

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.108

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

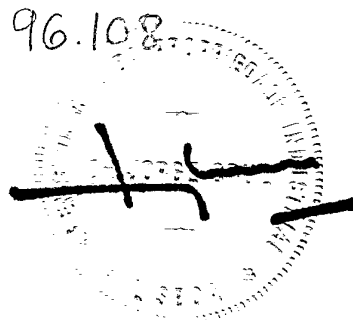
EPÍGRAFE: "NOVOS COMPOSTOS"

INVENTORES: GEORGE BURTON e JOHN BARRY HARBRIDGE

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

8 de Dezembro de 1989 sob o No.GB 8927871.7 no Reino Unido

96.108



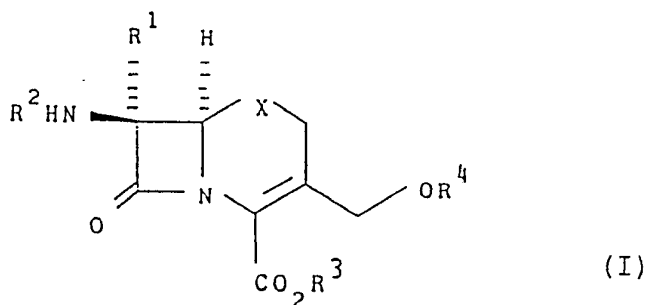
BEECHAM GROUP P.L.C.

"NOVOS COMPOSTOS"

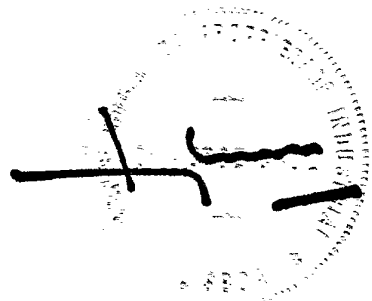
MEMÓRIA DESCRITIVA

RESUMO

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal,



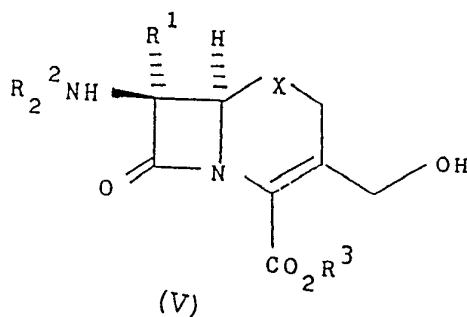
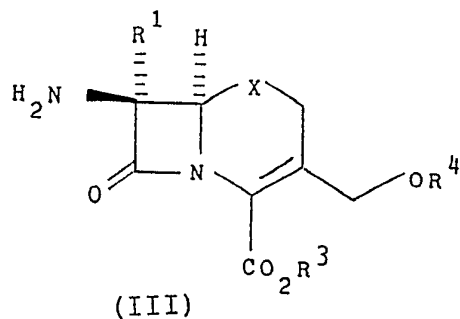
em que R^1 representa hidrogénio, metoxi ou formamido; R^2 representa um grupo acilo da fórmula $A_3-C(=N-OR_4)-CO-$, em que A_3 representa tiazolilo facultativamente substituído com um grupo amino e A_4 representa hidrogénio ou um resíduo orgânico; CO_2R^3 representa carboxi, um anel carboxilato ou R^3 representa um grupo protector de carboxi que pode ser facilmente removido; X



representa S, SO, SO₂, O ou CH₂; e R⁴ representa um grupo acilo insaturado.

Este composto é útil no tratamento de infecções de origem bacteriana em seres humanos ou animais.

O referido processo consiste, por exemplo, em se tratar um composto das fórmulas (III) ou (V),



em que R₂² representa R², com o significado indicado para a fórmula (I), ou um grupo acilo que pode ser convertido em R², com um derivado de N-acilação de um Ácido da fórmula (IV), no caso da fórmula (III), ou da fórmula (VI), no caso da fórmula (V),



(IV)

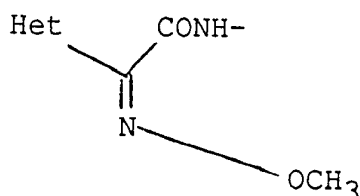


(VI)

O presente invento diz respeito a novos compostos contendo β -lactama, a um processo para a sua preparação e à sua utilização. O presente invento diz particularmente respeito a uma nova classe de cefalosporinas. Estes compostos apresentam propriedades antibacterianas, sendo consequentemente úteis no tratamento de infecções provocadas por uma vasta gama de bactérias em animais, particularmente em mamíferos incluindo seres humanos.

Os compostos do tipo cefalosporina são bem conhecidos como antibióticos antibacterianos. Abrangem em geral os ácidos 7- β -acilamino cef-3-em carboxílicos e os seus diversos derivados não tóxicos, por exemplo sais, ésteres, amidos, hidratos, etc. A estrutura cef-3-em pode conter diversos substituintes e a natureza e posição destes substituintes pode influenciar a actividade biológica dos compostos. Os pedidos de patente na Grã Bretanha nº 1399086 e nº 1399088 (ambos depositados por Glaxo) revelam e descrevem de um modo genérico uma vasta série de cefalosporinas substituídas.

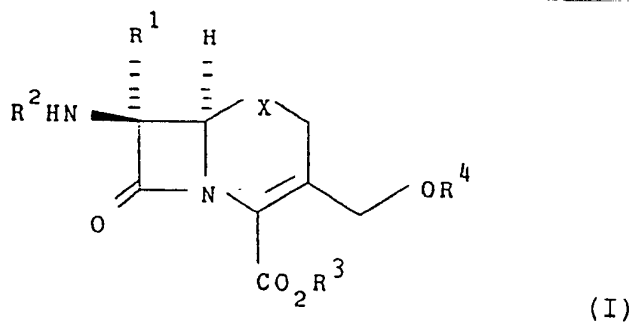
Outros compostos do tipo cefalosporina são revelados nos pedidos de patente alemã nº 2204060 e 2223375, nos pedidos de patente francesa nº 2191883 e nº 2204403, no pedido de patente na Grã Bretanha nº 1474520 e no pedido de patente nos E.U.A. nº 3912589. Estes compostos contêm uma cadeia lateral 7 β com a estrutura,



em que Het representa fenilo, furilo ou tienilo.

Os presentes inventores descobriram agora uma classe particular de cefalosporinas que apresenta elevados níveis de actividade antibacteriana e, além disso, oferecem resistência à degradação in vivo provocada por esterases.

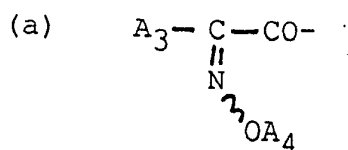
O presente invento diz respeito a um composto da fórmula (I) ou a um seu sal,



em que

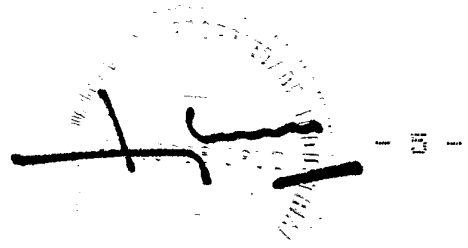
R^1 representa hidrogénio, metoxi ou formamido,

R^2 representa um grupo acilo da fórmula (a),



em que

A_3 representa tiazolilo facultativamente substituído com um grupo amino ou amino substituído, facultativamente sob a forma protegida, e

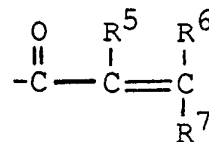


A_4 representa hidrogénio ou um resíduo orgânico,

CO_2R^3 representa carboxi ou um anão carboxilato, ou R^3 representa um grupo protector de carboxi que pode ser facilmente removido,

X representa S, SO, SO_2 , O ou CH_2 , e

R^4 representa um grupo,

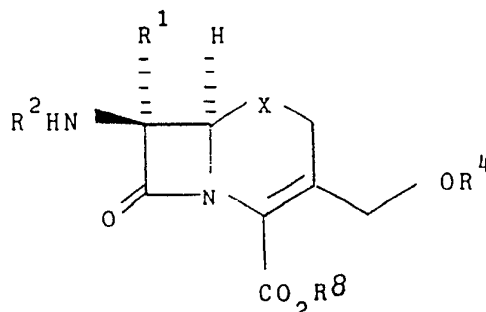
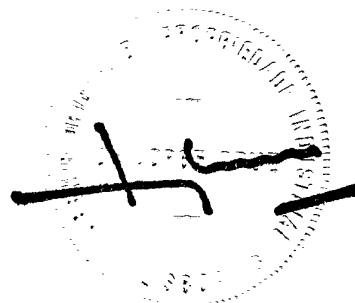


em que

R^5 e R^6 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, ou R^5 e R^6 , em conjunto, representam uma ligação alquino, e

R^7 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou alquenilo com 2 a 4 átomos de carbono.

Uma vez que os compostos antibióticos β -lactâmicos de acordo com o presente invento se destinam a ser utilizados como agentes terapêuticos em composições farmacêuticas, torna-se evidente que os compostos preferidos da fórmula (I) são farmacêuticamente aceitáveis, isto é, são compostos da fórmula (Ia) ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis,



(Ia)

em que R^1 , R^2 , R^4 e X têm os significados anteriormente indicados para a fórmula (I) e o grupo CO_2R^8 representa carboxi ou um anião carboxilato.

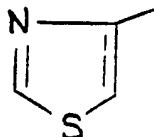
R^1 representa vantajosamente hidrogênio.

Nos compostos da fórmula (I) em que R^1 representa formamido, o grupo formamido pode apresentar configurações cis ou trans no que diz respeito aos átomos de hidrogênio da fracção $-\text{NH}-\text{CHO}$. Em geral predomina a configuração cis.

Deve salientar-se que os compostos de acordo com o presente invento em que R^2 representa um grupo da fórmula (a) podem existir enquanto isômeros sin e anti ou suas misturas. Ambos os isômeros são abrangidos pelo âmbito do presente invento.

Os compostos de acordo com o presente invento em que R^2 representa um grupo da fórmula (a) apresentam de preferência a configuração Z (isto é, o grupo OA_4 é sin em relação à ligação a amido) ou foram enriquecidos no que diz respeito a esse isômero.

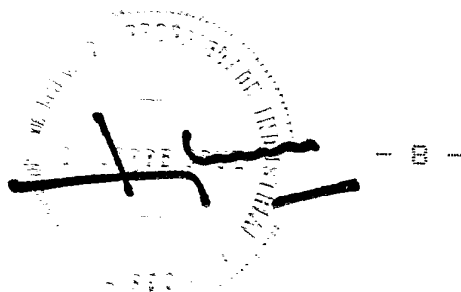
O sistema tiazolilo A_3 é de preferência um sistema tiazol-4-ilo, isto é



São significados adequados de A_3 no âmbito do grupo acilo R^2 da fórmula (a): 2-aminotiazol-4-ilo, 5-aminotiazol-4-ilo, 2-(2-cloroacetamido)tiazol-4-ilo e 2-tritilaminotiazol-4-ilo. A_3 representa de preferência 2-aminotiazol-4-ilo.

São significados adequados do grupo A_4 : hidrogénio, metilo, trifenilmetilo (tritilo), etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, fenilo, carboximetilo, carboxipropilo, *t*-butoxicarbonilmetilo e $CH_2X_{(3-n)}$, em que n representa um número entre 0 e 3 e X representa cloro ou flúor. São significados particulares de A_4 no âmbito do grupo acilo R^2 da fórmula (a): hidrogénio, metilo e tritilo. A_4 representa de preferência hidrogénio ou metilo.

Quando referida, no presente invento, à variável A_4 , a expressão "resíduo orgânico" abrange todos os resíduos orgânicos associados ao substituinte tiazoliloximinoacetamido na posição 7 de uma cefalosporina com actividade antibacteriana. São significados adequados, entre outros: alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo com 2 a 6 átomos de carbono e alquinilo com 2 a 6 átomos de carbono, todos facultativamente substituídos, cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono, arilo e heterociclilo. São substituintes facultativos de alquilo, alquenilo e alquinilo: carboxi, (alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo, hidroxi, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, ciano, hidrogénio, amino, amino substituído arilo, heterociclilo e cicloalquilo com 3 a 8 átomos de carbono.



Os compostos da fórmula (I) em que R^3 representa um grupo protector de carboxi que pode ser facilmente removido e não é um éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável, ou que se encontram sob a forma de sais farmacologicamente inaceitáveis, são essencialmente úteis como intermediários para a preparação de compostos da fórmula (Ia) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável.

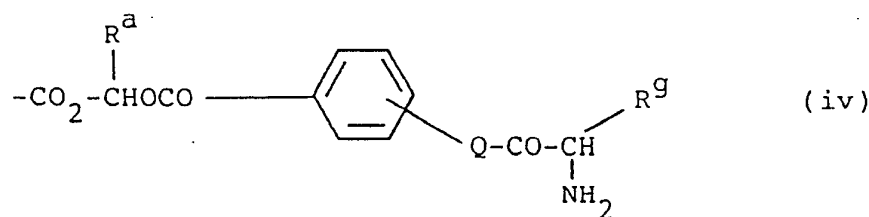
Os grupos protectores de carboxi facilmente removíveis adequados para o grupo R^3 abrangem grupos que formam derivados do tipo éster de ácido carboxílico, incluindo ésteres hidrolisáveis in vivo. Preferencialmente, o derivado pode ser facilmente removido in vivo.

São grupos protectores de carboxi formadores de ésteres adequados aqueles que podem ser removidos sob condições convencionais. Estes grupos abrangem, no caso de R^3 , benzilo, *p*-metoxibenzilo, benzilmetilo, *p*-nitrobenzilo, 4-piridilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo, *t*-butilo, *t*-amilo, alilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, adamantilo, 2-benziloxifenilo, 4-metiltiofenilo, tetrahydrofur-2-ilo, tetrahidropiran-2-ilo, pentaclorofenilo, acetono, *p*-toluenossulfonileto, metoximetilo, um grupo contendo sililo, estanilo ou fosfóro, um radical oxima da fórmula $-N=CHR^9$, em que R^9 representa arilo ou heterociclilo ou um éster hidrolisável in vivo tal como foi definido precedentemente.

Um grupo carboxilo CO_2R^3 pode ser obtido por regeneração de qualquer um dos ésteres atrás mencionados mediante métodos usuais adequados ao grupo R^3 particular, por exemplo hidrólise catalisada por um ácido ou uma base, por hidrólise catalisada

enzimaticamente ou por hidrogenólise sob condições em que o resíduo da molécula não é substancialmente afectado.

São exemplos de grupos éster hidrolisáveis in vivo aqueles que se dissociam no interior do corpo humano dando origem ao ácido progenitor ou ao seu sal. Grupos éster adequados deste tipo incluem os das fórmulas parciais (i), (ii), (iii) e (iv),



em que

R^a representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, metilo ou fenilo,

R^b representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, benzilo, cicloalquilo

com 3 a 7 átomos de carbono, (alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)(cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono), 1-amino-(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono) ou [1-(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)amino](alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), ou

R^a e R^b , em conjunto, formam um grupo 1,2-fenileno facultativamente substituído com 1 ou 2 metoxifenilo, benzilo, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, (alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)(cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono), 1-amino(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono) ou [1-(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)amino](alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), ou R^a e R^b , em conjunto, formam um grupo 1,2-fenileno facultativamente substituído com 1 ou 2 grupos metoxi,

R^c representa alquileno com 1 a 6 átomos de carbono facultativamente substituído com um grupo metilo ou um grupo etilo,

R^d e R^e representam, independentemente um do outro, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono,

R^f representa alquilo com 1 a 6 átomos de carbono,

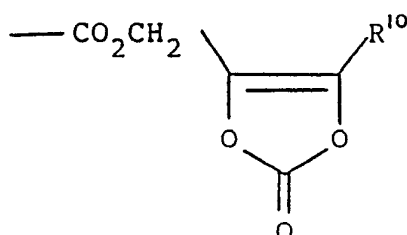
R^g representa hidrogénio ou fenilo facultativamente substituído um máximo de três grupos seleccionados entre halogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono e

Q representa oxigénio ou NH.

São exemplos de grupos éster hidrolisáveis in vivo adequados, por exemplo: grupos aciloxialquilo tais como

acetoximetilo, pivaloiloximetilo, α -acetoxietilo, α -pivaloiloxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo e (1-aminoetil)carboniloximetilo; grupos alcóxicarboniloxialquilo tais como etóxicarboniloximetilo e α -etóxicarboniloxietilo; dialquilaminoalquilo, especialmente grupos di(alquil inferior)aminoalquilo tais como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo ou dietilaminoetilo; grupos lactona tais como ftalidilo e dimetoxiftalidilo; e ésteres ligados a um segundo antibiótico β -lactâmico ou a um inibidor de β -lactamase.

Um outro grupo éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável adequado é o da fórmula,



em que R^{10} representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou fenilo.

Deve ter-se em conta que são igualmente abrangidos pelo âmbito do presente invento os sais e os derivados carboxi-protegidos, incluindo os ésteres hidrolisáveis in vivo, de quaisquer grupos carboxi eventualmente presentes como substituintes facultativos em compostos das fórmulas (I) ou (Ia).

Os sais farmacêuticamente aceitáveis adequados do grupo carboxi no composto da fórmula (I) incluem sais metálicos, por exemplo sais de alumínio, sais de metal alcalino tal como sódio ou potássio, sais de metal alcalino-terroso tal como cálcio ou magnésio e sais de amónio ou amónio substituído, por exemplo

aquelas com (alquil inferior)aminas tais como trietilamina, hidroxi(alquil inferior)aminas tais como 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina ou tris-(2-hidroxi-etil)amina, cicloalquilaminas tais como dicitclohexilamina ou com procaína, dibenzilamina, N,N-dibenziletilenodiamina, 1-efenamina, N-metilmorfolino, N-etilpiperidina, N-benzil- β -fenetilamina, desidroabietilamina, N,N'-bisdesidroabietilamina, etilenodiamina ou bases do tipo piridina tais como piridina, colidina ou quinolina ou outras aminas anteriormente utilizadas na formação de sais com penicilinas e cefalosporinas conhecidas. Outros sais úteis são os de lítio e de prata. Os sais dos compostos da fórmula (I) podem ser preparados mediante permuta de sais de acordo com métodos convencionais.

Nos compostos das fórmulas (I) ou (Ia) o grupo X pode representar enxofre ou um átomo de enxofre oxidado, isto é um sulfóxido (SO) ou um grupo sulfona (SO₂). Nos casos em que X representa um grupo sulfóxido, este pode apresentar-se sob a forma dos isômeros α e β , ambos abrangidos pelo âmbito do presente invento.

X representa de preferência enxofre.

São significados adequados de R⁴: 3-metilbut-2-enoílo, 2-metilprop-2-enoílo, but-2-enoílo, hexa-2,4-dienoílo e 2-metilbut-2-enoílo.

Deve salientar-se igualmente que o grupo R⁴ pode apresentar-se sob duas formas isoméricas que são isômeros geométricos, consoante a disposição dos grupos ligados pela ligação dupla. Ambos os isômeros cis e trans são abrangidos pelo âmbito do presente invento.

Determinados compostos de acordo com o presente invento incluem um grupo amino que pode estar protegido. São grupos protectores de amino adequados aqueles, bem conhecidos dos especialistas da técnica, que podem ser removidos sob condições convencionais sem interrupção do resto da molécula.

São exemplos de grupos protectores de amino: alcanóilo com 1 a 6 átomos de carbono, benzoílo, benzilo facultativamente substituído no anel fenilo com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, trifluorometilo, halogénico ou nitro, (alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono)carbonilo, benziloxicarbonilo ou tritilo substituído como no caso de benzilo, aliloxicarbonilo, tricloroetoxicarbonilo ou cloroacetilo.

São igualmente abrangidos pelo âmbito do presente invento os sais de adição de ácido com todos os grupos amino ou grupos amino substituídos presentes como substituintes facultativos em compostos das fórmulas (I) ou (Ia), particularmente com grupos substituintes de amino em A³. São sais de adição de ácido preferidos os hidrocloreto.

O termo "arilo" designa, no âmbito do presente invento, fenilo e naftilo, ambos facultativamente substituídos com um máximo de cinco, de preferência um máximo de três, grupos seleccionados entre halogénico, mercapto, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, fenilo, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), mercapto(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), halo(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), hidroxi, amino, nitro, carboxi, (alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)carboniloxi, alcoxicarbonilo, formilo ou (alquilo com 1 a 6 átomos de carbono)carbonilo.

Os termos "heterociclilo" e "heterocíclico" designam, no âmbito do presente invento, anéis aromáticos e não aromáticos, simples e condensados, contendo adequadamente um máximo de quatro heteroátomos em cada anel seleccionados entre oxigénio, azoto e enxofre, podendo os anéis estar substituídos ou não com, por exemplo, um máximo de três grupos seleccionados entre halogéneo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono, halo(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), hidroxil, carboxil, sais de carboxil, ésteres de carboxil tais como os grupos (alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono)carbonil, (alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono)carbonil(alquilo com 1 a 6 átomos de carbono), aril e oxo. Cada anel heterocíclico contém adequadamente 4 a 7, de preferência 5 ou 6, átomos no anel. Um sistema anelar heterocíclico condensado pode incluir anéis carbocíclicos e inclui obrigatoriamente apenas um anel heterocíclico. Os compostos de acordo com o presente invento contendo um grupo heterocíclico podem apresentar-se sob duas ou mais formas tautoméricas consoante a natureza do grupo heterocíclico. Todas estas formas tautoméricas são abrangidas pelo âmbito do presente invento.

Os termos "alquilo" e "alcoxi" (ou "alquilo inferior" e "alcoxi inferior") designam, no âmbito do presente invento, grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo e butilo. O grupo alquilo preferido é metilo.

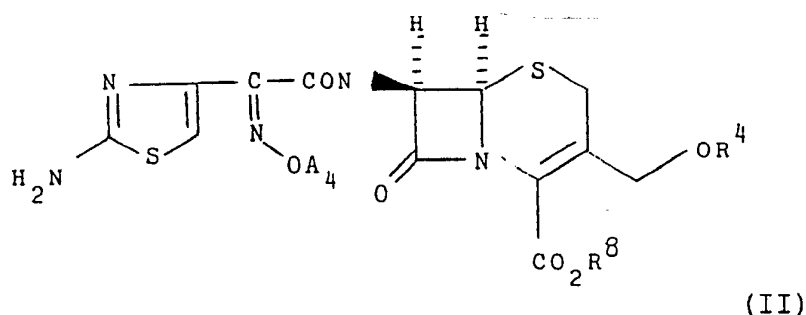
O termo "halogéneo" designa, no âmbito do presente invento, flúor, cloro, bromo e iodo.

Alguns dos compostos de acordo com o presente invento podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes tais como solventes orgânicos. Nestes casos podem formar-se solvatos. O presente invento inclui no seu âmbito solvatos

estequiométricos, nomeadamente hidratos, bem como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser obtidos mediante processos tais como a liofilização.

Uma vez que os compostos antibióticos de acordo com o presente invento se destinam a ser utilizados em composições farmacêuticas, torna-se evidente que cada um deles será preparado sob uma forma substancialmente pura, por exemplo pura a pelo menos 60%, mais adequadamente pura a pelo menos 75%, de preferência, pura a pelo menos 85% e, em especial, pura a pelo menos 95% (as percentagens são percentagens ponderais p/p). As preparações impuras podem ser utilizadas para a preparação das formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas. Estas preparações menos puras dos compostos devem conter pelo menos 1%, mais adequadamente pelo menos 5% e, de preferência, entre 10% e 50% de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal.

Do que foi dito, facilmente se depreende que uma subclasse preferida de compostos, ou seus sais farmacêuticamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com o presente invento pode ser representada pela fórmula (II),



em que R^4 e R^8 têm os significados anteriormente referidos e



A₄ representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

Nos compostos da fórmula (II) particularmente preferidos R⁴ representa 3-metilbut-2-enoílo, 2-metilprop-2-enoílo, but-2-enoílo, hexa-2,4-dienoílo e 2-metilbut-2-enoílo, A₄ representa hidrogénio ou metilo, R⁸ representa hidrogénio ou CO₂R⁸ representa um sal farmacêuticamente aceitável ou um éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitável deste ácido.

Em conformidade, os compostos específicos da fórmula (Ia) de acordo com o presente invento incluídos na subclasse preferida dos compostos da fórmula (II) incluem os seguintes compostos e seus sais farmacêuticamente aceitáveis e ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis:

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico,

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico,

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil])cef-3-em-4-carboxílico,

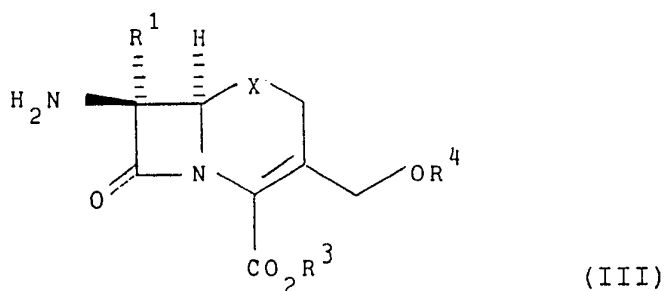
Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico,

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(but-2-inoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico,

Ácido (6R,7R)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z-hidroxi-iminoacetamido)-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico e

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico.

O presente invento diz também respeito a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I), caracterizado por se tratar um composto da fórmula (III) ou um seu sal,



em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 e X têm o significado atrás definido, quaisquer grupos reactivos presentes estão facultativamente protegidos e em que o grupo amino está facultativamente substituído com um grupo que permite que tenha lugar a acilação, com um derivado N-acilador de um ácido da fórmula (IV),



em que R^2 tem o mesmo significado que na fórmula (I) e em que todos os grupos reactivos presentes estão facultativamente protegidos, e, subsequentemente, se necessário ou desejado, se efectuar um ou mais passos entre os seguintes:

- i) remoção de todos os grupos protectores,

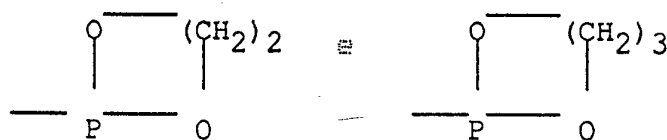


- ii) conversão do grupo CO_2R^3 num diferente grupo CO_2R^3 ,
- iii) conversão do grupo X num grupo X diferente,
- iv) conversão do produto de reacção num sal.

São compostos adequados da fórmula (III) sais e ésteres, por exemplo um éster em que R^3 representa difenilmetilo.

Os ácidos da fórmula (IV) podem ser preparados mediante métodos conhecidos pelos especialistas da técnica ou por métodos análogos a esses processos. São processos adequados os descritos, por exemplo, nos pedidos de patente no Reino Unido nº 2 107 307 B, nº 1 536 281 e nº 1 508 064.

São grupos adequados que permitem que se realize a acilação e que estão facultativamente presente no grupo amino do composto de partida da fórmula (II): grupos N-sililo, N-estano e N-fósforo, por exemplo grupos trialquilsililo tais como trimetilsililo, grupos trialquiltino, tais como tri-*n*-butiltino, grupos da fórmula $-\text{PR}^{11}\text{R}^{12}$, em que R^{11} representa um grupo alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, ariloxi, aralquilo ou dialquilamino, R^{12} tem o mesmo significado que R^{11} ou representa halogéneo ou em que R^{11} e R^{12} , em conjunto, formam um anel, sendo grupos com fósforo adequados $-\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{P}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$,



Um grupo que pode ser facultativamente introduzido no grupo amino do composto da fórmula (III) é o trimetilsililo.

A reacção de sililação pode ser vantajosamente efectuada in situ antes da reacção de acilação, com um agente de sililação que não exija a concomitante adição de uma base. São agentes de sililação adequados, por exemplo,

N-(trimetilsilil)-acetamida,

N,Q-bis-(trimetilsilil)-acetamida,

N,Q-bis-(trimetilsilil)-trifluoroacetamida,

N-metil-N-trimetilsililacetamida,

N-metil-N-trimetilsilil-trifluoroacetamida,

N,N'-bis(trimetilsilil)ureia, e

N,Q-bis(trimetilsilil)carbamato. Um agente de sililação preferido é N,Q-bis(trimetilsilil)acetamida. A reacção de sililação pode ser adequadamente realizada num solvente orgânico inerte e anidro tal como diclorometano à temperatura ambiente ou a uma temperatura elevada, por exemplo, entre 30 e 60°C, de preferência entre 50 e 60°C.

O processo atrás descrito pode ser facultativamente realizado na presença de uma pequena quantidade, por exemplo 0,1 equivalentes, de um haleto de sililo, por exemplo um haleto de tri(alquil com 1 a 6 átomos de carbono)sililo, em especial cloreto de trimetilsililo.

Emprega-se, no processo atrás descrito, um derivado N-acilador reactivo do ácido (IV). A escolha do derivado reactivo será evidentemente influenciada pela natureza química dos substituintes do ácido.

Os derivados N-aciladores adequados incluem um haleto ácido, de preferência o cloreto ou brometo ácido. A acilação com

um haleto ácido pode ser efectuada na presença de um agente de ligação a ácido, por exemplo uma amina terciária (tal como piridina ou dimetilanilina), crivos moleculares, uma base inorgânica (tal como carbonato de cálcio ou bicarbonato de sódio) ou um oxirano, que estabelece uma ligação com o haleto de hidrogénio libertado no decurso da reacção de acilação. O oxirano é, de preferência óxido de 1,2-(alquileno com 1 a 6 átomos de carbono), tal como óxido de etileno ou óxido de propileno. A reacção de acilação utilizando um haleto ácido pode ser realizada a uma temperatura compreendida entre -50°C e $+50^{\circ}\text{C}$, de preferência entre -20°C e $+20^{\circ}\text{C}$, em meio aquoso ou não aquoso, tal como água, acetona, tetrahydrofurano, acetato de etilo, dimetilacetamida, dimetilformamida, acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano ou misturas destes compostos. Alternativamente, a reacção pode ser efectuada numa emulsão não estável de um solvente não miscível com água, especialmente um éster alifático ou cetona, tal como metil isobutil cetona ou butil acetato.

O haleto ácido pode ser preparado mediante a reacção do ácido (IV) ou de um seu sal ou derivado reactivo com um agente de halogenação (por exemplo, clorinação ou brominação) tal como pentacloreto de fósforo, cloreto de tionilo, cloreto de oxalilo ou fosgénio.

Alternativamente, o derivado N-acilador do ácido (IV) pode ser um anidrido simétrico ou misto. São anidridos mistos adequados os anidridos com, por exemplo, monoésteres de ácido carbónico, ácido trimetilacético, ácido tioacético, ácido difenilacético, ácido benzóico, ácidos com fósforo (tais como os ácidos fosfórico, fosforoso e fosfínico) ou ácidos sulfónicos aromáticos ou alifáticos (tais como os ácidos *p*-toluenossulfónico ou metanosulfónico). Quando se utiliza um anidrido simétrico ou misto, a

reação pode ser efectuada na presença de uma base fraca, tal como piridina ou 2,6-lutidina, como catalisador.

São derivados N-aciladores do ácido (IV) alternativos: azida ácida ou ésteres activados tais como ésteres com 2-mercapto-piridina, cianometanol, *p*-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol, tiofenol, halofenóis, incluindo pentaclorofenol, monometoxifenol, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol ou 8-hidroxiquinolina, ou amidas tais como N-acilsacarinas, N-aciltiozolidin-2-iona ou N-acilftalimidas, ou um iminoéster de alquilideno preparado mediante reação do ácido (IV) com uma oxima.

Outros derivados N-aciladores do ácido (IV) reactivos incluem os intermediários reactivos obtidos mediante a reação *in situ* com um agente de condensação tal como uma carbodi-imida, por exemplo, N,N'-dietil-, -dipropil- ou -di-isopropilcarbodi-imida, N,N'-diciclohexilcarbodi-imida ou N-etil-N'-(3-(dimetilamino)propil)carbodi-imida, um composto com carbonilo adequado, por exemplo, N,N'-carbonildi-imidazole ou N,N'-carbonilditriazole, um sal de isoxazolinio, por exemplo, N-etil-5-fenilisoxazolinio-3-sulfonato ou perclorato de N-*t*-butil-5-metilisoxazolinio, ou um N-alcóxicarbonil-2-alcóxi-1,2-di-hidroquinolina, tal como uma N-etóxicarbonil-2-etóxi-1,2-di-hidroquinolina. Outros agentes de condensação são os ácidos de Lewis (por exemplo $\text{BBr}_3\text{-C}_6\text{H}_6$), ou um agente de condensação ácido fosfórico tal como um dietilfosforil-cianeto. A reação de condensação é realizada de preferência num meio de reação orgânico, por exemplo em cloreto de metileno, dimetilformamida, acetonitrilo, etanol, benzeno, dioxano ou tetrahydrofurano.

Um outro método para a preparação do derivado N-acilador do ácido da fórmula (IV) consiste no tratamento do ácido da fórmula (IV) com uma solução ou suspensão previamente preparada

mediante a adição de um haleto de carbonilo, de preferência cloreto de oxalilo, ou um haleto de fosforilo, tal como oxicloreto de fósforo, a um solvente hidrocarboneto halogenado, de preferência diclorometano, uma amida terciária de acilo inferior, de preferência N,N-dimetilformamida. O derivado N-acilador do ácido da fórmula (IV) assim preparado pode ser obrigado a reagir com um composto da fórmula (III). A reacção de acilação pode ser convenientemente efectuada a temperatura compreendida entre -40°C e $+30^{\circ}\text{C}$, se desejado na presença de um agente de ligação a ácido tal como piridina. Pode facultativamente adicionar-se também um catalisador tal como 4-dimetilaminopiridina. Um solvente preferido para a reacção de acilação atrás referida é o diclorometano.

Numa reacção preferida, trata-se um composto da fórmula (III), em que o grupo amino localizado na posição 7 não está protegido, com um derivado N-acilador do ácido olefínico da fórmula (IV) sob a forma de um anidrido metanossulfónico misto na presença de piridina. O anidrido misto é preparado adequadamente in situ mediante a reacção do ácido ou de um seu éster, facultativamente sob a forma de sal, com cloreto de metanossulfonilo.

A conversão facultativa de CO_2R^3 num CO_2R^3 diferente e de um X num X diferente e a preparação facultativa de um sal podem ser realizadas por métodos bem conhecidos pelos especialistas da técnica das cefalosporinas e penicilinas.

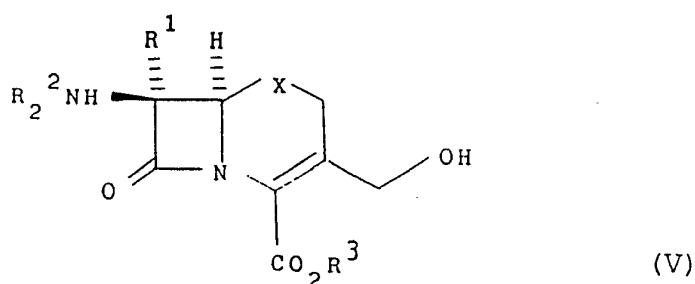
Por exemplo, quando o grupo X representa S, SO ou SO_2 , o grupo X pode ser convertido num grupo X diferente mediante métodos de oxidação ou redução bem conhecidos pelos especialistas da síntese das cefalosporinas e penicilinas, conforme é descrito, por exemplo, no pedido de patente europeia nº 0 114 752. Por exemplo, os sulfóxidos (em que X representa SO) podem ser preparados a partir do sulfureto correspondente (em que X representa

S) mediante a oxidação com um agente de oxidação adequado, por exemplo um perácido orgânico tal como o ácido m-cloroperbenzóico.

No processo atrás descrito, assim como no processo descrito em seguida, pode revelar-se necessária a remoção de grupos protectores. A desprotecção pode ser efectuada mediante qualquer um dos métodos convenientes conhecidos pelos especialistas da técnica de modo a minimizar a ocorrência de reacções secundárias indesejadas. A separação dos subprodutos pode ser realizada pelos métodos convencionais.

Por exemplo, pode remover-se um grupo protector de tritilo na fracção A_3 ou A_4 da cadeia lateral acilo de R^2 sob condições ácidas usando ácido clorídrico aquoso em ácido fórmico. De modo semelhante se remove, sob as mesmas condições de reacção, um grupo protector de carboxi em R^3 ácido e lábil.

Num outro processo de acordo com o presente invento podem preparar-se compostos da fórmula (I) mediante a reacção de um composto da fórmula (V),



em que R^1 , $CO_2 R^3$ e X têm os significados anteriormente referidos, R_2^2 representa R^2 com o significado anteriormente indicado ou um grupo acilo que pode ser convertido nele e em que todos os grupos reactivos estão facultativamente protegidos, com um ácido olefínico acilador da fórmula (VI) ou um seu derivado,



(VI)

em que R^4 tem o significado anteriormente indicado para a fórmula (I), e a subsequente realização, se desejado, de um ou mais passos seguintes:

- i) conversão do grupo R_2^2 num grupo R^2 ,
- ii) remoção de todos os grupos protectores,
- iii) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo CO_2R^3 diferente,
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente,
- v) conversão do produto da reacção num sal.

O grupo R^3 em compostos da fórmula (V) representa, em particular, difenilmetilo.

O grupo R_2^2 em compostos da fórmula (V) representa, em particular, fenilacetilo.

O composto da fórmula (VI) representa, adequadamente, o ácido carboxílico R^4OH .

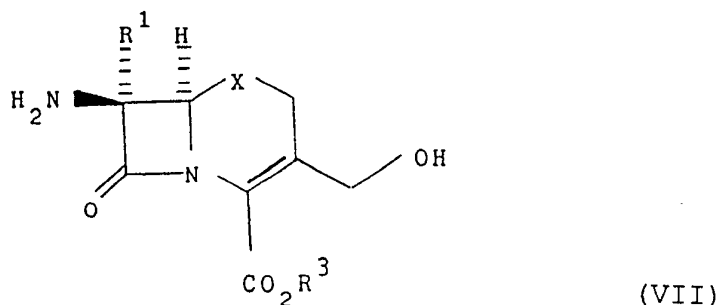
A reacção de um composto da fórmula (V) com um ácido carboxílico da fórmula (VI) pode ser efectuada sob condições Mitsunobu, mediante o tratamento de uma mistura do álcool da fórmula (V) e do ácido olefinico da fórmula (VI) num solvente aprático com um derivado de fosfina, que pode ser adequadamente trifenilfosfina, e um éster azodicarboxilato, que pode ser adequadamente azodicarboxilato de dietilo. A reacção é

adequadamente efectuada em tetrahydrofurano, como solvente, a uma temperatura compreendida entre 50°C e 67°C, de preferência a temperatura de refluxo.

Quando R_2^2 num composto da fórmula (V) não representa R^2 , a conversão de R_2^2 em R^2 pode ser efectuada por intermédio de um composto da fórmula (III) contendo um grupo amina na posição 7 do núcleo da cefalosporina.

Pode remover-se uma cadeia lateral R_2^2 mediante o procedimento Delft vulgarmente utilizado na técnica dos β -lactamas. As condições de reacção adequadas incluem o tratamento com pentacloreto de fósforo e N-metilmorfolina em diclorometano a temperatura reduzida, por exemplo a -20°C. O produto da reacção é adequadamente isolado no início sob a forma de um sal hidrocloreto, o que permite eliminar todos os compostos de partida, isómeros ou compostos contendo fósforo. A base livre pode ser isolada em seguida mediante o tratamento com uma base.

Os compostos da fórmula (V) e os seus sais que são, entre outros, intermediários para os compostos de acordo com o presente invento tal como atrás se definiram podem ser preparados mediante a acilação selectiva do grupo funcional amina de um composto da fórmula (VII),



em que R^1 , CO_2R^3 e X têm os significados atrás indicados, com um derivado acilador de um ácido da fórmula (VIII),



em que R_2^2 tem o significado atrás definido, e a subsequente realização, se desejado, de um ou mais passos seguintes:

- i) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo CO_2R^3 diferente,
- ii) remoção de todos os grupos protectores presentes,
- iii) conversão do grupo X num grupo X diferente,
- iv) conversão do produto num sal.

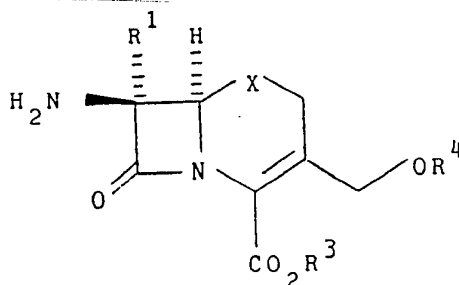
Por exemplo, um composto da fórmula (V) em que R_2^2 representa fenilacetilo e R^3 representa difenilmetilo pode ser preparado mediante a reacção de um composto da fórmula (VII) em que R^3 representa hidrogénio com cloreto de fenilacetilo em acetona aquosa sob condições fracamente básicas, por exemplo na presença de bicarbonato de sódio, seguida pela preparação do ácido carboxílico e pelo tratamento com difenildiazometano.

Os compostos da fórmula (VII) são compostos conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos mediante métodos conhecidos pelos especialistas da técnica das β -lactamas. Um composto de partida conveniente para a preparação dos compostos da fórmula (VII) em que X representa um grupo enxofre é o composto ácido 7-amino-cefalosporânico (7-ACA) que é facilmente desacetilado na posição 3 de modo a obter-se o correspondente composto da fórmula (VII).

Os compostos das fórmulas (IV), (VI) e (VIII) são geralmente compostos conhecidos ou podem ser facilmente preparados a partir de compostos de partida conhecidos mediante metodologia convencional.

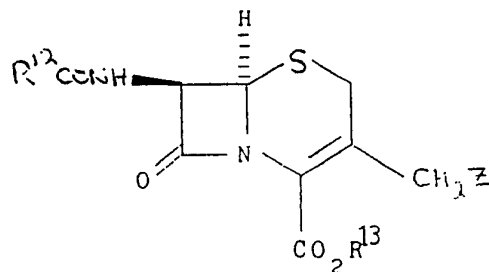
Quanto aos compostos da fórmula (III), os presentes inventores pensam tratar-se de compostos novos sendo, como tal, objectos do presente invento.

Os compostos da fórmula (III)



(III)

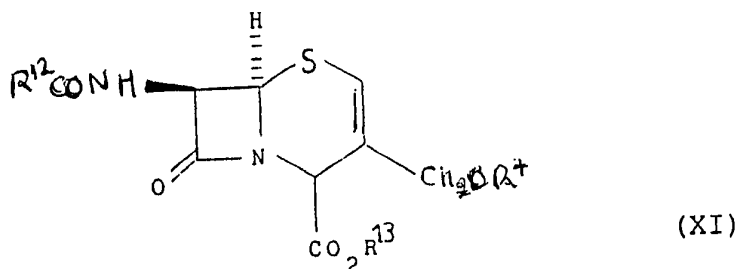
podem ser preparados a partir de compostos conhecidos tais como os correspondentes derivados de acetamido N-substituído, por exemplo cef-3-em-4-carboxilatos de 7-fenilacetamido e derivados de carboxi tais como os seus ésteres. Alternativamente, os compostos da fórmula (III) podem ser preparados a partir de compostos da fórmula (X) conhecidos e comercializados,



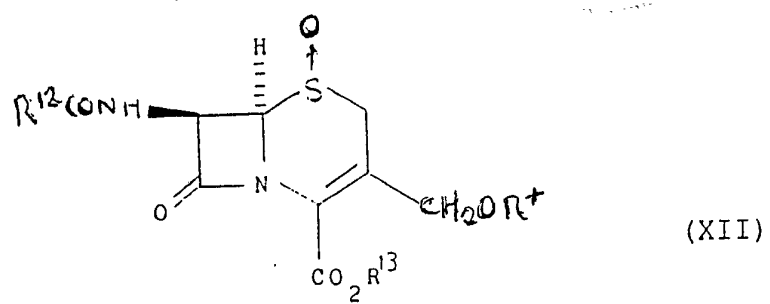
(X)

em que Z representa halogéneo, especialmente cloro ou bromo, $R^{12}CO$ representa um grupo acilo, em particular um grupo acilo protector de amino, que pode ser facilmente removido como será reconhecido pelos especialistas da técnica, por exemplo fenilmetilo, e R^{13} representa um grupo protector de aciloxi que pode ser facilmente removido tal como será reconhecido pelos especialistas da técnica, por exemplo uma fracção éster, em especial difenilmetilo.

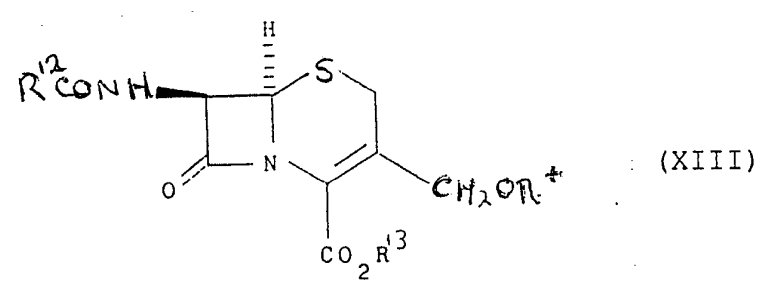
Podem preparar-se compostos da fórmula (XI) mediante a reacção de compostos da fórmula (X) com o ácido R^4OH (VI) na presença de um sal de amónio terciário da fórmula R^X_4NY , em que R^X representa alquilo ou arilo e Y representa o anião do sal, em especial iodeto, na presença de sulfito, sob condições de transferência de fase solvente-(meio aquoso).



O rearranjo do anel com seis membros pode ser realizado mediante uma sequência oxidação-redução, por exemplo oxidação com um ácido perbenzóico seguida de redução do sulfóxido resultante (XII),

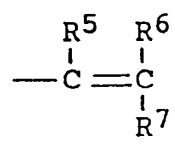


com PCl_3 , por exemplo, de modo a obter-se um derivado de acetamido da fórmula (III), isto é, um composto da fórmula (XIII).

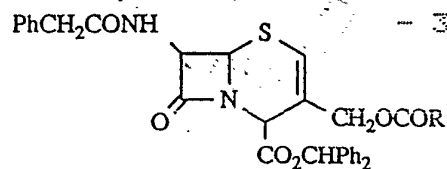
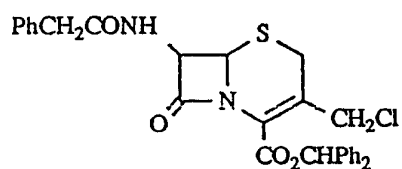


O composto da fórmula (III) pode ser obtido a partir do composto da fórmula (XIII) mediante a remoção dos grupos protectores R^{12}CO e R^{13} , por exemplo por clivagem Delft no caso destes grupos representarem, respectivamente, PhCH_2CO e CHPh_2 .

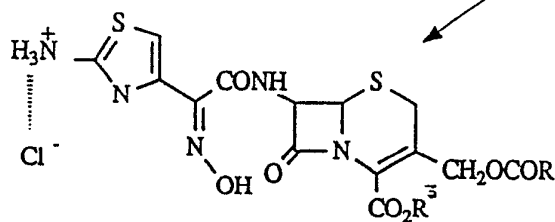
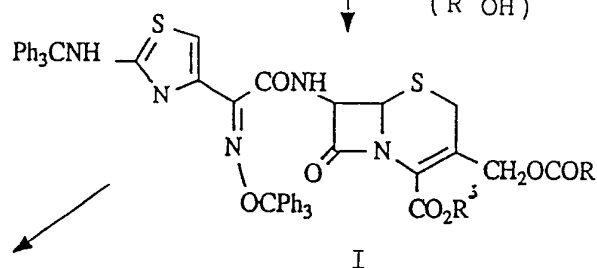
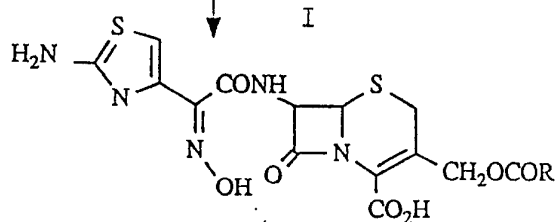
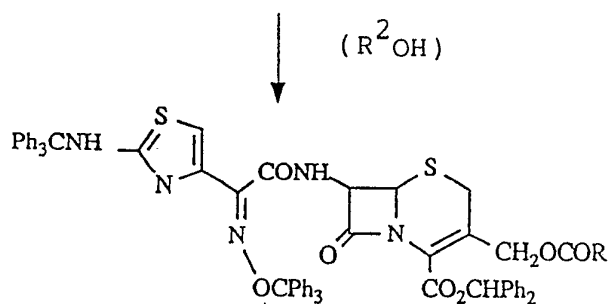
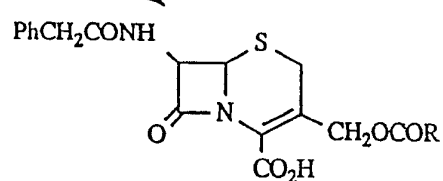
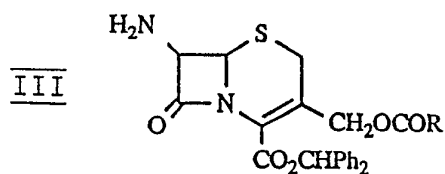
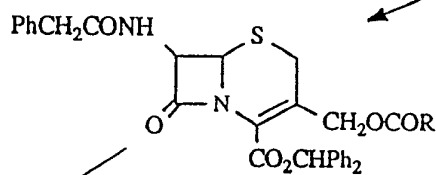
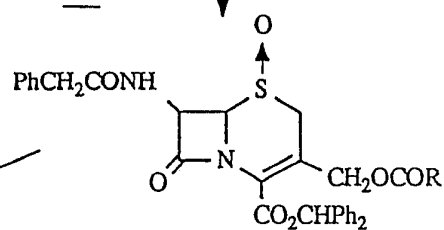
Apresenta-se em seguida um esquema de reacção global típico para a reacção que permite obter compostos da fórmula (I) a partir de um composto da fórmula (X), em que R^{12} representa fenilmetilo, R^{13} representa difenilmetilo e R representa a cadeia lateral insaturada.



Apesar de se apresentarem exemplos específicos de grupos substituintes para os diversos compostos da fórmula (I) indicados (por exemplo R^1 =hidrogénio, R^2 =tiazol-4-ilo contendo um substituinte amino ou amino-protegido ou um seu sal de adição de ácido, A_4 =(hidrogénio ou trifenilfosfina)) será facilmente compreendido pelos especialistas da técnica que a via sintética global é aplicável a todos os substituintes possíveis atrás referidos:



- 31 -



I

Deve notar-se que nos processos de acordo com o presente invento, os ²-cefems podem funcionar como intermediários nas sequências de síntese. Os passos de isomerização subsequentes, realizados por métodos bem conhecidos da técnica das cefalosporinas, permitirá preparar os ³-cefems de acordo com o presente invento.

O presente invento permite igualmente preparar uma composição farmacêutica contendo um composto da fórmula (Ia), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo, e um suporte farmacêuticamente aceitável. As composições de acordo com o presente invento incluem as que se apresentam sob formas adaptadas à administração pelas vias oral, tópica ou parentérica e podem ser administradas para tratamento de infecções de origem bacteriana em mamíferos, incluindo seres humanos.

Os compostos antibióticos de acordo com o presente invento podem ser formulados de modo a poder ser administrados por qualquer via conveniente em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros antibióticos.

A composição pode ser formulada de modo a poder ser administrada por qualquer via, por exemplo oral, tópica ou parentérica. As composições podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, drageias, cremes ou preparações líquidas, tais como suspensões ou soluções administráveis por via oral ou suspensões ou soluções estéreis administráveis por via parentérica.

As formulações tópicas de acordo com o presente invento podem ser apresentadas sob a forma de, por exemplo, unguentos, cremes ou loções, unguentos oftálmicos e gotas oftálmicas ou



auriculares, pensos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados tais como conservantes, solventes que facilitem a penetração do medicamento e emulientes em unguentos e cremes.

As formulações também podem conter suportes convencionais compatíveis, tais como bases para creme ou unguento e etanol ou álcool oleílico para loções. Estes suportes podem estar presentes em percentagens compreendidas entre 1% e cerca de 98% da formulação. Mais frequentemente, constituirão cerca de 80% da formulação.

Os comprimidos e cápsulas administráveis por via oral podem apresentar-se sob a forma de doses unitárias e podem conter excipientes convencionais, tais como agentes de ligação, 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, polietilenoglicol ou sílica, agentes de desintegração, por exemplo amido de batata, ou agentes molhantes aceitáveis, tais como lauril sulfato de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na prática farmacêutica normal. As preparações líquidas administráveis por via oral podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem apresentar-se sob uma forma sólida destinada a ser reconstituída com água ou outro veículo adequado antes da utilização. Estas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais, tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, metilcelulose, xarope de glucose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel estearato de alumínio ou gorduras alimentares hidrogenadas, agentes emulsionantes, por exemplo

lecitina, mono-oleato de sorbitano ou acácia, veículos não aquosos (que podem incluir óleos alimentares), por exemplo óleo de amêndoa, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol ou álcool etílico, conservantes, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico e, se desejado, agentes corantes ou aromatizantes convencionais.

Os supositórios deverão conter bases para supositório convencionais, por exemplo manteiga de cacau ou outro glicérido.

Quando destinadas à administração por via parentérica, as formas de dosagem unitária fluidas são preparadas a partir do composto e de um veículo estéril, de preferência água. O composto pode ser suspenso ou dissolvido no veículo, consoante as características deste e a concentração utilizada. Para preparar soluções, o composto pode ser dissolvido em água para preparação de injeções e esterilizado por filtração antes de ser introduzido num frasco ou ampola adequados e de estes serem selados.

Podem dissolver-se vantajosamente no veículo agentes tais como anestésicos locais, conservantes e tampões. Com o propósito de melhorar a sua estabilidade, a composição pode ser congelada após ter sido introduzida no frasco e a água pode ser removida sob vácuo. O frasco contendo o pó liofilizado desidratado é então selado, podendo ser fornecido conjuntamente um frasco contendo água para injeção para permitir a reconstituição do líquido antes da sua utilização. As suspensões administráveis por via parentérica são preparadas de um modo substancialmente semelhante, se exceptuarmos o facto de o composto ser suspenso no veículo em vez de ser dissolvido e de a esterilização não poder ser realizada mediante filtração. O composto pode ser esterilizado mediante exposição a óxido de etileno antes da suspensão no veículo estéril. Inclui-se vantajosamente na

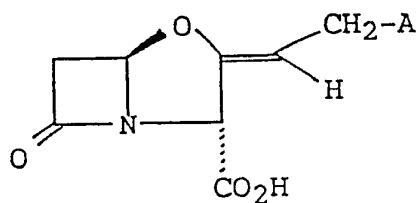
composição um agente tensioactivo ou molhante de modo a facilitar a distribuição uniforme do composto.

As composições podem conter percentagens ponderais de composto activo não inferiores a 0,1%, de preferência não inferiores a 10-60%, variando essas percentagens consoante o método de administração. Nos casos em que as composições são constituídas por unidades de dosagem, cada unidade conterá de preferência uma quantidade de ingrediente activo compreendida entre 50 e 500 mg. As dosagens utilizadas no tratamento de seres humanos adultos estarão preferencialmente compreendidas entre 100 e 3000 mg/dia, por exemplo 1500 mg/dia, variando estas quantidades consoante a via e a frequência da administração. Esta dosagem corresponde a valores compreendidos entre 1,5 e 50 (mg/kg)/dia. Uma dosagem adequada estará compreendida entre 5 e 20 (mg/kg)/dia.

Não se observaram efeitos tóxicos após administração de dosagens compreendidas entre os valores atrás indicados de um composto da fórmula (Ia) ou de um seu sal ou de um seu éster hidrolizável in vivo farmacologicamente aceitáveis.

O composto da fórmula (Ia) pode ser o único agente terapêutico presente nas composições de acordo com o presente invento ou pode apresentar-se em combinação com outros antibióticos ou com um inibidor de β -lactamase.

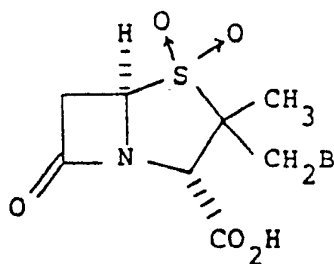
As composições podem conter também, vantajosamente, um composto da fórmula (XIV) ou um seu sal ou um seu éster farmacologicamente aceitáveis,



(XIV)

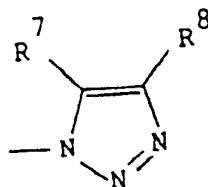
em que A representa hidroxilo, hidroxilo substituído, tiol, tiol substituído, amino, amino substituído com mono- ou di-hidrocarbilo, ou mono- ou diacilamino, um grupo triazolilo facultativamente substituído, ou um grupo tetrazolilo facultativamente substituído tal como o descrito no pedido de patente europeia nº 0 053 893.

Uma outra composição vantajosa contém um composto antibiótico de acordo com o presente invento e um suporte ou excipiente farmacologicamente aceitável em conjunto com um inibidor de β -lactamase da fórmula (XV) ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis,



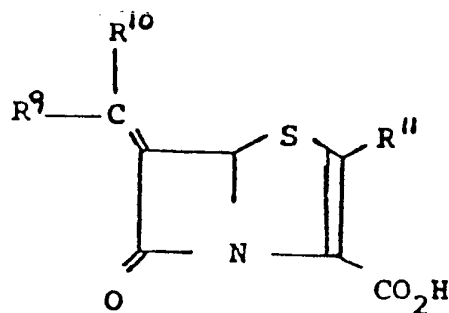
(XV)

em que B representa hidrogénio, halogénio ou um grupo da fórmula,



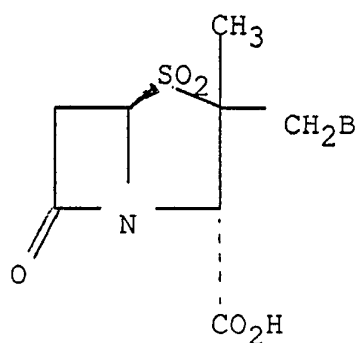
em que R^7 e R^8 são idênticos ou diferentes e representam, cada um, hidrogênio, (alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono) carbonilo ou carboxi ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Outros inibidores de β -lactamase adequados incluem o 6-alkilideno penem da fórmula (XVI)



ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis, em que R^9 e R^{10} são idênticos ou diferentes e representam, cada um, hidrogênio ou um hidrocarboneto com 1 a 10 átomos de carbono ou um grupo heterocíclico com 1 a 10 átomos de carbono facultativamente substituídos com um grupo funcional e R^{11} representa hidrogênio ou um grupo da fórmula R^a ou $-SR^a$, em que R^a representa um hidrocarboneto ou grupo heterocíclico com 1 a 10 átomos de carbono facultativamente substituídos tal como é descrito no pedido de patente europeia nº 81301683.9 (publicada sob o nº 0 041 768).

Uma outra composição contém vantajosamente um composto (Ia) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo em conjunto com um composto da fórmula (XVII) ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitáveis,



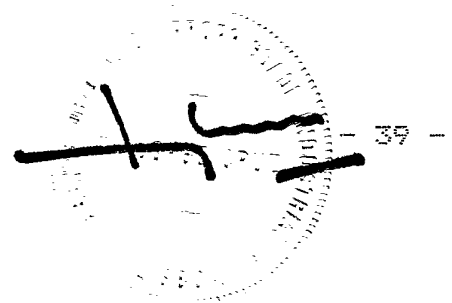
XVII

em que B representa hidrogénio ou cloro.

Outros inibidores de β -lactamase adequados incluem o ácido 6 β -bromopenicilânico e seus sais e seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis e o ácido 6 β -iodopenicilânico e seus sais e seus ésteres hidrolisáveis in vivo farmacêuticamente aceitáveis descritos, por exemplo nos pedidos de patente europeia nº 0 410 768 e nº 0 154 132 (ambos depositados por Beecham Group).

As composições de acordo com o presente invento que contêm uma quantidade inibidora de β -lactamase de um inibidor de β -lactamase são formuladas de modo convencional utilizando técnicas e procedimentos em si conhecidos pelos especialistas da técnica.

O presente invento permite preparar um composto da fórmula (Ia) ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitáveis útil como agente terapêutico.



O presente invento permite também prepara um composto da fórmula (Ia) ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis úteis no tratamento de infecções de origem bacteriana.

O presente invento diz também respeito a um método para o tratamento de infecções de origem bacteriana em seres humanos e animais caracterizado por se administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antibiótico de acordo com o presente invento da fórmula (Ia) ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitável.

Além disso, o presente invento diz ainda respeito à utilização de um composto da fórmula (Ia) ou de um seu sal ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis na preparação de um medicamento destinado ao tratamento de infecções de origem bacteriana.

Os compostos antibióticos de acordo com o presente invento são activos contra um vasto espectro de organismos, incluindo organismos Gram-negativos e Gram-positivos.

Os Exemplos subsequentes ilustram a preparação de compostos de acordo com o presente invento. Os dados referentes à actividade biológica in vitro são apresentados sob a forma de média geométrica de valores CIM (concentração inibitória mínima), em µg/ml, para um composto de acordo com o presente invento quando comparado com o composto FK 482 conhecido.

Exemplo 1

(4R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-
-(3-metilbut-2-enoiloxi)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

1(a) (4R,7R)-3-(Metilbut-2-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-3-
-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução, mantida à temperatura de refluxo suave e vigorosamente agitada, sob uma atmosfera de azoto, de ácido 3-metilbut-2-enóico (0,5 g) em tetrahydrofurano não aquoso (30 ml) adicionaram-se rápida e sucessivamente trifenilfosfina (1,5 g), (4R,7R)-3-hidroxiometil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,0 g) e azodicarboxilato de dietilo (1,0 ml). Ocorreu uma reação exotérmica e a cor da mistura de reação passou do castanho inicial para verde escuro. Passados 2 minutos, diluiu-se a mistura com tolueno (30 ml) e evaporou-se sob pressão reduzida até se obter um volume reduzido. Adicionou-se mais tolueno e deixou-se cristalizar o hidrazodicarboxilato de dietilo. Este foi retirado por filtração e o filtrado foi lavado com uma pequena quantidade de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e, em seguida, com salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado até se obter uma goma. Esta goma foi submetida a cromatografia em gel de sílica usando como eluente (acetato de etilo)/hexano 7:13. As frações contendo o produto desejado (análise por CCF=Cromatografia em Camada Fina) foram combinadas e evaporadas até se obter um volume reduzido, após o que o composto cristalizou. O composto foi filtrado, lavado com uma pequena quantidade de éter e secado sob vácuo, dando origem ao composto em epigrafe (1,2 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr), entre outros: 697, 1225, 1647, 1717, 1779 e 3280 cm^{-1} .

m/z (BAR=Bombardamento com Átomos Rápidos, Mn^{+}): 617.

1(b) (6R,7R)-7-amino-3-(3-metilbut-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilmetilo)

O produto do Exemplo 1(a) (0,6 g) foi dissolvido em diclorometano não aquoso (20 ml) e arrefecido mediante agitação, sob uma atmosfera de azoto, até -20°C . Adicionou-se N-metilmorfolina (0,24 ml) e uma solução de pentacloreto de fósforo (ressublimado) (0,27 g) em diclorometano (7,5 ml). A mistura foi agitada a -20°C durante uma hora e meia. Adicionou-se metanol (2,5 ml), prosseguindo a agitação durante mais meia hora, e depois água (15 ml). Passada uma hora e meia a mistura atingiu a temperatura ambiente; adicionou-se acetato de etilo (25 ml) e a mistura foi parcialmente evaporada sob pressão reduzida. Formou-se um precipitado cristalino. Este precipitado foi recolhido, lavado com éter e com uma pequena quantidade de acetona e secado sob vácuo durante alguns momentos. (O espectro de infra-vermelhos revelou que este produto era o hidrocloreto do composto em epígrafe). Os licores-mãe foram tratados com uma pequena quantidade de ácido clorídrico 5M e novamente evaporados com mais acetato de etilo, dando origem a uma nova dose de cristais. Estes cristais foram recolhidos, lavados com éter e combinados com os cristais anteriormente obtidos. Os cristais combinados foram então suspensos em água (25 ml), a suspensão foi cromatografada, usando tetrahydrofurano/tolueno/(acetato de etilo) 1:1:1 como eluente, e o pH foi levado ao valor 6 mediante a adição cuidadosa de uma solução de NaOH 1M. Quando já não havia cristais em suspensão, as fracções foram separadas e a fase não aquosa resultante foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada e evaporada até se obter uma goma que cristalizou parcialmente no



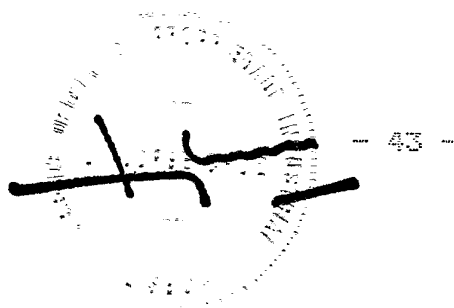
decorso de armazenamento a 2-3°C até ao dia seguinte. O resíduo solidificou no decorso de trituração com uma pequena quantidade de éter. Foi retirado por filtração, lavado com uma pequena quantidade de éter e secado sob vácuo, dando origem ao composto em epígrafe (0,28 g) sob a forma de um sólido cristalino incolor.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 697, 1143, 1226, 1654, 1710, 1726, 1765 e 3414 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 501.

1(c) (4R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-(3-metilbut-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il) acético (0,24 g) em DMF não aquosa (4 ml), arrefecida e agitada sob uma atmosfera de azoto a -40°C, adicionou-se di-isopropiletilamina (0,26 g) e cloreto de metanossulfonilo (0,12 g). Agitou-se a mistura a -30°C durante meia hora. A mistura foi então adicionado o produto de 1(b) (0,24 g) e di-isopropilamina (0,13 g) e, em seguida, a mistura foi agitada entre -30°C e -10°C durante uma hora. Adicionaram-se tolueno (15 ml), tetrahidrofurano (10 ml), acetato de etilo (10 ml) e água (50 ml). As fracções foram separadas e a fracção contendo o solvente foi lavada com água (50 ml) e, em seguida, com salmoura saturada. Esta fracção foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada, dando origem ao produto sob a forma de uma goma (0,6 g). Esta goma foi purificada mediante cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente, obtendo-se



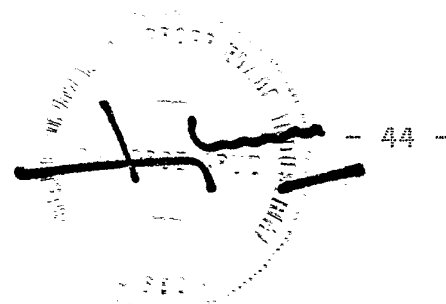
o produto sob a forma de uma goma (0,32 g), em conjunto com produtos menos puros (0,04 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 700, 1138, 1223, 1522, 1684, 1718, 1787, 3300 e 3391 cm^{-1} .

1(d) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio

(Desprotecção em duas etapas).

Ao produto de acordo com o Exemplo 1(c) (320 mg) adicionou-se tetrahydrofurano (0,3 ml), água (0,3 ml) e ácido fórmico a 98% (3 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante uma hora, altura em que a maior parte do composto de partida tinha sido convertido num novo composto mais polar (segundo CCF, acetato de etilo a 70% em hexano). Os solventes e o ácido foram coevaporados com tolueno e com tetrahydrofurano, eventualmente até à secura. Adicionou-se ácido trifluoroacético (3 ml) e agitou-se à temperatura de banho de gelo durante 10 minutos. Adicionaram-se tolueno e tetrahydrofurano e evaporou-se até à secura. O resíduo foi dissolvido em tolueno/tetrahydrofurano/(acetato de etilo) 1:1:1, adicionou-se água e a mistura foi titulada de modo a obter-se pH 7,0 com solução diluída de hidróxido de sódio. As fracções foram separadas, a fracção aquosa foi acidificada de modo a obter-se pH 2,0 na presença de uma porção de clorofórmio. As fracções foram separadas e a fracção aquosa foi extraída com tolueno/tetrahydrofurano/(acetato de etilo). Adicionou-se água à fracção não aquosa e titulou-se até se obter pH 7,0 com uma solução diluída de hidróxido de sódio. A fase aquosa foi separada e evaporada quase até à secura mediante adições de 1-propanol e depois novamente evaporada com várias



porções de acetona. O resíduo sólido foi triturado com acetona/éter, retirado por filtração e lavado com uma pequena porção de acetona e secado sob vácuo, dando origem ao composto em epigrafe (72 mg).

$\nu_{\max_1}$ (disco de KBr): 1145, 1529, 1611, 1680, 1763, 3360 e 3412 cm^{-1} .

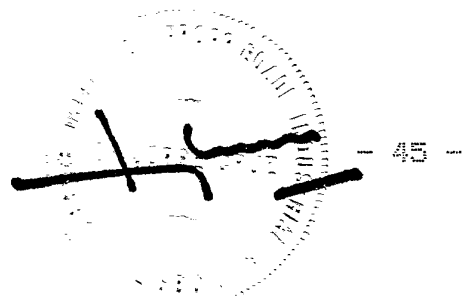
δ_H (D_2O): 1,70 (3H, d, $J=0,8$ Hz), 2,09 (3H, d, $J=0,9$ Hz), 3,38 e 3,65 (2H, ABq, $J=16$ Hz), 3,97 (3H, s), 4,72 e 4,92 (2H, ABq, $J=12,5$ Hz), 5,00 (1H, s), 5,20 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,73-5,74 (1H, t irregular), 5,80 (1H, d, $J=4$ Hz) e 7,00 (1H, s).

Exemplo 2

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico

2(a) (6R,7R)-3-(3-Metilbut-2-enoiloximetil)-7-[2-(2-trifenilmetil-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de sal de sódio de ácido 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(trifenilfenilaminotiazol)-4-ilacético (0,52 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (6 ml), arrefecida e agitada sob uma atmosfera de azoto a -35°C , adicionou-se cloreto de metanosulfonilo (0,18 g). Passada meia hora a -35°C , adicionaram-se (6R, 7R)-7-amino-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (0,36 g, preparado do modo descrito no Exemplo 1(b)) e piridina (60 mg). Permitiu-se que a temperatura

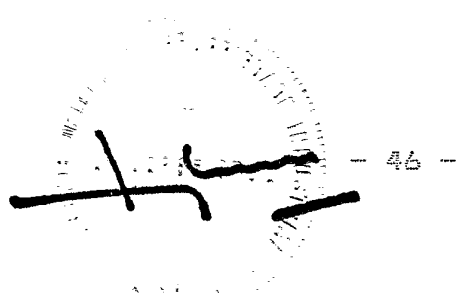


subisse lentamente até cerca de 0°C no decurso de 40 minutos. Removeu-se parte do solvente mediante evaporação sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre tolueno/tetrahidrofurano/(acetato de etilo) 1:1:1 e água. A fase aquosa foi lavada com uma pequena porção de tolueno e combinada com a fase em solvente e as fases combinadas foram lavadas sucessivamente com água e salmoura saturada, secadas sobre sulfato de sódio anidro e evaporadas até se obter uma goma (0,9 g). Esta goma foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica usando acetato de etilo/hexano 3:7 como eluente a fim de remover vestígios de compostos mais polares. As fracções que continham o composto desejado foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida até se obter uma goma, dando origem ao composto em epígrafe (0,65 g).

ν_{max}^{-1} (disco de KBr): 699, 1216, 1239, 1684, 1715, 1791 e 3389 cm^{-1} .

2(b) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamidol]-3-(3-metilbut-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxílico

Ao produto do Exemplo 2(a) (650 mg) adicionou-se (ácido fórmico a 90%)/(água a 10%) (4 ml) com agitação. Passados 40 minutos, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) e prosseguiu-se a agitação durante mais 40 minutos. A fracção insolúvel foi retirada por filtração e o filtrado foi lavado com uma pequena porção de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi evaporado até se obter uma goma, adicionou-se tolueno e evaporou-se novamente até à secura. O resíduo foi tratado com éter (10 ml) e água (10 ml). A fracção insolúvel foi retirada por filtração (vestígios) e o filtrado foi "neutralizado" em duas etapas, primeiramente até atingir pH 2,5 e, em seguida, até se obter pH 3,0. A fracção sólida cristalizou em ambas as etapas e foi

 - 46 -

recolhida, lavada primeiro com algumas gotas de água e depois com tolueno e secada sob vácuo, dando origem ao composto em epígrafe: 1ª colheita (155 mg), 2ª colheita (30 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (KBr): 1076, 1144, 1226, 1528, 1637, 1773 e 3321 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 482.

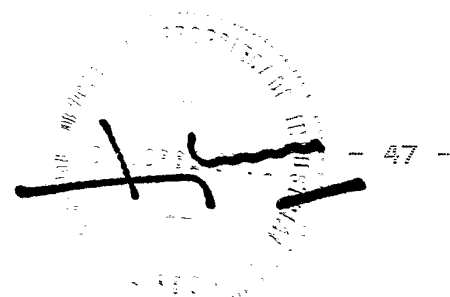
δ_{H} (D_6 -DMSO): 1,89 (3H, d, $J=0,6$ Hz), 2,10 (3H, d, $J=0,7$ Hz), 3,47 e 3,60 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4,69 e 5,02 (2H, ABq, $J=13$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,71-5,72 (1H, m), 5,81 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz, com D_2O colapsa para d, $J=5$ Hz), 6,66 (1H, s), 7,15 (s, permuta) e 9,48 (1H, d, $J=8$ Hz, permuta).

Exemplo 3

(6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido-3--
[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

3(a) (6R,7R)-3-[(E,E)-Hexa-2,4-dienoiloximetil]-7-fenilacetamido-
cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução à temperatura de refluxo suave de ácido (E,E)-hexa-2,4-dienóico (ácido sórbico) (0,6 g) e trifenilfosfina (1,45 g) em tetrahidrofurano não aquoso (30 ml), agitada sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se (6R,7R)-3-hidroxiacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,0 g). Uma vez completada a dissolução, adicionou-se azodicarboxilato de dietilo (1,0 ml). Ocorreu uma vigorosa reação exotérmica,



passando a cor inicial castanho avermelhado escuro para verde. Passados alguns minutos, removeu-se a maior parte dos solventes sob pressão reduzida, adicionou-se tolueno (50 ml) e evaporou-se novamente até se obter um volume total de cerca de 20 ml. A fracção insolúvel foi retirada por filtração, lavada com uma pequena porção de tolueno e o filtrado foi evaporado até se obter uma goma, que foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 7:13 como eluente. As fracções que continham o composto desejado (análise por CCF) foram combinadas e evaporadas até se obter uma goma que foi cristalizada e triturada com éter/hexano. Este produto foi retirado por filtração, lavado com uma pequena porção do mesmo solvente e secada sob vácuo, dando origem ao composto em epígrafe (0,65 g).

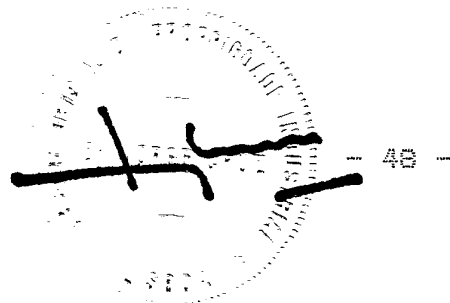
$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 697, 1133, 1655, 1717, 1737, 1785 e 3297 cm^{-1} .

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 699, 1000, 1133, 1185, 1218, 1239, 1615, 1640, 1717, 1780, 3320 e 3402 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 513.

3(b) (4R,7R)-7-Amino-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

O produto do Exemplo 3(a) (0,5 g) foi dissolvido em diclorometano não aquoso (20 ml) e a solução foi arrefecida e agitada sob uma atmosfera de azoto a -20°C . A essa solução foi adicionado N-metilmorfolina (0,20 ml) e pentacloreto de fósforo (0,22 g) em diclorometano (5,5 ml). A mistura de reacção foi agitada a -20°C durante meia hora, adicionou-se-lhe metanol



(2,0 ml) e agitou-se durante meia hora, no decurso da qual a mistura de reacção atingiu aproximadamente a temperatura ambiente. Adicionou-se água (20 ml) e prosseguiu-se a agitação vigorosa durante meia hora. Adicionou-se acetato de etilo (50 ml) e evaporou-se sob pressão reduzida. Seguiu-se a adição de tolueno/tetrahidrofurano/(acetato de etilo) e alguma água e a titulação da solução até ser atingido o pH 6,0 mediante a cautelosa adição de carbonato de potássio sólido. As fracções foram separadas e a fracção orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada e evaporada, dando origem a uma goma. A CDF desta goma mostrou que ela era constituída substancialmente por um só produto. No entanto, apresentava um forte odor a ácido fenilacético, sendo portanto tomada em tolueno/tetrahidrofurano/(acetato de etilo) e lavada com solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio a 5%, em seguida com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada, dando origem a uma goma. Esta goma foi utilizada como tal para preparar a metoxima [Exemplo 3(c)]. No decurso de outra experiência destinada a preparar este composto de amino, o hidrocloreto inicial cristalizou (confrontar 1(b)) permitindo a obtenção de um espécime mais puro da amina livre. Este produto foi utilizado na preparação da hidroxima (Exemplo 4).

3(c) (6R,7R)-7-[2-(Z)-Metoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

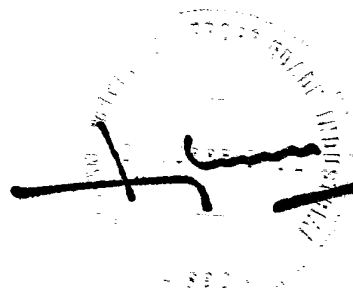
Uma solução de hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acético (0,36 g) em N,N-dimetilformamida (6 ml) com N,N-di-isopropiletilamina (0,39 g) foi agitada sob uma atmosfera de azoto e arrefecida até -40°C. Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,117 g) e agitou-se a

mistura a -30°C durante meia hora. Adicionou-se o composto de amino do Exemplo 3(b) (0,36 g) em tetrahydrofurano/dimetilformamida 1:1 (2 ml). Agitou-se a mistura e deixou-se aquecer lentamente durante uma hora até atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se tolueno/tetrahydrofurano/(acetato de etilo) 1:1:1 (30 ml) e depois água e a mistura foi agitada e separada. A fracção orgânica foi lavada com água e com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e evaporada, dando origem a uma goma que foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. As fracções contendo o composto desejado (análise por CCF) foram combinadas e evaporadas, dando origem ao produto em epígrafe sob a forma de uma goma (0,22 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (película): 700, 1005, 1040, 1137, 1167, 1220, 1242, 1535, 1685, 1725, 1785 e 3295 cm^{-1} .

3(d) (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio

O produto do Exemplo 3(c) (200 mg) em diclorometano (0,5 ml) foi tratado com ácido trifluoroacético (1 ml) a uma temperatura compreendida entre 2 e 3°C durante meia hora. Em seguida foi diluído com tetrahydrofurano e evaporado, dando origem a uma goma, e novamente evaporado por diversas vezes com tetrahydrofurano e finalmente com um pouco de tolueno. O resíduo foi tratado com água (alguns ml) que foi eliminada. O resíduo remanescente foi tomado em tolueno/(acetato de etilo) 1:1 e água e neutralizado até atingir pH 7,0 com solução de hidróxido de sódio. A fracção aquosa foi lavada com tolueno e evaporada quase até à secara sob vácuo. A água remanescente foi evaporada,



usando 1-propanol e depois acetona como cossolventes. O xarope residual foi diluído com uma pequena porção de acetona e precipitado com éter, retirado por filtração, lavado com éter, dando origem ao produto bruto sob a forma de um sólido branco (62 mg). Este produto foi cromatografado em gel de sílica usando água/etanol/(acetato de etilo) 7:23:70 como eluente. As frações contendo o produto desejado (segundo CCF) foram combinadas e evaporadas, novamente evaporadas com acetona e precipitadas com éter, retiradas por filtração, lavadas com éter e secadas sob vácuo, dando origem ao produto em epígrafe sob a forma de um sólido branco (25 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 722, 802, 1002, 1142, 1190, 1215, 1615, 1645, 1765 e 3300 (muito larga) cm^{-1} .

δ_{H} (D_2O): 1,81 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 3,40 e 3,69 (2H, ABq, $J=13$ Hz), 3,96 (3H, s), 4,75 e 4,95 (2H, ABq, $J=12,5$ Hz), 5,19 (1H, d, $J=4,5$ Hz), 5,79-5,85 (2H, m), 6,26-6,29 (2H, m), 6,97 (1H, s) e 7,26-7,37 (1H, m).

Exemplo 4

Acido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico

4(a) (6R,7R)-3-[(E,E) Hexa-2,4-dienoiloximetil]-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,7 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (6 ml), agitada a -35°C sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,13 g). A mistura foi mantida àquela temperatura durante meia hora. Adicionou-se-lhe o núcleo amino, o composto do Exemplo 3(b) (0,5 g), dissolvido numa pequena quantidade de tetrahydrofurano não aquoso e piridina (80 mg). Durante 40 minutos, permitiu-se que a temperatura quase atingisse a temperatura ambiente. Adicionou-se tolueno/tetrahydrofurano/(acetato de etilo) 1:1:1 e água, a mistura foi separada, a fracção orgânica foi lavada com água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro. Em seguida, foi evaporada até o seu volume ser reduzido e submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 3:7 como eluente. As fracções contendo o composto desejado (segundo CCF) foram combinadas e evaporadas, dando origem ao composto em epígrafe (0,65 g) e a 0,15 g de um produto menos puro.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 677, 1132, 1184, 1218, 1239, 1641, 1715, 1791 e 3389 cm^{-1}

4(b) Ácido (6R,7R)-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico

O produto do Exemplo 4(a) (0,6 g) foi agitado com uma mistura de ácido fórmico a 98% (6 ml) e ácido clorídrico aquoso 1,0M (0,6 ml) à temperatura ambiente durante uma hora. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) e prosseguiu-se a agitação durante mais uma hora. A fracção insolúvel foi retirada por filtração, lavada com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90% e o filtrado foi evaporado até o seu volume ser reduzido. Adicionaram-se várias porções de tolueno e/ou tetrahidrofurano e evaporou-se a mistura resultante, obtendo-se eventualmente um resíduo sólido de cor branca. Este resíduo foi partilhado entre éter/tolueno e água, o pH foi ajustado para 3,3 mediante a adição cautelosa de carbonato de potássio sólido. Após agitação durante uma hora, filtrou-se este produto, lavou-se com uma pequena quantidade de éter e com água, e secou-se sob vácuo, obtendo-se o composto em epigrafe (165 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 1001, 1137, 1243, 1641, 1636, 1773 e 3330 (muito larga) cm^{-1} .

δ_{H} (D_2O -DMSO): 1,83 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 3,50 e 3,64 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4,75 e 5,07 (2H, ABq, $J=13$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,81 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz, colapsa para d, $J=5$ Hz com D_2O), 5,88 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,28-6,31 (2H, m), 6,67 (1H, s), 7,20-7,39 (m) e 9,51 (1H, d, $J=8$ Hz permuta com D_2O).

Exemplo 5

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoaceta-
midol-3-(but-2-inoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico

5(a) (6R,7R)-3-(But-2-inoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-3-em-4--
-carboxilato de difenilmetilo

Uma solução de trifenilfosfina (1,45 g) em tetrahidro-
furano (30 ml) sob árgon foi agitada e aquecida até à temperatura
de refluxo suave. Adicionaram-se sucessiva e rapidamente ácido
but-2-enóico (ácido terálico) (0,5 g), (6R,7R)-3-hidroxiacetil-7-
-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (2,0 g) e
azodicarboxilato de dietilo (1,0 ml). Seguiu-se uma vigorosa
reação. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se um
volume igual de tolueno e lavou-se a mistura com gelo e solução
saturada de hidrogenocarbonato de sódio, com água e com salmoura
saturada. A solução orgânica foi secada sobre sulfato de sódio
anidro, filtrada e evaporada até se obter uma goma. Adicionou-se
tolueno e arrefeceu-se a mistura de reação até 2-3°C, mantendo-
-se a essa temperatura até ao dia seguinte. O precipitado
cristalino de azodicarboxilato de dietilo foi retirado por
filtração e lavado com tolueno, o filtrado foi parcialmente
evaporado e o resíduo foi cromatografado em coluna de gel de
sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 7:13 como eluente.
Efectuou-se uma purificação parcial. As fracções que continham o
produto desejado (análise por CCF) foram combinada e evaporadas.
Dissolveu-se o resíduo em éter e deixou-se cristalizar lentamen-
te, a 2-3°C, retirou-se mediante filtração, lavou-se com éter e
secou-se sob vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (0,35 g)
contendo uma pequena quantidade do isómero cef-2-em. Uma nova
reação, de escala dupla da anterior, deu origem a 1,05 g do

composto com esta pureza. Foi possível recrystalizar o composto a partir de diclorometano/etanol mediante a evaporação parcial do diclorometano e a subsequente refrigeração a 2-3°C. Obteve-se deste modo um composto substancialmente isento de cef-2-em.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 697, 1073, 1250, 1522, 1650, 1711, 1725, 1777, 2238 e 3289 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 603

5(b) (4R,7R)-7-Amino-3-(but-2-inoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

O produto do exemplo 5(a) (1,375 g) em diclorometano não aquoso (25 ml) foi arrefecido e agitado sob uma atmosfera de azoto a -20°C. A este produto adicionou-se N-metilmorfolina (0,57 ml) e em seguida uma solução de pentacloreto de fósforo (0,643 g) em diclorometano (16 ml). A mistura de reacção foi agitada a -20°C durante meia hora. Adicionou-se metanol (6 ml) e deixou-se aquecer a mistura de reacção durante meia hora até atingir a temperatura ambiente. Adicionou-se em seguida água (25 ml), prosseguindo a agitação vigorosa durante meia hora. Adicionou-se acetato de etilo (50 ml) e a mistura foi evaporada sob pressão reduzida até o seu volume ficar reduzido a metade. Repetiu-se este procedimento e, em seguida, adicionou-se éter. Separou-se um óleo pesado. O balão e o seu conteúdo foram rapidamente arrefecidos, tendo o óleo cristalizado durante esse tempo. Foi retirado por filtração, lavado com uma pequena porção de ácido clorídrico 1M, em seguida com éter e secado durante algum tempo ao ar. Foi suspenso numa mistura de tolueno (10 ml), tetrahidrofurano (20 ml) e água (30 ml) e adicionou-se carbonato de potássio sólido de modo a obter-se pH 6,5. As

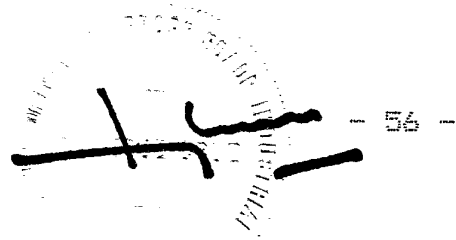
fracções foram separadas e a fracção orgânica foi lavada com água e com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio e evaporada, dando origem a uma goma que cristalizou. Esta goma foi dissolvida em diclorometano, adicionando-se etanol de modo a turvar ligeiramente a solução. Deixou-se sedimentar e arrefecer até 2-3°C. Passada uma hora, os cristais foram recolhidos por filtração, lavados com uma pequena quantidade de hexano e secados sob vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (0,46 g). [Os licores-mãe também continham o composto (CCF)].

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 697, 706, 742, 1077, 1225, 1240, 1709, 1726, 1766, 2235 e 3416 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 485.

5(c) (6R,7R)-3-(But-2-enoiloximetil)-7-[2-(2-trifenilmetilamino-tiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetiloxi-iminoacetamidolcef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo]

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,7 g) em *N,N*-dimetilformamida não aquosa (6 ml), agitada sob uma atmosfera de azoto a -35°C, adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,13 g). Passada meia hora, adicionou-se o produto do Exemplo 5(b) (0,45 g) e, em seguida piridina (80 mg). Agitou-se a mistura a -25°C durante 45 min, adicionaram-se-lhe água, tolueno, tetrahidrofurano e acetato de etilo, agitou-se novamente e separou-se. A fracção orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,1M, solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada até se obter uma goma. Esta goma foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 7:13



como eluente. As fracções contendo o composto desejado (análise por CCF) foram combinadas e recolhidas, obtendo-se o composto em epígrafe (0,63 g) e 0,12 g de um produto ligeiramente impuro.

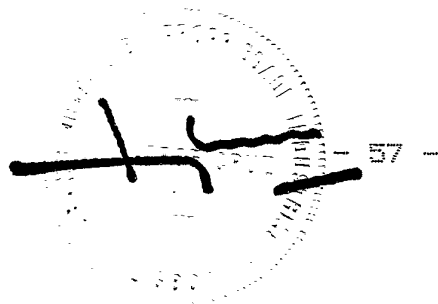
$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 699, 751, 1248, 1710, 1791, 2239 e 3384 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1138.

5(d) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamidol-3-(but-2-inoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico

O produto do Exemplo 5(c) (0,63 g) foi humedecido com tetrahydrofurano, dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (5 ml) contendo ácido clorídrico 1M (0,5 ml). Passada uma hora, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) e agitou-se durante um período superior a meia hora. O precipitado cristalino foi retirado por filtração e lavado com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi diluído com tolueno e tetrahydrofurano e evaporado sob pressão reduzida até à secura. O resíduo foi partilhado entre éter e água e o pH foi ajustado para 3,3. A mistura foi arrefecida em gelo, retirada por filtração, lavada com uma pequena quantidade de água, em seguida com éter, e secada sob vácuo, dando origem ao produto em epígrafe (0,25 g) contaminado com algumas impurezas menos polares. A mistura foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando água/etanol/(acetato de etilo) 2:3:7 como eluente, obtendo-se o produto em epígrafe (25 mg) sob a forma de um sólido branco após evaporação dos solventes e da água.

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 1070, 1255, 1640, 1670, 1710, 1750, 2242 e 3300 (muito larga) cm^{-1} .



δ_H (D_6 -DMSO): 2,04 (3H, s), 3,48 e 3,63 (2H, ABq, $J=10$ Hz), 4,77 e 5,10 (2H, ABq, $J=12,5$ Hz), 5,17 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,82 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz, colapsa para d, $J=5$ Hz com D_2O), 6,66 (s), 7,15 (s, permuta com D_2O) e 9,49 (1H, d, $J=8$ Hz, permuta com D_2O).

Exemplo 6

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoaceta-
midol-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico, o
seu sal de sódio e o seu éster pivaloiloximetílico

6(a) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-
-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

(1) A uma solução agitada de ácido 2-metilprop-2-enóico (ácido metacrílico) (0,9 ml) em tetrahydrofurano à temperatura de refluxo suave (65 ml) sob uma atmosfera de azoto, adicionaram-se sucessiva e rapidamente trifenilfosfina (3,1 g), (6R,7R)-3-hidro-
ximetil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5,14 g) e azodicarboxilato de dietilo (2,1 ml). Seguiu-se uma reação exotérmica e um acentuado escurecimento da mistura de reação. Passados 2 minutos, a mistura foi arrefecida e diluída com tolueno (50 ml). A mistura foi lavada com uma solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio e, em seguida, com água e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi retirada por filtração e lavada com uma pequena quantidade de tolueno. O filtrado foi parcialmente evaporado. A solução foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. As frações que continham o

composto em epígrafe no seu estado mais puro foram combinadas e evaporadas, dissolvidas em éter, arrefecidas até 2-3°C e mantidas a essa temperatura até ao dia seguinte. O produto cristalino foi retirado por filtração, lavado com éter frio e secado sob vácuo, dando origem ao composto em epígrafe (1,4 g). O composto foi recristalizado mediante a dissolução em diclorometano (quantidade mínima), a adição de etanol (10 ml) e a evaporação parcial do diclorometano, dando origem a ³-cefem (1,1 g), isento de ²-cefem. Obteve-se uma nova quantidade (0,4 g) a partir de fracções menos puras e dos licores-mãe mediante cromatografia e cristalização.

(ii) A uma solução de ácido metacrílico (1,7 ml) em piridina não aquosa (20 ml), arrefecida e agitada sob uma atmosfera de azoto a 0°C, foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (1,7 ml). Passada meia hora a 0°C, adicionou-se (6R,7R)-3-hidroxi-metil-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (5 g). A mistura foi agitada durante meia hora, vertida sobre uma mistura de gelo e de um pequeno excesso de ácido sulfúrico 2,5M. O produto foi extraído para dentro de acetato de etilo, que foi lavado com água, solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio e salmoura saturada, secado sobre sulfato de sódio e evaporado até o seu volume ser reduzido. O residuo foi submetido a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. As fracções contendo o produto desejado foram combinadas, evaporadas e cristalizadas a partir de etanol do modo descrito no Exemplo 6(a)(i), obtendo-se o composto em epígrafe (1,0 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 696, 1145, 1224, 1648, 1717, 1781 e 3277 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 605.

6(c) (4R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,87 g) em *N,N*-dimetilformamida (10 ml), arrefecida até -35°C e agitada sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,3 g).

Passada meia hora a uma temperatura inferior a -30°C, adicionou-se o composto de amino do Exemplo 6(b) (0,59 g) e piridina não aquosa (0,1 g). A mistura foi agitada durante 45 minutos, permitindo-se que a temperatura subisse até se aproximar da temperatura ambiente. Adicionou-se uma mistura de tolueno, tetrahydrofurano, acetato de etilo e água, agitou-se e separaram-se as fracções. A fracção contendo o solvente foi lavada com ácido clorídrico diluído, com uma solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro. O agente secante foi retirado por filtração e o filtrado foi evaporado até o seu volume ser reduzido e, em seguida, foi submetido a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo a 35% em hexano como eluente. As fracções contendo o composto desejado (análise CCF) foram combinadas e evaporadas, dando origem a uma goma (0,9 g).

Obteve-se uma pequena quantidade (cerca de 0,1 g) do composto de amino inicial mediante a lavagem da coluna com acetato de etilo.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 699, 757, 787, 1150, 1491, 1688, 1720, 1791 e 3386 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1140.

6(d) Ácido (6R,7R)- 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico e seu sal de sódio

O produto do Exemplo 6(c) (0,8 g) foi dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (5 ml) sob agitação. Adicionaram-se ácido clorídrico 1,0M (0,25 ml) e água (0,25 ml) e agitou-se a solução durante meia hora. Adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,2 ml) e prosseguiu-se a agitação durante mais 45 minutos. A fracção insolúvel foi retirada por filtração, lavada com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90% e o filtrado foi diluído com tolueno e tetrahydrofurano e evaporado até à secura. O resíduo foi triturado com éter, filtrado, lavado com éter e secado sob vácuo. O hidrocloreto sólido foi humedecido com tetrahydrofurano (2-3 ml), adicionaram-se tolueno (20 ml) e água (20 ml) e titulou-se de modo a obter-se pH 3,1 mediante a adição cautelosa de carbonato de potássio sólido. O precipitado cristalino foi retirado por filtração, lavado com tolueno/tetrahydrofurano e com água, e secado sob vácuo, dando origem ao ácido em epígrafe (130 mg). Obtiveram-se novas colheitas de ácido (num total de 150 mg) mediante a evaporação dos licores-mãe.

Dissolveu-se parte da primeira colheita (50 mg) em água (35 ml) e tetrahydrofurano (10 ml) e titulou-se de modo a obter-se pH 6,0 mediante a adição de hidróxido de sódio 0,1M. A solução foi evaporada quase até à secura, adicionou-se-lhe etanol e re-evaporou-se, obtendo-se um sólido que foi em seguida triturado com éter, retirado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo até ao dia seguinte, dando origem ao sal de sódio em epígrafe (38 mg).

Acido livre:

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 1160, 1634, 1670, 1712, 1775 e 3300 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 468.

Sal de sódio:

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 1160, 1535, 1610, 1710, 1765, 3200 e 3300 cm^{-1} .

δ_{H} (D_6 -DMSO): 1,88 (3H, s), 3,52 e 3,66 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4,77 e 5,10 (2H, ABq, $J=13$ Hz), 5,16 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,71 (1H, s), 5,81 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz, colapsa para d, $J=5$ Hz com D_2O), 6,05 (1H, s), 6,65 (1H, s), 7,15 (s, permuta com D_2O), 9,48 (2H, d, $J=8$ Hz, permuta com D_2O) e 11,31 (1H, s, permuta com D_2O).

6(e) (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo, isto é, éster divaloiloiloximetílico)

As últimas colheitas do ácido livre do Exemplo 6(d) (150 mg) em água (25 ml) e tetrahydrofurano (10 ml) foram tituladas até se obter pH 6,0 com uma solução de hidróxido de sódio 0,1M. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida até o seu volume ser cerca de 10 ml, adicionaram-se-lhe N,N-dimetilformamida (10 ml) e prosseguiu-se a evaporação sob alto vácuo até o volume se reduzir a cerca de 5 ml.

Adicionou-se N,N-dimetilformamida (10 ml) e re-evaporou-se até o seu volume ser 5 ml, adicionando-se em seguida mais 5 ml de solvente. A esta mistura foi adicionada uma solução em tolueno de 2,2-dimetilpropanoato de iodometoilo (preparada a partir do composto bromometilo (65 mg) e iodeto de sódio (100 mg) em acetona (5 ml) mediante agitação a 2-3°C durante 10 minutos, filtração, evaporação e nova filtração após adição de tolueno (3 ml)). A mistura foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 45 minutos e protegida da luz. Adicionaram-se tetrahydrofurano, tolueno e água, agitou-se e separou-se a mistura. A fracção em solvente foi lavada com água, com uma solução diluída de hidrogenocarbonato de sódio e com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio e evaporada, dando origem a uma goma que foi evaporada sob alto vácuo após a adição de diversas porções de tolueno e, em seguida, transformada em espuma com um pouco de éter. Este resíduo foi triturado com uma pequena quantidade de éter, filtrado, lavado com novas porções de éter e secado sob vácuo até ao dia seguinte, obtendo-se o composto em epigrafe sob a forma de um sólido castanho amarelado (60 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (película): 750, 985, 1160, 1295, 1680, 1725, 1735, 1790 e 3300 cm^{-1} .

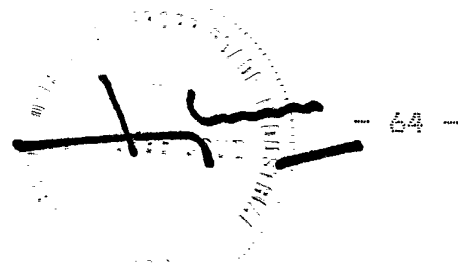
δ_{H} (CDCl_3): 1,23 (9H, s), 1,94 (3H, s), 3,43 e 3,60 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4,91 e 5,26 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 5,07 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,63 (1H, s), 5,86 e 5,97 (2H, ABq, $J=5,5$ Hz - obscurece 7CH), 6,12 (1H, s), 7,03 (1H, s) e 10,45 (1H, s largo, permuta com D_2O).

Exemplo 7

Hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo

7(a) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo (por intermédio do Ácido livre)

Dissolveu-se (6R,7R)-3-(2-metilprop-3-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo (Exemplo 6(a), 3 g) em ácido fórmico a 98-100% (45 ml). Adicionaram-se Ácido clorídrico 5M (1 ml) e água (5 ml), e controlou-se a reacção no que diz respeito ao desaparecimento do composto de partida mediante DCF. Adicionou-se tolueno e a mistura de reacção foi evaporada quase até à secura. Adicionaram-se novas porções de tolueno e de tetrahydrofurano e evaporou-se de novo a mistura de reacção. Repetiu-se o procedimento com tolueno e acetato de etilo. O residuo foi tratado com tolueno (10 ml), tetrahydrofurano (10 ml), acetato de etilo (30 ml) e água (20 ml) e foi titulado de modo a obter-se pH 8 mediante a adição de hidrogenocarbonato de potássio sólido. As fracções foram separadas, a fracção aquosa foi lavada com uma pequena porção de (acetato de etilo)/tolueno e, em seguida, adicionaram-se-lhe diclorometano (20 ml), iodeto de tetrabutylamónio (2 g) e acetato de 1-bromoetilo (1,0 ml). Manteve-se o pH entre 5,5 e 7,5 mediante a adição, em pequenas porções, de hidrogenocarbonato de potássio sólido. Adicionaram-se novas porções (0,4 ml e 1,1 ml) de acetato de 1-bromoetilo passadas 1,5 e 3,5 horas. Passadas 4,5 horas, a mistura foi diluída com acetato de etilo (50 ml) e o diclorometano foi evaporado sob pressão reduzida. Adicionou-se



uma pequena porção de tolueno, separaram-se as fracções, a fracção em solvente foi lavada com água e depois com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Esta fracção foi filtrada, evaporada e submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando acetato de etilo e hexano 1:1 como eluente. As fracções contendo o produto desejado foram combinadas e evaporadas, dando origem a uma espuma (1,33 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 698, 943, 1073, 1152, 1375, 1528, 1664, 1719, 1760, 1786 e 3289 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 525.

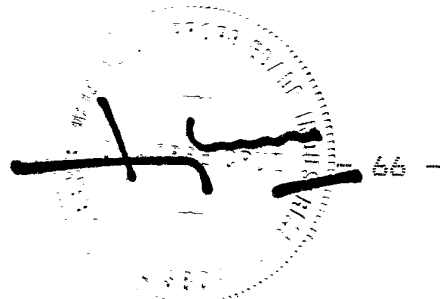
δ_{H} (CDCl_3): 1,53 (3H, d, $J=6$ Hz), 1,94 (3H, s), 2,08 e 2,09 (3H total, 2 x s), 3,37 e 3,54 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 3,60 e 3,69 (2H, ABq, $J=16$ Hz), 4,80-5,25 (3H, m), 5,62 (1H, s largo), 5,80-5,90 (1H, m), 6,62 (1H, d, $J=12$ Hz, permuta com D_2O), 6,11 (1H, s), 6,99 e 7,08 (1H total, 2 x q, $J=5,5$ Hz) e 7,20-7,40 (5H, m).

7(b) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamidolcef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo, mediante cisão Delft para dar origem ao composto de 7-amino

A uma solução do produto do Exemplo 7(a) (1,3 g) em diclorometano não aquoso (15 ml) a -28°C , adicionaram-se N-metil-morfolina (0,61 ml) e uma solução de pentacloreto de fósforo (0,66 g, 16,5 ml de uma solução de 40 mg ml^{-1} em diclorometano). Passada meia hora a uma temperatura inferior a -20°C , adicionou-se metanol (7 ml) e, passada mais meia hora no decurso da qual a temperatura subiu para -9°C , água (40 ml). A mistura foi agitada

vigorosamente durante uma hora. Adicionou-se-lhe acetato de etilo (50 ml) e evaporou-se a maior parte do diclorometano sob pressão reduzida. Evaporou-se simultaneamente parte do éter dietílico. Adicionaram-se solução saturada de cloreto de amônio (15 ml), acetato de etilo (20 ml), tetrahydrofurano (10 ml) e tolueno (10 ml), agitou-se vigorosamente a mistura resultante e neutralizou-se, até se obter pH 6,5, mediante a adição cuidadosa de hidrogenocarbonato de potássio sólido. As fracções foram separadas. a fracção aquosa foi lavada com acetato de etilo, as fracções em solvente combinadas foram lavadas com água e salmoura saturada e, em seguida, foram secadas sobre sulfato de sódio anidro e filtradas. A solução apresentou, em CDF (gel de sílica, (acetato de etilo)/hexano 1:1), uma zona polar principal e uma zona menos polar menos intensa. A solução foi evaporada até se obter um óleo que foi imediatamente redissolvido em tetrahydrofurano não aquoso (3 ml) e usado na etapa seguinte.

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (1,5 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (15 ml). a -35°C, sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,52 g). Passada meia hora a uma temperatura inferior a -30°C, adicionaram-se piridina (175 mg) e a solução em tetrahydrofurano do composto de 7-amino preparado na primeira etapa. Deixou-se aquecer gradualmente a mistura durante uma hora, até a sua temperatura quase atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se tolueno, tetrahydrofurano, acetato de etilo e água, e agitou-se e separou-se a mistura resultante. A fase aquosa foi de novo extraída com tolueno/(acetato de etilo), as fracções em solvente foram combinadas, lavadas com ácido clorídrico aquoso 1M, solução de hidrogenocarbonato de potássio, água e salmoura saturada e secadas sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada, o filtrado foi evaporado até o seu volume ser reduzido (cerca de 5 ml)



sob pressão reduzida e submetido a cromatografia em coluna de gel de sílica usando como eluente um gradiente de (acetato de etilo)/hexano variando entre 1:3 e 2:3. As frações que continham o produto desejado foram combinadas e evaporadas, dando origem ao composto em epígrafe sob a forma de uma espuma (1,4 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 700, 1072, 1153, 1210, 1447, 1491, 1523, 1686, 1720, 1763, 1791, 3056 e 3380 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1060.

δ_{H} : 1,5-1,6 (3H, m), 1,95 (3H, s), 2,10 e 2,11 (3H total, 2 x s), 3,22 e 3,49 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 4,70-5,30 (3H, m, inc. ABq, $J=14$ Hz), 5,62 (1H, s largo), 6,00-6,15 (2H, m, inc. s para 6,12), 6,41 (1H, s), 6,73 (1H, s largo, permuta com D_2O), 7,04 e 7,13 (1H total, 2 x q, $J=5,5$ Hz) e 7,15-7,50 (30H, m).

7(c) Hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo (isto é, éster "acetílico")

Ao composto em epígrafe do Exemplo 7(b) (1,38 g) adicionou-se ácido fórmico a 98-100 (14 ml) e ácido clorídrico aquoso 5M (0,75 ml). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante uma hora e meia. O precipitado cristalino entretanto formado foi removido por filtração e lavado com uma pequena porção de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi evaporado quase até à secura sob pressão reduzida e depois, após adição de duas porções sucessivas de tolueno + tetrahydrofurano, re-evaporado até à secura, dando origem a um sólido branco. Este sólido foi triturado com éter, retirado por filtração, lavado com éter e

secado sob vácuo, dando origem ao composto em epigrafe sob a forma de um sólido incolor (0,65 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 946, 1011, 1073, 1154, 1527, 1630, 1676, 1718, 1760, 1786 e 3110 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 554.

δ_{H} (D_2O -DMSO): 1,46 e 1,47 (3H total, 2 x d, $J=5,5 \text{ Hz}$), 1,87 (3H, s), 2,03 e 2,06 (3H total, 2 x s), 3,61 e 3,74 (2H, ABq, $J=18 \text{ Hz}$), 4,79, 4,81 e 5,00 (2H total, 2 x ABq, $J=13 \text{ Hz}$), 5,22 e 5,24 (1H total, 2 x d, $J=5,5 \text{ Hz}$), 5,72 (1H, s), 5,80-5,90 (1H, m), 6,05 (1H, s), 6,82 e 6,83 (1H total, 2 x s), 6,90 e 6,97 (1H total, 2 x q, $J=5,5 \text{ Hz}$), 9,73 (1H, d, $J=8 \text{ Hz}$, permuta com D_2O) e 12,30 (1H, s largo, permuta com D_2O).

Exemplo 8

Hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo

8(a) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo (por intermédio do ácido livre)

O éster do Exemplo 6(a) (2,3 g) foi desprotegido do modo descrito no Exemplo 7(a) e em seguida novamente esterificado com diclorometano (20 ml), iodeto de tetrabutilamônio (1,5 g) e 2,2-dimetilpropanoato de bromometilo (1 ml). Prosseguiu-se a

agitação durante mais 3 horas, adicionou-se uma nova porção do composto de bromo (0,8 ml) e manteve-se a mistura sob agitação até ao dia seguinte. Adicionou-se acetato de etilo e evaporou-se o diclorometano sob pressão reduzida. Adicionou-se uma pequena quantidade de tolueno, separaram-se as fracções, lavou-se a fracção em solvente com água e salmoura saturada e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se, evaporou-se até o seu volume ser reduzido e submeteu-se a cromatografia em coluna, usando (acetato de etilo)/hexano 1:1 como eluente. As fracções que continham o produto desejado foram combinadas e evaporadas, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma (0,41 g).

δ_H (CDCl₃): 1,22 (9H, s), 1,94 (3H, s), 3,35 e 3,54 (2H, ABq, J=19 Hz), 3,61 e 3,70 (2H, ABq, J=16 Hz), 4,80-5,20 (3H, m), 5,10-5,15 (1H, m), 5,75-5,95 (3H, m), 6,00 (1H, d, J=9 Hz, permuta com D₂O), 6,10 (1H, s) e 7,20-7,40 (5H, m).

8(b) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamidolcef-3-em-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo (mediante cisão Delft para dar origem ao composto de 7-amino)]

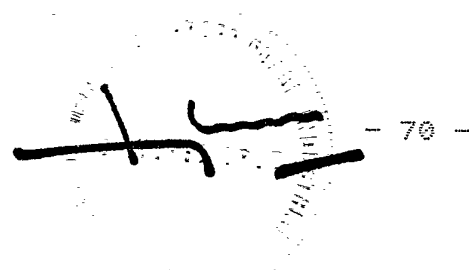
A uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 8(a) (0,41 g) em diclorometano não aquoso (5 ml), arrefecida até -25°C e mantida sob agitação a essa temperatura sob uma atmosfera de azoto anidro, adicionaram-se uma solução de pentacloreto de fósforo (0,204 g) em diclorometano (5 ml) e N-metilmorfolina (0,20 ml). Passada meia hora, adicionaram-se metanol (2,5 ml) e, após outra meia hora, água (14 ml). A mistura foi agitada vigorosamente durante meia hora, em seguida adicionou-se acetato de etilo (20 ml) e evaporou-se o diclorometano. Adicionou-se

solução saturada de cloreto de amônio (5 ml) e tolueno (5 ml) e ajustou-se o pH para 6,5 mediante a adição cautelosa de hidrogenocarbonato de potássio sólido. A mistura foi separada, lavada com água e salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida até o seu volume se reduzir a cerca de 5 ml. Em seguida adicionou-se tetrahidrofurano e evaporou-se a solução até o seu volume se reduzir a 2-3 ml. Este volume de solução foi directamente utilizado na etapa seguinte (ver adiante).

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,5 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (5 ml), a -45°C, sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado cloreto de metanossulfonilo (0,16 g). Passada meia hora a uma temperatura inferior a -30°C, adicionou-se a solução obtida na primeira etapa e, imediatamente a seguir, piridina (54 mg). Deixou-se aquecer a mistura de reacção durante uma hora, até quase à temperatura ambiente, e adicionaram-se tolueno (30 ml), acetato de etilo (20 ml) e água (40 ml). A mistura foi agitada e separada. A fracção em solvente foi lavada com ácido sulfúrico diluído (<1M), depois com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada e evaporada até o seu volume ser reduzido antes de ser submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 1:2 como eluente, dando origem ao produto sob a forma de espuma, após evaporação dos solventes. Obtiveram-se 0,29 g do composto em epigrafe.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 700, 978, 1154, 1290, 1447, 1522, 1685, 1719, 1755, 2973 e 3325 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1088.



δ_H ($CDCl_3$): 1,23 (9H, s), 1,95 (3H, s), 3,21 e 3,49 (2H, ABq, J=19 Hz), 4,87 e 5,23 (2H, ABq, J=14 Hz), 5,05 (1H, d, J=5 Hz), 5,63 (1H, s), 5,88 e 5,96 (2H, ABq, J=5,5 Hz), 6,05 (1H, s largo, colapsa para d, J=5 Hz, com D_2O), 6,12 (1H, s), 6,46 (1H, s), 6,78 (1H, s largo) e 7,20-7,40 (30H, m).

B(c) Hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-Aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-eniloximtil)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo

O produto do Exemplo 8(b) (0,26 g) foi dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (3 ml). Adicionou-se ácido clorídrico aquoso 5M (0,14 ml) e agitou-se a mistura, num banho de gelo que não foi substituído, durante 4,5 horas. O precipitado insolúvel que se formou foi removido por filtração e lavado com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90%. Adicionaram-se várias porções de tolueno e de tetrahydrofurano ao filtrado e às lavagens que foram evaporados sob pressão reduzida até à secura. Repetiu-se este procedimento apenas com tetrahydrofurano. O resíduo gomoso foi triturado com éter, o hidrocloreto sólido foi retirado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (0,10 g).

$\nu_{\max}$ (Nujol): entre outros 1790 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+ e MNa^+ , respectivamente): 582 e 604.

δ_H (D_6 -DMSO): 1,15 (9H, s), 1,88 (3H, s), 3,61 e 3,74 (2H, ABq, J=18 Hz), 4,78 e 5,04 (2H, ABq, J=3 Hz), 5,24 (1H, d, J=5 Hz), 5,73 (1H, s), 5,81 e 5,91 (2H, ABq, J=6 Hz), (obscurece quarteto 7CH), 6,05 (1H, s), 6,81 (1H, s) e 9,72 (1H, d, J=8 Hz, permuta com D_2O).

Exemplo 9

Exemplo 6(a) mediante sequência oxidação-redução:

9(a) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-enoiloximetil)-7-fenilacetamidocef-
-3-enil-óxido-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de (6R,7R)-3-clorometil-7-fenilacetamido-
cef-3-en-carboxilato de difenilmetilo ("GC1M") (5 g) em dicloro-
metano (30 ml), à temperatura ambiente, foi adicionada água (15
ml), iodeto de tetrabutylamônio (2 g), ácido metacrílico (1 ml) e
metabissulfito de sódio (0,2 g). A mistura foi agitada e neutra-
lizada até se obter pH 7,0 com hidróxido de sódio aquoso 5M e
depois mantida a um pH compreendido entre 6 e 7 mediante a adição
ocasional de uma solução de hidróxido de sódio 1M. Passadas 4
horas, as frações foram separadas, a fração em solvente foi
diluída com um igual volume de tolueno, em seguida lavada com
água, com uma solução de metabissulfito de sódio, com uma solução
de hidrogenocarbonato de sódio e com salmoura saturada e, em
seguida, secada sobre sulfato de sódio anidro. Finalmente, a
solução foi filtrada e evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se
uma goma (6 g).

Esta goma (essencialmente constituída pelo ²-isômero do
Exemplo 6(a)) foi novamente dissolvida em diclorometano (100 ml)
e arrefecida num banho de gelo até atingir uma temperatura
compreendida entre 2 e 3°C. Adicionou-se ácido 4-cloroperbenzói-
co a 55% (4 g). Passada uma hora e meia, a mistura foi lavada
com água, com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, com uma
solução de metabissulfito de sódio, com água e, por fim, com
salmoura, em seguida foi secada sobre sulfato de sódio anidro,
filtrada e evaporada quase até à secura. Adicionou-se 2-propanol

e evaporou-se novamente até se obter um xarope. Esse xarope foi dissolvido em 2-propanol (30 ml) e mantido sob refrigeração até ao dia seguinte. A massa cristalina foi triturada, retirada por filtração, lavada com 2-propanol e, em seguida, éter, e secada sob vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (4,5 g).

Numa outra experiência, submeteu-se, de um dia para o outro, "6C1H" (10 g) a uma reacção de substituição. O agente oxidante da segunda etapa foi adicionado em porções (controle mediante CCF a fim de evitar uma sobre-oxidação), obtendo-se o composto em epígrafe (8,7 g).

$\nu_{\text{máx}}^{-1}$ (disco de KBr): 696, 1034, 1150, 1650, 1717, 1785 e 3285 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 621.

δ_{H} (CDCl_3): 1,90 (3H, s), 3,15 e 3,79 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 3,59 e 3,66 (2H, ABq, $J=16$ Hz), 4,43 (1H, dd, $J=1,50$ e 5 Hz), 4,79 e 5,39 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 5,59 (1H, t, $J=1,5$ Hz), 6,05 (1H, s), 6,10 (1H, dd, $J=5$ e 10 Hz), 6,73 (1H, d, $J=10$ Hz), 6,93 (1H, s) e 7,20 -7,50 (cerca de 15H, m).

9(b)

O sulfóxido do Exemplo 9(a) (8,7 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (70 ml), agitado e arrefecido até uma temperatura compreendida entre -25 e -30°C , sob uma atmosfera de azoto anidro. Adicionou-se rapidamente tricloreto de fósforo (2,4 ml), manteve-se a mistura sob agitação, a -25°C , durante 10 minutos e verteu-se para dentro de gelo. O produto foi retirado por filtração, lavado com uma grande quantidade de água, tomado

em diclorometano, lavado outra vez com água, secado sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e evaporado, formando uma goma. esta goma foi dissolvida com uma pequena quantidade de tolueno e submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 1:1 como eluente. As fracções que continham o composto puro (de acordo com CCF) foram combinadas e evaporadas. As fracções menos puras foram combinadas e novamente cromatografadas, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. De novo se combinaram as fracções contendo o composto requerido e as fracções combinadas foram evaporadas e adicionadas ao produto anteriormente obtido, dando origem, após trituração com uma pequena quantidade de éter, filtração e secagem, a um total de 5,6 g do composto em epígrafe.

Exemplo 10

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxílico e seu sal de sódio

10(a) (6R,7R)-3-(2-Metilprop-2-eniloximetil)-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

Uma solução de hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxi-imino-2-(trifenilmetilaminotiazol-4-il)acético (0,5 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (7 ml) foi arrefecida até -35°C sob uma atmosfera de azoto. A essa solução adicionaram-se di-isopropil-etilamina (0,35 ml) e cloreto de metanossulfonilo (0,08 ml) e a mistura resultante foi agitada durante meia hora. O composto de

amino do Exemplo 6(b) (0,5 g) e piridina não aquosa (0,08 ml) foram adicionados e deixou-se aquecer lentamente, durante uma hora, a mistura resultante até a sua temperatura ser aproximada da ambiente. Adicionaram-se tolueno (6 ml), tetrahydrofurano (4 ml) e água (20 ml), e agitou-se e separou-se a mistura. A fracção aquosa foi novamente extraída com uma pequena quantidade de tolueno, as fracções em solvente foram combinadas, lavadas várias vezes com água e em seguida com salmoura saturadas, secadas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e evaporadas, dando origem a uma goma. Essa goma foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica usando (acetato de etilo)/hexano 1:1 como eluente. As fracções contendo o composto desejado (de acordo com CCF) foram combinadas e evaporadas, obtendo-se uma goma (0,6 g).

ν_{max} (disco de KBr): 700, 754, 1037, 1149, 1220, 1522, 1684, 1719, 1788, 2926, 3303 e 3395 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 912.

δ_{H} (CDCl_3): 1,92 (3H, s), 3,40 e 3,58 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,09 e 5,17 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 5,06 (1H, d, $J=3$ Hz), 5,60 (1H, s), 5,97 (1H, dd, $J=5$ e 9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,74, 6,79, 6,95 e 7,00 (4H total) e 7,20-7,50 (cerca de 25H, m).

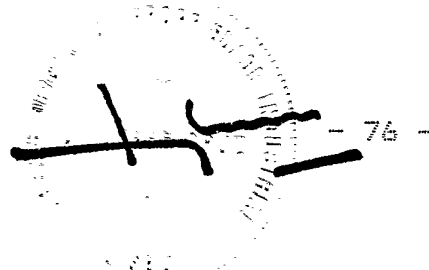
10(b) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-imino-acetamido]-3-(2-metilprop-2-eniloximetil)cef-3-em-4-carboxílico e seu sal de sódio

Ao produto do Exemplo 10(a) foi adicionado tetrahydrofurano (0,2 ml). Passado um quarto de hora, adicionou-se ácido fórmico a 98-100% (5 ml), arrefeceu-se a mistura num banho de

gelo e, passada mais meia hora, adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1M (0,5 ml). Formou-se um precipitado gelatinoso que foi novamente dissolvido. Passada outra meia hora, a mistura foi tratada com ácido clorídrico concentrado (0,1 ml). Foi então agitada durante três quartos de hora. Os componentes voláteis foram removidos sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter. Verificou-se que estava apenas parcialmente desprotegido, portanto foi novamente dissolvido em ácido fórmico (3 ml) à temperatura ambiente e, em seguida, tratado sucessivamente com ácido clorídrico aquoso 1M (0,4 ml) e com ácido clorídrico concentrado (0,1 ml). Passados três quartos de hora, a mistura de reação foi evaporada sob pressão reduzida com uma mistura de tolueno e tetrahidrofurano, dando origem a uma goma que foi triturada com éter. A fracção insolúvel foi recolhida por filtração, lavada com éter e secada sob vácuo. Esta fracção foi tratada com tetrahidrofurano (1 ml) e água (3 ml) e o pH da mistura de reação foi ajustado para 3,3 mediante a adição cautelosa de carbonato de potássio. A fase aquosa foi decantada e a goma foi agitada com 1 ml de água durante uma hora. O ácido livre cristallino foi retirado por filtração, lavado com uma pequena quantidade de água e secado sob vácuo, obtendo-se o produto em epígrafe (0,1 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 1038, 1156, 1528, 1630, 1675, 1714, 1783, 2939 e 3317 cm^{-1} .

O produto foi suspenso num pequeno volume de água e titulado gradualmente até se obter pH 6,5 mediante a adição de uma solução muito diluída de hidróxido de sódio. A fracção não dissolvida foi removida por filtração e o filtrado foi evaporado até à secura, após a adição sucessiva de 1-propanol, tetrahidrofurano e acetona como co-solventes. O resíduo foi triturado com acetona/éter, retirado por filtração e secado sob vácuo, dando



origem ao composto em epigrafe sob a forma do seu sal de sódio (55 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (Nujol): 1038, 1164, 1536, 1614, 1711, 1768 e 3307 cm^{-1} .

δ_{H} (D_6 -DMSO): 1,88 (3H, s), 3,24 e 3,50 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 3,35 (H_2O), 3,83 (3H, s), 4,82 e 5,07 (2H, ABq, $J=12$ Hz), 5,01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,58 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz), colapsa com D_2O para 5,60 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,67 (1H, s), 6,02 (1H, s), 6,74 (1H, s), 7,24 (cerca de 2H, s largo, permuta em grande parte com D_2O) e 9,54 (1H, d, $J=8$ Hz, permuta com D_2O).

Exemplo 11

Ácido (4R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoaceta-
mido-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]cef-3-em-4-carboxílico,
seu sal de sódio e éster "acetílico"

11(a) (4R,7R)-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]-7-fenilacetami-
docef-3-em-1-óxido-4-carboxilato de difenilmetilo

Uma mistura de GC1H (ver Exemplo 9(a)) (5 g), dicloro-
metano (30 ml), água (15 ml), ácido tíglico [ácido (Z)-2-metilbut-
-2-enóico] (2,5 g) e iodeto de tetrabutilamônio (1,7 g) foi
agitada e titulada até atingir pH 7,0 mediante a adição de uma
solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%. A solução de hidró-
xido de sódio também foi utilizada para manter a solução neutra.
Adicionou-se também uma pequena quantidade de clorofórmio para
substituir o diclorometano perdido por evaporação e a mistura

resultante foi mantida sob agitação até ao dia seguinte. As fracções foram separadas, a fracção em solvente foi diluída com tolueno (50 ml) e lavada sucessivamente com uma solução de metabissulfito de sódio, com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, com água e com salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi retirada por filtração e evaporada sob pressão reduzida até se obter uma goma.

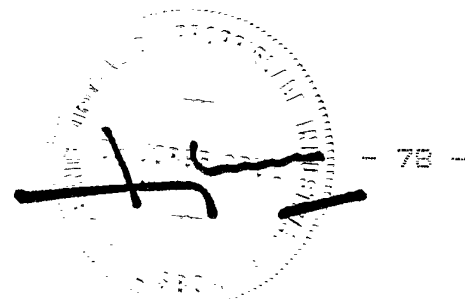
Esta goma foi novamente dissolvida em diclorometano (100 ml) e adicionou-se à solução resultante ácido 3-cloroperbenzóico a 55% (4 g) grosseiramente pulverizado. A mistura foi agitada durante 2 horas num banho de gelo. Adicionou-se um excesso de solução de metabissulfito de sódio, e agitou-se e separou-se a mistura resultante. A fracção em solvente foi lavada com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e com salmoura saturada, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e parcialmente evaporada. Adicionou-se 2-propanol (cerca de 50 ml) e prosseguiu-se a evaporação. O produto começou a cristalizar. Quando o volume ficou reduzido a cerca de 25 ml, adicionou-se 2-propanol (50 ml) e o produto foi recolhido por filtração, lavado com 2-propanol e, em seguida, com éter e secado sob vácuo, obtendo-se o produto em epígrafe (3,9 g).

Uma pequena quantidade do produto foi recristalizada a partir de diclorometano-2-propanol.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 697, 1034, 1221, 1249, 1382, 1532, 1648, 1718, 1784, 3031 e 3289 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 635.

δ_{H} (CDCl_3): 1,79 (6H, s), 3,15 e 3,81 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 3,60 e 3,67 (2H, ABq, $J=16$ Hz), 4,44 (1H, d, $J=5$ Hz), 4,78 e



5,38 (2H, ABq, J=14 Hz), 6,10 (1H, dd, J=5 e 10 Hz), 6,70 (1H, d, J=10 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,93 (1H, s) e 7,20-7,50 (15H, m).

11(b) (6R,7R)-3-[(Z)-2-Metilbut-2-eniloximetil]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

O produto em epígrafe do Exemplo 11(a) (3,66 g) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida não aquosa sob uma atmosfera de azoto e arrefecido, sob agitação, até -22°C. Adicionou-se tricloreto de fósforo (1,0 ml) de uma só vez. Passados 8 minutos a -20°C (temperatura externa), a mistura foi vertida sobre gelo. O sólido foi recolhido por filtração, lavado com uma grande quantidade de água e secado sob vácuo, obtendo-se o composto em epígrafe (3,4 g).

Uma pequena amostra foi recristalizada a partir de tetrahydrofurano/etanol.

ν_{max} (disco de KBr): 698, 733, 1259, 1528, 1647, 1705, 1785, 3033 e 3295 cm^{-1} .

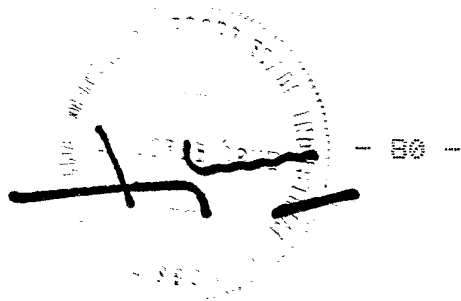
m/z (BAR, MNa^+): 619.

δ_{H} (CDCl_3): 1,78 (3H, d, J=6 Hz), sobrepõe-se a 1,79 (3H, s), 3,34 e 3,52 (2H, ABq, J=19 Hz), 3,61 e 3,69 (2H, ABq, J=16 Hz), 4,84 e 5,11 (2H, ABq, J=14 Hz), 4,95 (1H, d, J=10 Hz), 5,87 (1H, q, J=5 e 9 Hz), 6,02 (1H, d, J=10 Hz), 6,75-6,85 (1H, m), 6,92 (1H, s) e 7,20-7,50 (15H, m).

11(c) (6R,7R)-7-Amino-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]cef-3-em--
-4-carboxilato de difenilmetilo

O produto do Exemplo 11(b) (3,3 g), dissolvido em diclorometano (40 ml), foi arrefecido até uma temperatura inferior a -20°C e agitado a essa temperatura sob uma atmosfera de azoto. Adicionaram-se N-metilmorfolina (1,34 ml) e uma solução de pentacloreto de fósforo (1,5 g) em diclorometano (34 ml). A temperatura interna subiu de -25°C para -12°C e, em seguida, voltou a descer rapidamente até -20°C . A mistura foi agitada durante meia hora. Adicionou-se metanol (12 mg) e, passada outra meia hora, água (50 ml). Durante este período, deixou-se a temperatura subir quase até à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etilo (50 ml) e o diclorometano e a maior parte do acetato de etilo foram evaporados sob pressão reduzida. Adicionou-se ácido clorídrico aquoso 5M (2 ml) e éter (50 ml). O éter e a fracção aquosa foram decantados a partir do óleo pesado, fraccionados com água, tetrahydrofurano e tolueno e titulados até se obter pH 6,0 mediante a adição de uma solução diluída de hidróxido de sódio. A fracção em solvente foi secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada até o seu volume ser reduzido, e submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 7:3 como eluente. As fracções que continham o produto desejado (CCF) foram combinadas e evaporadas até se obter um óleo que foi dissolvido em éter (5 ml) e mantido sob refrigeração, a -10°C , até ao dia seguinte, tendo cristalizado durante esse período. Foi recolhido por filtração, lavado com uma pequena porção de éter e secado sob vácuo, obtendo-se o composto em epigrafe (1,0 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 703, 1079, 1099, 1220, 1252, 1371, 1630, 1647, 1712, 1779, 1795, 2918, 3345 e 3397 cm^{-1} .



m/z (BAR, MNa^+): 501.

δ_H ($CDCl_3$): 1,79 (3H, d, $J=7$ Hz), sobrepõe-se a 1,80 (3H, s), 3,40 e 3,57 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 4,78 (1H, d, $J=5$ Hz), 4,84 e 5,10 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 4,95 (1H, d, $J=5$ Hz), 6,75-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, s) e 7,20-7,50 (cerca de 11H, m, inclui protão permutável).

11(d) (6R,7R)-3-[1-(Z)-2-Metilbut-2-enioiloximetil]-7-[2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-treifenilmetoxi-iminoacetamido]cef-3-em-4-carboxilato de difenilmetilo

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (0,75 g) em *N,N*-dimetilformamida não aquosa (10 ml), arrefecida até $-37^\circ C$ e agitada sob uma atmosfera de hidrogénio, adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,18 ml). A mistura foi agitada durante meia hora a uma temperatura compreendida entre $-35^\circ C$ e $-45^\circ C$. O produto do Exemplo 8(c) (0,5 g) e piridina (85 mg) foram adicionados e a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 45 minutos. Adicionaram-se tolueno (10 ml), tetrahydrofurano (5 ml), acetato de etilo (5 ml) e água (25 ml). A mistura foi agitada e separada. A fracção em solvente foi lavada sucessivamente com ácido clorídrico aquoso (cerca de 0,5M), com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada e evaporada até o seu volume ser reduzido. Foi submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. Após evaporação dos solventes, o composto em epigrafe foi isolado sob a forma de uma espuma (0,89 g).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 699, 753, 1253, 1447, 1491, 1522, 1690, 1708, 1790, 3057 e 3378 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1154.

δ_{H} (CDCl_3): 1,79 (3H, d, $J=7$ Hz), sobrepõe-se a 1,80 (3H, s), 3,22 e 3,48 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 4,86 e 5,16 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=5$ Hz), 6,11 (1H, dd, $J=5$ e 9 Hz, colapsa para d, $J=5$ Hz com D_2O), 6,42 (1H, s), 6,75 (1H, s, permuta com D_2O), 6,75-6,90 (1H, m), 6,96 (1H, s) e 7,10-7,60 (35H, m).

11(e) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-imino-acetamido-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]cef-3-em-4-carboxilico e seu sal de sódio

O produto do Exemplo 11(d) foi dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (7 ml), adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1M (0,7 ml) e a mistura foi agitada durante meia hora. Adicionou-se em seguida ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) e agitou-se a mistura resultante durante uma hora. O precipitado que se formou entretanto foi removido por filtração e lavado com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi misturado com tolueno e evaporado quase até à secura, de novo evaporado após adição de tolueno e tetrahydrofurano, e o resíduo foi triturado com éter e recolhido por filtração. O produto humedecido com éter foi adicionado a água e titulado até o seu pH atingir 3,5 mediante a adição de uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio. O ácido livre do composto em epígrafe foi recolhido por filtração, lavado com água e suspenso em água, fraccionado com uma pequena quantidade de tolueno e titulado até se obter pH 6,5 mediante a adição de uma solução aquosa diluída de hidróxido de sódio. A mistura foi filtrada através de um filtro de sílica, a

solução aquosa foi diluída com 1-propanol e evaporada quase até à secura sob pressão reduzida. Foi novamente evaporada até à secura após adição de tetrahidrofurano, o resíduo foi triturado com éter, retirado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo, obtendo-se o sal de sódio do composto em epígrafe (175 mg).

$\nu_{\text{máx}}$: (disco de KBr): 735, 1264, 1395, 1528, 1675, 1764 e 3324 cm^{-1} ; (Nujol): 1537, 1613, 1767 e 3295 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 504.

δ_{H} (D_2O -DMSO): 1,76 (6H, s), 3,23 e 3,49 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4,80 e 5,05 (2H, ABq, $J=12$ Hz), 5,02 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,61 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz), 6,65 (1H, s), 6,70-6,85 (1H, m) e 9,40 (1H, d, $J=8$ Hz).

11(f) Hidrocloreto de (6R,7R)-[2-(2-aminotiazol-4-il-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo

Ao produto do Exemplo 11(e) (0,97 g) foi adicionado 1 ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico 1,0M em ácido fórmico a 98-100% (10 ml). A solução resultante adicionou-se ácido clorídrico 1M (0,9 ml). Passados 30 minutos, adicionou-se ácido clorídrico aquoso concentrado (0,1 ml). Passada mais hora e meia, à temperatura ambiente, a fracção insolúvel foi removida por filtração e lavada com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi evaporado até à secura sob vácuo e novamente dissolvido em ácido fórmico (4 ml). adicionou-se ácido clorídrico 5M (0,15 ml) e manteve-se a mistura sob agitação durante 1 hora. O precipitado foi novamente retirado por

filtração e lavado com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90% e o filtrado foi evaporado até à secura sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter, retirado por filtração, lavado com éter e secado, dando origem ao composto em epigrafe sob a forma de um sólido incolor (0,25 g).

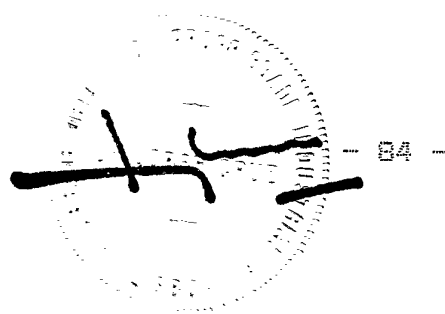
$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 734, 1073, 1258, 1380, 1527, 1629, 1677, 1708, 1765, 1785 e 3100 (muito largo) cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 568.

δ_{H} (D_2O -DMSO): 1,46 (3H, d, $J=5,5$ Hz), 1,78 (3H, d, $J=5,5$ Hz), 1,79 (3H, s), 2,03 e 2,06 (3H, 2s), 3,60 e 3,73 (2H, ABq, $J=18$ Hz), 4,76, 4,78 e 4,96 (2H, ABq com um par de picos duplicado, $J=13$ Hz), 5,23 e 5,24 (1H, 2d, $J=5,5$ Hz), 5,80-5,95 (1H, m), 6,81 (cerca de 2H, s largo), 6,89 e 6,99 (1H, 2 x q, $J=5,5$ Hz), 9,71 (1H, d, $J=8$ Hz) e 12,20 (1H, s largo).

11(g) (6R,7R)-3-[(Z)-2-Metilbut-2-eniloximetil]-7-fenilacetamidocef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo (por intermédio do ácido livre)

O produto do Exemplo 11(a) (3 g) foi dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (50 ml) e tratado com ácido clorídrico aquoso 1M (5 ml). Passadas 2 horas (CCF após uma hora e meia demonstrou já quase não existir composto de partida), a mistura foi evaporada até o seu volume se reduzir a 1/4 do volume inicial e adicionaram-se-lhe tolueno e tetrahydrofurano. A mistura foi sucessivamente evaporada até à secura (sendo o resíduo constituído por um óleo e um sólido suspenso). Este resíduo foi tratado com acetato de etilo, tolueno, tetrahydrofurano e hidrogenocarbonato de sódio saturado de modo a obter-se pH 8. A fracção em



solvente foi rejeitada e às fracções aquosas adicionaram-se diclorometano (20 ml), clorofórmio (10 ml), iodeto de tetrabutílamónio (0,75 g), acetato de 1-bromoetilo (2,0 ml) e carbonato de cálcio sólido (5 g). A mistura foi agitada vigorosamente durante 2 horas e, em seguida, adicionou-se-lhe uma nova porção (1 ml) de acetato de 1-bromoetilo e prosseguiu-se a agitação da mistura até ao dia seguinte (coberta para evitar a perda dos solventes). A fracção insolúvel foi removida por filtração, lavada com água, clorofórmio e uma grande quantidade de acetato de etilo, e o filtrado foi parcialmente evaporado a fim de remover os solventes clorinados. Adicionaram-se tolueno, tetrahydrofurano e acetato de etilo, e agitou-se e separou-se a mistura resultante. A fracção em solvente foi lavada com água, secada sobre sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi evaporado, dando origem a uma goma, submetendo-se essa goma a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 1:1 como eluente. Obteve-se o produto em epígrafe sob a forma de uma espuma (0,9 g) depois de combinar e evaporar as fracções que o continham (de acordo com CCF).

ν_{max} : 733, 944, 1073, 1258, 1380, 1528, 1709, 1785, 3029 e 3303 cm^{-1} .

m/z (BAR; MNa^+): 539.

δ_{H} (CDCl_3): 1,53 (3H, d, $J=5,5$ Hz), 1,81 (3H, d, $J=7$ Hz), 1,82 (3H, s), 2,09 (3H, s), 3,37 e 3,53 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 3,61 e 3,69 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4,80-5,20 (3H, m), 5,80-5,90 (1H, m), 6,00-6,15 (1H, m), 6,80-6,95 (1H, m), 6,99 e 7,09 (1H, 2 x q, $J=5,5$ Hz) e 7,20-7,40 (5H, m).

11(h) (6R,7R)-3-[1(Z)-2-Metilbut-2-eniloximetil-7-[2-(2-trifenil-
etilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-trifenilmetoxi-iminoacetamido]cef-3-
em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo (mediante cisão Delft
para dar origem ao composto de 7-amino)

A uma solução do produto do Exemplo 11(g) (0,9 g) em diclorometano não aquoso (10 mg) arrefecido até uma temperatura inferior a -20°C e agitado a essa temperatura sob uma atmosfera de azoto, foram adicionados N-metilmorfolina (0,42 ml) e uma solução de pentacloreto de fósforo (0,46 g) em diclorometano. A mistura foi agitada a uma temperatura inferior a -20°C durante meia hora, adicionando-se em seguida metanol (5 ml). Passada meia hora, durante a qual a temperatura subiu para -8°C, adicionou-se água (25 ml) e agitou-se vigorosamente durante meia hora. Adicionou-se acetato de etilo e evaporou-se o diclorometano sob pressão reduzida. Adicionaram-se acetato de etilo (50 ml) e cloreto de amónio saturado (10 ml) e a mistura foi neutralizada a 10°C com hidrogenocarbonato de potássio sólido de modo a obter-se pH 6,5. As fracções foram separadas, a fracção em solvente foi lavada com salmoura saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada até o seu volume ser reduzido. Adicionou-se tetrahydrofurano (cerca de 20 ml) e evaporou-se, obtendo-se um resíduo de 2-3 ml que foi usado na etapa seguinte (ver adiante). A CDF demonstrou a inexistência de composto de partida e a presença de uma zona nova, mais polar.

A uma solução de 2-(Z)-trifenilmetoxi-imino-2-(2-trifenilmetilaminotiazol-4-il)acetato de sódio (1,04 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (10 ml), arrefecida até -40°C e agitada a essa temperatura sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,37 g). Passada meia hora, a essa temperatura, adicionaram-se piridina (120 mg) e a solução de tetrahydrofurano, preparada do modo atrás descrito. Deixou-se aquecer a

mistura de reacção durante uma hora, até quase atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se tolueno, tetrahidrofurano e água, e agitou-se e separou-se a mistura resultante. A fracção em solvente foi lavada com ácido clorídrico diluído (cerca de 0,5M), com hidrogenocarbonato de sódio diluído e salmoura saturada, e secada sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi filtrada, evaporada até o seu volume ser reduzido e submetida a cromatografia em coluna de gel de sílica usando acetato de etilo a 35% em hexano como eluente. Obteve-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma a partir das fracções apropriadas após evaporação dos solventes.

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 700, 1072, 1251, 1523, 1690, 1707, 1734, 1764, 1791, 3057 e 3384 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 1074.

δ_{H} (CDCl_3): 1,55-1,60 (3H, m), 1,81 (3H, d, $J=9$ Hz), 1,83 (3H, s), 2,08 e 2,09 (3H, 2 x s), 3,22 e 3,48 (2H, ABq, $J=19$ Hz), 4,88, 4,93 e 5,20 (2H, ABq um par de picos duplicados, $J=14$ Hz), 5,04 e 5,05 (1H, 2 x d, $J=4,5$ Hz), 6,0-6,15 (1H, m), 6,40 (1H, s), 6,72 (1H, s, permuta com D_2O), 6,80-6,95 (1H, m), 7,03 e 7,13 (1H, 2 x q, $J=5,5$ Hz) e 7,20-7,40 (30H, m).



Exemplo 12

Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoaceta-
mido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico e
seu sal de sódio

12(a) (6R,7R)-3-[(Z)-2-Metilbut-2-enoiloximetil]-7-[2-(2-trifenil-
metilaminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamida]cef-3-em-4-ca-
r-
boxilato de difenilmetilo

A uma solução de hidrocloreto do ácido 2-(Z)-metoxi-imino-2-(trifenilmetilaminotiazol-4-il)acético (0,47 g) em N,N-dimetilformamida não aquosa (7 ml), arrefecida até -38°C sob uma atmosfera de azoto e agitada a essa temperatura, foram adicionados N-etildi-isopropilamina (0,18 ml) e cloreto de metanossulfonilo (80 µl). Passada meia hora a -35°C, o produto de amina do Exemplo 8(c) (0,45 g) e piridina (80 µl) foram adicionados, e deixou-se subir gradualmente a temperatura durante uma hora, até atingir a temperatura ambiente. Adicionaram-se tolueno (10 ml), tetrahydrofurano (5 ml), acetato de etilo (5 ml) e água (25 ml), e a mistura resultante foi agitada e separada. A fracção aquosa foi lavada com tolueno e as fracções em solvente foram combinadas e sucessivamente lavadas com ácido clorídrico aquoso (cerca de 0,5M), hidrogenocarbonato de sódio diluído, água e salmoura saturada, e secadas sobre sulfato de sódio anidro. Foram evaporadas até o seu volume ser reduzido e submetidas a cromatografia em coluna de gel de sílica, usando (acetato de etilo)/hexano 2:3 como eluente. As fracções contendo o produto desejado (de acordo com CDF) foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma (0,6 g).



$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 700, 1037, 1255, 1522, 1685, 1769, 1787, 2935, 3292 e 3390 cm^{-1} .

m/z (BAR, MNa^+): 926.

δ_{H} (CDCl_3): 1,79 (3H, d, $J=7$ Hz), 1,80 (3H, s), 3,40 e 3,57 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,89 e 5,15 (2H, ABq, $J=14$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,96 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz), 6,75 (1H, s), 6,80-6,90 (1H, m), 6,95 (1H, s), 7,01 (1H, s) e 7,20-7,50 (25H, m).

12(b) Ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-imino-acetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-eniloximetil]cef-3-em-4-carboxílico e seu sal de sódio

O produto do Exemplo 12(a) (0,58 g) foi dissolvido em ácido fórmico a 98-100% (5 ml). A solução resultante adicionou-se ácido clorídrico aquoso 1M (0,5 ml), agitando-se vigorosamente para dissolver novamente a goma que se precipitou. Passada meia hora, adicionou-se ácido clorídrico concentrado (0,1 ml) e agitou-se a mistura resultante durante 45 minutos. A fracção insolúvel foi removida por filtração e lavada com uma pequena quantidade de ácido fórmico a 90%. O filtrado foi evaporado até à secura após a adição de tolueno e de tetrahydrofurano como co-solventes. O resíduo foi novamente evaporado após a adição de tetrahydrofurano, triturado com éter e o hidrocloreto foi retirado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo, obtendo-se 0,3 g. Este produto foi suspenso em água contendo uma pequena quantidade de tolueno e titulado de modo a obter-se pH 3,5 mediante a adição de uma solução muito diluída de hidróxido de sódio. A fracção não dissolvida foi retirada por filtração, lavada com uma pequena quantidade de água e com tolueno, dando

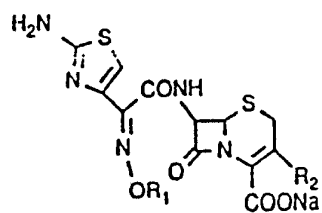
origem ao ácido livre sob a forma de um sólido molhado (cerca de 0,6 g). Foi novamente suspensa em água e a suspensão foi titulada até se obter pH 6,5 com hidróxido de sódio aquoso muito diluído. Removeu-se uma pequena quantidade da fracção insolúvel mediante filtração e o filtrado foi evaporado quase até à secura após a adição de 1-propanol como co-solvente. O resíduo foi novamente evaporado após a adição de tetrahydrofurano e depois acetona, triturado com acetona/éter, retirado por filtração, lavado com éter e secado sob vácuo, dando origem ao produto em epígrafe (175 mg).

$\nu_{\text{máx}}$ (disco de KBr): 735, 1039, 1262, 1389, 1529, 1609, 1700, 1764, 2939 e 3295 cm^{-1} .

m/z (BAR, MH^+): 518.

δ_{H} (D_6 -DMSO): 1,77 (4H, s), 3,24 e 3,50 (2H, ABq, $J=17$ Hz), 3,84 (3H, s), 4,80 e 5,05 (2H, ABq, $J=12$ Hz), 5,02 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,59 (1H, dd, $J=5$ e 8 Hz, colapsa para d, $J=5$ Hz com D_2O), 6,73 (1H, s), 6,75-6,85 (1H, m), 7,26 (2H, s, permuta com D_2O) e 9,55 (1H, d, $J=8$ Hz, permuta com D_2O).

- 90 -



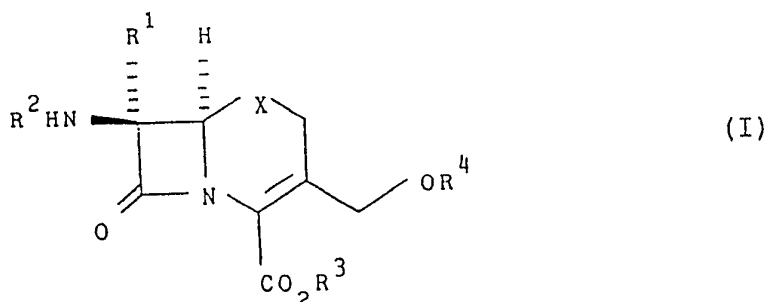
	R ₁	R ₂
FK482	H	
Ex. 6	H	

Média Geométrica das CIM's

ORGANISMO	Nº de estirpes	FK482	Ex. 6
<i>S. aureus</i> Axsens	10	0.23	0.23
<i>S. aureus</i> Axres	10	0.38	0.27
<i>S. epidermidis</i> Axsens	4	0.13	0.18
<i>S. epidermidis</i> Axres	9	0.04	0.13
<i>S. saprophyticus</i>	5	0.11	0.25
<i>H. influenzae</i> Axsens	8	0.30	0.11
<i>H. influenzae</i> Axres	7	0.23	0.08
<i>H. influenzae</i> IR	1	0.50	1.00
<i>B. catarrhalis</i> Axsens	6	0.09	0.13
<i>B. catarrhalis</i> Axres	12	0.22	0.84
<i>E. coli</i> [R-]	5	0.11	0.04
<i>E. coli</i> [R+]	5	0.13	0.07
<i>E. coli</i> [C+]	5	9.19	0.14
<i>K. pneumoniae</i> CF2sens	4	0.07	0.11
<i>K. pneumoniae</i> CF2res	4	0.21	0.25
<i>S. marcescens</i> CTXsens	3	16.00	1.00
<i>S. marcescens</i> CTXres	3	>32	32.00
<i>E. cloacae</i> CTXsens	2	8.00	0.50
<i>E. cloacae</i> CTXres	1	>32	16.00
<i>E. aerogenes</i>	3	12.70	0.79
<i>P. vulgaris</i>	3	0.40	0.20
<i>M. Morganii</i>	3	12.70	0.40
<i>P. rettgeri</i>	3	0.03	0.20
<i>P. mirabilis</i> Axsens	3	0.10	0.03
<i>P. mirabilis</i> Axres	5	0.11	0.06
<i>C. freundii</i>	5	0.76	0.14
<i>C. koseri</i>	4	0.06	0.04
<i>P. aeruginosa</i>	3	>32	>32

REIVINDICAÇÕES:

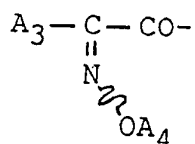
12 - Processo para a preparação de um composto da fórmula (I) ou de um seu sal,



em que

R^1 representa hidrogénio, metoxi ou formamido,

R^2 representa um grupo acilo da fórmula (a),



(a)

em que

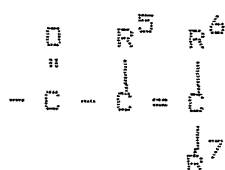
A_3 representa tiazolilo facultativamente substituído com um grupo amino ou amino substituído, facultativamente sob a forma protegida, e

A_4 representa hidrogénio ou um resíduo orgânico,

CO_2R^3 representa um grupo carboxi ou um anão carboxilato ou R^3 representa um grupo protector de carboxi que pode ser facilmente removido,

X representa S, SO, SO_2 , O ou CH_2 , e

R^2 representa um grupo

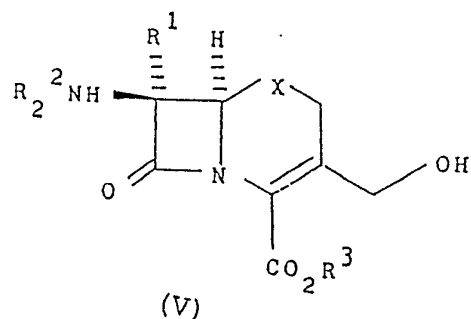
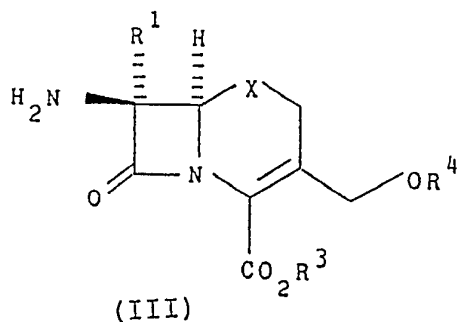


em que

R^5 e R^6 representam, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou R^5 e R^6 , em conjunto, representam uma ligação alquino, e

R^7 representa hidrogénio, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono ou alquênio com 2 a 4 átomos de carbono,

caracterizado por se tratar um composto das fórmulas (III) ou (V),



em que R^1 , CO_2R^3 , R^4 e X têm os significados anteriormente indicados e em que todos os grupos reactivos estão facultativamente protegidos, em que, na fórmula (III), o grupo amino está facultativamente substituído com um grupo que permite a ocorrência da acilação e em que, na fórmula (V),

R_2^2 representa R^2 , com o significado indicado para a fórmula (I), ou um grupo acilo que pode ser convertido em R^2 ,

com um derivado de N-acilação de um ácido da fórmula (IV), no caso da fórmula (III), ou da fórmula (VI), no caso da fórmula (V),



(IV)

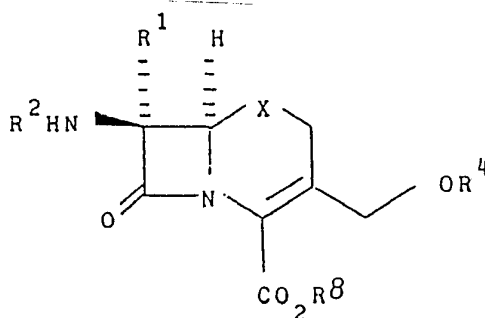


(VI)

em que R^2 e R^4 têm os significados indicados para a fórmula (I) e em que todos os grupos reactivos estão facultativamente protegidos, e em seguida, se necessário ou desejado, se realizar um ou mais dos seguintes passos:

- i) conversão do grupo R_2^2 num grupo R^2 ,
- ii) remoção de todos os grupos protectores,
- iii) conversão do grupo CO_2R^3 num grupo CO_2R^3 diferente ou num grupo CO_2R^6 ,
- iv) conversão do grupo X num grupo X diferente,
- v) conversão do produto da reacção num sal.

2a - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto da fórmula (I) ter a fórmula (IA),



(IA)

em que R^1 , R^2 , R^4 e X têm os significados anteriormente indicados para a fórmula (I) na reivindicação 1 e o grupo CO_2R^8 representa CO_2R^3 , em que CO_2R^3 representa carboxi ou um anião carboxilato, ou um seu sal ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis.

3a - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R^1 representar hidrogênio.

4a - Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizado por o grupo R^2 representar um grupo da fórmula (a) numa configuração Z.

5a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por o sistema tiazol A_3 representar um sistema tiazol-4-ilo.

6a - Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por A_3 representar 2-aminotiazol-4-ilo.

7a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por A_4 ser seleccionado entre hidrogénio, metilo, trifenilmetilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, cicloheptilo, ciclo-octilo, fenilo, carboximetilo, carboxipropilo, t-butoxicarbonilmetilo, e $CH_nX_{(3-n)}$, em que n representa 0-3 e X representa cloro ou flúor.

8a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por X representar enxofre.

9a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado por R^4 ser seleccionado entre 3-metilbut-2-enoílo, 2-metilprop-2-enoílo, but-2-enoílo, hexa-2,4-dienoílo e 2-metilbut-2-enoílo.

10a - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizado por se preparar um composto seleccionado entre:

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

ácido $(6R,7R)$ -7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico ou

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

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(but-2-inoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

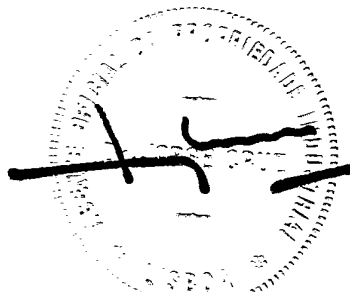
ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

ácido (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxílico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável ou um seu éster hidrolisável in vivo,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(3-metilbut-2-enoiloximetil)cef-3-em-carboxilato de sódio,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(E,E)-hexa-2,4-dienoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de sódio,



(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo,

hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoxietilo,

hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-em-4-carboxilato de 2,2-dimetilpropanoiloximetilo,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-(2-metilprop-2-enoiloximetil)cef-3-carboxilato de sódio,

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio,

hidrocloreto de (6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-hidroxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de (R,S)-1-acetoximetilo.

(6R,7R)-7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(Z)-metoxi-iminoacetamido]-3-[(Z)-2-metilbut-2-enoiloximetil]cef-3-em-4-carboxilato de sódio.

11a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica contendo uma percentagem ponderal de pelo menos 0,1% de um composto da fórmula (Ia) de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se misturar um composto da fórmula (Ia) ou um seu sal ou um seu éster hidrolisável in vivo farmacêuticamente aceitáveis com um suporte farmacêuticamente aceitável.



12a - Método para a utilização de um composto da fórmula (Ia) de acordo com a reivindicação 2 ou um seu sal ou éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento para o tratamento de infecções provocadas por bactérias.

13a - Método para o tratamento de infecções provocadas por bactérias em seres humanos ou animais, caracterizado por se administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto antibiótico da fórmula (Ia) de acordo com a reivindicação 2 ou de um seu sal ou de um seu éster hidrolisável in vivo farmacologicamente aceitáveis aos seres humanos ou animais.

Lisboa, 6 de Dezembro de 1970

J. PEREIRA DA CRUZ

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