

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.602

NOME: BEECHAM GROUP p.l.c., inglesa, industrial, com sede em Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS β -LACTÂMICOS"

INVENTORES: John Hargreaves Bateson; George Burton e Stephen Christopher Martin Fell

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.
Reino Unido, em 30 de Março e 14 de Setembro de 1989,
sob os Nos.89 07171.6 e 89 20791.4

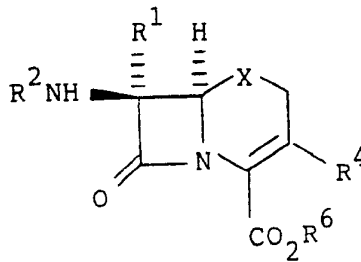
BEECHAM GROUP p.l.c.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS β -LACTÁMICOS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos β -lactâmicos com a fórmula (Ia) incluindo sais e ésteres hidrolisáveis *in vivo* farmacologicamente aceitáveis, processos para a sua preparação e sua utilização como antibióticos:

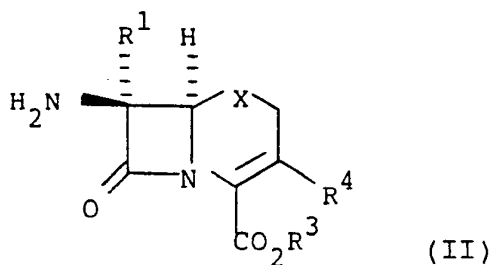


(Ia)

em que R^1 é hidrogénio, metoxi ou formamido; R^2 é um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina antibacterianamente activa; CO_2R^6 é um grupo carboxi ou um anel carboxilato; R^4 é um anel β -lactona contendo facultativamente um ligação dupla endocíclica, anel esse que é substituído facultativamente em qualquer átomo de

carbono por alquilo, dialquilamino, alcoxi, hidroxí, halogénio ou arilo, o qual no caso de mais de um substituinte pode ser igual ou diferente, ou é di-substituído facultativamente em dois átomos de carbono adjacentes, que se encontram disponíveis para substituição, a fim de formar um sistema bicíclico condensado aromático; e X é S, SO, SO₂, O ou CH₂.

O referido processo consiste, por exemplo, no tratamento de um composto com a fórmula (II) ou de um seu sal:



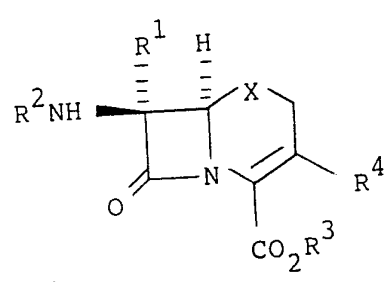
em que CO₂R³ é, por exemplo, CO₂R⁶ com um derivado por N-acilação de um composto de fórmula R²OH.

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

O composto ácido 3-[acetiloxi]metil-7-[2-(2-amino-4-tiazolil)-2-metoxiiminoacetamido]cefalosporânico (cefotaxime) é um antibiótico cefalosporina, estável em relação à β -lactamase, injectável. é representativo de uma classe de compostos de cefalosporina conhecida como a terceira geração de cefalosporinas. O cefotaxime é substituído na posição 3 do núcleo da cefalosporina por uma cadeia linear, grupo acetiloximetilo.

Encontramos actualmente uma classe particular de cefalosporinas tendo um substituinte lactona na posição 3 do núcleo da cefalosporina que possui acentuada actividade antibacteriana e que apresenta também uma boa absorção parentérica e oral.

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



(I)

em que

R^1 é hidrogénio, metoxi ou formamido;

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

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

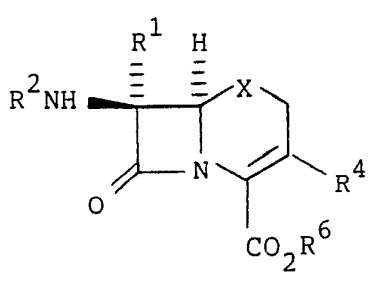
R^4 é um anel γ -lactona contendo facultativamente uma dupla ligação endocíclica, anel esse que é substituído facultativamente em qualquer átomo de carbono por alquilo, dialquilamino, alcoxi, hidroxi, halogénio ou arilo, o qual no caso de mais de um substituinte pode ser igual ou diferente, ou é facultativamente di-substituído em dois átomos de carbono adjacentes, que se encontram disponíveis para substituição, a fim de formar um sistema bicíclico fundido aromático; e X é S, SO, SO₂, O ou CH₂.

O átomo de carbono de ligação de R^4 que liga o anel lactona ao núcleo da cefalosporina pode ser assimétrico. O presente invento inclui qualquer um dos estereoisómeros, assim como misturas de ambos os isómeros.

Em compostos com a fórmula (I) em que R¹ é formamido, o grupo formamido pode existir em conformações em que os átomos de hidrogénio da metade -NH-CHO são cis- ou trans-; de entre estas predomina normalmente a conformação cis.

Tal como é aqui usada, a expressão Γ -lactona refere-se a um anel lactona com 5 membros ligado por meio do átomo de carbono na posição -3, -4 ou -5, substituída facultativamente nos átomos de carbono do anel tal como foi aqui anteriormente definido, e inclui aneis dihidro- e tetrahidro-2-oxofurano.

Visto que se pretende utilizar os compostos de antibiótico β -lactâmico do presente invento como agentes terapêuticos em composições farmacêuticas, concluir-se-á rapidamente que os compostos preferidos com a fórmula (I) são farmacêuticamente aceitáveis, isto é são compostos com a fórmula (Ia) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis:



(Ia)

em que R¹, R², R⁴ e X são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) e o grupo CO₂R⁶ é CO₂R³ onde CO₂R³ é um grupo carboxi ou um anião carboxilato.

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

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

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

Grupos protectores de carboxilo formadores de éster apropriado são aqueles que podem ser removidos em condições convencionais. Esses grupos para R^3 incluem benzilo, p-metoxibenzilo, benzoilmetilo, p-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, t-butilo, t-amilo, alilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, adamantilo, 2-benziloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahidrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, pentaclorofenilo, acetonoilo, p-toluenessulfoniletilo,

metoximetilo, um grupo silylo, estanilo ou contendo fósforo, um radical oxima com a fórmula $-N=CHR^7$ onde R^7 é arilo ou heterocíclico, ou um radical éster hidrolisável in vivo tal como é definido mais abaixo.

Quando aqui usada a expressão "arilo" inclui fenilo e naftilo, cada um deles substituído facultativamente com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados de entre halogénio, mercapto, C_{1-6} alquilo, fenilo, C_{1-6} alcoxi, hidroxi- (C_{1-6}) alquilo, mercapto (C_{1-6}) alquilo, halo (C_{1-6}) alquilo, hidroxi, amino, nitro, carboxi, C_{1-6} alquilcarboniloxi, alcóxicarbonilo, formilo, ou grupos C_{1-6} alquilcarbonilo.

As expressões "heterociclilo" e "heterocíclico" tal como são aqui usadas incluem anéis simples e fundidos, aromáticos e não aromáticos, contendo apropriadamente até quatro hetero-átomos em cada anel seleccionados de entre oxigénio, azoto e enxofre, anéis esses que podem ser não substituídos ou substituídos por, por exemplo, até três grupos seleccionados de entre halogénio, C_{1-6} alquilo, (C_{1-6}) alcoxi, ésteres carboxi tais como (C_{1-6}) alcóxicarbonilo, (C_{1-6}) alcóxicarbonil (C_{1-6}) alquilo, arilo, e grupos oxo. Cada anel heterocíclico tem apropriadamente 4 a 7, de preferência 5 ou 6, átomos no anel. A expressão "heteroarilo" refere-se a anéis heterocíclicos heteroaromáticos. Um sistema de anel heterocíclico fundido pode incluir anéis carbocíclicos e precisa de incluir apenas um anel heterocíclico. Compostos do invento contendo um grupo heterocíclico podem ocorrer em duas ou mais formas tautoméricas dependendo da natureza do grupo heterocíclico; todas essas formas tautoméricas são incluídas no âmbito do invento.

Quando aqui usada no que se refere à variável R^4 , a expressão "sistema bicíclico fundido aromático" situa-se no

- 8 -

Âmbito da definição de "sistema de anel heterocíclico fundido" tal como foi descrito anteriormente, em que pelo menos um anel é um anel lactona com 5 membros. De preferência o segundo anel é um anel carbocíclico com 5 ou 6 membros.

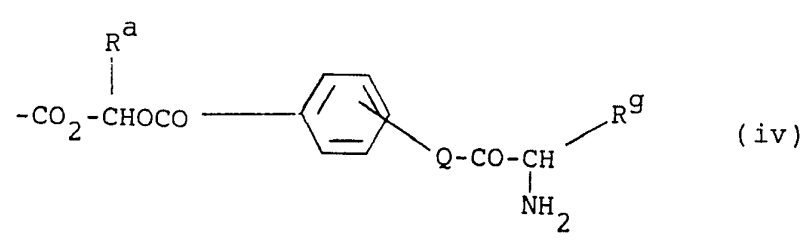
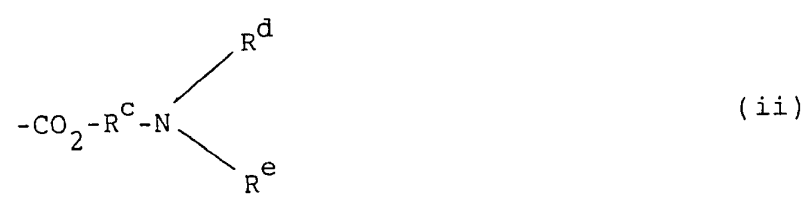
Quando aqui usadas as expressões "alquilo" e "alcoxi" (ou "alquilo inferior" e "alcoxi inferior") incluem grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo e butilo. Um grupo alquilo particular é metilo.

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

Um grupo carboxilo pode ser regenerado a partir de qualquer um dos ésteres anteriormente referidos por métodos usuais apropriados para o particular grupo R^3 , por exemplo, hidrólise catalisada por ácido e base, ou por hidrólise catalisada enzimaticamente, ou por hidrogenólise em condições em que a restante parte da molécula é substancialmente não afectada.

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

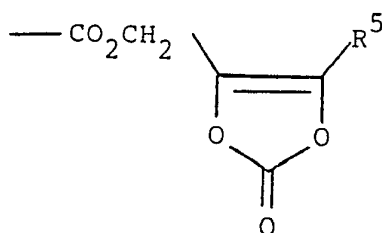
~~SECRET~~



em que R^a é hidrogénio, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, metilo, ou fenilo, R^b é C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, fenilo, benzilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{1-6} alquil C_{3-7} cicloalquilo, 1-amino C_{1-6} alquilo, ou 1-(C_{1-6} alquil)amino C_{1-6} alquilo; ou R^a e R^b em conjunto formam um grupo 1,2-fenileno substituído facultativamente por um ou mais grupos metoxi; R^c representa C_{1-6} alquilenos substituído facultativamente com um grupo metilo ou etilo e R^d e R^e representam independentemente C_{1-6} alquilo; R^f representa C_{1-6} alquilo; R^g representa hidrogénio ou fenilo substituído facultativamente por até três grupos seleccionados de entre halogénio, C_{1-6} alquilo, ou C_{1-6} alcoxi; Q é oxigénio ou NH; R^h é hidrogénio ou C_{1-6} alquilo; R^i é hidrogénio, C_{1-6} alquilo substituído facultativamente por halogénio, C_{2-6} alqueno, C_{1-6} alcóxicarbonilo, arilo ou heteroarilo; ou R^h e R^i em conjunto formam C_{1-6} alquilenos; R^j representa hidrogénio, C_{1-6} alquilo ou C_{1-6} alcóxicarbonilo; e R^k representa C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alcoxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})-alcoxi ou arilo.

Exemplos de grupos éster hidrolisáveis in vivo apropriados incluem, por exemplo, grupos aciloxialquilo tais como acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -acetoxietilo, α -pivaloiloxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo, e (1-aminoetil)carboniloximetilo; grupos alcóxicarboniloxialquilo, tais como etoxicarboniloximetilo e α -etoxicarboniloxietilo; grupos dialquilaminoalquilo especialmente di-alquilo inferior amino alquilo tais como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo ou dietilaminoetilo; grupos 2-(alcóxicarbonil)-2-alqueno tais como 2-(isobutoxicarbonil)pent-2-enilo e 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo; grupos lactona tais como ftalidilo e dimetoxiftalidilo; e ésteres ligados a um segundo antibiótico β -lactâmico ou a um inibidor da β -lactamase.

Um outro grupo éster hidrolisável in vivo farmacêutica-
mente aceitável apropriado é o que tem a fórmula:



em que R⁵ é hidrogénio, C₁₋₆ alquilo ou fenilo.

Sais farmacêuticamente aceitáveis apropriados do grupo carboxi do composto com a fórmula (I) incluem sais metálicos, por exemplo de alumínio, sais de metal alcalino tais como sódio ou potássio, sais de metais terrosos alcalinos tais como cálcio ou magnésio, e sais de amónio ou de amónio substituídos, por exemplo os com alquilo inferior aminas tais como trietilamina, hidroxialquilo inferior aminas tais como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, cicloalquilaminas tais como diciclohexilamina, ou com procaina, dibenzilamina, N,N-dibenziletilenediamina, 1-efenamina, N-metilmorfolino, N-etilpiperidina, N-benzil-β-fenetilamina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdehidro-abietilamina, etilenediamina, ou bases do tipo piridina tais como piridina, colidina ou quinolina, ou outras aminas que foram usadas para formar sais com penicilinas e cefalosporinas conhecidas. Outros sais úteis incluem o sal de lítio e o sal de prata. Sais no interior de compostos com a

fórmula (I), podem ser preparados por permuta salina de um modo convencional.

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

De preferência X é enxofre.

Vantajosamente R¹ é hidrogénio.

Grupos R² acilo apropriados incluem os que têm as fórmulas (a) - (f):

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

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

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

Apropriadamente quando R^2 é um grupo com a fórmula (d), A_2 é fenilo, X_3 é oxigénio e p é 0.

Alternativamente quando R^2 é um grupo com a fórmula (e), valores apropriados para o grupo A_3 incluem os habitualmente encontrados em cefalosporinas antibacterianamente activas contendo um grupo hidroximiino ou hidroximiino substituído na cadeia lateral ligada à posição 7 do núcleo da cefalosporina, por exemplo fenilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo e 2-aminotiazol-4-ilo em cada um dos quais o grupo amino é protegido facultativamente.

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

Em compostos com a fórmula (1a), um grupo particularmente preferido para A_3 é 2-aminotiazol-4-ilo.

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

Valores preferidos para A_4 em compostos com a fórmula (1a) incluem metilo e hidrogénio.

Será tomado em consideração que compostos do invento em que R^2 é um grupo com a fórmula (e) (ou (f)) podem existir sob a

forma de isómeros sin e anti (ou E e Z) ou suas misturas. Ambos os isómeros se encontram incluídos no âmbito deste invento.

De preferência os compostos do invento em que R^2 é um grupo com a fórmula (e) têm a configuração sin (isto é têm o grupo QA_4 sin na ligação amida) ou encontram-se enriquecidos nesse isómero.

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

Exemplos preferidos de R^4 incluem 2-oxotetrahydrofuran-5-ilo, 2-oxotetrahydrofuran-4-ilo e 2-oxotetrahydrofuran-3-ilo.

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

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

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

hidratos assim como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser produzidos por processos tais como liofilização.

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

Compostos específicos neste invento com a fórmula (Ia) incluem os seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis que se seguem:

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico,

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxiiminoacetamido]-3-[5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico,

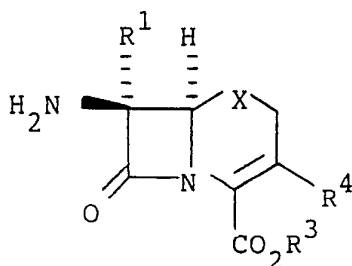
Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[4RS)-2-oxotetrahydrofuran-4-il]cef-3-em-4-carboxílico,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetamido]-3-[5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico,

e

ácido ($\Delta R, 7R$)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(3RS)-2-oxotetrahydrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxílico.

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



(II)

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



(III)

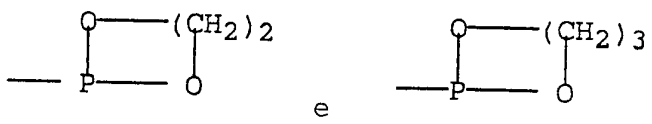
em que R^2 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I) e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos; e em seguida, se necessário ou desejado, realizando um ou mais dos passos que se seguem:

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

- iii) conversão do grupo R^2 num grupo R^2 diferente;
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução de uma dupla ligação endocíclica em R^4 ;
- vi) conversão do produto num sal.

Ácidos com a fórmula (III) podem ser preparados por métodos conhecidos nesta técnica, ou por métodos análogos a esses processos. Os processos apropriados incluem os descritos, por exemplo, na Patente do Reino Unido 2 107 307 B; Apresentação Detalhada da Patente do Reino Unido No. 1.536.281, e Apresentação Detalhada da Patente do Reino Unido No. 1.508.064.

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



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

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

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

é utilizado no processo anterior um derivado acilante em N reactivo do ácido (III). A escolha do derivado reactivo será

evidentemente influenciada pela natureza química dos substituintes do ácido.

Derivados acilantes em N apropriados incluem um haleto ácido, de preferência cloreto ou brometo ácido. A acilação com um haleto ácido pode ser realizada na presença de um agente de ligação ácido por exemplo, amina terciária (tal como piridina ou dimetilanilina), crivos moleculares, uma base inorgânica (tal como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) ou um oxirano, que liga haleto de hidrogénio libertado na reacção de acilação. O oxirano é de preferência um óxido de (C₁₋₆)-1,2-alquileno - tal como óxido de etileno ou óxido de propileno. A reacção de acilação usando um haleto ácido pode ser realizada a uma temperatura variando entre -50°C e +50°C, de preferência entre -20°C e +20°C, num meio aquoso ou não aquoso tal como água, acetona, tetrahydrofurano, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, ou suas misturas. Alternativamente, a reacção pode ser realizada numa emulsão instável de solvente não miscível com a água, especialmente um éster alifático ou cetona, tal como cetona metil isobutílica ou acetato de butilo.

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

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

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

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

Outros derivados acilantes em *N* reactivos do ácido (III) incluem os intermediários reactivos formados por reação *in situ* com um agente de condensação tal como uma carbodiimida, por exemplo, *N,N*-dietil-, dipropil- ou diisopropilcarbodiimida, *N,N*-di-ciclohexilcarbodiimida, ou *N*-etil-*N*'-[3-(dimetilamino)-propil]carbodiimida; um composto carbonilo apropriado, por exemplo, *N,N*-carbonildiimidazole ou *N,N*-carbonilditriazole; um sal de isoxazolinio, por exemplo, 3-sulfonato de *N*-etil-5-fenil-isoxazolinio ou perclorato de *N*-*t*-butil-5-metil-isoxazolinio; ou uma *N*-alcoxicarbonil 2-alcoxi-1,2-dihidroquinolina, tal como *N*-etoxicarbonil 2-etoxi-1,2-dihidroquinolina. Outros agentes de condensação incluem ácidos de Lewis (por exemplo $\text{BBr}_3 - \text{C}_6\text{H}_6$); ou um agente de condensação do ácido fosfórico tal como cianeto de dietilfosforilo. A reação de condensação é realizada de preferência num meio de reação orgânico, por exemplo, cloreto de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, álcool, benzeno, dioxano ou tetrahydrofurano.

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

O passo de redução facultativa, a conversão facultativa de R^2 num R^2 diferente, de CO_2R^3 num CO_2R^3 diferente e de X num X diferente, e a formação facultativa de um sal, podem ser realizados usando métodos bem conhecidos na técnica da química da cefalosporina e da penicilina.

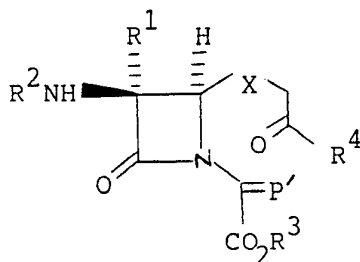
Por exemplo quando o grupo X é S, SO, ou SO_2 , o grupo X pode ser convertido num grupo X diferente por métodos de oxidação ou redução bem conhecidos na técnica da síntese da cefalosporina e penicilina, tal como é descrito, por exemplo, no Requerimento da Patente Europeia Publicação No. 0 114 752. Por exemplo, podem ser preparados sulfóxidos (em que X é SO) a partir do sulfureto correspondente (em que X é S) por oxidação com um agente de oxidação apropriado tal como o ácido *m*-cloroperbenzoico.

Um passo de redução é geralmente efectuado pelo processo de hidrogenação catalítica na presença de um catalisador apropriado ou de uma sua combinação.

No processo aqui anteriormente descrito, e no processo descrito aqui a seguir, pode ser necessário remover os grupos protectores. A desprotecção pode ser realizada por meio de qualquer método conhecido na técnica de um modo tal que sejam minimizadas as reacções secundárias indesejáveis. A separação dos produtos derivados não desejados pode ser realizada usando métodos padrão.

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

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



(IV)

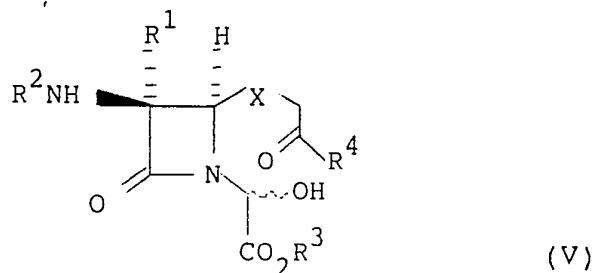
em que X , R^1 , R^2 , CO_2R^3 e R^4 são tal como foram aqui anteriormente definidos e p é um resíduo de fósforo; e em seguida se necessário ou desejado, realizando um ou mais dos passos que se seguem:

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

A reacção de ciclização é uma reacção do tipo Wittig intramolecular e é tipicamente realizada por aquecimento do composto com a fórmula (IV) num sistema solvente orgânico facultativamente na presença de um ácido apropriado tal como o ácido benzoico.

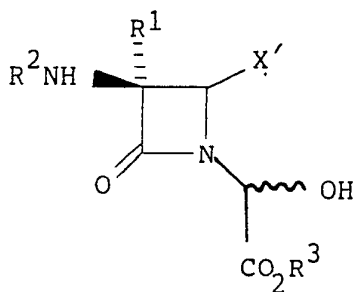
O resíduo de fósforo, P' é tipicamente um resíduo trialquilfosforanilideno, por exemplo um resíduo C_{1-6} trialquilfosforanilideno tal como tri- n -butilfosforanilideno, ou um resíduo triarilfosforanilideno tal como trifenilfosforanilideno.

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



em que X, R¹, R², CO₂R³ e R⁴ são tal como foram aqui anteriormente definidos, por reacção com um agente de halogenação, apropriadamente um agente de cloração tal como cloreto de tionilo, cuja reacção desloca o grupo hidroxilo com a fórmula (V) por halogénio, apropriadamente cloreto, e é tipicamente realizada a uma temperatura reduzida num solvente inerte, por exemplo em tetra-hidrofurano, na presença de uma base, tipicamente um derivado da piridina tal como 2,6-lutidina. A formação de fosforano pode ser realizada por tratamento do intermediário-halo com um derivado da fosfina apropriado, por exemplo tri-n-butilfosfina ou trifenilfosfina, apropriadamente à temperatura ambiente num solvente inerte tal como dioxano.

Um composto com a fórmula (V) pode ser preparado por reacção do correspondente composto azetidín-2-ona com a fórmula (VI):



em que R^1 , R^2 e CO_2R^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos e X' é um precursor do grupo-X (ou grupo separável), com um composto com a fórmula (VII):



em que R^4 é tal como foi aqui anteriormente definido e Y é um grupo separável (ou um precursor do grupo X).

Numa preparação típica de um composto com a fórmula (V) em que X é enxofre, um grupo separável Y num composto com a fórmula (VII), apropriadamente um grupo halogénio tal como cloro, é deslocado por um grupo mercapto X' num composto com a fórmula (VI). A reacção pode ser realizada à temperatura ambiente num solvente inerte, por exemplo acetona, na presença de uma base, por exemplo carbonato de potássio.

Os compostos azetidín-2-ona com a fórmula (VI) podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos em química sintética heterocíclica e particularmente por métodos conhecidos na técnica da química β -lactâmica.

Por exemplo, um composto com a fórmula (VI) em que X é um grupo mercapto pode ser preparado por abertura do anel de um derivado 4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-7-ona de acordo com o método de Masayuki Narisada et al., Tetrahedron Lett., 1755, (1978).

Os compostos com a fórmula (VII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por uma metodologia padrão. Por exemplo, os compostos com a fórmula (VII) em que Y é cloro ou bromo e R⁴ é 2-oxotetrahydrofuran-5-ilo, 2-oxotetrahydrofuran-4-ilo ou 2-oxotetrahydrofuran-3-ilo podem ser preparados a partir do correspondente ácido carboxílico (Y=COOH) por meio da formação do cloreto ácido seguindo-se tratamento com diazometano e reação do resultante composto diazo com cloreto de hidrogénio ou brometo de hidrogénio.

Deve notar-se que nos processos deste invento 2-cefems podem funcionar como intermediários, nas sequências sintéticas. Subsequentes passos de isomerização por métodos bem conhecidos na química das cefalosporinas vão proporcionar os 3-cefems do invento.

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

Os compostos antibióticos de acordo com o invento podem ser formulados para administração de qualquer modo conveniente

para utilização em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros antibióticos.

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

As formulações tópicas do presente invento podem ser apresentadas sob a forma de, por exemplo, unguentos, cremes ou loções, unguentos para o olho e gotas para o ouvido ou para o olho, peneas impregnadas e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como preservativos, solventes para auxiliar a penetração da droga e emolientes em unguentos e cremes.

As formulações podem também conter veículos convencionais compatíveis, tais como bases para creme ou unguento e etanol ou álcool oleílico para loções. Esses veículos podem estar presentes em quantidades que vão de cerca de 1% até cerca de 98% da formulação. Mais usualmente irão formar até cerca de 50% da formulação.

Comprimidos e cápsulas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de unidade de dosagem, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes dos comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; agentes de desintegração, por exemplo amido de batata; ou agentes de humificação tais

como sulfato laurilo de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas orais podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, suspensões, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, aquosos ou oleosos, ou podem apresentar-se como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, celulose metilica, xarope de glucose, gelatina, celulose hidroxietilica, celulose carboximetilica, gel estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas, agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não aquosos (os quais podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amendoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico, e, se desejado, agentes de aromatização ou de coloração.

Os supositórios contêm bases convencionais para supositórios, por exemplo manteiga de cacau ou outro glicérido.

Para administração parentérica, as formas de unidade de dosagem fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, sendo preferida a água. O composto, dependendo do veículo e da concentração usados, pode ser suspenso ou dissolvido no veículo. Ao preparar soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtração antes de ser introduzido em frascos ou ampolas apropriados e selagem.

Vantajosamente, agentes tais como um anestésico local, agentes preservativo e de tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser

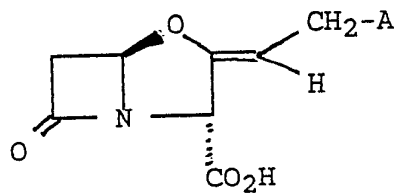
congelada após introdução no recipiente sendo a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então selado no recipiente e pode ser fornecido um recipiente acompanhante de água para injeção a fim de reconstituir o líquido antes da utilização. As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente do mesmo modo exceptuando o facto do composto ser suspenso no veículo em vez de ser dissolvido e da esterilização não poder ser realizada por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente de humedificação é incluído na composição a fim de facilitar uma distribuição uniforme do composto.

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

Não são indicados efeitos toxicológicos quando um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável é administrado nas doses anteriormente referidas.

O composto com a fórmula (Ia) pode ser o único agente terapêutico presente na composição do invento ou pode ser utilizada uma combinação com outros antibióticos ou com um inibidor da β -lactamase.

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

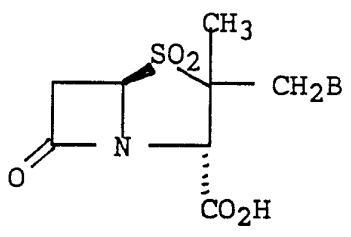


(VIII)

em que

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

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



(IX)

em que

B representa hidrogênio ou cloro.

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

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

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

O presente invento proporciona ainda um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo

farmacêuticamente aceitável, para utilização no tratamento de infecções bacterianas.

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

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

Os compostos antibióticos do presente invento são activos contra uma ampla série de organismos incluindo tanto organismos Gram-negativos como organismos Gram-positivos.

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

Exemplo 1 (Método A)

(a) (2R,6)-2-Hidroxi-2-[(1R,5R)-3-fenoximetil-4-tia-2,6-diazabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-6-il]acetato de t-butilo

Hidrato de *t*-butil glioxilato (4,44 g, 33 mmol) em 1,2-dicloroetano (70 ml) foi aquecido num sifão de Dean and Stark contendo crivo molecular 4A durante 1,5 horas, sendo então deixado arrefecer. (1R,5R)-3-Fenoximetil-4-tia-2,6-diazabicyclo-[3.2.0]hept-2-en-7-ona (6,90 g, 29,5 mmol) (R.D.G. Cooper and F.L. José, J.Amer.Chem.Soc., 1972, 94, 1021), seguida por trietilamina (0,42 ml, 2,95 mmol), foi adicionada à solução de glioxilato de *t*-butilo a qual foi então agitada a R.T. durante 2 horas. Foi concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica, fazendo-se a eluição com 40, 50 e 60% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de uma goma (8,04 g, 75%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1780, 1740, 1670 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,47 e 1,51 (9H,2s), 4,85-5,1 (2H,m), 5,16 e 5,38 (1H,2s) 5,63 e 5,70 (1H,2d,J4Hz), 6,0-6,1 (1H,m), 6,9-7,4 (5H,m); [espectro de massa: íão +ve (alcoól 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ , 367].

(b) (S)-5-Cloroacetiltetrahydrofuran-2-ona

Cloreto de oxalilo (5,2 ml, 60 mmol) e DMF (2 gotas) foram adicionados a ácido (S)-2-oxotetrahydrofuran-5-carboxílico (6,73 g, 5,2 mmol) (A.T. Austin and J. Howard, J.Chem.Soc., 1961, 3593) em diclorometano (50 ml) e a mistura foi agitada durante 0,5 hora. O solvente foi removido in vacuo, adicionou-se tolueno ao resíduo e re-evaporou-se a fim de proporcionar o cloreto ácido, ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1800 cm^{-1} .

O cloreto ácido em éter (100 ml) foi adicionada gota a gota a uma solução arrefecida por banho de gelo de diazometano (80 mmol) em éter (ca. 200 ml). A solução foi agitada durante 0,5 hora, sendo então feita passar através dela uma corrente de gás cloreto de hidrogénio durante 0,25 hora. A solução foi agitada durante mais 0,25 hora, sendo então concentrada e submetida a cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 30, 35, 40% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de um óleo (5,14 g, 61%), ν_{\max} (película) 1790, 1740 e 1155cm^{-1} ; δH (CDCl_3) 2,1-2,7 (4H, m), 4,35 (2H, s), 4,9-5,2 (1H, m); [espectro de massa: ião $^+$ ve (amónia) MNH_4^+ , 180].

(c) (2RS)-2-Hidroxi-2-[4-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-il-carbonil-metiltio]3-fenoxiacetamidoazetidín-2-one-1-il]acetato de t-butilo

Acido toluene-4-sulfónico (0,5 g) em água (1,25 ml) foi adicionado a (2RS)-2-hidroxi-2-(7-oxo-3-fenoximetil-4-tia-2,6-diazabicciclo[3.2.0]hept-2-ene-6-il)acetato de t-butilo (0,55 g) em diclorometano (2,5 ml) e acetona (2,5 ml) sob argão. A mistura foi agitada durante 2 horas, diluída com diclorometano (30 ml), lavada duas vezes com água, seca e evaporada para dar origem ao (2RS)-2-hidroxi-2-(4-mercapto-3-fenoxi-acetamidoazetidín-2-one-1-il)acetato de t-butilo cru sob a forma de uma espuma (0,61 g). A isto, em acetona (5 ml), adicionou-se (S)-5-cloroacetiltetrahydrofuran-2-ona (0,326 g, 2 mmol), seguindo-se carbonato de potássio (0,104 g, 0,75 mmol). A reacção foi agitada durante 1 hora, diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e com solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com 50, 60, 75, 90 e 100% de acetato de etilo em hexano para proporcionar o composto do título sob a forma de uma espuma (0,43 g, 56%), ν_{max} (CH₂Cl₂) 3400, 1780, 1727, 1685 e 1150cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 1,52 e 1,54 (9H, 2s), 1,6-1,8 (1H, m), 2,3-2,7 (3H, m), 3,46, 3,52 e 3,54, 3,62 (2H, 2ABq, J=15,2Hz, 16,8Hz), 4,28 (1H, br s, perm.), 4,58 (2H, s), 4,9-5,0 (1H, m), 5,07 e 5,16 (1H, 2d, J4,8Hz) 5,29 e 5,39 (1H, br s; s em D₂O perm.), 5,45 e 5,54 (1H, 2dd, J4,7, 8,5Hz), 6,8-7,4 (5H, m), 7,40 e 7,59 (1H, 2d, J.8,5Hz); [espectro de massa; ião ⁺ve (alcoól 3-nitrobenzilico, acetato de sódio) MNa⁺, 531].

(d) 2-[4-[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-il-carbonilmetiltio]3-fenoxiacetamidoazetidín-2-one-1-il]-2-tri-n-butilfosforanilideneacetato de t-butilo

Cloreto de tionilo (0,34 ml, 4,6 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota a

2(RS)-2-hidroxi-2-[4-(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-il-carbonilmetiltio]-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-one-1-il-lacetato de t-butilo (1,58 g, 3,1 mmol) e 2,6-lutidina (0,54 ml, 4,6 mmol) em THF (20 ml) a -20°C. A mistura foi agitada durante 0,5 hora sem posterior arrefecimento, sendo o precipitado separado por filtração e o filtrado evaporado in vacuo. Adicionou-se tolueno e a solução foi reevaporada a fim de fornecer (2RS)-2-cloro-2-[4-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-il-carbonilmetiltio]-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-one-1-il-lacetato de t-butilo sob a forma de uma espuma (1,81 g) a qual foi usada imediatamente.

Adicionou-se tri-n-butilfosfina (1,7 ml, 6,9 mmol) ao composto de cloro em dioxano (10 ml), e a mistura da reação foi agitada durante 0,25 horas. Esta foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e em seguida com solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 60,75,90 e 100% de acetato de etilo em hexano, para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (0,84 g, 39%), $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 3410, 1782, 1760, 1725, 1685, 1235 e 1165 cm^{-1} ; [espectro de massa: íon $^+$ ve (tioglicerol) MH^+ , 6931].

(e) (6R,7R)-3-[[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

2-[4-[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-il-carbonilmetiltio]-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-one-1-il]-2-tri-n-butilfosforanil-ideneacetato de t-butilo (0,84 g) e ácido benzoico (20 mg) em tolueno (20 ml) foram purificados com argônio sendo em seguida aquecidos num banho de óleo a 120°C durante 1 hora. A solução arrefecida foi submetida a cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 40,50 e 75% de acetato de etilo em hexano, a fim de proporcionar o composto do título (0,43 g, 74%), $\nu_{\max}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$

3400, 1780, 1727, 1710, 1695, 1515, 1165, 1235, 1172 e 1150cm^{-1} ; $\delta\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 1,54 (9H, s), 1,9-2,1 (1H, m), 2,6-2,85 (3H, m), 3,28 e 3,58 (2H, ABq, J 18,7Hz), 4,58 (2H, s), 5,04 (1H, d, J 5,1Hz), 5,6-5,75 (1H, m), 5,97 (1H, dd, J 5,0, 9,5Hz), 6,9-7,1 e 7,3-7,4 (5H, m), 7,23 (1H, d, J 9,4Hz); [espectro de massa: m/z $^{+ve}$ (alcoól 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) $M\text{Na}^+$, 497].

Uma posterior eluição com 75% de acetato de etilo em hexano proporcionou (6R, 7R)-3-[(5R)-2-oxotetrahydrofuran-5-yl]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,11 g, 19%), ν_{max} (CHCl_2) 3400, 1785, 1720, 1690, 1230, 1145cm^{-1} ; δH (250MHz, CDCl_3) 1,55 (9H, s), 2,4-2,8 (4H, m), 3,43 e 3,49 (2H, ABq, J 18,2Hz), 4,58 (2H, s), 5,02 (1H, d, J 4,9Hz), 5,8-6,0 (2H, m), 6,9-7,4 (6H, m). [Espectro de massa: m/z $^{+ve}$ (alcoól 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) $M\text{Na}^+$, 497].

Exemplo 1 (Método B)

(a) 2-[(3R,4R)-4-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-yl]carbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-yl]-2-trifenilfosforanilideneacetato de t-butilo

(2RS)-2-Cloro-2-[(3R,4R)-4-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-yl]carbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-yl]acetato de t-butilo, preparado a partir do composto hidroxí (3,330 g, 6,55 mmol) tal como foi descrito no exemplo 1(d), trifenilfosfina (3,435 g, 13 mmol) e 2.6-lutidina (1,14 ml, 9,8 mmol) em dioxano (10 ml) foram agitados durante 4 horas, diluídos com acetato de etilo, lavados com água, solução de ácido cítrico a 5%, água e solução salina, foram secos, concentrados e submetidos a cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com 50,60,75,90 e 100% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título (2,869 g, 58%), ν_{max} (CH_2Cl_2) 3380, 1785, 1760, 1725,

1683, 1485, 1367, 1218, 1155 cm^{-1} ; [espectro de massas: MNa^+ (775)].
(álcool 3-nitrobenzílico-acetato de sódio)

(b) (6R,7R)-3-[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-yl]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

2-[(3R,4R)-4-[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-yl]carbonilmetilol-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-yl]-2-trifenilfosforanilidene acetato de t-butilo (2,869 g) e ácido benzoico (29 mg) em tolueno (60 ml) foram purificados com argão sendo em seguida aquecidos num banho de óleo a 120°C durante 32 horas. A solução arrefecida foi submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 35, 40 e 50% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título (isómero 5S; 0,373 g, 21%) e (isómero 5R; 0,134 g, 7%) ambos idênticos aos descritos no exemplo 1(e) (Método A).

Exemplo 2

(a) (6R,7R)-7-Amino-3-[(5S)-2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl]-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Pentacloreto de fósforo (0,35 g, 1,7 mmol) em diclorometano (9 ml) foi adicionado a (6R,7R)-3-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-yl]-7-fenoxiacetamido-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,526 g, 1,1 mmol) e N-metilmorfolino (0,24 ml, 2,2 mmol) em diclorometano (15 ml) a <-20°C. A reacção foi agitada a -15±5°C durante 0,75 hora adicionando-se então metanol (3 ml). A agitação foi mantida durante 0,75 hora sem mais arrefecimento adicionando-se então água (10 ml) e a mistura foi agitada vigorosamente durante 1 hora. O diclorometano foi removido in vacuo, adicionou-se acetato de etilo (ca 10 ml), a mistura foi ajustada para pH 5,5 com solução de hidróxido de amónio diluído e extraída duas

vezes com acetato de etilo. Os extractos foram lavados com solução salina, secos, concentrados e submetidos a cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 40,50,75% de acetato de etilo em hexano, para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (0,15 g, 40%); (Encontrados: M^+ , 340.1097. $C_{15}H_{20}N_2O_5$ requer M , 340.1093); ν_{max} (CH_2Cl_2) 1770, 1710, 1362, 1350, 1235 e 1170cm^{-1} ; δH ($CDCl_3$) 1,54 (9H, s), 1,9-2,1 (1H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 3,27 e 3,56 (2H, ABq, $J_{18,5\text{Hz}}$), 4,80 (1H, d, $J_{5\text{Hz}}$), 4,96 (1H, d, $J_{5\text{Hz}}$), 5,6-5,7 (1H, m).

(b) (6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[(5S)-2-oxotetrahidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de metanessulfonilo (23 μl , 0,3 mmol) foi adicionado a 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,12 g, 0,25 mmol) em DMF (0,5 ml) a -40°C . Deixou-se a mistura aquecer até -10°C durante 0,5 hora arrefecendo-se então até -30°C e adicionou-se (6R,7R)-7-amino-3-[(5S)-2-oxotetrahidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (60 mg, 0,2 mmol) em DMF (1 ml) e piridina (24 μl , 0,3 mmol). A reacção foi agitada durante 1 hora sem arrefecimento, sendo então diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água e solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa, fazendo-se a eluição com 40,50% de acetato de etilo em hexano, para dar origem ao composto do título (92 mg, 60%), δH ($CDCl_3$) 1,53 (9H, m), 1,9-2,1 (1H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 3,27 e 3,57 (2H, ABq, $J_{18,7\text{Hz}}$), 4,07 (3H, s), 5,06 (1H, d, $J_{5\text{Hz}}$), 5,6-5,8 (1H, m), 5,98 (1H, dd, $J_{5,9\text{Hz}}$), 6,72 (1H, d, $J_{9\text{Hz}}$), 6,74 (1H, s), 7,02 (1H, s), 7,2-7,4 (15H, m); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) M^+ , 766].

Exemplo 3

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiimino-
acetamido]-3-[(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-
em-4-carboxilato de sódio

(6R,7R)-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-aminotiazol-4-il)ace-
tamido]-3- [(5S)-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato
de t-butilo (90 mg) foi dissolvido em 90% de ácido fórmico,
agitado durante 0,5 hora adicionando-se então ácido clorídrico
(50µl). A mistura foi agitada durante mais uma hora adicional. O
precipitado foi separado por filtração, lavado com 90% de ácido
fórmico, e o filtrado foi evaporado até à secura. Adicionou-se
água ao resíduo, a mistura foi ajustada para pH 5 com hidróxido
de sódio 0,1M, lavada com éter e seca por congelação.

O sal de sódio crú (0,125 g) foi cromatografado sobre
HP2085, fazendo-se a eluição com 0,1,2,3% de THF em água. As
fracções contendo o composto do título foram combinadas, concen-
tradas e então secas por congelação para dar origem ao sal de
sódio (31 mg, 53%); (KBr) 1758, 1664, 1608, 1533, 1390, 1183 e
1037 cm^{-1} ; δH (D_2O) 2,0-2,8 (4H, m), 3,37 e 3,63, 3,39 e 3,53
(2H, 2ABq, J 17,5,17,9Hz), 3,94 (3H, s), 5,20, 5,22 (1H, 2d,
 J 15Hz), 5,5-5,6 (1H, m), 5,78 (1H, d, J 15Hz), 6,98 (1H, s); [spec-
tro de massa: ízo^+ ve (tioglicerol) MH^+ , 490].

Exemplo 4(6R,7R)-3-[[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-il]-7-[2-tritilamino-
tiazol-5-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetamido]cef-3-em-4-
carboxilato de t-butilo

O composto do título foi preparado a partir de 2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetato de sódio (0,28 g, 0,4 mmol) usando o método descrito no Exemplo 2b, (0,22 g, 56%); ^1H (CDCl₃) 1,56 (9H, s), 1,7-2,0 (1H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 3,09 e 3,50 (2H, ABq, $J_{18,7\text{Hz}}$), 5,06 (1H, d, $J_{5\text{Hz}}$), 5,6-5,7 (1H, m), 6,13 (1H, dd, $J_{5, 8,6\text{Hz}}$), 6,42 (1H, s) 6,77 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J_{8,6\text{Hz}}$), 7,2-7,5 (30H, m); [espectro de massa: ião ⁺ve (tioglicerol) MH⁺, 994].

Exemplo 5Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-
iminoacetamido]-3-[[(5RS)-2-oxotetrahydrofuran-5-il)-
cef-3-em-4-carboxílico

(6R,7R)-3-[[(5S)-2-Oxotetrahydrofuran-5-il]-7-[2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-tritiloxiiminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo foi dissolvido em ácido clorídrico 0,1M em ácido fórmico a 90% (2,5 ml) e agitado durante 1 hora. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) e a agitação foi mantida durante mais 0,5 hora. O precipitado foi separado por filtração, lavado com ácido fórmico a 90%, e o filtrado foi evaporado até à secura. O resíduo em água foi ajustado até pH3 com carbonato de potássio sólido, lavado com éter e seco por congelação. O produto cru (0,153 g) foi cromatografado sobre HP2085, fazendo-se a eluição com 0,2,4,6% de THF em água. As fracções contendo o composto do título foram combinadas,

concentradas e secas por congelação (41 mg, 40%). ν_{\max} (KBr) 1764, 1664, 1609, 1529, 1389 e 1184 cm^{-1} ; δH (D_2O) 2,1-2,8 (4H, m), 3,37 e 3,63, 3,39 e 3,53 (2H, 2ABq, $\text{J}_{17,5,17,8\text{Hz}}$), 5,21, 5,23 (1H, 2d, $\text{J}_{4,6\text{Hz}}$), 5,5-5,65 (1H, m), 5,82 (1H, d, $\text{J}_{4,6\text{Hz}}$), 6,95 (1H, s); [espectro de massa: íon^+ ve (tioglicerol) MH^+ , 454].

Exemplo 6

(a) Ácido (RS)-2-oxotetrahydrofuran-4-ilcarboxílico

Aconato de sódio (4,25 g) (N.R. Campbell and J.H. Hunt, J. Chem. Soc., 1947, 1176) em água (100 ml) foi hydrogenado na presença de 10% de paládio sobre carbono (0,20 g). Após remoção do catalisador a solução aquosa foi feita passar através de uma coluna de resina permutadora de íões "Amberlite" IR120(H^+) sendo então concentrada in vacuo. O resíduo em diclorometano foi seco (MgSO_4) e evaporado a fim de proporcionar o composto do título (2,76 g, 75%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1785, 1755, 1720, 1170 cm^{-1} ; δH (90MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) 2,74 (2H, d, $\text{J}_{8\text{Hz}}$), 3,35-3,75 (1H, m), 4,3-4,65 (2H, m), 7,51 (1H, bs).

(b) (RS)-4-Cloroacetiltetrahydrofura-2-ona

Cloreto de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) e DMF (1 gota) foram adicionados a ácido (RS)-2-oxotetrahydrofuran-4-ilcarboxílico (2,76 g, 21 mmol) em diclorometano (25 ml) e a mistura foi agitada durante 0,5 hora, sendo então evaporada in vacuo. Adicionou-se tolueno ao resíduo reevaporando-se então para dar origem ao cloreto ácido, ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1790 cm^{-1} .

O cloreto ácido em éter (50 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida em banho de gelo de diazometano (45 mmol) em éter (120 ml). A solução foi agitada durante 0,5 hora

sendo então feita passar uma corrente de cloreto de hidrogênio através dela durante 5 minutos. A mistura foi agitada durante 0,25 hora sendo então lavada duas vezes com solução salina, seca e evaporada até se obter um óleo (1,635 g). A solução salina de lavagem foi extraída com acetato de etilo (x2), seca e evaporada para dar origem a mais produto cru (2,015 g). O produto cru combinado foi submetido a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 30, 40% de acetato de etilo em hexano (2,737 g, 79%), δ H (90MHz, CDCl_3) 2,74 (2H d, 15Hz), 3,6-4,1 (1H, m), 4,1-4,65 (4H, m).

(c) (2RS)-2-hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(4RS)-2-oxotetra-
hidrofuran-4-ilcarbonilmetiltio]-3-fenoxiacetamido-
azetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo

(RS)-4-Cloroacetiltetrahidrofuran-2-ona (2,060 g, 12,6 mmol), seguida por carbonato de potássio (0,690 g, 5 mmol) foram adicionados a (2RS)-2-hidroxi-[(3R,4R)-4-mercaptop-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo cru (3,866 g) (preparado tal como foi descrito no Exemplo 1c) em acetona (10 ml). A reação foi agitada 1 hora sendo então diluída com acetato de etilo, lavada com água (x2) e solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 50,60,75,90% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título sob a forma de uma espuma (3,458 g, 48%), ν_{max} (CH_2Cl_2) 3380, 1780, 1680, 1235, 1150 cm^{-1} ; [Espectro de massa: íão +ve (tioglicerol) MH^+ (509)].

(d) 2-[(3R,4R)-4-[(4RS)-2-oxotetrahidrofuran-4-ilcarbonil-
metiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]-2-
trifenilfosforanilideneacetato de t-butilo

Cloreto de tionilo (0,75 ml, 10,2 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota ao composto hidroxil (3,458 g, 6,0 mmol) e 2,6-lutidina (1,2 ml, 10,2 mmol) em THF (15 ml) a <-15°C. A mistura da reação foi agitada durante 0,5 hora, filtrada e o filtrado foi evaporado in vacuo. Adicionou-se tolueno e em seguida reevaporou-se para dar origem ao (2RS)-2-cloro-2-[(3R,4R)-4-[(4RS)-2-oxo-tetrahidrofuran-4-ilcarbonilmetiltiol-3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo cru sob a forma de uma espuma (3,946 g), a qual se apresentou imediatamente no passo seguinte.

Trifenilfosfina (3,560 g, 13,6 mmol) e 2,6-lutidina (1,2 ml, 10,2 mmol) foram adicionadas ao composto de cloro cru em dioxano (20 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas, diluída com acetato de etilo, lavada sucessivamente com água, 5% de ácido cítrico, água e solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 50,60,75,90,100% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título (3,121 g, 61%); [Espectro de massa; ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico, acetato de sódio) MNa^+ (775)].

(e) (6R,7R)-3-[(4RS)-2-oxotetrahidrofuran-4-il]-7-
fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

O fosforano do Exemplo 6d (3,121 g) e ácido benzoico (20 mg) em xileno (60 ml) foram purificados com argão sendo então aquecidos até 120°C durante 24 horas. A solução arrefecida foi submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se

a eluição com 35% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (0,433 g, 22%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3395, 1780, 1715, 1695, 1230, 1165 cm^{-1} ; δH (250MHz, CDCl_3) 1,55 (9H, s), 2,35-3,0 (2H, m), 3,21 e 3,46, 3,26 e 3,50 (2H, 2ABq, J 17,8Hz), 4,0-4,7 (3H, m), 4,56 (2H, s), 5,01, 5,03 (1H, 2d, J 4,9 Hz), 5,91, 5,94 (1H, 2dd, J 4,9, 9,2Hz), 6,9-7,4 (6H, m); [Espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) MNa^+ (497)].

Exemplo 7

(a) (6R,7R)-7-Amino-3-[(4R)-2-oxo-tetrahydrofuran-4-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Uma solução de pentacloreto de fósforo (0,380 g, 1,8 mmol) em diclorometano (9,5 ml) foi adicionada a (6R,7R)-3-[(4R)-2-oxotetrahydrofuran-4-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,554 g, 1,2 mmol) e N-metilmorfolino (245 μl , 2,4 mmol) em diclorometano (15 ml) a $<-20^\circ\text{C}$ sob argão. Agitou-se durante 0,5 hora a $-15\pm 5^\circ\text{C}$ adicionando-se em seguida metanol (3,5 ml), agitou-se durante 0,75 hora adicionando-se então água (10 ml) e agitou-se vigorosamente durante 1 hora. O diclorometano foi removido in vacuo, adicionou-se acetato de etilo e a camada aquosa foi ajustada para pH 7 com hidróxido de amónio diluído e extraído duas vezes com acetato de etilo. Os extractos foram lavados com solução salina, secos, concentrados e submetidos a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 40,50,60,70,75% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título sob a forma de uma espuma (0,120 g, 29%): (Encontrados: M^+ , 340,1113. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ requiere M , 340.1093); ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1775, 1715, 1367, 1155 cm^{-1} ; δH (250MHz, CDCl_3) 1,54 (9H, s), 1,97 (2H, bs), 2,35-2,95 (2H, m), 3,26 e 3,49 3,28 3 3,49 (2H, 2ABq, J 17,7Hz), 4,0-4,45 (3H, m), 4,77, 4,79 (1H, 2d, J 4,7Hz), 4,93, 4,95 (1H, 2d, J 4,7Hz).

(b) (6R,7R)-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[(4RS)-2-oxotetrahidrofuran-4-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de mesilo (39 μ l, 0,5 mmol) foi adicionado a ácido 2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético clorohidreto (0,215 g, 0,45 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (157 μ l, 0,9 mmol) em DMF a -40°C. Agitou-se durante 0,5 hora a -35 \pm 5°C adicionando-se então (6R,7R)-7-amino-3-[(4RS)-2-oxotetrahidrofuran-4-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,120 g, 0,35 mmol) em DMF (2 ml) seguindo-se piridina (41 μ l, 0,5 mmol). Agitou-se durante 1 hora sem posterior arrefecimento diluindo-se então com acetato de etilo, lavou-se duas vezes com água e com solução salina, secou-se, concentrou-se e submeteu-se então a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 30, 35, 40, 50% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (0,167 g, 62%), ν_{\max} (CHCl₂) 3390, 1775, 1715, 1670, 1515, 1150 cm⁻¹; δ H (250MHz, CDCl₃) 1,53, 1,60 (9H, 2s), 2,35-2,65 (2H, m), 3,24 e 3,51, 3,26 e 3,51 (2H, 2ABq, J 18,0Hz), 4,0-4,5 (3H, m), 4,07 (3H, s), 5,03, 5,05 (1H, 2d, J 4,9Hz), 5,92, 5,95 (1H, 2dd, J 4,9, 8,8Hz), 6,73 (1H, s), 6,76 (1H, d, J 8,9Hz), 7,00 (1H, s), 7,30 (15H, s). [Espectro de massa: ião +ve (alcool 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) MNa⁺ (788)].

Exemplo 8

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

(6R,7R)-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[4RS)-2-oxotetrahidrofuran-4-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,167 g, 0,22 mmol) foi dissolvido em HCl 0,1M em ácido fórmico a 90% (2,2 ml), pôsto de lado durante 0,75 hora, adicionou-se-lhe ácido clorídrico concentrado (50 µl) e deixou-se estar durante mais 1 hora. A mistura foi evaporada in vacuo, diluída com água, ajustada para pH 6 com hidróxido de sódio 0,1M sendo então cromatografada sobre HP2085 fazendo-se a eluição com 0,1,2% de THF em água. As fracções contendo o composto do título (HPLC) foram concentradas in vacuo e secas por congelação (72,5 mg, 68%), ν_{\max} (KBr) 1757, 1664, 1604, 1529, 1388, 1182, 1036 cm^{-1} ; δH (250MHz, D_2O) 2,6-2,9 (2H, m), 3,35 e 3,63 (2H, ABq, J 17,5Hz), 3,8-4,05 (1H, m), 3,96 (3H, s), 4,15-4,6 (2H, m), 5,18-5,19 (1H, 2d, J 4,5Hz), 5,75, 5,76 (1H, 2d, J 4,5Hz), 6,99 (1H, s). [Espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH^+ (490), MNa^+ (512)].

Exemplo 9

(6R,7R)-7-[2-(Z)-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[5S)-2-oxo-tetrahidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo

Cloreto de mesilo (43 µl, 0,55 mmol) foi adicionado a Ácido

2(Z)-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acético (DE 2.812.625) (0,272 g, 0,5 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (87 µl, 0,5 mmol) em DMF (1 ml) a <-45°C. Após 0,5 hora a -30±20°C, adicionou-se (6R,7R)-7-amino-3-[5S]-2-oxotetrahydrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,170 g, 0,5 mmol) em DMF (2 ml) seguindo-se piridina (45µl, 0,55 ml). Agitou-se durante 1 hora sem posterior arrefecimento diluindo-se então com acetato de etilo, lavou-se duas vezes com água e com solução salina, secou-se, concentrou-se e submeteu-se a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 25,30,35,40,50% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título sob a forma de uma espuma (0,290 g, 53%), ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3390, 1780, 1725, 1685, 1522, 1365, 1240, 1043cm⁻¹; δ H (90MHz, CDCl₃) 1,40 (9H, s), 1,51 (9H, s), 1,6-2,7 (4H, m), 3,22 e 3,50 (2H, ABq, J 19Hz), 4,72 (2H, s), 5,02 (1H, d, J 5Hz), 5,5-5,75 (1H, m), 5,92 (1H, dd, J 5, 9Hz), 6,78 (1H, s), 6,96 (1H, s), 7,27 (15H, s), 8,47 (1H, d, J 9Hz); [espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) MNa⁺, 8881].

Exemplo 10

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetamido]-3-[5S]-2-oxotetrahydrofuran-5-il]-cef-3-em-4-carboxilato de dissódio.

(6R,7R)-7-[2-(Z)-t-butoxicarbonilmetoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[5S]-2-oxotetrahydrofuran-5-il]-cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo (0,290 g, 0,33 mmol) foi dissolvido em HCl 0,1M em ácido fórmico a 90% (3,3 ml). Após 0,5 hora adicionou-se ácido clorídrico concentrado (75 µl) e a mistura foi posta de lado durante 1,5 horas sendo então evaporada até à secura. Adicionou-se água ao resíduo, ajustou-se o pH para

é com hidróxido de sódio 0,5M fazendo-se então a cromatografia sobre HP2088 com eluição com água. As fracções contendo o composto do título (HPLC) foram combinadas, concentradas e secas por congelação (105 mg, 56%), ν_{\max} (KBr) 3411, 1757, 1660, 1603, 1532, 1399, 1320, 1164, 1039cm^{-1} ; δH (250MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 1,9-2,7 (4H, m), 3,12 e 3,45, 3,28 e 3,34 (juntamente 2H, 2ABq, J 17, 17,5Hz), 4,23, 4,27 (juntamente 2H, 2s), 5,01 (1H, d, J 5Hz), 5,6-6,0 (2H, m), 6,83, 6,84 (juntamente 1H, 2s), 6,41 (2H, s); [espectro de massa; ião +ve (tioglicerol) MH^+ (556), MNa^+ (578)].

Exemplo 11

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiimino-acetamido]-3-[(5R)-2-oxotetrahidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo.

Brometo de pivaloiloximetilo (0,10 g, ca. 0,5 mmol) e iodeto de sódio (0,1 g) em acetona (1 ml) foram agitados durante 0,25 horas, filtrados e evaporados in vacuo. O iodeto em tolueno (0,5 ml) foi adicionado a (6R,7R)-7-[2(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetamido]-3-[(5R)-2-oxotetrahidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de sódio (0,124 g, 0,25 mmol) em N-metilpirrolidona (2 ml) e agitado durante 0,5 hora. A mistura da reacção foi diluída com acetato de etilo, lavada duas vezes com água, e com solução salina, seca, concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 80,90,100% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título (86 mg, 59%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 1780, 1753, 1735, 1682, 1532, 1374, 1121, 1046cm^{-1} ; δH (250MHz, CDCl_3) (9H, s), 1,9-2,2 (1H, m), 2,4-2,8 (3H, m), 3,34 e 3,64, 3,48 e 3,59 (juntamente 2H, 2ABq, J 18,9, 18,4Hz), 4,08 (3H, s), 5,10, 5,11 (juntamente 1H, 2d, J 4,9Hz), 5,35 (2H, bs), 5,5-5,95 (3H, m), 6,00, 6,10 (juntamente 1H, 2dd, J 9, 4,9Hz), 6,65, 6,87 (juntamente 1H, 2S), 7,52, 7,54

(juntamente 1H, 2d, J 9Hz); [espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzilico-acetato de sódio) MH^+ (582) MNa^+ (604)]1.

Exemplo 12

(a) (RS)-3-Bromoacetiltetrahidrofuran-2-ona.

Cloreto de oxalilo (6,4 ml, 74 mmol) e DMF (1 gota) foram adicionados a ácido (RS)-2-oxotetrahidrofuran-3-ilcarboxílico (T.N.Rozanova and I.T. Srukov, Khim.-Farm. Zh., 2, 20, 1968) (6,10 g, 49 mmol) em diclorometano (50 ml) e a mistura foi agitada durante 1 hora, sendo então evaporada in vacuo, redissolvida em diclorometano e reevaporada para dar origem ao cloreto ácido, ν_{max} (CH_2Cl_2) $1779cm^{-1}$.

O cloreto ácido em éter (50 ml) foi adicionado gota a gota a uma solução arrefecida num banho de gelo de diazometano (100 mmol) em éter (200 ml), agitado durante 0,25 hora, sendo então evaporado para dar origem à diazocetona sob a forma de um óleo escuro, ν_{max} (CH_2Cl_2) 2114, 1770, 1742, 1644, $1363cm^{-1}$.

A diazocetona em diclorometano (50 ml) foi arrefecida num banho de gelo, adicionou-se ácido bromídrico a 48% (9,2 ml, 54 mmol), agitou-se durante 0,25 hora, lavou-se com água, concentrou-se por secagem e submeteu-se a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 10, 12,5 e 15% de acetato de etilo em hexano para proporcionar o composto do título (3,988 g, 37%), ν_{max} (CH_2Cl_2) 1770, 1740, 1724, 1659, 1376, 1270, $1169cm^{-1}$; δH (90MHz, $CDCl_3$) 2,1-3,1 (2H, m), 3,7-4,6 (5H, m); [espectro de massa: ião +ve (amónia) MNH_4^+ (224)]1.

(b) (2RS)-2-Hidroxi-2-[(3R,4R)-4-[(3RS)-2-oxo-tetrahydrofuran-3-ilcarbonilmetiltio] -3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]acetato de t-butilo.

O composto do título foi preparado pelo método descrito no Exemplo 1c mas usando 3-bromoacetiltetrahydrofuran-2-ona, (64%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3488, 3406, 1782, 1733, 1695, 1520, 1496, 1372cm^{-1} ; δH (250MHz, CDCl_3) 1,52 (9H, m), 2,2-2,5 (1H, m), 2,7-2,9 (1H, m), 3,5-4,5 (5H, m), 4,59 (2H, s), 4,95-5,6 (4H, m) 6,9-7,6 (6H, m); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) M^+H (507)].

(c) (2RS)-2-[(3R,4R)-4-[(3RS)-2-Oxotetrahydrofuran-3-ilcarbonilmetiltio] -3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]-2-tri-n-butylfosforanilideneacetato de t-butilo.

Preparado usando o método descrito no Exemplo 1(d) exceptuando o facto do produto em acetato de etilo ser primeiro lavado com solução diluída de carbonato de hidrogénio e sódio. O composto do título foi obtido sob a forma de uma espuma (72%), ν_{\max} (CH_2Cl_2) 3416, 1766, 1731, 1714, 1690, 1628, 1601, 1522, $1495, 1172\text{cm}^{-1}$; [espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) M^+Na^+ (715)].

(d) (6R,7R)-3-(3R ou 3S)-2-Oxotetrahydrofuran-3-il-1-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo.

Método A

(2RS)-2-[(3R,4R)-4-[(3RS)-2-oxotetrahydrofuran-3-ilcarbonilmetiltio] -3-fenoxiacetamidoazetidín-2-on-1-il]-2-tri-n-butylfosforanilideneacetato de t-butilo (7,457 g) e ácido benzoico (50 mg) em tolueno (150 ml) foram purificados com argão sendo

então aquecidos num banho de óleo a 120°C durante 24 horas. A solução foi concentrada e submetida a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 25,30,35 e 40% de acetato de etilo em hexano a fim de proporcionar o composto do título (0,390 g, 8%), ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3406, 1788, 1773, 1712, 1698, 1519, 1370, 1152cm⁻¹; δ H (250 MHz, CDCl₃) 1,54 (9H, s), 2,15-2,35 (1H, m), 2,65-2,8 (1H, m), 3,06 e 3,82 (2H, ABq, J 18,3Hz), 4,35-4,55 (3H, m), 4,57 (2H, s), 5,09 (1H, d, J 5Hz), 5,95 (1H, dd, J 5,9Hz), 6,9-7,4 (6H, m); [espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) MNa⁺ (497)]. Foram também obtidos inter alia nas últimas fracções: (6R,7R)-3-[(3R)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-7-fenoxiacetamidocef-2-em-4-carboxilato de t-butilo (0,663 g, 13%); ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3405, 1779, 1738, 1696cm⁻¹; δ H (250 MHz, CDCl₃) inter alia 4,83, 5,17 (juntamente 1H, 2bs), 6,19, 6,38 (juntamente 1H, 2bs); [espectro de massa: ião +ve (tioglicerol) MH⁺ (475)]; e (6R,7R)-3-[(3S ou 3R)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato (0,138 g, 3%); ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3404, 1786, 1773, 1716, 1697cm⁻¹; δ H (250 MHz, CDCl₃) inter alia 2,4-2,6 (2H, m), 3,26 e 3,59 (2H, ABq, J 18,1 4Hz), 3,83 (1H, dd, J 9,4, 11,9Hz), 4,2-4,6 (2H, m), 4,57 (2H, s), 5,06 (1H, d, J 4,9Hz), 5,92 (1H, dd, J 4,9, 9,4Hz); [espectro de massa: ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) MNa⁺ (497)].

Método B

Adicionou-se tricloreto de fósforo (85 µl, 1,06 mmol) a (6R,7R)-3-[(3R ou 3S)-2-oxotetrahydrofuran-3-yl]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de t-butilo (0,260 g, 0,53 mmol) em DMF (2 ml) a -25°C. A mistura foi agitada durante 10 minutos, adicionou-se gelo e acetato de etilo, lavou-se duas vezes com água e em seguida com solução salina, concentrou-se por secagem e submeteu-se a cromatografia luminosa fazendo-se a eluição com 35%

de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título (0,115 g, 46%), idêntico ao material descrito no Método A.

Exemplo 13

(6R,7R)-3-[(3R ou 3S)-2-oxotetrahydrofuran-3-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de t-butilo

(6R,7R)-3-[(3RS)-2-oxotetrahydrofuran-3-il]-7-fenoxiacetamidocef-2-em-4-carboxilato de t-butilo (0,663 g, 1,4 mmol) e 55% de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,430 g, 1,4 mmol) em diclorometano (10 ml) foram agitados durante 10 minutos, lavados com solução diluída de metabissulfato de sódio e carbonato de hidrogênio e sódio diluído, concentrados por secagem e submetidos a cromatografia luminosa sobre gel de sílica fazendo-se a eluição com 40,50,60% de acetato de etilo em hexano para dar origem ao composto do título (0,267 g, 39%), ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3383, 1801, 1771, 1752, 1716, 1698, 1519, 1495, 1370, 1152cm⁻¹; δ H (250 MHz, CDCl₃) 1,59 (9H, s), 2,1-2,3 (1H, m), 2,65-2,85 (1H, m), 3,77 (2H, bs), 4,25-4,6 (4H, m), 4,59 (2H, s), 6,1B (1H, dd, J 10,4, 4,8Hz), 6,9-7,4 (5H, m), 7,86 (1H, d, J 10,4Hz). Uma posterior eluição com acetato de etilo deu origem a (6R,7R)-3-[(3S ou 3R)-2-oxotetrahydrofuran-3-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato-1-óxido de t-butilo (0,150 g, 22%), ν_{\max} (CH₂Cl₂) 3380, 1800, 1774, 1719, 1698, 1519, 1495, 1370, 1154cm⁻¹; δ H (250 MHz, CDCl₃) 1,54 (9H, s), 2,45-2,65 (2H, m), 3,33 e 3,65 (2H, ABq, J 18,5Hz), 4,2-4,65 (5H, m), 6,17 (1H, dd, J 4,8, 10,4Hz), 6,9-7,4 (5H, m), 7,89 (1H, d, J 10,4Hz).

Exemplo 14

(a) (6R,7R)-7-amino-3-[3R ou 3S]-2-oxotetrahydrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo.

Preparado a partir de (6R,7R)-3-[3R ou 3S]-2-oxotetrahydrofuran-3-il]-7-fenoxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de t-butilo usando o método descrito no Exemplo 2(a), (44%), (Encontrados: M^+ , 340,1084. $C_{15}H_{20}N_2O_5S$ requiere M , 340,1093); ν_{max} (CH_2Cl_2) 1772, 1713, 1370, 1154 cm^{-1} ; δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 1,53 (9H, s), 1,63 (2H, bs, perm.), 2,1-2,4 (1H, m), 2,6-2,8 (1H, m), 3,05 e 3,80 (2H, ABq, J 18,2Hz), 4,25-4,55 (3H, m), 4,77 (1H, d, J 5Hz), 5,00 (1H, d, J 5Hz).

(b) (6R,7R)-7-[2-(Z)-metoxiimino-2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-acetamidol-3-[3R ou 3S]-2-oxotetrahydrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxilato de t-butilo.

Preparado pelo método descrito no Exemplo 7(b), (87%), ν_{max} ($CHCl_3$) 3397, 1771, 1733, 1690, 1525, 1248, 1046 cm^{-1} , δ_H (250 MHz, $CDCl_3$) 1,53 (9H, s), 2,1-2,35 (1H, m), 2,65-2,8 (1H, m), 3,05 e 3,82 (2H, ABq, J 19,4Hz), 4,07 (3H, s), 4,25-4,55 (3H, m), 5,11 (1H, d, J 4,9Hz), 5,97 (1H, dd, J 8,9, 4,9Hz), 6,69 (1H, d, J 9,1Hz), 6,74 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,30 (15H, s); [espectro de massa ião +ve (alcoól 3-nitrobenzílico-acetato de sódio) $[MNa^+$ (788)].

Exemplo 15

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

Preparado usando o método descrito no Exemplo 8, (74%),
 ν_{\max} (KBr) 1753, 1672, 1604, 1529, 1377, 1037 cm^{-1} ; δH (250 MHz, CD_3)₂SO) 2,1-2,5 (2H, m), 3,00 e 3,43, 3,18 e 3,36 (juntamente 2H, 2ABq, J 16,6, 17,1 Hz), 3,83 (3H, s), 4,1-4,4 (2H, m), 4,5-4,7 5,1-5,3 (juntamente 1H, m), 5,00, 5,03 (juntamente 1H, 2d, J 4,7 Hz), 5,51, 5,57 (juntamente 1H, 2dd, J 4,7, 8,2 Hz), 6,74, 6,77 (juntamente 1H, 2s), 9,50, 9,55 (juntamente 1H, 2d, J 8,2 Hz);
 Espectro de massa: não +ve (tioglicerol) MH^+ (490), MNa^+ (512)1.

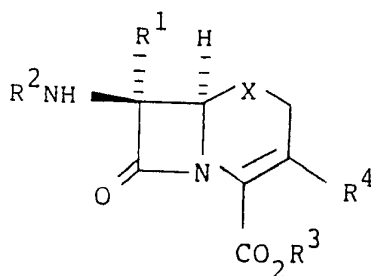
Dados Biológicos In Vitro

MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Exemplo No.	Organismo	
	E.coli (NCTC 10418)	S.aureus (Oxford)
3	<0,03	1,0
5	<0,03	0,25
8	32,0	4,0
10	0,12	8,0
15	0,25	4,0

REIVINDICAÇÕES:

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



(I)

em que

R¹ é hidrogénio, metoxi ou formamido;

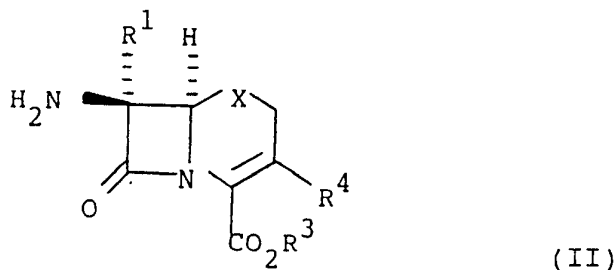
R² é um grupo acilo, em particular o de uma cefalosporina anti-bacterianamente activa;

CO₂R³ é um grupo carboxi ou um anão carboxilato, ou R³ é um grupo protector de carboxi rapidamente removível (tal como um grupo éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável);

R⁴ é um anel γ -lactona contendo facultativamente uma dupla ligação endocíclica, anel esse que é substituído facultativamente em qualquer átomo de carbono por alquilo, dialquilemino, alcoxi, hidroxí, halogénio ou arilo, o qual no caso de mais de um substituinte pode ser igual ou diferente, ou é di-substituído facultativamente em dois átomos de carbono adjacentes, os quais se encontram disponíveis para substituição, a fim de formar um sistema bicíclico condensado aromático; e X é S, SO, SO₂, O ou CH₂;

caracterizado por compreender:

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

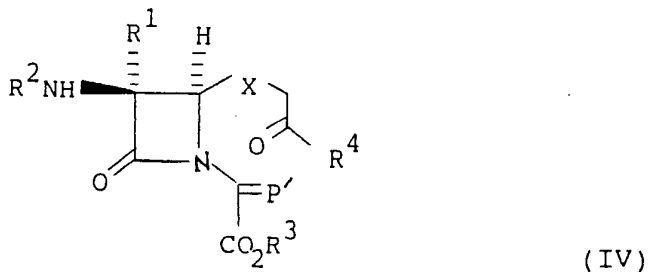


em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 e X são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I), e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos, e em que o grupo amino é substituído facultativamente com um grupo que permite que se dê a acilação; com um derivado por N-acilação de um ácido com a fórmula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



em que R^2 é tal como foi definido a respeito da fórmula (I) e em que quaisquer grupos reactivos podem ser protegidos; ou

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

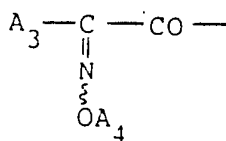


em que X, R¹, R², CO₂R³ e R⁴ são tal como foram aqui anteriormente definidos a respeito da fórmula (I) e P é um resíduo de fósforo; e em seguida se necessário ou desejado, a realização de um ou mais dos passos que se seguem:

- i) remoção de quaisquer grupos protectores;
- ii) conversão do grupo CO₂R³ num grupo CO₂R³ diferente;
- iii) conversão do grupo R² num grupo R² diferente;
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente;
- v) redução de uma dupla ligação endocíclica em R⁴;
- vi) conversão do produto num sal.

23. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ ser hidrogénio.

32. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por R² ser um grupo acilo com a fórmula (e):



(e)

em que A₃ é um grupo arilo ou heteroarilo tal como fenilo, fenilo substituído ou aminotiazolilo em que o grupo amino é protegido facultativamente e A₄ é hidrogénio, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₈

cicloalquilo, C_{1-6} alcóxicarbonil(C_{1-6})alquilo, C_{2-6} alquênilo, carboxi(C_{1-6})alquilo, C_{2-6} alquênilo, arilo ou aril(C_{1-6})alquilo.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por A_3 ser 2-aminotiazol-4-ilo ou 2-tritilaminotiazol-4-ilo e A_4 ser hidrogênio, metilo, trifenilmetilo, *t*-butoxicarbonilmetilo ou carboximetilo.

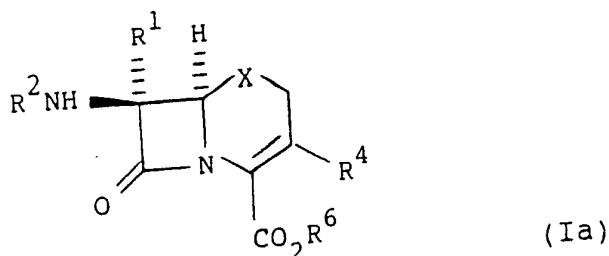
5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por CO_2R^3 ser carboxi ou um anel carboxilato, ou R^3 ser terc-butilo ou pivaloiloximetilo.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R^4 ser 2-oxotetra-hidrofuran-5-ilo, 2-oxotetra-hidrofuran-4-ilo ou 2-oxotetra-hidrofuran-3-ilo.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por X ser S ou SO.

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado por R^1 ser hidrogênio; R^2 ser 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxiiminoacetilo, 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxiiminoacetilo ou 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxiiminoacetilo; CO_2R^3 ser carboxi ou um anel carboxilato, ou R^3 ser pivaloiloximetilo; R^4 ser 2-oxotetra-hidrofuran-5-ilo, 2-oxotetra-hidrofuran-4-ilo ou 2-oxotetra-hidrofuran-3-ilo; e X ser enxofre.

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal farmacologicamente aceitável ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável:



em que R^1 , R^2 , R^4 e X são tal como foram definidos no que se refere à fórmula (I) na reivindicação 1 e CO_2R^6 é um grupo carboxi ou um anel carboxilato.

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

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetra-hidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico,

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetra-hidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico,

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(4RS)-2-oxotetra-hidrofuran-4-il]cef-3-em-carboxílico,

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-carboximetoxi-iminoacetamido]-3-[(5RS)-2-oxotetra-hidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxílico, ou

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(3RS)-2-oxotetra-hidrofuran-3-il]cef-3-em-4-carboxílico,

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável.

112. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3- [(5RS)-2-oxotetra-hidrofuran-5-il]cef-3-em-4-carboxilato de pivaloiloximetilo.

122. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto com a fórmula (Ia) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, tal como foi definido na reivindicação 9, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

132. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a referida composição compreender ainda um inibidor de β -lactamase.

142. Método para o tratamento de infecções bacterianas, em seres humanos e animais, caracterizado por se administrar um composto com a fórmula (Ia) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável, tal como foi definido na reivindicação 9, sendo a gama de dosagem de composto activo de 1,5 a 50 mg por quilograma de peso corporal por dia.

Lisboa, 29 de Março de 1990



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