

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 86.164

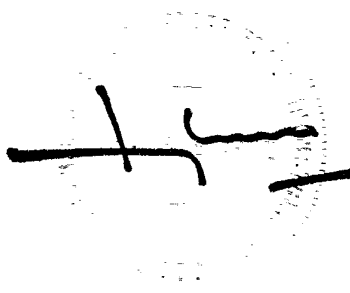
REQUERENTE: SANOFI, francesa, industrial, em 40 Avenue George V, 75008 PARIS- FRANÇA

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS COM FARMACOCINETICA MELHORADA"

INVENTORES: DOMINIQUE OLLIERO; BERNARD LABEEUW;
GILLES ROCHE; ALI SALHI

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

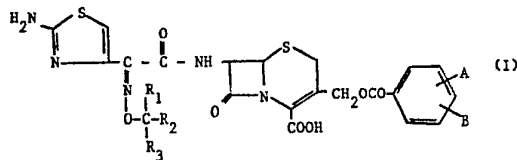
FRANÇA, em 20 de Novembro de 1986, sob o No.86 16175



MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento tem por objecto um processo de preparação de novos derivados de cefalosporinas, com farmacocinética melhorada, correspondente à formula: geral:



=====

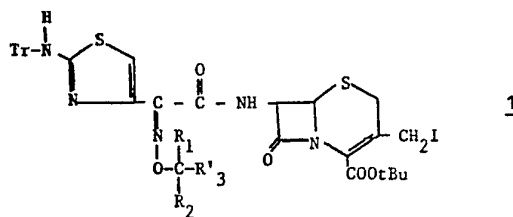
SANOPI SA.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE CEFALOSPORINAS COM FARMACOCINÉTICA MELHORADA"

em que

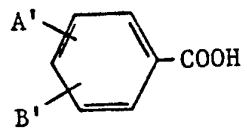
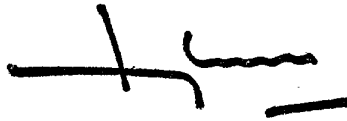
R_1 , R_2 e R_3 representam H, ou R_1 e R_2 representam H ou CH_3 e $R_3=COOH$ ou ainda $-CR_1R_2$ forma um grupo ciclobutilo e $R_3=COOH$; A e B são diferentes e ocupam as posições meta e para do anel benzênico; um grupo hidroxilo e o outro é escolhido entre os grupos $-NH-CO-CH(R_4)-NH-R_5$, $NH-CO-CH_2-CH_2-NH_2$, $-NH-CO-(3\text{-piperidil})$, assim como dos seus sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

O processo de preparação consiste, por exemplo em se fazer reagir um composto de fórmula 1



em que

R'_3 designa hidrogenio ou um grupo éster facilmente lábil e Tr representa um grupo protector da função amina com um ácido da forma

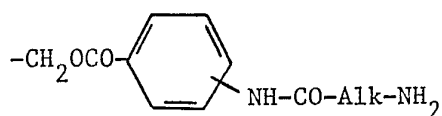


ou com um dos seus derivados reactivos.

O presente invento tem por objecto um processo para a preparação de novos derivados de cefalosporinas.

No pedido de patente francesa nº 84 14 878 publicado em 23/03/86, sob o número 2 570 702, a requerente descreveu uma família de derivados de cefalosporinas possuindo uma actividade grande tanto sobre os germes Gram-positivos.

Entre estes derivados figuram, nomeadamente, compostos substituídos na posição 3 por um grupo:



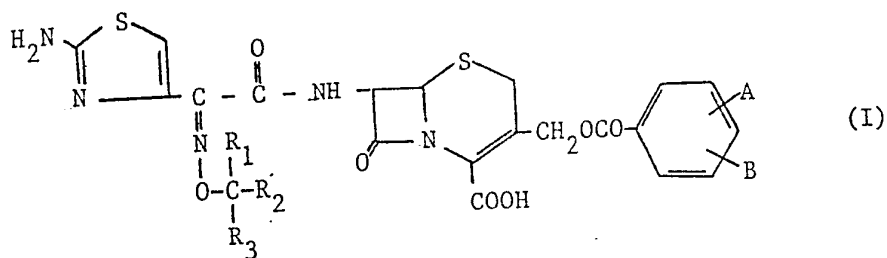
onde Ale representa um grupo de alquilo inferior facultativamente substituído e onde o substituinte NH-CO-Ale-NH_2 está situado na posição 3 ou 4.

Segundo o presente invento, descobriu-se de modo surpreendente, que, ao modificar-se ligeiramente a natureza do substituinte na posição 3, se obtinha compostos que conservavam a boa actividade dos compostos anteriormente descritos, mas apresentavam ainda propriedades farmacocinéticas muito melhoradas e, nomeadamente, concentrações plasmáticas muito elevadas persistindo durante um tempo muito importante.

~~_____~~

Uma tal modificação dos parâmetros farmacocinéticos é importante na medida em que permite considerar a redução da posologia e do número de tomadas do produto para obter um mesmo efeito terapêutico.

Os compostos preparados segundo o invento correspondem à fórmula geral:



na qual:

-R₁, R₂ e R₃ designam, cada um um átomo de hidrogênio ou ainda R₁ e R₂ designam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo e R₃ designa um grupo carboxilo, ou ainda R₁ e R₂, tomados conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um anel ciclobutilo e R₃ designa um grupo carboxilo,

-A e B são diferentes e ocupam as posições meta e para do anel benzélico,

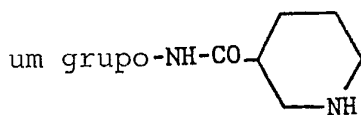
um representa um grupo OH e o outro designa quer:

-um grupo $-NH-CO-\overset{R_4}{\underset{14}{CH}}-NH-R_5$ onde R_4 representa o hidrogênio, um grupo metilo, um grupo hidroximetilo, um grupo $(CH_2)_n-NH_2$ onde n é um número inteiro compreendido entre 1 e 4 e R_5 designa o hidrogênio ou quando R_4 representa o hidrogênio, R_5 também pode representar um grupo de alquilo inferior, comportando de 1 a 4 átomos de carbono,

quer

-um grupo $-NH-CO-CH_2CH_2NH_2$

quer



Vantajosamente, o grupo hidroxilo (A ou B) está situado na posição meta do anel benzênico.

Em consequência da presença, na sua fórmula, de um grupo oxima, os compostos (I) podem existir sob 2 formas isômeras sin e anti. Os isômeros sin, cuja actividade terapêutica é superior, são os compostos preferidos.

Quando um dos substituintes A

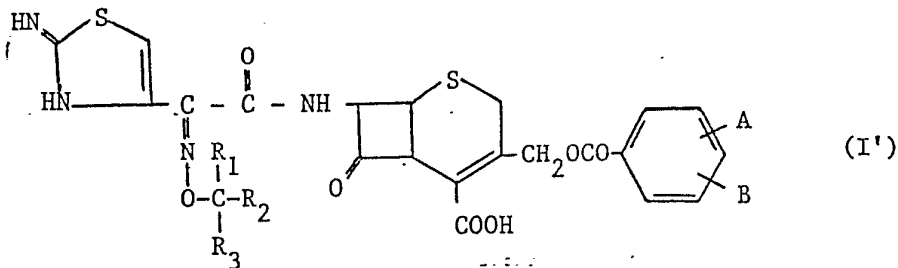
ou B representa um grupo $\text{NHCO}-\underset{\text{R}_4}{\text{CH}}-\text{NHR}_5$, onde R_4 não é

hidrogênio, o átomo de carbono suportando R_4 é um carbono assimétrico. Por conseguinte, os compostos (I) podem existir sob a forma de diastereoisômeros (proveniente das formas D ou L do aminoácido) ou sob a forma de mistura dos 2 diastereoisômeros (proveniente da forma DL do aminoácido). O conjunto destas formas pertence ao invento.

Vantajosamente, os substituintes A e B dos compostos segundo o invento representam, respectivamente, o grupo hidroxilo na posição meta e o grupo $-\text{NHCOCH}_2\text{NH}_2$ na posição para.

Sabe-se que os compostos (I) indicados posteriormente podem existir

- quer sob a forma indicada na fórmula (I)
- quer sob a forma tantômera (I'):



na qual R_1 , R_2 , R_3 , A e B são tal como foram definidos anteriormente.

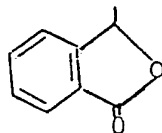
Os sais dos compostos de fórmula I (ou I') fazem parte integrante do invento.

trata-se tanto de sais com os ácidos farmacologicamente aceitáveis que podem ser formados com as funções aminadas da molécula, como de sais alcalinos, alcalino terrosos ou de sais de aminoácidos ou de aminas, tais como, a trietilamina ou as etanolaminas que são susceptíveis de se formarem com o grupo carboxilo na posição 4 do composto (I) ou quando existe com o grupo carboxilo presente no substituinte da oxima ou ainda com os 2 grupos carboxílicos.

O mesmo acontece com os ésteres facilmente hidrolisáveis ou metabolicamente lábeis derivando de um ou do outro ou dos 2 grupos carboxílicos facultativamente presentes na molécula.

Entre estes ésteres, pode-se, nomeadamente, mencionar:

os ésteres de ftalidilo

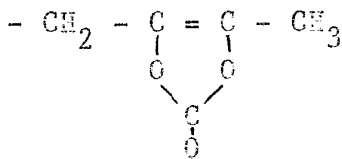


~~_____~~

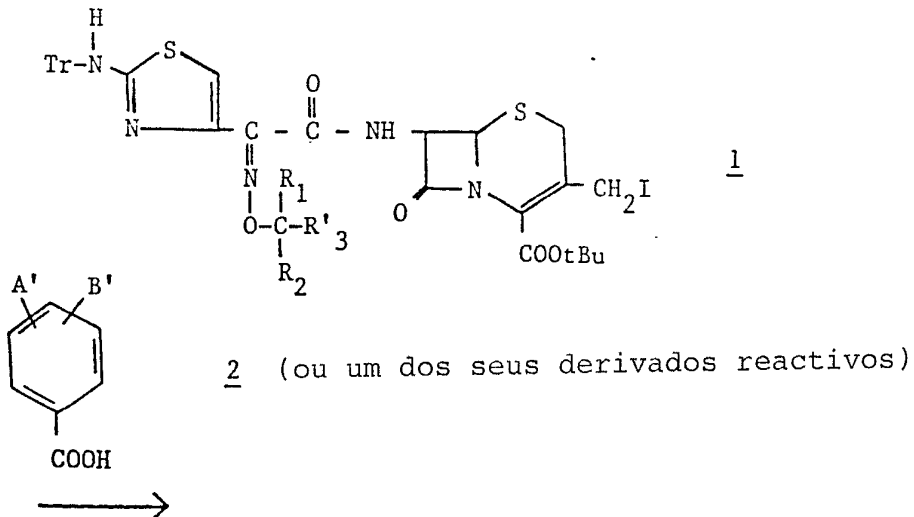
os ésteres de 1-acetoxi-etilo - $\begin{array}{c} \text{CH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} - \text{OCOCH}_3$

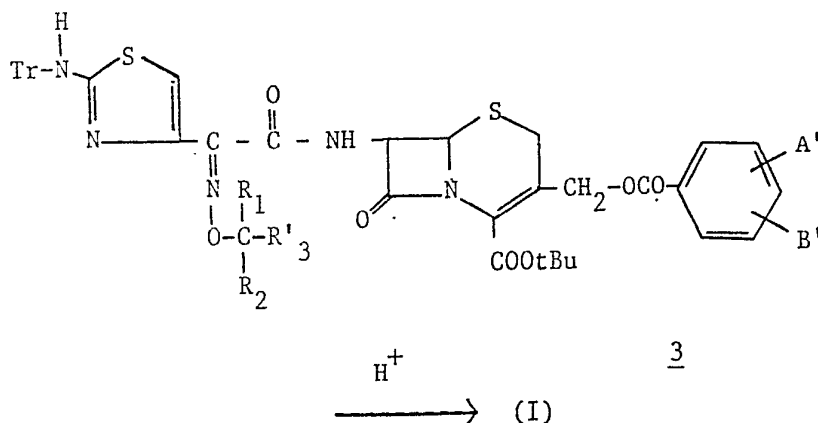
os ésteres de 1-etoxicarboniloxi-etilo - $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH} \end{array} - \text{OCO} - \text{OC}_2\text{H}_5$

os ésteres de (4-metil-2-oxo-dioxol-4-en-5-il) metilo



O invento diz respeito, por conseguinte, a um processo para a preparação de compostos de fórmula I (ou I') representado pelo esquema de reação seguinte:





Nestas fórmulas, Tr representa um grupo protector da função amina, de preferência, o grupo tritilo, tBu representa o grupo terciobutilo e R'₃ designa o hidrogénio ou um grupo éster facilmente lábil e, de preferência, um grupo COOtBu.

A' e B' que ocupam as posições meta e para do anel benzênico, são diferentes e representam, um, um grupo OH e o outro, um grupo derivando do grupo B por bloqueamento do ou dos grupos aminados, que estão presentes, por um grupo lábil.

Por fim, R₁, R₂, R₃, A e B têm as significações anteriormente definidas.

Sobre o composto iodado 1 faz-se reagir o ácido 2, no qual a ou as funções aminadas

foram previamente protegidas, segundo um método conhecido, por um agrupamento, tal como, o terciobutoxicarbonilo ou o tricloroetoxicarbonilo.

De uma maneira geral, a reacção tem lugar em solução num solvente conveniente, de preferência, a dimetilformamida na presença de bicarbonato de potássio ou de uma amina terciária pouco nucleófila como a diisopropiletilamina.

A reacção é efectuada à temperatura pouco elevada de 0 a 20°C.

A partir do composto protegido 3 assim obtido, prepara-se os compostos (I) por eliminação dos grupos protectores suportados pelas funções aminas e carboxílicas segundo um processo conhecido, em particular, por hidrólise em meio ácido utilizando-se, por exemplo, o ácido trifluoroacético ou uma mistura de ácido fórmico ácido clorídrico.

Nestas condições, o composto (I) é isolado directamente sob a forma de sal do agrupamento aminado com o ácido forte utilizado para a desprotecção, quer dizer, sob a forma de trifluoroacetato ou de cloridrato.

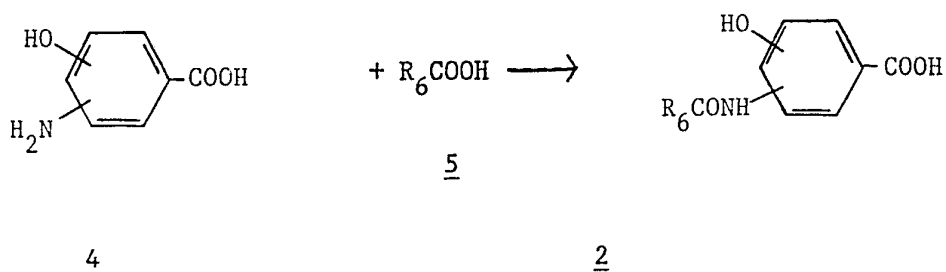
Facultativamente, pode-se transformar estes sais noutros sais de ácido forte, por passagem de uma solução de cloridrato ou de trifluoroacetato sobre uma resina permutadora de iões básicos sob a forma de sal de ácido fraco (formiato ou acetato, por exemplo).

[Handwritten signature]

À solução assim obtida, adiciona-se o ácido forte, donde se quer obter o sal, e isola-se o sal assim obtido, por exemplo, por liofilização.

Os derivados iodados 1 utilizados como produtos de partida, são conhecidos ou podem ser preparados segundo um processo conhecido e, nomeadamente, como foi indicado no pedido de patente alemã nº 3 311 300.

Os amino ácidos protegidos 2 são preparados a partir dos hidroxiamino ácidos correspondentes, segundo o exemplo:



onde R₆ representa os grupos correspondendo a

Os sais de bases orgânicas são obtidos por acção, sobre uma solução do ácido I, num solvente ou numa mistura de solventes convenientes, de uma quantidade equimolecular de base orgânica. O sal é isolado por precipitação com éter. Os ésteres são obtidos pelos processos conhecidos de esterificação; por exemplo, utilizar-se-á vantajosamente a acção de um derivado halogenado sobre um sal, tal, o sal de sódio do ácido; realizar-se-á, de preferência, a reacção num solvente capaz de dissolver o derivado ácido de partida por exemplo, na dimetilformamida.

Os isómeros de forma sin e anti obtêm-se por uma escolha conveniente dos reactivos.

Os exemplos que se seguem, permitirão compreender melhor o âmbito do invento, sem todavia o limitar.

Conforme é habitual nesta família de compostos de acordo com o invento não apresentam pontos de fusão claros, mas apenas pontos de decomposição, não permitindo a sua caracterização.

Os produtos serão, portanto, caracterizados pelo seu espectro de ressonância magnética nuclear. Salvo indicação em contrário são registados a 250 MHz, sendo o hexametildisiloxano o padrão interno.

Os espectros são registados no dimetilsulfóxido denteriado: 10 mg em 0,5 ml.

As deslocções químicas são

medidas a $\pm 0,01$ ppm e as constantes de acoplamento a $\pm 0,5$ Hz.

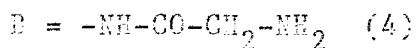
Serão utilizadas as abreviaturas seguintes:

- S : singuleto
- D : duplete
- D de D : duplete de duplete
- S. e. : singuleto largo
- M : multiplete
- Q : quadruplete
- T : triplete
- AB : sistema AB
- j : representa a constante de acoplamento.

Além disso, as microanálises elementares foram efectuadas em cada caso e estão de acordo com as fórmulas indicadas.

EXEMPLO 1

Éis trifluoracetato do ácido 7-[2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(2-carboxi-2-propilioximino)-acetamido]-3-(2-aminoacetil)-4-amino-3-hidroxi-benzoi-oximetil]-3-cefem-4-carboxílico, isómero sin (SR 43753)



A) Ácido 3-hidroxi-4-(2-terciobutoxi-carbonilaminoacetil) amino benzóico.

Aquece-se a 80°C a solução de 9,75 g de ácido 4-amino 3-hidroxibenzoico e 9,75 ml de trietilamina em 90 ml de dimetilformamida. Adiciona-se 20 g de ester de N-hidroxissuccinimida da N-terciobutoxicarbonilglicina e mantém-se a mistura de reacção durante 4 horas a 80°C.

Evapora-se o solvente sob vácuo e retoma-se o resíduo no mínimo de água e vaza-se em 2 litros de tampão de sulfato pH₂.

Enxuga-se o sólido que se separa, lava-se com água e dissolve-se em 1,2 litro de acetato de etilo. Lava-se a solução orgânica 3 vezes com 500 ml de água, depois seca-se-a sobre sulfato de magnésio. Evapora-se o solvente até ficar à secura e retoma-se o resíduo sólido em 300 ml de diclorometano sob forte agitação.

Enxuga-se os cristais, lava-se em diclorometano e seca-se a 100°C. Obtém-se 16,5 g do produto esperado F 250°C.

ESPECTRO RMN registado a 60 MHz em solução no dimetilsulfóxido deuteriado.

1H a 9,13 ppm (S, Ar NH CO)-1H a 8,20 ppm (D, J = 8 Hz, H aromático meta COOH) -2H a 7,47 ppm (M, H aromáticos orto COOH) -1H a 7,38 ppm (T, J 3 7 Hz, -NH -Boc) 2H a 3,77 ppm (D, J = 7 Hz, -C(=O)-CH₂-N) -9H a 1,30 ppm (S, -C) (CH₃)₃.

B) 7-2-(2-tritilaminotiazol-4-il) -2-(2-terciobutoxicarbonil-2-propiloxiimino)ace-

amido-3-(4-(2-terciobutoxicarbonilaminoacetil) amino-3-hidroxibenzoil) oximetil-3-cefem-4-carboxilato de terciobutilo, isômero sin.

Dissolve-se 15 g do ácido protegido preparado em A e 10,9 ml de di-isopropiletilamina em 100 ml de dimetilformamida anidra.

Arrefece-se a solução a 4°C e adiciona-se 36 g 7-(2-(2-tritilaminotiazol-4-il)-2-(2-terciobutoxicarbonil-2-propiloxiimino)acetamido)-3-iodometil-3-cefeme-4-carboxilato de terciobutilo, isômero sin. Deixa-se sob a agitação a 4°C, durante 5 horas, depois vaza-se a mistura de reacção sobre uma solução gelada de tampão de sulfato pH2. Agita-se fortemente durante 10 minutos, depois enxuga-se o sólido e lava-se com água. Retoma-se o sólido em acetato de etilo e lava-se a solução orgânica com tampão de sulfato pH2, depois com água, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e, por fim, com água. Seca-se a solução sobre sulfato de magnésio, depois evapora-se o solvente até ficar seco.

Cromatografa-se o produto obtido sobre uma coluna de sílica E. Eluindo-se com uma mistura de diclorometano-acetato de etilo, 90-10 (vol/vol), obtém-se 25 g do produto esperado, utilizado tal qual na etapa seguinte.

ESPECTRO DE RMN

1H a 10,5 ppm (s. e., OH)-1H a 9,35 ppm (D, J = 9Hz, -C(=O)-NH)-1H a 9,10 ppm (S, ArNH-

CO)-1H a 6,80 ppm (S, \underline{NH} -Tritilo)-1H a 8,15 ppm (D, J = 8 Hz, H aromático meta CO)-13H a 7,25 ppm (H, \underline{H} aromáticos Tritilo, \underline{H} aromáticos orto CO et- \underline{NH} -BOC)-1H a 6,64 ppm (S, \underline{H} tiazole)-1H a 5,73 ppm (D de D J₁ = 9Hz J₂ = 4Hz, \underline{H} 7)-2H a 5,10 ppm (H, \underline{H}_6 e $\underline{CH}_2\text{CC}(=O)-$)-1H a 4,81 ppm (D, J = 13 Hz, $\underline{CH}_2\text{CC} = O$)-2H a 3,72 ppm (D, J = 7Hz, $\text{CC}-\underline{CH}_2-\text{N}$)-2H a 3,57 ppm (AB, J_{AB} = 17Hz, \underline{CH}_2 S)-33H a 1,30 ppm (3S, H-Boc e $-\text{C}-(\text{CH}_3)_2$).

C) SR 43753

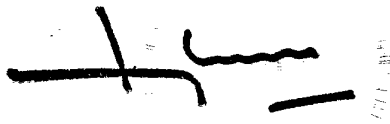
A uma mistura de 250 ml de ácido trifluoroacético e de 25 ml de anisole, adiciona-se, em pequenas fracções, 25g do produto protegido obtido em B.

Depois da adição estar terminada deixa-se durante uma hora a 25°C, em seguida evapora-se até ficar seco sob vacuo. Adiciona-se ao residuo, 500 ml de eter anidro e deixa-se durante 15 minutos sob agitação forte. Enxuga-se o sólido e lava-se três vezes com eter anidro, depois seca-se sob vácuo.

Obtêm-se 13 g do produto esperado.

ESPECTRO DE RMN

1H a 10,60 ppm (s. e., \underline{OH})-1H a 9,91 ppm (S, Ar \underline{NH} CO)-1H a 9,42 ppm (D, J = 9Hz, $-\text{CC}-\underline{NH}-$)-4H a 8,10 ppm (M, \underline{NH}_3^+ glicina e H aromático meta C = O)-4H a 7,40 ppm (M, \underline{H} aromáticos orto CO e \underline{NH}_2 tiazole)-1H a 6,71 ppm (S, \underline{H} tiazole)-1H a 5,82 ppm (D de D, J₁ = 9Hz J₂ = 4Hz, \underline{H}_7)-2H a 5,20 ppm (H, \underline{H}_6 e $\underline{CH}_2\text{OCO}$)-1H a 4,84 ppm

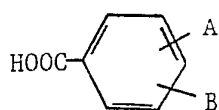


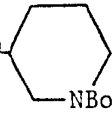
(D, J = 13 Hz, CH_2CCO)-2H a 3,85 ppm (M, $\text{CO-CH}_2\text{-H}$)-2H a 3,64 ppm (AB = 17Hz, CH_2S)-6H a 1,40 ppm (2S, $-\text{H-O-C}(\text{CH}_3)_2$)

EXEMPLOS 2 a 15

A) Operando-se como no exemplo 1-A mas fazendo variar os produtos postos em reacção, obtêm-se do mesmo modo os ácidos protegidos reunidos no quadro 1

QUADRO 1



: Espectro de		
: RMN No.		
A	B	
: ou ponto de		
: fusão F		
-NHCOCH ₂ NH-Boc	-OH	: 1
-OH	-NHCOCH ₂ CH ₂ NH-Boc	: 2
-OH	-NH-CO-CH-NH-Boc CH ₃	: 3
-OH	-NHCO-CH-NHBoc CH ₂ OH	: 4
-OH	-NH-COCH ₂ -N-Boc CH ₃	: 5
-OH	-NH-CO-  -NBoc	: F : 210-2°C:
-OH	-NH-CO-CH-(CH ₂) ₃ NH-Boc NH-Boc	: 6
-OH	-NH-CO-CH-(CH ₂) ₂ NHBoc NH-Boc	: 7

ESPECTRO DE RMN Nº1 (60 Mcz, DMSO)

1H a 12,60 ppm (s, e., COOE)-
 -1H a 10,40 ppm (s. e., OH)-1H a 9,05 ppm (S, Ar NE -)-
 -1H a 8,60 ppm (D, J = 3Hz, H aromático orto NH)-1H a
 7,57 ppm (D de D, J₁ = 8Hz J₂ = 3Hz, H aromático para NH)-

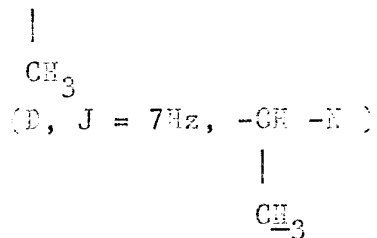
-1H a 7,20 ppm (T, J = 7Hz, -NH Boc) 1H a 6,90 ppm (D, J = 8Hz, H aromático meta NH)-2H a 3,72 ppm (D, J = 7Hz, -C(=O)-CH₂-N<)-9H a 1,35 ppm (S, Boc).

ESPECTRO DE RMN N°2

1H a 12,50 ppm (s. e., COOH)-
-1H a 10,43 ppm (s. e., OH) 1H a 9,24 ppm (S, Ar-NH -)-
- 1H a 8,00 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 1H a 7,40 ppm (S, H aromático orto OH)- 1H a 7,34 ppm (D; J = 8Hz, H aromático para OH)- 1H a 6,81 ppm (T, J = 7Hz, NH -Boc)- 2H a 3,18 ppm (Q, J = 7Hz, -CH₂NH-Boc)- 2H a 2,52 ppm (T, J = 7Hz, CH₂CH₂ NHBoc) 9H a 1,33 ppm (S, Boc).

ESPECTRO DE RMN N°3 (60 MHz, DMSO).

1H a 12,40 ppm (s. e., COOH)-
1H a 10,40 ppm (s. e., OH) 1H a 9,10 ppm (S; Ar NH)- 1H a 8,10 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 3H a 7,40 ppm (M, -NH -Boc + 2H aromáticos)- 1H a 4,12 ppm (M, -CO-CH₂-N)- 9H a 1,34 ppm (S, Boc)- 3H a 1,27 ppm



ESPECTRO DE RMN N°4

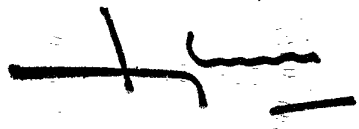
1H a 12,60 ppm (s. e., COOH)-
 -1H a 10,45 ppm (s. e., Ar-OH) 1H a 9,22 ppm (S, Ar NH CO)-
 1H a 8,18 ppm (D; J = 8Hz, H aromático orto NH)- 2H a
 7,40 ppm (H aromático meta NH)- 1H a 7,15 ppm (D, J = 7Hz,
 NH Boc)- 1H a 5,06 ppm (s. e., CH₂OH)- 1H a 4,17 ppm
 (M, COCH-N)- 2H a 3,57 ppm (M, CO-CH-N)- 9H a 1,34 ppm
 | |
 CH₂OH CH₂OH
 (S, Boc)

ESPECTRO DE RMN N°5 (60 MHz, DMSO)

1H a 12,6 ppm (s. e., COOH)- 1H
 a 10,47 ppm (s. e., OH) 1H a 9,21 ppm (S, Ar NH -CO)-
 1H a 8,10 ppm (D, J = 8Hz, H aromático para OH)- 2H a
 7,43 ppm (M, H aromáticos)- 2H a 4,00 ppm (s, COCH₂ H)-
 3H a 3,80 ppm (>N-CH₃)- 9H a 1,32 ppm (S, Boc)

ESPECTRO DE RMN N°6

1H a 12,66 ppm (s. e., COOH)-
 1H a 10,44 ppm (s. e., OH)- 1H a 9,11 ppm (S, Ar NH CO)-
 1H a 8,12 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 3H a
 7,40 ppm (M, H aromáticos + -CH-CH₂)- 1H a 6,75
 |
 NHBoc
 ppm (T, J = 7Hz, CH₂NHBoc)- 1H a 4,08 ppm (M, -CH-CH₂)-
 |
 H



2H a 2,91 ppm (M, $\underline{\text{CH}}_2\text{-N<}$)- 4H entre 1,4 e 1,7 ppm (M, $\underline{\text{CH}}_2\text{-CH}_2$)- 18H a 1,33 ppm (2S, Boc)-

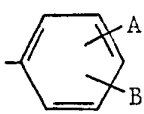
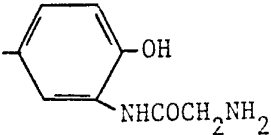
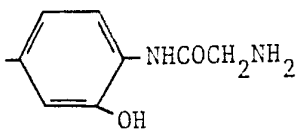
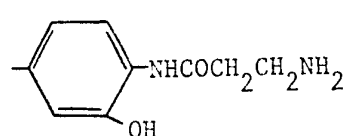
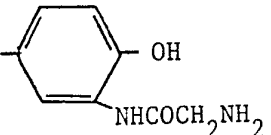
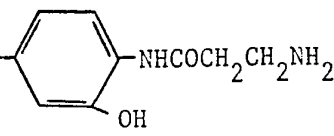
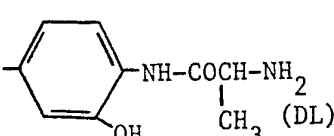
ESPECTRO DE RMN Nº7

1H a 12,55 ppm (s. e., COOH)-
 1H a 10,47 ppm (s. e., OH)- 1H a 9,15 ppm (S, Ar NHCO)-
 1H a 8,13 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 3H a
 7,40 ppm (M, H aromáticos + -CH-CH_2)- 1H a 6,78 ppm
 NHoc
 (T, J = 7Hz, CH_2NHoc)- 1H a 4,13 ppm (M, CH-CH_2)- 2H a
 H
 2,98 ppm (M, $\text{-CH}_2\text{NHoc}$)- 1H a 1,92 ppm e 1H a 1,70 ppm
 (M, -CH-CH_2)- 18H a 1,33 ppm (2S, Boc)-
 N

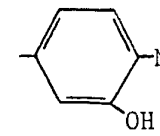
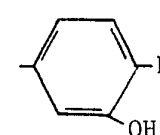
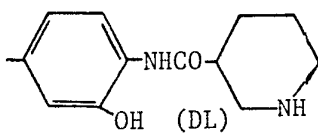
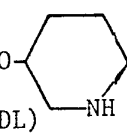
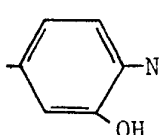
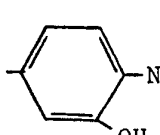
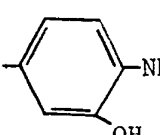
B) A partir destes ácidos protegidos e por acção sobre diferentes compostos iodados de acordo com o exemplo 1 - B, obtêm-se as cefalosporinas protegidas correspondentes que desprotegidas segundo o método do exemplo 1 - C conduzem aos diferentes compostos (I) isolados como tri-fluoroacetatos sob a forma sin reunidos no quadro 2.

[Handwritten signature]

QUADRO 2

No. do exemplo	No. de Código SR	R ₁	R ₂	R ₃	Chemical Structure	RMN
:	:	:	:	:		:
2	43851	H	H	H		8
3	43852	H	H	H		9
4	43853	H	H	H		10
5	43903	CH ₃	CH ₃	COOH		11
6	43904	CH ₃	CH ₃	COOH		12
7	43955	CH ₃	CH ₃	COOH		13

~~Handwritten signature or scribble~~

:	:	:	:	:	:	:	:	:
8	43983	H	H	H		NHCO-CH-NH_2 $ $ $\text{CH}_2\text{OH (L)}$	14	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
9	43984	CH ₃	CH ₃	COOH	"	"	15	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
10	43985	CH ₃	CH ₃	COOH		$\text{NHCOCH}_2\text{NHCH}_3$	16	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
11	44049	CH ₃	CH ₃	COOH		(DL) 	17	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
12	44128	CH ₃	CH ₃	COOH		$\text{NHCOCH(CH}_2)_3\text{NH}_2$ $ $ $\text{NH}_2 \text{ (L)}$	18	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
13	44130	CH ₃	CH ₃	COOH		$\text{NHCOCH(CH}_2)_2\text{NH}_2$ $ $ $\text{NH}_2 \text{ (DL)}$	19	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
14	44218	H	H	H	"	"	20	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
15	44219	H	H	H		$\text{NHCOCH(CH}_2)_3\text{NH}_2$ $ $ $\text{NH}_2 \text{ (L)}$	21	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:

ESPECTRO DE RMN N°8

1H a 11,13 ppm (s. e. \underline{OH})-
 1H a 9,57 ppm (D, J = 9Hz, \underline{CONH})- 1H a 8,52 ppm (S, H
 aromático orto \underline{NH})- 3H a 3,02 ppm (s. e., $\underline{CH_2-NH_3^+}$)-
 1H a 7,61 ppm (D, J = 8Hz, H aromático para \underline{NH})- 2H a
 7,25 ppm (s. e., $\underline{NH_2}$ tiazole)- 1H a 6,98 ppm (D, J = 8Hz,
 H aromático meta \underline{NH})- 1H a 6,70 ppm (S, H tiazole)-
 1H a 5,77 ppm (D de D, $J_1 = 9Hz$ $J_2 = 4Hz$, H_7)- 1H a
 5,20 ppm (D, J = 13Hz, $\underline{CH_2OCO}$)- 1H a 5,16 ppm (D, J =
 4Hz, H_6)- 1H a 4,85 ppm (D, J = 13Hz, $\underline{CH_2OCO}$)- 3H a
 3,77 ppm (S, $\underline{OCH_3}$)- 2H a 3,53 ppm (AB, $\overline{J_{AB}} = 17Hz$,
 $\underline{CH_2S}$)-

ESPECTRO DE RMN N°9

1H a 10,57 ppm (s. e. \underline{OH})-
 1H a 9,90 ppm (S, Ar \underline{NHCO})- 1H a 9,61 ppm (D, J = 9Hz,
 \underline{CONH})- 4H a 8,10 ppm (M, H aromático orto \underline{NH} e $\underline{CH_2NH_3^+}$)-
 4H a 7,40 ppm (H aromáticos meta \underline{NH} e $\underline{NH_2}$ tiazole)-
 1H a 6,72 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,81 ppm (D de E, $J_1 =$
 9Hz $J_2 = 4Hz$, H_7)- 2H a 5,10 ppm (M, H_6 e $\underline{CH_2OCO}$)-
 1H a 4,90 ppm (D, J = 13Hz, $\underline{CH_2OCO}$)- 2H a 3,85 ppm
 (M, $\underline{CH_2NH_2}$)- 3H a 3,77 ppm (S, $\underline{H-OCH_3}$)- 2H a 3,55 ppm
 (AB, $\overline{J_{AB}} = 17Hz$, $\underline{CH_2S}$)-

ESPECTRO DE RMN N°10

1H a 10,47 ppm (S, \underline{OH})- 2H a
 9,54 ppm (M, \underline{CONH} e Ar \underline{NHCO})- 1H a 8,07 ppm (D, J =

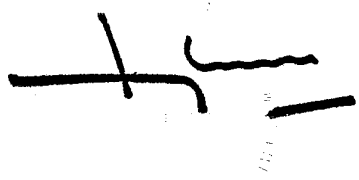
3H, H aromáticos orto NH)- 3H a 7,80 ppm (s. e. CH_2NH_3^+)-
 2H a 7,45 ppm (H, H aromáticos meta NH)- 2H a 7,20 ppm
 (s. e., NH_2 tiazole)- 1H a 6,70 ppm (S, H tiazole)- 1H
 a 5,78 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,13
 ppm (H, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,87 ppm (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)-
 3H a 3,80 ppm (S, H- OCH_3)- 2H a 3,60 ppm (AB, $J_{AB} =$
 17Hz, CH_2S)- 2H a 3,05 ppm (M, CH_2NH_3^+)- 2H a 2,80 ppm
 (M, $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$)-

ESPECTRO DE RMN N°11

1 a 11,20 ppm (s. e., CH)- 1H
 a 9,80 ppm (S, Ar NHCO)- 1H a 9,56 ppm (D, $J = 9\text{Hz}$, CONH)-
 1H a 8,52 ppm (S, H aromático orto NH)- 3H a 8,06 ppm
 (s. e., CH_2NH_3^+)- 1H a 7,60 ppm (D, $J = 8\text{Hz}$, H aromático
 para NH)- 2H a 7,30 ppm (s. e., NH_2 tiazole)- 1H a 6,71
 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,82 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 =$
 4Hz, H_7)- 2H a 5,15 ppm (H, H_6 e CH_2OCO) 1H a 4,31 ppm
 (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)- 2H a 3,64 ppm (M, CH_2NH_3^+)- 2H a
 3,60 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)- 6H a 1,35 ppm (2S,
 -C-(CF_3)₂)

ESPECTRO DE RMN N°12

1H a 10,48 ppm (s. e., CH)- 1H
 a 9,54 ppm (S, Ar NHCO)- 1H a 9,45 ppm (D, $J = 9\text{Hz}$,
 CONH)- 1H a 8,10 ppm (D, $J = 8\text{Hz}$, aromático orto NH)-
 3H a 7,70 ppm (s. e., CH_2NH_3^+)- 4H a 7,40 ppm (M, NH_2
 tiazole, H aromáticos meta NH)- 1H a 6,70 ppm (S, H tiazole)-
 1H a 5,80 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)-
 2H a 5,15 ppm (H, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,32 ppm (D, $J =$



13Hz, CH_2OCO)- 2H a 3,62 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)- 2H
 a 3,05 ppm (M, CH_2NH_3^+)- 2H a 2,80 ppm (M, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$)-
 6H a 1,34 ppm (2S, $-\text{C}-(\text{CH}_3)_2$)

ESPECTRO DE RMN N°13

1H a 10,60 ppm (s. e., OH)- 1H
 a 9,95 ppm (S, Ar NHC=O)- 1H a 9,47 ppm (D, $J = 9\text{Hz}$,
 CONH)- 4H a 8,20 ppm (M, $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$ e H aromáticos orto NH)-
 CH_3
 4H a 7,40 ppm (M, NH_2 tiazole e H aromáticos meta NH)-
 1H a 6,71 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,88 ppm (D de D, $J_1 =$
 9Hz $J_2 = 4\text{Hz}$, H₇)- 2H a 5,20 ppm (M, H₆ e CH_2OCO)- 1H
 a 4,84 ppm (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)- 1H a 4,20 ppm (M,
 $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 3,62 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)- 9H a
 CH_3
 1,35 ppm (M, $-\text{C}-(\text{CH}_3)_2$ e $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$)-
 CH_3

ESPECTRO DE RMN N°14

1H a 10,62 ppm (s. e., OH)- 1H
 a 9,83 ppm (S, Ar NHC=O)- 1H a 9,59 ppm (D, $J = 9\text{Hz}$, CONH)-
 4H a 8,30 ppm (M, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$ e H aromático orto NH)- 2H a
 CH_2OH
 7,43 ppm (M, H aromáticos meta NH)- 2H a 7,25 ppm (s. e.,
 NH_2 tiazole)- 1H a 6,69 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,79

ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,15 ppm (H, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,66 ppm (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)- 1H a 4,24 ppm (H, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 3H a 3,81 ppm (S, HOCH_3)- 2H a 3,76 ppm (D, $J = 6\text{Hz}$, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 3,63 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)-

ppm (D, $J = 6\text{Hz}$, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 3,63 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)-

ESPECTRO DE RMN Nº15

1H a 10,60 ppm (s. e., OH)- 1H a 9,90 ppm (S, Ar NHCO)- 1H a 9,42 ppm (D, $J = 9\text{Hz}$, CONH)- 4H a 8,20 ppm (M, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$ e H aromático orto NH)- 2H a 7,45 ppm (H, H aromáticos meta NH)- 2H a 7,30 ppm (s. e., NH_2 tiazole)- 1H a 6,69 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,84 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,17 ppm (H, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,84 ppm (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)- 1H a 4,25 ppm (H, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 3,75 ppm (D, $J = 6\text{Hz}$, CH_2OH)-

7,45 ppm (H, H aromáticos meta NH)- 2H a 7,30 ppm (s. e., NH_2 tiazole)- 1H a 6,69 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,84 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,17 ppm (H, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,84 ppm (D, $J = 13\text{Hz}$, CH_2OCO)- 1H a 4,25 ppm (H, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 3,75 ppm (D, $J = 6\text{Hz}$, CH_2OH)-

$\text{CH}-\text{NH}_3^+$ -
|
 CH_2OH

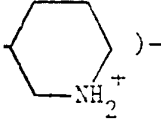
2H a 3,68 ppm (AB, $J_{AB} = 17\text{Hz}$, CH_2S)- 6H a 1,35 ppm (S, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)-

ESPECTRO DE RMN Nº16

1H a 10,57 ppm (s. e., $\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$)- 1H a 9,98 ppm (S, Ar $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 1H a 9,40 ppm (D, J = 9Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 2H a 8,80 ppm (s. e., $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2^+-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)- 1H a 8,08 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 2H a 7,45 ppm (H, H aromáticos meta $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 2H a 7,25 ppm (s. e., $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2$ tiazole)- 1H a 6,68 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,82 ppm (D de D, J₁ = 9Hz J₂ = 4Hz, H₇)- 2H a 5,18 ppm (H, H₆ e $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 1H a 4,83 ppm (D, J = 13Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 2H a 4,00 ppm (H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2^+\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)- 2H a 3,61 ppm (AB, J_{AB} = 17Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}$)- 3H a 2,57 ppm (s. e., $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2^+-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$)- 6H a 1,37 ppm (2S, $\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$)-

ESPECTRO DE RMN Nº17

1H a 10,42 ppm (s. e., $\underline{\text{O}}\underline{\text{H}}$)- 1H a 9,57 ppm (S, Ar $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 1H

a 9,43 ppm (D, J = 9Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 2H a 8,50 ppm (s. e., )-

1H a 8,05 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 4H a 7,40 ppm (H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2$ tiazole e H aromático meta $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$)- 1H a 6,69 ppm (S, H tiazole) 1H a 5,84 ppm (D de D, J₁ = 9Hz J₂ = 4Hz, H₇)- 2H a 5,20 ppm (H, H₆ e $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 1H a 4,32 ppm (E, J = 13Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$)- 2H a 3,66 ppm (AB, J_{AB} = 17Hz, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{S}}$)- 5H entre 2,5 e 3,5 ppm (H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ e $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2^+$)- 4H entre 1,45 e 2,05 ppm ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ do ciclo meta e para de $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_2^+$)- 6H a 1,40 ppm (2S, $\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_2$)-

ESPECTRO DE RMN Nº18

1H a 10,80 ppm (s. e., $\underline{\text{CH}}$)-
 1H a 10,00 ppm (S, Ar $\underline{\text{NHC}}\text{O}$)- 1H a 9,44 ppm (D, J = 9Hz, CONH)- 3H a 8,20 ppm (s. e., NH_3^+)- 1H a 8,05 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 3H a 7,70 ppm (s. e., NH_3^+)-
 4H a 7,30 ppm (NH_2 tiazole e H aromáticos meta NH)- 1H a 6,66 ppm (S, $\underline{\text{H}}$ tiazole)- 1H a 5,82 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,20 ppm (M, H_6 e CH_2OCC)- 1H a 4,84 ppm (D, J = 13Hz, CH_2OCC)- 1H a 4,42 ppm (M, $-\text{CH}-\text{NH}_2$)- 2H a 3,61 ppm ($\overline{\text{AB}}$, $J_{\text{AB}} = 17\text{Hz}$, CH_2S)- 2H a 2,83 ppm (M, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 1,80 ppm (M, $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 1,60 ppm (M, $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 6H a 1,39 ppm (2S, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)-

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

ESPECTRO DE RMN Nº19

1H a 10,72 ppm (s. e., $\underline{\text{CH}}$)-
 1H a 10,00 ppm (S, Ar $\underline{\text{NHC}}\text{O}$)- 1H a 9,36 ppm (D, J = 9Hz, CONH)- 3H a 8,40 ppm (s. e., NH_3^+)- 1H a 8,11 ppm (D, J = 8Hz, H aromático orto NH)- 3H a 7,90 ppm (s. e., NH_3^+)-
 4H a 7,30 ppm (T, H aromáticos meta NH e NH_2 tiazole)- 1H a 6,66 ppm (S, $\underline{\text{H}}$ tiazole)- 1H a 5,81 ppm (D de D, $J_1 = 9\text{Hz}$ $J_2 = 4\text{Hz}$, H_7)- 2H a 5,15 ppm (M, H_6 e CH_2OCC)- 1H a 4,82 ppm (D, J = 13Hz, CH_2OCC)- 1H a 4,33 ppm (M, $\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 2H a 2,15 ppm (M, $-\text{CH}-\text{NH}_3^+$)- 6H a 1,39 ppm (2S, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$)-

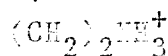
$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

 $\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \end{array}$

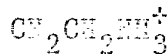
$C(CH_3)_2$

ESPECTRO DE RMN N°20

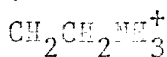
1H a 10,80 ppm (S, $O\bar{H}$)- 1H a 10,05 ppm (S, Ar $NHCO$)- 1H a 9,62 ppm (D, $J = 9Hz$, $CONH$)- 3H a 8,40 ppm (s. e., NH_3^+)- 1H a 8,10 ppm (D, $J = 8Hz$, H aromático para OH)- 3H a 7,85 ppm (s. e., NH_3^+)- 2H a 7,45 ppm (M, H aromáticos)- 2H a 7,20 ppm (s. e., NH_2 tiazole)- 1H a 6,66 ppm (S, H tiazole)- 1H a 5,76 ppm (D de D, $J_1 = 9Hz$ $J_2 = 4Hz$, H_7)- 2H a 5,14 ppm (M, H_6 e CH_2OCO)- 1H a 4,95 ppm (D, $J = 13Hz$, CH_2OCO)- 1H a 4,35 ppm (M, $CH-NH_3^+$)- 3H a 3,81 ppm (S, $COCH_3$)- 2H a 3,60



ppm (M, CH_2S)- 2H a 2,88 ppm (M, $CH-NH_3^+$)- 2H a 2,06 ppm



(M, $CH-NH_3^+$)-



ESPECTRO DE RMN N°21

1H a 10,75 ppm (s. e., $O\bar{H}$)- 1H a 10,01 ppm (S, Ar $NHCO$)- 1H a 9,58 ppm (D, $J = 9Hz$, $CONH$)- 3H a 8,40 ppm (s. e., NH_3^+)- 1H a 8,09 ppm (D, $J = 8Hz$, H aromático para OH)- 3H a 7,80 ppm (s. e., NH_3^+)- 2H a 7,46 ppm (M, H aromáticos)- 2H a 7,20 ppm (s. e., NH_2

tiazole)- 1H a 6,71 ppm (S, H tiazole) - 1H a 5,79 ppm
 (D de D, J₁ = 9Hz J₂ = 4Hz, H₇)- 2H a 5,18 ppm (H, H₆
 e CH₂OCO)- 1H a 4,92 ppm (D, J = 13Hz, CH₂OCO)- 1H a 4,30
 ppm (H, CH-NH₃⁺)- 3H a 3,82 ppm (S, KOCO₃)- 2H a 3,60 ppm

$$\begin{array}{c} | \\ (\text{CH}_2)_3\text{NH}_3^+ \end{array}$$

(AB, J_{AB} = 17Hz, CH₂S)- 2H a 2,70 ppm (H, CH-NH₃⁺)- 2H a

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \end{array}$$

1,80 ppm (H, CH-NH₃⁺)- 2H a 1,62 ppm (H, CH-NH₃⁺)-

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \end{array}$$

$$\begin{array}{c} | \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+ \end{array}$$

Os produtos de acordo com o invento foram estudados no que diz respeito às suas propriedades farmacológicas.

A acção bacteriostática foi determinada in vitro pelo método das diluições. O estudo foi efectuado ao mesmo tempo sobre estirpes Gram-positivas e sobre estirpes Gram-negativas.

Os resultados, expressos em concentrações mínimas inibidoras (CMI - µg/ml), para diversos produtos de acordo com o invento estão reunidos no quadro 3.

QUADRO 3

RAÇAS	PRODUTOS Nº SE							
	43753	43852	43904	43853	44128	44219	44130	44213
Staph. aureus Smith	2	0,25	4	0,25	8	0,5	8	0,5
Escherichia coli Cl/Col F1 :: Ta3	0,12	0,06	0,25	0,06	0,12	0,12	0,25	0,25
Escherichia coli SOL EL 90	2	0,25	2	0,25	2	0,12	2	0,5
Klebsiella pneumoniae R30	1	4	1	4	1	4	1	8
Proteus vulgaris GN 76/C-1	0,12	16	0,25	16	0,12	16	0,12	16
Providencia 155	1	2	1	1	1	1	1	2
Pseudomonas aeruginosa NCTC 8203	2	2	1	2	2	1	2	4

Estes resultados mostram que os produtos de acordo com o invento apresentam um aspecto de actividade grande e que são dotados de uma muito boa actividade intrinseca.

Aliás, o comportamento farmacocinético dos produtos de acordo com o invento foi estudado no bugio, depois da administração à dose de 20mg/kg por injeção intramuscular.

A partir de amostras sanguíneas colhidas em alturas diversas depois de administração, determina-se a concentração plasmática do produto estudado por dosagem microbiológica.

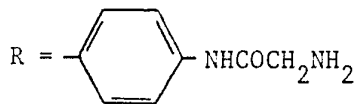
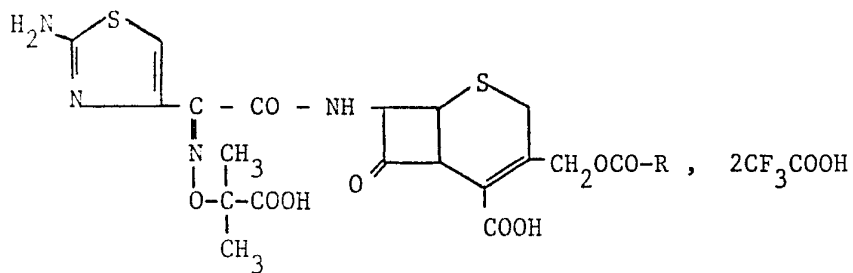
Pode-se, assim, construir a curva mostrando a concentração plasmática em função do tempo e determinar diferentes parâmetros farmacocinéticos do composto estudado:

- a semi-vida de eliminação ($t_{1/2 \beta}$) é calculada pela fórmula $\frac{\ln 2}{\beta}$, onde β representa a propensão de eliminação.
- a área sob a curva (AUC) é determinada pelo método dos trapézios.

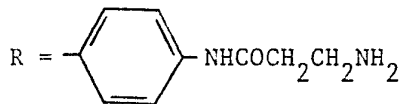
Além disso, a ligação proteica é obtida por comparação com duas escalas normalizadas, uma realizada no plasma do bugio e outra no tampão de fosfato (pH7, 0,03M).

As concentrações plasmáticas obtidas com diversos produtos do invento estão reunidas no quadro 4. Estão expressas em $\mu\text{g./ml.}$

A título de comparação, figuram neste quadro, os resultados obtidos com 2 produtos da técnica anterior correspondentes respectivamente às fórmulas:



Composto A



Composto B

QUADRO 4

TEMPO (minutos)	PRODUTOS					
	SR 43753	SR 43904	SR 44128	SR 44130	A	B
10	30,8	12,6	62,9	39,1	20,8	8,5
20	60,1	ND	115,3	60,9	35,8	16,4
30	95,2	52,4	134,2	81,9	44,4	16,9
45	120,6	73,0	176,6	104,7	59,3	17,6
60	139,2	76,1	187,9	121,6	60,0	20,7
90	146,0	94,1	187,8	143,4	55,5	24,1
120	151,1	76,1	194,8	141,6	53,3	20,7
180	126,1	59,7	160,8	137,3	40,0	17,6
240	120,9	57,3	141,9	134,8	36,2	12,5
300	112,6	53,4	123,0	109,1	27,2	8,3
330	97,6	39,9	ND	93,0	23,7	6,8
360	80,9	34,3	104,7	90,4	17,3	4,8

ND = não determinado

No quadro 5 que se segue, reuniu-se para os produtos de acordo com o invento e os produtos de comparação, os parâmetros farmacocinéticos determinados depois das mesmas experiências.

QUADRO 5

PARAMETROS	PRODUTOS					
	SR 43753	SR 43904	SR 44123	SR 44130	A	B
Concentração plasmática max (ug/ml)	151,1	94,1	154,5	143,4	69,5	24,1
T max (mn)	120	90	120	90	45	90
Concentração plasmática a 6h (ug/ml)	60,9	34,3	104,5	90,4	17,3	4,3
t _{1/2} (mn)	NC	265	NC	NC	195	99
AUC 0-6h (ug.ml ⁻¹ .mn)	42173	20859	53890	42403	17033	5276
Excreção urinária (% dose, 6h)	18	17	72	37	23	18
Ligação proteica em %	34	71	34	92	45	48

NC : não calculável

Os resultados que figuram nos quadros 4 e 5 mostram que as concentrações plasmáticas de produtos do invento são extremamente elevadas e prolongadas.

Se se comparar com os produtos de referência A e B, as concentrações plasmáticas de 6 horas obtidas para os seus homologos hidroxilados são respectivamente 4,6 e 7 vezes mais elevadas. Do mesmo modo, se se considerar a área sob a curva, o aumento é respectivamente de 2,5 e 4 vezes em relação aos produtos de referência.

Os compostos de acordo com o invento apresentam, por conseguinte, parâmetros farmacocinéticos muito interessantes que podem permitir a diminuição, de um modo sensível, a quantidade de princípio activo a utilizar e o número de administrações diárias necessárias para obter um efeito terapêutico dado.

Por fim, a toxicidade dos produtos de acordo com o invento é suficientemente fraca para permitir a sua utilização em terapêutica.

Os produtos do invento podem, portanto, ser empregues como antibióticos em medicina humana ou veterinária. Apresentam um amplo espectro e podem ser utilizados em todas as infecções bacterianas de germes sensíveis.

Os produtos podem ser administrados por via geral (parenteral, oral, rectal) ou por

via tópica.

As composições farmacêuticas são preparadas a partir dos compostos (I) sob uma forma solúvel obtida por salificação de, pelo menos, uma das funções ácidas ou das funções aminas que estão presentes.

As composições farmacêuticas contendo a título de ingrediente activo, o antibiótico de acordo com o invento, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, podem ser sólidas ou líquidas e podem-se apresentar, por exemplo, sob a forma de preparações injectáveis, comprimidos, gélulas, granulados, pomadas, cremes, geleias ou de supositórios. Contarão, por exemplo, de 50 a 1000 mg de princípio activo. A posologia pode variar em grandes proporções, em particular, dependendo do tipo e da gravidade da infecção a tratar e dependendo do modo de administração.

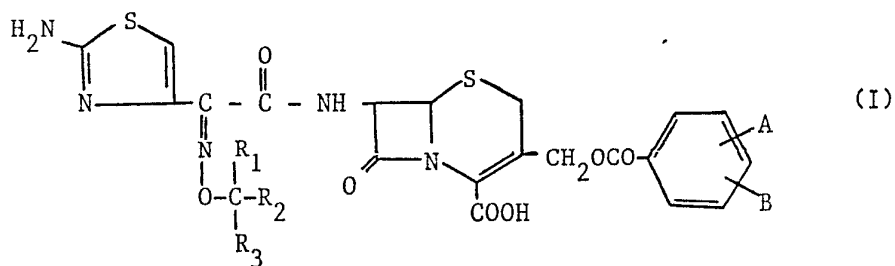
Mais frequentemente, a dosagem no adulto, por via injectável, está compreendida entre 0,250 g e 4 g por dia.

A título de exemplo de preparação galénica, pode-se preparar uma solução injectável contendo por cada ampola:

SR 43753	1 g
Água para preparação injectável	5 ml
Carbonato de sódio q.s. por pH = 5,3	

REIVINDICAÇÕES

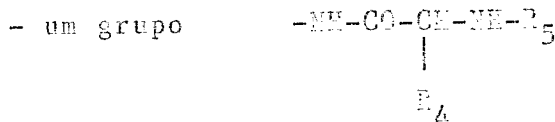
1ª. - Processo para a preparação de derivados de cefalosporinas, correspondentes à fórmula geral



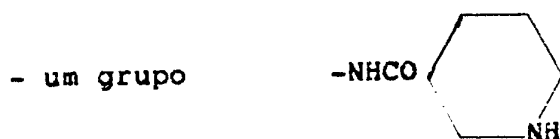
na qual

+ R₁, R₂, e R₃ designam, cada um, um átomo de hidrogenio, ou R₁ e R₂ designam, cada um, um átomo de hidrogenio ou um grupo metilo e R₃ designa um grupo carboxilo, ou ainda, R₁ e R₂ tomados em conjunto, com o átomo de carbono a que estão ligados, formam um núcleo ciclobutilo e R₃ designa um grupo carboxilo, + A e B são diferentes e ocupam as posições meta e para do núcleo benzenico; um representa um grupo hidroxilo e o outro designa

[Handwritten signature]

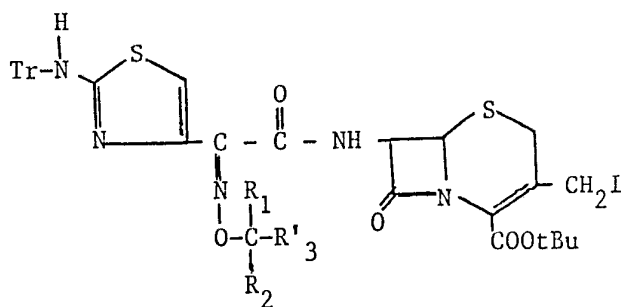


onde R_4 representa o hidrogenio, um grupo metilo, um grupo hidroximetilo, um grupo $(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, onde n é um número inteiro compreendido entre 1 e 4 e R_5 designa o hidrogenio, ou quando R_4 representa o hidrogenio, R_5 tambem pode representar, um grupo de alquilo inferior comportando 1 a 4 átomos de carbono;



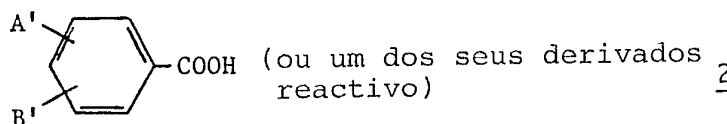
assim com os sais e ésteres farmacologicamente aceitaveis dos derivados referidos, caracterizado por:

- se fazer reagir, em solução num solvente aprótico polar, sobre um composto de formula

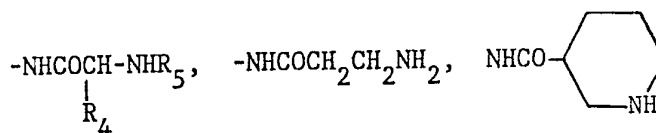


~~_____~~

no qual R_1 e R_2 são tais como definidos anteriormente, R'_3 designa o hidrogenio ou um grupo éster facilmente lábil e Tr representa um grupo protector da função amina, um ácido de formula



na qual A' e B' que ocupam as posições meta e para do ciclo benzênico são diferentes e representam, um, um grupo hidroxilo, o outro um grupo correspondente aos grupos



onde R_4 e R_5 são tais como definidos anteriormente, e cujo(s) grupo(s) aminado(s) foram protegidos por um grupo lábil,

- se eliminar os grupos protectores presentes sobre as funções aminas e carboxilicas por hidrólise em meio ácido forte,

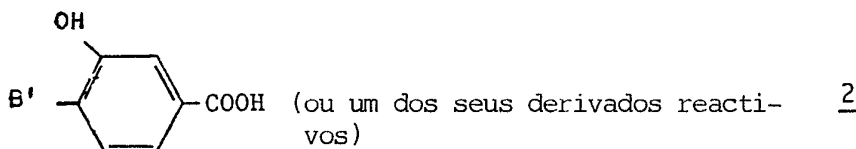
- se isolar o composto (I) assim obtido sob a forma de um sal dos agrupamentos aminados presentes na molécula,

~~_____~~

- se transformar facultativamente, o sal referido num outro sal dos agrupamentos aminados,

- se isolar, facultativamente, a partir de um sal de amina, o composto I correspondente sob a forma de base e se transformar facultativamente esta, segundo os processos conhecidos, num sal ou num éster que deriva de um ou dos dois grupos carboxilicos presentes na molécula.

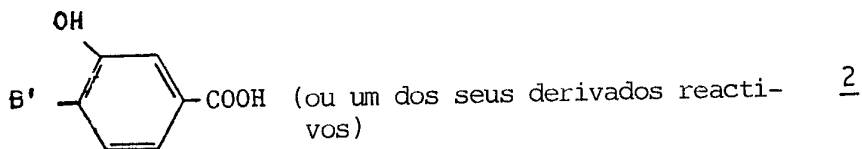
2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por sobre o composto de formula 1, se fazer reagir um ácido de formula



na qual B' tal como é definido na reivindicação 1.

3ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por grupo oxima do composto de formula 1 estar sob a forma sin.

4ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por, sobre o composto de formula 1, se fazer reagir um ácido de formula:



na qual

B' corresponde ao grupo:

-NH-CO-CH₂-NE₂, cujos grupos aminos foram protegidos por um grupo lábil.

Lisboa, 19 de Novembro de 1987



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