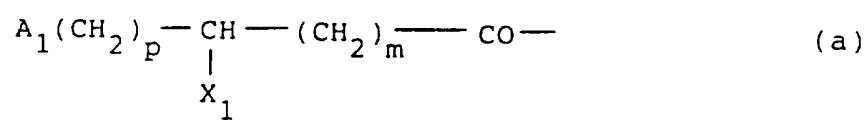
Em compostos com a fórmula (I) ou (Ia), o grupo X pode ser um átomo de enxofre ou de enxofre oxidizado, isto é um grupo sulfóxido (SO) ou sulfona (SO₂). Quando X é um grupo sulfóxido será compreendido que podem existir os isômeros α e β ; ambos esses isômeros são incluídos no âmbito do presente invento.

De preferência X é enxofre.

Vantajosamente, R¹ é hidrogénio.

Grupos acilo apropriados de R² incluem os que têm a fórmula (a) - (f):

~~Handwritten signature~~



em que p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; A_1 é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alquilo substituído, C_{3-6} cicloalquilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, um grupo aromático (incluindo heteroaromático), tal como fenilo, fenilo substituído, tienilo, piridilo, ou um grupo tiazolilo substituído facultativamente, um grupo C_{1-6} alquilíio ou C_{1-6} alquiloxi; X_1 é um átomo de hidrogénio ou de halogénio, um ácido carboxílico, éster carboxílico, ácido sulfénico, grupo azido, tetrazolilo, hidroxí, aciloxi, amino, ureido, acilamino, heterociclílamino, guanidino ou acilureido; A_2 é um grupo aromático, por exemplo um grupo fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-alcóxi-1-naftilo, 3-arilísioxazolilo, ou um 3-aril-5-metilísioxazolilo, tal como 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilísioxazol-4-ilo; um grupo alquilo substituído; ou um ditietano substituído; X_2 é um grupo $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2SCH_2-$ ou alquilenio; X_3 é um átomo de oxigénio ou de enxofre; A_3 é um grupo arilo ou heteroarilo tal como fenilo, fenilo substituído ou aminotiazolilo em que o grupo amino é protegido facultativamente; e A_4 é hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-8} cicloalquilo, C_{1-6} alcóxicarbonil (C_{1-6}) alquilo, C_{2-6} alquenilo, carboxi(C_{1-6}) alquilo, C_{2-6} alquinilo, arilo ou aril(C_{1-6})alquilo.

A expressão 'heteroarilo' tal como é aqui usada significa anel ou sistema de anel heteroaromático heterocíclico, tendo apropriadamente 5 ou 6 átomos em cada anel.

Apropriadamente quando R^2 é um grupo (a), A_1 é C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, fenilo, fenilo substituído tal como hidroxifenilo, tienilo ou piridilo; e X_1 é um átomo de hidrogénio ou de halogénio, ou um grupo carboxi, éster carboxílico, azido, tetrazolilo, hidroxí, aciloxi, amino protegido facultativamente, ureido, guanidino, ou acilureido.

Alternativamente quando R^2 é um grupo com a fórmula (e), valores apropriados para o grupo A_3 incluem os habitualmente encontrados em cefalosporinas antibacterianamente activas contendo um grupo hidroxiimino ou hidroxiimino substituído na cadeia lateral ligada à posição 7 do núcleo da cefalosporina, por exemplo fenilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, e 2-aminotiazol-4-ilo em que o grupo amino é protegido facultativamente.

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

Em compostos com a fórmula (Ia), um grupo particularmente preferido para A_3 é 2-aminotiazol-4-ilo.

Valores apropriados para o grupo A_4 incluem hidrogénio, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, trifenilmetilo (tritilo), ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, fenilo, carboximetilo, carboxipropilo e *t*-butoxicarbonilmetilo.

Valores preferidos para A_4 em compostos com a fórmula (Ia) incluem metilo e hidrogénio.

Será tomado em consideração que compostos do invento em que R^2 é um grupo com a fórmula (e) (ou (f)) podem existir sob a forma de isómeros sin e anti (ou E e Z) ou suas misturas. Ambos os isómeros são incluídos no âmbito deste invento.

De preferência os compostos do invento em que R^2 é um grupo com a fórmula (e) têm uma configuração sin (isto é têm o





grupo OA_4 sin da ligação amido) ou são enriquecidos nesse isómero.

De um modo semelhante, quando R^2 é um grupo com a fórmula (f), o grupo A_4 é de preferência cis em relação à ligação amido, isto é quando o grupo (f) é 2-amino-tiazol-4-ilo, é preferida a configuração Z.

Exemplos de grupos R^4 incluem ftalidilo; e derivados 2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilo, 2-oxotetrahydrofuran-5-ilo e 2-oxo-tetrahydrofuran-3-ilo, cada um dos quais é facultativamente mono- ou di-substituído por um ou dois grupos seleccionados de entre C_{1-6} alquilo, por exemplo metilo; C_{1-6} alcoxi, por exemplo metoxi, e arilo, por exemplo fenilo.

Certos compostos do invento incluem um grupo amino que pode ser protegido. Grupos protectores de amino são os bem conhecidos nesta técnica que podem ser removidos em condições convencionais sem rotura da parte restante da molécula.

Exemplos de grupos protectores de amino incluem C_{1-6} alcanóilo; benzoilo; benzilo substituído facultativamente no anel fenilo por um ou dois substituintes seleccionados de entre C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, trifluorometilo, halogénio, ou nitro; C_{1-4} alcóxicarbonilo; benzilóxicarbonilo ou tritilo substituído tal como para o benzilo anteriormente referido; alilóxicarbonilo, tricloroetóxicarbonilo ou cloroacetilo.

Alguns dos compostos deste invento podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes tais como solventes orgânicos. Este invento inclui no seu âmbito solvatos estequiométricos incluindo hidratos assim como compostos contendo

BAD ORIGINAL 



- 16 -

quantidades variáveis de água que podem ser produzidos por processos tais como liofilização.

Como se pretende usar os compostos antibióticos do invento em composições farmacêuticas compreender-se-á rapidamente que eles são proporcionados sob uma forma substancialmente pura, por exemplo com pelo menos 60% de pureza, mais apropriadamente com pelo menos 75% de pureza e de preferência com pelo menos 85%, especialmente pelo menos 95% de pureza (% são numa base de peso para peso). As preparações impuras dos compostos podem ser usadas para preparar as formas mais puras nas composições farmacêuticas; estas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais apropriadamente pelo menos 5% e de preferência de 10 a 49% de um composto com a fórmula (I) ou um seu sal.

Compostos específicos deste invento com a fórmula (Ia) incluem os seguintes seus sais e seus ésteres hidrolisáveis in-vivo farmacêuticamente aceitáveis:

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-
-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-
-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-
-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-
-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

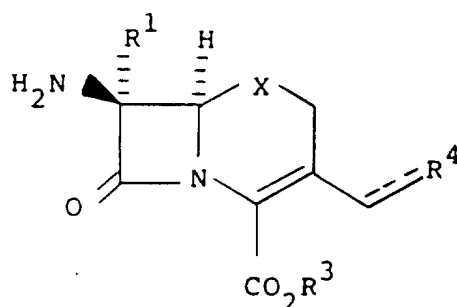
ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetrahidrofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico,

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil)cef-3-em-4-carboxílico, e

ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico.

O presente invento proporciona ainda um processo para a preparação de um composto com a fórmula (I), processo esse que compreende o tratamento de um composto com a fórmula (II) ou de um seu sal:



(II)

em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 , X e a linha tracejada adjacente a R^4 são tal como foram aqui anteriormente definidos, em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos, e em que o grupo amino é substituído facultativamente com um grupo que permite que se dê a acilação; com um derivado de acilação em N de um ácido com a fórmula (III):



em que R^2 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I) e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos; e em seguida, se necessário ou desejado, realizando um ou mais dos passos que se seguem:

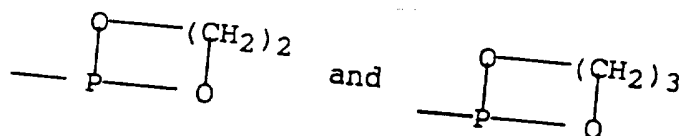
- i) remoção de quaisquer grupos protectores;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo diferente CO_2R^3 ;
- iii) conversão do grupo R^2 num grupo R^2 diferente;



- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução de uma butenolida R^4 numa butanolida R^4 ;
- vi) redução de uma dupla ligação facultativa adjacente a R^4 ;
- vii) conversão do produto num sal.

Acidos com a fórmula (III) podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica, ou por métodos análogos a esses processos. Processos apropriados incluem os descritos, por exemplo, na Patente do Reino Unido No. 2.107.307 B, Especificação da Patente do Reino Unido No. 1.536.281, e Especificação da Patente do Reino Unido No. 1.508.064.

Grupos apropriados que permitem que se dê a acilação e que se encontram facultativamente presentes no grupo amino do material de partida com a fórmula (II) incluem grupos N-sililo, N-estanilo e N-fosforoso, por exemplo grupos trialquilsililo tais como trimetilsililo, grupos trialquilestanho tais como tri-n-butilestanho, grupos com a fórmula $-P.R^8.R^9$ em que R^8 é um grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, aralquiloxi ou dialquilamino, R^9 é igual a R^8 ou é halogénio ou R^8 e R^9 em conjunto formam um anel; sendo esses grupos fosforosos apropriados $-P(OC_2H_5)_2$, $-P(C_2H_5)_2$,



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

Vantajosamente a reacção de sililação pode ser realizada in situ, antes da reacção de acilação, com um agente de sililação que não requiere uma concomitante adição de base. Agentes de sililação apropriados incluem, por exemplo, N-(trimetilsilil)-acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)acetamida, N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, N-metil-N-trimetilsililacetamida, N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida, N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida, N,N-bis(trimetilsilil)ureia, e N,O-bis(trimetilsilil)carbamato. Um agente de sililação preferido é N,O-bis(trimetilsilil)acetamida. A reacção de sililação pode ser realizada apropriadamente num solvente orgânico anidro, inerte tal como diclorometano à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, por exemplo 30 - 60°C, de preferência 40 - 50°C.

O processo anterior pode ser realizado facultativamente na presença de uma pequena quantidade, por exemplo 0,1 equivalentes, de um haleto de sililo, por exemplo um haleto de tri(C₁₋₆)-alquilsililo, especialmente cloreto de trimetilsililo.

Um derivado de acilação em N reactivo do ácido (III) é utilizado no processo anterior. A escolha do derivado reactivo



será evidentemente influenciada pela natureza química dos substituintes do ácido.

Derivados de acilação em N apropriados incluem um haleto ácido, de preferência cloreto ou brometo ácido. A acilação com um haleto ácido pode ser realizada na presença de um agente de ligação ácido por exemplo, amina terciária (tal como piridina ou dimetilanilina), crivos moleculares, uma base inorgânica (tal como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) ou um oxirano, o qual liga haleto de hidrogénio libertado na reacção de acilação. O oxirano é de preferência um (C_{1-6}) -1,2-óxido de alquileno - tal como óxido de etileno ou óxido de propileno. A reacção de acilação usando um haleto ácido pode ser realizada a uma temperatura variando entre -50°C e $+50^{\circ}\text{C}$, de preferência -20°C e $+20^{\circ}\text{C}$, em meio aquoso ou não aquoso tal como água, acetona, tetrahydrofurano, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, ou suas misturas. Alternativamente a reacção pode ser realizada numa emulsão instável de solvente não miscível com a água, especialmente um éster ou cetona, tal como cetona metil isobutilica ou acetato de butilo.

O haleto ácido pode ser preparado fazendo reagir o ácido (III) ou um sal ou um seu derivado reactivo com um agente de halogenação (por exemplo cloração ou brominação) agente tal como pentacloreto de fósforo, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo ou fosgénio.

Alternativamente, o derivado acilante em N do ácido (III) pode ser um anidrido simétrico ou mixto. Anidridos mixtos apropriados são anidridos com, por exemplo, monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetil acético, ácido difenilacético, ácido benzoico, ácido de fósforo (tal como ácidos fosfórico, fosforoso,



e fosfínico) ou ácidos sulfônicos aromáticos ou alifáticos (tais como ácido *p*-toluenessulfônico ou ácido metanessulfônico). Quando se utiliza um anidrido simétrico, a reação pode ser realizada na presença de 2,6-lutidina como catalisador.

Derivados acilantes em N alternativos de ácido (III) são azida ácida, ou ésteres ativados tais como ésteres com 2-mercaptopiridina, cianometanol, *p*-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, halofenóis, incluindo pentaclorofenol, monometoxifenol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazole, ou 8-hidroxiquinolina; ou amidas tais como N-acilsacarinas, N-aciltiazolidin-2-tiona ou N-acilftalimidas; ou um iminoéster alquilideno preparado por reação do ácido (III) com uma oxima.

Outros derivados acilantes em N reactivos do ácido (III) incluem os intermediários reactivos formados por reação *in situ* com um agente de condensação tal como uma carbodiimida, por exemplo, N,N-dietil-, dipropil- ou diisopropilcarbodiimida, N,N-di-ciclohexilcarbodiimida, ou N-etil-N'-(3-(dimetilamino)-propil)carbodiimida; um composto carbonilo apropriado, por exemplo N,N-carbonildiimidazole ou N,N-carbonilditriazole; um sal de isoxazolinio, por exemplo, N-etil-5-fenilisoxazolinio-3-sulfonato ou perclorato de N-*t*-butil-5-metilisoxazolinio; ou uma N-alcoxicarbonil 2-alcoxi-1,2-dihidroquinolina, tal como N-etoxi-carbonil 2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. 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 dietilfosforilcianido. A reação de condensação é de preferência realizada num meio de reação orgânico, por exemplo, cloreto de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, álcool, benzeno, dioxano ou tetrahidrofurano.





Um outro método para formar o derivado acilante de N do ácido com a fórmula (III) consiste em tratar o ácido com a fórmula (III) com uma solução ou suspensão pré-formada por adição de um haleto de carbonilo, de preferência cloreto de oxalilo, ou um haleto de fosforilo tal como oxicloreto de fósforo, a um solvente hidrocarboneto halogenado, de preferência diclorometano, contendo uma amida terciária de acilo inferior, de preferência N,N-dimetilformamida. O derivado acilante de N do ácido com a fórmula (III) assim derivado pode então ser levado a reagir com um composto com a fórmula (II). A reacção de acilação pode ser realizada convenientemente a de -40°C a $+30^{\circ}\text{C}$, se desejado na presença de um agente de ligação de ácido tal como piridina. Um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina pode também ser adicionado facultativamente. Um solvente preferido para a acilação anterior é diclorometano.

Os passos de redução facultativa, a conversão facultativa de R^2 num R^2 diferente, de CO_2R^3 num CO_2R^3 diferente e de X num X diferente, e a formação facultativa de um sal, pode ser realizada usando métodos bem conhecidos na técnica da química da cefalosporina e da penicilina.

Por exemplo, quando o grupo X é S, SO, ou SO_2 , o grupo X pode ser convertido num grupo X diferente por métodos de oxidação ou redução bem conhecidos na técnica de síntese de cefalosporina e penicilina, tal como foi descrito, por exemplo, no Requerimento da Patente Europeia Publicação No. 0.114.752. Por exemplo, sulfóxidos (em que X é SO) podem ser preparados a partir do sulfureto correspondente (em que X é S) por oxidação com um agente de oxidação apropriado, por exemplo um perácido orgânico tal como ácido *m*-cloroperbenzoico.

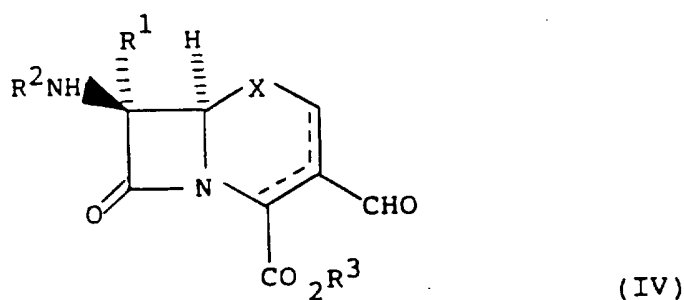


Os passos de redução são geralmente efectuados por processos de hidrogenação catalítica na presença de um catalisador apropriado ou de uma sua combinação.

No processo aqui anteriormente descrito, e nos processos descritos aqui mais abaixo, pode ser necessário remover grupos de protecção. A desprotecção pode ser realizada por qualquer método conveniente conhecido nesta técnica de modo a serem minimizadas reacções secundárias. A separação de sub-productos não desejados pode ser realizada usando métodos normalizados.

Compostos com a fórmula (II) são novos compostos e como tal fazem parte do invento. Compostos com a fórmula (II) podem ser preparados por remoção de R^2 dos compostos com a fórmula (I) preparados pelo processo descrito aqui mais abaixo.

Num outro processo do invento, compostos com a fórmula (I) podem ser preparados tratando um composto com a fórmula (IV):



em que X, R^1 , R^2 e CO_2R^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos e a linha tracejada representa uma dupla ligação na

posição-2 ou -3 do núcleo da cefalosporina, com um composto ilídeo com a fórmula (V):



em que P' é o resíduo de fósforo e R^4 é tal como foi aqui anteriormente definido; e em seguida se necessário ou desejado, realizando um ou mais dos passos que se seguem:

- i) remoção de quaisquer grupos protectores;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo CO_2R^3 diferente;
- iii) conversão do grupo R^2 num grupo R^2 diferente;
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução de um butenolido R^4 num butanolido R^4 ;
- vi) redução de uma dupla ligação adjacente a R^4 ;
- vii) conversão do produto num sal.

A reacção entre um composto com a fórmula (IV) e um ilídeo de fósforo com a fórmula (V) é uma reacção do tipo Wittig e é realizada tipicamente à temperatura ambiente num solvente inerte tal como diclorometano.



O ilídeo de fósforo com a fórmula (V) é tipicamente um ilídeo de fosfónio (ou fosforano). Ilídeo de fosfónio apropriados incluem compostos com a fórmula (V) em que P' é um resíduo trialquilfosforanilideno, por exemplo um resíduo C_{1-6} trialquilfosforanilideno tal como tri-*n*-butilfosforanilideno, ou um resíduo triarilfosforanilideno tal como trifenilfosforanilideno.

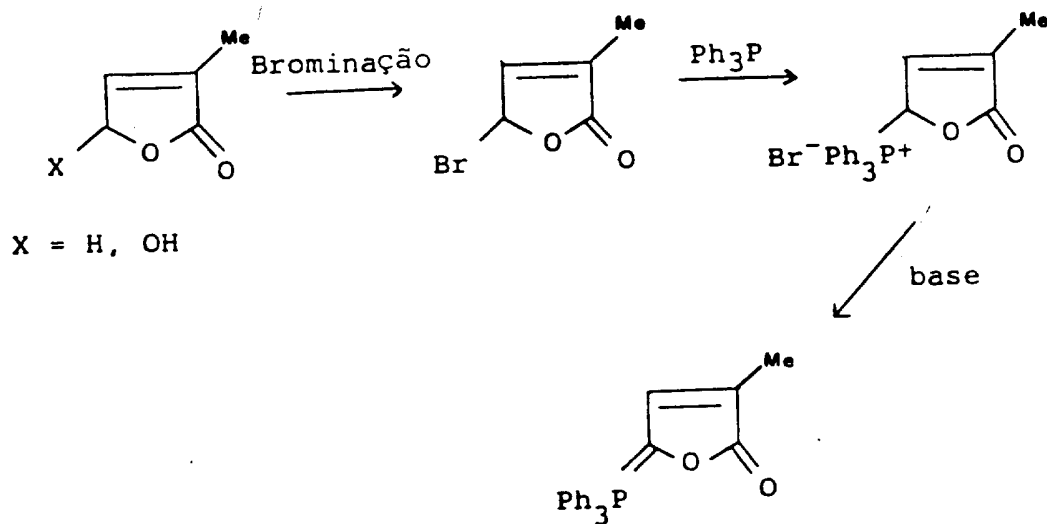
Podem também ser usados reagentes fosfonato. Estes incluem compostos contendo um resíduo dialquilfosfonato, por exemplo um resíduo di- C_{1-6} alquilfosfonato tal como dietilfosfonato.

Um ilídeo de fosfónio pode ser preparado in situ pela acção de base, por exemplo hidreto de sódio, sobre o haleto de fosfónio correspondente, por exemplo o brometo de fosfónio correspondente, em dimetilsulfóxido.

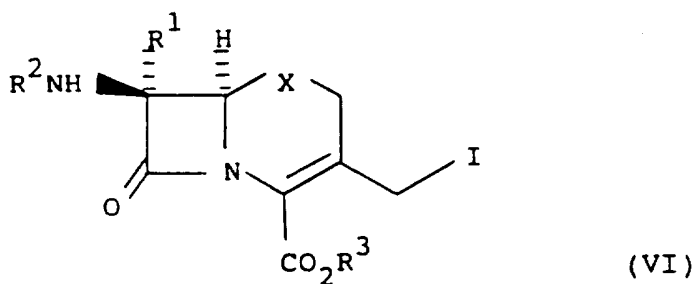
Compostos com a fórmula (V) podem ser preparados por métodos bem conhecidos na técnica da química do fósforo.

A preparação de um composto ilídeo de fosfónio com a fórmula (V) em que R^4 é 2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilo mono- ou di-substituído é ilustrada no Esquema I mais abaixo para o composto com a fórmula (V) em que P' é trifenilfosforanilideno e R^4 é 2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilo.

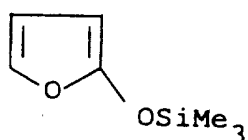
Esquema I



Ainda num outro processo do invento, compostos com a fórmula (I) em que a dupla ligação adjacente a R^4 facultativa se encontra ausente podem ser preparados tratando um composto com a fórmula (VI):



em que R^1 , R^2 , CO_2R^3 e X são tal como foram aqui anteriormente definidos, com um composto com a fórmula (VII):



(VII)

em que o anel furano é substituído facultativamente tal como foi aqui anteriormente definido para R⁴ na fórmula (I);

e em seguida, se necessário ou desejado realizando um ou mais dos passos que se seguem:

- i) remoção de quaisquer grupos protectores;
- ii) conversão do grupo CO₂R³ em grupo CO₂R³ diferente;
- iii) conversão do grupo R² num grupo R² diferente;
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução da butenolida R⁴ numa butanolida R⁴;
- vi) conversão do produto num sal.

A reacção é realizada tipicamente a uma temperatura baixa por exemplo -78°C na presença de trifluoroacetato de prata suspenso num solvente inerte tal como diclorometano, e sob uma atmosfera inerte por exemplo sob argão. Ver C.W. Jefford, A.W.



Sledeski and J. Boukouvalas, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 364.

Compostos com a fórmula (VI) podem ser preparados a partir do correspondente derivado 3-clorometilo por tratamento com iodeto de sódio em acetona. Compostos de trimetilsililoxifurano com a fórmula (VII) encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por tratamento do correspondente derivado butenolida com trimetilclorosilano na presença de uma base apropriada.

Deve-se notar que no processo deste invento Δ^3 -cefems, por exemplo compostos com a fórmula (IV), podem funcionar como intermediários, nas sequências da síntese. Os subsequentes passos de isomerização por métodos bem conhecidos na química das cefalosporinas proporcionarão os Δ^3 -cefems do invento.

O presente invento também proporciona uma composição farmacêutica que compreende um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável. As composições do invento incluem composições com formas adaptadas a utilização oral, tópica ou parentérica e podem ser usados para o tratamento de infecção bacteriana em mamíferos incluindo o ser humano.

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





A composição pode ser formulada para administração por qualquer via, tais como a oral, tópica ou parentérica. As composições podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, capsulas, pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões parentéricas estéreis.

As formulações tópicas do presente invento podem ser apresentadas sob a forma de, por exemplo, unguentos, cremes ou loções, unguentos para os olhos e gotas para os olhos ou ouvidos, revestimentos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como preservativos, solventes para auxiliar a penetração da droga e emolientes em unguentos e cremes.

As formulações podem também conter veículos convencionais compatíveis, tais como bases de creme ou de unguento e etanol ou álcool oleilo para loções. Esses veículos podem estar presentes de cerca de 1% até cerca de 99% da formulação. Mais usualmente formarão até cerca de 80% da formulação.

Comprimidos e cápsulas para administração oral podem apresentar-se sob uma forma de apresentação de unidade de dosagem, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para fazer comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; agentes de desintegração, por exemplo amida da batata; ou agentes de humidificação aceitáveis tais como sulfato laurilo de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo,

suspensões, soluções, emulsões aquosas ou oleosas, xaropes e elixires, ou podem ser apresentados sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, celulose metilica, xarope de glucose, gelatina, celulose hidroxietilico, celulose carboximetilica, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amendoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, 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 para supositórios convencionais, por exemplo manteiga de cacau ou outro glicerido.

Para administração parentérica, as formas fluidas de unidade de dosagem são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, sendo preferida a água. O composto, dependendo do veículo e da concentração usada, pode ser ou suspenso ou dissolvido no veículo. Ao preparar soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizada por filtração antes de introdução num recipiente ou ampola apropriado e selagem. Vantajosamente, agentes tais como um anestésico local, preservativo e agentes de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois de ser introduzida no recipiente sendo a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então selado no recipiente podendo ser fornecido um recipiente acompanhante com água para injeção a fim de reconstituir o líquido antes da

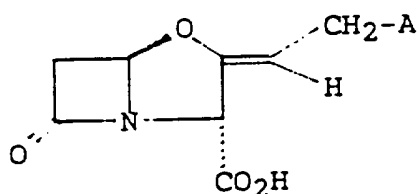
utilização. Suspensões parentéricas são preparadas substancialmente do mesmo modo exceptuando o facto do composto ser suspenso no veículo em vez de ser dissolvido e a esterilização não pode ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente de humedificação é incluído na composição a fim de facilitar uma distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter de 0,1% em peso, de preferência de 10-60% em peso, do material activo, dependendo do método de administração. Quando as composições compreendem unidades de dosagem, cada unidade conterá de preferência de 50-500 mg do ingrediente activo. A dosagem quando utilizada para o tratamento de seres humanos adultos variará de preferência entre 100 e 3.000 mg por dia, por exemplo 1.500 mg por dia dependendo da via e da frequência de administração. Essa dosagem corresponde a 1,5 a 50 mg/kg por dia. Apropriadamente a dosagem varia entre 5 e 20 mg/kg por dia.

Não se verificaram quaisquer efeitos toxicológicos quando se administra um composto com a fórmula (Ia) ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, nas doses anteriormente mencionadas.

O composto com a fórmula (Ia) pode ser o único agente terapêutico nas composições do invento ou estar em combinação com outros antibióticos ou com um inibidor da β -lactamase.

Vantajosamente, as composições também compreendem um composto com a fórmula (VIII) ou um seu sal ou éster farmacêuticamente aceitável.

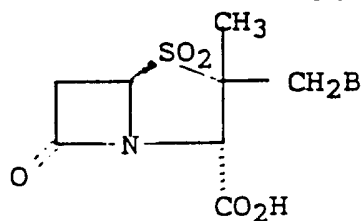


(VIII)

em que

A é hidroxilo, hidroxilo substituído, tiol, tiol substituído, amino, amino, ou mono- ou di-acilamino substituído por mono- ou di-hidrocarbilo.

Uma outra composição vantajosa compreende um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável juntamente com um composto com a fórmula (IX) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável:



(IX)

em que

B representa hidrogênio ou cloro.

Outros inibidores apropriados da β -lactamase incluem ácido 6 β -bromopenicilânico e seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis e ácido 6 β -iodopenicilânico e seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis descritos em, por exemplo, EP-A-O 410 768 e EP-A-O 154 132 (ambos Grupo Beecham).

Essas composições deste invento que incluem uma quantidade inibidora de β -lactamase de um inibidor da β -lactamase são formuladas de um modo convencional usando técnicas e processos conhecidos per se nesta técnica.

O presente invento proporciona um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, para utilização como um agente terapêutico.

O presente invento proporciona ainda um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de infecções bacterianas.

O presente invento também inclui um método para o tratamento de infecções bacterianas em seres humanos e animais que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antibiótico deste invento com a fórmula (Ia) ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável.

Além disso, o presente invento inclui a utilização de um composto com a fórmula (Ia) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, na produção de um medicamento para o tratamento de infecções bacterianas.

Os compostos antibióticos do presente invento são activos contra uma ampla gama de organismos incluindo tanto organismos Gram-negativos tais como E. coli como organismos Gram-positivos tais como S. aureus.

Os Exemplos que se seguem ilustram a preparação dos compostos do presente invento e os dados biológicos que se seguem ilustram a actividade dos compostos do invento sob a forma de resultados C.I.M. em relação a uma amostra do organismo E. coli (NCTC 10418) e uma amostra de organismo S. aureus (S. aureus Oxford).

Exemplo 1

7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(a) 3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)-7β-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Método 1

2,5-Dihidro-5-hidroxi-3-metil-2-oxofurano (G. Pattenden and B.C.L. Weedon, J. Chem. Soc.(C), 1968, 1984) foi convertido rapidamente em brometo de 2,5-dihidro-4-metil-5-oxofuran-2-ilo (trifenil)fosfónio, por meio de tratamento sucessivo com tribrometo de fósforo e trifenilfosfina (D.W. Knight and G. Pattenden,

J.Chem.Soc.,Perkin Trans.I, 1975, 635). O fosforano correspondente foi obtido imediatamente antes da utilização dissolvendo o sal fosfônio em água e ajustando o pH para ca 7, com hidróxido de sódio aquoso. O fosforano precipitado, amarelo foi filtrado, lavado e seco. 3-Formil-7β-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,629 g), (Patente Britânica No. 1.342.241, 1974) em diclorometano seco (10 mls) foi tratado com o fosforano (0,44 g) à temperatura ambiente durante ca de 30 minutos. A análise por cromatografia de placa delgada revelou a conversão num produto mais polar. A mistura da reação foi concentrada e purificada por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 40, 50 e 60% de acetato de etilo/hexano. O composto do título foi cristalizado por trituração com metanol, (0,0138 g, 19%), p.f. 193-197°C (decomp.), acetato de etilo/hexano). (Encontrados: C, 68,97; H, 4,95; N, 4,85%. $C_{34}H_{28}N_2O_6$ requiere C, 68,90; H, 4,76; N, 4,73%; $n_D^{20}(CH_2Cl_2)$ 1,400 (w), 1785 (ressalto), 1765, 1720, 1680, 1490 e 1365 cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 1,90 (3H, d, J0.7Hz), 3,48 (2H, ABq, J17.7Hz), 3,62 (2H, ABq, J16.0Hz), 5,01 (1H, d, J4.9Hz), 5,89 (1H, dd, J4,9, 9,0Hz), 6,31 (1H, d, J9.0Hz), 6,52 (1H, br.s.), 6,94 (1H, s), 7,08 (1H, br.s.), e 7,35 (15H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ , 6151.

Método 2

Dissolveu-se hidreto de sódio (0,094 g) em dimetil sulfóxido seco quente (10 mls), sob argão, para dar origem a uma solução cinzenta/verde transparente. A temperatura ambiente esta foi tratada com uma solução de brometo de 2,5-dihidro-4-metil-5-oxofuran-2-il(trifenil)fosfônio (1,72 g) em dimetil sulfóxido (5 mls) para dar origem a uma suspensão amarela de fosforano gerado in situ. Após 30 minutos, adicionou-se uma solução de 3-formil-7β-fenilacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2 g)

em dimetil sulfóxido (5 mls). A reação foi monitorizada por análise com cromatografia de placa delgada até todo o aldeído ter sido consumido, ca 75 minutos. A mistura da reação foi vertida para uma mistura de ácido clorídrico 5M (100 mls) e acetato de etilo (100 mls). A fase orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico dil., água e solução salina. Depois de secagem e remoção do solvente dissolveu-se uma goma castanha em metanol (5 mls) que foi deixada durante a noite refrigerada. O composto do título foi removido por filtração, lavagem com um pouco de metanol, éter, sendo então seco, (0,605 g, 26%).

(b) 7 β -Amino-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxo-5-ilidene- metil-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,49 g) em diclorometano (10 mls), arrefecido até -20°C sob argão foi tratado com N-metilmorfolino (0,184 g, 0,2 mls) e com pentacloreto fosforoso moído finamente (0,224 g, ressublimado a 100°C e a 0,1 mm Hg), durante 30 minutos. Análise por I.V. revelou muito pouco material de partida. Adicionou-se rapidamente metanol (seco, 5 mls) numa porção e a reação foi deixada aquecer desde -20°C até à temperatura ambiente durante 30 minutos. Foi então adicionada água. O diclorometano foi removido in vacuo e substituído com acetato de etilo. O pH foi ajustado para 8 com hidrogencarbonato de sódio aquoso saturado. A fase aquosa foi posteriormente extraída com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram então lavadas com água e solução salina, secas e concentradas. O produto foi obtido por cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com acetato de etilo, sob a forma de um sólido amarelo claro (0,127 g, 32%), niumax (CH₂Cl₂) 3400 (v.w), 1780 (ressalto), 1760, 1720, 1610, 1560 (w), 1490 (w), 1380 e 1360cm⁻¹; δ H (CDCl₃) 1,88 (3H, d, J0.4Hz), 3,54 (2H, ABq,

J17.6Hz), 4,84 (1H, d, J5.1Hz), 5,03 (1H, d, J5.1Hz), 6,43 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,04 (1H, d, J0.8Hz), 7,32 (10H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺, 497].

(c) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Acido 2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,042 g) em DMF seco (1-2 mls) sob argão, foi arrefecido até -50°C e tratado por seu lado com diisopropiletilamina (0,035 g; 0,047 mls) e cloreto de metanessulfonilo (0,031 g; 0,021 mls) durante 1 hora. Uma solução de 7β-amino-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,108 g) em diclorometano seco (2 mls), com trietilamina (0,023 g; 0,032 mls) foi adicionada ao intermediário activado a -50°C sendo então deixada aquecer até a temperatura ambiente. A solução monitorizada por análise com cromatografia de placa delgada revelou apenas um produto. A mistura da reacção foi diluída com diclorometano e lavada com água e solução salina. Após secagem e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo, (0,093 g, 65%); n_{max} (CH₂Cl₂) 3650 (vw), 3470 (vw), 3400 (w) 1780 (ressalto), 1760, 1720, 1680 (ressalto), 1675, 1600, 1520 (br) e 1356 cm⁻¹; δH (CDCl₃) 1,88 (3H, s), 3,56 (2H, ABq, J17.8Hz), 4,07 (3H, s), 5,18 (1H, d, J4.9Hz), 5,46 (2H, br.s), 6,10 (1H, dd, J4,9, 8,9Hz), 6,50 (1H,s), 6,82 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,03 (1H, br,s), 7,33 (10H, m) e 7,86 (1H, d, J8.9Hz); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA) MH⁺, 658].

(d) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato.

7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,09 g) em ácido trifluoroacético (2 mls) foi agitado à temperatura ambiente durante 15 minutos. O solvente foi removido in vacuo e a goma residual foi triturada com éter. O sólido foi dissolvido em carbonato de sódio e hidrogênio saturado e cromatografado em HP20SS fazendo-se a eluição com porções de 200 mls de de THF/água a 0,2 e 4%. As frações contendo o produto tal como foi monitorizado por cromatografia líquida de elevada performance foram combinadas, concentradas e secas por congelação. O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma amarela, (0,035 g; 48%); λ_{max} (H_2O) 362 (ϵ 21740), e 230nm (ϵ 15110); μ_{max} (KBr) 1741 (br), 1679, 1610, 1528 e 1387 cm^{-1} ; δH (D_2O) 1,95 (3H,s), 3,72 (2H, ABq, J17.1Hz), 3,97 (3H,s), 5,29 (1H, d, J4.8Hz), 5,82 (1H, d, J4.8Hz), 6,56 (1H, br, s), 6,97 (1H,s) e 7,56 (1H, br,s); [espectro de massa: íão +ve (tioglicerol) MH^+ (514), MNa^+ , 536].

Exemplo 2

7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(a) 3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]-7β-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

3-Clorometil-7β-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1 g) em acetona pura (20 mls) e iodeto de sódio (0,31 g) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 horas. A solução foi filtrada através de 'celite' e a acetona foi



evaporada in vacuo. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo e lavado sucessivamente com água, tiosulfato de sódio aquoso e solução salina. Após secagem e remoção do solvente obteve-se o composto de iodo, suficientemente puro, sob a forma de uma espuma amarelo claro. Uma solução de 3-iodometil-7 β -fenil-acetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1 g) e 2-trimetilsiloxifurano (0,25 g; 0,264 mls) em diclorometano (5 mls), foi adicionada a uma suspensão de trifluoroacetato de prata (0,354 g) em diclorometano (5 mls) a -78°C, sob argão. A mistura da reação foi deixada aquecer, lentamente, até a temperatura ambiente sendo então lavada com ácido clorídrico diluído e solução salina. A solução foi seca e concentrada até se obter um volume pequeno. A cromatografia luminosa sobre gel de sílica com 50,60% de acetato de etilo/hexano proporcionou o composto do título sob a forma de uma goma amarela a qual solidificou por trituração com éter, (0,247 g, 27%); KBrmax(KBr) 3307 (br), 1774 (ressalto), 1719, 1662, 1601, 1523, 1493, 1452, e 1374cm⁻¹; δ H (CDCl₃) isômero principal 2,09 (1H, dd, J9,3, 13,7Hz), 3,16 (1H, dd, J2,6, 13,7Hz), 3,52 (2H, ABq, J9,7Hz), 3,65 (2H, s), 4,94 (1H, d, J4,9Hz), 5,21 (1H, m), 5,89 (1H, dd, J4,9, 9,0Hz), 6,05 (1H, dd, J1,8, 5,7Hz), 6,15 (1H, d, J9,0Hz), 6,66 (1H, s), 7,21 (1H, dd, J1,3, 5,7Hz), e 7,32 (15H, m); isômero secundário inter alia 2,70 (1H, dd, J7,3H, 13,9Hz), 3,67 (2H, s), 4,96 (1H, d, J4,8Hz), 5,04 (1H, m), 6,14 (1H, d, J9,0Hz), e 6,87 (1H, s); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺)MNa⁺, 603].

(b) 7 β -Amino-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,23 g) em diclorometano seco (5 mls) sob argão, foi arrefecido até -20°C e tratado com N-metilmorfolino (0,088 g; 0,096 mls) seguido por

pentacloreto de fósforo finamente pulverizado. Após ca de 45 minutos análise i.v. não revelou qualquer material de partida. Adicionou-se rapidamente metanol seco (5 mls) e a mistura da reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se então água (5 mls), deixando-se então à temperatura ambiente durante mais 30 minutos. O diclorometano foi removido in vacuo, o pH foi ajustado para 8 e extraído com porções de acetato de etilo. Os extractos de acetato de etilo combinados foram lavados com água, solução salina e secos em seguida. A remoção do solvente deu origem a uma goma castanha, revelando a cromatografia de placa delgada um produto principal. Purificação por cromatografia luminosa em gel de sílica proporcionou o composto do título sob a forma de uma espuma amarelo claro (0,076 g, 52%); n_{D20}^{20} (CH₂Cl₂) 3400 (v.w), 1770 (br), 1720 e 1610 cm⁻¹; δ H (CDCl₃) isómero principal 2,26 (1H, dd, J9,8, 13,8Hz), 3,09 (1H, dd, J3,0, 13,8Hz), 3,57 (2H, ABq, J10,5Hz), 4,79 (1H, d, J4,7Hz), 4,93 (1H, d, J4,7Hz), 5,22 (1H, m), 6,03 (1H, dd, J1,8, 5,6Hz), 6,91 (1H, s), 7,12 (1H, br.d, J5,6Hz) e 7,35 (15H, m); isómero secundário inter alia 2,67 (1H, dd, J7,5, 13,9Hz), 4,65 (1H, m), 4,97 (1H, d, J4,8Hz) e 6,93 (1H, s); [espectro de massa: íão +ve (3NOBA, Na⁺, 485)].

(c) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(SRS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

Ácido 2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,035 g) foi reagido com cloreto de metanessulfonilo (0,025 g, 0,017 mls) e diisopropiletilamina (0,029 g, 0,038 mls), em DMF (0,5 mls) tal como foi descrito no Exemplo 1(c). Isto foi acoplado com 7 β -amino-3-[(SRS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,085 g) em diclorometano (1,5 mls). Após o mesmo processo de manipulação o produto cru foi



purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo claro, (0,096 g, 82%); niumax 3460 (w), 1760 (v.br), 1720, 1680, 1610 (ressalto), 1600, 1520 e 1370 cm^{-1} ; δH (CDCl_3) 2,22 (1H, dd, $J_{9,0}$, 13,7Hz), 3,18 (1H, dd, $J_{1,9}$, 13,7Hz), 3,61 (2H, ABq, $J_{20,6}$ Hz), 4,09 (3H, s), 5,07 (1H, d, $J_{4,9}$ Hz) 5,24 (1H, m), 5,37 (3H, br.s, perm.), 6,04 (2H, m), 6,90 (1H, s), 6,94 (1H, s), 7,19 (1H, dd, $J_{1,3}$, 5,8Hz), 7,48 (10H, m), isômero secundário inter alia 2,73 (1H, dd, $J_{7,4}$, 14,0Hz), 4,10 (3H, s), 4,66 (1H, m), 6,86 (1H, s) e 6,91 (1H, s); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ , 668].

(d) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,086 g) foi desprotegido e purificado tal como foi descrito no Exemplo 1(d). O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma branca. (0,02 g, 30%); niumax (KBr) 1750 (br), 1663, 1601 (v.br), 1532, 1458 e 1365 cm^{-1} ; δH (D_2O) 2,78 (1H, dd, $J_{4,3}$, 14,5Hz), 2,95 (1H, dd, $J_{7,6}$, 14,5Hz), 3,48 (2H, ABq, $J_{17,6}$ Hz), 3,95 (3H, s), 5,16 (1H, dd, $J_{4,8}$ Hz), 5,45 (1H, m), 5,73 (1H, d, $J_{4,8}$ Hz), 6,17 (1H, d, $J_{1,8}$, 5,8Hz), 7,00 (1H, s) e 7,70 (1H, dd, $J_{1,3}$, 5,8Hz); isômero secundário inter alia 2,58 (1H, dd, $J_{7,0}$, 14,4Hz), 5,36 (1H, m), 6,99 (1H, s) e 7,74 (1H, d, $J_{5,8}$ Hz); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH^+ , 502, MNa^+ , 524].



Exemplo 3

7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo.

Brometo de pivaloiloximetilo (0,055 g) em acetona (1 ml) foi tratado com iodeto de sódio seco à temperatura ambiente durante 30 minutos. O solvente foi então removido in vacuo. Adicionou-se ao resíduo uma solução de 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio (0,145 g) em DMF seca (3 mls). A reação foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, sendo então diluída com acetato de etilo, lavada com água e solução salina, seca e evaporada. O resíduo cru foi submetido a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano a 80% para proporcionar o composto do título sob a forma de um sólido amorfo amarelo; (0,096 g, 56%); λ_{damax} (EtOH) 360 (ε25254), e 234 nm (ε100); μ_{max} (CH_2Cl_2) 3450 (w), 3300 (w, br), 1760 (br), 1680, 1600, 1520 e 1365cm^{-1} ; δH (CDCl_3) 1,24 (9H, s), 2,08 (3H, s), 3,68 (2H, ABq, J17.5Hz), 4,08 (3H, s), 5,19 (1H, d, J5.5Hz), 5,44 (1H, br.s, perm), 5,87 (2H, ABq, J5.5Hz), 6,06 (1H, dd, J4,9, 8,9Hz; com D_2O colapsa para d, J4,9Hz), 6,81 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,28 (1H, s), e 7,72 (1H, d, J8,9Hz, perm); [espectro de massa: íão +ve (tioglicerol) MH^+ 606].



Exemplo 4

7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo.

O composto do título foi preparado tal como foi descrito no Exemplo 3, usando brometo de pivaloiloximetilo (0,051 g) em acetona (1 ml), iodeto de sódio (0,039 g) e 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (0,13 g) em DMF (2 mls).

Após purificação por cromatografia 'luminosa' em gel de sílica, o produto foi obtido sob a forma de um sólido amorfo incolor, (0,055 g, 36%); n_{max} (CH₂Cl₂) 3450 (w), 3400 (w, br), 1750 (v.br), 1600, 1600, 1520 e 1365 cm⁻¹; δH (CDCl₃) isômero principal 1,24 (9H, s), 2,18 (1H, dd, J9,5, 13,6Hz), 3,23 (1H, dd, J2,4, 13,7Hz), 3,66 (2H, ABq, J18,9Hz), 4,07 (3H, s), 5,08 (1H, d, J4,7Hz), 5,34 (1H, m), 5,43 (2H, br.s), 5,91 (2H, ABq, J5,8Hz), 6,03 (1H, dd, J4,7, 8,8Hz), 6,19 (1H, dd, J1,9, 5,7Hz), 6,87 (1H, s), 7,52 (1H, d, J9,0Hz), e 7,59 (1H, dd, J1,3, 5,8Hz); isômero secundário inter alia 2,87 (1H, dd, J6,8, 13,9Hz), 3,52 (2H, ABq, J18,6Hz), 4,06 (3H, s), 5,61 (1H, d, J3,9Hz), 5,47 (1H, s), 5,84 (2H, s), 6,15 (1H, dd, J1,9, 5,7Hz), e 6,85 (1H, s).

Exemplo 5

7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(a) 7 β -Fenilacetamido-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Brometo de trifenil(ftalidil)fosfénio (2,22 g), (D.W. Knight and G. Pattenden, J.Chem.Soc., Perkin Trans.I, 1975, 635) e 3-formil-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2 g) foram dissolvidos em diclorometano (60 mls). Adicionou-se a esta solução carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado (20 mls) e a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente. Após 5 minutos, a análise por cromatografia de placa delgada revelou que se tinha consumido todo o material de partida. A camada orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico diluído, solução salina e seca. Após remoção do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com acetato de etilo/hexano a 50%. O composto do título puro foi obtido sob a forma de uma espuma amarela, (1 g, 41%), n_{max} (CH₂Cl₂) 3400 (vW), 1780, 1720 (w), 1680 (w), 1490 (w) e 1365 (w) cm⁻¹; δ H (CDCl₃) 3,50 (2H, ABq, J18,5Hz), 3,69 (2H, ABq, 16,2Hz), 5,32 (1H, d, J4,9Hz), 5,97 (1H, dd, J4,9, 8,9Hz), 6,14 (1H, d, 9Hz), 6,36 (1H, s), 6,85 (1H, s), 7,1-7,5 (16H, m), 7,58 (2H, m), e 7,87 (1H, d, J6,7Hz); [espectro de massa: ião + ve (3-NOBA, Na⁺) MNa⁺, 651].

(b) 7B-Amino-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

7B-fenilacetamido-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (1,3 g), dissolvido em diclorometano (10 mls) foi arrefecido até -20°C sob arçço. Adicionou-se então N-metilmorfolino (0,5 ml) seguindo-se uma solução de pentacloreto de fósforo (0,561 g) em diclorometano (15 mls). Após ca 30 minutos, análise por i.v. não revelou qualquer material de partida. Metanol seco (10 mls) foi adicionado numa porçço muito rapidamente, e a solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se água (20 mls) e a mistura foi agitada vigorosamente durante 20-30 minutos. Depois de lavagem e secagem da fase orgânica, o produto crú foi purificado por cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 70 e 80% de acetato de etilo/hexano. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido amarelo claro, (0,563 g, 53%), n_{D}^{20} (CH₂Cl₂) 1780(s), 1720, 1600 (w,br), 1560 e 1210cm⁻¹; δH (CDCl₃) 3,56 (2H, ABq, J18,7Hz), 4,93 (1H, d, J5,1Hz), 5,10 (1H, d, J5,1Hz), 6,39(1H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (10H, m), 7,46-7,68 (3H, m), e 7,87 (1H, d, J7,6Hz); [espectro de massa: iço +ve (3-NDBA, Na⁺, 532)].



c) 7B-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Acido 2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,018 g) em DMF seca (2 mls) sob argão foi arrefecido até -50°C e tratado sucessivamente com diisopropiletilamina (0,091 mls) e cloreto de metanessulfonilo (0,04 mls) durante 1 hora. Uma solução de 7B-amino-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,222 g) em diclorometano (3 mls) e piridina (0,035 mls) foi adicionada ao intermediário activado a -50°C sendo então a solução deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com água e solução salina, sendo então seca. Após remoção do solvente, o produto cru foi purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com acetato de etilo. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido amorfo amarelo, (0,051 g, 17%), niumax (CH_2Cl_2) 1780 (s), 1720 (w), 1680 (w), 1600 (w), 1520 (w.br) e 1365cm^{-1} ; δH (CDCl_3) 3,59 (2H, ABq, J18,6Hz), 4,09 (3H, s), 5,28 (1H, d, J4,9Hz), 5,48 (2H, br.s, perm.), 6,20 (1H, dd, J4,9, 8,5Hz; colapsa para d em agitação em D_2O , J4,9Hz), 6,42 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,22 (10H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 7,86 (1H, m) e 7,98 (1H, d, J8,9 Hz, perm.); [espectro de massa: ião +ve (3-NOBA, Na^+) MNa^+ , 716].

(d) 7B-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato

7B-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-ftalidilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,286 g) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (5 mls) à temperatura ambiente. Após 5 minutos o ácido trifluoroacético foi removido in vacuo, substituído com tolueno, e re-evaporado. O residuo foi triturado com éter para dar origem ao ácido cru sob a





forma de um sólido amarelo amorfo. Este foi dissolvido em carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado, filtrado, e cromatografado sobre HP20SS fazendo-se a eluição com porções de 100 ml de 0,2,4,6,8 e 10% de THF/água. As fracções contendo o produto, monitorizadas por cromatografia líquida de elevada performance, foram combinadas, concentradas e secas por congelação. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido amorfo amarelo, (0,119 g, 55%), λ_{max} (H_2O) (€12570), e 212nm (€27685); ν_{max} (KBr) 1761, 1669, 1609, 1527 e 1382 cm^{-1} ; δH (d_6 -DMSO) 3,86 (3H, s), 5,28 (1H, d, J4,9Hz), 5,70 (1H, dd, J4,9, 8,1Hz), colapsa para um d com agitação em D_2O , J4,9Hz), 6,75 (1H, s), 6,76 (1H, s), 7,26 (1H, br.s, perm.), 7,64 (1H, m), 7,81 (2H, m), 7,92 (1H, d, J7,7Hz) e 9,65 (1H, d, J8,1Hz, perm.); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH^+ , 550, MNa^+ , 572].

Exemplo 6

7ß-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) 5-Bromo-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfurano

2,5-Dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfurano, (Patente dos E.U.A. No. 3.622.569), (3,5 g) em tetracloreto de carbono (50 ml) e N-bromosuccinimida (3,85 g) foram aquecidos sob refluxo na presença de 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) (quantidade cat.) e uma lampada 150W. Após 1 hora formou-se uma solução amarelo claro acompanhada pela presença de succinimida. A análise por cromatografia de placa delgada revelou uma mistura de produtos. Após filtração, e remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 10% de acetato de etilo/hexano. O composto do título



foi obtido sob a forma de um óleo amarelo viscoso, (3,53 g, 60%), (Encontrados; M^+ , 251.9802. $C_{11}H_9O_2Br$ requiere M , 251.9786); n_{D20}^{20} 1780 (s) e 1650 (w) cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,28 (3H, s), 6,80 (1H, s) e 7,45 (5H, m).

(b) Brometo de 2,5-Dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-il-tri-fenilfosfônio

5-Bromo-2,5-dihidrofuran-4-metil-2-oxo-3-fenilfurano (3,46 g) e trifenilfosfina (4,14 g) em benzeno (50 mls), foram aquecidos sob refluxo durante a noite. O sal incolor foi separado por filtração, lavado com benzeno, e em seguida com éter (2 porções), e seco para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco, (6,13 g, 85%), p.f. 214-217°C (decomp), acetonitrilo/acetato de etilo. (Encontrados: C, 67,21; H, 4,61; Br, 15,65%. $C_{29}H_{24}BrO_2P$ requiere C, 67,58; H, 4,69; Br, 15,51%; n_{D20}^{20} 1775 (s) cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,14 (3H, d, J4Hz), 7,1-8,5 (20H, m) e 9,75 (1H, d, J7Hz); [espectro de massa: m/z + ve (tioglicerol) MH^+ , 435].

(c) 3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Brometo de 2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-il-trifenilfosfônio (2,21 g) e 3-formil-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2 g) em diclorometano (30 mls) e carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado (30 mlsd) foram agitados vigorosamente à temperatura ambiente durante ca 20 minutos. A análise por cromatografia de placa delgada revelou que se tinha consumido todo o material de partida. A camada orgânica foi separada e lavada com ácido clorídrico diluído, solução salina sendo então seca. Após remoção do solvente, o resíduo foi submetido a cromatografia sobre gel de sílica fazendo-se a

elução com 40% de acetato de etilo/hexano. Após trituração com éter, obteve-se o composto do título sob a forma de um composto cristalino amarelo claro, (0,643 g, 25%), p.f. 180-183°C (decomp.) acetato de etilo/hexano. (Encontrados: C, 71,93; H, 5,10; N, 4,17; S, 4,54%. $C_{40}H_{32}N_2O_6S$ requiere C, 71,84; H, 4,82; N, 4,19; S, 4,79%); niumax (CH_2Cl_2) 1785, 1760, 1715, 1680, 1490 e $1365cm^{-1}$; δH ($CDCl_3$) 1,99 (3H, s), 3,44 (2H, ABq, J18,7Hz), 3,67 (2H, ABq, J16,1Hz), 5,02 (1H, d, J4,9Hz), 5,93 (1H, dd, J4,9, 8,9Hz), 6,08 (1H, d, J8,9Hz), 6,28 (1H, s), 6,97 (1H, s) e 7,1-7,5 (2=H, m); [espectro de massa: ízo +ve (3-NOBA, Na^+) MNa^+ , 691].

(d) 7B-Amino-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidene-metil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidene-metil)-7B-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,6 g) em diclorometano (5 mls) sob argão, foi arrefecido até -20°C. Adicionou-se N-metilmorfolino (0,217 mls), seguindo-se uma solução de pentacloreto de fósforo (0,253 g) em diclorometano (6,075 mls). A solução foi mantida a -20°C durante 30-40 minutos. A análise por i.v. não revelou qualquer material de partida presente. Adicionou-se rapidamente metanol seco (5 mls), numa porção. A mistura da reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se então água (10 mls) e a solução foi agitada vigorosamente durante 30 minutos. A fase orgânica foi separada, lavada com solução salina sendo então seca. Após remoção do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 70% de acetato de etilo/hexano. O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma amarela, (0,453 g, 92%), niumax (CH_2Cl_2) 1780 (ressalto), 1760, 1720(w) e 1615(vw) cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,06 (3H, s), 3,47 (2H, ABq, J18,6Hz), 4,87 (1H, d,



J5,1Hz), 5,00 (1H, d, J5,1Hz), 6,33 (1H, s), 7,00 (1H, s) e 7,1-7,5 (15H, m); [espectro de massa: ião +ve (3-NOBA, Na⁺) MNa⁺, 573].

(e) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Acido 2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,14 g) em DMF seca (2 mls), sob arção foi arrefecido até -50°C. A isto adicionou-se diisopropiletilamina (0,158 mls) e em seguida cloreto de metanessulfonilo (0,07 mls). A solução foi mantida a -50°C durante 1 hora, adicionando-se então rapidamente, gota a gota, uma solução de 7β-amino-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,416 g) e piridina (0,061 mls) em diclorometano (4 mls). A mistura da reacção foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente, durante ca 1 hora. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com água, solução salina e foi então seca. A remoção do solvente e cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 70% de acetato de etilo/hexano, deu origem ao composto do título sob a forma de uma espuma amarela (0,0408 g, 73%), niu_{max} (CH₂Cl₂) 3450 (v.w), 3350 (v.br), 1780 (ressalto), 1760 (s), 1720 (w), 1670 (s), 1600 (w), 1520 e 1370cm⁻¹; δH (CDCl₃) 2,03 (3H, s), 3,52 (2H, ABq, J18,7Hz), 4,08 (3H, s), 5,17 (1H, d, J5,0Hz), 5,41 (2H, s, perm.), 6,13 (1H, dd, J5,0, 8,9Hz, colapsa até um d por agitação em D₂O, J5,0Hz), 6,33 (1H, s), 6,84 (1H, s), 7,01 (1H, s), 7,1-7,5 (15H, m) e 7,76 (1H, d, J8,9Hz, perm.); [espectro de massa: ião +ve (3-NOBA; Na⁺), MNa⁺, 756].

(f) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamidol-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamidol-3-(E-2,5-dihidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,386 g) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (3 mls) à temperatura ambiente. Após 5 minutos o ácido foi removido in vacuo e o resíduo foi triturado com éter para dar origem a um sólido amorfo amarelo. Este sólido foi dissolvido em carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado e cromatografado em HP2085, fazendo-se a eluição com THF/água. As fracções contendo o produto indicadas por cromatografia líquida de elevada performance foram combinadas, concentradas e secas por congelação. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido amarelo, 0,122 g, 39%), $n_{D,20}^{20}$ (KBr) 1751, 1669, 1610, 1560, 1528, 1384, 1360 e 1307 cm^{-1} ; δ H (d_6 -DMSO) 2,23 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,93 (2H, ABq, J17,1Hz), 5,16 (1H, d, J5,0Hz), 5,68 (1H, dd, J5,0, 8,1Hz, colapsa para d por agitação em D_2O , J5,0Hz), 6,76 (1H, s), 7,10 (1H, s), 7,26 (2H, br.s, perm.), 7,4-7,6 (5H, m) e 9,64 (1H, d, J8,1Hz, perm.); [espectro de massa: $i\ddot{o}$ +ve (tioglicerol), MH^+ , 590 e MNa^+ , 612].

Exemplo 7

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilico

(a) 3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)-7 β -[2-(2-trifenilmetil aminotiazol-4-il)-2Z-trifenilmetoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

2-(2-Trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-trifenilmetoxiiminoacetato de sódio (0,832 g), em DMF seca (2 mls) foi arrefecido até ca -50°C sob argão e tratado com cloreto de metanessulfonilo (0,093 mls). A solução foi deixada aquecer até -15°C durante 30 minutos sendo então tratada com uma solução de 7 β -amino-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,474 g) e piridina (0,096 mls) em DMF (3 mls). A reação foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 1 hora, diluída com acetato de etilo e lavada com água (3x), solução salina e seca. Após remoção do solvente, cromatografia luminosa sobre gel de sílica com 30, 40% de acetato de etilo/hexano, deu origem ao composto do título sob a forma de uma espuma, (0,444 g, 39%), niumax (CH₂Cl₂) 3375, 1780 (ressalto), 1760, 1720, 1680 e 1500cm⁻¹; δ H (CDCl₃) 1,88 (3H, s), 3,37 (2H, ABq, J17,6Hz), 5,14 (1H, d, J5,1Hz), 6,10 (1H, dd, J5,1, 8,8Hz), 6,44 (1H, s), 6,48 (1H, s) 6,77 (1H, br.s, perm.), 6,98 (1H, s), 7,00 (1H, s) e 7,2-7,4 (40H, m); [espectro de massa: ião +ve (NOBA) MH⁺, 1128].

(b) Acido 7β-[2-(2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico

3-(E-2,5-dihidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)-7β-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-trifenilmetoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,855 g) foi dissolvido em 90% de ácido fórmico (5 ml) e foi mantido à temperatura ambiente durante 1 hora, formando-se em seguida um precipitado cristalino. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,2 ml), e a mistura foi deixada mais 1 hora. O solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi agitado vigorosamente com água (30 mls) e éter (30 mls), filtrado, lavado com uma pequena porção de água e acetona sendo então seco. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido amarelo, (=,258 g, 71%), n_{max} (KBr) 1741, 1669, 1629, 1540 e 1383cm⁻¹; δH (d₆-DMSO) 1,98 (3H, s), 3,89 (2H, ABq, J17,5z), 5,29 (1H, d, J5,0Hz), 5,86 (1H, dd, J5,0, 7,9Hz, colapsa para um d por agitação com D₂O, J5,0Hz), 6,77 (1H, s), 6,81 (1H, s), 7,89 (1H, s), 8,11 (2H, v.br.s, perm.), 9,68 (1H, d, J7,9Hz, perm.) e 11,84 (1H, br.s, perm.); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol/ácido acético) MH⁺, 478].

Exemplo 8

7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) 2,5-Dihidro-5-hidroxi-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran

Anidrido 2-metoxi-3-metilmaleico (9 g), (M.M. Kayser et al, Can.J.Chem., 1986, 64, 104) em THF seco (50 mls) foi adicionado, gota a gota, a uma suspensão de borohidreto de sódio (1,5

g) em THF (200 mls) a 0-5°C, durante ca 30 minutos. Deixou-se a mistura da reacção aquecer até à temperatura ambiente durante mais 30 minutos. A análise por cromatografia de placa delgada não revelou qualquer resto de material de partida. A solução foi neutralizada cuidadosamente com ácido clorídrico aquoso 5M sendo então o THF removido in vacuo. A solução aquosa foi extraída com acetato de etilo lavada com solução salina e seca. Após remoção do solvente o material cru foi purificado por cromatografia 'luminosa' sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 50% de acetato de etilo/hexano. O composto do título foi obtido sob a forma de um sólido cristalino incolor, (6,683 g, 73%), p.f. 79°C, benzeno. n_D²⁰max (CH₂Cl₂) 3540 (w), 3300 (br), 1755, 1670, 1455, 1380 e 1352cm⁻¹; δH (CDCl₃) 1,78 (3H, s), 4,06 (3H, s), 5,96 (1H, br.s, aguça-se por agitação em D₂O) e 6,23 (1H, br.s, perm.).

(b) 5-Bromo-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofurano

2,5-Dihidro-5-hidroxi-4-metoxi-3-metil-2-oxofurano (0,53 g) em éter dietílico seco (30 mls) foi arrefecido para entre 0-5°C (gelo) e tratado com piridina (0,1 mls). Adicionou-se então gota a gota durante 10 minutos, uma solução de tribrometo de fósforo em éter (10 mls), formando-se em seguida um precipitado branco. A mistura da reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada durante a noite. A análise por cromatografia de placa delgada revelou uma conversão completa num produto menos polar. A solução de éter foi lavada com água, solução salina sendo então seca. A remoção do solvente proporcionou o composto do título sob a forma de um óleo incolor, suficientemente puro, n_D²⁰max (CH₂Cl₂) 1780, 1665, 1450 (w), 1395, 1340 e 1295cm⁻¹; 1,94 (3H, s), 4,13 (3H, s) e 6,59 (1H, s).



- 56 -

(c) Brometo de 2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-il-tri-fenilfosfônio

5-Bromo-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofurano (6,44 g) foi dissolvido em benzeno seco (100 mls). Adicionou-se trifenilfosfina e a solução foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A solução foi decantada a partir da goma cor de laranja, a qual foi então triturada com éter para dar origem a um sólido cristalino incolor. O éter foi decantado e o sal foi seco sob vácuo. A solução decantada foi concentrada até se obter uma goma. A trituração deste com éter resultou numa segunda colheita de sal de fosfônio. As colheitas combinadas deram origem ao composto do título sob a forma de um sólido incolor, (14,41 g, 99%), niu_{max} (CH₂Cl₂) 1775, 1665, 1435, 1390 e 1330cm⁻¹; δ H (CDCl₃) 1,74 (3H, m), 3,95 (3H, s), e 7,5-8,1 (16H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) M⁺-Br, 389].

(d) 3-(E e Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidene-metil)-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Hidreto de sódio (0,094 g, pré-lavado com n-hexano e seco), foi dissolvido em dimetil sulfóxido quente (DMSO) sob argão, para dar origem a uma solução homogênea cinzento/verde. Adicionou-se então uma solução de brometo de 2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-iltrifenilfosfônio (1,83 g) em DMSO (5 mls), e a resultante solução vermelho escura/castanho foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solução adicionou-se uma solução de 3-formil-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2 g) em SMSO (5 mls). A solução castanha foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A análise por cromatografia de placa delgada revelou a formação de dois produtos. A solução foi vertida para água e extraída (2x) com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, solução





salina sendo então seca. Após remoção do solvente in vacuo, os produtos crus foram separados por cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com acetato de etilo a 5% em diclorometano. O primeiro componente a ser eluído, cristalizou a partir de metanol e revelou subsequentemente ser o isômero Z (n.o.e) do composto do título, (0,333g; 14%); p.f. 186-190°C, acetato de etilo/hexano, (Encontrados: C, 67,26; H, 5,04; N, 4,33; S, 5,19%. $C_{35}H_{30}N_2O_5S$ requiere C, 67,51; H, 4,86; N, 4,50; S, 5,15%); niúmax (CH_2Cl_2) 3400 (w), 3340 (vw), 1770 (br), 1720, 1685, 1635, 1495, 1450 (w), 1370 e 1345 cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,08 (3H, s), 3,63 (2H, ABq, J16,0Hz), 3,93 (2H, ABq, J18,6Hz), 4,07 (3H, s), 4,97 (1H, d, J5,0Hz), 5,89 (1H, dd, J5,0, 9,3Hz), 6,22 (1H, d, J9,3Hz), 6,71 (1H, s), 6,94 (1H, s) e 7,2-7,5 (15H, m), [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ , 645].

O segundo composto a ser eluído foi obtido sob a forma de uma espuma amarela e revelou ser o isômero E (n.o.e) do composto do título, (0,299 g, 12%), niúmax (CH_2Cl_2) 3400 (w), 1785 (ressalto). 1765, 1720, 1680, 1635, 1495, 1370 e 1320 cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 1,93 (3H, s), 3,41 (2H, ABq, J18,3Hz), 3,67 (2H, ABq, J16,2Hz), 3,83 (3H, s), 4,98 (1H, d, J5,8Hz), 5,87 (1H, dd, J5,8, 8,9Hz), 6,08 (1H, d, J8,9Hz), 6,21 (1H, s), 6,96 (1H, s) e 7,2-7,5 (15H, m): [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ , 645].

(e) 7 β -Amino-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidene-denemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidene-metil)-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,47 g), em diclorometano seco (5 mls) foi arrefecido até -20°C sob argão. Isto foi tratado com N-metilmorfolino (0,183 mls) e em seguida com uma solução de pentacloreto de fósforo em

diclorometano (5,13 mls, 40 mgs/ml). A solução foi mantida a -20°C durante 30 minutos adicionando-se em seguida rapidamente, numa porção, metanol (5 mls). A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante mais 30 minutos e adicionou-se água (10 mls). A reacção foi agitada vigorosamente durante 30 minutos sendo então o diclorometano removido in vacuo. O pH foi ajustado para 7-8 com carbonato de sódio e hidrogénio aquoso saturado sendo então extraído com acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com solução salina, seca e concentrada. Cromatografia 'luminosa' sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 80% de acetato de etilo/hexano proporcionou o composto do título sob a forma de uma espuma amarela, (0,221g, 58%), niumax (CH₂Cl₂) 3400 (vw), 1760, 1720, 1625, 1490 (w) e 1450 (w) cm⁻¹; δ H (CDCl₃) 1,94 (3H, s), 3,47 (2H, ABq, J18,2Hz), 3,87 (3H, s), 4,83 (1H, d, J5,1Hz), 4,98 (1H, d, J5,1Hz), 6,25 (1H, s), 7,00 (1H, s) e 7,2-7,5 (10H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺, 527].

(f) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Acido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,077 g) em DMF seca (2 mls) sob argão foi arrefecido até -50°C e tratado sucessivamente com diisopropiletilamina (0,086 mls) e cloreto de metenessulfonilo (0,038 mls) durante 1 hora. Adicionou-se ao intermediário activado a -50°C uma solução de 7 β -amino-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,208 g) em diclorometano (3 mls) e piridina (0,033 mls). A solução foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura da reacção foi diluída com diclorometano e foi lavada com água, solução salina e então seca. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado



por cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo, para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo claro, (0,24 g, 85%), niumax 3470 (w), 3380 (w), 3320 (w), 1760, 1720, 1670, 1630, 1525, 1445 (w), 1375 e 1315 cm^{-1} ; $\delta\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 1,93 (3H, s), 3,49 (2H, ABq, J16,1Hz), 3,84 (3H, s), 4,10 (3H, s), 5,13 (1H, d, J4,9Hz), 5,43 (1H, br.s, perm.), 6,10 (1H, dd, J4,9, 8,9Hz; colapsa para d, J4,9Hz por agitação em D_2O), 6,27 (1H, s), 6,86 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,25-7,4 (10H, m), e 7,67 (1H, d, J8,9Hz); [espectro de massa: ízo +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ 710].

(g) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,227 g) foi dissolvido em TFA (3 mls) à temperatura ambiente. Após 8 minutos a TFA foi removida sob vácuo, e adicionou-se tolueno (5 mls), evaporando-se subsequentemente. O resíduo oleoso foi triturado com éter para dar origem a um sólido amorfo amarelo claro. Este foi dissolvido em carbonato de sódio e hidrogénio saturado aquoso, filtrado através de kieselguhr e cromatografado em HP20SS fazendo-se a eluição com 0, 2, 4, 6 e 8% de THF/água em porções de 100 ml. As fracções contendo o produto foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo amarelo, (0,109 g, 61%), niumax (KBr) 1751, 1670, 1624, 1529, 1455, 1395 e 1351 cm^{-1} ; $\delta\text{H}(\text{d}_6 \text{DMSO})$ 2,03 (3H, s), 3,59 (2H, ABq, 16,9Hz), 3,85 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,14 (2H, d, J5,0Hz), 5,63 (1H, dd, J5,0 8,1Hz; colapsa para d, J5,0Hz por agitação com D_2O), 6,74 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,26 (2H,

br.s, perm.) e 9,61 (1H, d, J8,1Hz, perm.): [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH^+ 544, MNa^+ 566].

Exemplo 9

7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminocetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) 7 β -Amino-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidene-metil)-7 β - fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,4 g) foi tratado com N-metilmorfolino (0,155 mls) e em seguida com pentacloreto de fósforo (4,36 mls, 40 mg/ml de solução em diclorometano) tal como foi previamente descrito no Exemplo 8(e). A seguir à manipulação o produto cru foi triturado com éter/acetato de etilo para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido amarelo claro contendo cerca de de 20% do material de partida não reagido, (0,261 g, 81%), niumax (CH₂Cl₂) 3400 vw), 1760, 1720, 1630, 1490 (vw), 1445 (w), 1385 e 1345cm⁻¹; δH (d₆ DMSO) 1,98 (3H, s), 3,90 (2H, ABq, J18,0Hz), 4,06 (3H, s), 4,89 (1H, br.d, J4,5Hz, agudiza para d, J5,2Hz em agitação com D₂O), 5,11 (1H, d, J5,2Hz), 6,28 (1H, s), 6,92 (1H, s) e 7,25 - 7,5 (10H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa^+ 527].



(b) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Acido 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,093 g) foi activado com cloreto de metanessulfonilo (0,047 mls) e diisopropiletilamina (0,105 mls) em DMF (2 mls) tal como foi descrito no Exemplo 8 (f).

Isto foi subsequentemente acoplado a 7β-amino-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,253 g) e piridina (0,04 mls) em diclorometano (5 mls). A purificação por cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 80% de acetato de etilo/hexano proporcionou o composto do título sob a forma de um sólido amarelo (0,191 g, 55%), n_D²⁰ (CH₂Cl₂) 3475 (w), 3380 (w), 3320 (w), 1760, 1720, 1675, 1630, 1525, 1445 (w), 1370 e 1340 cm⁻¹; δH (CDCl₃) 2,09 (3H, s), 4,03 (2H, ABq, J18,4Hz), 4,06 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,12 (1H, d, J4,9Hz), 5,62 (2H, br.s, perm.), 6,05 (1H, dd, J4,9, 9,0Hz, colapsa para d, J4,9Hz por agitação em D₂O), 6,73 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,98 (1H, s), 7,3-7,5 (10H, m) e 7,59 (1H, d, J9,0Hz); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 710].

(c) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,168 g) foi desprotegido com TFA (2 mls) tal como foi descrito no Exemplo 8 (g). A seguir a

purificação por cromatografia de coluna em HP20SS obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido amorfo marelo claro, (0,075 g, 57%), niumax (KBr) 1742, 1665, 1625, 1529, 1453, 1388 e 1356cm^{-1} ; δH (d_6 -DMSO) 2,02 (3H, s), 3,76 (2H, ABq, $J_{17,2}\text{Hz}$), 3,85 (3H, s), 4,15 (3H, s), 5,09 (1H, d, $J_{5,0}\text{Hz}$), 5,63 (1H, dd, $J_{5,0}$, 8,2Hz, colapsa para d, $J_{5,0}\text{Hz}$ por agitação em D_2O), 6,76 (2H, s, muda para 2s, a 6,68 e 6,77 por agitação em D_2O), 7,24 (2H, br. s, perm.) e 9,61 (1H, d, $J_{8,2}\text{Hz}$, perm.); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) $\text{M}^+ - \text{Na}$ 522, MH^+ 544 e MNa^+ 566].

Exemplo 10

7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetrahidrofurano-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(a) 3-[(5RS)-2-oxotetrahidrofuran-5-ilmetil]-7 β -fenilacetamidocef-3- em-4-carboxilato de difenilmetilo

3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]-7 β -fenilacetamidocef- 3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (Exemplo 2(a)), (1,58 g) em 50% de etanol/benzeno (100 mls) foi tratado com cloreto de tris(trifenilfosfina)ródio (I) (0,75 g) e 10% de paládio sobre carbono (0,2 g) e foi hidrogenado durante várias horas à temperatura ambiente. A reacção foi monitorizada por cromatografia de placa delgada até a formação de um produto ligeiramente mais polar ficar completa. A solução foi filtrada através de uma pequena camada de gel de sílica sendo então concentrada. A purificação por cromatografia 'luminosa' proporcionou o composto do título sob a forma de um sólido castanho (0,62 g, 39%); verificou-se que uma amostra recristalizada a partir de acetato de etilo era um isómero simples por análise espectroscópica, p.f. 84-89°C, niumax (KBr) 3400 (br), 3299, 1782, 1770, 1753, 1719, 1661, 1619, 1533, 1494, 1453 e 1373cm^{-1} ;

δ H (CDCl₃) 1,75 (1H, m), 2,23 (2H, m), 2,43 (2H, m), 3,02 (1H, dd, J2,3, 13,8Hz), 3,52 (2H, ABq, J18,7Hz), 3,66 (2H, ABq, J16,2Hz), 4,66 (1H, m), 4,93 (1H, d, J4,7Hz), 5,87 (1H, dd, J4,7, 9,2Hz), 6,11 (1H, d, J9,2Hz), 6,84 (1H, s) e 7,25-7,5 (15H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 605].

(b) 7 β -Amino-3-[(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

3I(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]-7 β -fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, (0,62 g) em diclorometano (5 mls) foi tratado com N-metilmorfolino (0,257 g) e pentacloreto de fósforo (7,2 mls, 40 mgs/ml de solução em diclorometano), tal como foi descrito no Exemplo 8 (e). A purificação por cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 80% de acetato de etilo/hexano proporcionou o composto do título sob a forma de uma espuma castanha, (0,24 g, 49%), δ H (CDCl₃) isómero principal 1,74 (1H, m), 2,17 (1H, m), 2,3-2,5 (3H, m), 2,95 (1H, dd, J2,7, 13,9Hz), 3,56 (2H, ABq, J18,4Hz), 4,67 (1H, m), 4,77 (1H, d, J5,0Hz), 4,93 (1H, d, J5,0Hz), 6,88 (1H, s) e 7,25-7,5 (10H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 487].

(c) 3-[(5RS)-2-Oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]-7 β -[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamidol]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Clorohidreto de ácido 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético, (0,257 g) foi activado com cloreto de metanessulfonilo (0,042 mls) e diisopropiletilamina (0,186 mls) tal como foi anteriormente descrito no Exemplo 8 (f). Isto foi tratado com 7 β -amino-3-[(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,266 g) e piridina (0,039





mls) em diclorometano (2 mls) do modo prescrito sendo então aquecido até 0°C. Após manipulação, cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 50 e depois com 60% de acetato de etilo/hexano proporcionou o composto do título sob a forma de um sólido incolor, (0,242 g, 56%), niumax (CH₂Cl₂) 3380 (w), 1780, 1720, 1680, 1510 e 1365cm⁻¹; δH (CDCl₃) isômero principal 1,77 (1H, m), 2,2-2,5 (4H, m), 3,03 (1H, dd, J2,2, 13,7Hz), 3,58 (2H, ABq, J18,7Hz), 4,09 (3H, s), 4,68 (1H, m), 5,04 (1H, d, J4,8Hz), 5,96 (1H, dd, J4,8, 8,9Hz, colapsa para d, J4,8Hz por agitação em D₂O), 6,76 (1H, s), 6,80 (1H, d, J8,9Hz, perm.), 6,86 (1H, s), 7,03 (2H, br.s, perm.) e 7,25-7,5 (25H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 912].

(d) 7β-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

3-[(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-ilmetil]-7β-[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,212 g) foi desprotegido com TFA (3 mls) tal como foi descrito no Exemplo 8(g). A seguir a purificação por cromatografia de coluna em HP20SS obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido amorfo, incolor, (0,069 g, 58%), niumax (KBr)1757, 1671, 1603, 1529, 1457 (w), 1362 e 1289cm⁻¹; δH (d₆-DMSO) isômero principal 2,0-2,2 (2H, m), 2,47 (3H, m), 2,84 (1H, dd, J5,3, 13,3Hz), 3,35 (2H, ABq, J17,5Hz), 3,84 (3H, s), 4,80 (1H, m), 4,97 (1H, d, J4,7Hz), 5,53 (1H, dd, J4,7, 8,2Hz), 6,74 (1H, s), 7,26 (2H, br.s, perm.) e 9,53 (1H, d, J8,2Hz, perm.); isômero secundário inter alia 1,8-2,0 (1H, m), 4,65 (1H, m) e 4,98 (1H, d, J4,5Hz); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH⁺ 504, MNa⁺ 526].



Exemplo 11

Acido 7B-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxílico

(a) 3-(Z-2,5-Dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)-7B-[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-tritiloxiiminoacetamido]-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-tritiloxiiminoacetato de sódio (0,759 g), em DMF seca (5 mls) foi arrefecido até ca -60°C sob argão. Esta solução foi tratada com cloreto de metanesulfonilo (0,085 mls) e deixada aquecer até -15°C. Adicionou-se uma solução de 7B-amino-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, (0,46 g) em DMF seca (5 mls), e a solução foi deixada atingir a temperatura ambiente ao longo de 1 hora. A solução foi diluída com acetato de etilo e lavada com água, solução salina sendo então seca. Após remoção do solvente o residuo foi submetido a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 50% de acetato de etilo/hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma amarela, (0,375 g, 36%), niumax 3380, 1770 (br), 1725, 1685, 1630, 1505 (br), 1440, 1370 e 1345cm⁻¹; δH (CDCl₃) 2,07 (3H, s), 3,74 e 3,96 (2H, ABq, J18,-3Hz) aguça-se por agitação em D₂O), 5,08 (1H, m, aguça-se até d, J5,0Hz por agitação em D₂O), 6,12 (1H, br.m, aguça-se para d, J5,0Hz por agitação em D₂O), 6,43 (1H, br.s, aguça-se por agitação em D₂O), 6,74 (1H, s), 6,78 (1H, br.s, perm.), 6,98 (1G, s) e 7,20 a 7,55 (40H, m, aroma-H); [espectro de massa: ião +ve (NOBA, Na⁺) MNa⁺, 1180].

(b) Ácido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-
-3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenemetil)cef-
-3-em-4-carboxílico

3-(Z-2,5-dihidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidene-
 metil)-7β-[2-tritilaminotiazol-4-il)-2-Z-tritiloxiaminoacetami-
 do]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo, (0,35 g) foi dissol-
 vido em 98% de ácido fórmico (2,7 mls) contendo ácido clorídrico
 1M (0,3 mls) à temperatura ambiente. Após ca 5 minutos formou-se
 um precipitado cristalino incolor. Após 1 hora adicionou-se ácido
 clorídrico concentrado (1 gota) e a mistura da reacção foi
 deixada durante mais 30 minutos. A solução/sólido foi filtrada e
 o sólido foi lavado com uma pequena porção de ácido clorídrico a
 10% em ácido fórmico, e em seguida água. O filtrado foi evaporado
 sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água e o pH foi
 ajustado para 3 com hidróxido de sódio 0,1M. O sólido amarelo
 claro foi separado por filtração e lavado com pequenas quantida-
 des de água, metanol e em seguida com éter dietílico. Após
 secagem, o resíduo foi agitado vigorosamente em acetato de etilo
 (1 ml) durante a noite. Após filtração e secagem, o composto do
título foi obtido sob a forma de um sólido amarelo claro, (0,017
 g, 46%), n_{max} (KBr) 1751 (br), 1670 (ressalto), 1630, 1526,
 1451, 1389 e 1353cm⁻¹; δH (d₆-DMSO) 2,06 (3H, s), 3,87 e 4,00
 (2H, ABq, J17,8 Hz), 4,19 (3H, s), 5,24 (1H, d, J5,0Hz), 5,86 (1H,
 dd, J4,9, 8,2Hz, colapsa para d, J4,9Hz por agitação em D₂O),
 6,49 (1H, s), 6,68 (1H, s), 7,15 (2H, br.s, perm.), 9,49 (1H, d,
 J8,2Hz, perm.) e 11,33 (1H, s, perm.); [espectro de massa: ião
 +ve (tioglicerol) MH⁺ 508].



Exemplo 12

Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil)cef-3-em-4-carboxílico

(a) 3-(2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil)-7β-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-trifenilmetoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

2-(2-Trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-trifenilmetoxiiminoacetato de sódio (1,33 g) em DMF (5 mls) foi activado com cloreto de metanessulfonilo (0,148 mls) tal como foi descrito no Exemplo 7 (a). Tratamento com 7β-amino-3-[(5RS)-2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,737 g) em DMF (5 mls), manipulação e purificação por meio de cromatografia repetida sobre gel de sílica, luminosa, proporcionaram o isómero principal do composto do título, (0,614 g, 35%), niumax 3380 (w), 1785, 1770 (ressalto), 1755 (ressalto), 1725, 1685, 1510 e 1370cm⁻¹; δH (CDCl₃) 2,25 (1H, dd, J 9,9, 13,7Hz), 3,16 (1H, dd, J 2,9, 13,7Hz), 3,49 e 3,53 (2H, ABq, J 18,7Hz), 5,03 (1H, d, J 4,9Hz), 5,22 (1H, J 7,9Hz), 6,05 (1H, dd, J 1,9, 5,7Hz), 6,14 (1H, dd, J 4,9, 9,1Hz), 6,45 (1H, s), 6,76 (1H, s amplo, perm.), 6,90 (1H, s), 7,07 (1H, d J 9,1Hz, perm.), 7,19 (1H, dd, J 1,4, 5,7Hz) e 7,24 a 7,50 (40H, m); [espectro de massa: ião +ve (NOBA, Na⁺) MNa⁺ 1138]. O isómero secundário não se deslocou.

(b) Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxiiminoacetamido]-3-(2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil)cef-3-em-4-carboxílico.

3-(2,5-dihidro-2-oxofuran-5-ilmetil)-7β-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-trifenilmetoxiiminoacetamido]cef-3-em-



-4-carboxilato de difenilmetilo (0,375 g) foi dissolvido numa solução de ácido clorídrico concentrado a 10% em 98% de ácido fórmico (3 mls). Após alguns minutos tinha-se formado um precipitado cristalino incolor. A solução foi mantida à temperatura ambiente durante 45 minutos sendo então filtrada. O sólido foi lavado com uma pequena porção de 10% de ácido clorídrico concentrado/ácido fórmico e em seguida com água. O solvente foi removido a partir do filtrado in vacuo e o resíduo foi dividido entre água e éter (5 mls). A fase aquosa foi ajustada para pH 3 e filtrada. A solução homogênea amarela foi cromatografada sobre HP20SS, fazendo-se a eluição com 2,4,6,8 e 10% de THF/água (porções de 100 ml). As fracções contendo o produto foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido branco amorfo (0,037 g, 24%), μ_{max} (KBr) 1751 (v. amplo), 1670, 1629, 1529, 1363, 1262 e 1178 cm^{-1} ; 2,84 (1H, dd, J 4,6, 14,5Hz), 2,94 (1H, dd, J 7,5, 14,5Hz), 3,38 e 3,59 (2H, ABq, J 17,6Hz), 5,17 (1H, d, J 4,7Hz), 5,44 (1H, m), 5,73 (1H, d, J 4,7Hz), 6,16 (1H, dd, J 1,9, 5,8Hz), 7,06 (1H, s) e 7,70 (1H, dd, J 1,1, 5,8Hz); (espectro de massa: $\text{ízo} + \text{ve}$ (tioglicerol) MH^+ 466, MNa^+ 488].

Exemplo 13

7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

(a) Brometo de 2-oxotetrahidrofuran-3-iltrifenilfosfónio

3-Bromo-2-oxotetrahidrofuran (5 g) e trifenilfosfina (7,49 g) em benzeno seco (50 mls) foram deixados à temperatura ambiente durante 4 dias. A solução foi decantada a partir de goma cor de laranja. Isto foi dissolvido em diclorometano e concentrado para dar origem a uma espuma castanho claro.



(b) 2-Oxotetrahidrofuran-3-ilidenetrifenilfosforano.

Brometo de 2-oxotetrahidrofuran-3-iltrifenilfosfônio (1,717 g) foi dissolvido em água (20 mls) e a solução foi filtrada através de kieselguhr. O pH foi ajustado para 7,5 com hidróxido de sódio 5M. O precipitado acinzentado foi separado por filtração, lavado com 50% de éter/acetona e seco, para dar origem ao composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado (0,77 g, 55%), (Encontrados: M^+ , 346.1124. $C_{22}H_{19}O_2P$ requiere M , 346.1123); niúmax (CH_2Cl_2) 1645, 1480 (w), 1430 (w), 1365 (w) e 1315 (w) cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,62 (2H, t, 7Hz), 4,27 (2H, t, J 7Hz) e 7,3-7,9 (15H, m).

(c) 7 β -Fenilacetamido-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)-cef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

3-Formil-7 β -fenilacetamidocef-2-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,45 g), (Patente Britânica No. 1.342.241; 1974), e o fosforano preparado no exemplo 13 (c), (0,333 g) em diclorometano (10 mls) foram mantidos à temperatura ambiente durante 2 dias. A solução foi concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fino, fazendo-se a eluição com 40,50 e 60% de acetato de etilo/hexano. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido amorfo incolor (0,461 g, 90%), p.f. 169-171°C (acetato de etilo), (Encontrados: C, 68,28; H, 4,65, N, 4,89; S, 5,37%. $C_{33}H_{28}N_2O_6S$ requiere C, 68,26; H, 4,86; N, 4,82; S, 5,52%); niúmax (CH_2Cl_2) 3240 (w), 1780, 1745, 1680, 1630 (w) e 1490 cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 2,68-3,02 (2H, m), 3,65 (2H, s), 4,14 (2H, m), 5,25 (1H, d, J 4,0Hz), 5,26 (1H, s), 5,59 (1H, dd, J 4,0, 8,3Hz), 6,34 (1H, d, J 8,3Hz), 6,64 (1H, s), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, t, J 2,6Hz) e 7,2-7,4 (15H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ 603].

(d) 7 β -Fenilacetamido-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)-cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

O isómero-2 preparado no exemplo 13(c) (0,848 g), foi dissolvido em diclorometano (20 mls) arrefecido até 0-5°C e tratado com ácido *m*-cloroperbenzoico, (0,327 g, 85% de pureza). Após 30 minutos a análise por cromatografia de placa delgada não revelou qualquer material de partida. A solução foi diluída com diclorometano e lavada com bissulfito de sódio aquoso, carbonato de sódio e hidrogénio e solução salina. Depois de secagem e remoção do solvente, o sulfóxido cru foi obtido sob a forma de um sólido cristalino branco. Este produto foi dissolvido em DMF seca (5 mls), arrefecida até ca -30°C sob argão e tratado com tricloreto de fósforo (0,4 g) durante 15-30 minutos, até a cromatografia de placa delgada revelar que a reacção se encontrava completa. A solução foi vertida para água e extraída com porções de acetato de etilo, seca e concentrada. A trituração com éter deu origem ao composto do título sob a forma de um sólido amorfo amarelo claro (0,437 g, 52%), niumax (KBr) 1775, 1757, 1728, 1669, 1527, 1493, 1451 e 1380cm⁻¹; δ H (d_6 -DMSO) 2,9-3,1 (1H, m), 3,2-3,3 (1H, m), 3,50 e 3,58 (2H, ABq, J 13,8Hz), 3,89 e 4,00 (2H, ABq, J 17,7Hz), 4,20-4,37 (2H, m), 5,22 (1H, d, J 5,1Hz), 5,86 (1H, dd, J 5,1, 8,3Hz), 6,98 (1H, s), 7,2-7,6 (15H, m) e 9,25 (1H, d, J 8,3Hz); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 603].

(e) 7 β -Amino-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo.

7 β -Fenilacetamido-3-[E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidene-metil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,38 g) em diclorometano seco (3 mls), arrefecido até -20°C sob argão, foi

tratado com N-metilmorfolino (0,146 g, 0,158 mls) e com uma solução de tricloreto de fósforo (0,178 g) em diclorometano (4,4 mls). Após 30 minutos a -20°C , adicionou-se rapidamente numa porção metanol (5 mls). A mistura da reacção foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente durante 30 minutos, adicionando-se então água (10 mls). Após agitação vigorosa durante mais 30 minutos os solventes foram completamente removidos in vacuo. O residuo foi dividido entre acetato de etilo/hexano depois de ajustar o pH para 8 usando amónia aquosa 0,880. Depois de lavagem e secagem da camada orgânica, o solvente foi removido e o produto crú foi triturado com éter. Cromatografia luminosa sobre gel de sílica fino fazendo-se a eluição com acetato de etilo proporcionou o composto do título sob a forma de uma espuma amarela clara (0,116 g, 39%), n_{D}^{20} (CH₂Cl₂) 1780. 1750 e 1720 cm^{-1} ; δH (CDCl₃) 2,57-2,72 (1H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 3,61 (2H, s), 4,07-4,26 (2H, m), 4,85 (1H, d, J 5,1Hz), 4,98 (1H, d, J 5,1Hz), 7,04 (1H, s) e 7,2-7,5 (10H, m); [espectro de massa: íão +ve (3NOBA, Na⁺) MNa⁺ 485].

(f) 3-(E-2-Oxotetrahydrofuran-3-ilidenemetil)-7 β -[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]cef-3-zm-4-carboxilato de difenilmetilo.

Clorohidreto de Ácido 2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacético (0,114 g) foi activado com diisopropiletilamina (0,016 g, 0,083 mls) e cloreto de metanessulfonilo (0,027, 0,019 mls) em DMF (2 mls) tal como foi descrito no exemplo 8 (f). Adicionou-se ao éster activado 7 β -amino-3-(E-2-oxotetrahydrofuran-3-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,1 g) e piridina (0,017 g, 0,018 mls) em diclorometano (2 mls), do modo prescrito. Seguindo o mesmo processo, e purificação por cromatografia luminosa sobre gel de sílica obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido amorfo,



incolor (0,114 g, 59%), niúmax (CH_2Cl_2) 3380, 1785, 1750, 1720, 1680 e 1510cm^{-1} ; δH (CDCl_3) 2,54-2,70 (1H, m), 2,76-2,95 (1H, m), 3,59 (2H, s), 4,08-4,28 (5H, s, m em sobreposição), 5,10 (1H, d, J 4,9Hz), 5,99 (1H, dd, J 4,9, 8,7Hz, colapsa até d, J 4,9Hz por agitação em D_2O), 6,76 (1H, s), 6,82 (1H, d, J 8,7Hz, $\delta\text{erm.}$ por agitação em D_2O), 7,03 (1H, s) e 7,2-7,5 (25H, m); [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MNa^+ 910].

(g) 7 β -[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]-3-(E-2-oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

3-(E-2-Oxotetrahidrofuran-3-ilidenemetil)-7 β -[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-Z-metoxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,105 g) foi desprotegido com TFA (2 mls) tal como foi descrito no exemplo 8 (g). A purificação do material cru por cromatografia de coluna com HF20SS proporcionou o composto do título sob a forma de um sólido amorfo branco, (=,035 g, 59%), niúmax (KBr) 1770, 1670, 1617, 1529, 1387, 1342 e 1206cm^{-1} ; δH (d_6 -DMSO) 3,0-3,15 (1H, m), 3,2-3,35 (1H, m), 3,70 e 3,78 (2H, ABq, J 16,6Hz), 3,84 (3H, s), 4,15-4,35 (2H, m), 5,06 (1H, d, J 5,0Hz), 5,16 (1H, dd, J 5,0, 8,0Hz colapsa para d, J 5,0Hz por agitação em D_2O), 6,74 (1H, s), 7,26 (2H, s, perm.), 7,63 (1H, s) e 9,64 (1H, d, J 8,0Hz, perm.): [espectro de massa: ião +ve (3NOBA, Na^+) MH^+ 524].

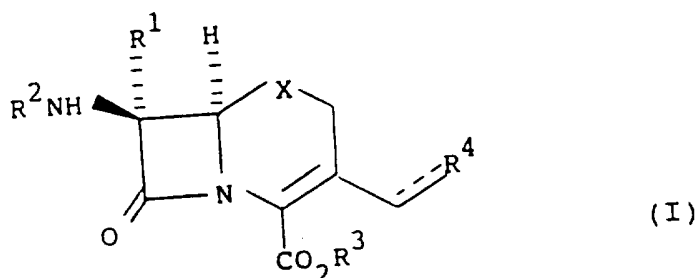
Dados Biológicos In Vitro

CIM (µg/ml)

<u>Exemplo No.</u>	<u>Organism</u> ^o	
	E.coli (NCTC 10418)	S.aureus (Oxford)
1	<0,03	1,0
2	0,06	1,0
5	0,12	16,0
6	4,0	4,0
7	4,0	64,0
8	<0,03	1,0
9	0,03	0,5
10	0,25	1,0
11	2,0	4,0
12	0,25	0,25
13	<0,06	2,0

Reivindicações

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



em que

R^1 é hidrogénio, metoxi ou formamido;

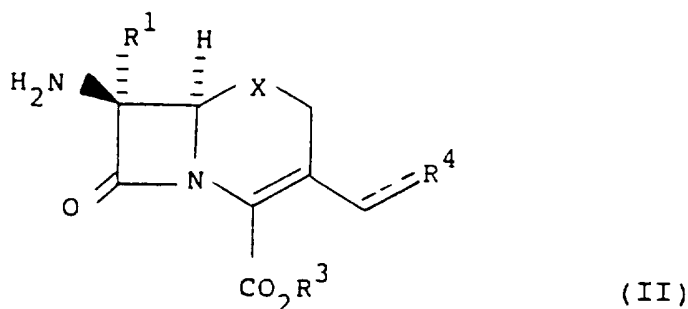
R^2 é um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina anti-bacterianamente activa;

CO_2R^3 é um grupo carboxi ou um anião carboxilato, ou R^3 é um grupo protector rapidamente removível; R^4 é um anel butenolida ou butanolida, substituído facultativamente por um ou dois grupos alquilo, dialquilamino, alcoxi, hidroxí, halogénio ou arilo, os quais podem ser iguais ou diferentes, ou, em que dois átomos de carbono adjacentes que se encontram disponíveis para substituição definem a ligação comum de um sistema bicíclico condensado aromático;

X é S, SO, SO_2 , O ou CH_2 ; e a linha tracejada adjacente a R^4 representa uma dupla ligação facultativa, caracterizado por compreender:



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



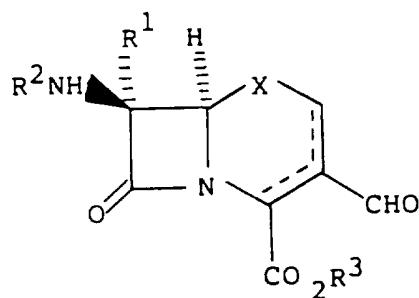
em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 , X e a linha tracejada adjacente a R^4 são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos, e em que o grupo amino é substituído facultativamente com um grupo que permite que a acilação tenha lugar; com um derivado por N-acilação de um ácido com a fórmula (III):



em que R^2 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I) e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos; ou

(b) o tratamento de um composto com a fórmula (IV):





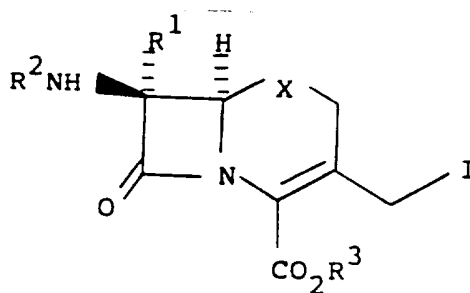
(IV)

em que X , R^1 , R^2 e CO_2R^3 são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) e a linha tracejada representa uma dupla ligação na posição 2 ou 3 do núcleo da cefalosporina, com um composto ilídeo de fósforo com a fórmula (V):



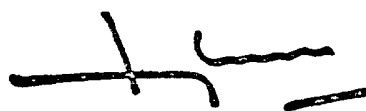
em que P' é o resíduo de fósforo e R^4 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I); ou

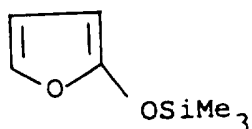
(c) o tratamento de um composto com a fórmula (VI):



(VI)

em que R^1 , R^2 , CO_2R^3 e X são tal como foram definidos, no que se refere à fórmula (I), com um composto com a fórmula (VII):





(VII)

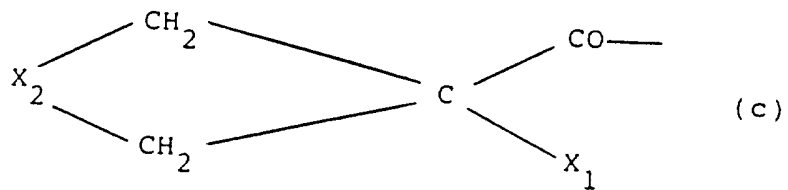
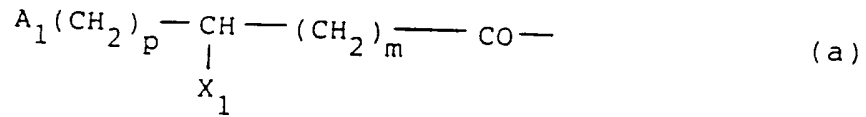
em que o anel furano é substituído facultativamente tal como foi aqui anteriormente definido para R^4 na fórmula (I) para dar origem a um composto com a fórmula (I) em que a dupla ligação adjacente a R^4 se encontra ausente;

e em seguida, se necessário ou desejado, a realização de um ou mais dos passos que se seguem:

- i) remoção de quaisquer grupos protectores;
- ii) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo diferente CO_2R^3 ;
- iii) conversão do grupo R^2 num grupo R^2 diferente;
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução de um R^4 butenolida num R^4 butanolida;
- vi) redução de uma dupla ligação facultativa adjacente a R^4 ;
- vii) conversão do produto num sal.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 é um grupo acilo com a fórmula (a) a (f):





em que p é 0, 1 ou 2; m é 0, 1 ou 2; A₁ é C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilo substituído, C₃₋₆ cicloalquilo, ciclo-hexenilo, ciclo-hexadienilo, um grupo aromático (incluindo heteroaromático), tal como fenilo, fenilo substituído, tienilo, piridilo, ou um grupo tiazolilo substituído facultativamente, um grupo C₁₋₆ alquiltio ou C₁₋₆ alquilo; X₁ é um átomo de hidrogénio ou de halogénio, um ácido carboxílico, éster carboxílico, ácido sulfónico, um grupo azido, tetrazolilo, hidroxilo, aciloxi, amino, ureido,



acilamino, heterociclicilamino, guanidino ou acilureido; A_2 é um grupo aromático, por exemplo um fenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 2-alcoxi-1-naftilo, 3-arilisoaxazolilo, ou um grupo 3-aril-5-metilisoxazolilo, tal como 3-(2-cloro-6-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-ilo; um grupo alquilo substituído; ou um ditietano substituído; X_2 é um grupo $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ ou alquilenos; X_3 é um átomo de oxigénio ou de enxofre; A_3 é um grupo arilo ou heteroarilo tal como fenilo, fenilo substituído ou aminotiazolilo em que o grupo amino é protegido facultativamente; e A_4 é hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{1-6} alcóxicarbonil(C_{1-6})alquilo, C_{2-6} alquenilo, carboxi(C_{1-6})alquilo, C_{2-6} alquinilo, arilo ou aril(C_{1-6})alquilo.

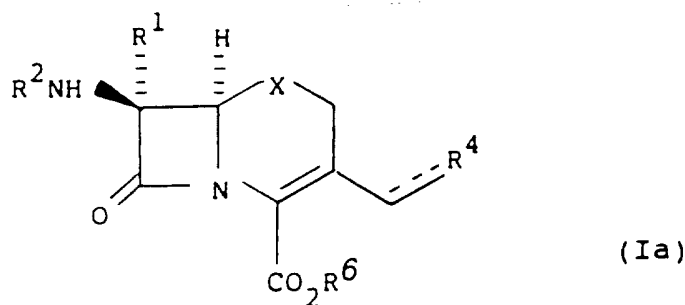
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que R^2 é um grupo acilo com a fórmula (a) em que A_1 é fenilo, X_1 é hidrogénio e p e m são 0; ou R^2 é um grupo acilo com a fórmula (e) em que A_3 é 2-aminotiazol-4-il ou 2-tritilaminotiazol-4-ilo e A_4 é hidrogénio, metilo ou trifenilmetilo.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto em que R^1 é hidrogénio; R^2 é 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetilo ou 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxi-iminoacetilo; CO_2R^3 é carboxi ou um aniócarboxilato, ou R^3 é pivaloilmetilo; R^4 é ftalidilo, ou um derivado 2,5-di-hidro-2-oxofuran-5-ilo, 2-oxotetra-hidrofuran-5-ilo ou 2-oxotetra-hidrofurano-3-ilo facultativamente mono- ou di-substituídos por um ou dois grupos seleccionados de entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi e fenilo; e X é enxofre.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (Ia) ou um seu



sal farmacologicamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável;



em que R^1 , R^2 , R^4 , X e a linha tracejada adjacente a R^4 são tal como foram definidos a respeito da fórmula (I) na reivindicação 1 e CO_2R^6 é um grupo carboxi ou um anão carboxilato.

6a. - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por se prepararem os seguintes compostos:

Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(E-2,5-di-hidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-[(5RS)-2,5-di-hidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(E-ftalidilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7β-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(E-2,5-di-hidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,



Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxi-iminoacetamido]-3-
-(E-2,5-di-hidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-
-carboxílico,

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(E-
-2,5-di-hidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-il-idenometil)cef-3-
-em-4-carboxílico.

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(Z-
-2,5-di-hidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-
-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-
-[(SRS)-2- oxotetra-hidrofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico,

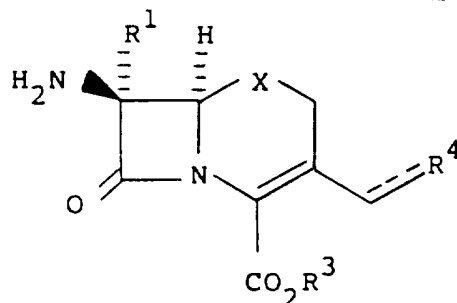
Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxi-iminoacetamido]-3-
-(Z-2,5-di-hidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-
-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-hidroxi-iminoacetamido]-3-
-(2,5-di-hidro-2-oxofuran-5-ilmetil)cef-3-em-4-carboxílico, ou

Acido 7 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-Z-metoxi-iminoacetamido]-3-(2-
-oxotetra-hidrofuran-3-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico, ou um
seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo, farmacêuticamente
aceitáveis.

7B. - Processo de acordo com a reivindicação 1, carac-
terizado por se preparar um composto com a fórmula (II) ou um seu
sal:





(II)

em que R^1 , R^2 , CO_2R^3 , R^4 , X e a linha tracejada adjacente a R^4 são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) na reivindicação 1.

B8. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se prepararem os seguintes compostos:

Acido 7 β -amino-3-(E-2,5-di-hidro-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -amino-3-[(SRS)-2,5-di-hidro-2-oxofuran-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -amino-3-(E-ftalidilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -amino-3-(E-2,5-di-hidro-4-metil-2-oxo-3-fenilfuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -amino-3-(E-2,5-di-hidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,

Acido 7 β -amino-3-(Z-2,5-di-hidro-4-metoxi-3-metil-2-oxofuran-5-ilidenometil)cef-3-em-4-carboxílico,



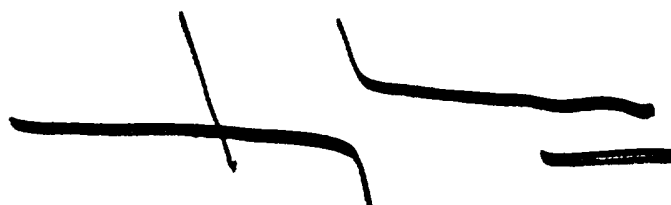
Acido 7 β -amino-3-[(5RS)]-2-oxotetra-hidro-furan-5-ilmetil]cef-3-em-4-carboxílico, ou

Acido 7 β -amino-3-(E-2-oxotetra-hidro-furan-3-ilidenometil)-cef-3-em-4-carboxílico, ou um seu sal ou éster.

98. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica; caracterizado por compreender a mistura de uma unidade de dosagem de um composto com a fórmula (Ia) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in vivo, farmacêuticamente aceitáveis, tal como foi definido na reivindicação 1, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

108. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a referida composição compreender ainda um inibidor de β -lactamase.

Lisboa, 14 de Setembro de 1989



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