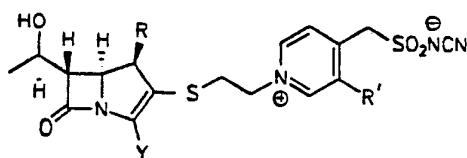


8-2-80

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

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



(I.)

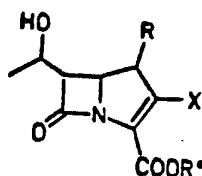
=====

MERCK & CO., INC.

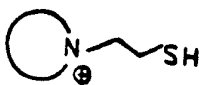
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-⁴-(N-CIANOSULFAMOILMETIL)-
-1-PIRIDINIO/ETILTIO-CARBAPENEMS"

em que R representa H ou CH₃, R' representa H, F, Cl, NH₂, CH₃, SO₂NHCH₃, SO₂NH₂, SO₂CH₃, OCH₃, CONH₂, S(O)CH₃ ou CONHCH₃; e Y representa COOH ou um seu derivado. Estes compostos podem ser utilizados como antibióticos no tratamento de doenças infecciosas.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula



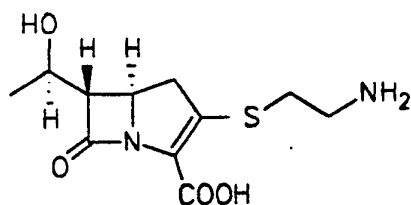
em que R^o é um grupo protector de carboxilo facilmente removível e X é um grupo separável, com um composto de fórmula



em que o ciclo contendo N⁺ é o mesmo da fórmula (I), na presença de uma base, seguido de desbloqueamento (remoção de R^o).

O presente invento refere-se a antibióticos de carba-peném de acção reforçada, que apresentam um grupo 2-[4-(N-cianossulfamoílmethyl)-1-piridínio]-7-etiltio como substituinte.

A tienamidina constitui um conhecido antibiótico de carba-peném de largo espectro, de fórmula:



A

Conhecem-se também outros derivados do composto de fórmula A. Os compostos de carba-peném substituídos por cianossulfamoílmethylpiridínio apresentam um espectro antibiótico semelhante ao inerente ao composto de fórmula A, ou ainda apresentam um espectro antibiótico melhor do que o composto de fórmula A.

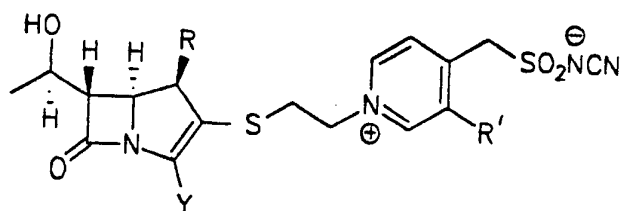
Os compostos de carbapeném do presente invento têm ainda uma menor tendência para provocarem reacções de apoplexia, ou seja, provocam menos reacções caracterizadas por espasmos ou convulsões, em comparação com os derivados de N-formimidóilo e de N-acetimidóilo do composto de fórmula A, e quando comparados com os compostos de carbapeném aparentados, de heteroarilalquiltio, quaternários, mono- ou bicíclicos, que não contêm o agrupamento de cianossulfamoílo no radical heteroarilo.

A patente norte-americana Nº 4.552.696 (Kim and Misco) revela compostos antibióticos de carbapeném, que apresentam uma cadeia lateral na posição 2, de fórmula $-S-A-N$, em que um dos possíveis substituintes do grupo heteroarilo é carboxilo.

No entanto, este substituinte carboxi é apenas um de um grande número de outros substituintes de que se faz menção, sem que os autores da referida patente lhes atribuam qualquer significado especial. Acresce que a referida patente menciona dados sobre 'a toxicidade a seguir à administração intracraniana a ratos', o que aponta para o facto de que os autores daquela patente estão cientes de que existe o problema destes compostos provocarem reacções alérgicas, mais especificamente, convulsões. Ao mesmo tempo, os autores não mencionam a circunstância de um agrupamento acídico presente no grupo heteroarilo, pelo que o composto de carbapeném, na sua totalidade, se transforma num zwitterião aniónico, ser capaz de reduzir de forma significativa a incidência dos insultos apopléticos provocados pelo composto de carbapeném.

A patente EP-A-0 169 410 (nº de registo 16330IEY) revela compostos de carbapeném quaternários, mono- ou bi-cíclicos, substituídos por heteroariltio, contendo um agrupamento acídico no radical heteroarilo. No entanto, não existe qualquer indicação dos compostos de cianossulfamoílmethylpiridínio específicos do presente invento, e não se refere as suas propriedades antibacterianas mais acentuadas.

Assim, o presente invento refere-se a novos compostos de carbapeném de fórmula:



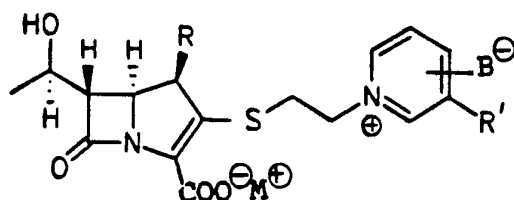
em que

R representa H ou CH_3 ; R' representa H, F, Cl, NH_2 , CH_3 , SO_2NHCH_3 , SO_2NH_2 , SO_2CH_3 , OCH_3 , CONH_2 , S(O)CH_3 ou CONHCH_3 , e Y representa um radical escolhido do grupo formado por:

- i) COOH ou um dos ésteres ou sais, farmacêuticamente aceitáveis;
- ii) COOR^3 , em que R^3 representa um grupo carboxi-protector, prontamente separável,
- iii) COOM , em que M representa um metal alcalino, ou
- iv) $\text{COO}^\ominus$, à condição de que esteja presente na molécula um grupo catiónico adicional, neutralizador.

Geralmente, no presente caso o grupo Y representa COOM , em que M significa um catião de um metal, tal como Na, K ou $1/2 \text{ Ca}$. Uma vez que o grupo piridínio é substituído por cianossulfamoílo, ou seja, um substituinte ácido, de preferência ionizado, isto é, um substituinte aniônico, cujo valor pH é próximo da zona neu-

tra, em solução aquosa, o grupo Y reveste, geralmente, a forma de um sal de fórmula COOM. Em termos da estrutura da molécula, em cuja fórmula $B^{\ominus}$ representa a forma ionizada, ou aniônica, do grupo cianossulfamoílo ácido, os compostos do presente invento podem ser representados através da seguinte fórmula, em que todas as cargas eléctricas estão equilibradas.



(Ia.)

Há que referir de que o grupo M poderá encontrar-se junto do grupo carboxi ou no centro $B^{\ominus}$, desde que a carga global do composto seja igual a zero. Compostos deste género constituem zwitteriões aniônicos, dado que é este o tipo de carga global da molécula, na ausência do catião externo. Se o composto fosse adicionalmente substituído por um grupo catiónico, tal como um substituinte amónio, não seria necessária a presença do grupo M neutralizador, e o composto constituiria um zwitterião duplo.

O substituinte R (metilo), poderá apresentar a configuração α ou β (α - ou β -estereoisómero). Prefere-se o β -estereoisómero, porque descobriu-se de que esta configuração confere uma maior estabilidade em relação à enzima DHP-I.

A designação (em relação a 'Y') de 'éster ou sal, farmacêuticamente aceitável', refere-se àqueles sais e ésteres dos compostos do presente invento que seriam imediatamente reconhecidos pelos químicos farmacêuticos como sendo apropriados, ou seja, aqueles que são não-tóxicos e que influem de maneira favorável nas propriedades farmacocinéticas dos referidos compostos, no seu sabor, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Outros factores, de índole mais técnica e prática, também importantes na escolha destas formas dos compostos do invento, são os custos das matérias-primas, facilidade de cristalização, rendimento, estabilidade, poder higroscópico, e escoamento (fluidez) da massa galénica resultante de que se elaboram as respectivas formas de dosagem finais.

Dado que os compostos do presente invento podem ser carboxilatos, os sais seriam catiões, tais como benzetina, cloroprocaína, cholina, dietanolamina, 'meglumina' e procaína. Catiões apropriados são catiões de metais, tais como alumínio, cálcio, lítio, magnésio e zinco. Preferem-se os catiões de metais alcalinos, tais como sódio e potássio.

O termo 'grupo carboxi-protector, facilmente separável', significa um substituinte usual que ocupa o lugar do hidrogénio ácido do grupo carboxi, impedindo que este grupo reaja com qualquer um dos reagentes utilizados nas várias etapas da síntese global.

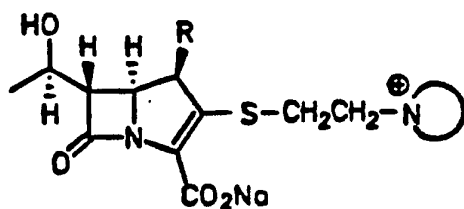
A protecção do grupo carboxi torna-se frequentemente necessária, a fim de evitar reacções secundárias indesejadas em que poderá participar o referido grupo carboxi. Assim, todos esses compostos são compostos intermediários. O substituinte protector utilizado deverá também ser 'facilmente separável' pelo que se

quer significar que este seja separável de forma selectiva isto é, que não seja separado durante as fracções normais que se realizam no núcleo do composto de carbapeném e nas cadeias laterais, ao passo que, por outro lado, este substituinte seja separado mediante processos que não sejam de índole a afectar a estrutura cíclica de base no núcleo de carbapeném, ou os seus substituintes não-protegidos.

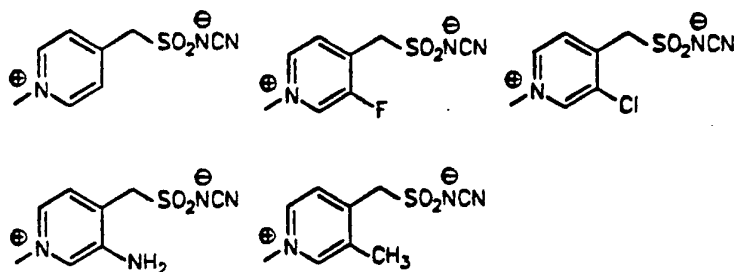
Compostos preferidos de fórmula I são aqueles, em que R representa H e R' representa H, F ou Cl.

Os compostos do presente invento caracterizam-se pelo facto de apresentarem um grupo cianossulfamoílmético, um substituinte acídico, no grupo piridínio na posição 2, do composto de carbapeném. O substituinte acídico forma um anião, a um pH fisiológico, e este grupo aniónico, juntamente com o centro de nitrogénio quaternário e com o grupo carboxilato, dá origem a compostos que, globalmente, são zwitteriões aniónicos. Esta nova característica conduziu a uma importante melhoria das propriedades biológicas dos compostos, com redução dos efeitos secundários sobre o SNC. Em especial, o grupo cianossulfamoílo adicional confere aos compostos do invento uma surpreendente e importante propriedade biológica, que se traduz numa maior acção sobre um largo espectro de bactérias gram-positivas e gram-negativas e, muito especialmente, em relação às espécies de Proteus e Pseudomonas, que são agentes patogénicos especialmente virulentos.

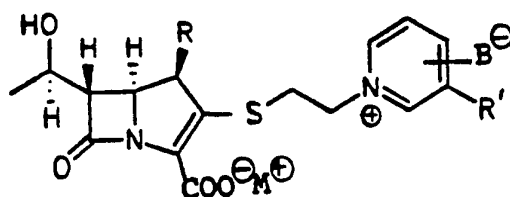
Compostos especialmente preferidos são aqueles de fórmula Ib, em que R representa hidrogénio ou metilo e o agrupamento ^+-N é um radical escolhido dos grupos a seguir apresentados:



Ib

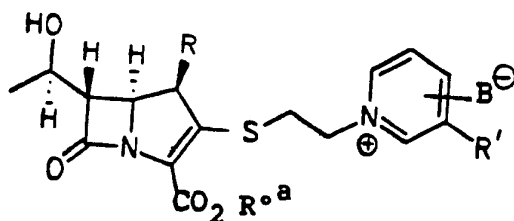


Se Y for COOM, os compostos de fórmula I incluem sais zwitteriônicos, aniônicos:



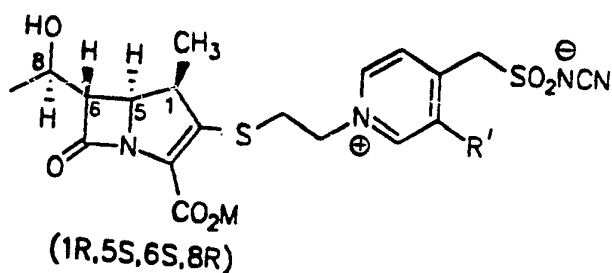
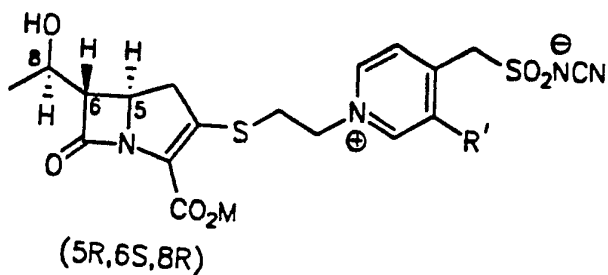
(Ia.)

ou, caso Y seja diferente de COOM, incluem sais internos (zwitteriônicos):



R^{oa} representa um éster, farmacêuticamente aceitável, por ex., pivaloíloximetilo, ftalidilo, ftalimidometilo, acetoximetilo, etoxicarboniloxietilo, pivaloíloxietilo, 4-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-5-il-metilo.

Os compostos de fórmula I apresentam a configuração estereoquímica de (5R,6S,8R) ou (1R,5S,6S,8R) seguidamente representada:





Em muitos compostos representados na presente memória descritiva, o substituinte R assinala hidrogénio. Este facto apenas aponta para um processo da síntese mais fácil destes compostos em que $R = H$, sem traduzir qualquer preferência em relação a $R = \text{hidrogénio}$. Muito pelo contrário, os compostos em que $R = \text{metilo}$, frequentemente, terão uma maior estabilidade relativamente à desidropeptidase (DHP-I), uma dipeptidase renal, que intervém na hidrólise em lactamas dos compostos de carbapeném, em seres humanos, dando origem a taxas urinárias recuperadas, significativamente reduzidas.

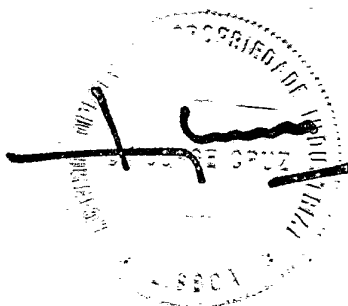
Os compostos de carbapeném do presente invento são compostos activos de per se e sob a forma dos seus ésteres e sais, farmacêuticamente aceitáveis para o tratamento de infecções bacterianas que afectam seres humanos e naimais. Há vantagem de preparar composições farmacêuticas, a partir dos referidos compostos activos, em associação com excipientes/veículos, farmacêuticamente aceitáveis. Assim, o presente invento refere-se também à preparação de composições farmacêuticas e a métodos para o tratamento de infecções bacterianas, utilizando como composto activo, um dos compostos de carbapeném do presente invento.

Os sais, farmacêuticamente aceitáveis, atrás mencionados, incluem sais de adição de ácidos, não-tóxicos. Os compostos de fórmula I podem ser utilizados na forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Podem utilizar-se, por ex., os seguintes sais: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, canforossulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, hidro-

cloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, 2-hidroxietanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotimato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato e undecanoato. De igual modo, os grupos básicos contendo azoto podem ser quaternizados, sendo substituídos por radicais, tais como, haletos de alquila inferior, tais como cloreto, brometo e iodeto de metilo, etilo, propilo e butilo, sulfatos de dialquila, por ex., sulfato de dimetilo, dietilo e dibutilo, e sulfatos de diamilo, haletos de cadeias longas, tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e de estearilo, haletos de arquila, tais como brometos de benzilo e de fenetilo, e ainda outros radicais. Obtêm-se, desta maneira, produtos finais solúveis na água ou em óleos, ou dispersáveis neles.

Os ésteres, farmacêuticamente aceitáveis, dos novos compostos de carbapeném do presente invento são aqueles facilmente identificáveis por um químico farmacêutico, incluindo, por ex., aqueles que se descrevem pormenorizadamente na patente norte-americana Nº 4.309.438, coluna 9, linha 61, até à coluna 12, linha 51, de que se faz menção na presente memória descritiva a título de exemplo. Ésteres, farmacêuticamente aceitáveis, deste género são aqueles que se podem hidrolisar em condições fisiológicas, tais como os ésteres de pivaloíloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo e metoximetilo, bem como aqueles que se referem, em pormenor, na patente norte-americana Nº 4.479.947, que se menciona para fins de referência apenas, na presente memória descritiva.

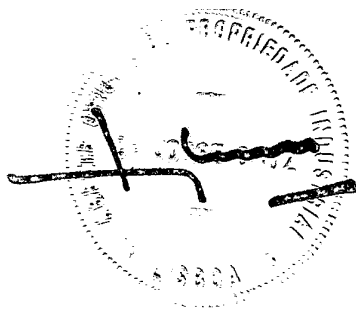
Compostos de carbapeném do presente invento são também compostos em que Y representa COOR^3 , em que R^3 representa um grupo carboxi-protector, fá-



cilmente separável. Estes grupos protectores habituais são os conhecidos grupos de ésteres que se utilizam para a protecção do grupo carboxi durante os processos de síntese descritos mais adiante. Estes grupos protectores habituais podem ser prontamente separados, isto é, eles podem ser removidos, caso seja desejado, mediante processos que não dêem origem à dissociação ou ruptura das restantes partes da molécula. Os mencionados processos de separação/remoção abrangem hidrólise por processos químicos e enzimáticos, tratamento com agentes redutores químicos, em condições reaccionais moderadas, bem como hidrogenação catalítica. Exemplos destes grupos éster protectores incluem ésteres de benzidrilo, *p*-nitrobenzilo, 2-naftilmetilo, alilo, benzilo, tricloroetilo, sililo, como trimetilsililo, fenacilo, *p*-metoxibenzilo, acetono, *o*-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, bem como ésteres de C₁-C₆-alquilo, tal como metilo, etilo ou *t*-butilo.

Os compostos do presente invento são valiosos agentes antibacterianos com acção sobre várias bactérias gram-positivas e gram-negativas e, por conseguinte, têm utilidade na Medicina humana e veterinária. Agentes patogénicos representativos que se mostram sensíveis à acção dos compostos antibacterianos do presente invento incluem várias espécies das seguintes bactérias: Staphylococcus, Enterococcus, Escherichia Coli, Klebsiella, Enterobacter, Bacillus, Salmonella, Pseudomonas, Serratia e Proteus.

Os compostos antibacterianos do invento não apenas são úteis como medicamentos, eles podem igualmente ser aproveitados em vários domínios industriais, por ex., como aditivos e rações para animais, conservantes para alimentos, desinfectantes, bem como em outros ramos da indústria, em que se pretende combater a acção



e o crescimento de bactérias. Assim, por ex., estes compostos poderão ser utilizados, sob a forma de composições aquosas, em concentrações que oscilam entre 0,1 e 100 partes de composto antibiótico por um milhão de partes da solução utilizada, a fim de destruir ou inibirem o crescimento de bactérias patogénicas que afectam equipamento medico e dentário bem como sob a forma de bactericidas, para aplicações industriais, por ex., para tintas de água e nas águas residuais de fábrika de papel, para inibirem o desenvolvimento de bactérias nocivas.

Os compostos do presente invento podem ser usados sob a forma de várias preparações farmacêuticas (formas galénicas). Assim, por ex., eles podem ser utilizados sob a forma de cápsulas, pós, soluções líquidas ou suspensões, podendo ser administrados através de várias vias de administração: as mais importantes vias de administração incluem: a via tópica ou parentérica, por meio de injecções (i.v. ou i.m.).

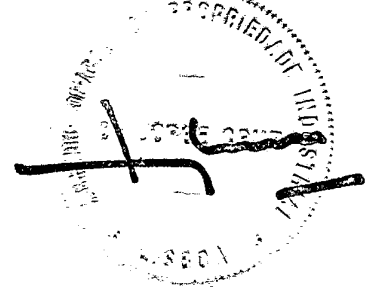
As composições destinadas a injecções, que representam a via de aplicação preferida, podem ser preparadas em formas de dosagem unitária, em ampolas, ou em recipientes, que encerram uma quantidade suficiente para várias administrações ou doses. As referidas composições poderão revestir formas, tais como suspensões, soluções ou emulsões, em excipientes óleos ou aquosos, podendo ainda conter agentes que facilitem a sua formulação. O composto activo pode ainda existir sob a forma de um pó, que se poderá diluir, na altura da sua administração, num excipiente adequado, tal como em água esterilizada. As composições para aplicação tópica podem ser formuladas em materiais de base hidrófobos ou hidrófilos, podendo revestir as formas de cremes, pomadas, loções, tinturas ou pós.

Em grande parte, a posologia a ser administrada depende do estado de saúde e do tamanho do individuo que está a ser tratado, bem como da via e frequência de administração, de uma maneira geral, para as infecções habituais prefere-se efectuar uma injeção por via parentérica. No entanto, este assunto será geralmente deixado ao critério do médico assistente, que procederá segundo os principios de tratamento sobejamente conhecidos no dominio do tratamento de infecções causadas por bactérias.

De uma maneira geral, uma dose diária compreenderá entre cerca de 5 e cerca de 600 mg de composto activo, por kg de peso corporal do paciente, repartida por uma única dose ou por várias doses ao dia. Para um paciente humano adulto, a posologia diária preferida poderá variar entre cerca de 10 e 240 mg de composto activo, por kg de peso corporal.

Para além da natureza da infecção e das características específicas do paciente sob tratamento, mais um factor que influi na posologia exacta ou no esquema terapêutico a adoptar, constitui o peso molecular do composto activo escolhido, de acordo com o presente invento.

Por unidade de dosagem, as composições farmacêuticas, quer sob a forma de um liquido ou de um sólido, e que se destinam a uma administração a um paciente humano, poderão conter entre 0,1% e 99% de composto activo, a gama preferida varia entre cerca de 10 e 60%. Geralmente, uma composição farmacêutica conterà entre cerca de 15 mg e cerca de 1500 mg de composto activo; no entanto, e de uma maneira geral, será preferivel empregar uma dose entre cerca de 250 mg e cerca de 1000 mg de composto activo. Para uma administração parentérica, a



unidade de dosagem representa, geralmente, o composto de fórmula I na forma pura, em solução aquosa, esterilizada, ou sob a forma de um pó solúvel destinado à preparação de uma solução farmacêutica.

O método de administração preferido para os compostos antibacterianos de fórmula I constitui a administração parentérica, por via de uma injeção i.v., sob a forma de um 'bolus' destinado à injeção por via i.v., ou injeção por via i.m. .

Para pacientes adultos, prefere-se uma dose de 5 a 50 mg do composto de fórmula I, de ação antibacteriana, por kg de peso corporal, que será administrada 2, 3 ou 4 vezes por dia. A posologia preferida é de 250 a 1000 mg de um composto de fórmula I administrada 2 vezes (b.i.d.) três vezes (t.i.d.) ou quatro vezes (q.i.d.) por dia. Mais especificamente, e para combater as infecções menos virulentas, em especial, para as infecções que atacam as vias urinárias, recomenda-se uma dose de 250 mg t.i.d. ou q.i.d.. Para as infecções moderadas e para o combate de organismos gram-positivos e gram-negativos, altamente sensíveis, recomenda-se uma dose de 500 mg t.i.d. ou q.i.d. Para as infecções graves, que põem em perigo a vida do paciente, contra microorganismos na 'escala' superior da sensibilidade ao composto antibiótico sugere-se uma dose de 1000 mg, t.i.d. ou q.i.d.

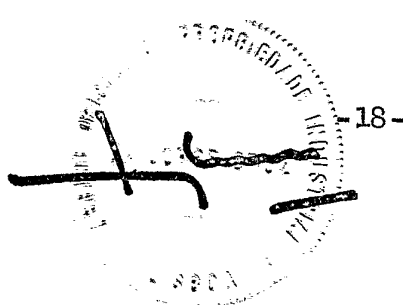
Para crianças, prefere-se administrar uma dose de 5 a 25 mg/kg de peso corporal, e que será administrada 2, 3 ou 4 vezes ao dia; geralmente nestes casos, recomenda-se uma dose de 10 mg/kg t.i.d. ou q.i.d.



Os compostos antibacterianos de fórmula I pertencem à classe genérica de compostos conhecidos por compostos de carbapeném ou 1-carbaditiapeném. Certos compostos deste grupo são susceptíveis de serem atacados por uma enzima renal, conhecida por desidropeptidase (DHP). Este ataque ou a degradação daí decorrente poderá reduzir a eficácia do respectivo composto de carbapeném, de acção antibacteriana. Agentes inibitórios da DHP e a sua utilização com compostos antibacterianos de carbapeném vêm referidos na bibliografia da técnica anterior [cf. requerimentos de patentes europeias Nos. 79102616.4, depositado em 24 de Julho de 1979 (patente No.0 010 573) 79102615.6, depositado em 24 de Julho de 1979 (patente No. 0 007 614) e 82107174.3, depositado em 9 de Agosto de 1982 (Nº de publicação 0 072 014)_7.

Sempre que se requeira ou que seja necessária uma inibição da DHP, os compostos do presente invento podem ser combinados ou utilizados juntamente com os agentes inibitórios de DHP apropriados, que vêm referidos nas patentes e requerimentos atrás mencionados. Assim, dentro do âmbito dos referidos requerimentos de patentes europeias e na medida em que estes 1) definam o processo para a determinação da sensibilidade à DHP dos compostos de carbapeném do presente invento, e 2) revelem agentes inibitórios adequados, composições contendo combinações/associações apropriadas destes agentes, bem como métodos de tratamento, estes documentos indicam-se na presente memória descritiva como bibliografia de referência.

Uma relação podenral preferida do composto de fórmula I para o agente inibitório da DHP, nas referidas composições combinadas é da ordem de 1 : 1. Um composto inibitório da DHP, preferido, é o ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropano-



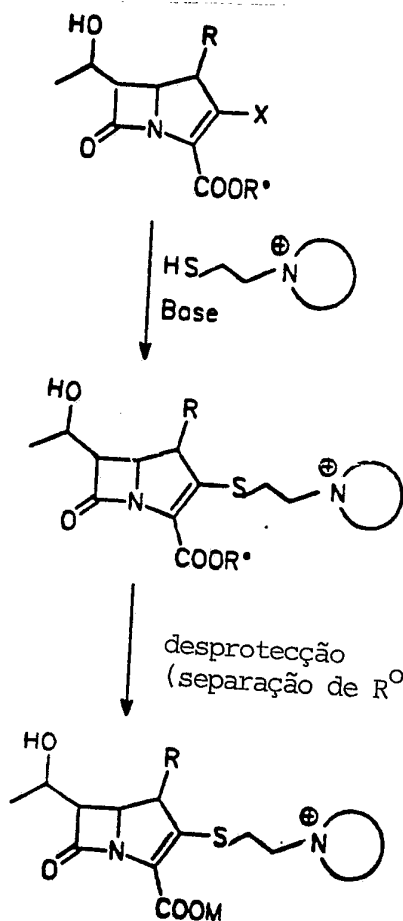
carboxamido)-2-heptenóico ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

As referidas composições combinadas e a sua utilização constituem também outras formas de realização do presente invento.

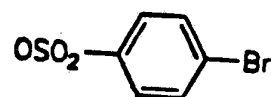
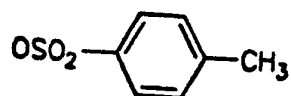
Descrição detalhada do invento

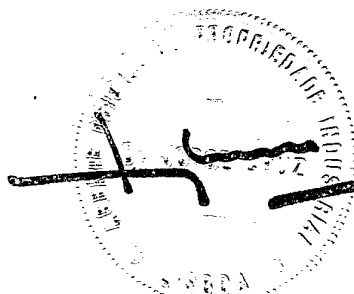
Os compostos do presente invento podem preparar-se através de processos apropriados.

Um destes processos será ilustrado pelos seguintes esquemas reaccionais:



em que R° representa um grupo diferente de (-) ou de hidrogénio, e representa um grupo carboxi-protector, facilmente separável, por ex., p-NO₂-benzilo ou alilo, X representa um grupo de saída, tal como OP(O)(O $\emptyset$)₂,



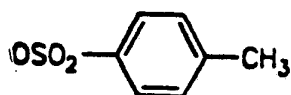
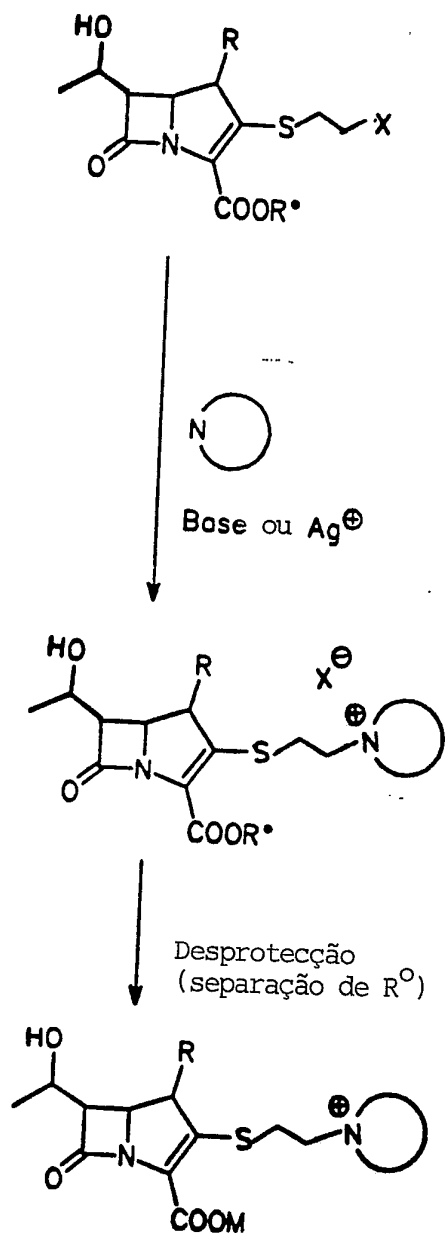


OSO_2CF_3 , $\text{S(0)R}''$ em que R'' é CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(0)CH}_3$ e grupos similares.

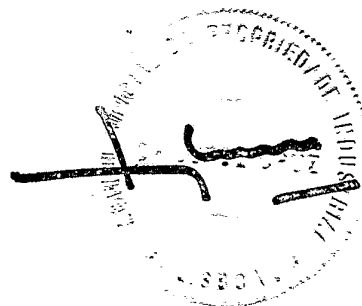
Geralmente, as condições reacionais adoptadas são aquelas que se adoptam para os processos de síntese da técnica anterior. Assim, a reacção que conduz à introdução da cadeia lateral realiza-se num dissolvente, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahydrofurano ou N-etilpirrolidinona, com ou sem adição de água, para dissolver os reagentes, na presença de uma base, tal como N,N-diisopropiletilamina, trietilamina ou 4-dimetilaminopiridina, numa gama de temperaturas compreendidas entre -40°C e 25°C , durante um periodo de 5 minutos a 10 horas. Geralmente, a reacção de desprotecção (separação do grupo protector), no caso de R^0 ser p-nitrobenzilo, realiza-se num sistema aquoso, contendo solventes adicionais, tais como tetrahydrofurano, etanol, n-butanol, álcool 2-amílico ou acetato de etilo, e um tampão aquoso ($\text{pH} = 6,8$ a $7,0$). Tampões apropriados incluem tampões de fosfatos e tampões derivados de aminas não-nucleófilas, tais como N-metilmorfolina ou ácido morfolinopropanossulfónico. A reacção realiza-se a 0°C a 40°C durante um periodo de 0,5 a 5 horas, a uma pressão de 1 a 100 atmosferas de hidrogénio, na presença de um catalisador, tal como paládio-em-carvão, (a 10%) ou hidróxido de paládio-em-carvão (a 20%). Os produtos finais são purificados mediante cromatografia de permuta de iões e/ou cromatografia em fase invertida, cromatografia de exclusão, ou por uma combinação das referidas técnicas de purificação/separação. Quando se desejar obter um éster, farmacêuticamente aceitável, do produto final, então omitir-se-à a etapa de desprotecção, e se incorpora o grupo R^0 adequado no material de partida.

Um segundo processo para a preparação dos compostos de fórmula I será exemplificado através dos seguintes esquemas reaccionais:

em que X representa um grupo de saída, tal como Cl, Br, I, OSO_2CH_3 ,

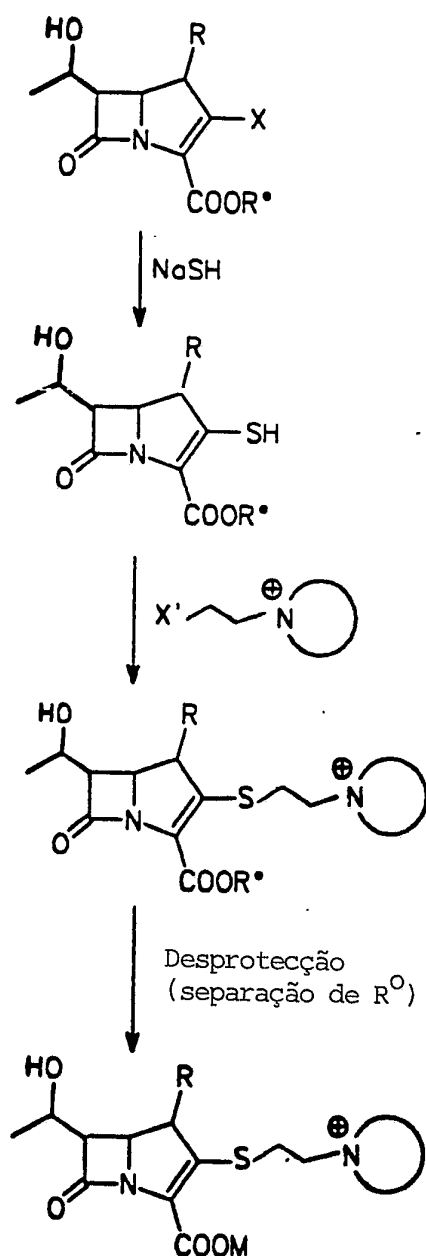


$-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ e grupos similares e R° é tal como atrás se define,

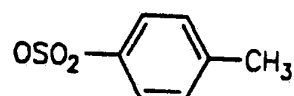


Também aqui, as condições reaccionais pautam-se pelas adoptadas na técnica anterior, para reacções aparentadas.

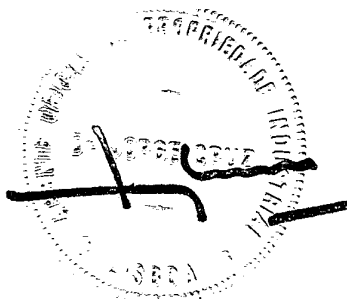
Um outro processo (processo 3) para a preparação de compostos de fórmula I é exemplificado através dos seguintes esquemas reaccionais:



em que R^O e X são tal como atrás se define e X' assinala um grupo de saída, tal como Cl, Br, I, OSO_2CH_3 ,



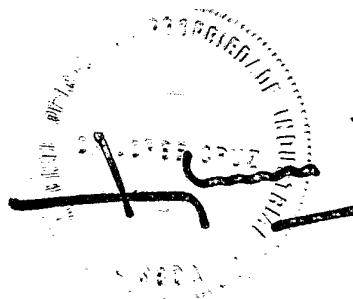
OSO_2CF_3 e grupos semelhantes.



Também, neste caso, adoptam-se condições reaccionais conhecidas.

Os seguintes exemplos práticos irão ilustrar a preparação dos compostos de fórmula I. Os exemplos 1 e 2 incluem pormenores experimentais completos, juntamente com as correspondentes constantes físicas relativas aos compostos intermediários e produtos finais. Os processos químicos que dão origem à formação dos compostos finais dos exemplos 3 e 4, lançam mão de métodos que são semelhantes aos utilizados nos exemplos 1 e 2. Apresenta-se o processo de forma resumida e referem-se os dados físicos relativos aos compostos finais. Os compostos do exemplo 5 são preparados análogamente aos processos utilizados nos exemplos 1 a 4.

As temperaturas vêm indicadas em graus centígrados, a não ser que haja qualquer menção em contrário. Os dados de UV referentes aos compostos de carbapeném incluem, geralmente, os resultados da extinção do composto cromóforo, éter β -lactam-tieno bicíclico, com hidroxilamina (NH_2OH). Este resultado é expresso como a perda, em por cento, do comprimento de onda λ_{max} , não-extinto, ou como $\Delta \lambda_{\text{max}}$ e absorvidade molar do cromóforo não-extinto, que se obtém, deduzindo a curva obtida com a substância tratada com NH_2OH da curva resultante do composto não-tratado (não-extinto). Geralmente, os produtos finais são purificados mediante cromatografia numa coluna de resina de DOWEX 50W (forma de sódio), seguida de cromatografia em fase invertida sobre chapas de sílica-gel (RPS). Processos de purificação alternativos incluem a cromatografia nas resinas de poli-estireno neutras XAD-2 ou SP 207 (poli-estireno bromado), ou só por meio de cromatografia de RPS.



Os dados referentes ao rendimento dos produtos brutos e cromatografados fundamentam-se na análise, por raios UV, de soluções apropriadas, partindo-se na maioria dos casos, duma absorvidade molar (com extinção por NH_2OH) de 9500, para produtos finais com um grau de pureza de 100 %.

Nos exemplos práticos e esquemas correspondentes utilizam-se as seguintes abreviações:

Ac = acetilo

iAm = iso-amilo

Bu = butilo

DMAC = N,N-dimetilacetamida

DMF = N,N-dimetilformamida

Et = etilo

EtOAc = acetato de etilo

LDA = diisopropilamida de lítio

Me = metilo

MeCN = acetonitrilo

Ms = metanossulfonilo

NBS = N-bromossuccinimida

Ph ou ϕ = fenilo

PNB = p-nitrobenzilo

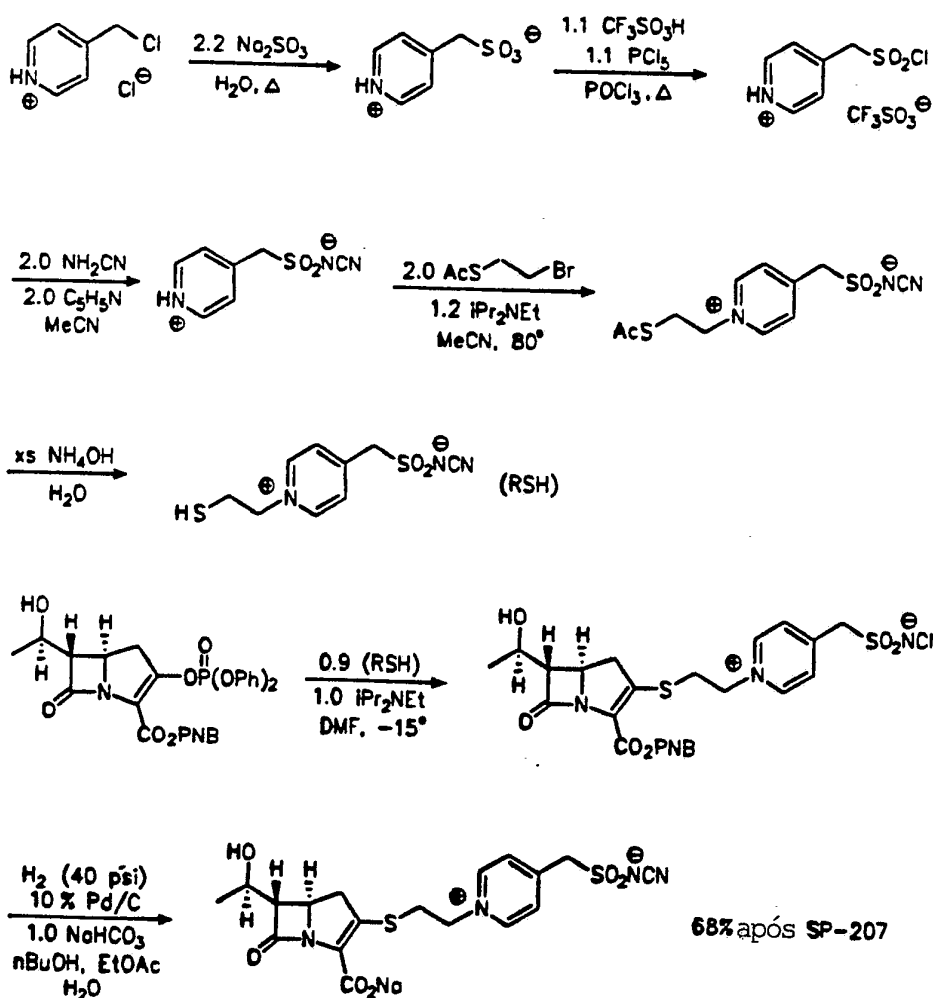
iPr = isopropilo

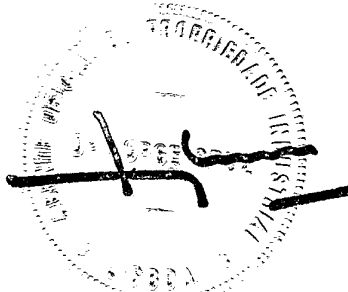
THF = tetrahidrofurano

Ts = p-toluenossulfonilo

Exemplo 1

(5R,6S)-6-[1(R)-hidroxietyl]-2-[2-(4-(N-ciano)-sulfamóil-atometil]-1-piridíniol-7-etiltio-7-carbapen-2-ém-3-carboxilato de sódio





Referem-se, seguidamente, a descrição detalhada dos processos de síntese e das constantes físicas:

Etapa 1

Ácido 4-piridilmetanossulfônico

Durante um período de 1 hora, juntou-se uma solução de 300 g (1,83 moles) de hidrocloreto de cloreto de 4-picolilo, em 300 ml de água, a uma solução agitada de 500 g (3,97 moles) de sulfito de sódio, em 1,2 litro de água, aquecido até 60°C. A solução obtida foi aquecida até 95°C, durante mais 1 hora, e, em seguida, foi arrefecida, e o excesso de sulfito de sódio foi decomposto pela adição lenta de HCl concentrado (375 ml). A solução foi concentrada até se formar um residuo húmido, após o que se juntaram 500 ml de etanol. O sólido resultante foi recolhido e lavado com mais 300 ml de etanol. O residuo, parcialmente seco, foi suspenso em 350 ml de HCl concentrado, e o NaCl foi separado, por filtração, e lavado com mais 100 ml de HCl concentrado.

Juntaram-se aos filtrados reunidos 1,5 litros de etanol, lentamente pelo que o produto começou a cristalizar. Depois de um período de repouso de 2 horas a 0°C, o produto foi colhido, lavado com 200 ml de etanol e seco, obtendo-se 235 g (rendimento de 74%) de um sólido branco.

Um espectro de RMN, a 200 MHz, do produto registou a presença de cerca de 6% de um dímero (impureza) ou seja, cloreto de 1-(4-piridilmetil)-4-sulfoetil)-piridínio.

Etapa 2

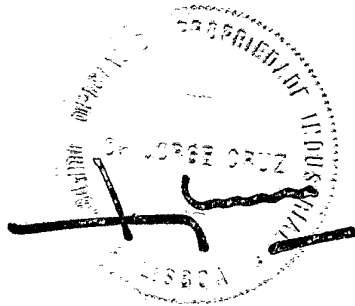
'Triflato' de cloreto de 4-piridilmetanossulfonilo

100 g (0,67 moles) de ácido trifluorometanossulfônico foram adicionados, rapidamente a uma suspensão de 103 g (0,6 moles) de ácido 4-piridilmetanossulfônico, em 300 ml de oxicloreto de fósforo. Deu-se a dissolução do ácido piridilmetanossulfônico e a sua nova precipitação sob a forma do sal triflato. A suspensão resultante foi arrefecida, em gelo, durante 30 minutos, e, em seguida, foi tratada com 139 g (0,67 moles) de pentacloreto de fósforo, em porções, durante 10 minutos. A mistura foi deixada em repouso, para poder aquecer até à temperatura ambiente, durante um período de 30 minutos, e, em seguida, foi aquecida, cautelosamente, até ao refluxo, durante um período de 1,5 horas, verificando-se, neste período de tempo, abundante desprendimento de gás. Depois de a mistura ter sido mantida ao refluxo durante 1 hora, o oxicloreto de fósforo em excesso foi destilado, num vácuo, mantendo-se a temperatura da reacção abaixo de 80°C. O sólido remanescente foi dissolvido em 200 ml de acetonitrilo, foi filtrado e cristalizado pela adição gradual de 400 ml de éter.

O produto foi recuperado mediante filtração, e lavado com éter, obtendo-se 170 g de um sólido branco (rendimento de 84%).

P.F. 116-118°C

RMN (CD_3CN) δ 2,51 (CH_3CN), 6,05 (s, CH_2SO_2), 8,79 (d, $J = 6,3$ Hz, H3, H5), 9,39 (d, $J = 6,3$ Hz, H2, H6).



Etapa 3

N-ciano-4-piridilmetanossulfonamida

32 g (0,76 moles) de cianamida anidra foram dissolvidos em 600 ml de acetonitrilo, num balão de 2 litros de capacidade, de 3 tubuladuras, munido de um agitador mecânico, tubo de secagem e dois funis contagotas. A solução foi arrefecida, num banho de etanol e de água (1 : 1), mantido a -20°C , pela adição de gelo seco. Uma solução de 57 g (0,72 moles) de piridina, em 70 ml de acetonitrilo, e uma solução de 130 g (0,38 moles) de triflato de cloreto de 4-piridilmetanossulfonilo, em 200 ml de acetonitrilo, foram adicionadas simultaneamente, a uma velocidade tal que as respectivas adições de ambas as soluções estivessem completadas dentro de 3 horas. A suspensão resultante foi agitada a -10°C , durante 1 hora, e, em seguida, foi filtrada e os sólidos foram lavados com 50 ml de acetonitrilo frio. A porção sólida foi recristalizada pela sua adição a água gelada (100 ml). O produto foi separado, por filtração, e lavado com água gelada (100 ml), obtendo-se 49,5 g de um sólido amarelado. Os líquidos-mãe foram congelados, durante a noite, pelo que se obtiveram mais 5 g do produto final (rendimento total de 73%).

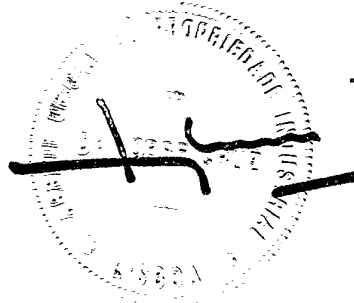
p.F. $> 250^{\circ}\text{C}$ (decomposição)

Espectro do IV (Nujol) 2165 cm^{-1}

RMN ($\text{D}_2\text{O} + \text{NaHCO}_3$) δ 4,28 (s, CH_2SO_2), 4,71 (HOD), 7,49 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, H3, H5), 8,50 (d, $J = 6,1\text{ Hz}$, H2, H6).

Análise: Calculado C, 42,63; H, 3,58; N, 21,31;

Encontrado: C, 42,63; H, 3,68; N, 21,14.



Etapa 4

Hidróxido de 1-2-(acetiltio)etil7-4-(N-ciano)sulfamoíl-
metil7piridínio (sal interno)

Uma solução de 51,7 g (0,26 moles) de N-ciano-4-piridilmetanosulfonamida, 95,8 g (0,52 moles) de tiolacetato de 2-bromoetilo, e 40,8 g (0,32 moles) de N,N-diisopropiletilamina, em 500 ml de acetonitrilo, foi aquecida até 80°C, durante 24 horas. A suspensão resultante foi filtrada e o precipitado foi lavado com 500 ml de acetonitrilo, obtendo-se 39,5 g de um sólido amarelado. O filtrado foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em 100 ml de cloreto de metileno, obtendo-se mais 2,8 g de um sólido após filtração. O filtrado foi novamente evaporado e o resíduo foi dissolvido em 200 ml de água, e aplicado sobre uma coluna Dowex 50W-X4, 5 x 30 cm (forma de sódio, 200 - 400 mesh). A coluna de cromatografia foi eluída com água (1,2 litro), e o eluato foi tratado com carvão activo, à temperatura ambiente, filtrado e evaporado para um volume de 100 ml. A suspensão obtida foi arrefecida, em gelo, e o produto (7,5 g) foi recuperado mediante filtração. O rendimento total do produto foi de 49,8 g (63,5%).

P. F.: 215° C (decomposição)

Espectro de IV (Nujol) 2165, 1645 cm⁻¹

RMN (DMSO-d₆) δ 2,31 (s, SCOCH₃), 2,51 (DMSO-d₅), 3,28 (t, J=6,0 Hz, SCH₂), 4,57 (s, CH₂SO₂), 4,75 (t, J = 6,0 Hz, CH₂N), 8,10 (d, J = 6,0 Hz, H3, H5), 9,01 (d, J = 6,0 Hz, H2, H6).

UV (H_2O) Δ_{max} 260 (ϵ 6,700), 230 (ϵ 11,000) nm.

Análise elementar: Calculado: C, 44,13; H, 4,38; N, 14,04; S, 21,42;

Encontrado: C, 43,96; H, 4,40; N, 14,09; S, 21,47.

Etapa 5

Hidróxido de 1-[2-mercaptoetil]-4-[(N-ciano)sulfamoílmethyl]piridínio (sal interno)

O derivado de N-acetiltioetil-piridínio obtido na etapa 4 (42,7 g, 0,14 moles) foi adicionado a uma solução aquosa, agitada, a 10%, de hidróxido de amônio (450 ml), sob uma atmosfera de azoto. Imediatamente após a clarificação da solução, procedeu-se à evaporação num vácuo, até se formar um óleo. Este óleo foi diluído com 500 ml de água, induzido à cristalização e novamente evaporado, até a um volume de 150 ml. A suspensão cristalina resultante foi refrigerada em gelo, durante 30 minutos, e em seguida, foi filtrada e o residuo filtrado foi lavado com água fria, obtendo-se o composto em epigrafe sob a forma de um sólido esbranquiçado (34 g, rendimento de 94%).

P.F. 124-127°C (decomposição)

IV (Nujol) 2165 cm^{-1}

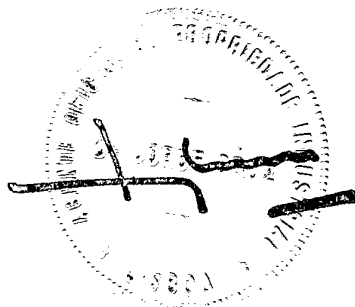
RMN ($DMSO-d_6$) δ 2,51 ($DMSO-d_5$), 2,71 (t, CH_2SH), 3,12 (dt, CH_2SH), 4,58 (s, CH_2SO_2), 4,71 (t, CH_2N), 8,13 (d, J = 6,1 Hz, H3, H5), 9,00 (d, J = 6,1 Hz, H2, H6).

Etapa 6

(5R, 6S)-6-1(R)-hidroxietil7-2-2-4-(N-ciano)sulfamóil-atometil7-1-piridínio7-etiltio7-carbapen-2-ém-3-carboxilato de p-nitrobenzilo

Uma suspensão de 75,4 g (0,13 moles) de (5R,6S)-2-(difenilfosfono)-oxi-6-1(R)-hidroxi-etil7-carbapen-2-ém-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e o mercaptano da etapa 5 (30,9 g, 0,12 moles) em 300 ml de DMF, foi arrefecida até -15°C, numa atmosfera de azoto.

16,8 g (0,13 moles) de N,N-diisopropiletilamina foram adicionados, por meio de uma seringa, à solução agitada, durante um periodo de 20 minutos. Após um periodo adicional de 40 minutos, a DMF foi parcialmente evaporada (200 ml), juntando-se lentamente 1 litro de etanol. Depois de agitar durante 30 minutos, à temperatura ambiente, o precipitado foi filtrado e lavado com 200 ml de etanol. O sólido amorfo resultante foi cristalizado, pela sua adição, em porções pequenas, e durante um periodo de 1 hora, a uma solução agitada de 600 ml de acetonitrilo e água (30 ml) (Observação: depois da adição de 15 g, a solução foi induzida a cristalizar (germinação) com 1 g de um produto finamente triturado, obtido de uma etapa anterior). A mistura obtida foi agitada durante 30 minutos, à temperatura ambiente, e durante 1 hora, num banho de gelo. Em seguida, a mistura foi filtrada e o residuo filtrado foi lavado com acetonitrilo (a 95%), obtendo-se o composto em epigrafe sob a forma de um pó cor-de-creme (63,1 g, rendimento de 85%). Segundo revelou a análise por RMN, este produto era um solvatado contendo 1/2 mole de acetonitrilo.



P.F. 140-145°C (decomposição)

IV (Nujol) 2165 cm^{-1} , 1775 cm^{-1}

RMN (DMSO- d_6) δ 1,23 (d, CH_3CHOH), 2,06 (s, CH_3CN), 2,49 (DMSO- d_5), 3,2-3,6 (m, carbapeném CH_2), 3,40 (dd, H6), 3,54 (t, SCH_2), 3,97 (m, CH_3CHOH), 4,19 (m, H5), 4,57 (s, CH_2SO_2) 4,83 (t, CH_2N), 5,13 (d, OH), 5,37 (ABq, CH_2Ar), 7,69 e 8,23 (2 d, ArH), 8,13 (d, piridil H3, H5), 9,03 (d, piridil H2, H6).

Etapa 7

(5R,6S)-6- β -(R)-hidroxietil-7-2- β -4-(N-ciano)sulfamóil-atometil-7-1-piridíni-7-etil-7-carbapen-2-ém-3-carboxilato de sódio

O éster obtido na etapa 6 (12,3 g, 0,02 moles) foi triturado num almofariz com uma porção de butanol e, em seguida, foi introduzido num balão de hidrogenação de 2,3 litros de capacidade, contendo o restante butanol (360 ml no total), 180 ml de acetato de etilo, 720 ml de água, bicarbonato de sódio (1,58 g, 0,019 moles), e 4,5 g de paládio-em-carvão (a 10%). A mistura foi hidrogenada, a uma pressão de 40 p.s.i. (2,81 kg/cm^2) durante 40 minutos, desgaseificada, purificada, novamente submetida a pressão e agitada durante mais 80 minutos. A fase aquosa foi filtrada através de 'Solka-Floc pré-lavado, para remover o catalisador. A fase orgânica foi lavada com 120 ml de água e a fase aquosa foi utilizada para a lavagem do residuo filtrado. O valor pH das fases aquosas reunidas foi ajustado a 7,0 pela adição de HCl diluido. A

solução foi evaporada, num vácuo, até a um volume de 150 ml e, em seguida, foi aplicada sobre uma coluna, com isolamento de água gelada, de SP-207, resina, (5 x 25 cm, 500 ml). Primeiro, a coluna foi eluída com 5% de metanol, em água, controlando-se o curso da separação mediante medição no UV, da relação de absorvância, a 295/262 nm.

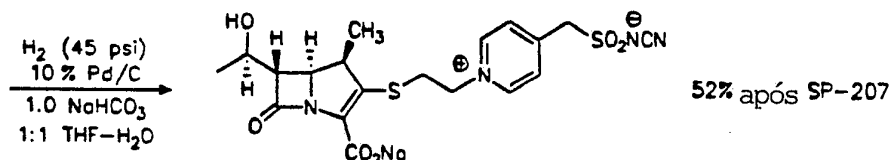
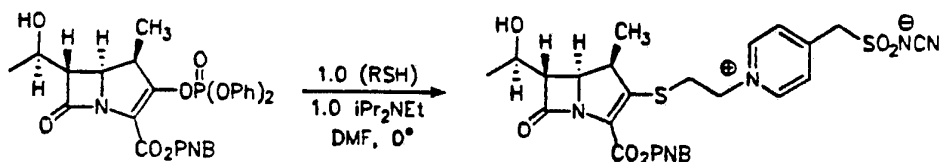
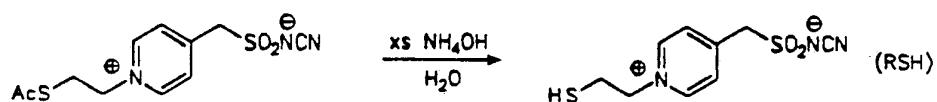
Quando esta relação fosse maior do que 0,92, colheu-se a fracção maior. Numa cromatografia típica, colheu-se a fracção inicial com volumes de eluição de 700 ml a 1300 ml, o solvente foi substituído por 5% de metanol, em água, a fracção principal foi colhida entre volumes de eluição de 1300 e 3000 ml e as fracções secundárias, finais, foram eluídas entre volumes de eluição de 3000 e 3600 ml. A fracção principal foi concentrada, num vácuo, para um volume de 150 ml, sendo liofilizada para se obter o produto final sob a forma de um pó amarelado (6,3 g), apresentando uma absorvância, no UV, com extinção por NH_2OH , a λ_{max} 297 nm, de ϵ_{ext} 7000. As fracções secundárias e iniciais renderam um produto final menos puro (1,2 g), apresentando um valor de ϵ_{ext} 6000. Com base num valor suposto de ϵ_{ext} de 8000, o rendimento total do composto isolado foi de 68%.

Espectro no IV (Nujol) 2165, 1745 (largo) cm^{-1}

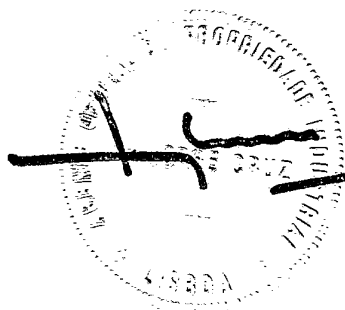
RMN (D_2O) δ 1,25 (d, CH_3CH), 2,92 e 3,07 (2, dd, carbapénem- CH_2), 3,36 (dd, H6), 3,34 e 3,52 (2 td, SCH_2), 4,06 (dt, H5), 4,19 (dq, CH_3CH), 4,74 (HOD), 4,84 (s, CH_2SO_2), 4,86 (m, CH_2N), 8,17 (d, piridil-H3, H5), 8,88 (d, piridil-H2, H6).

EXEMPLO 2

(1R,5S,6S)-6-/[1(R)-hidroxietil]-2-/[2-/[4-/(N-ciano)sulfa-
moílatometil]-1-piridinio]-etilíio]-1-metilcarbapen-2-ém-
-3-carboxilato de sódio



Apresentam-se a seguir, as
várias etapas reacionais e as correspondentes constantes
físicas dos compostos obtidos:



Etapa 1

Hidróxido de 1-[2-mercaptoetil]-4-[(N-ciano)sulfamoílmethyl]-piridínio (sal interno)

1,5 g (5,01 moles) de hidróxido de 1-[2-(acetiltio)etil]-4-[(N-ciano)sulfamoílmethyl]-piridínio sólido (sal interno) foram dissolvidos em 35 ml de uma solução aquosa de hidróxido de amónio, sob uma atmosfera de azoto. Decorrido 1 minuto, a solução foi evaporada num vácuo, para a remoção do excesso de amónio e de água. O residuo foi diluido 2 vezes com água e evaporado, num vácuo e, em seguida, foi diluido com etanol e seco por acção de uma bomba, obtendo-se o mercaptano bruto, num rendimento de 100%. Este composto foi utilizado na etapa seguinte, sem qualquer purificação adicional.

Etapa 2

(1R,5S,6S)-6-[1(R)-hidroxietil]-2-[2-[4-[(N-ciano)sulfamoílatometil]-1-piridíni]etil]-1-metilcarbapen-2-ém-3-carboxilato de p-nitrobenzilo

O mercaptano obtido na etapa 1 (5,01 mmoles) foi dissolvido em DMF (15 ml) e a solução resultante foi arrefecida num banho de gelo, e foi agitada numa atmosfera de azoto. Adicionaram-se, numa única porção, 3,0 g (5,05 mmoles) de (1R,5R,6S)-2-(difenilfosfono)oxi-6-[1(R)-hidroxietil]-1-metil-carbapen-2-ém-3-carboxilato de p-nitrobenzilo e, em seguida, 0,9 ml (5,17 mmoles) de N,N-

-diisopropiletilamina foram adicionados, gota a gota, durante um periodo de 5 minutos. A solução obtida foi agitada, a frio, durante um periodo de 40 minutos, e, em seguida foi evaporada, num vácuo, para remover a DMF. O residuo xaposo foi triturado com etanol, obtendo-se 2,88 g (rendimento de 95%) do composto em epigrafe sob a forma de um sólido amorfo. Este composto foi imediatamente desprotegido (por remoção do grupo éster), tal como se descreve na etapa reaccional seguinte.

Etapa 3

(1R,5S,6S)-6-/[1(R)-hidroxietil]-2-/[2-/[4-(N-ciano)sulfamoílatometil]-1-piridinio]-etil]-7-1-metilcarbapen-2-ém-3-carboxilato de sódio

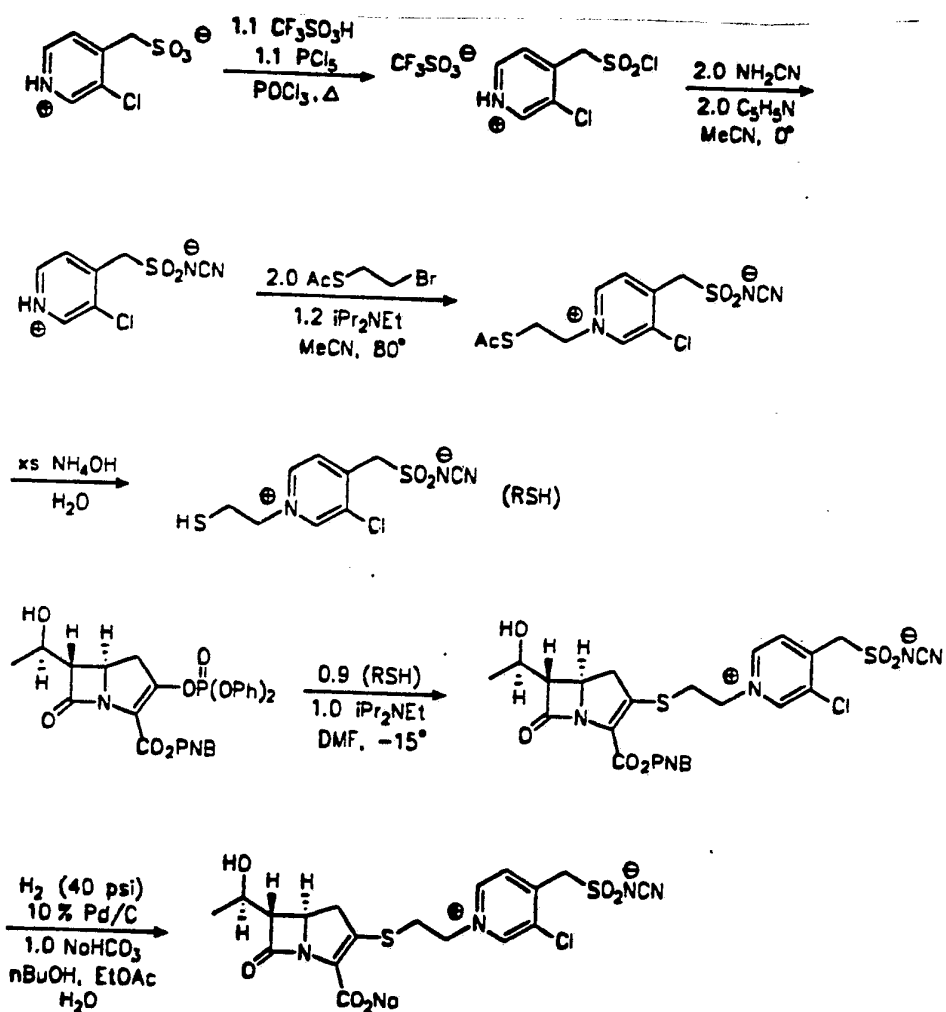
2,88 g (4,79 mmoles) do éster bruto da etapa 2 foram dissolvidos numa mistura de THF-H₂O (1:1) (300 ml) e a solução foi tratada com 0,41 g (4,88 mmoles) de NaHCO₃. A solução resultante foi dividida em duas partes iguais e cada fracção foi tratada com 0,75 g de paládio-em-carvão pulverulento (a 10%) e hidrogenada durante 2 horas, a uma pressão de 45 p.s.i. (3,16 kg/cm²). As duas misturas foram reunidas e filtradas, a fim de remover o catalisador, que foi lavado com água contendo algumas gotas de cloreto de sódio (solução saturada). O filtrado aquoso foi extraído com éter, acidificado pela adição de HCl diluido, para ajustar o pH de 7,35 a pH 6,65, e foi cuidadosamente concentrado, a pressão reduzida (formação de espuma) para um volume de cerca de 20 ml. Esta solução foi adicionada a uma coluna, refrigerada com água gela-

da, de uma resina de SP-207 (2,5 x 32 cm, 160 ml), eluida primeiro com DI H₂O (375 ml), seguidamente com 5% de MeOH/H₂O (875 ml) e, por último, com 10% de MeOH/H₂O; colheram-se fracções de 25 ml, aproximadamente de 6 em 6 minutos. O curso da separação cromatográfica foi controlada através da medição (UV) da relação de absorvância a 293/258 nm. Reuniram-se as fracções 23 - 60 (relação de absorvância de $\geq 0,96$) que foram concentradas, num vácuo, e liofilizadas, obtendo-se 1,42 g do produto final sob a forma de um pó amarelado, que apresentou uma absorvância no UV, com extinção por NH₂OH, a λ_{max} de 297 nm, de ϵ_{ext} 6800. As fracções 20-22 e as fracções 61-75 foram concentradas em separado e liofilizadas, obtendo-se um produto final ligeiramente menos puro. O rendimento do produto das fracções centrais foi de 52%, com base num valor suposto de ϵ_{ext} de 8000, para um grau de pureza de 100%.

RMN (D₂O) δ 1,10 (d, 1-CH₃), 1,23 (d, CH₃CHOH), 3,20 (m, H1), 3,26 (td, SCHaHb), 3,40 (dd, H6), 3,53 (td, SCHaHb), 3,98 (dd, H5), 4,20 (dq, CH₃CHOH), 4,74 (HOD), 4,83 (s, CH₂SO₂), 4,86 (t, CH₂N), 8,16 (d, piridil-H3, H5), 8,85 (d, piridil-H2, H6).

EXEMPLO 3

(5R,6S)-2- β - β -cloro-4-(N-ciano)sulfamóílatometil-1-piridiníio-7-etiltio-6- β -(R)-hidroxi-etil-carbapen-2-ém-3-carboxilato de sódio

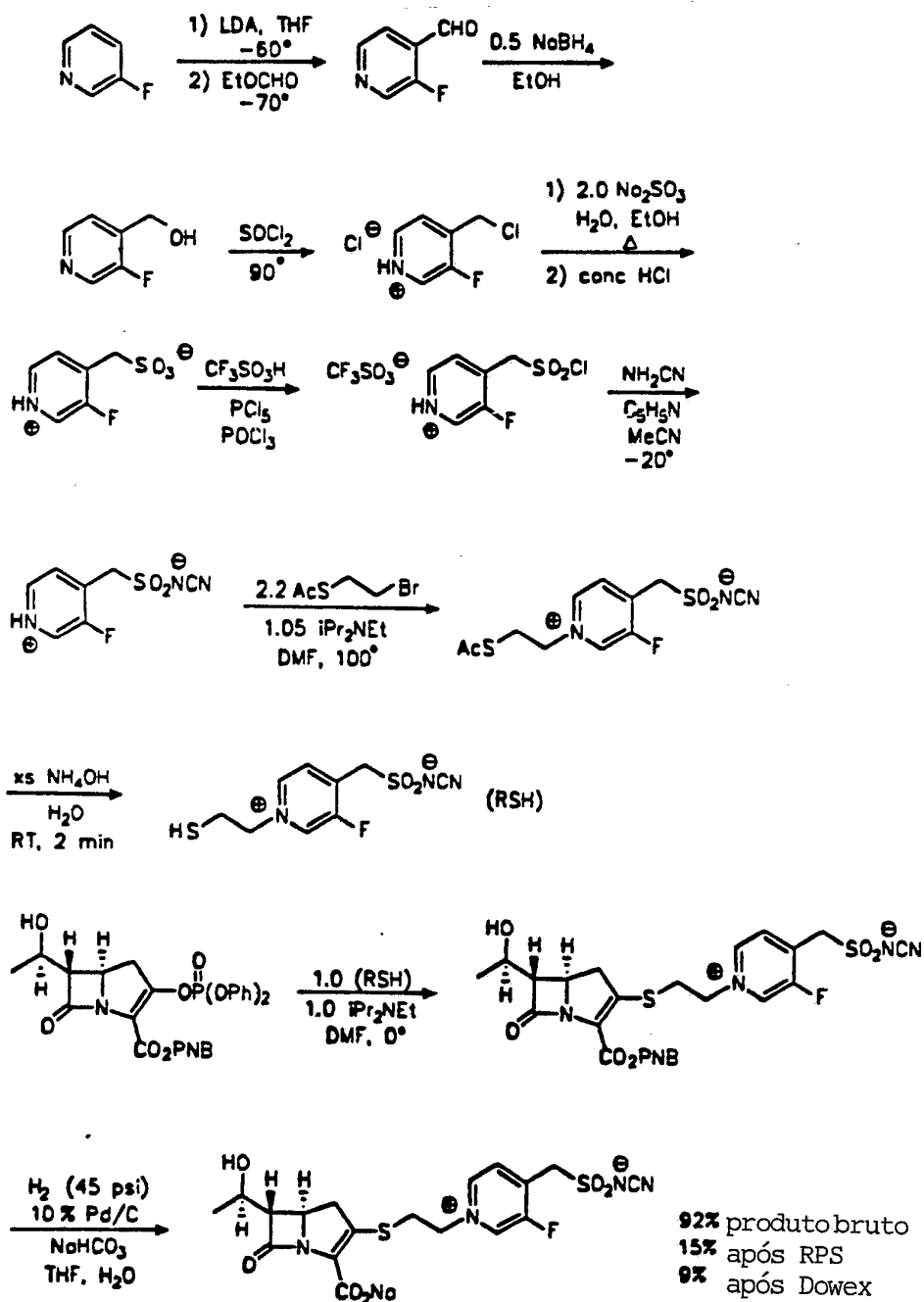


UV ($\text{H}_2\text{O} + \text{NH}_2\text{OH}$) $\lambda_{\text{max ext.}}$ 298 (ϵ_{ext} 4,130)nm.

RMN (D_2O) δ 1,24 (d, CH_3CHOH), 3,04 (2, dd, CH_2), 3,36 (dd, H6), 3,2-3,6 (m, SCH_2), 4,09 (dt, H5), 4,19 (dq, CH_3CHOH), 4,75 (HOD), 4,86 (m, CH_2N), 8,27 (d, piridil-H5), 8,85 (d, piridil H6), 9,20 (s, piridil-H2).

EXEMPLO 4

(5R,6S)-2-[2-[3-fluoro-4-(N-ciano)sulfamólatometil]-1-piridiníio]-etilíio-6-[1(R)-hidroxietil]-carbapen-2-ém-3-carboxilato de sódio



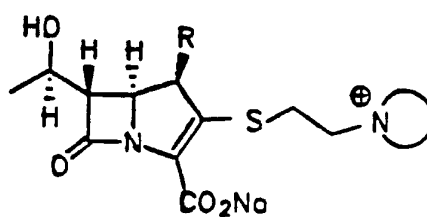
UV (H₂O) $\lambda_{\max}$ 235 (ϵ 7,540), 273 (ϵ 7,990), 293 (sh, ϵ 6,500) nm.

UV (H₂O + NH₂OH) $\lambda_{\max}$ ext.
297 (ϵ_{ext} 4,840) nm.

RMN (D₂O) δ 1,27 (d, CH₃CHOH), 3,08 (2, dd, CH₂), 3,39 (dd, H6), 3,2-3,6 (m, SCH₂), 4,16 (dt, H5), 4,2 (dq, CH₃CHOH), 4,89 (m, CH₂N), 8,3 (t, piridil H5), 8,84 (d, piridil H6), 9,15 (d, piridil-H2).

EXEMPLO 5

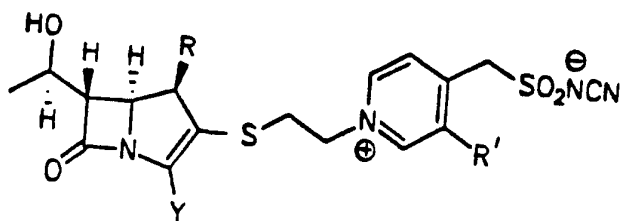
Procedendo de acordo com os processos referidos nos exemplos 1 a 4, preparam-se os seguintes compostos de fórmula I:



Composto	No.	R	N^+
88,89		H, CH ₃	
130,131		H, CH ₃	
132		CH ₃	
133		CH ₃	

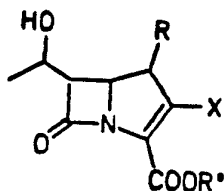
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula

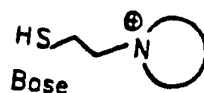


em que R representa H ou CH_3 ; R' representa H, F, Cl, NH_2 , CH_3 , SO_2NHCH_3 , SO_2NH_2 , SO_2CH_3 , CONH_2 , S(O)CH_3 ou CONHCH_3 ; e Y representa um radical escolhido do grupo formado por

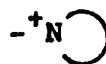
- i) COOH , ou um dos seus sais ou ésteres, farmacêuticamente aceitáveis,
 - ii) COOR^3 , em que R^3 significa um grupo carboxi-protector, facilmente separável,
 - iii) COOM , em que M representa um metal alcalino, ou
 - iv) $\text{COO}^\ominus$, desde que na estrutura exista um grupo catiónico compensador adicional, caracterizado por:
- a) se fazer reagir um composto de fórmula



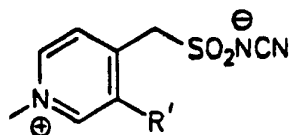
em que R^0 é um grupo protector de carboxi facilmente removível e K é um grupo separável, com um composto de fórmula



em que

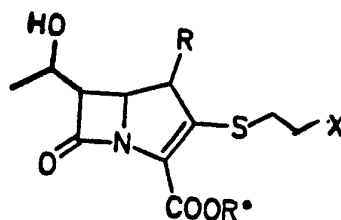


é um grupo de fórmula



na presença de uma base, seguido de desbloqueamento (remoção de R^0), ou

b) se fazer reagir um composto de fórmula



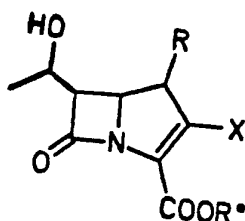


em que R^O e X são como atrás definidos, com um composto de fórmula

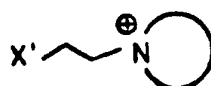


na presença de uma base ou de ião prata, seguido de desbloqueamento (remoção de R^O) ou

c) se fazer reagir um composto de fórmula

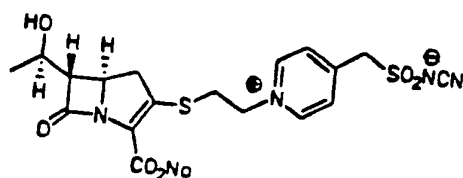


com $NaSH$, seguido de reacção com um composto de fórmula

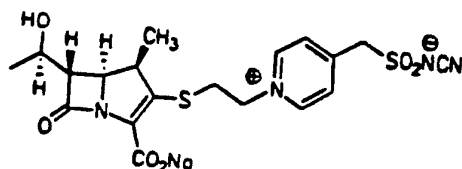


em que R^O e X são como atrás definidos e X' é um grupo separável, e seguido de desbloqueamento (remoção de R^O).

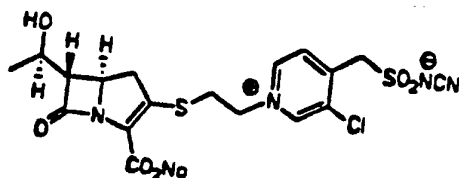
2º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R e R' são ambos H , tendo a estrutura



3^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R é CH₃ e R' é H, tendo a estrutura

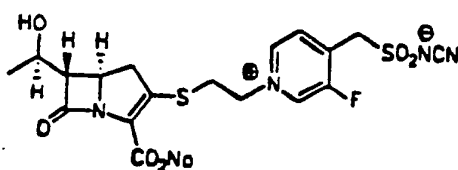


4^a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R é H e R' é Cl, tendo a estrutura:

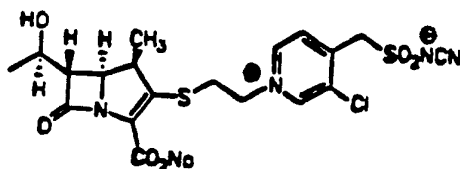


[Handwritten signature]

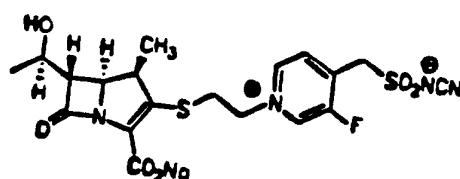
5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R é H e R' é F tendo a estrutura:



6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R é CH₃ e R' é Cl, tendo a estrutura:

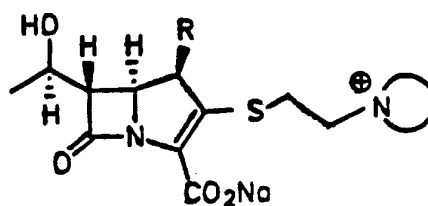


7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R é CH₃ e R' é F, tendo a estrutura

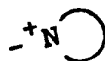


~~_____~~

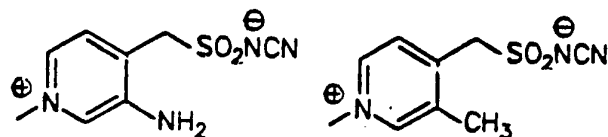
8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto tendo a estrutura



em que R representa H ou CH₃ e o grupo



com a cadeia lateral cianosulfamóilo e o substituinte facultativo, é escolhido do grupo formado por



9ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica com acção antibacteriana caracterizada por se incluir na referida composição uma quantidade antibacterianamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, e um veículo adequado, farmacêuticamente aceitável.

10ª. - Método para o tratamento de infecções bacterianas em seres humanos ou animais que necessitem de um tratamento deste género, caracterizado por se administrar aos referidos pacientes uma quantidade antibacterianamente eficaz, de um composto de acordo com a reivindicação 1, sendo a gama de dosagem de composto activo de 5 a 600 mg por quilograma de peso corporal por dia.

11ª. - Processo para a preparação de uma combinação de compostos activos, caracterizado por se incluir na referida combinação um composto de acordo com a reivindicação 1 e um composto inibidor de DHP.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma combinação de um composto de acordo com a reivindicação 2 e do ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-2-heptenoico como composto inibitório da DHP.

13ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica com acção antibacteriana, caracterizada por se incluir na referida composição, uma quantidade antibacteriana eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1, uma quantidade inibitivamente eficaz, de um composto inibidor de DHP, e facultati-

vamente, um veículo adequado, farmacêuticamente aceitável.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por o composto inibidor de DHP ser o ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-2-heptenóico.

15ª. - Método de tratamento de infecções bacterianas em seres humanos ou animais que necessitem de um tratamento deste género, caracterizado por se co-administrar aos referidos pacientes uma quantidade antibacterianamente eficaz, de um composto de acordo com a reivindicação 1, e uma quantidade inibitoriamente eficaz, de um composto inibidor de DHP, sendo a gama de dosagem de composto de fórmula (I) de 5 a 600 mg por quilograma de peso corporal por dia.

16ª. - Método de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por o ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltio)-2-(2,2-dimetilciclopropanocarboxamido)-2-heptenóico ser o composto inibidor de DHP.

Lisboa, 23 de Fevereiro de 1989


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