

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.495

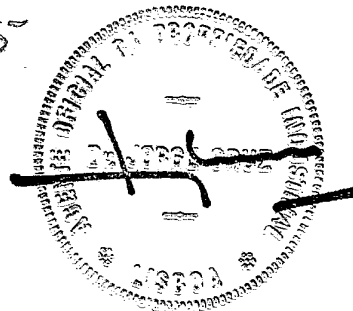
REQUERENTE: BEECHAM GROUP p.l.c., britânica, industrial,
em SB House, Great West Road, Brentford,
Middlesex TW8 9BD, Inglaterra

EPÍGRAFE: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS
-LACTAMICOS

INVENTORES: ROGER JOHN PONSFORD e ANDREW VALENTINE STANLEY
CHULSKI

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. 5 de Outubro de 1990 sob o No.
8922411.7 e 1 de Agosto de 1990 sob o No. 9016896.4 no
REINO UNIDO

95.495



BEECHAM GROUP p.l.c.

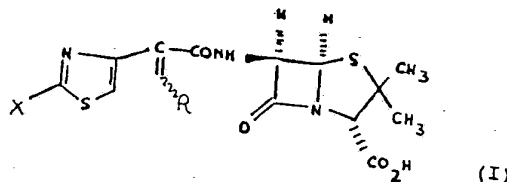
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS β -LACTAMICOS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

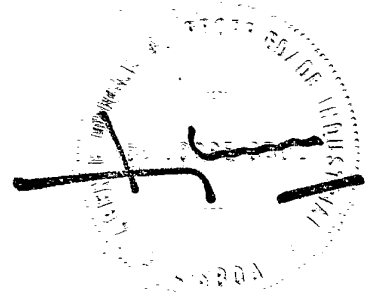
Resumo

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

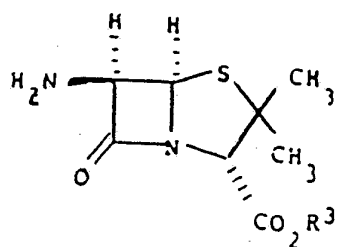


em que X representa hidrogénio ou um grupo NHR^1 , em que R^1 representa hidrogénio ou um grupo de protecção de amino e R é um grupo bicíclico espiro, condensado ou em ponte facultativamente substituído que, facultativamente, contém um ou mais heteroátomos escolhidos de entre oxigénio, azoto e enxofre.

Estes compostos são úteis no tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais.



O referido processo consiste no tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:



(II)

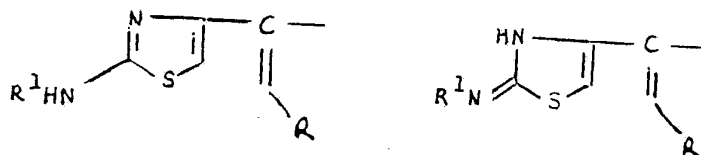
em que o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite que se realize a acilação e R³ representa hidrogénio ou um grupo de bloqueamento de carboxilo facilmente removível; com um agente de acilação derivado de um ácido adequado.

O grupo bicíclico pode conter desde 6 até 12, preferivelmente de 7 até 10, átomos de anel. Preferivelmente, cada anel do sistema bicíclico contém de 3 até 6 átomos de anel, um ou mais dos quais serão comuns ao outro anel do sistema.

Os substituintes para o grupo bicíclico incluem alquilo C₁₋₆ tal como metilo, alcoxilo tal como alcoxilo C₁₋₆, hidroxilo e halogéneo.

Um ou outro dos sistemas de anel bicíclico pode ser insaturado ou aromático.

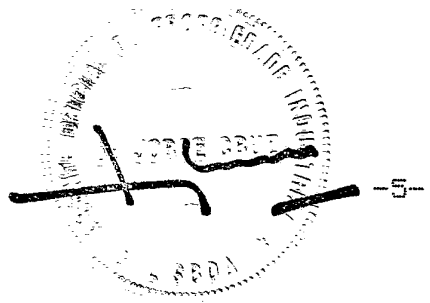
Os compostos do invento podem existir em duas ou mais formas tautoméricas, e.g., as que têm as estruturas parciais abaixo indicadas:



Deverá compreender-se que todas as formas tautoméricas dos compostos de fórmula de estrutura (I) estão incluídas dentro do âmbito e alcance do invento.

Os grupos R¹ de protecção de amino adequados são os bem conhecidos na técnica, que podem ser removidos sob condições convencionais sem rotura do resto da molécula.

Os exemplos de grupos R¹ de protecção de amino incluem alcanóilo C₁₋₆; benzoílo ou benzoílo facultativamente substituído no anel de fenil por um ou dois substituintes escolhidos entre alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, trifluorometilo, halogéneo ou nitro;



alcoxicarbonilo C₁₋₄; benziloxicarbonilo ou tritilo substituído como para o benzilo anterior; aliloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo ou cloroacetilo.

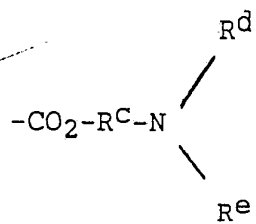
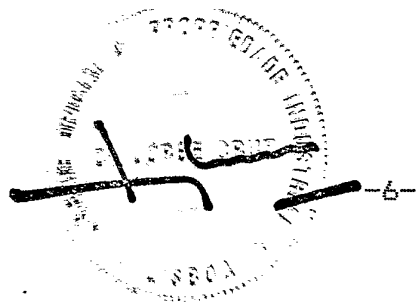
Os valores particularmente preferidos de R dentro do presente invento são os valores publicados mais abaixo nos Exemplos.

Preferivelmente, R não está ligado via um seu átomo de carbono cabeça de ponte.

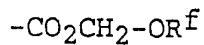
Como aqui utilizado, o termo "halogéneo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Os exemplos de grupos éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis incluem os que se desagregam rapidamente no corpo humano para deixar o ácido progenitor ou o seu sal. Os grupos éster deste tipo adequados incluem os das partes de fórmula (i), (ii), (iii) e (iv):

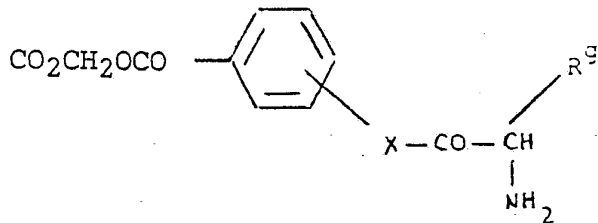




(ii)



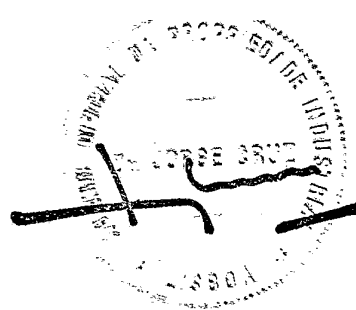
(iii)



(iv)

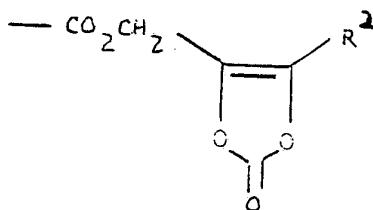
em que R^a é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , metilo ou fenilo, R^b é alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , fenilo, benzilo, cicloalquilo C_{3-7} , alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-7} , 1-aminoalquilo C_{1-6} , ou 1-(alquilo C_{1-6})aminoalquilo C_{1-6} ; ou R^a e R^b formam conjuntamente um grupo 1,2-fenileno facultativamente substituído por um ou dois grupos metoxilo; R^c representa alquileno C_{1-6} facultativamente substituído com um grupo metilo ou etilo e R^d e R^e representam independentemente alquilo C_{1-6} ; R^f representa alquilo C_{1-6} ; R^g representa hidrogénio ou fenilo facultativamente substituído por até três grupos escolhidos de entre halogéneo, alquilo C_{1-6} ou alcoxilo C_{1-6} ; e X é (preferivelmente o) oxigénio ou (preferivelmente o ou p) NH.

Os exemplos de grupos éster hidrolisável in vivo incluem, por exemplo, grupos aciloxialquilo tais como



acetoximetilo, pivaloiloioximetilo, α acetoxietilo, α pivaloiloioxietilo, 1-(cilo-hexilcarboniloxi)prop-1-ilo, e (1-aminoetil)carboniloioximetilo; grupos alcóxicarboniloalquilo, tais como etóxicarboniloioximetilo e α -etóxicarboniloioxietilo; dialquilaminoalquilo especialmente grupos di-alquil(inferior)aminoalquilo tais como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo ou dietilaminoetilo; grupos lactona tais como ftalidilo e dimetoxiftalidilo; e ésteres encadeados a um segundo antibiótico de β -lactama ou a um inibidor de β -lactamase.

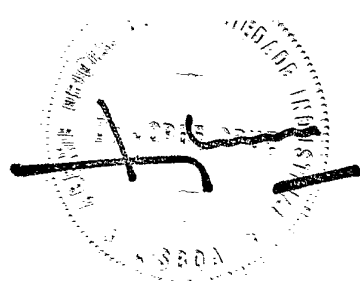
Um outro grupo éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável adequado é o de fórmula de estrutura:



em que R^2 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou fenilo.

Tem-se verificado que os ésteres hidrolisáveis in vivo dos compostos de fórmula de estrutura (I) são particularmente bem absorvidos via uma rota oral.

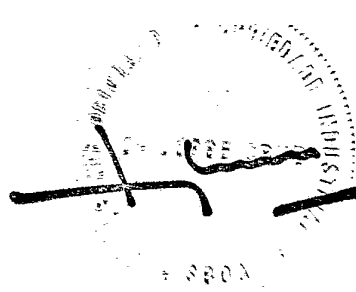
Os sais farmacêuticamente aceitáveis adequados do grupo carboxilo do composto de fórmula de estrutura (I) incluem sais de metal, e.g. de alumínio, sais de metal alcalino tais como de sódio ou de potássio, sais de metal alcalino-terroso tais como de cálcio ou de magnésio e sais de amónio ou de amónio substituído, por exemplo com alquilaminas inferiores tais como trietilamina, hidroxialquilaminas inferiores tais como 2-hidroxietilamina,



bis-(2-hidroxi-etil)-amina ou tris-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas tais como diciclo-hexilamina, ou com procaína, dibenzilamina, N,N-dibenziletilenodiamina, 1-efenamina, N-etil-piperidina, N-benzil- β fenetilamina, desidroabietilamina, N,N-desidroabietilamina, etilenodiamina, ou bases do tipo piridina, colidina ou quinolina, ou outras aminas que têm sido utilizadas para formar sais com penicilinas e cefalosporinas conhecidas.

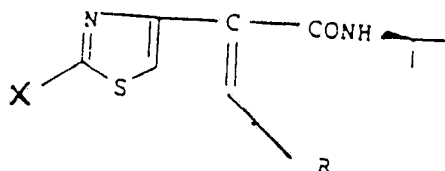
Alguns dos compostos deste invento podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes tais como metanol. Nestes casos podem ser formados solvatos. Este invento inclui dentro do seu alcance solvatos estequiométricos que incluem hidratos bem como compostos que contêm quantidades variáveis de água que podem ser produzidos por processos tais como a liofilização.

Uma vez que se tem a intenção de utilizar os compostos de fórmula de estrutura (I) e os seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo em composições farmacêuticas compreender-se-á rapidamente que cada um deles é produzido numa forma substancialmente pura, por exemplo pelo menos 60 % puro, mais adequadamente pelo menos 75 % puro e preferivelmente pelo menos 85 % puro, especialmente pelo menos 95 % puro (as % estão numa base ponderal, peso por peso). As preparações impuras dos compostos de fórmula de estrutura (I) e dos seus sais podem ser utilizadas para a preparação de formas mais puras utilizadas nas composições farmacêuticas; estas preparações menos puras dos compostos de fórmula de estrutura (I) e dos seus sais deverão conter pelo menos 1 %, mais adequadamente pelo menos 5 % e preferivelmente de 10 até 49 % de um composto de fórmula de estrutura (I) ou de um seu sal.

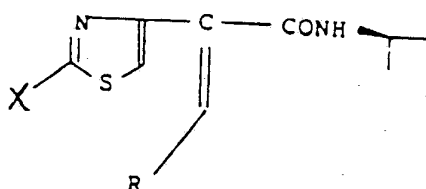


Os compostos do presente invento podem existir como isômeros sin quer anti, ou podem existir como misturas de isômeros sin e anti que contêm pelo menos 75 % daquele isômero, ou preferivelmente pelo menos 90 % daquele isômero.

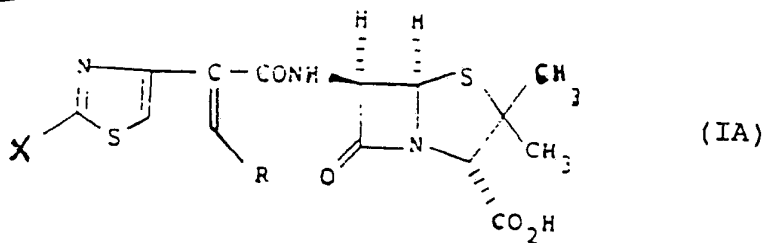
Neste contexto os termos sin e anti referem-se à configuração do grupo OR em relação ao grupo carboxamido, sendo a configuração sin (algumas vezes chamada configuração Z) indicada desta maneira:



e sendo a configuração anti (algumas vezes chamada configuração E) indicada desta maneira:

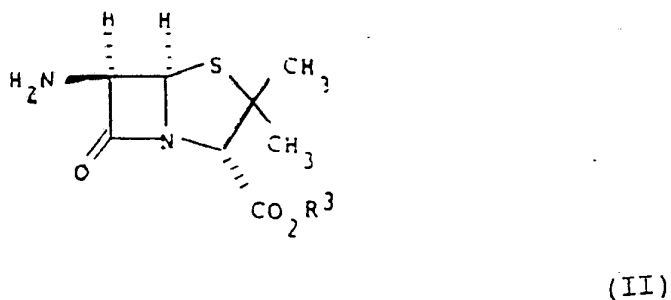


Os compostos preferidos do presente invento são os isômeros sin de fórmula de estrutura (IA):



em que R e X são definidos com anteriormente.

Os compostos de fórmula de estrutura (I) podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:

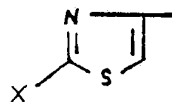


em que o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite que se realize a acilação e R³ representa hidrogénio ou um grupo de bloqueamento de carboxilo facilmente removível; com um agente de acilação derivado do ácido de fórmula de estrutura (III):





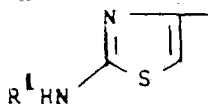
em que Y é um grupo de fórmula de estrutura:



ou um grupo a ele convertível, e R e X são definidos como anteriormente em relação à fórmula de estrutura (I).

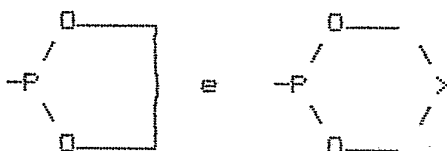
Qualquer das reacções seguintes em qualquer sequência apropriada pode em seguida ser levada a cabo:

- (i) remoção de qualquer grupo R^1 de protecção de amino;
- (ii) remoção de qualquer grupo R^3 de bloqueamento de carboxilo;
- (iii) formação de um sal farmacologicamente aceitável;
- (iv) conversão de um grupo carboxilo numa função éster tal como um éster hidrolisável in vivo.
- (v) conversão do grupo Y para um grupo de fórmula



Os grupos adequados para permitir que a acilação tenha lugar e que estão facultativamente presentes no grupo amino do

material de partida de fórmula de estrutura (II) incluem grupos N-sililo, N-estânio e de N-fósforo, por exemplo grupos trialquil-sililo tais como trimetilsililo, grupos trialquil-estanho tais como tri-n-butil-estanho, grupos de fórmula $-PR^aR^b$ em que R^a é um grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxilo, haloalco-xilo, ariloxilo, aralcoxilo ou dialquilamino, R^b é o mesmo que R^a ou é halogênio ou R^a e R^b formam conjuntamente um anel; sendo os grupos de fósforo adequados $-P(C_2H_5)_2$, $-P(C_2H_5)_2$,



Os derivados que bloqueiam carboxilo adequados para CO_2R^3 na fórmula de estrutura (III) incluem sais e ésteres derivados do ácido carboxílico. O derivado é de preferência um que possa ser rapidamente separado num passo mais tardio da reacção. Os sais adequados incluem sais de metal, tais como sais com sódio, potássio e lítio, sendo um sal preferido o de sódio.

Os grupos adequados que bloqueiam carboxilo que formam éster são os que podem ser removidos sob condições convencionais. Estes grupos para R^3 incluem grupos benzilo, p-metoxibenzilo, 2,4,6-trimetilbenzilo, 3,5-di-t-butil-4-hidroxibenzilo, benzoil-metilo, p-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, t-butilo, t-amilo, difenilmetilo (benzidri-lo), trifenilmetilo, adamantilo, 2-benziloxifenilo, 4-metiltiofe-nilo, tetra-hidrofurano-2-ilo, tetra-hidropiran-2-ilo, pentaclo-rofenilo, p-tolueno-sulfoniletilo, metoximetilo, um grupo que contém sililo, estânio ou fósforo, tal como anteriormente foi descrito, um radical oxima de fórmula $-N=CHR^4$ onde R^4 é arilo ou heterociclo, ou um radical éster hidrolisável in vivo tal como anteriormente descrito.



O grupo carboxilo pode ser regenerado a partir de qualquer dos ésteres acima referidos por métodos usuais apropriados ao grupo R^3 particular, por exemplo, hidrólise catalisada por ácido - e base -, ou por hidrólise catalisada enzimaticamente, ou por hidrogenação sob condições em que as outras partes da molécula não sejam afectadas.

É empregue no processo anterior um derivado de N-acilação reactivo do ácido de fórmula de estrutura (III). O grupo R^1 no ácido de fórmula de estrutura (III), quando presente, será escolhido de tal modo que o grupo NHR^1 não reaja quando o grupo carboxilo em (III) é convertido no derivado de N-acilação referido. Assim, em muitos - ainda que não em todos - dos derivados de N-acilação adequados do ácido (III) detalhado abaixo, R^1 não pode ser hidrogénio.

Um grupo R^1 de protecção de amino preferido no intermediário de fórmula de estrutura (III) é o cloroacetilo, grupo R^1 que pode adequadamente ser removido do produto de fórmula de estrutura (I) por tratamento com N-metil-ditiocarbamato de sódio.

Os derivados de N-acilação adequados do ácido (III) incluem haletos de ácido (III), preferivelmente clorato ou brometo de ácido. A acilação com um haleto de ácido pode ser efectuada na presença de um agente de ligação ácido, por exemplo uma amina terciária (tal como trietilamina ou dimetilanelina), uma base inorgânica (tal como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio), crivos moleculares (tais como do tipo 4 Angstroms) ou um oxirano, que liga o haleto de hidrogénio libertado na reacção de acilação. O oxirano é preferivelmente um óxido de 1,2-alquileno (C_{1-6}) - tal como óxido de etileno ou óxido de propileno. A reacção de acilação que utiliza um haleto de ácido pode ser levada a cabo a uma temperatura que se situa no intervalo $-50\text{ }^\circ\text{C}$



até +50 °C, preferivelmente -20 °C até +20 °C, num meio aquoso ou não aquoso tal como acetona aquosa, tetra-hidrofurano aquoso, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, ou suas misturas. Alternativamente, a reacção pode ser levada a cabo numa emulsão instável de água-solvente imiscível, especialmente uma cetona ou éster alifáticos, tal como metil-isobutilcetona ou acetato de butilo.

O haleto de ácido pode ser preparado por reacção do ácido (III) com um agente de halogenação (e.g. de cloração ou de bromação) tal como pentacloreto de fósforo, cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo.

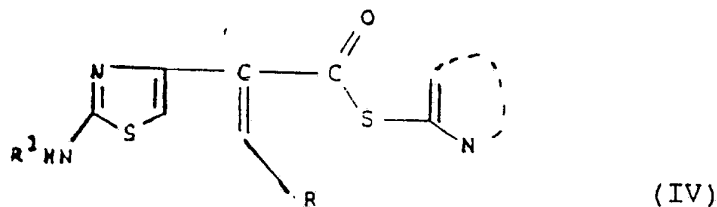
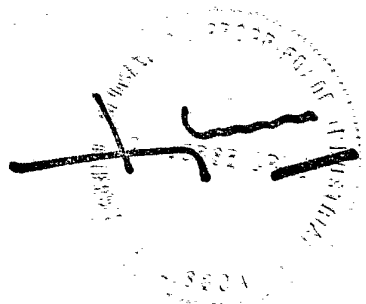
Alternativamente, o derivado de N-acilação do ácido (III) pode ser um anidrido assimétrico ou misto. Os anidridos mistos adequados são anidridos alcoxifórmicos ou anidridos com, por exemplo, monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido benzéico, ácidos de fósforo (ácidos fosfórico ou fosforoso) ou ácidos sulfónicos alifáticos ou aromáticos (tais como ácido metanossulfónico e ácido p-toluenossulfónico respectivamente). Quando se emprega um anidrido simétrico, a reacção de acilação pode ser levada a cabo na presença de uma base orgânica tal como 2,6-lutidina como catalisador.

Quando se emprega um anidrido misto o derivado de N-acilação é preparado, preferivelmente, na presença de uma base orgânica tal como trietilamina e/ou N,N-diisopropiletilamina num solvente adequado tal como DMF a uma temperatura entre -50 °C e a temperatura ambiente. Alternativamente, o derivado de N-acilação pode ser preparado a partir de um sal de metal alcalino do ácido de fórmula de estrutura (III), tal como o sal de sódio, num

solvente adequado tal como DMF a uma temperatura entre -50°C e a temperatura ambiente. O derivado de N-acilação do ácido de fórmula de estrutura (III) assim derivado pode em seguida ser feito reagir com um composto de fórmula de estrutura (II). A reacção de acilação pode convenientemente ser levada a cabo a uma temperatura que se situa no intervalo -50°C até $+50^{\circ}\text{C}$, num solvente adequado tal como água, acetonitrilo ou DMF. A reacção pode ser levada a cabo na presença de uma base adequada tal como trietilamina ou hidrogenocarbonato de sódio.

Um outro método de formação do derivado de N-acilação do ácido de fórmula de estrutura (III), em que X representa hidrogénio ou um NH_2 protegido, é tratar o ácido de fórmula de estrutura (III) com uma solução ou suspensão pré-formada por adição de um haleto de carbonilo, preferivelmente cloreto de oxalilo, ou um haleto de fosforilo tal como oxicloreto de fósforo, a um solvente hidrocarboneto halogenado, preferivelmente diclorometano, que contém uma amida terciária de acilo inferior, preferivelmente N,N-dimetilformamida. O derivado de N-acilação do ácido de fórmula de estrutura (III) assim derivado pode, em seguida, reagir com um composto de fórmula de estrutura (III). A reacção de acilação pode convenientemente ser levada a cabo a uma temperatura que se situa no intervalo -40°C até $+30^{\circ}\text{C}$, se desejado na presença de um agente de ligação de ácido tal como trietilamina. Pode, facultativamente, ser também adicionado um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina.

Doutros agentes de acilação adequados derivados do ácido de fórmula de estrutura (III) são os tioésteres de fórmula de estrutura (IV)

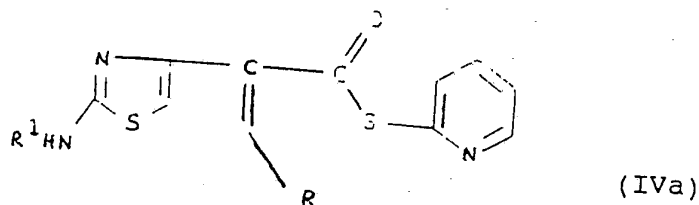


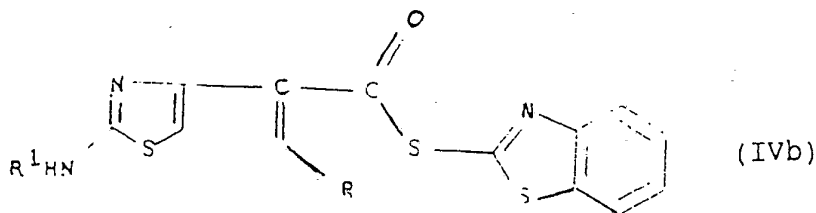
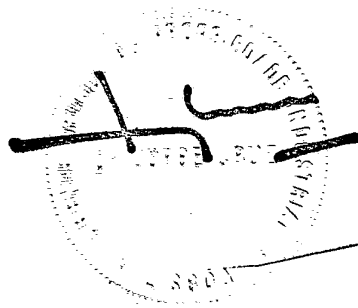
em que R e R¹ são definidos do mesmo modo que anteriormente e



representa um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, que pode conter, para além do átomo de azoto, um ou dois outros heteroátomos, escolhidos de entre oxigénio, azoto e enxofre e que pode ser substituído ou condensado a um anel de benzeno que pode ele próprio ser substituído.

São agentes de acilação particulares derivados do ácido de fórmula de estrutura (III) os tioésteres de fórmula de estrutura (IVa) ou (IVb)





em que R e R¹ são definidos do mesmo modo que anteriormente.

Os compostos de fórmulas de estrutura (IVa) e (IVb) podem ser preparados por tratamento do ácido de fórmula de estrutura (III) com 2,2'-dipiridildissulfureto ou 2,2'-dibenzotiazolil-dissulfureto respectivamente, na presença de trifenilfosfina, analogamente às vias descritas na EP-A-0 037 380. Convenientemente, nos compostos de fórmulas de estrutura (IVa) e (IVb), R¹ pode ser hidrogénio.

Outros derivados de N-acilação adequados do ácido (III) incluem a azida de ácido; os ésteres activados derivados de cianometanol; p-nitrofenol; 2,4-dinitrofenol; tiofenol; haloifenóis, incluindo pentaclorofenol; monometoxifenol; N-hidroxi-succinamida; N-hidroxibenzotriazole ou 8-hidroxiquinolina; ou incluem amidas tais como N-acil-sacarinas, N-aciltiazolidin-2-tiona ou N-acilftalimidas; ou um iminoéster de alquilideno preparado por reacção do ácido (III) com uma oxima.

Outros derivados de N-acilação reactivos do ácido (III) incluem os intermediários reactivos formados pela reacção *in situ* com um agente de condensação tal como uma carbodiimida, por exemplo, N,N'-dietil-, dipropil- ou diisopropilcarbodiimida, N,N'-di-ciclo-hexilcarbodiimida ou N-etil-N'[3-(dimetilamino)-propil]carbodiimida; um composto de carbonilo adequado, por

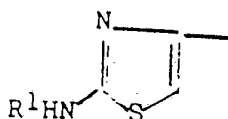
exemplo, N,N'-carbonildiimidazole ou N,N'-carbonilditriazole; um sal isoxazolinico, por exemplo, N-etil-5-fenilisoxazolinio-3-sulfonato ou perclorato de N-7-butil-5-metilisoxazolinio; ou um N-alcoxicarbonil 2-alcoxi-1,2-di-hidroquinolina, tal como N-etoxicarbonil 2-etoxi-1,2-di-hidroquinolina. Outros agentes de condensação incluem ácidos de Lewis (por exemplo $BBr_3 - C_6H_6$); ou um agente de condensação de ácido fosfórico tal como dietilfosforilcianeto. A reacção de condensação é preferivelmente levada a cabo num meio de reacção orgânico, por exemplo, cloreto de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, álcool, benzeno, dioxano ou tetra-hidrofurano.

Os compostos de fórmula de estrutura (III) podem ser preparados por vias análogas às reveladas nas U.S.-A-3 622 569, U.S.-A-4 416 880 e E.P.-A-0 161 617.

Em particular, os compostos de fórmula de estrutura (III) podem ser preparados por condensação de um aldeído de fórmula $RCHO$ com um éster, tal como éster de metilo, do ácido YCH_2COOH , em que R e Y são definidos do mesmo modo que anteriormente.

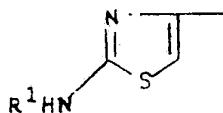
Qualquer das seguintes reacções em qualquer sequência apropriada pode em seguida ser levada a cabo:

- (i) conversão de Y para um grupo de fórmula:



- (ii) separação dos isómeros E e Z

- (iii) desaminação de um grupo de fórmula:



- (iv) remoção de um grupo de protecção R¹, quando presente,

e

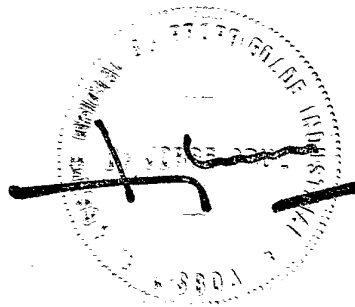
- (v) hidrólise de um éster do ácido de fórmula de estrutura (III).

A reacção de condensação é tipicamente levada a cabo a baixa temperatura, e.g., a cerca de -20 °C, na presença de uma base tal como piperidina or por refluxo com ácido acético-piperidina, catálise em benzeno ou tolueno e remoção azeotrópica da água.

A separação dos isómeros E e Z pode ser efectuada por cromatografia, por exemplo, por cromatografia sobre sílica gel num sistema solvente acetato de etilo-hexano.

Os processos para a desaminação de um grupo aminotiazole para dar um grupo tiazole são conhecidos e estão descritos em J. Chem. Soc., 1973, 541, (J. Cadogan e G. Molina).

Vantajosamente, a remoção de R¹, quando R¹ é um grupo de protecção tal como N-acilo, e a hidrólise do grupo éster podem ser levadas a cabo num passo único, por exemplo refluxando com excesso de base, tal como hidróxido de sódio, num solvente inerte tal como dioxano.



Y pode ser qualquer grupo adequado, mas é preferível que Y seja um grupo α -haloacetilo (ou um grupo acetilo que pode ser α -halogenado), a conversão do qual pode ser efectuada por condensação com tioureia facultativamente N-acilada. A reacção de condensação é tipicamente levada a cabo a temperaturas elevadas num solvente inerte tal como dimetilformamida.

Os aldeídos de fórmula RCHO estão comercialmente disponíveis ou podem ser obtidos por oxidação de álcoois comercialmente disponíveis, utilizando um agente de oxidação adequado tal como clorocromato ou dicromato de piridínio.

Alguns dos compostos de fórmula de estrutura (III) são novos, e estes novos compostos e os seus derivados também formam uma parte do presente invento.

O presente invento também prepara uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula de estrutura (I) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitáveis e um agente de suporte farmacêuticamente aceitável. As composições do invento incluem aquelas que se apresentam numa forma adaptada para utilização oral, tópica ou parentérica e podem ser utilizadas para o tratamento da infecção em mamíferos, incluindo humanos.

Os compostos antibióticos de acordo com o invento podem ser formulados para administração por qualquer via conveniente para utilização em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros antibióticos, e o invento inclui por conseguinte dentro do seu âmbito e alcance uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula de estrutura (I), anteriormente referido, conjuntamente com um excipiente ou agente de suporte farmacêutico.

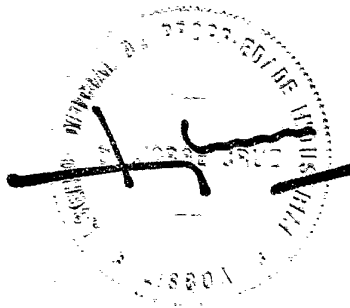


A composição pode ser formulada para administração por qualquer via, tal como oral, tópica ou parentérica. As composições podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, cremes ou preparações líquidas, tais como soluções ou suspensões orais ou parentéricas estéreis.

As formulações tópicas do presente invento podem ser apresentadas na forma de, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas para os olhos e gotas para os ouvidos ou olhos, pensos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais tais como conservantes, solventes para ajudar a penetração da droga e emolientes em pomadas e cremes.

As formulações podem também conter agentes de suporte convencionais compatíveis, tais como bases de pomada ou creme e etanol ou álcool oleílico para loções. Estes agentes de suporte podem estar presentes desde cerca de 1 % até cerca de 98 % da formulação. Mais usualmente eles constituirão até cerca de 80 % da formulação.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem estar na forma de apresentação de dose unitária, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes ligantes, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes para comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno-glicol ou sílica; desintegrantes, por exemplo amido de batata; ou agentes molhantes farmacologicamente aceitáveis tais como sulfato de laurilo e sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal.



As preparações líquidas orais podem estar na forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem ser apresentadas na forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Tais preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, metilcelulose, xarope de glicose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio ou gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitano, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amêndoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno-glicol, ou álcool etílico; conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou de propilo ou ácido sórbico; e, se desejado, agentes de aromatização ou de coloração convencionais.

Os supositórios contêm bases de supositório convencionais, e.g., manteiga de cacau ou outro glicerídeo.

Para administração parentérica, as formas de dosagem unitária fluidas são preparadas utilizando o composto e um veículo estéril, sendo preferida a água. O composto, dependendo do veículo e concentração usada, pode ser quer suspenso quer dissolvido no veículo.

Na preparação de soluções o composto pode ser dissolvido em água para injeção e esterilizado por filtração antes do enchimento num frasco ou ampola adequados e da selagem. Vantajosamente, podem ser dissolvidos no veículo agentes tais como um anestésico local, um conservante e agentes de tamponização. Para aumentar a estabilidade, a composição pode ser congelada depois do enchimento no frasco e a água removida sob vácuo. O pó



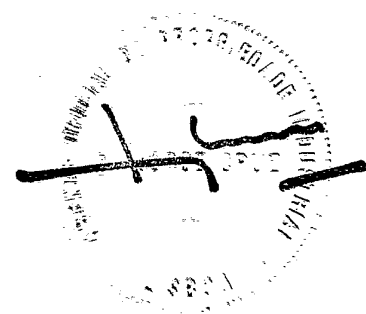
lioofilizado seco é em seguida selado no frasco e pode ser fornecido um frasco acompanhante de água para injeção, para reconstituir o líquido antes da utilização.

As suspensões parentéricas são preparadas substancialmente da mesma maneira, exceptuando que o composto é suspenso no veículo em vez de ser dissolvido, e a esterilização não pode ser conseguida por filtração. O composto pode ser esterilizado por exposição a óxido de etileno antes de ser suspenso no veículo estéril. Vantajosamente, é incluído na composição um agente tensioactivo ou molhante para facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter desde 0,1 % numa base ponderal, preferivelmente 10-60 % numa base ponderal, do material activo, dependendo do método de administração. Quando a composição compreende unidades de dosagem, cada unidade conterá preferivelmente 50-500 mg do ingrediente activo. A dosagem, quando empregue no tratamento de um humano adulto, situar-se-á preferivelmente numa gama desde 100 até 3000 mg por dia, por exemplo 1500 mg por dia, dependendo da via e frequência da administração. Uma tal dosagem corresponde a 1,5 até 50 mg/kg por dia. Adequadamente a dosagem é desde 5 até 20 mg/kg por dia.

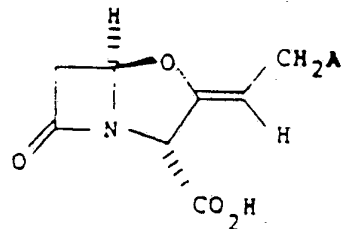
Dentro das gamas de dosagem anteriormente indicadas, não foram indicados efeitos toxicológicos aquando da administração de um composto de fórmula de estrutura (I).

Os compostos do presente invento são caracterizados pela estabilidade aumentada em relação a organismos que produzem β -lactamase, quando se comparam a penicilinas sintéticas em utilização comercial, tal como a amoxicilina.



Os compostos do invento de fórmula de estrutura (I) podem por conseguinte ser utilizados como agentes terapêuticos únicos em composições do invento, ou podem ser utilizados em combinação com outros antibióticos ou com um inibidor de β -lactamase.

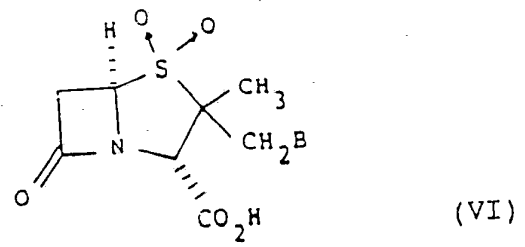
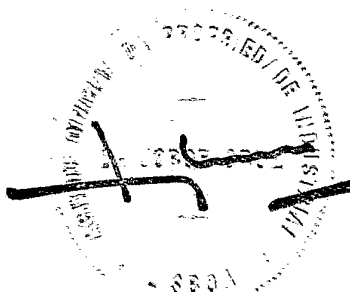
Vantajosamente, as composições também compreendem um composto de fórmula de estrutura (V) ou um seu sal ou éster farmacologicamente aceitáveis:



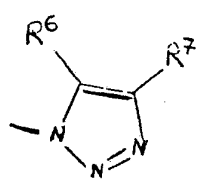
(V)

em que A representa hidroxilo; hidroxilo substituído; tiol; um grupo de fórmula SO_2R_5 em que R_5 é alquilo C_{1-6} ; tiol substituído; amino; mono- ou di-hidrocarbamilamino substituído; um grupo triazolilo facultativamente substituído; ou um grupo tetrazolilo facultativamente substituído como está descrito na EP 0 053 893.

Uma outra composição vantajosa compreende um composto antibiótico de acordo com o invento e um agente de suporte ou excipiente farmacologicamente aceitável, conjuntamente com um inibidor de β -lactamase de fórmula de estrutura (VI) ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis:

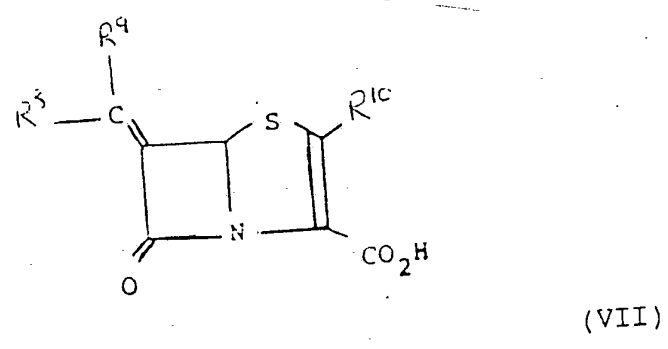


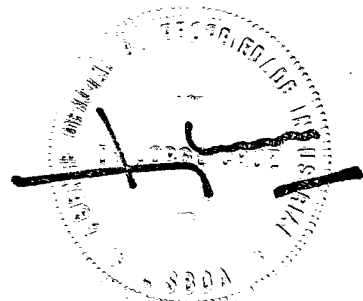
em que B representa hidrogénio, halogéneo ou um grupo de fórmula de estrutura:



na qual R^6 e R^7 são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogénio, alcoxi (C_{1-6}) carbonilo, ou carboxi ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Outros inibidores de β -lactamase adequados incluem 6-alkilideno penem com a seguinte fórmula de estrutura (VII):





ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis, em que R^8 e R^9 são iguais ou diferentes e cada um representa hidrogénio, ou um hidrocarboneto C_{1-10} ou grupo heterocíclico facultativamente substituído com um grupo funcional; e R^{10} representa hidrogénio ou um grupo de fórmula R^a ou $-SR^a$ onde R^a é um grupo heterocíclico ou hidrocarboneto C_{1-10} facultativamente substituído, como se encontra descrito na E.P.-A-0 041 768.

Outros inibidores de β -lactamase adequados incluem o ácido $\delta\beta$ -bromopenicilânico e os seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo e o ácido $\delta\beta$ -iodopenicilânico e os seus sais e ésteres hidrolisáveis in vivo.

As composições deste invento que compreendem um inibidor de β -lactamase são formuladas de maneira convencional.

O presente invento também inclui um método de tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais que compreende a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antibiótico deste invento.

Os compostos antibióticos do presente invento são activos contra uma larga gama de bactérias, sendo em particular úteis para o tratamento de infecções do tracto respiratório e do tracto urinário em humanos e mastites no gado vacum. Deverá ser acentuado que uma vantagem particular de certos compostos do invento é a sua estabilidade a enzimas de β -lactamase e eles são, por consequência, eficazes contra organismos que produzem β -lactamase.

Os compostos antibióticos do presente invento são activos contra organismos, não só Gram-negativos mas também



Gram-positivos, que incluem E. coli, em particular ESS e NCTC 10 418; H. Influenzae, em particular Q1 e NEMC 1; S. aureus tal como Oxford, Russell e MB 9; S. pyogenes tal como CN10; S. agalactiae tal como 2798; e S. pneumoniae tal como PU7 e 1761.

Os seguintes Exemplos ilustram a preparação dos compostos do presente invento.



Exemplo 1

6B-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio, isômeros

(a) 2-Norbornanometanol

2-Norbornanometanol (0,63 g) em diclorometano seco (5 ml) foi adicionado, gota a gota, a uma suspensão em agitação de clorocromato de piridínio (1,62 g) em diclorometano seco (10 ml), a 0 °C. Após 2 h à temperatura ambiente a reação aparentou estar completa por TLC. A mistura de reação foi recebida em éter e filtrada através de uma almofada de sílica gel. O filtrado foi evaporado para dar um óleo amarelo que foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano, para dar o desejado produto na forma de um óleo límpido (0,335 g).

Verificou-se que este era uma mistura exo-endo de isômeros na razão de 3:1.

ν_{max} (nítido) 1720 cm^{-1}

$\delta(\text{CDCl}_3, 60 \text{ MHz})$, inter alia, 9,76 e 9,90 (1H, 2s, ca. 1:3)

[K. Alder, G. Stein e E. Rolland, Annalen, 1936, 525, 247 (e refs. aqui referidas)]

(b) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenoato de metilo

2-Norbornanometanol (2,65 g), 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo (4,156 g), piperidina (1,9 ml) e ácido acético glacial



(1,1 ml) foram agitados em tolueno (40 ml), sob refluxo, com um separador de água, durante 25 h. Por TLC a reacção foi dada por próximo de completa; a mistura de reacção foi deixada arrefecer e evaporada até um volume baixo. O resíduo foi recebido em acetato de etilo e lavado por três vezes com água, uma vez com água salgada, foi seco, filtrado e evaporado até dar uma espuma. Esta foi sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano. O isómero Z foi eluído da coluna em primeiro lugar na forma de um semi-sólido (0,659 g), o qual foi triturado sob hexano a que se adicionou um pouco de éter. O sólido resultante foi separado por filtração para dar o isómero Z (0,393 g), na forma de uma mistura dos isómeros exo e endo, p.f. 166-168 °C (a partir de ace/hexano);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1709, 1658 e 1559 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,14 - 1,60 e 2,10 - 2,35 (10 H, 2m); 2,22 (3H, s); 2,65, 2,97 (1H, 2m, ca. 3:1); 3,85, 3,86 (3H, 2s, ca. 1:3); 6,63, 6,79 (1H, 2d, $J=10,1, 9,9$ Hz, ca. 3:1); 6,91, 6,93 (1H, 2s, ca. 1:3) e 9,43 (1H, s, permuta com D_2O).

[Encontrado: C-60,3; H-6,3; N-8,6; S- 9,9;

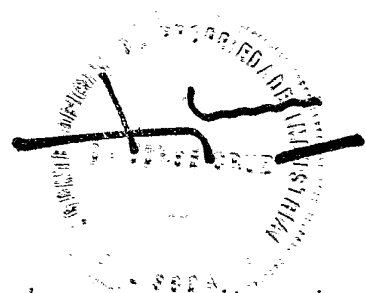
$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ requer: C-60,0; H-6,3; N-8,7; S-10,0 %].

Uma eluição posterior da coluna deu o isómero E na forma de uma espuma (0,74 g);

δ (CDCl_3 , 60 MHz), inter...alia, 6,92 (1H, s) e 7,03 (1H, d, $J=10$ Hz).

(c) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenóico de metilo (0,320 g) foi dissolvido em dioxano



(3 ml). NaOH 1 M (5 ml) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada a 95 °C durante 4 h, quando a reacção aparentou estar completa por TLC. A mistura de reacção foi arrefecida e evaporada até à secura. O residuo foi recebido em água e lavado por duas vezes com éter (cada fase orgânica foi lavada em contracorrente com um pouco de água). A fase aquosa combinada foi acidificada com HCl 5 M até pH 4. O produto sólido obtido após a acidificação foi filtrado e seco para dar o material desejado (0,210 g) na forma de uma mistura 3:1 de isómeros exo e endo:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1690 (patamar), 1629, 1559 e 1527 cm^{-1} ;
 δ [(CD₃)₂SO, 250 MHz], inter alia, 1,1 - 2,3 (10 H, m); 6,63, 6,47 (1H, 2d, J=10,3, 10,1 Hz, ca. 3:1); 6,39, 6,41 (1H, 2s, ca. 1:3); 7,11 (2H, s, permuta com D₂O) e 12,84 (1H, s largo, permuta com D₂O).

[Encontrado: M, 264,0937;

C₁₃H₁₆N₂O₂S requer: M, 264,0932].

(d) 6 β -[Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenóico (0,208 g) e mono-hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (0,127 g) foram agitados em trimetilformamida (2,5 ml) a 0 °C enquanto era adicionada N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (0,17 g). A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e agitada sob argon durante 2,75 h. Uma TLC mostrou que se tinha formado um éster activo. A mistura foi filtrada para uma solução em agitação de ácido 6-aminopenicilânico (0,196 g) e NaOH 1 N (0,91 ml) em H₂O (2,5 ml) (o sólido filtrado foi lavado com trimetilformamida recente). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h. Quando completa por TLC, a mistura de reacção foi filtrada, o filtrado foi evaporado até próximo da

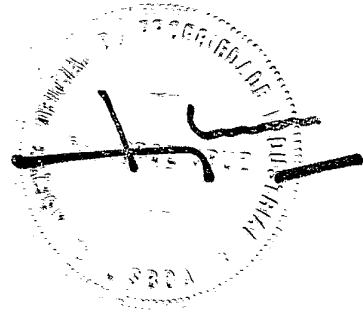


secura, recebido em água e o pH foi ajustado até 8 com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio (NaHCO_3).

Esta solução foi lavada duas vezes com acetato de etilo: éter 1:1 (lavando de cada vez em contracorrente com um pouco de água). As fases aquosas combinadas foram acidificadas até pH 2,5 com HCl 5 M (aq) e extractadas duas vezes para acetato de etilo que contém um pouco de tetra-hidrofurano. As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com água, uma vez com água salgada, foram secas, filtradas e evaporadas para se obter um sólido amarelo (0,336 g). O material foi recebido em tetra-hidrofurano e sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas de acetato de etilo : propan-2-ol : água. As fracções ricas no produto foram combinadas, evaporadas até um baixo volume, ajustadas até pH 6,5 com NaHCO_3 (aq) e liofilizadas para dar o sal de sódio de penicilina (0,141 g).

Por RMN, este material continha 1-hidroxibenzotriazole (HOBt) e por isso foi cromatografado sobre HP20SS, eluindo inicialmente com água para remover o HOBt e, em seguida, com uma percentagem de acetona para água, que aumenta desde 50 % até 80 %. As fracções ricas no produto foram combinadas e evaporadas até um baixo volume. O pH foi ajustado até 6,5 (NaHCO_3) e a solução foi liofilizada para dar o sal de sódio de penicilina puro (0,110 g) na forma de uma mistura de diastereómeros;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1763, 1660 (patamar), 1609 e 1525 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz) 0,80 - 2,40 (10 H, m); 1,56 (6H, m); 2,33, 2,72 (1H, 2m, ca. 3:1); 4,22 (1H, s); 5,60 (2H, m); 6,20, 6,38 (1H, 2m, ca. 1:3) e 6,43 (1H, s);
m/e 463 (MH-Na + H^+), 485 (MH $^+$).



Exemplo 2

6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(3-metilbiciclo[2.2.1]-hept-2-il)]propanamido]penicilinato de sódio, isômeros

(a) 3-Metil-2-norbornanometanal

3-Metil-2-norbornanometanol (4,386 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio como se descreveu no Exemplo 1(a) [a reacção prosseguiu durante 2,5 h]. O óleo assim obtido foi destilado (Kugelrohr) para dar o produto desejado na forma de um óleo límpido (3,66 g) que se verificou ser uma mistura exo:endo 1:1;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1720 e 1700 (patamar) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 60 MHz), inter alia, 9,79 e 9,93 (1h, 2d).
(O. Diels, K. Alder et al., *Annalen*, 1929, 470, 62).

(b) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(3-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)]propanoato de metilo

3-Metil-2-norbornanometanal (1,40 g) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo (2,14 g) como se descreveu no Exemplo 1(b) [a reacção prosseguiu durante 30 h]. A seguir a cromatografia flash sobre gel de sílica, o isômero Z foi eluído da coluna em primeiro lugar na forma de um óleo que solidificou em trituração com hexano e um pouco de éter. O sólido resultante foi separado por filtração para dar o isômero Z (0,308 g), na forma de uma mistura 2:1 dos isômeros exo e endo (RMN), p.f. 163-166 °C e 183-185 °C (a partir de acetato de etilo / hexano);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1718, 1654 e 1560 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 400 MHz), inter alia, 2,22, 2,23 (3H, 2s);
3,85 (3H, s); 6,57, 6,72 (1H, 2d, $J=10,7$ e $10,6$ Hz); 6,87,
6,89 (1H, 2s) e 9,15 (1H, largo s, permuta com D_2O).

(Encontrado: C-61,5; H-6,8; N-8,3; S-9,3;

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ requer: C-61,0; H-6,3; N-8,4; S-9,6 %).

Uma eluição posterior da coluna deu o isômero E
(0,36 g) na forma de um óleo;

δ (CDCl_3 , 60 MHz), inter alia, 6,95 (1H, s) e 7,10
(1H, d, $J=10$ Hz).

(c) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(3-metilbicyclo-
-[2.2.1]hept-2-il)]propanóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(3-metilbicyclo[2.2.1]-
hept-2-il)]propanoato de metilo (0,217 g) foi hidrolisado como se
descreveu no Exemplo 1(c) [a reacção prosseguiu durante ca. de
4 h]. O material sólido obtido após acidificação até pH 3,5 foi
separado por filtração, lavado com água e seco para dar o produto
desejado (0,147 g) na forma de uma mistura 2:1 de isômeros exo e
endo:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1690 (patamar), 1627, 1559 e 1528 cm^{-1} ;
 δ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 MHz], inter alia, 0,88, 0,93 (3H, 2d,
 $J=10,7$, $10,5$ Hz); 1,03 - 2,32 (10H, m); 6,27, 6,40 (1H,
2d, $J=10,7$, $10,5$ Hz); 6,36, 6,37 (1H, 2s) e 7,11 (2H,
largo s, permuta com D_2O).

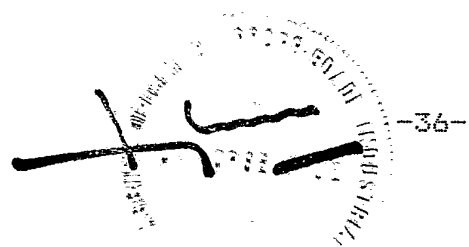
m/e 278 (MH^+).

- (d) 6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(3-metilbicciclo-[2.2.1]-hept-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio, isômeros

Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(3-metilbicciclo-[2.2.1]hept-2-il)]propenânico (0,140 g) foi acoplado a ácido aminopenicilânico (0,125 g), como se descreveu no Exemplo 1(d) [a reacção prosseguiu durante 5 h à temperatura ambiente e durante outras 15 h a 0 °C]. Quando a fase aquosa foi acidificada até pH 3 precipitou um sólido pálido que foi separado por filtração, lavado com água e seco para dar o produto impuro (0,155 g). Este foi recebido em tetra-hidrofurano e sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com misturas de acetato de etilo : propan-2-ol : água. As fracções apropriadas foram combinadas e concentradas, o seu pH foi ajustado até 7 utilizando NaHCO₃ aquoso e foram liofilizadas para dar a penicilina mencionada em título (0,076 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1767, 1660 (patamar), 1610 e 1525 cm⁻¹;
 δ (D₂O, 250 MHz) 0,70 - 1,05 (3H, m); 1,05 - 2,30 (10H, m); 1,49, 1,59 e 1,61 (6H, 3s); 4,19 (1H, s); 5,53 - 5,71 (2H, m); 6,18, 6,34 (1H, 2d, J=10,8 Hz, ca. 2:1) e 6,41 (1H, s);
m/e 499 (MH⁺) e 477 (M-Na + H⁺).

Uma eluição posterior da coluna deu um adicional de penicilina menos pura (0,048 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1707, 1646, 1563(largo) e 1497 (wk) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 400 MHz), inter alia [isômero principal (endo)], 0,7 (1H, ddd, $\underline{J}=2,5, 4,0, 11,9$ Hz); 1,35 (1H, largo d, $\underline{J}=8,3$ Hz); 1,48 (1H, largo dd, $\underline{J}=2,0, 8,2$ Hz); 2,1 (1H, ddd, $\underline{J}=3,7, 9,1, 11,8$ Hz); 2,9 (1H, largo s); 2,95 (1H, largo s); 3,25 (1H, tt, $\underline{J}=3,8, 9,8$ Hz); 3,87 (3H, s); 6,02 (1H, dd, $\underline{J}=2,8, 5,6$ Hz); 6,25 (1H, dd, $\underline{J}=3,0, 5,6$ Hz); 6,34 (1H, d, $\underline{J}=10,4$ Hz); 6,89 (1H, 2s) e 9,42 (2H, largo s); inter alia [(componente secundário (exo)) 6,13 (2H, m); 6,73 (1H, d, $\underline{J}=10,4$ Hz) e 6,94 (1H, s).

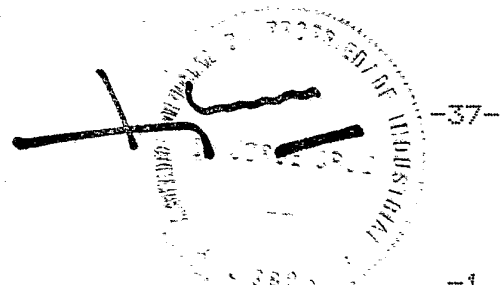
(Encontrado: C-60,7; H-6,1; N-8,7; S-10,7;
 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ requer: C-60,4; H-5,7; N-8,8; S-10,1 %).

Uma eluição posterior da coluna deu o isômero E (0,977 g) na forma de um óleo;

δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 6,58 e 6,98 (1H, 2d, $\underline{J}=10$ Hz, ca. 3:2) e 6,84 + 6,86 (1H, 2s, ca. 2:3).

(b) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]propenóico

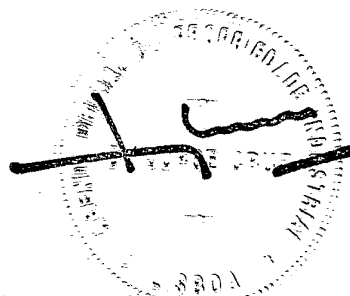
Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(ciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]propenoato de metilo (0,430 g), isômeros, ca. 1:1 exo : endo, foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 1(c) [a reacção prosseguiu durante 5 h]. O material sólido obtido após acidificação até pH 3,5 foi sujeito a rotação e separado por baixo num centrifugador, lavado duas vezes com água e seco para dar o produto desejado (0,248 g) na forma de uma mistura de isômeros endo:exo ca. 4:3;



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1685 (patamar), 1628, 1565 e 1528 cm^{-1} ;
 δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 0,68 - 0,78 (1H, m); 1,2 - 1,5 (3H, m); 1,9 - 3,17 (3H, m); 5,99 (1H, d, J=10,6 Hz); 5,95 - 6,05 e 6,24 - 6,32 (2H, 2m, endo); 6,35, 6,42 (1H, 2s, exo + endo) e 7,09 (2H, largo s, permuta com D_2O).
m/e 263 (MH^+).

(c) 6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]-hept-5-en-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio, isômeros

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]propenóico (0,245 g) foi acoplado a ácido 4-aminopenicilânico (0,232 g), como se descreveu no Exemplo 1(d). Quando a fase aquosa foi acidificada até pH 3,5 precipitou um sólido pálido. Este foi sujeito a rotação e separado por baixo num centrifugador, foi bem lavado com água (decantando de cada vez o sobrenadante) e seco para dar o produto impuro (0,300 g). Este material foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas de acetato de etilo : propan-2-ol : água. As fracções apropriadas foram combinadas, concentradas, o seu pH foi ajustado até 6,5 com NaHCO_3 (aq) e liofilizado. O sólido assim obtido (0,29 g) continha algum HOBt e por isso foi recromatografado sobre HP2086, eluindo com percentagens crescentes de acetona em água. As fracções ricas no produto foram combinadas, concentradas e liofilizadas para dar a penicilina mencionada em título (0,125 g) na forma de uma mistura 1:1 dos isômeros exo e endo (RMN);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1767, 1655 (patamar), 1609 e 1526 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz) 0,74 - 0,87, 2,63 - 2,74 (1H, 2m);
1,20 - 1,68 (4H, m); 1,50, 1,61 (6H, 2s); 1,50 - 2,13,
2,13 - 2,33 (1H, 2m); 2,81 - 3,01 (2H, m); 4,21, 4,22,
4,23, 4,23 (1H, 4s); 5,52 - 5,67 (2H, m); 5,82 - 6,35 (3H,
m); 6,42 e 6,45 (1H, 2s);
m/e 461 (M-Na + H^+).

Uma eluição posterior da coluna deu um adicional de penicilina menos pura (0,031 g).

Exemplo 4

6 β -[7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(bicyclo[4.4.0]dec-2-il)]propanamido]penicilinato de sódio, isômeros

(a) 1-Naftoato de metilo

Ácido 1-naftóico (25 g) e ácido 4-tolueno-sulfônico (2,5 g) foram aquecidos em refluxo em metanol (200 ml) durante 72 h. A parte de metanol foi removida por evaporação, em seguida o resíduo foi neutralizado com solução aquosa de NaHCO_3 meio saturada e extractado uma vez com éter : acetato de etilo 1:1 e uma vez com éter. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 (aq), água e água salgada, em seguida foram secos e evaporados até um óleo que foi destilado in vacuo para dar o éster (22,8 g), p.e. 105-120 $^{\circ}\text{C}/0,3$ mmHg;

δ (CDCl_3 , 90 MHz) 3,95 (3H, s); 7,30 - 8,20 (6H, m) e 8,87 (1H, m).

(b) Biciclo[4.4.0]decano-2-carboxilato de metilo

1-Naftoato de metilo (5 g) em ácido acético glacial (40 ml) foi hidrogenado à pressão e temperatura ambiente na presença de ródio a 5 % em carbono (1,25 g). Após um total de 96 h, com três trocas de catalizador, não foi visível nenhum material de partida por TLC. O catalizador foi filtrado e lavado com ácido acético, em seguida o filtrado combinado foi evaporado até próximo da secura e diluído com éter. A solução resultante foi lavada com NaHCO_3 (aq) (2x), água e água salgada, em seguida foi seca e evaporada até um óleo que foi sujeito a destilação Kugelrohr dando o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (3,87 g);

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,05 - 1,90 (15H, m); 2,10 (1H, m); 2,46 (1H, m) e 3,66 (3H, s).

(c) Biciclo[4.4.0]decano-2-carboxaldeído

Biciclo[4.4.0]decano-2-carboxilato de metilo (1,96 g) em tolueno anidro (15 ml) foi agitado sob argon a -90°C e tratado com hidreto de diisobutilalumínio 1,5 M em tolueno (6,7 ml). Após 1,5 h à mesma temperatura, a mistura de reação foi manipulada por adição de metanol (1 ml) e, em seguida, após ser deixada regressar à temperatura ambiente, por solução aquosa saturada de sulfato de sódio (20 ml). A mistura foi filtrada, o precipitado foi lavado com éter e água, em seguida a fase orgânica foi separada, lavada com água (2x) e água salgada e em seguida foi seca. A evaporação deu um óleo que foi cromatografado sobre sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano. As frações apropriadas foram combinadas e evaporadas até um óleo (1,14 g) que, por análise de RMN, era uma mistura do aldeído desejado mais éster de metilo que não reagiu. O componente aldeído mostrou:



δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 9,62 (largo s);

a mistura pôde ser utilizada directamente no passo seguinte.

(d) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo-
-[4.4.0]dec-2-il)]propanoato de metilo, isómeros

Biciclo[4.4.0]decano-2-carboxaldeido, da parte (c) (1,14 g, contaminado com o éster de metilo) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo (0,86 g), como se descreveu no Exemplo 1(b), durante um total de 94 h. A manipulação e a cromatografia como ali se descreveu produziu primeiramente o éster Z na forma de uma mistura exo-endo (0,213 g);

(Encontrado: \bar{M} , 362,1676;

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ requer: \bar{M} , 362,1664);

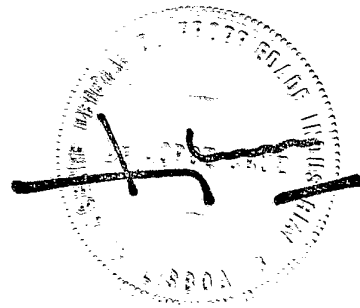
$\nu_{\text{máx-1}}$ (KBr) 1723, 1698 (patamar), 1669 (patamar), 1550 e 1435 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,10 - 1,90 (16 H, m); 2,23 (3H, s); 2,69, 2,94 (1H, 2m, ca. 4:3); 3,87 (3H, 2s); 6,51, 6,71 (1H, 2d, \underline{J} =10 Hz, ca. 3:4); 6,89 (1H, s) e 9,10 (1H, largo s, permuta com D_2O).

Uma eluição posterior da coluna deu o éster E na forma de uma mistura exo-endo (0,206 g) que mostrou

δ (CDCl_3 , 60 MHz), inter alia, 6,76, 6,82 (1H, s); 6,93 e 7,06 (1H, 2d, \underline{J} =10 Hz).

Nesta série nenhum isómero pôde ser cristalizado.



(e) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.4.0]dec-2-il)]propenico, isómeros

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.4.0]dec-2-il)]propenoato de metilo (0,205 g) foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 1(c) utilizando NaOH 1 M (2,65 ml). O sólido obtido após acidificação até pH 4 foi filtrado, lavado com água e seco para dar o acido mencionado em título (0,131 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1695 (patamar), 1624, 1559, 1527 e 1445 cm^{-1} ;

δ [(CD₃)₂SO, 250 MHz], 1,00 - 1,80 (16H, m); 2,40 - 2,65 (1H, m); 6,22, 6,40 (1H, 2d, $J_s=10$ Hz); 6,36 (1H, s) e 7,06 (2H, largo s, permuta com D₂O).

(Encontrado: \bar{M} , 306,1405;

C₁₆H₂₂N₂O₅ requer: \bar{M} , 306,14021.

(f) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.4.0]dec-2-il)]prosenamido]penicilinato de sódio, isómeros

Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.4.0]dec-2-il)]propenico (0,121 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,095 g), como se descreveu no Exemplo 1(d). O acoplamento foi deixado a processar-se durante 2,5 h. O sólido obtido na acidificação até pH 3,5 foi filtrado, lavado com água e seco para dar o produto impuro (0,163 g). Este foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com misturas de acetato de etilo : propan-2-ol : água. As fracções apropriadas foram combinadas, concentradas, ajustadas até pH 7 utilizando NaHCO₃ e secas por congelação para dar a penicilina mencionada em título (0,126 g);



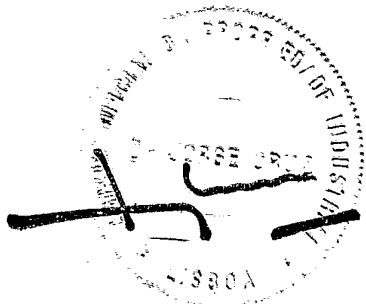
$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1768, 1655 (patamar), 1609 e 1522 cm^{-1} ;
 δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 1,00 - 2,00 (16H, m); 1,47, 1,52, 1,54 (6H, 3s); 2,30 - 2,70 (1H, m); 3,92 (1H, largo s); 5,35 - 5,55 (2H, m, 2ABq em permuta com D_2O); 5,95 - 6,25 (1H, 2d, $J_s=10$ Hz); 6,19 (1H, s); 7,05 (2H, largo s, permuta com D_2O); 8,45 e 8,87 (1H, 2d, permuta com D_2O);
m/e 527 (MH^+) e 505 (MH^+ de ácido livre).

Exemplo.....5

6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]nonan-7-il)]propanamida]penicilinato de sódio, isômeros

(a) Biciclo[4.3.0]nonan-7-ona

1-Indanona (4,09 g) foi dissolvida em ácido acético glacial (30 ml) e hidrogenado à pressão e temperatura ambiente na presença de ródio a 5 % em carbono (1 g). Foi adicionado mais catalizador (0,8 g) após 19 h; após um total de 42 h não foi visível nenhum material de partida por TLC. A manipulação como se descreveu no Exemplo 4(b) produziu um óleo (1,55 g) que, por análise de IV e RMN, era uma mistura da cetona desejada mais o álcool secundário correspondente. Este material em acetona (10 ml) foi agitado a 20 °C e tratado gota a gota com reagente de Jones (CrO_3 0,7 M em H_2SO_4 dil.) até resultar uma coloração laranja permanente. O oxidante em excesso foi destruído por adição de propan-2-ol, em seguida a mistura de reacção foi diluída com água e extractada duas vezes com pentano. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água e água salgada, secos, evaporados e finalmente destilados (Kugelrohr) para se produzir a cetona mencionada em título na forma de um óleo incolor (1,29 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3460 (w), 1730 e 1440 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,00 - 2,40 (14H, m);
m/e 138 (M^+).

(H. O. House et al., J. Org. Chem., 1963, 28, 31 e referências aí incluídas).

(b) (E,Z)-7-(metoximetileno)biciclo[4.3.0]nonano,
isômeros

Cloreto de (metoximetil)trifenilfosfônio (3,42 g) foi suspenso em tetra-hidrofurano (THF) anidro (10 ml) e agitado sob argon a 0 °C enquanto uma solução de t-butoxido de potássio (1,12 g) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota. Depois de 0,5 h, foi adicionada por via de uma seringa biciclo[4.3.0]nonan-7-ona (1,29 g) a uma solução vermelho-laranja e a mistura foi deixada regrassar à temperatura ambiente. Após 4 h, a solução, então amarela pálida, foi diluída com água e extractada com éter. A fase orgânica foi lavada com água (2x) e água salgada, foi seca, evaporada e sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica, sendo aplicada em solução de tolueno e eluindo com misturas acetato de etilo / hexano. As fracções ricas no produto (TLC) foram combinadas, evaporadas e destiladas duas vezes (Kugelrohr) para se produzir o enol-éster (1,28 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1740 (m), 1690 e 1445 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,80 - 2,70 (14H, m); 3,39, 3,42, 3,48 (3H, 3s) e 5,55 - 5,85 (1H, m);
m/e 166 (M^+ , 62 %) e 134 (M-MeOH^+ , 95 %);
(Encontrado: M, 166,1361;
 $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ requer: M, 166,1358).

Esta mistura de isômeros foi processada directamente.

(c) Biciclo[4.3.0]nonano-7-carboxaldeído, isómeros

(E,Z)-7-(Metoximetileno)biciclo[4.3.0]nonano (1,25 g) em tetra-hidrofurano (7 ml) e água (3 ml) foi agitado com tolueno / hidrato de ácido 4-sulfónico (1,90 g) à temperatura ambiente durante 2,25 h e, em seguida, foi guardado a -10 °C durante 16 h. Foi adicionada solução aquosa de NaHCO_3 (15 ml) e a mistura foi extractada com pentano. A fase orgânica foi separada, lavada com água (2x) e água salgada e foi seca e evaporada para dar o aldeído essencialmente puro (1,15 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2700, 1725 e 1425 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,80 - 3,00 (15H, m); 9,53, 9,66 e 9,75 (1H, 3d).

Comparações com dados da literatura (P. H. Lewis, S. Middleton, M. J. Rosser e L. E. Stock, Aust. J. Chem., 1980, 33, 1049) sugeriram que o isómero principal possui a junção de anel cis.

(d) (E,Z)-[2-(2-Acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo-[4.3.0]non-7-il)]propenoato de metilo, isómeros

Biciclo[4.4.0]nonano-7-carboxaldeído (1,15 g) e 4-clo-roacetoacetato de metilo (1,20 g) foram agitados a -10 °C sob argon com piperidina (2 gotas). Foi deixada aumentar a temperatura até 0 - 5 °C e, em seguida, foram adicionados mais piperidina e ácido acético (5 gotas de cada). Depois de um total de 5,5 h, a mistura de reacção foi diluída com éter, lavada com água (2x) e água salgada e foi seca e evaporada até dar um óleo (2,24 g). Sem purificação, este material foi dissolvido com N-acetiltioureia (0,94 g) na presença de crivos moleculares 4A. Após este tempo, a solução escura foi diluída com acetato de

etilo, lavada com água (4x) e água salgada e foi seca e evaporada até dar um óleo (2,06 g). Em seguida foi sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano, produzindo-se primeiramente o éster Z (0,63 g), que cristalizou vagarosamente de um pequeno volume de acetato de etilo - hexano, p.f. 110-111 °C (cristalizou duas vezes);

(Encontrado: C-62,3; H-7,0; N-8,0; S-9,1;
 $C_{18}H_{24}N_2O_3S$ requer: C-62,1; H-6,9; N-8,0; S-9,2 %).
 δ (CDCl₃, 250 MHz) 0,80 - 2,10 (14H, m); 2,19 (3H, s); 2,64, 3,10 (1H, 2m); 3,84, 3,86 (3H, 2s); 6,55, 6,58 (1H, 2m, ambos $J_s=10$ Hz); 6,91, 6,92 (1H, 2s) e 10,04 (1H, largo s, permuta com D₂O).

Este material era uma mistura de isômeros numa razão de 2:1.

Uma eluição posterior da coluna produziu os ésteres E (0,22 g) que mostraram:

δ (CDCl₃, 90 MHz), inter alia, 6,77 (1H, s) e 6,94 (1H, d, $J=10$ Hz).

(e) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]non-7-il)]propenoico, isômeros

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]non-7-il)]propenoato de metilo (0,300 g) foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 1(c) utilizando NaOH 1 M (4,3 ml). O sólido obtido após acidificação até pH 4 foi filtrado, lavado com água e seco para dar o acido mencionado em título na forma de uma mistura 2:1 de isômeros (0,220 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1680 (patamar), 1620, 1559 e 1528 cm^{-1} ;
 δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 0,75 - 2,05 (14H, m); 2,99
 (0,3H, m); 6,28, 6,32 (1H, 2d, ambos $J_s=10$ Hz); 6,37, 6,38
 (1H, 2s) e 7,06 (2H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 292 (M^+);

(Encontrado: $\underline{\text{M}}$, 292,1243;

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ requer: $\underline{\text{M}}$, 292,1245).

(f) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]-non-7-il)]propenoico]penicilinato de sódio, isômeros

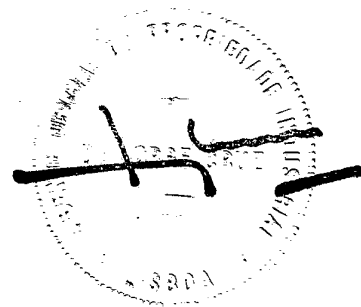
Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]non-7-il)]propenoico (0,200 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,162 g), como se descreveu no Exemplo 1(d). O acoplamento prossegiu durante 3 h; o material sólido obtido na acidificação até pH 4 foi filtrado, lavado com água e seco para dar o produto cru (0,266 g). A cromatografia como se descreveu no Exemplo 4(f) produziu a penicilina mencionada em título (0,159 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1767, 1655 (patamar), 1609, 1526 e 1505
 (patamar) cm^{-1} ;

δ [(CD_3)₂SO + D_2O , 250 MHz], 0,95 - 2,30 (14H, m);
 1,67, 1,76 (6H, 2s); 2,55, 3,00 (1H, 2m); 4,27, 4,28 (1H,
 2s); 5,65 - 5,75 (2H, m); 6,25 - 6,40 (1H, m); 6,52 e
 6,53 (1H, 2s);

m/e 513 (MH^+) e 491 (MH^+ , ácido livre).

O material foi ainda, por RMN, uma mistura 2:1 de isômeros.



Exemplo 6

6B-[Z-[Z-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo[2.2.1]-hept-2-il)]propanamido]penicilinato de sódio

(a) Endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxaldeído

Endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de meilo (1,04 g; W. L. Nelson, D. R. Allen e F. F. Vicenzi, J. Med. Chem., 1971, 14, 698; W. L. Nelson e D. R. Allen, J. Het. Chem., 1972, 9, 561) foi agitado em diclorometano anidro (10 ml) sob Argon a -90°C e tratado com hidreto de diisobutilalumínio 1,0 M em hexano (6,7 ml). Após 2 h à mesma temperatura, foi adicionado metanol (1 ml) à mistura de reacção, seguido por solução aquosa de sulfato de sódio (2 g em 20 ml). A mistura de reacção foi deixada regressar à temperatura ambiente, foi filtrada e lavada com éter e água. A fase orgânica foi separada, em seguida o aquoso foi saturado com cloreto de sódio e extractado com éter (2x) e diclorometano (3x). Os extractos orgânicos totais foram completamente secos sobre sulfato de magnésio anidro com agitação e, em seguida, foram evaporados para dar o aldeído (0,81 g) que continha apenas um traço de éster não reduzido;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 1715, 1470 (m) e 1450 (m) cm^{-1} ;
 $\delta(\text{CDCl}_3, 90 \text{ MHz})$ 1,40 - 2,00 (6H, m); 3,05 (1H, m);
4,55 - 4,90 (2H, m) e 9,71 (1H, d, $J=2 \text{ Hz}$);
m/e 127 (MH^+ , impacto de electrão) e 144 [MNH_4^+ ,
ionização química (amónia)].

(b) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo-
-[2,2,1]hept-2-il)]propenoato de metilo

Endo-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxaldeído, (0,81 g), e 4-cloroacetoacetato de metilo (0,90 g) foram dissolvidos em acetato de etilo (15 ml) e agitados a 0 °C na presença de crivos moleculares 4A. Foram adicionados ácido acético glacial (0,36 ml) e piperidina (0,6 ml) e a agitação continuou durante 1 h. Foi deixada regrassar a solução até à temperatura ambiente, diluída com acetato de etilo, lavada com água (3x) e água salgada e foi seca e evaporada até dar um óleo (1,25 g). Sem purificação, este material foi dissolvido com N-acetil-tiourea (0,59 g) em DMF (4 ml) e aquecida a 85-90 °C durante 2 h na presença de crivos moleculares 4A. A mistura de reacção foi arrefecida, diluída com acetato de etilo : éter 1:1 e lavada com água (8x), em seguida com água salgada, e foi seca e evaporada até dar um óleo (0,83 g). Uma cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano, produziu na evaporação das fracções apropriadas o éster mencionado em título (0,053 g);

δ (CDCl₃, 250 MHz) 1,50 - 2,20 (6H, m); 2,28 (3H, s); 3,09 (1H, 2m); 3,87 (3H, s); 4,41 (1H, aprox. d, J=4 Hz); 4,69 (1H, aprox. t); 6,77 (1H, d, J=10 Hz); 6,97 (1H, s) e 9,80 (1H, largo s).

Este produto aparentou ser muito largamente um único isómero, provavelmente o isómero endo, apenas com um traço do outro isómero (δ 6,71, d, J=10 Hz);

m/e 322 (M⁺).

(c) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-7-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il)]propenoato de metilo (0,052 g) foi hidrolisado, utilizando NaOH 1 M (0,80 ml) como se descreveu no Exemplo 1(c). A seguir à acidificação até pH 2,0, a fase aquosa foi saturada com cloreto de sódio e extractada com acetato de etilo : tetra-hidrofurano, 3:1, e em seguida, uma vez com tetra-hidrofurano. O extracto total foi rigorosamente seco sobre sulfato de magnésio até se obter o produto cru (0,051 g) que foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica, eluindo com misturas de acetato de etilo : propan-2-ol:água. A associação e a evaporação das fracções apropriadas produziu o ácido (0,023 g);

δ [(CD₃)₂SO, 250 MHz], 1,20 - 1,90 (6H, m); 2,89 (1H, m); 4,20, 4,55 (2H, 2m); 6,24 (1H, d, J=10 Hz); 6,46 (1H, s) e 6,95 (2H, largo s, permuta com D₂O);
m/e 267 (MH⁺).

Este material era ainda largamente de um único isómero.

(d) 6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2-il)]propenóico (0,020 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,018 g), como se descreveu no Exemplo 1(d). O acoplamento prosseguiu durante 2,25 h; após saturação da fase aquosa com cloreto de sódio e acidificação até pH 2 utilizando HCl 2 M, esta foi extractada com acetato de etilo : tetra-hidrofurano, 1:1 (2x). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água



salgada, em seguida foi adicionada água e o pH foi ajustado até 6,5 pela adição de NaHCO_3 aquoso, com agitação. A fase aquosa foi separada, foi adicionado um pouco mais de lavagem aquosa e a fase aquosa total foi concentrada e, em seguida, liofilizada até dar um pó (61 mg). A cromatografia deste material sobre HP2055, eluindo com misturas de acetona : água, produziu, depois de associação, concentração e liofilização das frações apropriadas, a penicilina mencionada em título (0,922 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1766, 1655, 1610 e 1527 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz) 1,20 - 2,05 (6H, m); 1,51, 1,61 (6H, 2m); 2,74 (1H, m); 4,23 (1H, s); 4,44, 4,73 (2H, m); 5,61 (2H, m); 6,13 (1H, 2d, ambos $J=11$ Hz) e 6,50 (1H, s);

Este produto tinha ainda dados de RMN consistentes com um, muito largamente, único isômero de anel, provavelmente endo;

m/e 487 (MH^+) e 465 (MH^+ de ácido livre).

Exemplo 7

6 β -[2-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exobiciclo[4.1.0]hept-7-il)]propenamido]penicilinato de sódio

(a) cis-Biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato de etilo, exo e endo

Este material foi preparado de acordo com o processo da literatura (Org. Reactions, vol. 18, cap. 3, Reactions, utilizando o primeiro método citado). A razão exo:endo foi de cerca de 4:1 (RMN).

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 0,70 - 0,90 (2H, m); 1,00 - 1,35 (5H, m); 1,55 - 1,95 (4H, 2m); 3,43 e 3,78 (2H, 2m, ca. 4:1, $J_s=6,6$ e 7,2 Hz).

(b) 7-(Hidroximetil)biciclo[4.1.0]heptano, exo e endo

cis-Biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxilato de etilo (3,24 g) foi reduzido de acordo com o processo da literatura (W. Kirmse e K. H. Pook, Chem. Ber., 1965, 98, 4022), dando o álcool mencionado em título (2,07 g).

(c) Biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxaldeído, exo e endo

7-(Hidroximetil)biciclo[4.1.0]heptano (2,07 g) em diclorometano anidro (4 ml) foi adicionado numa porção a uma suspensão agitada de clorocromato de piridínio (5,39 g) no mesmo solvente (25 ml). Depois de 1,5 h, quando não era visível nenhum álcool por TLC, foi efectuada uma manipulação conforme o Exemplo 1(a). A cromatografia através de uma pequena almofada de gel de sílica, eluindo com éter, seguida por evaporação, produziu o aldeído (1,40 g);

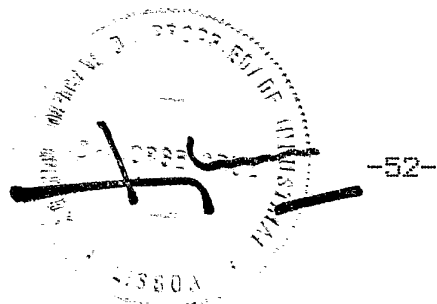
$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2720, 1695, 1445 e 1410 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 0,75 - 2,05 (11H, m); 9,01 (0,8H, d, $J_s=5,3$ Hz) e 9,66 (0,2H, m).

[Referência igual à da parte (b)].

(d) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-[4.1.0]hept-7-il)]propenoato de metilo

Biciclo[4.1.0]heptano-7-carboxaldeído (1,40 g) e 4-cloroacetato de metilo (1,74 g) em acetato de etilo



(25 ml) foram arrefecidos até 0 °C e agitados enquanto eram adicionados ácido acético glacial (0,66 ml) e piperidina (1,15 ml). Após 0,5 h à mesma temperatura, a solução foi diluída com um volume igual de acetato de etilo e lavada com água, HCl 1 M, NaHCO₃ aquoso saturado, água e água salgada. Depois de secagem e evaporação, resultou um óleo (3,56 g); foi adicionada N-acetiltioureia (1,30 g) e a mistura foi aquecida em DMF (6 ml) na presença de crivos moleculares 4A a 65-90 °C durante 1,5 h. A mistura de reação foi arrefecida, diluída com éter e lavada com água (6x) e em seguida com água salgada, e foi seca e evaporada até se obter um óleo cor de laranja (2,50 g). A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano, deu primeiramente o isômero Z (0,331 g), p.f. 140-141 °C (de acetato de etilo - hexano);

(Encontrado: C-59,6; H-6,3; N-8,6; S-9,9;
C₁₆H₂₀N₂O₃ requer: C-60,0; H-6,25; N-8,8; S-10,0 %).
nu_{máx} (KBr) 3072, 1709, 1658, 1603 (fraco) e
1559 cm⁻¹;

δ (CDCl₃, 250 MHz) 1,15 - 2,05 (10H, 3m); 2,12 (1H, dt, J=10,8 e 4,5 Hz); 2,19 (3H, s); 3,87 (3H, s); 6,23 (1H, d, J=10,8 Hz); 6,99 (1H, s) e 9,80 (1H, largo s).

Uma eluição posterior da coluna produziu o isômero E (espuma) (0,141 g);

δ (CDCl₃, 90 MHz), inter alia, 6,42 (1H, d, J=10 Hz) e 6,91 (1H, s).

(e) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-[4.1.0]hept-7-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]-hept-7-il)]propenoato de metilo (0,223 g) foi hidrolisado com



NaOH 1 M (4,0 ml) como se descreveu no Exemplo 1(c) com um tempo de reacção de 5 h. O sólido obtido após acidificação até pH 3,7 com HCl 5 M, foi filtrado, lavado com água e seco, dando o ácido mencionado em título (0,148 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1611, 1559 e 1527 cm^{-1} ;
 δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 1,00 - 2,00 (11H, 4m); 6,05 (1H, d, J=11 Hz); 6,43 (1H, s) e 6,96 (2H, largo s, permuta com D_2O).
m/e 264 (M^+);

(f) 6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]hept-7-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]hept-7-il)]propenóico (0,132 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,119 g), como se descreveu no Exemplo 1(d). O acoplamento prosseguiu durante 2 h. O isolamento por precipitação a pH 3,5 seguido por cromatografia do produto cru (0,153 g), como se descreveu no Exemplo 4(f), produziu a penicilina mencionada em título (0,072 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1767, 1660 (patamar), 1609 e 1522 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz], 1,10 - 1,95 (11H, m); 1,49, 1,59 (6H, 2s); 4,19 (1H, s); 5,60 (2H, AB qt); 5,75 (1H, d, J=10,7 Hz) e 6,35 (1H, s);
m/e 485 (MH^+) e 463 (MH^+ , ácido livre).

Eluindo mais tarde fracções da coluna obteve-se um adicional de penicilina (0,056 g) que foi menos pura, por RMN (isómero E considerável).



Exemplo 8

6 β -[7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilinato de sódio

(a) 6-(Hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexano, exo e endo

Este material foi preparado em dois passos a partir de ciclopenteno de acordo com o processo da literatura (W. Kirmse e K. H. Pook, Chem. Ber., 1965, 98, 4022) e destilado duas vezes (Kugelrohr) para dar o álcool;

δ (CDCl₃, 250 MHz) 0,85 - 2,0 (10H, m, 9H em permuta com D₂O); 3,42 e 3,66 (2H, 2d, $J=7,2$ e $7,6$ Hz, ca. 3,5:1).

(b) Biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído, exo e endo

6-(Hidroximetil)biciclo[3.1.0]hexano (1,32 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio (4,00 g) como se descreveu no Exemplo 7(c). Uma manipulação conforme o Exemplo 1(a), mas eluindo a coluna com éter, produziu o aldeído (0,95 g);

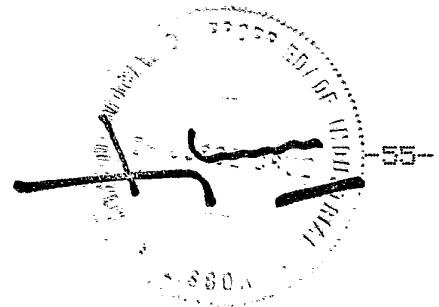
$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2860 (w), 2720 (w) e 1710 cm⁻¹;

δ (CDCl₃, 90 MHz) 0,80 - 2,40 (9H, m); 9,06 e 9,43 (1H, 2d, $J=5$ Hz e 7 Hz, ca. 3,5:1).

[Referências como na parte (a)].

(c) (E,Z)-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenato de metilo

Biciclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído (1,85 g) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo (1,85 g),



como se descreveu no Exemplo 1(b), sendo o tempo de reacção de 17 h. A cromatografia do produto cru (2,80 g) como ali se descreveu produziu, primeiramente, o isómero Z (0,229 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1714, 1649, 1610 (patamar) e 1559 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,22 (1H, m); 1,50 - 2,25 (8H, m);
2,19 (3H, s); 6,24 (1H, d, $J=11$ Hz); 6,97 (1H, s) e 9,67
(1H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 306 (M^+)

(Encontrado: M , 306,1033;

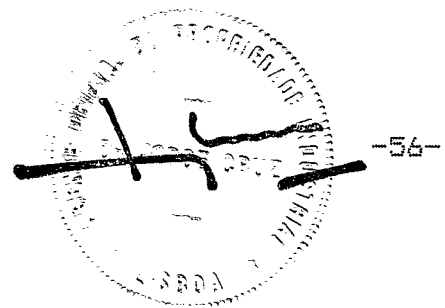
$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requer: M , 306,1038).

Uma eluição posterior da coluna deu o isómero E (0,466 g);

δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 6,44 (1H, d, $J=10$ Hz)
6,98 (1H, s).

(d) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-
[3.1.0]hex-6-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenato de metilo (0,190 g) foi hidrolisado com NaOH 1 M (3,1 ml) como se descreveu no Exemplo 1(c) (tempo de reacção de 4,5 h). O sólido obtido após acidificação até pH 4 foi filtrado, lavado com água gelada e seco para dar o acido mencionado em título (0,113 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1640 (patamar), 1602, 1570 (w), 1534 e 1448 cm^{-1} ;

δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 0,95 - 1,30 (2H, m); 1,35 - 1,85 (6H, m); 1,92 (1H, aprox. d, $J_s=11$ Hz); 6,04 (1H, d, $J=11$ Hz), 6,42 (1H, s) e 6,99 (2H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 250 (M^+)

(Encontrado: M , 250,0783;

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$ requer: M , 250,0776).

(e) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico]lorocenamídeo]penicilânico de sódio

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico (0,105 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,100 g), como se descreveu no Exemplo 1(d), sendo o tempo de acoplamento de 2,75 h. A mistura de reação foi filtrada, lavada com tetra-hidrofurano e água e o filtrado e as lavagens combinados foram evaporados até próximo da secura. O resíduo foi dissolvido em água que continha NaHCO_3 aquoso saturado (1 ml) e lavado com éter : acetato de etilo, 1:1 (2x), lavando em contracorrente de cada vez com um pouco de água. A fase aquosa total foi acidificada até pH 2 e extractada com acetato de etilo (2x) e, em seguida, os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (4x). Foi adicionada água e, em seguida, a fase aquosa foi basificada até pH 7 utilizando NaHCO_3 aquoso. Depois de se adicionar um pouco de acetona para se quebrar a emulsão, a fase aquosa foi separada e foi adicionada uma outra quantidade de lavagem aquosa. As fases aquosas combinadas foram concentradas até um baixo volume e, em seguida, foram liofilizadas para dar o produto cru (0,176 g). A cromatografia sobre HP2085, eluindo com

misturas acetona - água, seguida por concentração e liofilização das fracções apropriadas, produziu a penicilina (0,056 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1767, 1655 (patamar), 1610, 1525 e 1510 cm^{-1} ;

δ (D_2O , 250 MHz) 1,16 (2H, m); 1,35 - 1,90 (7H, m); 1,48, 1,59 (6H, 2s); 4,20 (1H, s); 5,59 (2H, ABqt); 5,77 (1H, d, $J=10,5$ Hz) e 6,36 (1H, s);

m/e 471 (MH^+) e 449 (MH^+ , ácido livre).

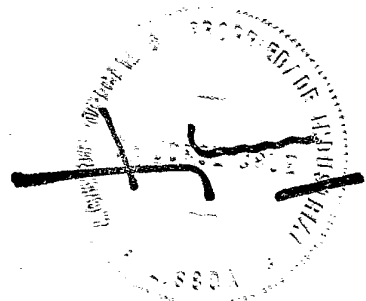
As fracções da coluna que eluem mais tarde deram penicilina (0,050 g) menos pura que incluía algum isómero E.

Exemplo 9

6 β -[7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio, isómeros

(a) 1-Metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-ol, exo e endo

Uma solução de 1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-carboxilato de metilo (5 g) em éter (30 ml) foi adicionada gota a gota a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (2,2 g) em éter à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h, depois do que uma TLC mostrou o consumo total do éster de partida. A mistura foi em seguida tratada gota a gota com água (2,2 ml), hidróxido de sódio a 15 % m/v (2,2 ml) e água (6,6 ml) e foi separado por filtração o sólido branco resultante. O sólido foi lavado com éter e os filtrados combinados foram evaporados sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo, que foi destilado sob vácuo (bomba de água)



para dar o álcool intermediário na forma de um óleo incolor (3 g). Verificou-se que este era uma mistura de isômeros exo e endo:

δ (CDCl_3) 0,5 - 0,65 e 0,77 - 0,91 (1H, m); 1,15 - 1,90 (5H, m); 1,95 - 2,20 (1H, m); 2,37 - 2,51 (1H, m); 3,05 - 3,29 (2H, m); 3,31 - 3,80 (4H, m) e 6,13 - 6,50 (2H, m).

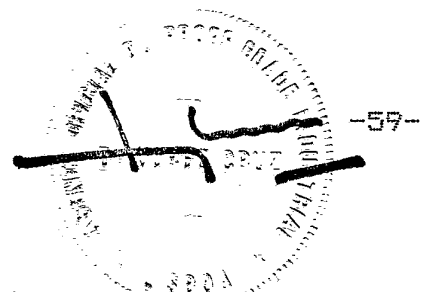
O álcool anterior (3 g) foi dissolvido em diclorometano seco (20 ml) que continha crivos moleculares 4A. A pouco e pouco foi adicionado clorocromato de piridínio (6,3 g) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 h. O sólido castanho foi removido por filtração e lavado com diclorometano. O filtrado e as lavagens combinadas foram evaporadas sob pressão reduzida para dar um óleo castanho que foi sujeito a cromatografia utilizando acetato de etilo a 5% - hexano como eluente para facilitar a separação dos isômeros exo e endo.

Isômero exo (0,35 g)

δ (CDCl_3) 1,20 - 1,75 (6H, m); 1,97 - 2,11 (1H, m); 2,50 - 2,75 (2H, m); 3,47 (3H, s); 6,23 - 6,5 (2H, m) e 9,90 (1H, d, $J=1,9$ Hz).

Isômero endo (0,92 g)

δ (CDCl_3) 1,22 - 1,85 (6H, m); 2,62 (1H, bs); 2,70 - 2,84 (1H, m); 3,39 (3H, s); 6,23 - 6,40 (2H, m) e 9,50 (1H, d, $J=3,3$ Hz).



- (b) (E,Z)-[2-(2-N,N-Dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il]-3-(endo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propanoato de metilo

Uma solução de difenilamina (0,9 g) em tetra-hidrofurano seco (20 ml) a -30 °C sob argon foi tratada com n-butil-lítio 1,6 M em hexano (3,16 ml). Depois de agitação a -30 °C durante 0,25 h a mistura foi arrefecida até -70 °C e foi-lhe adicionada uma solução de acetato de 2-(N,N-dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-ilo (1,2 g) em tetra-hidrofurano seco (10 ml). Após outras 0,25 h, a solução foi tratada com uma solução do aldeído endo (0,9 g) [Exemplo 9 (a)] em tetra-hidrofurano (5 ml). Depois de 0,25 h, foi adicionado cloreto de metanossulfunilo (1,2 ml) e a mistura de reacção foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Foram em seguida adicionados acetato de etilo e água e as fases orgânicas foram separadas. Depois de lavagem com água e água salgada saturada a fase orgânica foi seca (MgSO₄) e evaporada sob pressão reduzida para dar um óleo castanho que foi sujeito a cromatografia flash sobre gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente para remover a difenilamina. O óleo resultante foi dissolvido em diclorometano (40 ml) e tratado com DBU (0,7 ml). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 0,5 h, depois do que a TLC mostrou o completo consumo do material de partida. A mistura foi sujeita a cromatografia flash sobre gel de sílica utilizando acetato de etilo como eluente para dar o isómero Z (0,7 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1720 (patamar), 1715, 1630 (patamar) e 1620 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3) 1,15 - 1,30 (1H, m); 1,30 - 1,55 (2H, m); 1,60 - 1,85 (2H, m); 2,00 - 2,20 (1H, m); 2,47 (1H, bs); 3,08 e 3,11 (6H, 2s); 3,15 - 3,20 (1H, m); 3,27 (3H, 2s); 3,85 (3H, s); 6,19 - 6,40 (2H, m); 6,69 (1H, d, $J=9,2$ Hz); 6,70 (1H, s) e 8,19 (1H, bs).

Uma eluição posterior forneceu o isômero E (0,5 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1710 (patamar), 1635 (patamar) e 1620 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3) 1,10 - 1,15 (1H, m); 1,30 - 1,70 (4H, m); 1,80 - 2,00 (1H, m); 2,47 (1H, bs); 2,90 - 3,10 (1H, m); 3,08 e 3,10 (6H, 2s); 3,22 (3H, s); 3,72 (3H, s); 6,20 - 6,40 (2H, m); 6,79 (1H, d, $J=10,9$ Hz); 6,81 (1H, s) e 8,28 (1H, bs).

(c) Z-[2-(2-Formamidotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)propenoato de metilo

O isômero Z da amidina [Exemplo 9 (b)] (0,65 g) foi dissolvido em anidrido acético-fórmico (20 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e, em seguida, foi adicionado um outro alíquota de anidrido acético-fórmico (10 ml). Depois de agitação durante outras 2 h, a mistura de reacção foi evaporada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi redissolvido em acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, água, água salgada saturada e foi seca (MgSO_4). Após remoção do solvente, o óleo amarelo resultante foi sujeito a cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando acetato de etilo a 50 % - hexano como eluente para dar o composto mencionado em título (0,47 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 1780, 1720 (patamar) e 1710 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3) 1,10 - 1,30 (1H, m); 1,30 - 1,60 (2H, m);
 1,60 - 1,80 (2H, m); 2,05 - 2,15 (1H, ms); 2,40 - 2,60
 (1H, m); 3,25 - 3,45 (1H, s); 3,30 (3H, s); 3,86 (3H, s);
 6,15 - 6,40 (2H, m); 6,58 (1H, d, $J=9,9$ Hz); 6,55 (1H, s);
 8,52 (1H, s) e 11,52 (1H, bs).

(d) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-3-eno-2-il)]propenóico

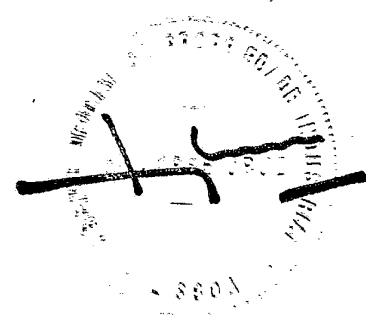
Uma solução do éster [Exemplo 9 (c)] (0,48 g), em dioxano seco (7 ml), foi tratada com uma solução de hidróxido de sódio (0,28 g) em água (7 ml). A solução resultante foi aquecida sob refluxo durante 1,5 h depois do que uma TLC mostrou o consumo total do éster de partida. A mistura foi neutralizada (HCl 5 N) e o dioxano foi removido sob pressão reduzida. A fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (2x). O acetato de etilo foi adicionado e o pH ajustado até 3 (HCl 5 N). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo (2x). As fases de acetato de etilo combinadas foram secas (MgSO_4) e o seu volume foi reduzido até 10 ml. Foi, em seguida, adicionado hexano e o precipitado branco resultante foi filtrado e seco in vacuo para dar o ácido mencionado em título (0,26 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1700 e 1624 cm^{-1} ;
 δ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] 0,93 - 1,10 (1H, m); 1,20 - 1,45 (2H, m);
 1,55 - 1,80 (2H, m); 1,90 - 2,10 (1H, m); 2,35 - 2,55
 (1H, m); 3,00 - 3,15 (1H, m); 3,16 (3H, s); 6,16 (1H, d,
 $J=8,7$ Hz); 6,28 (1H, d, $J=10,5$ Hz); 6,33 (1H, dd, $J=8,7$
 Hz); 6,28 (1H, d, $J=10,5$ Hz); 6,33 (1H, dd, $J=8,7$ Hz);
 6,35 (1H, s); 7,04 (2H, s) e 12,79 (1H, bs).



(e) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio

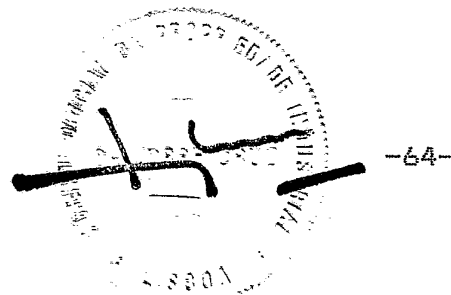
Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenico (0,1 g), 1-hidroxibenzotriazole mono-hidrato (0,056 g) e N,N-dimetilaminopiridina (quantidade catalitica) foram agitados em DMF seca (3 ml) enquanto era adicionada N,N-diciclo-hexilcarbodiimida (0,071 g). A mistura de reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada sob argon durante 4 h. A TLC mostrou ter-se formado o éster activo. A mistura foi filtrada para uma solução agitada de ácido 6-aminopenicilânico (0,073 g) e hidróxido de sódio 1 N (0,36 ml) em água (2 ml). A mistura de reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h, quando completada a reacção por TLC, foi adicionada água (5 ml) e o pH da mistura foi ajustado até 7,5. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi lavado com acetato de etilo. A fase aquosa foi acidificada até pH 2 (HCl 1 N) e extractada por duas vezes com acetato de etilo. Os extractos orgânicos combinados foram lavados duas vezes com água e, em seguida, depois de uma outra quantidade de água ter sido adicionada, o pH foi ajustado até 7,5 (NaOH 1 N). A fase aquosa foi separada e a fase orgânica lavada duas vezes com água. As fases aquosas combinadas foram evaporadas até ca. de 5 ml e sujeitas a cromatografia em coluna sobre HP20SS, eluindo com misturas de tetra-hidrofurano aquoso. As fracções apropriadas foram combinadas, concentradas e secas por congelação para dar a penicilina mencionada em título (0,064 g) na forma de uma mistura 1:1 de diastereómeros;



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1768, 1658, 1609, 1525 e 1526 cm^{-1} ;
 δ (D_2O) 1,05 - 1,20 (1H, m); 1,30 - 2,20 (12H, m);
2,53 (1H, bs), 2,93 - 3,18 (1H, m); 3,29 e 3,31 (3H, 2s);
4,23 (1H, s); 5,45 - 5,70 (2H, m); 6,00 e 6,04 (1H, d,
 $J=11,4$ Hz); 6,10 - 6,25 (1H, m) e 6,35 - 6,55 (2H, m).

(f) (E,Z)-[2-(2-N,N-Dimetilaminometilenoaminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo

1-Metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-al, exo, [Exemplo 9 (a)] (0,324 g), foi condensado com [2-(N,N-dimetilaminometileno-amino)tiazol-4-il]acetato de metilo (0,43 g) como se descreveu no Exemplo 9 (b). A manipulação e a cromatografia levadas a cabo como ali se descreveu forneceram os compostos mencionados em titulo, isômero Z (0,26 g):



(Encontrado: M_r 375,1616;

$C_{19}H_{25}N_3O_3S$ requer: M_r 375,1617).

$\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1720, 1630 (patamar) e 1620 cm^{-1} ;

δ ($CDCl_3$) 1,20 - 1,50 (3H, m); 1,55 - 1,70 (1H, m);
1,75 - 1,95 (1H, m); 1,95 - 2,20 (1H, m); 2,40 - 2,55 (1H,
m); 2,85 - 3,05 (1H, m); 3,10 e 3,13 (6H, 2s); 3,29 (3H,
s); 3,82 (3H, s); 6,24 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,44 (1H, d,
 $J=8,8$ Hz); 6,72 (1H, s); 7,10 (1H, d, $J=10,3$ Hz) e 8,21
(1H, bs);

e isômero E (0,09 g):

$\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1720 e 1620 cm^{-1} ;

δ ($CDCl_3$) 1,20 - 1,55 (3H, m); 1,60 - 1,80 (2H, m);
1,85 - 2,10 (1H, m); 2,40 - 2,55 (1H, m); 2,75 - 2,90 (1H,
m); 3,06 e 3,09 (6H, 2s); 3,20 (3H, s); 3,76 (3H, s);
6,20 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,38 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,79 (1H,
s); 7,20 (1H, d, $J=10,5$ Hz) e 8,24 (1H, s).

(g) Z-[2-(2-Formamidotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxibici-
ciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo

Z-[2-(2-N,N-Dimetilaminometilenoaminotiazol-4-il)-3-
-(exo-1-metoxibiciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo
(0,24 g) foi tratado com anidrido acético-fórmico (20 ml) como se
descreveu no Exemplo 9 (c), para dar o éster requerido (0,16 g).

(Encontrado: M_r 306,1039;

$C_{15}H_{18}N_2O_3S$ requer: M_r 306,1038).

$\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1780 e 1710 cm^{-1} ;

δ ($CDCl_3$) 1,20 - 1,55 (3H, m); 1,55 - 1,75 (1H, m);
1,85 - 2,05 (1H, m); 2,52 (1H, bs); 2,95 - 3,15 (1H, m);
3,32 (3H, s); 3,83 (3H, s); 6,27 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,43
(1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,95 (1H, d, $J=10,1$ Hz); 6,98 (1H, s);
8,58 (1H, s) e 11,23 (1H, bs).



(h) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenóico

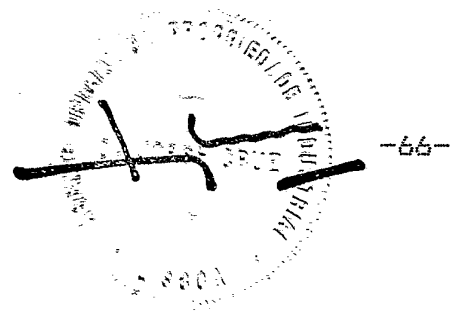
Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo (0,16 g) foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 9(d) para dar o ácido mencionado em título (0,08 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 3319, 3135, 3046, 1669, 1617 e 1559 cm^{-1} ;
 δ [(CD₃)₂SO] 1,00 - 1,48 (3H, m); 1,48 - 2,00 (3H, m); 2,46 (1H, bs); 2,73 - 2,95 (H, m); 3,18 (3H, s); 6,25 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,40 (1H, s); 6,48 (1H, d, $J=8,8$ Hz); 6,65 (1H, d, $J=10,4$ Hz); 7,08 (1H, s) e 12,85 (1H, bs).

(i) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio, isômeros

O ácido livre do Exemplo 9 (h) (0,061 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,047 g) utilizando o método descrito no Exemplo 9 (e) para dar a penicilina (0,048 g) na forma de um sólido seco por congelação. O espectro de RMN indicou que o sólido era uma mistura 1:1 de diastereómeros.

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1769, 1654 e 1609 cm^{-1} ;
 δ (D₂O) 1,10 - 2,00 (13H, m); 2,52 (1H, bs); 2,65 - 2,90 (1H, m); 3,31 e 3,32 (3H, 2s); 4,20 (1H, s); 5,43 - 5,65 (2H, m) e 6,27 - 6,60 (3H, m).



Exemplo 10

6B-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo[3.3.0]oct-2-il)]propenamido]penicilanato de sódio

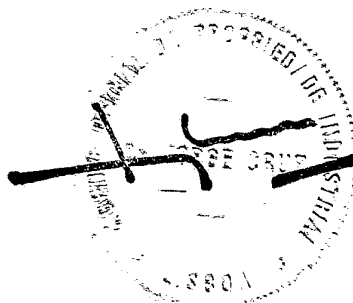
(a) cis-Biciclo[3.3.0]octan-2-al de metilo

Acido cis-biciclo[3.3.0]octano-2-carboxílico (10 g) foi dissolvido em DMF (200 ml) e tratado com carbonato de potássio (5,4 g) e iodeto de metilo (6 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. Foram adicionados água e acetato de etilo, a fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi lavada duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água e água salgada saturada e foram secas (MgSO₄). A evaporação sob pressão reduzida deu um óleo amarelo, que foi purificado por destilação Kugelrhor sob pressão reduzida (mini-bomba) para dar um líquido incolor. Este líquido foi reduzido com hidreto de alumínio e lítio, como se descreveu no Exemplo 9 (a), e oxidado com clorocromato de piridínio, como se descreveu no Exemplo 9 (b), para dar o aldeido requerido (4,0 g), purificado por destilação Kugelrhor, na forma de um óleo incolor;

δ (CDCl₃) 0,90 - 1,81 (8H, m); 1,85 - 2,21 (2H, m); 2,18 - 2,40 (1H, m); 2,47 - 2,59 (1H, m) e 9,84 (1H, d, $J=2,1$ Hz).

(b) (E,Z)-[2-(2-(N,N-Dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il)-3-(cis-biciclo[3.3.0]oct-2-il)]propenoato de metilo

cis-Biciclo[3.3.0]octan-2-al de metilo (2,0 g) foi condensado com 2-(N,N-dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il]



acetato de metilo (2,5 g), como se descreveu no Exemplo 9 (b), para dar os acrilatos requeridos: isômero Z (1,15 g), na forma de uma mistura 1:4 de diastereômeros;

(Encontrado: M_r 347,1678;

$C_{18}H_{25}N_3O_2S$ requer: M_r 347,1667);

$\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1720, 1700 (patamar), 1635 e 1620 cm^{-1} ;

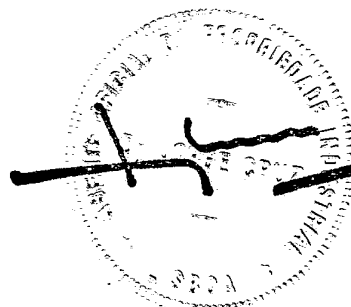
δ ($CDCl_3$) 0,90 - 1,74 (8H, m); 1,75 - 2,10 (2H, m); 2,15 - 2,35 (1H, m); 2,40 - 2,60 (2H, m); 3,09 e 3,11 (6H, 2s); 3,85 (3H, s); 6,68 e 6,69 (1H, 2s); 6,84 e 6,91 (1H, d, $J=10$ Hz) e 8,14 (1H, s);

e isômero E (1,16 g), na forma de uma mistura 1:4 de diastereômeros;

δ ($CDCl_3$) 1,00 - 1,85 (8H, m); 1,83 - 2,05 (2H, m); 2,15 - 2,35 (1H, m); 2,35 - 2,65 (2H, m); 3,06 e 3,09 (6H, 2s); 3,75 (3H, s); 6,64 e 6,66 (1H, 2s); 6,98 e 7,09 (1H, 2d, $J=10,2$ Hz); 8,25 e 8,28 (1H, 2s).

(c) Z-[2-(2-Formamidotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo-[3.3.0]oct-2-il)]propenoato de metilo

Z-[2-(2-(N,N-Dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il)-3-(cis-biciclo[3.3.0]oct-2-il)]propenoato de metilo (0,97 g) foi tratado com anidrido acético-fórmico como se descreveu no Exemplo 9 (c), para dar o composto mencionado em título na forma de um óleo incolor (0,57 g).



(Encontrado: M_r 320,1200;
 $C_{16}H_{20}N_2O_3S$ requer: M_r 320,1195).
 $\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1720 (patamar) e 1710 cm^{-1} ;
 δ ($CDCl_3$) 1,00 - 1,30 (7H, m); 1,80 - 2,08 (2H, m);
2,05 - 2,35 (1H, m); 2,35 - 3,15 (3H, m); 3,85 (3H, s);
6,57 e 6,69 (1H, 2d, $J=10\text{ Hz}$); 6,97 e 6,99 (1H, 2s); 8,50
(1H, s) e 11,23 (1H, bs).

(d) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo-
[3.3.0]oct-2-il)]propenóico

Z-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo[3.3.0]oct-
-2-il)]propenoato de metilo (0,50 g) foi hidrolisado como se
descreveu no Exemplo 9(d) para dar o ácido mencionado em título
(0,3 g) na forma de um sólido branco;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1628, 1559 e 1528 cm^{-1} ;
 δ [$(CD_3)_2SO$] 1,00 - 1,60 (7H, m); 1,62 - 2,20 (3H,
m); 2,25 - 2,95 (3H, m); 6,32 e 6,47 (1H, 2d, $J_s=10\text{ Hz}$);
6,36 (1H, s); 7,03 (2H, s) e 12,84 (1H, bs).

(e) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo-
[3.3.0]oct-2-il)]propenamido]penicilinato de
sódio

O ácido do Exemplo 10 (d) (0,06 g) foi acoplado a ácido
6-aminopenicilânico (0,047 g) utilizando o método descrito no
Exemplo 9 (e) para dar a penicilina mencionada em título
(0,052 g) na forma de um sólido seco por congelação;



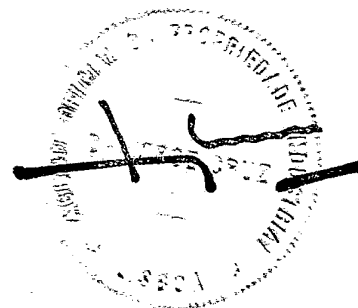
$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1766, 1609 e 1525 cm^{-1} ;
 δ (D_2O) 1,12 - 2,89 (19H, m); 6,92 (1H, s); 5,64 e 5,67 (1H, d, $J=3,9$ Hz); 5,72 e 5,73 (1H, 2d, $J=3,9$ Hz); 6,34 e 6,36 (1H, 2d, $J=10,3$ Hz); 6,53 e 6,54 (1H, 2s).

Exemplo 11

$\delta\beta$ -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenamido]penicilanato de sódio

(a) (E,Z)-[2-(2-(N,N-Dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo

exo-Biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-al (1,190 g), preparado como foi descrito por Diels et al. (Annalen, 1930, 478), foi condensado com 2-[(N,N-dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il]-acetato de metilo como se descreveu no Exemplo 9 (b) para dar os acrilatos mencionados em título: o isômero Z (1,30 g), na forma de um sólido cristalino branco;



(Encontrado: C-62,59; H-6,76; N-12,16; S-9,28;
 $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ requer: C-62,58; H-6,71; N-12,16; S-9,28 %]
 $\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1715, 1630 e 1620 cm^{-1} ;
 δ ($CDCl_3$) 1,00 - 1,40 (3H, m); 1,43 - 1,73 (2H, m);
1,80 - 2,00 (1H, m); 2,43 - 2,63 (2H, m); 2,80 - 2,97 (1H,
m); 3,09 e 3,13 (6H, 2s); 3,86 (3H, s); 6,24 (1H, dd,
 $J=7,5\text{ Hz}$); 6,36 (1H, dd, $J=7,5\text{ Hz}$); 6,56 (1H, d, $J=10,5\text{ Hz}$);
6,68 (1H, s) e 8,25 (1H, s);

e o isômero E (0,90 g), que era um óleo incolor:

$\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1710 e 1620 cm^{-1} ;
 δ ($CDCl_3$) 1,00 - 1,50 (6H, m); 1,65 - 1,88 (1H, m);
2,40 - 2,60 (2H, m); 2,66 - 2,83 (1H, m); 3,11 e 3,14 (6H,
2s); 3,74 (3H, s); 6,24 (1H, dd, $J=7,5\text{ Hz}$); 6,39 (1H, dd,
 $J=7,5\text{ Hz}$); 6,64 (1H, s); 6,75 (1H, d, $J=10,6\text{ Hz}$) e 8,50
(1H, s).

(b) Z-[2-(2-Formamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-
[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo

Z-[2-(2-(N,N-Dimetilaminometilenoamino)tiazol-4-il)-3-
-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo (0,87 g)
foi tratado com anidrido acético-fórmico, como se descreveu no
Exemplo 9 (c), para dar o composto mencionado em título (0,56 g)
na forma de um sólido cristalino branco.

(Encontrado: C-60,43; H-5,71; N-8,82; S-10,25;
 $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ requer: C-60,36; H-5,70; N-8,80; S-10,07 %]
 $\nu_{\text{máx}}$ ($CHCl_3$) 1705 e 1543 cm^{-1} ;
 δ ($CDCl_3$) 1,00 - 2,07 (6H, m); 2,40 - 2,60 (2H, m);
2,90 - 3,10 (1H, m); 3,87 (3H, s); 6,20 (1H, dd, $J=7,5\text{ Hz}$);
6,32 e 6,48 (2H, m); 6,96 (1H, s) e 8,51 (1H, s).

(c) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenóico

Z-[2-(2-formamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenoato de metilo (0,25 g) foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 9(d) para dar o ácido mencionado em título (0,13 g) na forma de um sólido branco;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1629 e 1559 cm^{-1} ;

δ [(CD₃)₂SO] 0,78 - 1,60 (5H, m); 0,71 - 0,90 (1H, m); 2,30 - 2,50 (1H, m); 2,65 - 2,89 (1H, m); 6,00 - 6,49 (4H, m); 6,98 (2H, s) e 11,00 - 12,00 (1H, bs);

a adição de D₂O fez com que os picos em 6,98 (2H, s) e 11,00 - 12,10 (1H, bs) desaparecessem;

(d) 6β-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-eno-2-il)]propenamido]penicilinato de sódio

O ácido do Exemplo 11 (b) (0,06 g) foi condensado com o ácido 6-aminopenicilânico (0,052 g) utilizando o método descrito no Exemplo 9 (e) para dar a penicilina mencionada em título (0,042 g) na forma de um sólido branco seco por congelação, uma mistura 1:1 de diastereómeros;

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1764, 1610 e 1527 cm^{-1} ;

δ (D₂O) 1,50 - 1,88 (1H, m); 1,20 - 1,40 (3H, m); 1,50 - 1,80 (1H, m); 1,61 e 1,62 (3H, 2s); 1,68 e 1,71 (3H, 2s); 1,86 - 2,08 (1H, m); 2,45 - 2,83 (3H, m); 4,33 e 4,34 (1H, 2s); 5,68 (1H, d, $J=4,1$ Hz); 5,73 e 5,74 (1H, 2d, $J=4,1$ Hz); 6,06 e 6,08 (1H, 2d, $J=10,9$ Hz); 6,30 - 6,40 (1H, m) e 6,48 - 6,60 (2H, m).

Exemplo 12

Exo e endo 6 β -[Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilانات de sódio

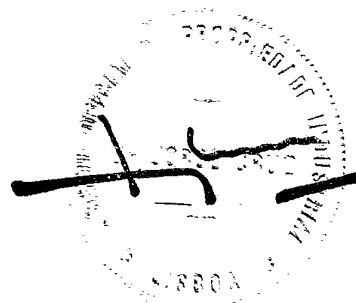
(a) Exo e endo 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo

Diazoacetato de etilo (3,42 g) foi diluído com éter (3,5 ml) e adicionado gota a gota a uma mistura agitada de dímero de acetato de rádio (0,25 g) em 2,5-di-hidrofurano (3,5 g) a 0 °C. Ocorreu uma efervescência vigorosa; quando a adição ficou completa, a mistura de reação foi deixada regressar à temperatura ambiente e foi agitada durante 2 h. A mistura foi filtrada através de Celite, o precipitado foi lavado com éter e o filtrado e as lavagens combinados foram lavados duas vezes com água e uma vez com água salgada, foram secos e evaporados para dar um óleo amarelo. Uma destilação Kugelrohr produziu o éster mencionado em título (2,19 g), que foi sujeito a análise por RMN, verificando-se estar contaminado com algum maleato e fumarato de dietilo;

δ (CDCl₃, 90 MHz), inter alia, 1,10 - 2,20 (6H, m) e 3,60 - 4,40 (6H, m);
m/e (ionização química, NH₃), 157 (MH⁺, 42 %).

(b) Exo e endo 6-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano

Exo/endo 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de etilo (2,13 g) foi reduzido utilizando hidreto de alumínio e lítio (0,73 g) como se descreveu no Exemplo 9 (a). Neste caso os produtos eram também solúveis em água por lavagem aquosa, por isso a solução de éter final foi seca e evaporada até próximo da



secura e, em seguida, o resíduo foi destilado (Kugelrohr) para produzir os álcoois (0,72 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3400 (largo) e 1650 (m) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,90 - 1,90 (3H, m); 2,41 (1H, largo s) e 3,30 - 3,95 (6H, m);
m/e (ionização química, NH_3), 132 (MH_4^+ , 62 %) e 115 (MH^+ , pico de base).

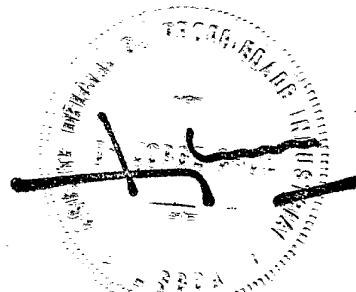
(c) Exo e endo 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído

Exo/endo 6-(hidroximetil)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano (0,72 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio como se descreveu no Exemplo 1(a). Os aldeídos mencionados em título (0,44 g) mostraram:

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2750 (m), 1770 (w) e 1700 (m) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz) 1,50 - 2,40 (3H, m); 3,65 - 4,30 (4H, m); 9,36 e 9,51 (1H, 2d, $J=5$ Hz, ca. 3:1);
m/e (ioniz. quim., NH_3), 130 (MH_4^+ , picos de base).

(d) Exo e endo E,Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(3-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenoato de metilo

Exo/endo 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído (0,44 g) foi convertido em dois passos para o aminotioazole como se descreveu no Exemplo 7(d). A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com misturas acetato de etilo / hexano, deu (após duas colunas) uma separação completa dos isômeros exo/endo; o exo-éster Z (0,13 g) tinha p.f. 206-211 °C (amolecimento preliminar, de acetato de etilo - hexano);



(Encontrado: C-53,5; H-5,1; N-9,2; S-10,7;
 $C_{14}H_{16}N_2O_5$ requer: C-54,5; H-5,2; N-9,1; S-10,4 %;
M_r: 308,0831);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1717, 1654, 1554 e 1434 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,86 (2H, s); 2,18 (1H, m); 2,23 (3H, s); 3,78, 3,98 (4H, aprox. dd, $J=8,3$ Hz); 3,87 (3H, s); 6,30 (1H, d, $J=11$ Hz); 7,02 (1H, s) e 9,19 (1H, largo s, permuta com D_2O).

O endo-éster Z (0,060 g) mostrou

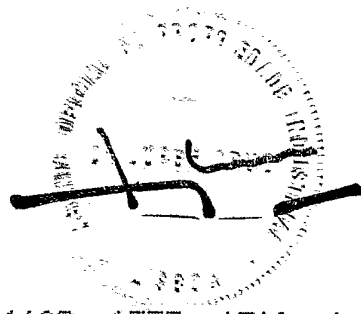
δ (CDCl_3 , 250 MHz), inter alia, 2,12 (2H, d, $J=7,8$ Hz); 6,91 (1H, d, $J=10,2$ Hz) e 9,19 (1H, s).

Uma eluição posterior da coluna produziu o éster E (exo/endo),

δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 1,85 (1H, largo s); 6,49 (0,7H, d, $J=10$ Hz); 7,02, 7,05 (1H, 2s) e 7,23 (0,3H, d, $J=7$ Hz).

(e) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenoato de metilo (0,092 g) foi hidrolisado e o produto cru foi isolado como se descreveu no Exemplo 6(c), extractando com tetra-hidrofurano (4x). A cromatografia como ali se descreveu produziu, com associação e evaporação das fracções apropriadas, o ácido mencionado em título (0,065 g);



$\nu_{\text{máx}_1}$ (KBr) 1620 (patamar), 1602; 1575, 1560 (patamar) e 1535 cm^{-1} ;

δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 1,86 (2H, largo s); 1,90 - 2,10 (1H, m); 3,63, 3,80 (4H, aprox. dd, $J=8,5$ Hz); 6,04 (1H, d, $J=11$ Hz); 6,46 (1H, s) e 6,98 (2H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 252 (M^+).

(Encontrado: M , 252,0567;

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ requer: M , 252,0569).

(f) 6 β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-3-oxabicyclo-[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilinato de sódio

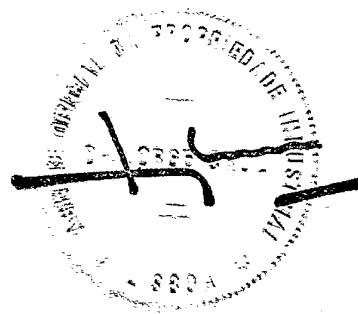
Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-3-oxabicyclo-[3.1.0]hex-6-il)]propenóico (0,059 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,056 g) e purificado por cromatografia em HP2088, como se descreveu no Exemplo 6(d). A penicilina mencionada em título (0,035 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx}_1}$ (KBr) 1764, 1650 (patamar), 1609, 1527 e 1458 (w) cm^{-1} ;

δ (D_2O , 250 MHz], 1,10 - 1,95 (11H, m); 1,49, 1,59 (6H, 2s); 1,50 - 1,65 (1H, m); 1,95 (2H, largo s); 3,75, 3,94 (4H, 2m); 4,21 (1H, s); 5,60 (2H, largo s); 5,85 (1H, d, $J=10,8$ Hz) e 6,44 (1H, s);

m/e 495 (MNa^+), 473 (MH^+) e 451 (MH^+ , ácido livre).

Uma eluição posterior da coluna produziu penicilina (0,030 g) menos pura.



(g) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(endo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenoato de metilo (0,054 g) foi hidrolisado como se descreveu no Exemplo 6(c). A cromatografia como ali se descreveu seguida por associação e evaporação das fracções apropriadas produziu o acido mencionado em título (0,027 g);

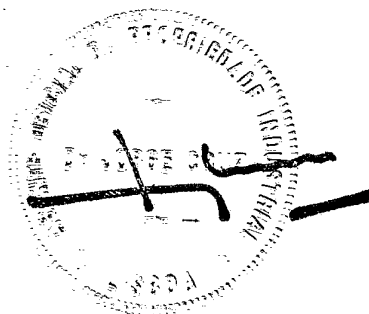
δ [(CD₃)₂SO, 250 MHz], 1,95 - 2,20 (3H, m); 3,80, (4H, ABqt, $J=8,7$ Hz); 6,32 (1H, d, $J=10$ Hz); 6,37 (1H, s) e 7,02 (2H, largo s, permuta com D₂O).

(h) 6 β -[Z-2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(endo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico (0,026 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,025 g) e purificado por cromatografia em HP2088, como se descreveu no Exemplo 6(d). A penicilina mencionada em título (0,029 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx-1}}$ (KBr) 1766, 1660 (patamar), 1611, 1527, 1458 (w) e 1399 cm⁻¹;

δ (D₂O, 250 MHz), 1,50, 1,59 (6H, 2s); 1,89 (1H, m); 2,05 - 2,20 (2H, m); 3,94 (4H, s); 4,22 (1H, s); 5,62 (2H, s); 6,23 (1H, d, $J=9,5$ Hz) e 6,48 (1H, s);
m/e 495 (MNa⁺), 473 (MH⁺) e 451 (MH⁺, ácido livre).



Exemplo 13

Exo e endo 6 β -[Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(3-biciclo-
[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenamido]penicilinato de
sódio

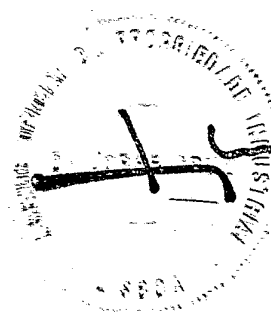
(a) Exo e endo biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-carboxilato
de etilo

Ciclo-hexa-1,4-dieno (5,1 g) reagiu com diazoacetato de etilo (4,56 g) como se descreveu no Exemplo 12 (a). Uma destilação produziu o éster mencionado em título (4,18 g) contendo traços de maleato e fumarato de dietilo, por RMN;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3030 e 1720 (m) cm^{-1} ;
 $\delta(\text{CDCl}_3, 90 \text{ MHz})$ 1,25 (3H, 2t); 1,10 - 1,50 (1H, m);
1,67 (2H, largo s); 2,36 (4H, largo s); 3,94 - 4,36 (2H,
2m) 5,45 e 5,52 (2H, 2 largo s);
m/e 166 (M^+ , 87 %).

(b) Exo e endo 7-(hidroximetil)-biciclo[4.1.0]-
-hept-3-eno

Exo e endo biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-carboxilato de etilo (4,30 g) foi reduzido utilizando hidreto de alumínio e lítio (1,39 g) como se descreveu no Exemplo 9 (a). A destilação deu a mistura de álcoois (2,30 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3700 - 3050 (largo) e 1655 (m - w) cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,92, 1,05 - 1,20 (3H, s+m); 1,39 (1H, s, permuta com D_2O); 2,05 - 2,50 (4H, m); 3,52, 3,64 (2H, 2d, $J_s=7,1$ e $6,9$ Hz, ca 3:1); 5,47, e 5,61 (2H, 2m, ca 3:1);

m/e 124 (M^+ , 10 %)

(Encontrado: \underline{M} , 124,0889;

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ requer: \underline{M} , 124,0888).

(c) Exo e endo biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-carboxaldeído

Exo e endo 7-hidroximetil-biciclo[4.1.0]hept-3-eno (2,30 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio (6,00 g) como se descreveu no Exemplo 1(a). A cromatografia produziu os aldeídos mencionados em título (1,73 g):

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3025, 2720, 1700 e 1650 (patamar) cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 90 MHz) 1,70 - 2,10 (3H, m); 2,10 - 2,70 (4H, m); 5,48, 5,74 (2H, 2m, ca. 2,5:1); 9,21, e 9,35 (1H, 2m, d, $J=4$ Hz + dd, $J_s=5$ Hz e 2 Hz);

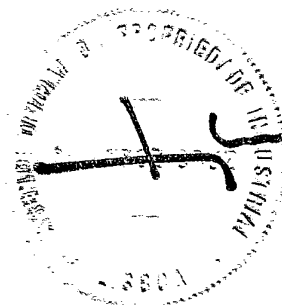
m/e 122 (M^+ , 100 %)

(Encontrado: \underline{M} , 122,0734;

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ requer: \underline{M} , 122,0732).

(d) Exo e endo E,Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenoato de metilo

Exo/endo-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-carboxaldeído (1.04 g) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo



(1,71 g), como se descreveu no Exemplo 1(b). A cromatografia (misturas acetato de etilo - hexano, sílica) produziu o exo-éster Z sólido (0,15 g);

δ (CDCl₃, 250 MHz) 1,33 (2H, largo s); 1,95 - 2,55 (5H, m); 2,19 (3H, s); 3,85 (3H, s); 5,51 (2H, largo s); 6,35 (1H, d, $J=11$ Hz); 6,99 (1H, s) e 9,82 (1H, largo s, permuta com D₂O).

m/e 318 (M⁺)

Uma eluição posterior deu, primeiramente, um composto (0,25 g) na forma de uma espuma,

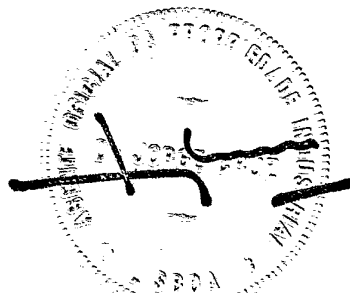
δ (CDCl₃, 250 MHz), inter alia, 2,06 (3H, s); 6,79 (1H, t, $J=7,8$ Hz) e 6,95 (1H, s).

m/e 378 (100 %);

O anel de ciclopropano aparentou ter aberto com a adição dos elementos de ácido acético; secundariamente os ésteres E (exo/endo) (0,66 g);

δ (CDCl₃, 90 MHz), inter alia, 6,58, 7,07 (1H, 2d); 6,91 e 6,97 (1H, 2s).

Alternativamente, a conversão do aldeído anterior (0,64 g) num aminotiazole por um processo de dois passos do Exemplo 7 (d) deu, em cromatografia, o éster Z (exo/endo, ca. 1:3) na forma de um sólido branco (0,14 g); p.f. 170-174 °C (de acetato de etilo - hexano).



(Encontrado: C-60,1; H-5,7; N-8,7; S-10,0;
 $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ requer: C-60,4; H-5,7; N-8,8; S-10,1 %);
 $\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1726, 1700, 1659, 1613 e 1554 cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 250 MHz), inter alia (endo), 1,58 (2H, aprox. dd); 2,11 (3H, s); 5,41 (2H, largo s); 6,68 (1H, d, $J=10,8$ Hz) e 6,94 (1H, s).

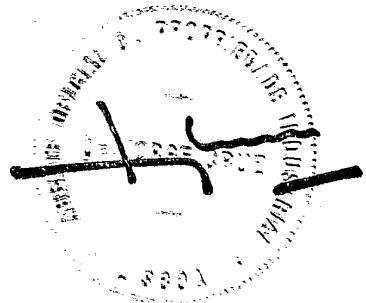
As atribuições exo/endo foram confirmadas por medições Overhauser nucleares a 400 MHz no produto recristalizado (exo : endo foi ca. 2:9).

(e) Acido exo e endo 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenóico

Um combinado de exo e endo 7-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenoato de metilo (0,220 g) foi hidrolisado, como se descreveu no Exemplo 1 (c), utilizando NaOH 1 M (5,2 ml). A extracção da solução aquosa a pH 2 com acetato de etilo (2x), em seguida uma vez com acetato de etilo : tetra-hidrofurano 1:1, seguida por secagem e evaporação produziu o produto cru (0,164 g). A cromatografia, como se descreveu no Exemplo 6 (c), produziu primeiramente o exo-acido mencionado em título (0,072 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1660 (patamar), 1602; 1575 (patamar), 1533, 1427 e 1394 cm^{-1} ;
 δ [$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 250 MHz], 1,28 (2H, s); 2,06 (1H, dt, $J_s=11$ Hz e 4,2 Hz); 2,15 - 2,50 (4H, m); 5,50 (2H, s); 6,16 (1H, d, $J=11$ Hz); 6,42 (1H, s); 6,98 (2H, largo s, permuta com D_2O) e 12,75 (1H, largo s, permuta com D_2O).
 m/e 262 (M^+ , 100 %).

(Encontrado: M , 262,0773;
 $C_{13}H_{14}N_2O_3S$ requer: M , 262,0776).



Uma eluição posterior deu, muito abundantemente, o endo-ácido (0,036 g);

δ (do.), inter alia, 1,35 - 1,50 (2H, m); 5,63 (2H, s); 6,09 (1H, d, $J=10$ Hz) e 6,96 (2H, largo s, permuta com D_2O);

estava também presente cerca de 20 % do exo-ácido.

(f) 6β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Acido exo Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenóico (0,065 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,059 g) e purificado como se descreveu no Exemplo 6(d), utilizando HP20SS. A penicilina mencionada em título (0,059 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1766, 1650 (patamar), 1609 e 1522 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz) 1,33 (2H, largo s); 1,48, 1,59 (6H, 2s); 1,49, 1,59 (6H, 2s); 1,68 (1H, dt, $J_s=10,8$ Hz e 4,2 Hz); 2,36 (2H, largo s); 4,19 (1H, s); 5,52 (2H, largo s); 5,55 (2H, ABqt); 5,90 (1H, d, $J=10,8$ Hz) e 6,37 (1H, s);
m/e 505 (MNa^+), 483 (MH^+) e 461 (MH^+ , ácido livre).

(g) 6β -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(endo-biciclo[4.1.0]hept-3-eno-7-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Da mesma maneira que na parte (f), o endo-ácido (0,034 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,031 g). Após purificação, foi obtida a penicilina mencionada em título



(0,033 g);M

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1762, 1650, 1617 e 1522 cm^{-1} ;
 δ (D_2O , 250 MHz), 1,10 - 1,40 (2H, m); 1,49, 1,59 (6H, 2s); 1,75 - 1,90 (1H, m); 2,00 - 2,50 (4H, m); 4,22 (1H, s); 4,22 (1H, s); 5,61 (2H, ABqt); 5,69 (2H, s); 6,13 (1H, d, $J=10,4$ Hz) e 6,39 (1H, s);
m/e 505 (MNa^+ , fraco), 483 (MH^+) e 461 (MH^+ , ácido livre).

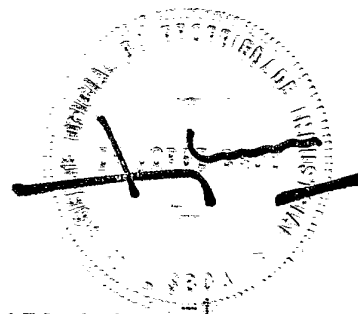
O espectro de RMN também mostrou cerca de 15 % do isômero exo.

Exemplo 14

6 β -[7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[5.1.0]-oct-8-il)]propenamido]penicilinato de sódio

(a) Exo e endo biciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo

Diazoacetato de etilo (8,89 g) foi diluído com hexano (6 ml) e adicionado gota a gota a uma suspensão agitada de sulfato de cobre anidro (0,060 g) em hexano (30 ml) e cicloheptano (18,2 ml) a 85 °C. Ocorreu uma efervescência vigorosa; quando a adição ficou completa, foi continuado o aquecimento da mistura de reação durante mais 1,5 h. A mistura foi filtrada através de Celite e o precipitado foi lavado com hexano. O filtrado foi evaporado até próximo da secura e destilado para dar o éster mencionado em título (8,02 g), de ponto de ebulição de 110 °C a 2,5 mmHg;



$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 2970 (m) e 1620 (s) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 3,95 - 3,40 (2H, m) e
0,50 - 2,30 (16H, m);

Também alguns sinais devidos a maleato e fumarato de etilo.

(b) Exo e endo 8-(hidroximetil)-biciclo[5.1.0]octano

Exo/endo biciclo[5.1.0]octano-8-carboxilato de etilo (5,26 g) foi reduzido utilizando hidreto de alumínio e lítio (1,38 g) como se descreveu no Exemplo 9 (a). Uma destilação Kugelrohr a uma temperatura de forno de 180 °C e a uma pressão de bomba de água deu o álcool mencionado em título (2,65 g) na forma de uma mistura de isômeros exo e endo;

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3620 (w) e 3020 (s) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 1,52 (1H, s, permuta
com D_2O); 3,40, 3,75 (2H, 2d, $J=8$ Hz, ca. 3:1);
m/e 140 (M^+ , 5 %).

(c) Exo e endo biciclo[5.1.0]octano-8-carboxaldeído

Exo e endo 8-(hidroximetil)-biciclo[5.1.0]octano (2 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio (4,61 g) como se descreveu no Exemplo 1(a). A cromatografia sobre gel de sílica utilizando misturas de éter - pentano deu o aldeído desejado (1,84 g) na forma de uma mistura de isômeros exo e endo;



$\nu_{\text{máx}}$ (CHCl_3) 3010 (m) e 1680 (s) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,5 - 2,0 (13H, m); 9,05 e 9,45
 (1H, 2d, $J_s=5$ Hz, ca. 4:1);
 m/e 137 (M-H^+ , 15 %).

(d) E,Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-
[5.1.0]oct-8-il)]propenoato de metilo

Exo e endo biciclo[5.1.0]octano-8-carboxaldeído
 (1,4 g) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo
 (2,23 g) como se descreveu no Exemplo 1(b). A cromatografia
 sobre gel de sílica, utilizando misturas acetato de etilo -
 hexano deu um óleo amarelo do qual foi cristalizado o exo-éster Z
 sólido (0,30 g) utilizando uma mistura éter - hexano;

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol) 3180 (w), 1700 (s) e 1560 (m) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,0 - 1,5 (7H, m); 1,75 (3H, m);
 2,20 (7H, m); 3,85 (3H, s); 6,22 (1H, d, $J=11,0$ Hz); 7,0
 (1H, s) e 10,40 (1H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 334 (M^+ , 42 %);

p.f. 123-124 °C (de acetato de etilo - hexano)

(Encontrado: C-61,2; H-6,4; N-8,4; S-9,5;

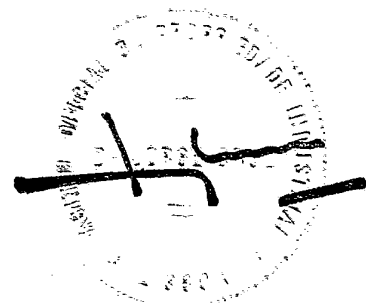
$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ requer: C-61,1; H-6,6; N-8,4; S-9,6 %;

Uma eluição posterior deu o exo-éster E (1,08 g);

δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 6,47 (1H, d, $J=10$ Hz) e
 6,95 (1H, s).

(e) Acido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo-
[5.1.0]oct-8-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[5.1.0]oct-
 -8-il)]propenoato de metilo (0,25 g) foi hidrolisado, como se
 descreveu no Exemplo 1(c), utilizando NaOH 1 M (5,6 ml) para dar
 o exo-ácido Z mencionado em título (0,171 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 2916 (s), 1642 (m); 1597 (s) e 1532 (s) cm^{-1} ;

δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 0,9 - 1,9 (11H, m); 1,92 (1H, d, $J=10,9$ Hz); 6,05 (1H, d, $J=10,9$ Hz); 6,42 (1H, s); 6,95 (2H, s, permuta com D_2O) e 12,25 (1H, largo s, permuta com D_2O).

m/e (FAB) 279 (MH^+ , 100 %).

[Encontrado: $\text{M-H}_2\text{O}^+$, 260,0998;

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ requer: $\text{M-H}_2\text{O}^+$, 260,0983].

(f) 6R-[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[5.1.0]oct-8-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[5.1.0]-oct-8-il)]propenóico (0,160 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,137 g) e purificado como se descreveu no Exemplo 6(d), utilizando HF20SS. A penicilina mencionada em título (0,075 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1766 (s), 1650 (patamar), 1609 (s) e 1522 (m) cm^{-1} ;

δ (D_2O , 250 MHz) 1,0 - 1,5 (17H, m); 1,52 (3H, 2s); 1,65 (3H, s); 2,15 (3H, s); 2,15 (3H, m); 4,25 (1H, s); 5,65 (2H, dd); 5,85 (1H, d, $J=10,8$ Hz) e 6,40 (1H, s);

m/e (FAB) 499 (MH^+ , 25 %).



Exemplo 15

6 β -[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbiciclo-
[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilانات de sódio,
diastereómeros

(a) Exo e endo 1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxi-
lato de etilo

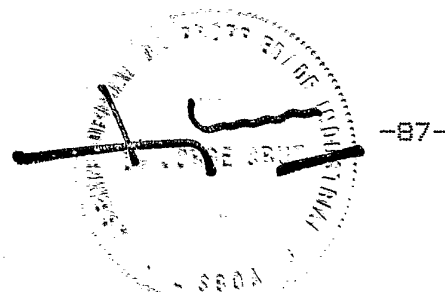
Diazoacetato de etilo (3,42 g) reagiu com 1-metilciclo-
pentano (6,41 ml = 5 g) utilizando catalizador de dímero de
acetato de ródio (0,1 g), como se descreveu no Exemplo 12 (a). A
destilação produziu os ésteres mencionados em título (3,50 g);

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3050 (patamar) e 1725 cm^{-1} ;
 $\delta(\text{CDCl}_3, 90 \text{ MHz})$, 1,10 - 1,55, 1,55 - 2,05 (14H, 2m)
e 3,95 - 4,30 (2H, m);

Foram também observados alguns traços devidos a maleato
e fumarato de etilo.

(b) Exo e endo 6-(hidroximetil)-1-metilbiciclo-
[3.1.0]hexano

Exo e endo 1-metilbiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato
de etilo (3,50 g) foi reduzido utilizando hidreto de alumínio e
lítio (1,16 g) como se descreveu no Exemplo 9 (a). A manipulação
como aí foi descrita deu o produto cru que foi purificado por
cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com misturas de éter -
pentano. As fracções apropriadas (TLC) foram associadas e
evaporadas para se produzirem os álcoois (1,79 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3600 - 3100 (largo) e 3025 (patamar) cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 90 MHz) 0,80 - 2,10 (9H, m, BH em permuta com D_2O); 1,23 - 1,26 (3H, s); 3,45 - 3,80 (2H, 2m); exo/endo = ca. 2:3

m/e 126 (M^+) e 108 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$).

(c) Exo e endo 1-metilbicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído

Exo e endo 6-(hidroximetil)-1-metilbicyclo[3.1.0]hexano (1,78 g) foi oxidado utilizando clorocromato de piridínio (4,56 g) como se descreveu no Exemplo 1(a). O aldeído mencionado em título (1,34 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx}}$ (filme) 3050, 2740 e 1695 cm^{-1} ;

δ (CDCl_3 , 90 MHz) 1,10 - 2,40 (8H, m); 1,30 - 1,38 (3H, 2s, ca. 2:3); 9,35 e 9,46 (1H, 2d, $J_s=6$ Hz, cada);

m/e 125 (MH^+).

(d) E,Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenoato de metilo

Exo e endo 1-metilbicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxaldeído (1,30 g) foi condensado com 2-acetamidotiazol-4-acetato de metilo (2,25 g) como se descreveu no Exemplo 1(b). A cromatografia (utilizando misturas acetato de etilo - hexano e gel de sílica) deu primeiramente o exo-éster Z na forma de um sólido (0,35 g), p.f. 163-165 °C (de acetato de etilo - hexano);



(Encontrado: C-60,1; H-6,3; N-8,9; S- 9,0;
M, 320,1197);

$C_{16}H_{20}N_2O_5$ requer: C-60,0; H-6,3; N-8,8; S-10,0 %;
M, 320,1195);

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1713, 1655, 1608 (w) e 1556 (m) cm^{-1} ;
 δ (CDCl_3 , 250 MHz) 1,32 (3H, s); 1,20 - 1,40 (2H, m);
1,55 - 1,95 (2H, m); 2,19 (1H, dd, $J_s=11,0$ Hz e 3,2 Hz);
2,23 (3H, s); 3,86 (3H, s); 6,62 (1H, d, $J=11,0$ Hz); 6,96
(1H, s) e 9,77 (1H, largo s).

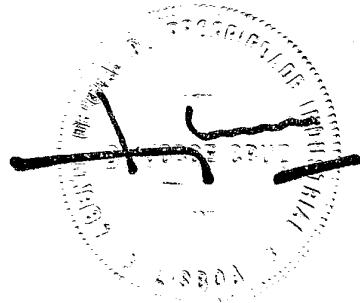
A configuração exo foi determinada por um estudo Overhauser nuclear.

Uma eluição posterior deu o éster E (0,78 g) na forma de uma espuma, provavelmente o isômero exo;

δ (CDCl_3 , 90 MHz), inter alia, 6,84 (1H, d, $J=10$ Hz) e 6,96 (1H, s).

(e) Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico

Z-[2-(2-acetamidotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenoato de metilo (0,17 g) foi hidrolisado utilizando NaOH 1 M (4,0 ml) como se descreveu no Exemplo 1(c). O sólido obtido na acidificação até pH 4,2 foi separado por filtração, lavado com um pouco de água fria e seco para dar o ácido mencionado em título (0,10 g);



$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1685 (patamar), 1623 (m); 1559 (s) e 1527 cm^{-1} ;

δ [(CD_3)₂SO, 250 MHz], 1,17 (1H, m); 1,25 (3H, s); 1,50 - 1,85 (6H, m); 1,91 (1H, dd, $J=10,9$ Hz e 3,1 Hz); 6,31 (1H, d, $J=10,9$ Hz); 6,39 (1H, s) e 6,99 (2H, largo s, permuta com D_2O).

m/e 264 (M^+) e 246 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}^+$).

(Encontrado: M, 264,0932;

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requer: M, 264,0932).

A acidificação posterior dos líquidos mães aquosos até pH 2, utilizando HCl 2 M, seguida por extração com acetato de etilo (3x), produziu produto adicional (0,04 g) que era praticamente puro, por análise de RMN.

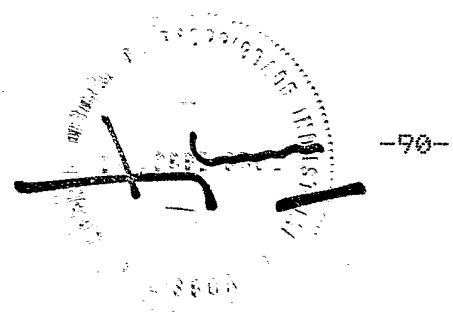
(f) $\delta\beta$ -[Z-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido]penicilinato de sódio

Ácido Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metilbicyclo[3.1.0]hex-6-il)]propenóico (0,132 g) foi acoplado a ácido 6-aminopenicilânico (0,113 g) e purificado como se descreveu no Exemplo 6(d) utilizando HP20SS. A penicilina mencionada em título (0,061 g) mostrou:

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr) 1764, 1655 (patamar), 1609, 1526 e 1457 (w) cm^{-1} ;

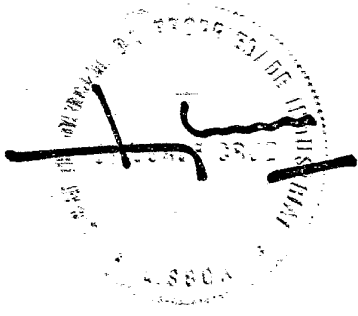
δ (D_2O , 250 MHz), 1,20 - 2,00 (8H, m); 1,29, 1,31 (3H, 2s); 1,53 1,64 (6H, s); 4,25 (1H, s); 5,50 - 5,70 (2H, m); 6,16 (1H, d, $J=10,8$ Hz) e 6,42 (1H, s);

m/e 507 (Mna^+), 485 (MH^+) e 463 (MH^+ , ácido livre).



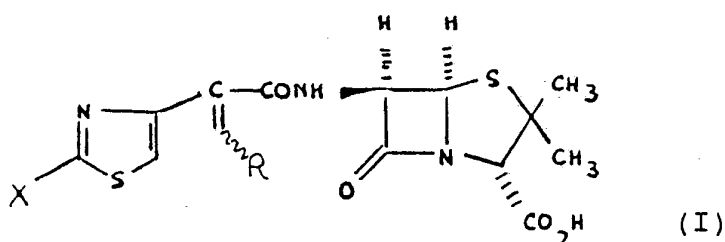
Exemplo 16

6 β -[7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-3-(spiro[2,4]hept-4-il)]-propenamido]penicilanato de sódio foi também preparado por métodos semelhantes aos acima descritos.



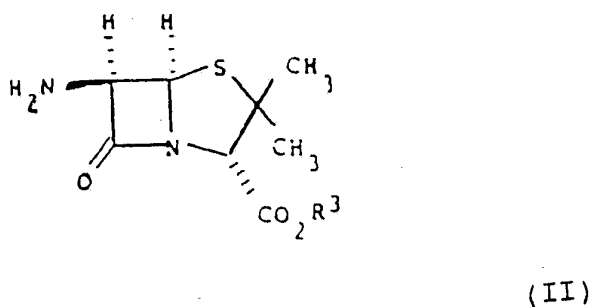
REIVINDICAÇÕES:

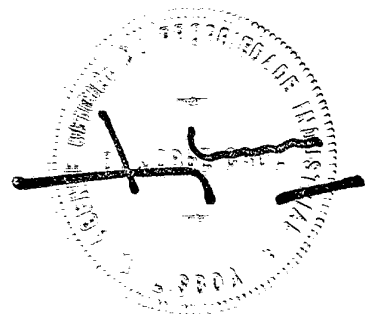
12. Processo para a preparação de um composto de fórmula de estrutura (I) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis:



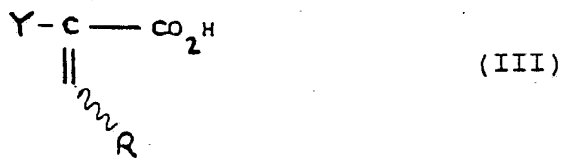
em que X representa hidrogénio ou um grupo NHR^1 , em que R^1 representa hidrogénio ou um grupo de protecção de amino e R é um grupo bicíclico espiro, condensado ou em ponte facultativamente substituído que, facultativamente, contém um ou mais heteroátomos escolhidos de entre oxigénio, azoto e enxofre;

caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula de estrutura (II) ou de um seu sal:

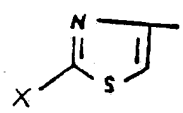




em que o grupo amino é facultativamente substituído com um grupo que permite que se realize a acilação e R³ representa hidrogênio ou um grupo de bloqueamento de carboxilo facilmente removível; com um agente de acilação derivado de um ácido de fórmula (III):



em que Y é um grupo de fórmula:



ou um grupo nele convertível, e R e X são como anteriormente definidos em relação à fórmula (I).

2a. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por que R ser escolhido a partir do grupo constituído por:

- biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, 3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
- biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, biciclo[4.4.0]dec-2-ilo, bici-
- ciclo[4.3.0]non-7-ilo, endo-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo,
- exo-biciclo[4.1.0]hept-7-ilo, exo-biciclo[3.1.0]hex-6-ilo,
- endo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ilo, exo-1-metoxi-bici-
- ciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ilo, cis-biciclo[3.3.0]oct-2-ilo, exo-bi-
- ciclo[2.2.2]oct-5-en-2-ilo, exo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-ilo,
- endo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-ilo, exo-biciclo[4.1.0]hept-3-en-
- 7-ilo, endo-biciclo[4.1.0]hept-3-en-7-ilo,



exo-biciclo[5.1.0]oct-8-ilo, exo-1-metil-biciclo[3.1.0]hex-6-ilo e espiro[2,4]hept-4-ilo.

3a. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se preparar um isômero sin.

4a. Processo de acordo com qualquer das reivindicações precedentes, caracterizado por se preparar:

ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-2-il)]-propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

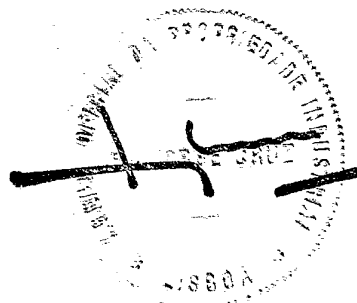
ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.4.0]dec-2-il)]-propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(biciclo[4.3.0]non-7-il)]-propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β-{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-7-oxa-biciclo[2.2.1]hept-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,



ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]hept-7-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

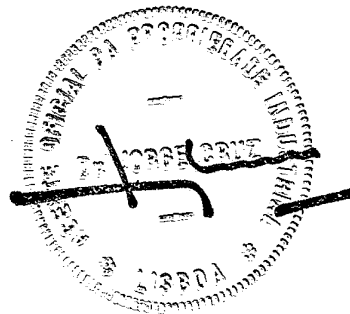
ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metoxi-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(cis-biciclo[3.3.0]oct-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[2.2.2]oct-5-en-2-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-3-oxa-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacologicamente aceitáveis,



ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[4.1.0]hept-3-en-7-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(endo-biciclo[4.1.0]hept-3-en-7-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis,

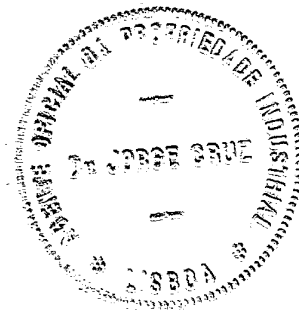
ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-biciclo[5.1.0]oct-8-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis,

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(exo-1-metil-biciclo[3.1.0]hex-6-il)]propenamido}penicilânico ou um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis ou

ácido 6β -{Z-[2-(2-aminotiazol-4-il)-3-(espiro[2,4]hept-4-il)]propenamido}penicilânico ou de um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis.

5ã. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incluir na referida composição um composto de fórmula de estrutura (I) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis juntamente com um agente de suporte farmacêuticamente aceitável.

6ã. Método para o tratamento de infecções bacterianas em humanos e animais, caracterizado por compreender a administração de um composto de fórmula de estrutura (I) ou de um seu sal ou éster hidrolisável in-vivo farmacêuticamente aceitáveis, sendo



a gama de dosagem de composto activo de 1,5 a 50 mg por quilograma de peso corporal por dia.

Lisboa, 3 de Outubro de 1990

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA