

sumitomo

P A T E N T E D E I N V E N Ç Ã O

d e

85432

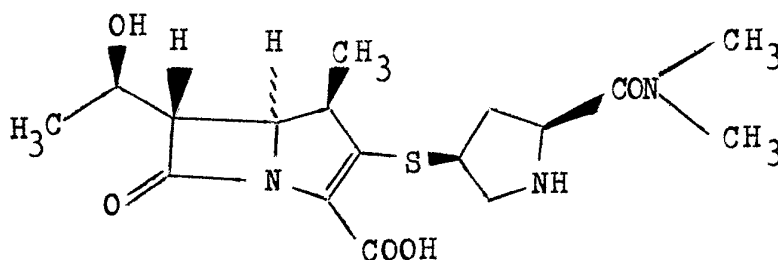
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO CARBAPE-
NÊMICO SOB A FORMA CRISTALINA E DE COMPOSIÇÕES FAR-
MACEÚTICAS QUE O CONTÉM"

Requerente

SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED, japone-
sa, industrial, com sede no Japão, nº. 40, Dosho-
-machi 2-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka-fu

A presente invenção diz respeito a um composto car-
bapenémico numa forma cristalina, à sua preparação e utilização.

O composto carbapenémico de acordo com a presente
invenção é o ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilamino-
carbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabici-
clo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico (a seguir referido como
"Composto A") de fórmula



que tem um largo espectro antimicrobiano e possui uma forte acti-
vidade antimicrobiana, sendo utilizável como um agente antibióti-
co.

O composto A numa forma não-cristalina, isto é, sob
a forma de um pó amorfo obtido por liofilização e a respectiva
utilização como um agente antibiótico são descritos no pedido de
patente de invenção europeia nº. 126587. Contudo, o Composto A

nessa forma não-cristalina não é suficientemente estável e decompõe-se com diminuição da sua actividade antibiótica, na armazenagem durante um período longo.

Como resultado do estudo extensivo, foi agora possível obter o Composto A numa forma cristalina com elevada pureza. Além disso, descobriu-se que o Composto A nessa forma cristalina é muito mais estável do que na forma não-cristalina, sendo adequado para a armazenagem. Por outro lado, o Composto A pode ser facilmente purificado nessa forma cristalina.

O Composto A cristalino de acordo com a presente invenção pode ser administrado por via parentérica, ou seja por injeção, devido à sua elevada pureza. Para a administração por injeção, o Composto A pode ser misturado com qualquer carbonato não-tóxico de modo a obter um preparado facilmente solúvel. Na administração prática, este preparado pode ser dissolvido num meio aquoso fisiologicamente aceitável, tal como água destilada ou uma solução salina fisiológica, de modo a obter uma composição injectável. O Composto A cristalino é vantajosamente muito estável mesmo no estado de uma mistura com um carbonato não-tóxico, e esta mistura é também adequada para armazenagem durante um período longo.

Para a preparação do Composto A cristalino, arrefece-se uma solução aquosa do produto bruto do Composto A e/ou dilui-se com um dissolvente orgânico miscível com a água, para se obter o Composto A sobressaturado. Em alternativa, pode dissolver-se o Composto A não cristalino num meio aquoso tal como água ou uma sua mistura com um dissolvente orgânico miscível com a água, seguido de arrefecimento e/ou diluição com um dissolvente orgânico miscível com a água, para se obter o Composto A sobressaturado.

Antes do referido arrefecimento e/ou diluição, a solução aquosa contendo o Composto A pode ser adequadamente concentrada, se necessário. Tal concentração da solução contendo o Composto A como uma fase eventual pode ser realizada, por exemplo, mediante aquecimento sob pressão atmosférica ou sob pressão reduzida, para evaporar a água. Em alternativa, a concentração pode ser efectuada mediante a adaptação de qualquer processo de separação por membrana tal como osmose inversa, pa-

culunson

ra eliminar a água. Em geral, a separação por membrana é favorável, dado que a concentração pode ser realizada a uma temperatura baixa sem decomposição do Composto A. São exemplos de membranas utilizáveis para osmose inversa, as membranas de poliacrilonitrilo, de álcool polivinílico, de poliamida, de acetato de celulose, etc.

O teor de Composto A na solução aquosa, no início do arrefecimento e/ou da diluição não é limitativo, mas usualmente está compreendido entre cerca de 0,5 e 20% em peso em relação ao peso de água na referida solução aquosa. Essa solução aquosa, ou seja uma solução saturada ou quase saturada do Composto A, é arrefecida por abaixamento de temperatura e/ou diluição mediante mistura com um dissolvente orgânico miscível com a água, até se obter um estado de sobressaturação. A solução inicial saturada ou quase saturada e a solução resultante sobressaturada podem estar a quaisquer temperaturas apropriadas, em geral, respectivamente, compreendidas entre cerca de 20° e 50°C e entre cerca de 0° e 20°C. O abaixamento da temperatura pode ser efectuado a uma velocidade relativamente pequena, de preferência com agitação.

A cristalização do Composto A a partir da solução sobressaturada assim obtida pode ocorrer espontaneamente, por exemplo, na superfície de um reactor ou de um agitador. Em alternativa, pode ser efectuada mediante a adição de cristais de sementeira.

A recuperação do Composto A cristalizado pode fazer-se mediante um processo de separação convencional adaptado para uma mistura sólido/líquido. Por exemplo, a mistura é filtrada, filtrada sob sucção de vácuo, centrifugada, decantada ou submetida a um processo semelhante para recolher os cristais. Os cristais recolhidos são em seguida secos, em geral à temperatura ambiente ou a uma temperatura ligeiramente mais elevada (por exemplo, compreendida entre cerca de 15° e 50°C), de preferência a uma temperatura compreendida entre cerca de 20° e 30°C, até obtenção de peso quase constante. Para acelerar a secagem, a operação pode ser efectuada sob pressão reduzida.

Como exemplos de dissolventes orgânicos miscíveis

invenções

com a água podem referir-se alcanóis inferiores (por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol), cetonas (por exemplo, acetona, metiletilcetona), ésteres (por exemplo, acetato de metilo, acetato de etilo), hidrocarbonetos alifáticos (por exemplo, hexano, heptano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, tolueno, xileno), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano, dicloroetano), éteres (por exemplo, tetra-hidrofurano, dioxano), amidas (por exemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por exemplo, acetonitrilo, propionitrilo), etc. São preferidos etanol, isopropanol, acetona, tetra-hidrofurano, dioxano, acetonitrilo, etc. Estes compostos podem ser usados sós ou em associação.

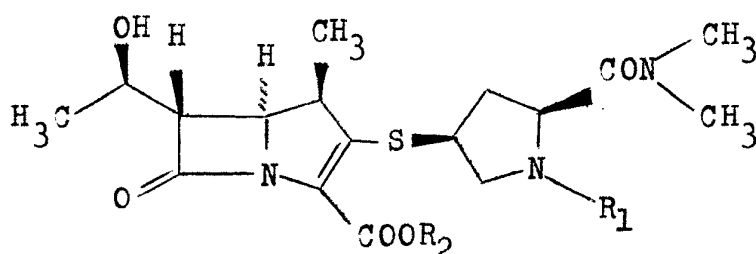
O Composto A cristalino obtido forma geralmente um tri-hidrato e contém água numa proporção de cerca de 12% em peso. Mediante secagem pode obter-se qualquer produto cristalino contendo um teor menor de água. Portanto, o Composto A cristalino de acordo com a presente invenção não está necessariamente limitado ao referido tri-hidrato.

Em comparação com o Composto A não-cristalino convencional, o Composto A cristalino de acordo com a presente invenção apresenta a vantagem de ser mais estável e poder ser armazenado durante um longo período sem alteração material. Quando, por exemplo, for mantido numa garrafa selada a uma temperatura de 50°C, o Composto A cristalino (tri-hidrato) de acordo com a presente invenção não sofre qualquer decomposição mesmo ao fim de 6 meses, enquanto o Composto A não-cristalino convencional apresenta um teor final de apenas 51,8% e 32,6% ao fim de 7 dias e 11 dias, respectivamente.

O Composto A cristalino pode ser administrado como tal ou sob qualquer forma de preparado convencional, mas a sua administração por via parentérica é geralmente favorável, devido à rápida e segura actuação da actividade antimicrobiana. De um modo muito vantajoso, o Composto A cristalino é estável mesmo na presença de carbonatos e deste modo pode ser misturado com um carbonato não-tóxico para se obter um preparado em pó facilmente solúvel na água. Na utilização, este preparado pode ser dissolvido num meio aquoso e então ser administrado por injeção. Como carbonatos não-tóxicos podem usar-se, por exemplo,

bicarbonatos de metais alcalinos (por exemplo carbonato de hidrogénio e sódio, carbonato de hidrogénio e potássio), etc. A proporção equivalente do Composto A cristalino e do carbonato não-tóxico pode estar geralmente compreendida entre 1:0,5 e 1:3,5, de preferência entre 1:1 e 1:2. No caso de o carbonato não-tóxico ser uma base monoácida tal como carbonato de hidrogénio e sódio, por exemplo, pode utilizar-se uma proporção compreendida entre cerca de 1 e 2 moles para 1 mole de Composto A cristalino. A formulação pode ser efectuada por um processo convencional de mistura. Caso se deseje, pode adicionar-se qualquer aditivo convencional tal como um agente de anestesia local (por exemplo, cloridrato de lidocaína, cloridrato de mepivacaína). A composição assim formulada é usualmente introduzida assepticamente em ampolas ou frascos. Se for necessário, pode fazer-se a selagem sob vácuo; o grau de vácuo neste caso é usualmente superior a 4×10^{-4} Pa.

O Composto A numa forma não-cristalina pode ser preparado, por exemplo, a partir do correspondente composto carba-penémico de fórmula geral



na qual R_1 representa um grupo protector do grupo amino, e R_2 representa um grupo protector do grupo carboxilo, (a seguir designado por "Composto B") mediante eliminação dos grupos protectores R_1 e R_2 eventualmente por fases ou simultaneamente numa só fase. Em geral a eliminação simultânea é favorecida.

Como grupo protector para o radical amino representado por R_1 , podem referir-se, por exemplo, um grupo benziloxicarbonilo eventualmente substituído por radicais nitro (por exemplo, benziloxicarbonilo, *p*-nitrobenziloxicarbonilo, *o*-nitrobenziloxicarbonilo) um grupo alceniloxi(C_3-C_7)-carbonilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo tal como cloro ou bromo (por

subunção

exemplo aliloxicarbonilo, 2-cloroaliloxicarbonilo), um grupo trialquil(C_1-C_4)-sililo (por exemplo um grupo trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo), etc. Como exemplo de um grupo protector do radical hidroxilo representado por R_2 pode referir-se um grupo benzilo eventualmente substituído por um radical nitro (por exemplo, benzilo, p-nitrobenzilo, o-nitrobenzilo), um grupo alcenilo C_3-C_7 eventualmente substituído por um átomo de halogéneo tal como cloro ou bromo (por exemplo, alilo, 2-cloroalilo), um grupo etilo substituído por um radical trialquil(C_1-C_4)-sililo na posição 2 (por exemplo 2-trimetilsililetilo), um grupo trialquil (C_1-C_4)-sililo (por exemplo trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo), etc.

A eliminação dos referidos grupos protectores pode ser efectuada por um processo convencional per se. Quando, por exemplo, R_1 representa um grupo trialquil(C_1-C_4)-sililo ou R_2 representa um grupo trialquil(C_1-C_4)-sililo ou um grupo etilo substituído por um radical trialquil(C_1-C_4)-sililo, a eliminação pode ser efectuada mediante tratamento com um sal do ácido fluoreto capaz de formar aniões fluoreto tal como um fluoreto de um metal alcalino (por exemplo fluoreto de sódio, fluoreto de potássio) na presença de um éter de coroa, tratamento com um fluoreto de uma base orgânica quaternária tal como fluoreto de tetralquil(C_1-C_4)-amónio (por exemplo fluoreto de tetraetilamónio, fluoreto de tetra-n-butilamónio) ou tratamento com um tampão ácido contendo um ácido orgânico ou inorgânico (por exemplo, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico). Quando R_1 representa um grupo benziloxicarbonilo eventualmente substituído por um radical nitro ou R_2 representa um grupo benzilo eventualmente substituído por um radical nitro, a eliminação pode ser realizada mediante hidrogenação catalítica na presença de um catalisador (por exemplo, paládio, platina). Quando R_1 representa um grupo o-nitrobenziloxicarbonilo ou R_2 representa um grupo o-nitrobenzilo, a eliminação pode ser também efectuada mediante uma reacção fotoquímica, além da hidrogenação catalítica. Quando R_1 representa um grupo alcenil(C_3-C_7)-oxicarbonilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou R_2 representa um grupo alcenilo C_3-C_7 eventualmente substituído por um átomo de halogéneo, a eliminação é realizada mediante tratamento com uma quantidade ca-

embussoria

talítica de complexo de paládio solúvel em dissolventes orgânicos comportando um ligando fosfina (por exemplo, tetracistrifosfina-paládio) na presença de um grupo fixador de radicais alcenilo.

Na presente invenção, é preferível que R_1 represente um grupo benziloxicarbonilo eventualmente substituído por um radical nitro e R_2 represente um grupo benzilo eventualmente substituído por um radical nitro, em particular que R_1 represente um grupo *p*-nitrobenzil oxicarbonilo e R_2 represente um grupo *p*-nitrobenzilo. É também preferido que R_1 represente um grupo alcenil (C_3-C_7)-oxicarbonilo e R_2 represente um grupo alcenilo C_3-C_7 , em especial que R_1 represente um grupo aliloxicarbonilo e R_2 represente um grupo alilo. Nestes casos, a eliminação simultânea dos dois grupos protectores pode ser facilmente efectuada mediante os processos a seguir descritos.

a) Quando R_1 representa um grupo benziloxicarbonilo eventualmente substituído por um radical nitro (por exemplo, *p*-nitrobenziloxicarbonilo) e R_2 representa um grupo benzilo eventualmente substituído por um radical nitro (por exemplo *p*-nitrobenzilo), reduz-se o Composto B, em particular mediante hidrogenação catalítica na presença de um catalisador. Como catalisador é favorável utilizar um catalisador contendo paládio (por exemplo paládio-carbono, hidróxido de paládio-carbono, paládio-carbonato de cálcio, paládio-sulfato de bário, paládio-alumínio), ou um catalisador contendo platina (por exemplo óxido de platina, platina-carbono). Entre estes catalisadores, é particularmente favorável a utilização de paládio-carbono, hidróxido de paládio-carbono, óxido de platina ou similares. A hidrogenação catalítica é usualmente efectuada no seio de um dissolvente inerte, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0° e 100°C , de preferência entre cerca de 0° e 50°C na presença de hidrogénio. O dissolvente inerte pode ser escolhido entre alcanóis inferiores (por exemplo, metanol, etanol), éteres (por exemplo tetra-hidrofurano, dioxano), ácido acético, as suas misturas com água ou tampões contendo ácido fosfórico ou ácido morfolinopropano-sulfónico, etc., entre os quais é favorável uma mistura de tetra-hidrofurano e água ou tampão de morfolinopropanossulfonato. A pressão do hidrogénio pode ser atmosférica ou mais elevada, nor-

culunsonia

malmente está compreendida entre a pressão atmosférica e 100 Kg/cm².

Depois de concluída a hidrogenação catalítica, o catalisador é removido da mistura reaccional contendo o Composto A mediante filtração. Concentra-se o filtrado e eventualmente faz-se a sua desalinização mediante tratamento com uma resina de adsorção (por exemplo o gel resinoso "HP-20F" produzido pela Firma Mitsubishi Chemical), seguido de liofilização para obter o Composto A numa forma não-cristalina.

Quando se efectua a hidrogenação catalítica no seio de um dissolvente orgânico contendo água, o filtrado obtido por filtração da mistura reaccional para remoção do catalisador pode ser destilado para evaporação do dissolvente orgânico. Neste caso, o Composto A pode ser cristalizado directamente a partir do concentrado aquoso resultante. Assim, o Composto A cristalino pode ser obtido sem separar e isolar o Composto A não-cristalino por exemplo, por cromatografia em coluna ou liofilização. Em comparação com o referido processo em que o Composto A não-cristalino é recuperado de uma vez, este processo é favorável para a preparação eficiente do Composto A sob uma forma cristalina, devido ao problema da estabilidade do Composto A não-cristalino referido antes.

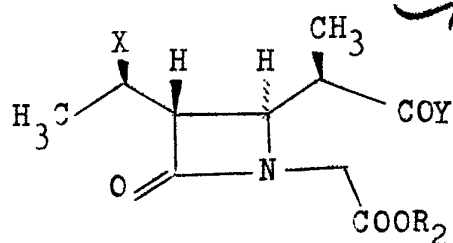
b) Quando R₁ representa um grupo alcenil (C₃-C₇)-oxicarboxil (por exemplo aliloxicarboxil) e R₂ representa um grupo alcenil C₃-C₇ (por exemplo alilo), trata-se o Composto B com uma quantidade catalítica de tetracistrifenilfosfina-paládio na presença de um agente de fixação de grupos alcenil. Como agente de fixação de grupos alcenil podem referir-se as aminas com impedimento estéreo (por exemplo *t*-butilamina), trialkil-(C₁-C₄)-aminas (por exemplo trietilamina, diisopropiletil-amina), aminas cíclicas (por exemplo pirrolidina, piperidina, morfolina, tiomorfolina), aminas aromáticas (por exemplo anilina N-metil-anilina), compostos beta-dicarbonílicos alifáticos ou alicíclicos (por exemplo acetilacetona, aceto acetato de etilo, 1,3-ciclo-hexanodiona, dimodona), ácidos alceno(C₂-C₉)-carboxílicos (por exemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido 2-etil-hexanóico) e os seus sais dos metais alcalinos (por exemplo, sal de sódio, sal de potássio), etc. Estes compostos podem ser utili

zados sós ou em associação. Entre eles, são preferidos os compostos beta-dicarbonílicos alicíclicos tais como 1,3-ciclo-hexanodiona e dimodona e as aninas aromáticas tais como anilina e N-metilanilina. O agente de fixação de grupos alcenilo é utilizado geralmente numa quantidade compreendida entre cerca de 1,5 e 10 equivalentes do Composto B. A quantidade de tetracistrifenilfosfina-paládio pode ser qualquer quantidade catalítica e normalmente está compreendida entre cerca de 2 e 20% molar em relação ao Composto B. O tratamento é geralmente efectuado no seio de um dissolvente inerte, à temperatura ambiente ou outra mais baixa ou mais elevada, por exemplo, compreendida entre cerca de 0° e 70°C (em especial compreendida entre cerca de 10° e 50°C), eventualmente no seio de um gás inerte (por exemplo azoto, argon). Como exemplos de dissolventes inertes podem referir-se éteres (por exemplo éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo benzeno, tolueno), ésteres acéticos (por exemplo acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarbonetos hidrogenados (por exemplo cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano), acetonitrilo, etc., sendo preferidos os ésteres acéticos, tetra-hidrofurano, cloreto de metileno, etc. As suas misturas são também utilizáveis.

Depois de concluída a reacção, pode combinar-se a mistura reaccional com uma quantidade apropriada de água e separada na fase aquosa e na fase do dissolvente orgânico. Lava-se repetidamente a fase aquosa com um dissolvente orgânico, para eliminar as impurezas nela contidas e em seguida cristaliza-se o Composto A. Por este processo, obtém-se o Composto A cristalino sem separação e purificação do Composto A não-cristalino.

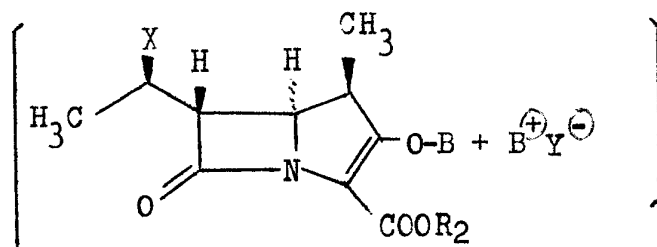
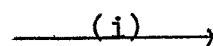
Da comparação entre os dois processos conclui-se que o processo b) é geralmente mais vantajoso que o processo a), dado que se utiliza um metal de transição como catalisador e menores quantidades de dissolvente.

O Composto B é já conhecido e pode ser preparado mediante processos conhecidos, por exemplo, como se descreve nos pedidos de patente de invenção europeia nº. 126587 e nº. 188816. Um exemplo típico é o indicado no seguinte esquema:

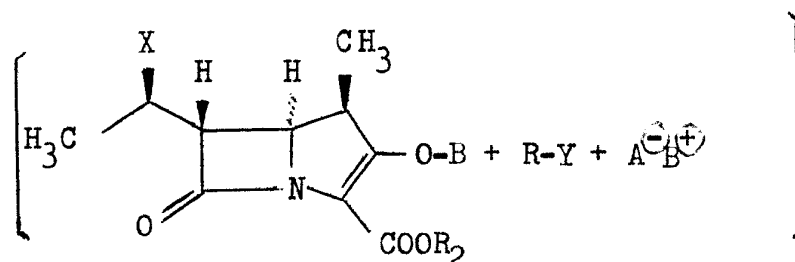
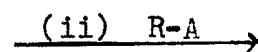


(I)

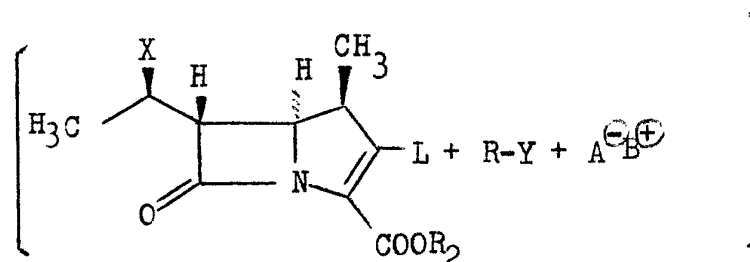
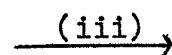
substructure



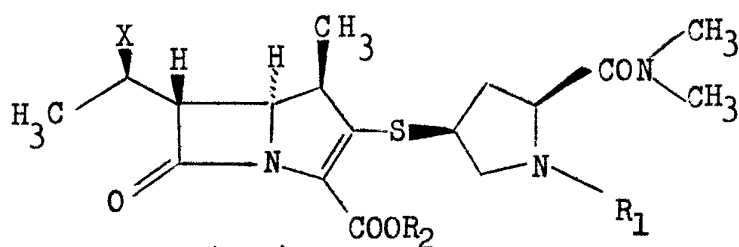
(IV)



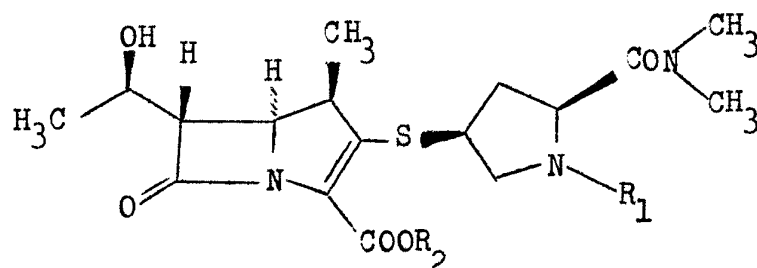
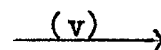
(IV)



(V)



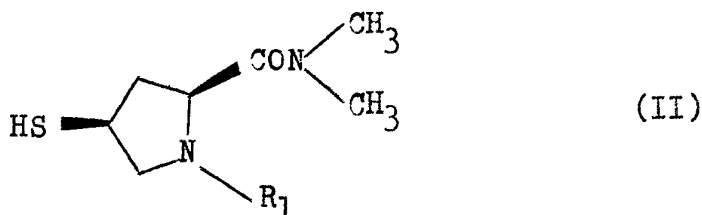
(III)



substituente

em que R_1 e R_2 têm o significado definido antes, X representa um grupo hidroxilo protegido (isto é, um grupo hidroxilo protegido por um grupo protector de grupos hidroxilo), COY é o resíduo de um grupo activo éster carboxílico ou anidrido, um grupo tiolcarboxílico protegido, um grupo ariloxycarbonilo substituído ou um grupo heteroariloxycarbonilo, B representa um átomo de um metal alcalino, R-A representa um agente de alquilação ou de acilação e L representa o resíduo de um éster activo em relação ao grupo hidroxilo.

No esquema anterior, trata-se o composto beta-lactâmico (I) com uma base, no seio de um dissolvente inerte, para se obter o composto (IV) (fase (i)). Trata-se o composto (IV) com um agente de alquilação (por exemplo iodometano, iodopropano, brometo de alilo, brometo de benzilo, *p*-tolueno-sulfonato de metilo) ou com um agente de acilação (por exemplo cloreto de *p*-tolueno-sulfonilo, cloreto de metano-sulfonilo), para remover o grupo Y do primeiro com o último (fase (ii)), após o que se efectua o tratamento com um agente de esterificação activo em relação ao grupo hidroxilo, para se obter o composto (V) (fase (iii)). Em seguida, faz-se reagir o composto (V) com um mercaptano de fórmula geral



na qual R_1 tem o significado definido antes, se necessário na presença de uma base, para se obter o composto (III) (fase (iv)). Em seguida efectua-se a eliminação do grupo protector do radical hidroxilo, no composto (III), para se obter o Composto B (fase (v)). Nas reacções anteriores, não é necessariamente requerida a separação da mistura reaccional do produto de cada fase; nomeadamente, em qualquer fase, a mistura reaccional pode ser submetida à reacção da fase seguinte.

No composto inicial beta-lactâmico (I), o grupo protector do radical hidroxilo representado por X não é limitativo

substituição

e pode ser um qualquer convencional, escolhido entre um grupo alcoxi(C_1-C_4)-carbonilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo tal como cloro, bromo ou iodo (por exemplo *t*-butoxicarbonilo, 2-iodoetiloxicarbonilo, 2,2,2,-tricloroetiloxicarbonilo), um grupo alcenil(C_3-C_7)-oxicarbonilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo (por exemplo aliloxicarbonilo, 2-cloroaliloxicarbonilo), um grupo benziloxicarbonilo eventualmente substituído por um radical nitro ou metoxi (por exemplo benziloxicarbonilo, *p*-nitrobenziloxicarbonilo, *o*-nitrobenziloxicarbonilo, *p*-metoxibenziloxicarbonilo), um grupo trialquil (C_1-C_4)-sililo (por exemplo trimetilsililo, trietilsililo, *t*-butildimetilsililo), um grupo metilo substituído (por exemplo metoximetilo, 2-metoxietoximetilo, metiltiometoilo), um grupo tetra-hidropiraniolo, etc.

Quando o grupo COY no composto (I) representa o resíduo de um éster carboxílico ou anidrido activo, o símbolo Y pode representar um átomo de halogéneo (por exemplo cloro, bromo, iodo), um grupo alcoxi(C_1-C_5)-carbonilo (por exemplo etoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, *s*-butoxicarbonilo), um grupo alcanó-(C_1-C_4)-sulfonilo (por exemplo metano-sulfonilo), um grupo arilsulfonilo (por exemplo *p*-tolueno-sulfonilo), um grupo dialquil(C_1-C_4)-fosforilo (por exemplo dimetilfosforilo, dietilfosforilo), um grupo diarilfosforilo (por exemplo difenilfosforilo), um grupo imidoxi cíclico (por exemplo *N*-succinimidoxi, *N*-ftalimidoxi), um grupo heteroalilo (por exemplo imidazolilo, triazolilo), um grupo heterocicloalquilo (por exemplo 3-(2-tioxo)tiазolidinilo) ou similares.

Quando o grupo COY representa um grupo tiolcarboxilo protegido, o grupo protector pode ser um grupo alquilo C_1-C_4 eventualmente substituído por átomos de halogéneo (por exemplo, metilo, etilo, isopropilo, *t*-butilo, 2-iodoetilo, 2,2,2,-tricloro-etilo) um grupo alcenilo C_3-C_7 eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou por um radical alquilo inferior (por exemplo, alilo, 2-metilalilo, 2-cloroalilo), um grupo fenilo eventualmente substituído por átomos de halogéneo ou grupos nitro ou metoxi (por exemplo, fenilo, *p*-clorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, *p*-nitrofenilo, *o*-nitrofenilo, *p*-metoxi-

Wulmsan

fenilo), um grupo heteroarilo (por exemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 2-(4,6-dimetil)pirimidilo) ou similares.

Em relação à fase (i), podem referir-se como exemplos da base os hidretos dos metais alcalinos (por exemplo hidreto de sódio, hidreto de potássio), metilsulfinilmeteto de sódio, sais metálicos de aminas (por exemplo diisopropilamido de lítio, bis(trimetilsilil)amido de lítio, amido de sódio), etc., e são exemplos do dissolvente inerte, éteres (por exemplo éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo benzeno, tolueno), acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, etc.. Estes compostos podem ser usados sós ou em associação.

O agente de esterificação activo em relação ao grupo hidroxilo, utilizado na fase (iii) pode ser escolhido entre cloreto de difenilfosforilo, cloreto de p-tolueno-sulfonilo, cloreto de metano-sulfonilo, etc..

A base utilizável na fase (iv) pode ser escolhida entre as exemplificadas para a fase (i) e também entre bases orgânicas tais como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DEU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e 1,4-azabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Quando se quiser, pode usar-se um dissolvente inerte tal como acetonitrilo, dimetilformamida e dimetilsulfóxido, adicionalmente para acelerar a reacção.

Durante as fases (i) a (iv), os reagentes, incluindo o composto mercaptano (II) são utilizados em quantidades tais que se assegure a realização correcta da reacção em cada fase. A base utilizada na fase (i) é normalmente usada numa quantidade compreendida entre 2 e 4 equivalentes, enquanto os outros reagentes são geralmente utilizados em quantidades compreendidas entre 1 e 1,5 equivalentes. Além disso, a reacção em cada fase é geralmente realizada a uma temperatura compreendida entre cerca de -70° e 60°C , de preferência entre cerca de -40° e 10°C .

A remoção do grupo protector do radical hidroxilo na fase (v) pode ser efectuada mediante um processo apropriado, que depende do tipo do referido grupo protector; exemplos tí-

rubensson

picos de processos convencionais são os adaptados para a remoção do grupo protector R_1 ou do grupo protector R_2 e também a hidrólise, redução catalítica, tratamento com um ácido ou uma base, redução, etc.. É ainda possível efectuar a remoção do grupo protector do radical hidroxilo simultaneamente com a remoção do grupo protector R_1 e/ou do grupo protector R_2 .

As maneiras práticas e presentemente preferidas de realizar a presente invenção são ilustradas nos Exemplos seguintes. Contudo, o objecto da presente invenção não é limitado por esses exemplos. Além disso, nos Exemplos de Referência, tal como se indica a seguir, as abreviaturas têm o seguinte significado:

Ph:	grupo fenilo
Me:	grupo metilo
AOC:	grupo aliloxycarbonilo
TBDMs:	grupo <u>t</u> -butildimetilsililo
<u>t</u> -Bu:	grupo <u>t</u> -butilo

Exemplo 1

Dissolve-se em 50 ml de água, à temperatura de 30°C, 5,0g de ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico (Composto A) e arrefece-se num banho de água, verificando-se a precipitação de uma pequena quantidade de cristais. Junta-se 250 ml de acetona e agita-se a mistura obtida durante 1 hora. Recolhe-se mediante filtração os cristais precipitados, lava-se com 90 ml de acetona e seca-se à temperatura ambiente sob pressão reduzida, durante 2 horas, obtendo-se 4,7g do Composto A cristalino (tri-hidrato).

Análise elementar para $C_{17}H_{25}N_3O_5S \cdot 3H_2O$:

Calculada: C, 46,67%; H, 7,14%; N, 9,60%; S, 7,33%

Determinada: C, 46,32%; H, 7,41%; N, 9,71%; S, 7,24%.

O pó do Composto A cristalino (tri-hidrato) obtido tem

culhersonia

-15-

o seguinte espectro de difracção de raios X, em que I/I_1 , representa a intensidade relativa considerando que a intensidade de difracção máxima é igual a 100:

<u>Espaço na rede cristalina</u>	<u>I/I_1 Intensidade relativa</u>
1,81	5
1,95	4
2,04	6
2,15	7
2,45	8
2,29	12
2,37	4
2,39	4
2,53	10
2,58	17
2,66	7
2,80	15
2,86	7
2,94	16
3,01	9
3,07	9
3,14	9
3,30	16
3,35	6
3,44	8
3,52	16
3,79	31
3,88	14
3,96	20
4,04	28
4,34	12
4,41	10
4,57	12
4,64	34
4,80	15
5,15	2
5,25	71

subunção

5,35	39
6,71	2
6,89	100
7,88	30

Exemplo 2

Introduz-se num frasco, 568 mg de Composto A cristalino (tri-hidrato) obtido no Exemplo 1 e 103 mg de carbonato de sódio, selando-se em seguida o frasco de modo a obter um preparado injectável depois de dissolvido.

Exemplo 3

Dissolve-se em 177g de tetra-hidrofurano, 3,0g (teor de 78%) de (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-p-nitrobenzil-3-[4-(1-p-nitrobenziloxycarbonil-2-dimetilalino-carbonil)pirrolidinilti]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxilato, junta-se 240g de água e 6,0g de paládio-carbono a 10% e introduz-se hidrogénio à temperatura ambiente, sob uma pressão de hidrogénio de 5 Kg/cm²G durante 5 horas. Após remoção do catalisador mediante filtração, lava-se o filtrado com água e em seguida filtra-se sob pressão reduzida para remover o tetra-hidrofurano. Lava-se o resíduo com diclorometano e destila-se outra vez a fase aquosa, sob pressão reduzida, para eliminar o dissolvente orgânico, obtendo-se 472 g de uma solução aquosa contendo o produto bruto. Concentra-se 230 g desta solução aquosa, utilizando uma membrana plana do tipo de aparelho de condensação de osmose inversa, sob uma pressão de 50 Kg/cm²G. Arrefece-se até à temperatura de 5°C os 7,7 g de condensado obtido e junta-se 7,7 ml de tetra-hidrofurano, agitando-se depois durante 1 hora. Recolhe-se mediante filtração os cristais precipitados, lava-se com 15 ml de tetra-hidrofurano e seca-se à temperatura ambiente, sob pressão reduzida, durante 2 horas, para se obter 390mg do Composto A cristalino (tri-hidrato).

Exemplo 4

Procedendo do mesmo modo que no Exemplo 1, mas usando

tetra-hidrofurano em vez de acetona, obtém-se 152 mg de Composto A cristalino (tri-hidrato), a partir de 200 mg de produto liofilizado do Composto A não-cristalino.

Exemplo 5

Procedendo do mesmo modo que no Exemplo 1, mas usando isopropanol em vez de acetona, obtém-se 140 mg de Composto A cristalino (tri-hidrato), a partir de 200 mg de produto liofilizado do Composto A não-cristalino.

Exemplo 6

Dissolve-se em 20,7 ml de acetato de etilo, 1,033 g (teor de 67%) de (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-aliloxi-carboniloxi-2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietyl)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-carboxilato, junta-se 0,85 g de dimodona e introduz-se árgon durante 5 minutos, após o que se aquece até à temperatura de 30°C. Junta-se, gota a gota, uma solução de 155 mg de tetracistrifetilfosfina-paládio em 5 ml de cloreto de metileno, à temperatura de 30°C e agita-se a mistura reaccional a esta temperatura, durante 3 horas, sob uma corrente de azoto. Junta-se 10,3 ml de água, mantendo a agitação. Separa-se a fase aquosa, lava-se duas vezes com 10 ml de acetato de etilo, de cada vez, e junta-se a 20 ml de tetra-hidrofurano arrefecido em banho de gelo, após o que se agita durante 30 minutos, mantendo o banho de gelo. Junta-se à mistura resultante, cerca de 1 mg de cristais de Composto A (tri-hidrato) adicionando-se em seguida 30 ml de tetra-hidrofurano. Mantém-se a agitação durante mais 2 horas, em banho gelo. Mediante filtração, recolhe-se os cristais precipitados que se lavam com 10 ml de tetra-hidrofurano, após o que se seca à temperatura ambiente, sob pressão reduzida, durante 5 horas, para se obter 323 mg de Composto A cristalino (tri-hidrato).

Exemplo 7

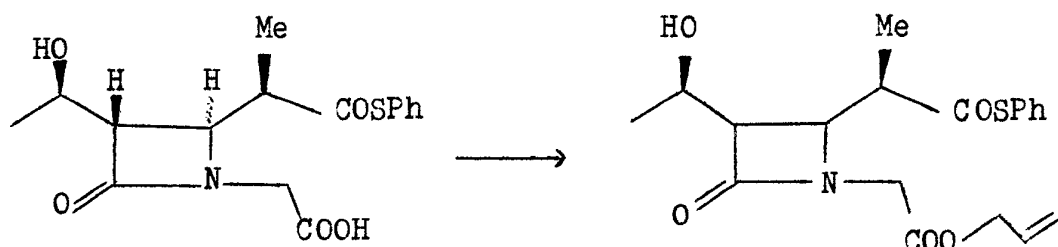
Aquece-se a refluxo, durante 30 minutos, uma solução de 149 mg de anilina em 4 ml de acetato de isopropilo,

após o que se arrefece até à temperatura de 30°C. Junta-se 102 mg de (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-2-etil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-2-carboxilato e 46 mg de tetracistrifenilfosfina-paládio, à temperatura de 30°C e agita-se a mistura resultante a esta temperatura durante 3 horas, sob uma corrente de azoto. Faz-se o pós-tratamento da mistura reaccional tal como no Exemplo 6, para se obter ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-2-etil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on-2-carboxílico cristalino (tri-hidrato).

Exemplo 8

Procede-se do mesmo modo que no Exemplo 7, mas usando 129 mg de N-metilanilina em vez de anilina, para se obter ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-2-etil)-1-azabicyclo[3.2.2]hept-2-en-7-on-2-carboxílico (tri-hidrato).

Exemplo de Referência 1

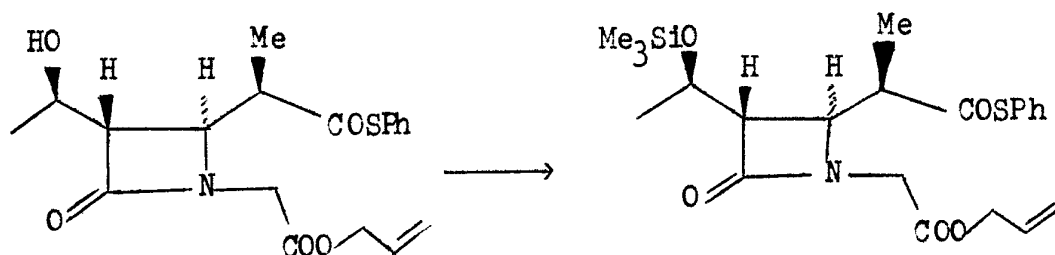


Em 14,4 ml de álcool alílico dissolve-se 13,15 g (teor de 92,8%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-2-etil]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-carboximetil-2-azetidinona. À mistura resultante, junta-se, à temperatura ambiente, 10,8 ml de clotrimetilsilano, e depois agita-se durante 1,5 horas. Junta-se à mistura resultante, 50 ml de tolueno, após o que se concentra sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo numa coluna de cromatografia com gel de sílica, para se obter 13,4 g (rendimento 98,2%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxi-2-etil]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-aliloxicarboximetil-2-azetidinona.

$\text{IV}^{\text{puro}}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3450, 1745, 1695, 1410, 1372, 1195, 1130, 950, 745.

RMN δ (CDCl_3): 1,33 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,16 (2H, m), 3,88 (1H, AB_d , $J = 18,1$ Hz), 4,17 (1H, dd, $J = 2,3$ e $4,3$ Hz), 4,23 (1H, quinteto, $J = 6,2$ Hz), 4,34 (1H, AB_d , $J = 18,1$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,25 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,88 (1H, m), 7,42 (5H).

Exemplo de Referência 2



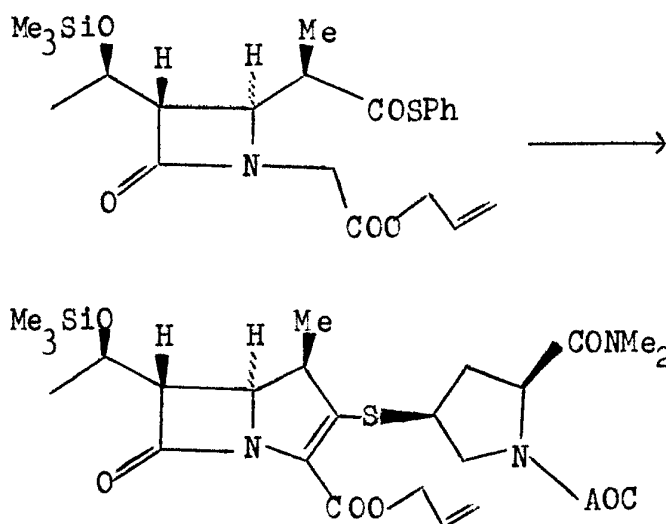
Em 60 ml de tolueno seco dissolve-se 14,7 g (teor 90,6%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxiethyl]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-aliloxicarbonilmetil-2-azetidinona e junta-se, em banho de gelo, 7,8 g de cloro-trimetilsilano e 7,8 g de trietilamina, após o que se agita à temperatura ambiente durante 40 minutos. Dilui-se a mistura reaccional com 300 ml de tolueno, lava-se com 300 ml de solução de carbonato de hidrogênio e sódio a 2% e 2 vezes com 300 ml, de cada vez, de solução aquosa de cloreto de sódio e seca-se sobre sulfato de magnésio para se obter 16,35 g (rendimento de 90%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-trimetilsililoxiethyl]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-aliloxicarbonilmetil-2-azetidinona.

anulussoriz

IV puro (cm^{-1}): 1765, 1750 (sh), 1700, 1410, 1370, 1250, 1190, 980, 840, 745.

RMN δ (CDCl_3): 0,15 (9H, s), 1,29 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 2,3$ e 7,6 Hz), 3,15 (1H, d_q, $J = 2,3$ e 6,9 Hz), 3,85 (1H, AB_d, $J = 17,2$ Hz), 4,1 - 4,2 (2H, m), 4,33 (1H, AB_d, $J = 17,2$ Hz), 4,60 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,2 - 5,3 (2H, m), 5,8 - 5,92 (1H, m), 7,41 (5H, m).

Exemplo de Referência 3

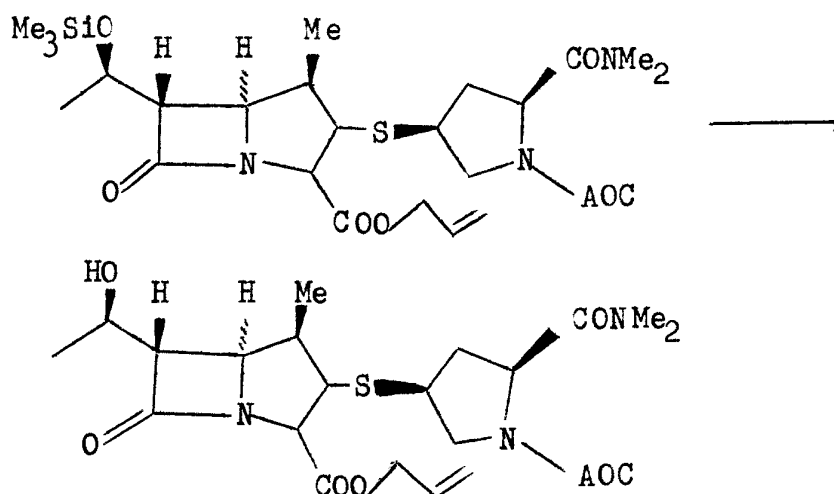


Em 5,5 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano, na proporção de 4:1, dissolve-se 1,0 g (teor de 90%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-trimetilsililoxietil]-4-[(1R)-1-feniltio-carboniletil]-1-aliloxycarbonilmetil-2-azetidinona e junta-se, gota a gota, a mistura resultante a uma mistura de 200 mg de hidreto de sódio (suspensão em óleo a 60%, 5mM), 410 mg de (2,4 mM) de brometo de benzilo e 2,7 mg de trimetilsilanol em

8,5 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1, a uma temperatura compreendida entre -15° e -10°C , após o que se agita durante 2 horas. Adiciona-se uma solução de 590 mg (2,2 mM) de clorofosfato de difenilo em 1 ml de tolueno, à mesma temperatura, e agita-se durante mais 4 horas. Junta-se, gota a gota, uma solução de 670 mg (2,6 mM) de (2S,4S)-1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonil-4-mercaptopirrolidina em 1 ml de tetra-hidrofurano, 426 mg (2,8 mM) de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno e agita-se a mistura resultante durante uma noite, a uma temperatura compreendida entre -15° e -10°C . Junta-se à mistura reaccional 10 ml de uma solução aquosa de di-hidrogeno-fosfato de potássio 0,1 M e separam-se as fases aquosa e orgânica. Extrai-se a fase aquosa duas vezes com 5 ml de tolueno, de cada vez e juntam-se os extractos de tolueno à fase orgânica. Lava-se a mistura resultante com tampão de fosfato 0,1 M (pH, 7,0) e solução aquosa de cloreto de sódio para secar sobre uma mistura de sulfato de magnésio e carbonato de potássio, na proporção de 1:1, após o que se elimina o dissolvente sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica para se obter 0,90 g de (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4(1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonilpirrolidinil)tio]-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxilato.

IV puro (cm⁻¹): 1770, 1705, 1655, 1405, 1320, 1210, 1135, 980, 840.

Exemplo de Referência 4



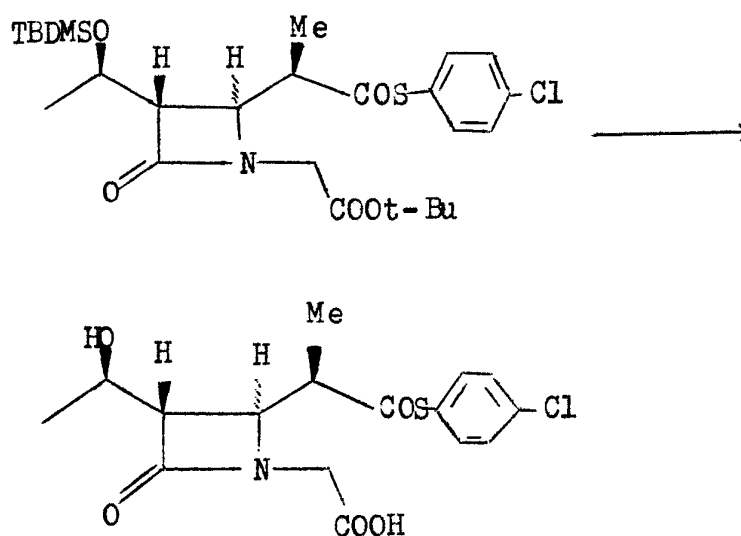
Dissolve-se 600 mg (1,04 mM) de (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-aliloxycarbonil-2-dimetilaminocarbonilpirrodinil)-tio]-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietyl)-azabicclo [3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxilato em 6 ml de tetra-hidrofu rano, após o que se adiciona 3 ml de uma solução-tampão de ci trato (pH 3). Agita-se vigorosamente a mistura resultante, à temperatura ambiente durante 1,5 horas, dilui-se com 30 ml de acetato de etilo, lava-se com solução aquosa de cloreto de sódio e seca-se sobre uma mistura de sulfato de magnésio e carbonato de potássio na proporção de 1:1. A eliminação do dissolvente sob pressão reduzida permite obter (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)- -alil-3-[4-(1-aliloxycarbonil-2-dimetilaminocarbonilpirrodi nil)tio]-4-metil-6-(1-hidroxietyl)-1-azabicclo[3.2.0]hept-2- -en-7-ona-2-carboxilato.

UV $\lambda_{\text{máx}}^{\text{CH}_3\text{CN}}$: 317 nm.

IV $\text{puro}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 3420, 1770, 1705, 1645, 1550, 1405, 1320, 1278, 1205, 1175, 1135, 975, 750.

RMN δ (CDCl_3): 1,26 (3H), 1,36 (3H), 1,94 (1H, m), 2,67 (1H, m), 2,97 2,99, 3,06, 3,11 (6H, total, cada singleto), 3,2 - 3,7 (4H, m), 4,25 (2H, m), 4,47 - 4,87 (5H, m), 5,15 - 5,5 (4H, m), 5,94 (2H, m).

Exemplo de Referência 5



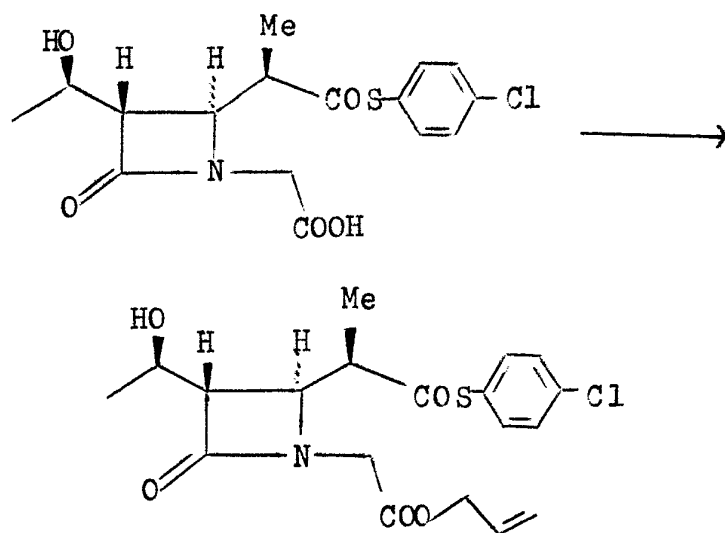
Dissolve-se 1,0 g de (3S,4S)-3-[(1R)-1-t-butildimetil sililoxietil]-4-[(1R)-1-p-clorofeniltiocarboniletal]-t-butoxi-carbonilmetil-2-azetidinona em 10 ml de cloreto de metileno se-co e adiciona-se 497 mg de anisole e 1,04 g de complexo triflu-reto de boro-éter dietílico e agita-se em seguida durante 3 horas a uma temperatura compreendida entre 38° e 42°C. Sacode-se a fa-se orgânica com água e solução aquosa de carbonato de hidrogénio e sódio. Separa-se a fase aquosa, ajusta-se o pH a 1 com ácido clorídrico concentrado e extrai-se com acetato de etilo. Seca-se o extracto sobre sulfato de sódio anidro e concentra-se sob pres-são reduzida. Junta-se ao resíduo 1 ml de acetato de etilo e aquece-se a mistura resultante até à temperatura de 50°C. Depois de adicionar 5 ml de tolueno, gota a gota, agita-se a mistura re-sultante durante 30 minutos e deixa-se arrefecer até à temperatu-ra ambiente. Recolhe-se mediante filtração os cristais precipita-dos e seca-se para se obter (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-[(1R)-1-p-clorofeniltiocarboniletal]-1-(carboximetil)-2-azeti-dona.

p.f., 81° - 83°C.

IV CHCl_3 (cm^{-1}): 3400 (br), 1748, 1700, 1475, 1383, 1190, 1090.

RMN δ (CDCl_3): 1,29 (3H, d), 1,31 (3H, d), 3,16 (2H, m), 4,08 (2H, AB_q, J = 18,1 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 2,3 e 4,3 Hz), 4,27 (1H, m), 7,35 (4H, AB_q, J = 8,6 Hz).

Exemplo de Referência 6



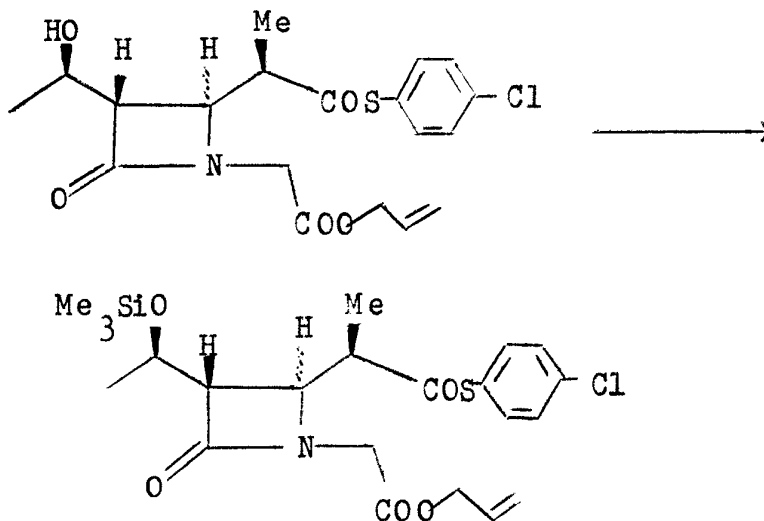
analisar

Dissolve-se 371 mg de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-[(1R)-1-p-clorofeniltiocarboniletil]-1-(1-carboximetil)-2-azetidinona em 0,4 ml de álcool alílico e junta-se 0,3 ml de trimetilclorossilano e agita-se a mistura resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Após eliminação do dissolvente, purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna com gel de sílica, para se obter (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-[(1R)-1-p-clorofeniltiocarboniletil]-1-(1-aliloxycarbonilmetil)-2-azetidinona.

IV puro (cm^{-1}): 3430, 1763 (sh), 1740, 1698, 1477, 1383, 1190, 950, 723.

NMR δ (CDCl_3): 1,32 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,36 (1H, brs), 3,15 (2H, m), 4,10 (2H, AB_q, $J = 18,1$ Hz), 4,17 (1H, dd, $J = 2,3$ e 4,3 Hz), 4,22 (1H, m), 4,62 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,28 (2H, m), 5,87 (1H, m), 7,35 (4H, AB_q, $J = 8,6$ Hz).

Exemplo de Referência 7



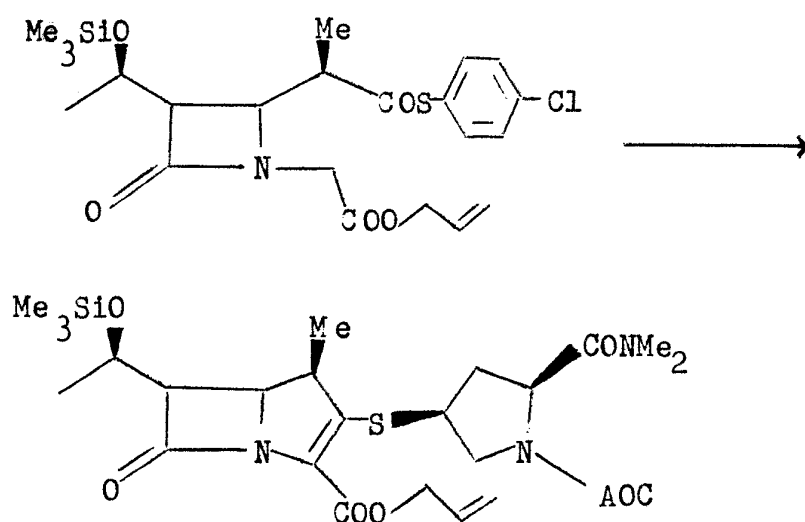
Dissolve-se 305 mg de (3S,4S)-3-[(1R)-1-hidroxietil]-4-[(1R)-1-p-clorofeniltiocarboniletil]-1-(1-aliloxycarbonilmetil)-2-azetidinona em 1,5 ml de tolueno seco e junta-se 145 mg de trietilclorossilano e 150 mg de trietilamina, após o que se agita a mistura resultante durante 1 hora à temperatura ambiente. Lava-se a fase orgânica com solução aquosa a 2%

de carbonato de hidrogênio e sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio para depois de secar sobre sulfato de sódio anidro e concentrar a pressão reduzida, se obter (3S,4S)-3-[(1R)-trimetilsililoxietil]-4-[(1R)-p-clorofeniltiocarboniletil]-1-(1-aliloxycarbonilmetil)-2-azetidona.

IV puro (cm^{-1}): 1762, 1740, 1702, 1475, 1245, 1086, 976, 837.

RMN δ (CDCl_3): 0,14 (9H, s), 1,30 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,07 (1H, m), 3,14 (1H, d_q, $J = 3,3$ e $6,9$ Hz), 4,08 (2H, AB_q, $J = 17,8$ Hz), 4,10 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,60 (2H, dt, $J = 1,3$ e $5,6$ Hz), 5,27 (2H, m), 5,88 (1H, m), 7,35 (4H, AB_q, $J = 8,6$ Hz).

Exemplo da Referência 8

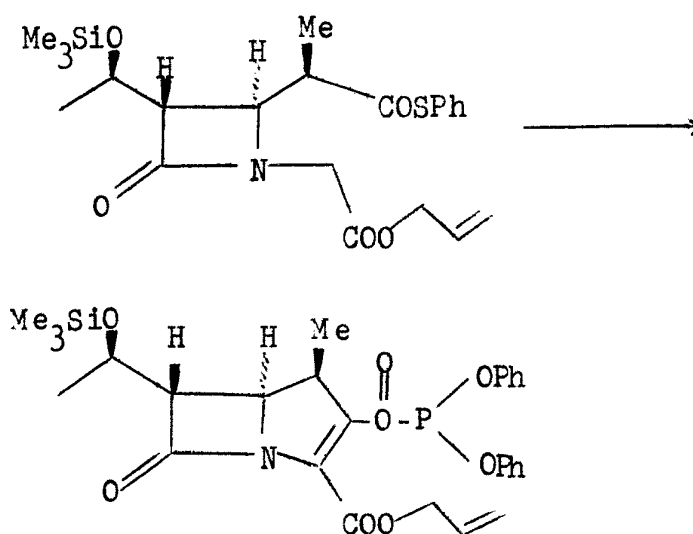


Dissolve-se 308 mg de (3S,4S)-3-[(1R)-1-trimetilsililoxietil]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-aliloxycarbonilmetil-2-azetidina em 2 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1, após o que se junta, gota a gota, a solução resultante a uma mistura de 89,2 mg de hidreto de sódio numa suspensão oleosa a 60% (2,23 mM), 77,4 mg de brometo de alilo (0,64 mM) e 0,864 mg de trimetilsilanol em 2,5 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1, à temperatura de

subuconia

-15°C, agitando-se durante duas horas a uma temperatura compreendida entre -15° e -10°C. Junta-se, gota a gota, uma solução de 207 mg (0,77 mM) de clorofosfato de difenilo em 0,5 ml de tolueno, à mesma temperatura e mantém-se a agitação durante mais 2 horas. Adiciona-se, gota a gota, uma solução de 165 mg (0,64 mM) de (2S,4S)-1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonil-4-mercaptopirrolidina em 1 ml de tetra-hidrofurano e agita-se a mistura resultante durante 1 hora a uma temperatura compreendida entre -5° e 0°C. Junta-se à mistura reaccional 5 ml de uma solução aquosa 0,1 M de di-hidrogenofosfato de potássio e separa-se a fase aquosa que se extrai com 5 ml de acetato de etilo. Junta-se o extracto à fase orgânica, lava-se com solução aquosa de cloreto de sódio, seca-se sobre uma mistura de sulfato de magnésio e carbonato de potássio na proporção de 1:1 e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna com gel de sílica para se obter (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonilpirrodinil)tio]-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietil)-1-azabicciclo[3.2.0]-hept-2-en-7-ona-carboxilato. O espectro de infra-vermelho deste produto é idêntico ao do produto obtido no Exemplo de Referência 3.

Exemplo de Referência 9



Dissolve-se 15 g (teor de 90%) de (3S,4S)-3-[(1R)-1-trimetilsililoxietil]-4-[(1R)-1-feniltiocarboniletil]-1-ali-

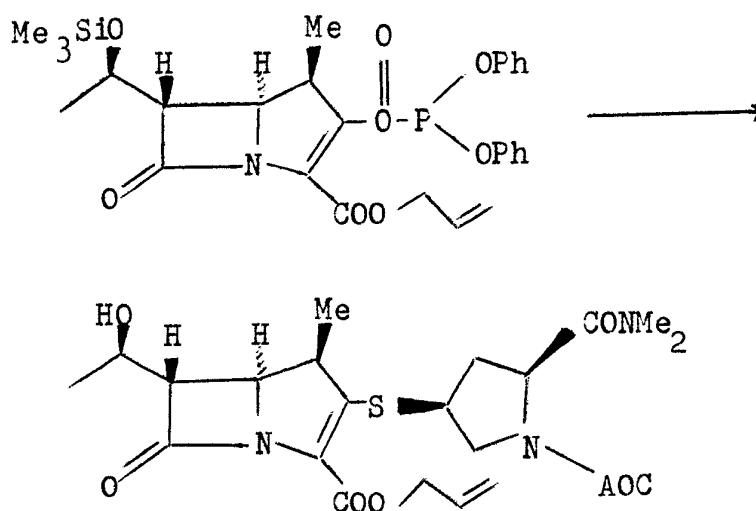
loxicarbonilmetil-2-azetidina em 65 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1 e adiciona-se, gota a gota, a solução resultante a uma suspensão de hidreto de sódio (suspensão oleosa a 60%; 4,2 g; 105 mM), 4,0 g (33 mM) de brometo de alilo e 28 mg de trimetilsilanol em 115 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1, a uma temperatura compreendida entre -15° e -10°C seguido de agitação durante 3 horas. À mesma temperatura, junta-se uma solução de 0,67 g (36 mM) de cloro fosfato de difenilo em 15 ml de uma mistura seca de tolueno e tetra-hidrofurano na proporção de 4:1, mantendo a agitação durante mais 4 horas. Junta-se algumas gotas de solução-tampão de fosfato 0,1 M (pH, 7,0) e interrompe-se a reacção. Adiciona-se 150 ml de solução-tampão de fosfato 0,1 M (pH, 7,0) e extrai-se a mistura reaccional com 150 ml de acetato de etilo. Extrai-se de novo a fase aquosa com 100 ml de acetato de etilo. Junta-se o extracto à fase orgânica, lava-se com solução saturada de cloreto de sódio e seca-se sobre uma mistura de sulfato de magnésio e carbonato de potássio na proporção de 1:1, após o que se elimina o dissolvente sob pressão reduzida. Submete-se o resíduo a cromatografia em coluna com gel de sílica utilizando uma mistura de tolueno e acetato de etilo (95:5 - 90:10) como eluente e concentram-se as fracções eluídas para se obter (4R,5R,6S,8R)-alil-3-(difenilfosforiloxi)-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxilato.

IV $\text{puro}_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 1780, 1725, 1630, 1588, 1483, 1285, 1250, 1182, 955.

RMN δ (CDCl_3): 0,11 (9H, s), 1,19 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 3,0$ e 6,6 Hz), 3,46 (1H, m), 4,11 (1H, dd, $J = 3,0$ e 10,6 Hz), 4,18 (1H, m), 4,66 (2H, d, $J = 5,61$ Hz), 5,20 (1H, d, $J = 10,6$ Hz), 5,37 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,86 (1H, m), 7,21 - 7,41 (10H, m).

anulupariz

Exemplo de Referência 10

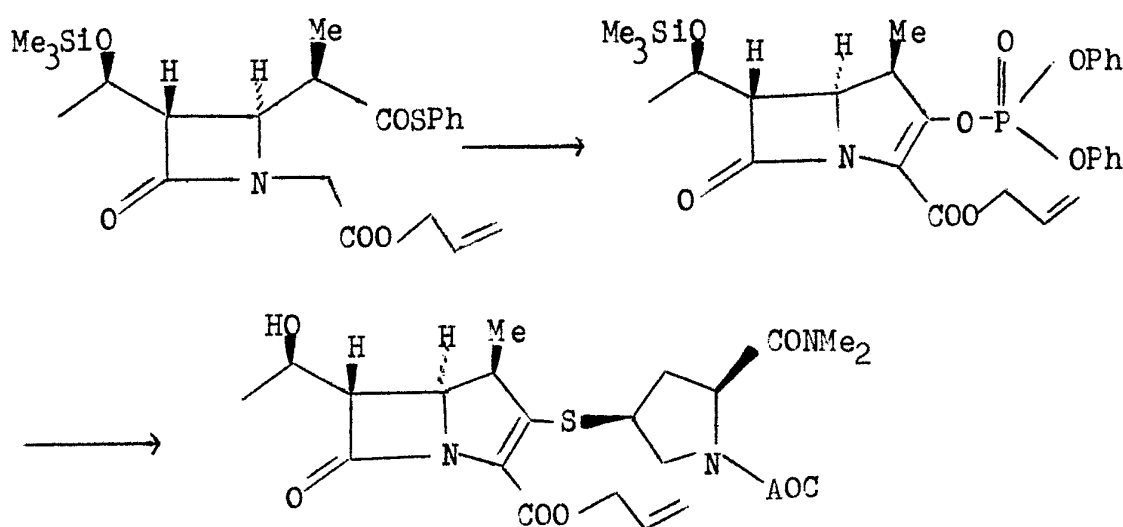


Dissolve-se 290 mg de (4R,5R,6S,8R)-alil-3-(difenil-fosforiloxi)-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietil)-1-azabicciclo [3.2.0]-hept-2-en-7-ona-2-carboxilato em 1,5 ml de acetonitrilo seco e junta-se 142 mg de (2S,4S)-1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonil-4-mercaptopirrolidina, após o que se arrefece até à temperatura de -15°C . Junta-se, gota a gota, uma solução de 77,5 mg de diisopropiletilamina em cerca de 0,2 ml de acetonitrilo seco e agita-se a mistura resultante durante 5 horas, a uma temperatura compreendida entre -15° e -10°C . Junta-se à mistura reaccional 10 ml de uma solução aquosa 0,1 M de di-hidrogenofosfato de potássio e 10 ml de acetato de etilo e separa-se as fases aquosa e orgânica. Lava-se a fase orgânica com 10 ml de solução aquosa 0,1 M de di-hidrogenofosfato de potássio. Após confirmar que o pH da fase aquosa está compreendido entre 4 e 5, agita-se a fase orgânica à temperatura ambiente durante 5 a 15 horas. Confirma-se a eliminação do grupo trimetilsililo por cromatografia em camada fina, utilizando uma mistura de benzeno e ácido acético na proporção de 1:1. Lava-se a solução orgânica resultante com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca-se sobre uma mistura de sulfato de magnésio e carbonato de potássio na proporção de 1:1 e concentra-se sob pressão reduzida. Purifica-se o resíduo por cromatografia em coluna com gel de sílica para se obter (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-alilo

rubensson

xicarbonil-2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-1-azabícclo [3.2.0]hept-2-en-7-ona-carboxilato. Este produto é idêntico ao obtido no Exemplo de Referência 4, no que respeita aos espectros de ultra-violeta (UV), infra-vermelho (IV) e ressonância magnética nuclear (RMN).

Exemplo de Referência 11

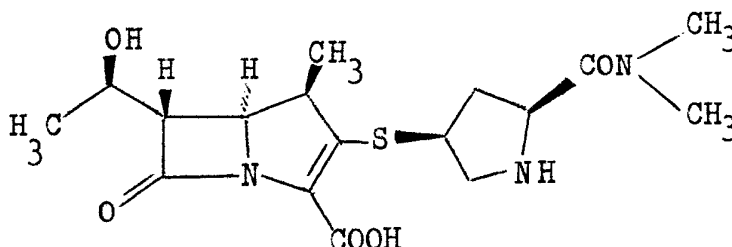


Trata-se o (4R,5R,6S,8R)-alil-3-(difenilfosforiloxi)-4-metil-6-(1-trimetilsililoxietil)-1-azabícclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxilato bruto obtido no Exemplo de Referência 9, do mesmo modo que no Exemplo de Referência 10 para se obter (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-alil-3-[4-(1-aliloxicarbonil-2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-1-azabícclo[3.2.0]-hept-2-en-7-ona-2-carboxilato.

nubupona

R E S U M O

Descreve-se um processo para a preparação do ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico sob uma forma cristalina que consiste na eliminação do grupo protector do radical hidroxilo, do grupo protector do radical amino e do grupo protector do radical carboxilo, simultaneamente ou por fases, num composto de fórmula geral



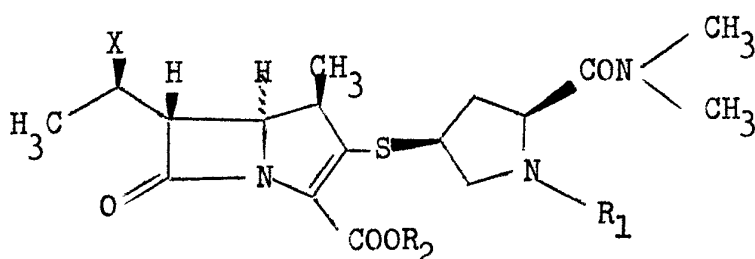
para se obter o ácido (4R,5S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxi-etil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico bruto, na dissolução em água ou numa sua mistura com um dissolvente orgânico do produto bruto obtido, seguido da cristalização do produto pretendido mediante arrefecimento e/ou diluição com um dissolvente orgânico.

Descreve-se também a preparação de composições farmacêuticas contendo o composto preparado de acordo com a presente invenção, utilizáveis como antibióticos.

Carbapenem

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico sob uma forma cristalina, caracterizado pelo facto de, num composto carbapenémico de fórmula geral

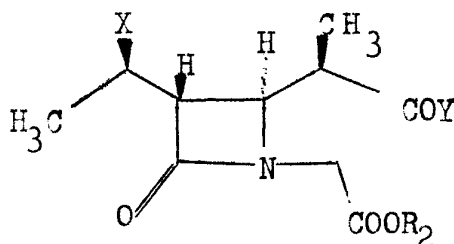


na qual X representa um grupo hidroxilo protegido,
 R_1 representa um grupo protector do radical amino e
 R_2 representa um grupo protector do radical carboxílico,

se eliminar o grupo protector do radical hidroxilo, o grupo protector do radical amino e o grupo protector do radical carboxílico, por fases ou simultaneamente, para se obter o ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico bruto, se dissolver em água ou numa sua mistura com um dissolvente orgânico o produto bruto assim obtido e em seguida se efectuar a cristalização do produto pretendido mediante arrefecimento e/ou diluição com um dissolvente orgânico.

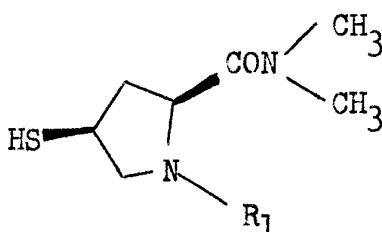
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

antibiotico



na qual COY representa o resíduo de um grupo activo éster ou anidrido de um ácido carboxílico, um grupo tiolcarboxilo protegido, um grupo acriloxycarbonilo ou um grupo heteroariloxycarbonilo, X representa um grupo hidroxilo e R_2 representa um grupo protector do radical carboxilo,

com uma base, fixando o resíduo Y^- (que é o resíduo do grupo COY), de se remover o grupo carbonilo da mistura resultante com um agente de alquilação ou de acilação e de se fazer reagir a mistura resultante com um agente de esterificação activo em relação ao grupo hidróxilo e de em seguida se fazer reagir o composto resultante com um mercaptano de fórmula geral



na qual R_1 representa um grupo protector do radical amino ou dos seus sais,

se necessário na presença de uma base, para se obter o composto carbapenémico inicial.

3º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-

do pelo facto de o dissolvente orgânico ser escolhido entre etanol, isopropanol, acetona, tetra-hidrofurano, dioxano, acetonitrilo ou uma mistura destes compostos.

4º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza do pelo facto de o grupo protector do grupo amino ser p-nitrobenziloxicarbonilo ou aliloxicarbonilo e o grupo protector do grupo carboxilo ser p-nitrobenzilo ou alilo.

5º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza do pelo facto de o grupo protector do grupo amino ser p-nitrobenziloxicarbonilo e o grupo protector do grupo carboxilo ser p-nitrobenzilo.

6º. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza do pelo facto de o grupo protector do grupo amino ser aliloxicarbonilo e o grupo protector do grupo carboxilo ser alilo.

7º. - Processo para a preparação do ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicyclo [3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico sob uma forma cristalina, caracterizado pelo facto de se dissolver o ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6-(1-hidroxietil)-1-azabicyclo[3.2.0]-hept-2-en-7-ona-2-carboxílico não cristalino, em água ou numa sua mistura com um dissolvente orgânico e de em seguida se cristalizar o produto pretendido mediante arrefecimento e/ou diluição com um dissolvente orgânico.

8º. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de o arrefecimento e a diluição com um dissolvente orgânico serem efectuados por fases ou simultaneamente.

9º. - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de o dissolvente orgânico ser escolhido entre etanol, isopropanol, acetona, tetra-hidrofurano, dioxano, acetonitrilo ou uma mistura destes compostos.

10º. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 e 3 a 9, caracterizado pelo facto de se obter o produto pretendido sob a forma de um tri-hidrato.

11º. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas injectáveis, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz do ácido (4R,5S,6S,8R,2'S,4'S)-3-[4-(2-dimetilaminocarbonil)pirrolidiniltio]-4-metil-6(1-hidroxietyl)-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico numa forma cristalina, preparado de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

12º. - Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de se incorporar na composição farmacêutica um carbonato não-tóxico.

Lisboa, 28 de Julho de 1987



ENG.º ROBEN MARQUES GRANJA GARCIA
Agente oficial da Propriedade Industrial