

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.07.11	(73) Titular(es): ALLECRA THERAPEUTICS GMBH C/O LOEBA TREUHAND GMBH WALLBRUNNSTRASSE 24 79539 LÖRRACH DE
(30) Prioridade(s): 2006.07.12 IN CH12172006	
(43) Data de publicação do pedido: 2009.04.15	(72) Inventor(es):
(45) Data e BPI da concessão: 2013.08.21 174/2013	PALANISAMY SENTHILKUMAR UDAYAMPALAYAM IN ANDREW GNANAPRAKASAM IN PANCHAPAKESAN GANAPATHY IN GOHAIN MUKUT IN HARIHARAN VENKATASUBRAMANIAN IN
	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA PT

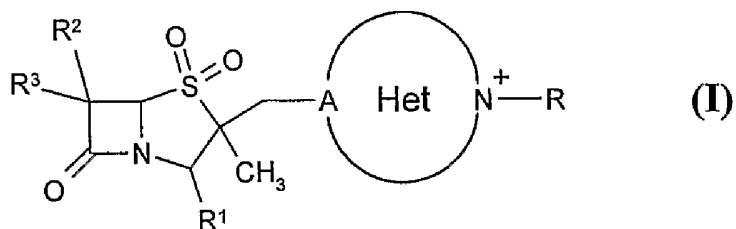
(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE PENAMO 2-SUBSTITUÍDOS COM METILO**

(57) Resumo:

NOVOS DERIVADOS DE PENAMO 2-SUBSTITUÍDOS COM METILO INCLUEM A FÓRMULA (I), SEUS ANÁLOGOS, SUAS FORMAS TAUTOMÉRICAS, SEUS ESTEREOISÓMEROS, SEUS POLIMORFOS, SEUS SOLVATOS, SEUS SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM; EM QUE A = C OU N; HET É UM ANEL HETEROCÍCLICO DE TRÊS A SETE MEMBROS; R1 REPRESENTA O ANIÃO CARBOXILATO, OU -COOR4 ONDE R4 REPRESENTA HIDROGÉNIO, UM GRUPO PROTECTOR DE ÁCIDO CARBOXÍLICO OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL; R2 E R3 PODEM SER IGUAIS OU DIFERENTES E REPRESENTAM INDEPENDENTEMENTE HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, AMINO, ALQUILO, AMINO PROTEGIDO, ALQUILO, ALCENILO, ALCINILO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDOS E SIMILARES; R REPRESENTA ALQUILO, ALCENILO, ARILO, ARALQUILO, CICLOALQUILO HETEROCICLILO OU HETEROCICLILALQUILO SUBSTITUÍDOS OU NÃO SUBSTITUÍDOS.

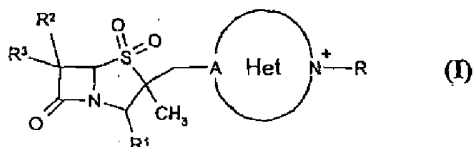
RESUMO**"Derivados de penamo 2-substituídos com metilo"**

Novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo incluem a fórmula (I), seus análogos, suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e composições farmacêuticas que os contêm; em que A = C ou N; Het é um anel heterocíclico de três a sete membros; R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ onde R⁴ representa hidrogénio, um grupo protector de ácido carboxílico ou um sal farmaceuticamente aceitável; R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, amino protegido, alquilo, alcenilo, alcinilo opcionalmente substituídos e similares; R representa alquilo, alcenilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo heterociclilo ou heterociclilalquilo substituídos ou não substituídos.



DESCRIÇÃO**"Derivados de penamo 2-substituídos com metilo"****Campo da invenção**

São descritos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I), suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis,



em que A = C ou N; Het é um anel heterocíclico de três a sete membros; R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ em que R⁴ representa hidrogénio, metoxibenzilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato ou um sal farmaceuticamente aceitável; R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituídos; R representa alquilo substituído ou não substituído. A presente invenção proporciona ainda um processo para a preparação do composto de fórmula (I).

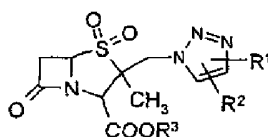
Os presentes novos compostos são úteis como inibidores de β -lactamase, que aumentam o espectro antibiótico de um agente antibiótico adequado.

Anterioridade da invenção

Os antibióticos do tipo β -lactama, nomeadamente penicilinas e cefalosporinas são antibióticos frequentemente utilizados. Sabe-se que a β -lactamase produzida por microorganismos hidrolisa o anel β -lactama desse modo desactivando a actividade antibiótica. De modo a reduzir o efeito da β -lactamase, os antibióticos são administrados em combinação com um inibidor da β -lactamase. Estes inibidores funcionam por ligação às enzimas beta-lactamase mais eficientemente do que o próprio antibiótico beta-lactâmico. Esta combinação permite que o antibiótico "faça o seu

trabalho" sem ser degradado pelas enzimas beta-lactamase. Existem várias combinações de antibiótico/inibidor de β -lactamase no mercado, por exemplo, Ampicilina/Sulbactama, Amoxicilina/Clavulanato e Ticarcilina/Clavulanato. Estes antibióticos em combinações de β -lactama/inibidor de β -lactamase estão a ser utilizadas para o tratamento de infecções na comunidade e nas instalações hospitalares.

Entre muitos inibidores da β -lactamase que se conhecem na literatura, o composto com a fórmula seguinte é divulgado em US 4,562,073,



em que R^1 é hidrogénio ou trialkilsililo; R^2 é hidrogénio, trialkilsililo ou COOR_2' em que R_2' é hidrogénio, alquilo C_{1-18} , alcoximetilo C_{2-7} , alquil C_{3-8} -carboniloximetilo, alquil C_{4-9} -carboniloxietilo, (cicloalquil C_{5-7})carboniloximetilo, benzilcarboniloxialquilo C_{9-14} , alcoxi C_{3-8} -carbonilmetilo, alcoxi C_{4-9} -carboniletilo, ftalidilo, crotonolacton-4-ilo, gama-butirolacton-4-ilo, alquilo C_{1-6} halogenado substituído com 1 a 3 átomos de halogéneo, benzilo não substituído ou substituído com alcoxi C_{1-6} ou nitro, benzidrilo, tetra-hidropiraniilo, dimetilaminoetilo, dimetilclorossililo, triclorossililo, (2-oxo-1,3-dioxoden-4-il)metilo não substituído ou 5-substituído com alquilo C_{1-6} ou fenilo, benzoíloxialquilo C_{8-13} ou um grupo para formar um sal farmacologicamente aceitável; e R^3 tem o mesmo significado que R_2' acima. Esta patente descreve um inibidor de β -lactama em que $R^1 = R^2 = R^3 = \text{H}$, que adiante será referido como Tazo.

Focámos a nossa investigação na identificação de novos inibidores de β -lactamase e fomos bem sucedidos com novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I). Os novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I) são inibidores da β -lactamase utilizados em combinação com antibióticos β -lactâmicos. Os presentes novos compostos em combinação com antibióticos β -lactâmicos adequados são eficazes contra vários patógenos e isolados clínicos humanos ou animais.

Objectivo da invenção

Um presente objectivo consiste em proporcionar novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I).

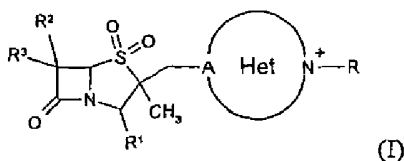
Outro presente objectivo consiste em proporcionar uma composição farmacêutica com novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo em combinação com antibióticos.

Outro presente objectivo consiste em proporcionar um método de prevenção ou tratamento de uma infecção bacteriana num hospedeiro, tipicamente um animal, e mais tipicamente um ser humano, incluindo a administração ao hospedeiro de uma quantidade terapêutica de composto de fórmula (I) dos novos compostos, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, conjuntamente com um antibiótico β -lactâmico.

Ainda outro presente objectivo consiste em proporcionar um processo rentável para a preparação de derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I).

Sumário da invenção

A presente invenção refere-se a novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I),



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que A = C ou N; Het é um anel heterocíclico de três a sete membros; R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ em que R⁴ representa hidrogénio, metoxibenzilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato ou um sal farmaceuticamente aceitável; R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituídos; R representa alquilo substituído ou não substituído.

Breve Descrição do Desenho

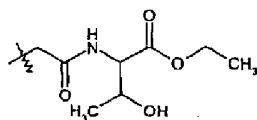
A Figura 1 ilustra uma comparação dos valores de IC_{50} dos novos compostos dos Exemplos 1 a 7 comparativamente com Tazo contra a enzima Penicilanase.

Descrição Detalhada

Os novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo de fórmula (I) são como definido acima.

R é representado por alquilo substituído ou não substituído e é seleccionado entre um grupo alquilo linear ou ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, trifluoroetilo, dietoxietilo, hidroxietilo, hidroxipropilo e di-hidroxipropilo. O substituinte adequado é seleccionado entre halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, alquiloxi, alilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxicarbonilo, amino, amida, sulfonilo, carbamoilo, arilo, ariloxi, heterociclicarbonilo, ácido carboxílico e seus derivados tais como ésteres, amidas, ácidos hidroxâmicos, e similares, por sua vez adicionalmente substituídos com alcoxicarbonilalquilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, heterociclico, ésteres e similares.

Os grupos R preferíveis são seleccionados entre, mas não se lhes limitando, $-(CH_2)_n-CH_3$, $-(CH_2)_n-C_6H_5$, $-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH_2COOBu^t$, $-(CH_2)_nCO$ -heterociclico,

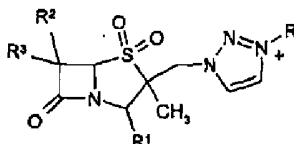


$-CH_2-CONH-(CH_2)_n-COOEt$, e similares, e os correspondentes ácidos dos ésteres, em que n é um número inteiro até 5. O que aqui se descreve envolve qualquer substituição no(s) azoto(s) dos heterociclicos que até hoje não foi divulgada e portanto é nova.

Het representa um "grupo heterocíclico contendo três a sete membros no anel que pode ter substituinte(s) adequado(s)" e, o grupo heterocíclico especialmente preferível pode ser um grupo heterocíclico tal como pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo,

piperadinilo, oxazolidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, piridazinilo, triazolilo (e.g. 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo), tetrazolilo (e.g. 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo), pirrolidinilo, imidazolidinilo, indolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo. Os grupos heterocíclicos definidos podem opcionalmente ser substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes, substituinte(s) adequado(s) tais como: alquilo inferior (e.g. metilo, etilo); alcoxi inferior (e.g. metoxi, etoxi, propoxi); alquiltio inferior (e.g. metiltio, etiltio); alquilamino inferior (e.g. metilamino); cicloalquilo(inferior) (e.g. ciclopentilo, ciclo-hexilo); cicloalcenilo(inferior) (e.g. ciclo-hexenilo; ciclo-hexadienilo); hidroxi; halogéneo (e.g. cloro, bromo); amino; amino protegido; ciano; nitro; carboxi; carboxi protegido; sulfo; sulfamoílo; imino; oxo; aminoalquilo(inferior) (e.g. aminometilo, aminoetilo); halogéneo, e tri-halogenometilo (e.g. CF₃).

A presente invenção refere-se também a novos derivados de penamo com a fórmula seguinte,



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmaceuticamente aceitáveis, em que:

R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ em que R⁴ representa hidrogénio, metoxibenzilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato ou um sal farmaceuticamente aceitável;

R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituídos;

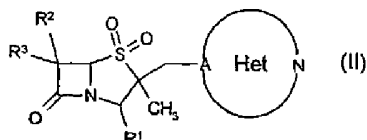
R é representado por alquilo substituído ou não substituído.

Os compostos representativos incluem:

1. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-metil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;
2. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-etil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;
3. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-*n*-propil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;
4. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-alil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;
5. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-amino-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;
6. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-*t*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;
7. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;
8. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;
9. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;
10. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-{1-(etoxicarbonil)-2-hidroxipropil}amino)-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente; e
11. 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-benzil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io.

De acordo com outra concretização, é proporcionado um processo para a preparação de novos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I), que compreende:

a reacção de um composto de fórmula (II)

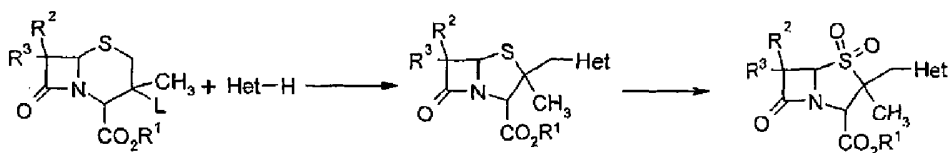


em que A = C ou N; Het é um anel heterocíclico de três a sete membros; com um composto de fórmula (II b)



em que R é como definido acima e X representa halogéneo, para produzir um composto de fórmula (I) em que todos os símbolos são como definido acima na presença ou na ausência de um agente de sililação.

O composto de fórmula (II) é preparado de acordo com os procedimentos disponíveis no estado da técnica, por exemplo, o que está divulgado na patente US 6,936,711 como o esquema reaccional mostrado em seguida.



A conversão do composto de fórmula (II) num composto de fórmula (I) pode ser realizada utilizando um agente de sililação seleccionado entre hexametildissilazano (HMDS), trimetilclorossilano (TMCS), iodeto de trimetilsililo (TMSI), N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida (BSA), metiltrimetilsilil-trifluoroacetamida (MSTFA), N,O-bistrimetilsililtrifluoroacetamida (BSTFA), metildiclorossilano, dimetildiclorossilano, difenildiclorossilano, N-metilsililacetamida (MSA), bistrimetilsililureia e similares, na presença de solventes como acetona, metanol, tetra-hidrofurano, clorofórmio, diclorometano, dicloroetano, acetato de etilo, DMF, DMAc e similares ou uma sua mistura.

Os novos compostos aqui descritos são preferivelmente formados como sais internos. Quando a substituição representativa em R é um grupo ácido carboxílico ou amino, este pode ser ainda convertido em sais farmaceuticamente aceitáveis. As bases utilizadas para preparar sais de grupos ácido carboxílico são seleccionadas entre bases tais como hidróxido de sódio, metóxido de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de magnésio e similares, em solventes como éter, tetra-hidrofurano, metanol, *t*-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Pode ser utilizada uma mistura de solventes. Sais de adição de ácido podem também ser preparados utilizando um ácido apropriado.

Podem ser preparados vários polimorfos do composto de fórmula geral (I) por cristalização do composto de fórmula (I) sob diferentes condições conhecidas no estado da técnica. Por exemplo, utilizando diferentes solventes vulgarmente utilizados ou suas misturas para recristalização; cristalizações a diferentes temperaturas; vários modos de arrefecimento, variando desde arrefecimento muito rápido até muito lento durante as cristalizações. Os polimorfos podem também ser obtidos por aquecimento ou fusão do composto seguidos de arrefecimento gradual ou rápido. A presença de polimorfos pode ser determinada por Espectroscopia de RMN de Sonda Sólida, Espectroscopia de IV, Calorimetria de Varrimento Diferencial, Difracção de raios-X em Pó ou outras destas técnicas.

Os solvatos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados por métodos convencionais tais como dissolução dos compostos de fórmula (I) em solventes tais como água, metanol, etanol, misturas de solventes tais com acetona:água, dioxano:água, *N,N*-dimetilformamida:água e similares, preferivelmente água, e recristalização utilizando diferentes técnicas de cristalização.

Os presentes novos compostos são úteis para o tratamento de infecções microbianas em seres humanos e outros animais de sangue quente, tanto por administração parentérica como oral. Em adição aos compostos de fórmula (I), as composições farmacêuticas podem também conter, ou ser co-administradas com

um ou mais fármacos conhecidos seleccionados entre outros agentes antibióticos clinicamente úteis tais como antibióticos β -lactâmicos ou aminoglicósidos. Os agentes antibióticos são seleccionados entre Piperacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Lenampicilina, Ticarcilina, Amicacina, Gentamicina, Tobramicina, Imipenem, Panipenem, Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona, Cefbuperazona, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Ceftezole, Cefamandole, Cefotiam, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftizoxima, Cefmenoxima, Ceftriaxona, Cefuzoname, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefsulodina, Cefoxitina, Cefmetazole, Latamoxef, Cefotetano, Cefbuperazona, Cefminox, Flomoxef, Cefalexina, Cefradina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefprozilo, Cefuroxima axetil, Cefotiam hexetil, Cefixima, Cefpodoxima proxetil, Ceftibuteno, Cefetamet pivoxil, Cefdinir, Cefepima e similares, ou seus derivados. Estes podem incluir Penicilinas tais como Oxacilina ou Flucloxacilina ou Ampicilina; carbapenemos tais como Meropenem ou Imipenem, Piperacilina e Cefalosporinas como Ceftriaxona, Cefuperazona, para alargar a eficácia terapêutica contra, por exemplo, estafilococos resistentes a meticilina. Os compostos com a fórmula (I) podem também conter, ou ser co-administrados com, produto de proteína G bactericida/potenciadora da permeabilidade (BPI) ou inibidores da bomba de efluxo para melhorar a actividade contra bactérias Gram-negativas e bactérias resistentes a agentes antimicrobianos. Podem também ser administrados agentes antivirais, antiparasíticos, antifúngicos em combinação com os compostos inibidores.

A composição farmacêutica pode estar nas formas normalmente empregues, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, grânulos, pós, xaropes, pastilhas, soluções, suspensões, etc., e similares; pode conter agentes aromatizantes, edulcorantes, etc. em transportadores ou diluentes sólidos ou líquidos adequados, ou em meios estéreis adequados para formar soluções ou suspensões injectáveis. A composição farmacêutica pode também conter transportadores farmacêuticamente aceitáveis que são conhecidos no estado da técnica.

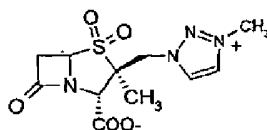
Os novos compostos podem ser liofilizados isoladamente ou em combinação com compostos/agentes antibióticos como descrito acima, incluindo opcionalmente quaisquer agentes. Os agentes

incluem agentes de complexação ou anticoagulantes, antioxidantes, estabilizantes, aminoglicósidos, sais farmacologicamente aceitáveis ou similares ou suas misturas. A liofilização pode ser realizada com soluções diluídas ou soluções concentradas dependendo da qualidade requerida para o produto final. Antes da liofilização ou criodessecação ou descongelamento, o liofilizado pode ser desgaseificado até à concentração ótima de gás. Os compostos podem ser filtrados sob condições estéreis. Filtros apropriados, tais como de ultrafiltração, podem também ser utilizados para reduzir substancialmente os níveis de galactomanano. Os compostos de fórmula (I) podem também ser fisicamente misturados com um agente antibiótico adequado.

Em adição aos novos compostos, a composição farmacêutica pode também conter tampões como citrato de sódio, acetato de sódio, tartarato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, ácido morfolinopropanossulfônico, outros tampões de fosfato, e similares, e agentes quelantes como ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA), ácido dietilenotriamino-penta-acético, ácido hidroxietilenodiaminotriacético, ácido nitrilotriacético, ácido 1,2-diaminociclo-hexanotetra-acético, ácido bis(2-aminoetil)etilenoglicoltetra-acético, ácido 1,6-hexametilenodiaminotetra-acético, e similares, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Os novos compostos de fórmula (I) são úteis no tratamento de uma infecção bacteriana num hospedeiro, tipicamente um animal, e mais tipicamente um ser humano, incluindo a administração ao hospedeiro de uma quantidade terapêutica de composto de fórmula (I) dos novos compostos, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou pró-fármaco conjuntamente com um antibiótico β -lactâmico.

Exemplo 1

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil]-3-metil-1*H*-1,2,3-triazol-3-il



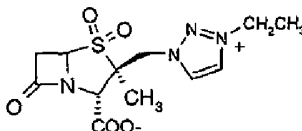
A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-

carboxílico 4,4-dióxido (25 g) em acetona (100 mL) a 25-30°C adicionou-se lentamente N,O-bis(sililacetamida) (18,6 g) com agitação. Agitou-se a mistura reaccional a esta temperatura (25-30°C) durante 15-20 min. À solução límpida obtida, adicionou-se iodeto de metilo (100 mL) ao longo de um período de 15 min. e agitou-se a 25-30°C durante 24 h. Separou-se o precipitado sólido por filtração e lavou-se com acetona (25 mL). O peso em húmido do sólido obtido era de 30 g.

Agitou-se o sólido húmido anterior com água purificada (300 mL) a 10-15°C durante 2,5 h. À mistura reaccional resultante adicionou-se tiosulfato de sódio (0,1 g) e agitou-se a 10-15°C durante 10-15 min. À mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (300 mL), agitou-se e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com uma solução de resina Amberlite LA-2 (solução a 5% em diclorometano, duas vezes, seguida por diclorometano, duas vezes. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min, filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título na forma pura (10 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,39 (s, 3H), 3,14 (dd, $J = 16,0, 1,3$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 16,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 5,05 (dd, $J = 4,2, 1,3$ Hz, 1H), 5,29 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 8,91 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,99 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H). Massa m/z : Pico de $M+1$ a 315. Alternativamente, a solução podia ser submetida a secagem por pulverização para obter o composto em título.

Exemplo 2

Síntese de 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-etil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io



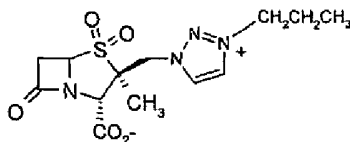
A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em diclorometano (100 mL) adicionou-se N,O-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se

durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se iodoetano (52 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Agitou-se a mistura reaccional a esta temperatura (25-30°C) durante 5 dias. Separou-se o precipitado sólido por filtração e lavou-se com diclorometano (30 mL). O peso em húmido do sólido obtido era de 5 g.

Agitou-se o sólido húmido em água purificada (30 mL) durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C. À solução límpida adicionou-se tiosulfato de sódio (0,05 g) e agitou-se a 10-15°C durante 10-15 min. À mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (30 mL), agitou-se e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com uma solução de resina Amberlite LA-2 duas vezes (solução a 5% em diclorometano), seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (0,1 g), agitou-se durante 15 min, filtrou-se e lavou-se com água purificada (10 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título na forma pura (3 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,39 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 4,69 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Massa m/z: Pico de M+1 a 329.

Exemplo 3

Síntese de 1-{[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-*n*-propil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

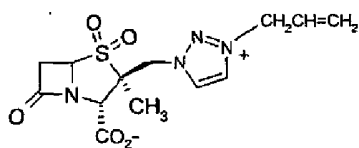


A uma solução de 1-{[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-alil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io (1 g; preparado como no Exemplo 4) em água (50 mL) adicionou-se Pd/C (10%; 1 g) e hidrogenou-se a suspensão sob pressão de hidrogénio (4 kg) durante 1 h a uma temperatura de 25 a 30°C. Após filtração liofilizou-se o filtrado para obter o composto em título na forma pura (1 g).

^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,64 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Massa m/z : Pico de $M+1$ a 343.

Exemplo 4

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-3-il]metil]-3-ail-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

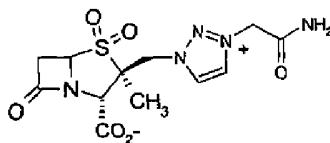


A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em diclorometano (100 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se brometo de alilo (28 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Agitou-se a mistura reaccional a esta temperatura (25-30°C) durante 5 dias. Separou-se o precipitado sólido por filtração e lavou-se com diclorometano (50 mL). O peso em húmido do sólido obtido era de 5 g.

Agitou-se a solução límpida do sólido húmido anterior em água purificada (30 mL) durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C. À mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (300 mL), agitou-se bem e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com uma solução de resina Amberlite LA-2 duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título na forma pura (2,5 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,40 (s, 3H), 3,11 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J = 16,0$, 4,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 5,05 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,28 - 5,45 (m, 6H), 6,03 - 6,13 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,05 (s, 1H). Massa m/z : Pico de $M+1$ a 341.

Exemplo 5

Síntese de 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-amino-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

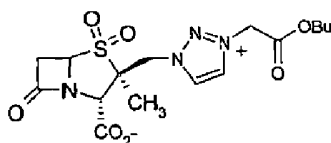


A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (5 g) em dimetilformamida (50 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (5,08 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se iodoacetamida (7,68 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temp. durante 28 h. Adicionou-se tolueno (250 mL) a 25-30°C e agitou-se durante 1 h, e dissolveu-se a massa separada em água purificada (50 mL).

Lavou-se a solução límpida duas vezes com diclorometano (50 mL) e lavou-se a camada aquosa com solução de resina Amberlite LA-2 duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (0,5 g), agitou-se durante 15 min, filtrou-se e lavou-se com água purificada (12,5 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (3 g). Purificou-se o produto bruto com mistura de metanol e acetona (1:5) para obter o produto puro (1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,36 (s, 3H), 3,17 (dd, *J* = 16,1, 1,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,98 (dd, *J* = 4,2, 1,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,92 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H). Massa *m/z*: Pico de *M*+1 a 358.

Exemplo 6

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil]-3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

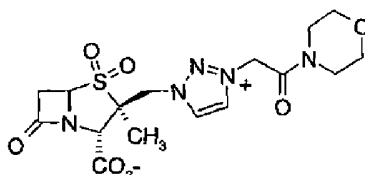


A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em dimetilformamida (100 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (15 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se bromoacetato *t*-butilo (24 mL) durante 20 min. de 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temperatura durante 2 dias. Adicionou-se diisopropiléter (300 mL) a 25-30°C e agitou-se durante 1 h. Dissolveu-se a massa bruta separada em água purificada (100 mL).

Lavou-se a solução límpida duas vezes com diclorometano (50 mL) e lavou-se a camada aquosa com solução de resina Amberlite LA-2 duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (0,5 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (15 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (5 g) e purificou-se o produto bruto com mistura de metanol-acetona (1:5) obtendo-se o produto puro (2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,37 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,19 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 5,02 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). Massa *m/z*: Pico de *M*+1 a 415.

Exemplo 7

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

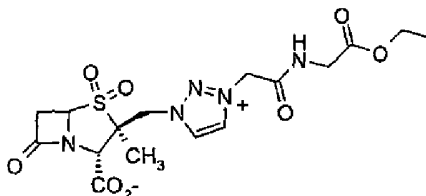


A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em dimetilformamida (100 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se 4-(bromoacetil)morfolina (14 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temperatura durante 3 dias. Adicionou-se diisopropiléter (300 mL) à mistura reaccional a 25-30°C e agitou-se durante 1 h. Separou-se a massa precipitada e dissolveu-se em água purificada (100 mL).

Adicionou-se diclorometano (100 mL) à solução límpida resultante, e agitou-se durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com solução de resina Amberlite LA-2 preparada de fresco, duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (7 g). Purificou-se o produto bruto (0,5 g) para obter o produto em título puro (0,3 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,36 (s, 3H), 3,15 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,43 - 3,67 (m, 9H), 3,97 (s, 1H), 5,06 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,37 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). Massa *m/z*: Pico de *M*+1 a 428.

Exemplo 8

Síntese de 1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io

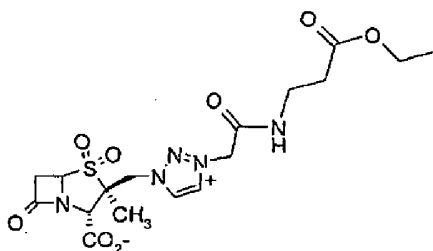


A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em dimetilformamida (100 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se [(bromoacetil)amino]acetato de etilo (19 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temperatura durante 3 dias. Adicionou-se diisopropiléter (300 mL) à mistura reaccional a 25-30°C e agitou-se durante 1 h. Separou-se a massa precipitada e dissolveu-se em água purificada (100 mL).

Lavou-se a solução límpida duas vezes com diclorometano (100 mL) e agitou-se durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C e separou-se a camada orgânica e lavou-se com solução preparada de fresco de resina Amberlite LA-2, duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (4 g) e purificaram-se os 0,5 g do produto liofilizado para obter o composto em título na forma pura (0,25 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 3,16 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 15,9, 4,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,89 (m, 2H), 4,05 - 4,12 (m, 3H), 5,09 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,25 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H). Massa *m/z*: Pico de *M*+1 a 444.

Exemplo 9

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil]-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil) amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io



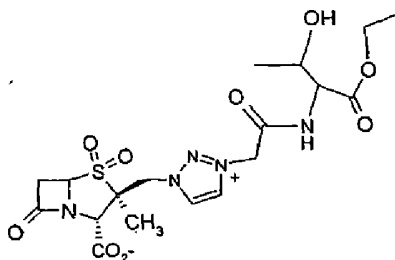
A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (10 g) em dimetilformamida (100 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se 3-[(bromoacetil)amino]propanoato de etilo (19 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temperatura durante 3 dias. Adicionou-se diisopropiléter (300 mL) à mistura reaccional a 25-30°C e continuou-se a agitação durante 1 h. Separou-se a massa precipitada e dissolveu-se em água purificada (100 mL).

À solução límpida da massa anterior em bruto em água purificada (100 mL) adicionou-se diclorometano (100 mL), agitou-se durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com solução preparada de fresco de resina Amberlite LA-2, duas vezes, seguida por lavagem com diclorometano. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (6 g) e purificaram-se os 0,5 g do produto liofilizado para obter o composto em título na forma pura (0,25 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,51 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,16 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,37 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,57 (dd, *J* = 16,0, 4,1 Hz, 1H), 4,03 - 4,08 (m, 3H), 5,09 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H),

5,40 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 8,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). Massa m/z : Pico de $M+1$ a 458.

Exemplo 10

Síntese de 1-[[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-3-il]metil]-3-(2-{[1-(etoxicarbonil)-2-hidroxipropil]amino}-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io



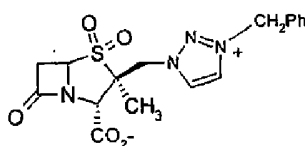
A uma suspensão de ácido (2*S*, 3*S*, 5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (5 g) em dimetilformamida (50 mL) adicionou-se *N*,*O*-bis(sililacetamida) (10 g) e agitou-se durante 30 min. a uma temperatura de 25 a 30°C. À solução límpida adicionou-se 2-[(bromoacetil)amino]-3-hidroxibutanoato de etilo (5,35 g) durante 20 min. a 25-30°C sob agitação. Aqueceu-se a mistura reaccional a 50°C e agitou-se à mesma temperatura durante 3 dias. Adicionou-se diisopropiléter (100 mL) à mistura reaccional a 25-30°C e agitou-se durante 1 h. Separou-se a massa precipitada e dissolveu-se em água purificada (100 mL).

À solução límpida da massa anterior em bruto em água purificada (100 mL) adicionou-se diclorometano (100 mL), agitou-se durante 1 h a uma temperatura de 10 a 15°C e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com solução preparada de fresco de resina Amberlite LA-2 (solução a 5% em diclorometano; 100 mL x 2 vezes), seguida por diclorometano duas vezes (2 x 300 mL). À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título (1,1 g) e purificaram-se os 0,5 g do produto liofilizado para obter o composto em título na forma pura (0,15 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,18 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,55 (dd, $J =$

16,0, 3,5 Hz, 1H), 4,06 - 4,18 (m, 5H), 5,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,24 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,65 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,75 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 9,20 (s, 1H). Massa m/z : Pico de $M+1$ a 488.

Exemplo 11

Síntese de 1-{[(2*S*,3*S*,5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-benzil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io



A uma suspensão de ácido (2*S*,3*S*,5*R*)-3-metil-7-oxo-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxílico 4,4-dióxido (25 g) em acetona (100 mL) a 25-30°C adicionou-se *N,O*-bis(sililacetamida) (18,6 g) em 20 min. a 25-30°C sob agitação. Agitou-se a mistura reaccional a esta temperatura (25-30°C) durante 15-20 min. À solução límpida resultante adicionou-se brometo de benzilo (100 mL) ao longo de um período de 15 min. e agitou-se a 25-30 min. durante 24 h. Separou-se o sólido precipitado por filtração e lavou-se com acetona (25 mL). O peso em húmido do sólido obtido era de 35 g.

Agitou-se o sólido húmido (35 g) com água purificada (300 mL) a 10-15°C durante 2,5 h. À mistura reaccional, adicionou-se diclorometano (300 mL), agitou-se e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com uma solução de resina Amberlite LA-2 em diclorometano, seguida por diclorometano duas vezes. À solução aquosa, adicionou-se carvão activado (1 g), agitou-se durante 15 min., filtrou-se e lavou-se com água purificada (25 mL). Filtrou-se a solução e liofilizou-se para obter o composto em título na forma pura (10 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,37 (s, 3H), 3,13 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 16,0, 4,2$ Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 5,04 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 5,30 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J = 14,7$

H_z, 1H), 7,41 – 7,46 (m, 5H), 9,03 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).
Massa m/z: Pico de M+1 a 391.

Testes

Os novos compostos são avaliados em combinação com antibiótico β -lactâmico quanto ao seu potencial como inibidores de β -lactamase. Os compostos aqui descritos são inicialmente avaliados *in vitro*, os candidatos promissores são seleccionados para avaliação adicional *in vivo*, e depois os candidatos são seleccionados para estudo farmacocinético. Em geral, são inicialmente realizados estudos *in vitro*, seguidos por ensaios *in vivo*. Os novos derivados de penamo possuindo uma substituição no(s) átomo(s) de azoto do heterociclilo apresentam propriedades significativas de inibição da β -lactamase. Para estudos comparativos, utilizou-se Tazo conjuntamente com um antibiótico. Para os estudos biológicos, escolheu-se a Piperacilina como agente antibiótico.

Teste Antimicrobiano *in vitro* (MIC)

Os novos compostos foram testados quanto às actividades antibacterianas *in vitro* pelo Método de Diluição em Ágar como especificado nos documentos publicados por NCCLS, agora CLSI, EUA. (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2003. Approved standard M7-A6. NCCLS, Villanova, Pa.).

Resumidamente, preparou-se uma solução-mãe (e.g. 8 mg/mL) de Piperacilina em tampão de Fosfato 0,1 M, pH 6,0 e a solução foi diluída por diluições em série duas vezes no mesmo tampão. O Tazo foi também dissolvido no mesmo tampão para obter uma solução de, e.g., 1 mg/mL. Os novos derivados de penamo aqui descritos foram dissolvidos em água para obter uma solução de, e.g., 1 mg/mL. A Piperacilina foi rastreada numa gama de concentrações de 0,25 – 128 μ g/mL. Para a combinação, o Tazo ou os novos derivados aqui descritos foram testados numa concentração fixa de 1, ou 2, ou 4 μ g/mL, conjuntamente com a concentração de Piperacilina variando de 0,25 μ g/mL a 128 μ g/mL.

Adicionou-se Piperacilina isoladamente e em combinação com os novos compostos ou com Tazo, de cada concentração, a

20 mL de ágar Mueller Hinton derretido que tinha sido arrefecido a 40-50°C e vertido em placas de Petri. Os novos compostos e o Tazo foram também testados individualmente. Preparou-se o inóculo bacteriano repicando 3 a 5 colónias bacterianas bem isoladas com a mesma aparência morfológica a partir de uma cultura com 18-24 h e ajustando a turbidez da suspensão salina a 0,5 do Padrão de Turbidez McFarland equivalente a uma população bacteriana de $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colónias (CFU) por mL de suspensão. A suspensão foi diluída 1:10 em solução salina (*i.e.* 0,5 mL de suspensão + 4,5 mL de solução salina) para obter uma população bacteriana de $1,5 \times 10^7$ CFU/mL como inóculo. Este inóculo bacteriano foi inoculado em placas de Petri contendo Ágar Mueller Hinton em que se tinham anteriormente incorporado diferentes diluições de Piperacilina ou Piperacilina/Tazo ou Piperacilina/novos compostos através de um inoculador Multipoint Inoculator com cada ponto de inóculo contendo aproximadamente 1×10^4 unidades formadoras de colónias (CFU) da estirpe bacteriana de teste. As placas de Petri inoculadas foram incubadas a 35°C numa atmosfera ambiente durante 16-20 h. As placas de Petri, após a incubação, foram colocadas numa superfície escura não reflectora e a Concentração Mínima Inibitória (MIC) foi registada como a concentração que não apresentou crescimento da cultura inoculada.

Ensaio da β -Lactamase:

Os novos compostos representativos foram submetidos ao ensaio da β -lactamase para determinar e comparar a sua IC₅₀ com a de Tazo como descrito em outros documentos (Bebrone *et al.*, 2001, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 45(6): 1868-1871; Jamieson *et al.*, 2003, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 47(5): 1652-1657). Resumidamente, realizaram-se ensaios de inibição da enzima com ácido Tazo como inibidor padrão para obter a % de inibições & valores de IC₅₀ com concentrações optimizadas de enzima Penicilinase & substrato Centa de β -lactamase.

Actividade Bactericida Mínima:

Realizaram-se estudos da actividade bactericida mínima pela técnica da macrodiluição de caldos como descrito por NCCLS.

Estudos de eficácia *in vivo*:

Avaliaram-se os efeitos terapêuticos em ratinhos infectados com bactérias que produzem β -lactamase e são resistentes a Piperacilina. Os estudos de eficácia foram realizados como descrito anteriormente (Kuck et al., 1989, *Antimicrob. Agents. Chemother.* 33(11): 1964-1969). Resumidamente, ratinhos albinos Swiss, 20 + 2 g, das instalações de criação internas, foram provocados por injeção intraperitoneal de suspensões bacterianas em 0,5 mL de mucina gástrica de porco (10 a 100 doses letais a 50%). Administraram-se quatro ou cinco níveis de doses de Piperacilina e o novo composto inibidor de β -lactamase (um composto representativo-1) em combinações de 4:1, ou intravenosamente a 0,75 h e 4 h após a infecção durante um dia, ou prepararam-se em ágar aquoso a 0,2% e administraram-se subcutaneamente uma vez, 0,5 h após a infecção. Todos os animais de controlo não tratados morreram em 48 h após a infecção. Em cada experiência, utilizou-se Tazo interno (*in-house*) como controlo de inibidor em quatro doses. As doses eficazes (50%) (ED_{50}) medianas foram determinadas por aplicação do método de Reed e Muench das razões de sobrevivência a 7 dias.

Os estudos *in vitro* mostraram que a Piperacilina em combinação com os novos compostos apresentou melhor actividade antibacteriana com menores concentrações dos compostos aqui descritos (1 μ g/mL) incluindo contra as estirpes em que o Tazo não potencia a Piperacilina (Tabela 1). A 2 μ g/mL e a 4 μ g/mL, os novos compostos potenciaram a Piperacilina na sua actividade antibacteriana de modo similar ao da combinação com Tazo. A 1 μ g/mL, os novos compostos (1, 2, 3, 4 e 5) potenciaram a Piperacilina 8 a 16 vezes melhor do que quando em combinação com Tazo contra as quatro estirpes - *E.coli* MRO 10002, *E. cloacae* MRO 11802, *K. pneumoniae* MRO 11007, *K. pneumoniae* MRO 11008.

Tabela 1: Comparação da MIC (µg/mL) de Piperacilina em combinação com ácido Tazo padrão (Tazo) e com novos compostos inibidores contra isolados clínicos Gram-negativos

Estirpes Bacterianas	MIC de Piperacilina com Tazo ou com compostos aqui descritos a 1 µg/mL									
	Tazo	Exemplo N.º								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>E.coli</i> 10003	32	4	4	8	4	8	32	32	16	16
<i>E.coli</i> 10004	16	2	2	2	1	2	8	8	4	8
<i>E.coli</i> 10001	16	2	4	4	4	4	8	8	4	8
<i>E.coli</i> 10002	128	4	8	16	8	8	>128	>128	128	>128
<i>E.coli</i> 10006	2	1	1	2	1	2	4	8	4	8
<i>E.coli</i> 10007	1	1	1	2	1	1	4	16	4	8
<i>K.pneumoniae</i> 11006	32	8	8	8	8	8	32	16	16	16
<i>K.pneumoniae</i> 11007	>128	8	16	16	8	8	>128	>128	32	64
<i>K.pneumoniae</i> 11008	>128	4	8	8	8	8	>128	>128	128	>128
<i>K.pneumoniae</i> 11009	16	4	4	8	8	8	32	16	8	8
<i>K.pneumoniae</i> 11010	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2
<i>K.pneumoniae</i> 11012	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4
<i>C.freundii</i> 12301	16	4	2	4	2	4	8	64	4	16
<i>C.sedlakii</i> 12303	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2
<i>P.aeruginosa</i> 15019	32	16	16	16	16	16	32	32	32	32
<i>P.aeruginosa</i> 15020	64	32	32	32	32	32	64	32	32	64
<i>P.aeruginosa</i> 15021	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>M.morganii</i> 13701	16	8	8	32	8	8	16	8	8	8
<i>M.morganii</i> 13702	<0,25	0,5	0,5	<0,25	0,5	0,5	0,5	2	2	2
<i>E.cloacae</i> 11801	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2
<i>E.cloacae</i> 11802	64	2	2	4	2	2	32	32	16	16
<i>S.odonifera</i> 13801	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<i>A.baumannii</i> 14501	8	16	8	16	8	8	16	8	8	8
<i>M.catarrhalis</i> ATCC 43617	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>M.catarrhalis</i> ATCC 43627	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 700603	16	16	16	16	16	16	16	16	16	32
<i>E.coli</i> ATCC 25922	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	4	2	4	2	4	2	2	2	2	2

As estirpes que estão a negrito são estirpes clínicas não caracterizadas em termos de ESBL.

Todas as ID de estirpes excepto as estirpes da ATCC são ID de isolados clínicos de Microbial Research Orchid (MRO):

Biblioteca de estirpes clínicas da Orchid Research Laboratories Ltd. (ORLL)).

O Tazo é reportado como sendo inactivo contra as ESBL dos tipos SHV-3 e SHV-4 (Bryson H.M., e Brogden R.N., 1994, *Drugs*, 47(3): 506-535). Quando se comparou a potenciação da actividade antibacteriana da Piperacilina pelo novo composto descrito no Exemplo 1 e pelo Tazo (Tabela 2), foi observado que a 1 µg/mL e a 2 µg/mL o novo composto descrito no Exemplo 1 potenciou a Piperacilina >16 vezes e >32 vezes, respectivamente, contra estirpes produtoras de ESBL SHV-3 e de SHV-4, em comparação com Tazo. A 4 µg/mL o novo composto descrito no Exemplo 1 potenciou a Piperacilina >64 vezes contra a estirpe produtora de SHV-3 em comparação com Tazo, enquanto é comparável com Tazo contra a estirpe produtora de SHV-3 nesta concentração. A 1 µg/mL e a 2 µg/mL, o novo composto descrito no Exemplo 1 potenciou a Piperacilina 2-16 vezes em comparação com o Tazo contra as estirpes produtoras de ESBL do tipo TEM (TEM-10, TEM-12 e TEM-10 e -12).

Tabela 2: Comparação da MIC (µg/mL) de Piperacilina em combinação com Tazo padrão e com os novos compostos inibidores contra isolados Gram-negativos produtores de β-lactamases de espectro alargado (ESBL) específicas da ATCC

Estirpes da ATCC	Conc. de inibidor:	MIC de Piperacilina com diferentes concentrações de Tazo ou de composto do Exemplo 1					
		1 µg/mL		2 µg/mL		4 µg/mL	
	Fenótipo de ESBL↓	Tazo	Exemplo 1	Tazo	Exemplo 1	Tazo	Exemplo 1
<i>E.coli</i> BAA-201	TEM-3	4	4	4	2	2	2
<i>E.coli</i> BAA-196	TEM-10	64	8	16	4	4	4
<i>E.coli</i> BAA-197	TEM-12	64	4	8	4	4	4
<i>K.pneumoniae</i> 51503	TEM-10 & -12	>128	32	>128	16	16	8
<i>E.coli</i> BAA-198	TEM-26	4	4	4	4	4	2
<i>P.mirabilis</i> BAA-663	TEM-89	8	16	8	8	4	8
<i>E.coli</i> BAA-202	SHV-1	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E.coli</i> BAA-199	SHV-3	>128	8	>128	4	>128	2
<i>E.coli</i> BAA-200	SHV-4	>128	8	>128	4	4	2
<i>K.pneumoniae</i> 700603	SHV-18	16	16	16	16	16	16

Os valores de IC₅₀ dos novos compostos foram comparados com os de Tazo contra a enzima Penicilinase (Figura 1). Os valores de IC₅₀ dos novos compostos descritos nos Exemplos 1 e

2 foram três vezes inferiores aos de Tazo padrão, e com compostos descritos nos Exemplos 3, 4, 5, 6 e 7 foram comparativamente inferiores aos de padrão Tazo. Estas observações indicam a potência acrescida dos novos compostos comparativamente com Tazo.

Um estudo demonstrou que as estirpes resistentes a Fluoroquinolonas apresentavam resistência cruzada à combinação Piperacilina/Tazo (86%), e a Ceftazidima (76%) (Kriengkauykiat *et al.* 2005, *Antimicrob Agents Chemother.* 49(2): 565-570). Comparámos as MIC de Piperacilina em combinação com o novo composto descrito no Exemplo 1 contra as estirpes que eram resistentes a Ceftazidima, Ciprofloxacina e combinação Piperacilina/Tazo. Observámos que estas estirpes eram susceptíveis a Piperacilina em combinação com o composto descrito no Exemplo 1. A 4 µg/mL, o composto descrito no Exemplo 1 potenciou a actividade antibacteriana da Piperacilina 2-16 vezes comparativamente com Tazo contra as estirpes que são resistentes a Ceftazidima e Ciprofloxacina. Isto pode indicar que a resistência cruzada não ocorrem contra o composto do Exemplo 1 quando comparado com padrão Tazo (Tabela 3).

Tabela 3: Comparação de MIC (µg/mL) de Piperacilina (Pip) em combinação com o novo composto inibidor descrito no Exemplo 1 contra isolados clínicos Gram-negativos que são resistentes à sua combinação com Tazo padrão, ou isoladamente contra Ceftazidima e Ciprofloxacina

N.º E.	Organismos	Ceftazidima	Ciprofloxacina	Pip + 4µg/mL de Tazo	Pip+ 4µg/mL de comp. do Exemplo 1
1	<i>E.coli</i> MRO 10135	>64	>16	>128	16
2	<i>A.baumani</i> MRO 14512	>64	>16	64	4
3	<i>A.baumani</i> MRO 14514	>64	>16	64	32
4	<i>A.baumani</i> MRO 14515	>64	>16	128	32

Os valores nas colunas das combinações referem-se aos da Piperacilina em combinação com 4 µg/mL de inibidor.

Os estudos da concentração mínima bactericida de Piperacilina isoladamente ou em combinação com Tazo ou com o composto do Exemplo 1 mostraram que a Piperacilina permaneceu bacteriostática.

Estudos de eficácia *in vivo* contra as estirpes de *E. coli* produtoras de ESBL que possuem uma MIC de Piperacilina similar tanto no composto descrito no Exemplo 1 como em Tazo, revelaram uma ED₅₀ de Piperacilina em combinação com o composto descrito no Exemplo 1, duas vezes inferior comparativamente com a combinação com Tazo (Tabela 4). Quando testado contra a estirpe de *K. pneumoniae* produtora de ESBL que é resistente *in vitro* a Piperacilina em combinação com 1 µg/mL de Tazo, o composto descrito no Exemplo 1 aumenta a eficácia da Piperacilina três vezes, o que *in vitro* potencia a Piperacilina 16 vezes a 1 µg/mL. Estas observações indicam que embora a actividade *in vitro* do composto descrito no Exemplo 1 seja comparável com Tazo, a eficácia *in vivo* do composto descrito no Exemplo 1 é superior à de Tazo.

Tabela. 4. Comparação da eficácia *in vivo* na razão 4:1 de Piperacilina em combinação com Tazo, e com composto descrito no Exemplo 1.

Comparação de ED ₅₀ de Piperacilina em combinação com Tazo ou composto obtido do Exemplo 1 (mg/kg p.c.)		
Estirpes positivas para ESBL	ED ₅₀ de Piperacilina com Tazo	ED ₅₀ de Piperacilina com comp. do Exemplo 1
<i>E. coli</i> MRO 10006	37,22	22,62
<i>E. coli</i> MRO 10007	58,81	24,88
<i>K. pneumoniae</i> MRO 11008	99,48	34,89

Os valores referem-se a Piperacilina numa razão de 4:1 com o inibidor.

Estudo farmacocinético

1. Determinação da possibilidade de conversão do composto obtido de acordo com o Exemplo 1 em Tazo

O composto do Exemplo 1 foi administrado a ratinhos Swiss numa dose de 8 mg/kg conjuntamente com Piperacilina (32 mg/kg). Colheram-se amostras de sangue em diferentes pontos temporais. Estas amostras foram processadas e analisadas por LC-MS/MS, que tem a capacidade de simultaneamente detectar mesmo a menor concentração de Tazo (20 ng/mL) e o composto obtido do Exemplo 1 (10 ng/mL).

2. Farmacocinética intravenosa do composto obtido do Exemplo 1 e de Tazo em ratinhos

O composto obtido do Exemplo 1 e Tazo foram administrados a diferentes grupos de ratinhos Swiss numa dose de 8 mg/kg conjuntamente com Piperacilina (32 mg/kg). Colheram-se amostras de sangue em diferentes pontos temporais. Estas amostras foram processadas e analisadas por HPLC.

A análise por LC-MS/MS das amostras de plasma não mostrou qualquer nível detectável de Tazo, o que indicou claramente que o composto descrito no Exemplo 1 não é convertido em Tazo após administração intravenosa do composto descrito no Exemplo 1 a ratinhos.

Tabela 5: Parâmetros da farmacocinética intravenosa de composto obtido do Exemplo 1 e Tazo em ratinhos

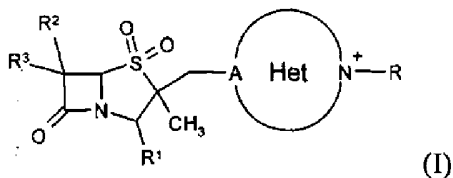
Parâmetros	Exemplo 1	Tazo
AUC _{0-4 h} (µg.h/mL)	5,371	2,138
AUC _{0-∞} (µg.h/mL)	5,829	2,210
C ₀ (µg/mL)	15,21	12,47
Semivida de eliminação (h)	0,272	0,269

É evidente da tabela que a exposição sistémica do composto descrito no Exemplo 1 é superior à de Tazo.

Lisboa, 2013-09-06

REIVINDICAÇÕES

1. Derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I),



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos e seus sais farmaceuticamente aceitáveis em que:

A = C ou N;

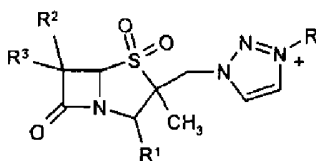
Het é um anel heterocíclico de três a sete membros;

R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ em que R⁴ representa hidrogénio, metoxibenzilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato ou um sal farmaceuticamente aceitável;

R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituídos; e

R é representado por alquilo substituído ou não substituído.

2. Derivados de penamo com a fórmula seguinte,



suas formas tautoméricas, seus estereoisómeros, seus polimorfos, seus solvatos, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e suas composições farmaceuticamente aceitáveis em que:

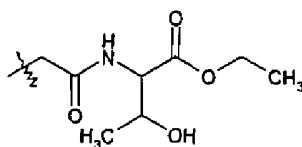
R¹ representa o anião carboxilato, ou -COOR⁴ em que R⁴ representa hidrogénio, metoxibenzilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato ou um sal farmaceuticamente aceitável;

R² e R³ podem ser iguais ou diferentes e representam independentemente hidrogénio, halogéneo, amino, alquilo, alcenilo ou alcinilo opcionalmente substituídos; e

R é representado por alquilo substituído ou não substituído.

3. Derivados de penamo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que R é seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo e hexilo.

4. Derivados de penamo de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que R é seleccionado entre $-(CH_2)_n-CH_3$, $-(CH_2)_nC_6H_5$, $-(CH_2)_n-CH=CH_2$, $-CH_2-CONH_2$, $-CH_2COOBu^t$, $-(CH_2)_nCO$ -heterociclico, $-CH_2-CONH-(CH_2)_n-COOEt$,



e os ácidos correspondentes dos ésteres, onde n é um número inteiro até 5.

5. Derivados de penamo de acordo com a reivindicação 1 em que o anel heterocíclico é seleccionado entre pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperadinilo, oxazolidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, piridazinilo, triazolilo seleccionado entre 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo ou 2H-1,2,3-triazolilo; tetrazolilo seleccionado entre 1H-tetrazolilo ou 2H-tetrazolilo; pirrolidinilo, imidazolidinilo, indolilo, benzimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo que está opcionalmente substituído adicionalmente com um ou mais substituintes e em que os substituintes são iguais ou diferentes, o(s) substituinte(s) adequado(s) é(são) seleccionado(s) entre alquilo inferior seleccionado entre metilo e etilo; alcoxi inferior seleccionado entre metoxi, etoxi e propoxi; alquiltio inferior seleccionado entre metiltio, etiltio; alquilamino inferior; cicloalquilo(inferior) seleccionado entre ciclopentilo e ciclo-hexilo; cicloalcenilo(inferior) seleccionado entre ciclo-hexenilo e ciclo-hexadienilo; hidroxí, halogéneo seleccionado entre cloro e bromo; amino; ciano; nitro; carboxi; sulfo; sulfamoílo; imino; oxo; aminoalquilo(inferior)

seleccionado entre aminometilo e aminoetilo; halogéneo, trihalometilo seleccionado entre CF₃.

6. Derivados de penamo como definidos na reivindicação 1 ou 2 seleccionados entre os compostos que consistem em:

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-metil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-etil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-*n*-propil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-alil-1*H*-1,2,3-triazól-3-io;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-amino-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-*t*-butoxi-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;

1-{[(1*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;

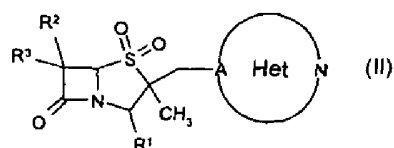
1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-2-oxoetil}-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente;

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-(2-{[1-(etoxicarbonil)-2-hidroxipropil]amino}-2-oxoetil)-1*H*-1,2,3-triazól-3-io e o ácido correspondente; e

1-{[(2*S*, 3*S*, 5*R*)-2-carboxi-3-metil-4, 4, 7-trioxo-4-tia-1-azabicclo[3.2.0]hept-3-il]metil}-3-benzil-1*H*-1, 2, 3-triazól-3-io.

7. Processo para a preparação de derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, que compreende:

a reacção de um composto de fórmula (II)



em que A = C ou N; Het é um anel heterocíclico de três a sete membros

com um composto de fórmula (II b)



em que R é como definido acima e X representa halogéneo, para produzir o composto de fórmula (I) na presença ou na ausência de um agente de sililação.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7 em que o agente de sililação está presente e é seleccionado entre hexametildissilazano (HMDS), trimetilclorossilano (TMCS), iodeto de trimetilsililo (TMSI), N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA), metiltrimetilsililtrifluoroacetamida (MSTFA), N,O-bistrimetilsililtrifluoroacetamida (BSTFA), metildiclorossilano, dimetildiclorossilano, difenildiclorossilano, N-metilsililacetamida (MSA), bistrimetilsililureia e uma sua mistura.

9. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um dos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, 2 ou 6.

10. Composição farmacêutica compreendendo pelo menos um dos derivados de penamo 2-substituídos com metilo com a fórmula (I) como reivindicado na reivindicação 1, 2 ou 6 e um transportador farmacêuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 ou 10 compreendendo adicionalmente um agente antibiótico.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que o agente antibiótico é Penicilina, Carbapenemo, Cefalosporina ou seus derivados.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que o agente antibiótico é seleccionado entre Piperacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Lenampicilina, Ticarcilina, Amicacina, Gentamicina, Tobramicina, Meropenem, Imipenem, Panipenem, Flucloxacilina, Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona, Cefbuperazona, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Ceftezole, Cefamandole, Cefotiam, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftizoxima, Cefmenoxima, Ceftriaxona, Cefuzoname, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefsulodina, Cefoxitina, Cefmetazole, Latamoxef, Cefotetano, Cefbuperazona, Cefminox, Flomoxef, Cefalexina, Cefradina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefprozilo, Cefuroxima axetil, Cefotiam hexetil, Cefixima, Cefpodoxima proxetil, Ceftibuteno, Cefetamet pivoxil, Cefdinir, Cefepima ou seus derivados.

14. Derivado de penamo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 6 para utilização no tratamento de uma infecção bacteriana.

Lisboa, 2013-09-06

Figura 1: Comparação da IC_{50} de Tazo com as dos novos compostos.

