

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.990

REQUERENTE: AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION, norte-
-americana, industrial, 685 Third Avenue
New York, N.Y.10017, Estados Unidos da Amé-
rica do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE
ÁCIDOS CARBOXILICOS DE RAPAMICINA"

INVENTORES: CRAIG EUGENE CAUFIELD, AMEDEO ARTURO FAILLI
e ROBERT JOHN STEFFAN

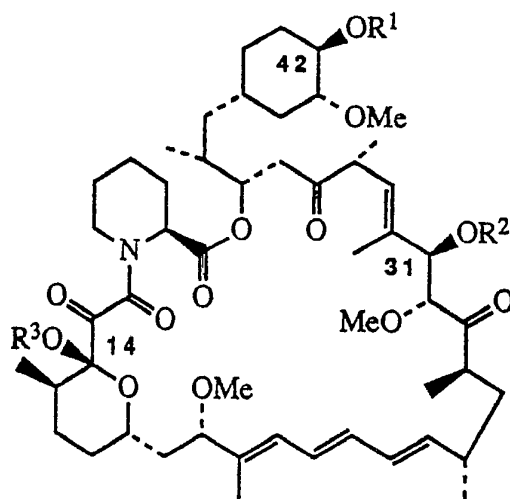
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

19 de Setembro de 1990, 28 de Setembro de 1990 e 19 de
Fevereiro de 1991 Nos.584,833, 589,878 e 657,294, nos
Estados Unidos da América do Norte

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS DE RAPAMICINA"
=====MEMÓRIA DESCRITIVAResumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos com a estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são por exemplo hidrogénio, os quais em virtude da sua actividade imunossupressora é útil no tratamento

da rejeição de transplante, doença hospedeiro versus enxerto, doenças autoimunitárias, e doenças inflamatórias, e que em virtude da sua actividade antifungica é útil no tratamento de infecções por fungos. Estes compostos podem ser preparados por acilação de uma rapamicina com um agente de acilação.

FUNDAMENTOS DO INVENTO:

Este invento relaciona-se com novos ésteres de rapamicina e com um método para sua utilização no tratamento da rejeição de transplante, doença hospedeiro versus enxerto, doenças autoimunitárias, doenças inflamatórias, e infecções por fungos.

A rapamicina é um antibiótico trieno macrocíclico produzido por Streptomyces hygroscopicus, que se verificou ter actividade anti-fúngica, particularmente contra Candida albicans, tanto in vitro como in vivo [. Vezina et al., J. Antibiot. 28, 721 (1975); S.N. Seghal et al., J. Antibiot. 28, 727 (1975); H.A.Baker et al., J. Antibiot. 31, 539 (1978); Patente dos E.U.A. No. 3.929.992; e Patente dos E.U.A. No. 3.993.749].

A rapamicina isoladamente (Patente dos E.U.A. No. 4.885.171) ou em combinação com picibanil (Patente dos E.U.A. No. 4.401.653) revelou ter actividade antitumoral. R. Martel et al. [Can. J. Physiol. Pharmacol. 55, 48 (1977)] indicaram que a rapamicina é eficaz no modelo de encefalomielite alérgica experimental, um modelo para esclerose múltipla; no modelo de artrite adjuvante, um modelo para artrite reumatoide; e inibiu eficazmente a formação de anticorpos do tipo IgE.

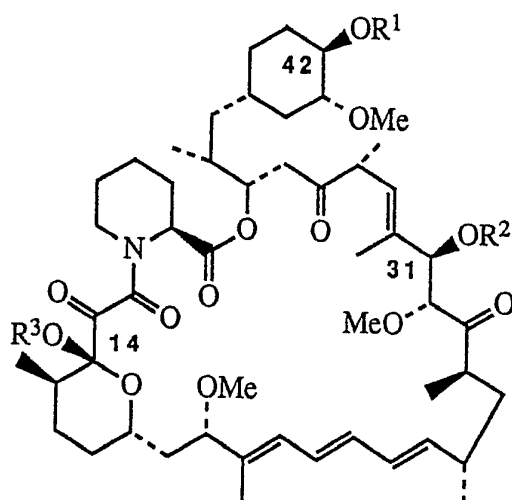
Os efeitos imunossupressores da rapamicina foram apresentados em FASEB 3, 3411 (1989), tendo a rapamicina revelado ser eficaz na inibição da rejeição de transplante (Requerimento de Patente dos E.U.A. Ser. No. 362.544 registada em 6 de Junho, 1989). A ciclosporina A e FK-506, outras moléculas macrocíclicas, também revelaram ser eficazes como agentes imunossupressores, sendo assim úteis na prevenção da rejeição do transplante [FASEB

3.3411 (1989); FASEB 3, 5256 (1989); e R.Y. Calne et al., Lancet 1183 (1978)].

Derivados mono- e diacilados da rapamicina (esterificados nas posições 28 e 43) revelaram ser úteis como agentes anti-fúngicos (Patente dos E.U.A. No. 4.316.885) e foram usados para produzir pródrogas da rapamicina solúveis na água (Patente dos E.U.A. No. 4.650.803). Recentemente, a numeração convencional para a rapamicina foi alterada; assim de acordo com a nomenclatura de Chemical Abstracts, os ésteres descritos anteriormente situar-se-iam nas posições 31 e 42.

DESCRIÇÃO DO INVENTO:

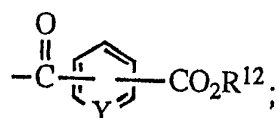
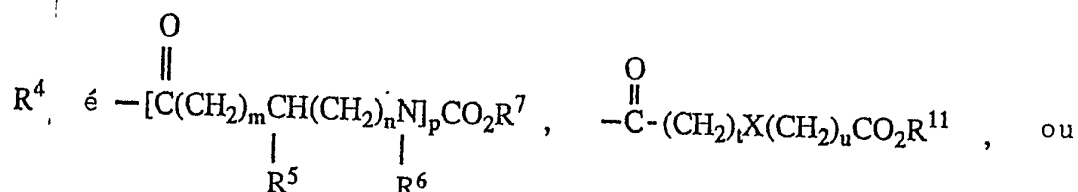
Este invento proporciona derivados da rapamicina que são úteis como agentes imunossuppressores, anti-inflamatórios, e anti-fúngicos tendo a estrutura



em que

R¹, R² e R³ são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R⁴;

R⁴ é



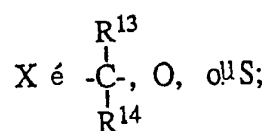
R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxilo, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono; R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenilmetilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono,

hidroxi, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um deles, independentemente, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxi, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

X é



R^{13} e R^{14} são cada um deles, independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1-6 átomos de carbono;

Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

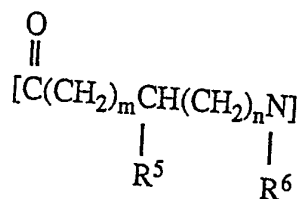
q é 0-4;

r é 0-4;

t é 0-4;

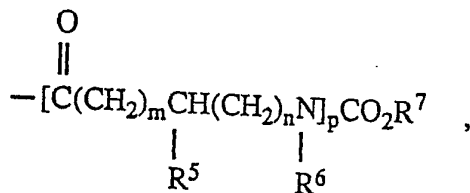
u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentes em cada uma das subunidades



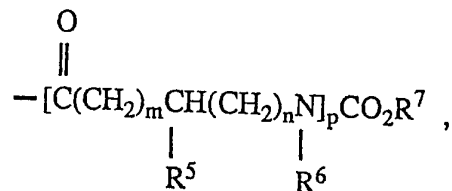
quando $p = 2$;

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogênio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

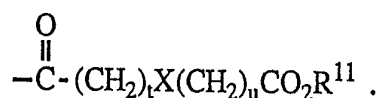


e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S.

Dos compostos em que R^4 é



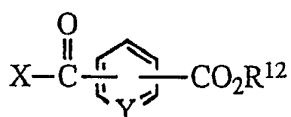
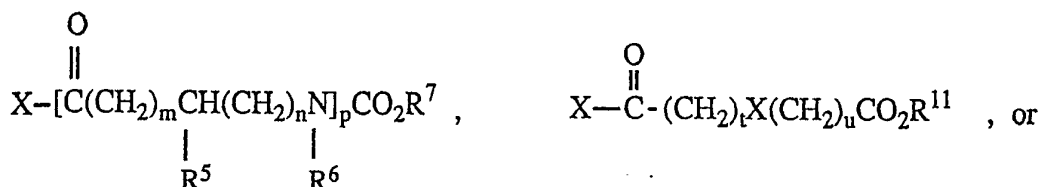
membros preferidos são aqueles em que $m = 0$, $n = 0$, e $p = 1$; $M = 0$, $n = 0$, e $p = 2$; $n = 0$, e R^5 é $-(\text{CH}_2)_g\text{CO}_2\text{R}^8$; $m = 0$, $n = 0$; e R^5 é $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$; e $m = 0$; $n = 0$, e R^5 é hidrogênio. Compostos preferidos incluem também os membros em que R^4 é



Os sais farmacêuticamente aceitáveis podem ser formados a partir de catiões inorgânicos tais como sódio, potássio, etc.; mono-, di-, e triálquil aminas de 1-6 átomos de carbono, por grupo alquilo e mono-, di-, e trihidroxialquil aminas de 1-6 átomos de carbono por grupo alquilo; e ácidos orgânicos tais como ácido acético, láctico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, malónico, glucónico, etc. Sais básicos preferidos são formados a partir de catiões de sódio e tris(hidroximetil)metilamina.

Os compostos deste invento podem ser preparados por acilação da rapamicina com um agente de acilação tendo estruturas gerais

[Handwritten signature]



onde X é OH na presença de um reagente de acoplamento, tal como díciclohexilcarbodiimida. Os compostos deste invento podem também ser preparados usando um anidrido mixto do ácido carboxílico descrito anteriormente como a espécie acilante. Alternativamente, a espécie acilante pode ser um haleto ácido, onde X pode ser Cl, Br, ou I. Os grupos acilantes usados para preparar os compostos deste invento encontram-se comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos que são apresentados na bibliografia.

A actividade imunossupressiva foi avaliada num processo de teste farmacológico padronizado in vitro para medir a proliferação de linfocitos (LAF) e em dois processos de teste farmacológico padronizados in vivo. O primeiro processo in vivo foi um processo de teste de ganglio linfático popliteo (PLN) que mediu o efeito de compostos deste invento numa reacção linfocitária mixta e o segundo processo in vivo avaliou o tempo de sobrevivência de um enxerto de pele apertado.

O processo de proliferação de timocitos induzida por comitogénio (LAF) foi usado como uma medição in vitro dos efeitos

imunossupressores de compostos representativos. Resumidamente, células do timo de ratinhos BALB/c normais são cultivadas durante 72 horas com PHA e IL-1 e submetidas timidina triciada durante as últimas seis horas. As células são cultivadas com e sem várias concentrações de rapamicina, ciclosporina A, ou composto do teste. As células são recolhidas e incorporadas; a radioactividade é determinada. A inibição da proliferação linfocitária é avaliada em alteração percentual em contagens por minuto em relação a controlos não tratados com a droga. Os resultados são expressos pela relação que se segue, ou como a inibição percentual da proliferação linfocitária de 1 μ M.

células timo controlo ^3H - células timo tratadas H^3 -rapamicina
células timo controlo ^3H - células tratadas ciomposto teste H^3

Ocorre uma reacção linfocitária mixta (MLR) quando células linfoides de animais geneticamente distintos são combinadas em cultura de tecido. Cada uma estimula a outra de modo a desenvolver-se até blástula o que resulta num aumento da síntese de ADN que pode ser quantificado pela incorporação de timidina tritiada. Visto que a estimulação de uma MLR é uma função de disparidade nos antígenos de Histocompatibilidade Principal, um teste com ganglio linfático popliteo (PLN) in vivo correlaciona-se intimamente com a doença hospedeiro versus enxerto. Resumidamente, células do baço irradiadas de dadores BALB/c são injectadas na almofada da pata posterior direita de ratinhos C3H recipientes. A droga é administrada diariamente, per os do Dia 0 ao Dia 4. No Dia 3 e Dia 4, timidina tritiada é administrada i.p., b.i.d.. No Dia 5, os ganglios linfáticos politeos são removidos e dissolvidos, e a radioactividade é medida. O PLN esquerdo correspondente serve de controlo para o PLN da pata posterior injectada. A supressão percentual é calculada usando os animais não tratados com droga como controlo alogénico. A rapamicina numa

dose de 6 mg/kg, p.o. deu origem a 86% de supressão, enquanto que a ciclosporina A na mesma dose deu origem a 43% de supressão. Os resultados são expressos pela relação que se segue:

Ratinho C3H controlo células $^3\text{H-PLN}$ - Ratinho C3H tratado rapamicina células $^3\text{H-PLN}$

Ratinho C3H controlo células $^3\text{H-PLN}$ - Ratinho Tratado - composto células $^3\text{H-PLN}$

O segundo processo de teste in vivo tem como finalidade determinar o tempo de sobrevivência do enxerto de pele de aperto a partir de dadores DBA/2 machos transplantados para recipientes BALB/c machos. O método é adaptado a partir de Billingham R.E. and Medawar P.B., J. Exp. Biol. 28:385-402, (1951). Resumidamente, um enxerto de pele por aperto a partir do dador é enxertado no dorso do recipiente como um homoenxerto, e é usado um autoenxerto na mesma região como controlo. Os recipientes são tratados ou com várias concentrações de ciclosporina A como controlo do teste ou com o composto do teste, intraperitonealmente. Os recipientes não tratados servem como controlo da rejeição. O enxerto é monitorizado diariamente e as observações são registadas até o enxerto se tornar seco e formar uma crosta escurecida. Este é considerado como o dia da rejeição. O tempo de sobrevivência médio do enxerto (número de dias $\pm$ S.D.) do grupo de tratamento com a droga é comparado com o do grupo de controlo.

O quadro que se segue resume os resultados de compostos representativos deste invento nestes processos de teste padronizados.

QUADRO 1

<u>Composto</u>	<u>LAF*</u> <u>(taxa)</u>	<u>PLN*</u> <u>(taxa)</u>	<u>Enxerto Pele</u> <u>(dias + SD)</u>
Exemplo 1	1,8	0,61	12,0±1,6
Exemplo 2	0,33	0,62	11,5±0,6
Exemplo 3	0,20	+	9,0±0,9
Exemplo 4	4,9	0,18	12,3±0,5
Exemplo 5	0,006	+	8,8±0,9
Exemplo 6	5,4	0,33	11,5±3,5
Exemplo 7	3% a 1μM**	+	7,7±1,5
Exemplo 8	0,03	0,41	+
Exemplo 9	0,96	1,34	10,3±0,8
Exemplo 10	2,0	0,96 ⁺⁺	12,7±1,2
Exemplo 11	0,004	+	10,5±1,3
Exemplo 12	19,8	-2,87	12,0±2,0
Exemplo 13	22% a 1μM	+	7,0±0,6
Exemplo 14	0,37	+	8,2±1,2
Exemplo 15	0,9	0,69	10,7±1,2

QUADRO 1 (Continuação)

<u>Composto</u>	<u>LAF*</u> <u>(taxa)</u>	<u>PLN*</u> <u>(taxa)</u>	<u>Enxerto Pele</u> <u>(dias + SD)</u>
Exemplo 16	3,27	1,04##	12,7±0,9
Exemplo 17	0,56	1,68###	10,2±1,7
Exemplo 18	0,02	1,11##	8,0±1,7
Exemplo 19	0,01	0,48	8,0±0,9
Exemplo 20	0,97	0,70	9,3±1,6
Exemplo 21	0,22	-1,93	12,0±1,7
Exemplo 22	0,22	0,41	10,2±1,2
Exemplo 23	0,18	0,39	10,8±0,8
Exemplo 24	0,00	0,09	7,8±1,7
Rapamicina	1,0	1,0	12,0±1,7

* O cálculo das taxas foi descrito supra.

** Resultado expresso como inibição percentual da proliferação linfocitária a 1 μ M Não avaliado

++ Resultados obtidos usando cremofore/etanol como veículo de administração. Taxas de 0,33 e 1,07 foram também obtidas usando carboximetilcelulose como um veículo para administração.

Resultados obtidos usando cremofore/etanol como um veículo para administração. Taxas de 0,20 e 1,08 foram também obtidas usando carboximetil celulose como um veículo para administração.

Uma taxa de 0,42 foi também obtida para este composto.

Os resultados destes processos de teste farmacológico padronizado demonstra a actividade imunossupressora tanto in vitro como in vivo para os compostos deste invento. Taxas

relativas nos processos de teste LAF e PLN indicam supressão da proliferação de células T. Como os enxertos de pele com aperto transplantados são rapidamente rejeitados no espaço de 6-7 dias sem a utilização de um agente imunossupressor, o tempo de sobrevivência aumentado do enxerto de pele quando tratado com os compostos deste invento demonstra ainda a sua utilidade como agentes imunossupressores. Embora pareça que o composto apresentado pelos Exemplos 12 e 21 possam causar proliferação de células T no processo de teste PLN, pensa-se que uma taxa negativa neste processo do teste juntamente com um tempo de sobrevivência aumentado observado no processo de teste de enxerto de pele indica uma proliferação de células T^{supressoras}, que são implicadas na supressão da resposta imunitária. (ver, I. Roitt et al. Immunology, C.V. Moseby Co. 1989, p 12.8-12.11).

A actividade anti-fúngica dos compostos deste invento foi medida contra 5 estirpes de Candida albicans usando um processo de teste de placa para medição da inibição. O que se segue representa o processo típico usado. O composto a ser testado foi colocado em discos de placa 1/4" secas com esterilização, e deixado secar. Placas de agar foram semeadas com fungos e deixadas solidificar. Os discos impregnados foram colocados na superfície Agar semeada e incubados durante o tempo requerido para uma determinada cultura. Os resultados são expressos em MIC ($\mu\text{g/ml}$) para inibir o crescimento. Os resultados deste processo de teste revelaram que os compostos deste invento possuem actividade anti-fúngica; contudo, foi surpreendente o facto dos compostos deste invento serem menos activos do que o composto afim, rapamicina.



Quadro 2*
Estirpe de Candida albicans

<u>Composto</u>	<u>ATCC 10231</u>	<u>ATCC 38246</u>	<u>ATCC 38247</u>	<u>ATCC 38248</u>	<u>3669</u>
Exemplo 1	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	0,4
Exemplo 2	0,1	0,2	0,2	0,2	0,1
Exemplo 3	0,4	>0,4	>0,4	>0,4	0,4
Exemplo 4	0,1	0,4	0,1	0,1	0,2
Exemplo 5	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 6	0,1	>0,4	0,2	0,4	>0,4
Exemplo 7	+	+	+	+	+
Exemplo 8	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 9	0,4	>0,4	0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 10	0,2	>0,4	0,2	0,4	0,4
Exemplo 11	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 12	0,2	>0,4	0,1	0,2	0,4
Exemplo 13	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 14	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 15	>0,4	0,4	>0,4	0,4	0,4
Exemplo 16	0,2	0,1	0,4	0,1	0,1
Exemplo 17	>0,4	0,2	>0,4	0,2	0,4
Exemplo 18	0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 19	0,4	>0,4	0,4	>0,4	>0,4

Quadro 2* (Continuação)

Estirpe de *Candida albicans*

<u>Composto</u>	<u>ATCC 10231</u>	<u>ATCC 38246</u>	<u>ATCC 38247</u>	<u>ATCC 38248</u>	<u>3669</u>
Exemplo 20	0,1	0,4	0,1	0,1	0,2
Exemplo 21	0,4	>0,4	0,4	>0,4	>0,4
Exemplo 22	0,2	>0,4	0,2	0,4	>0,4
Exemplo 23	0,1	>0,4	0,2	0,4	>0,4
Exemplo 24	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4	>0,4
Rapamicina	0,003	0,025	0,003	0,006	0,025

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

+ não avaliado

Tendo como base os resultados destes processos de teste farmacológico, os compostos são úteis no tratamento da rejeição de transplantes tais como, coração, rim, fígado, medula óssea, e transplantes de pele; de doenças autoimunitárias tais como, lupus, artrite reumatoide, diabetes mellitus, miastenia gravis, e esclerose múltipla; e doenças inflamatórias tais como psoríase, dermatite, eczema, seborreia, doença inflamatória do intestino; e infecções por fungos.

Os compostos podem ser administrados puros ou com um veículo farmacêutico a um mamífero necessitado desse tratamento. O veículo farmacêutico pode ser sólido ou líquido.

Um veículo sólido pode incluir uma ou mais substâncias que podem também actuar como agentes de aromatização, lubrificantes, solubilizadores, agentes de suspensão, agentes de enchimento, agentes de deslizamento, auxiliares de compressão, agentes de ligação ou agentes de desintegração dos comprimidos; pode também

ser um material encapsulante. Em pós, o veículo é um sólido finamente dividido que se apresenta misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Em comprimidos, o ingrediente activo é misturado com um veículo tendo as necessárias propriedades de compressão em proporções apropriadas e é prensado no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos contêm de preferência até 99% do ingrediente activo. Veículos sólidos apropriados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, carboximetil celulose de sódio, polivinilpirrolidona, ceras com baixo ponto de fusão e resinas permutadores de iões.

Veículos líquidos são usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires e composições pressurizadas. O ingrediente activo pode ser dissolvido ou suspenso num veículo líquido farmacêuticamente aceitável tal como água, um solvente orgânico, uma mistura de tanto óleos como gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos apropriados tais como solubilizadores, emulsificadores, tampões, preservativos, edulcorantes, agentes de aromatização, agentes de suspensão, agentes de espessamento, corantes, reguladores da viscosidade, estabilizadores e osmo-reguladores. Exemplos apropriados de veículos líquidos para administração oral e parentérica incluem água (parcialmente contendo aditivos tal como referido anteriormente, por exemplo derivados da celulose, de preferência solução de carboximetil celulose de sódio), alcoois (incluindo alcoois monohídricos e alcoois polihídricos, por exemplo glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo óleo de côco e óleo de araquis fraccionados). Para administração parentérica, o veículo pode também ser um éster oleoso tal como oleato de etilo e miristato de isopropilo. Veículos líquidos estéreis são úteis em composições sob a forma líquida estéril para administração parentérica. O veículo líquido

para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propulsor farmacêuticamente aceitável.

Composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões estéreis podem ser utilizadas para, por exemplo, injeção intramuscular, intraperitoneal ou subcutânea. Soluções estéreis podem também ser administradas intravenosamente. O composto pode também ser administrado oralmente sob uma forma de composição líquida ou sólida.

De preferência, a composição farmacêutica apresenta-se sob a forma de unidade de dosagem, por exemplo sob a forma de comprimidos ou de cápsulas. Nessa forma, a composição é sub-dividida em dose unitária contendo quantidades apropriadas do ingrediente activo; as formas de unidade de dosagem podem ser composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas, seringas cheia previamente ou saquinhos contendo líquidos. A forma de unidade de dosagem pode ser, por exemplo, ela própria uma cápsula ou comprimido, ou pode ser o número apropriado de qualquer uma dessas composições sob forma embalada. A dose a ser usada no tratamento deve ser determinada subjectivamente pelo médico assistente.

Além disso, os compostos deste invento podem ser utilizados como uma solução, creme, ou loção por formulação com veículos farmacêuticamente aceitáveis contendo 0,1-5 por cento, de preferência 2%, de composto activo que pode ser administrado a uma superfície afectada por fungos.

Os exemplos que se seguem ilustram a preparação de compostos representativos deste invento.

EXEMPLO 1

Éster-42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicilglicina

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (3 g, 3,28 mmole) e N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicilglicina (3,04 g, 13,1 mmole) em 40 ml de diclorometano anidro foi tratada com diciclohexilcarbodiimida (1,35 g, 6,56 mmole) seguindo-se 4-dimetilaminopiridina (0,8 g, 6,56 mmole). Após agitação à temperatura ambiente durante 48 horas, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os filtrados combinados foram absorvidos directamente para gel de sílica Merck 60 por adição do gel e evaporação até à secura. Cromatografia luminosa do material préabsorvido (usando uma eluição em gradiente com acetato de etilo-tolueno de 2:1 a 1:0 v/v) proporcionou 1,05 g (28,3%) do composto do título isolado como um solvato a três quartos de tolueno, juntamente com o diéster-31,42 do Exemplo 2. Análise HPLC revelou que o monoéster é uma mistura 8,3:1 de dois confórmeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,46 (m, 9H, COOBut), 1,654 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,751 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (s, 3H, CH_3O), 3,33 (s, 3H, CH_3O), 3,36 (s, 3H, CH_3O), 4,18 (d, 1H, CHOH), 4,75 (m, 1H, 42-CHO), 4,79 (s, 1H, OH); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{17}$: 1127.6504, massa medida 1127.6474.

Anal. Calc. para $\text{C}_{60}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{17} \cdot 0,75\text{PhCH}_3$: C, 65,45; H, 8,33; N, 3,51
Encontrados: C, 65,23; H, 8,32; N, 3,86

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado

substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 1.

Éster-42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-alanilserina

Éster-42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-glicilglicina

Éster-42-Rapamicina com N-[(etoxi)carbonil]-arginilmetionina

Éster-42-Rapamicina com N-[(4'-clorofenoxi)carbonil]-histidilarginina

Éster-42-Rapamicina com N-[(fenoxi)carbonil]-triptofanilleucina

Éster-42-Rapamicina com N-[(fenilmetoxi)carbonil]-N-metilglicil-N-etilalanina

Éster-43-Rapamicina com N-[(fenilmetoxi)carbonil]-N-metil- β -alanilfenilalanina

Éster-42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-cisteinilglicina

Exemplo 2

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicilglicina

O composto do título (1,85 g, 42%) foi separado do monoéster-42 tal como foi descrito no Exemplo 1 e isolado com um solvato de três quartos de tolueno. Análise HPLC revelou que o diéster era uma mistura 8.1:1 de conformeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,452 (m, 18H, COOBut), 1,6612 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,7815 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (s, 3H, OCH_3), 3,34 (s, 3H, $=\text{CH}_3$), 3,35 (s, 3H, OCH_3), 4,52 (s, 1H, OH), 4,79 (m, 1H, 42-CHO); MS Elev. Sep. (FAB não neg.): Calc para $\text{C}_{69}\text{H}_{107}\text{N}_5\text{O}_{21}$ 1341,7458, massa medida: 1341,7463.

Anal. Calc. para $\text{C}_{69}\text{H}_{107}\text{N}_5\text{O}_{21} \cdot 0,75\text{PhCH}_3$: C, 63,17; H, 8,06; N, 4,96
Encontrados: C, 62,83; H, 8,09; N, 5,00

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 2.

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-alanilserina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-glicilglicina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(etoxi)carbonil]-atginilmetionina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(4'-clorofenoxi)carbonil]-histidilarginina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fenoxi)carbonil]-triptofanilleucina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fenilmetoxi)carbonil]-N-metilglicil-N-etil-alanina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fenilmetoxi)carbonil]-N-metil- β -alanilfenil-alanina

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletotoxi)carbonil]-cisteinilglicina

Exemplo 3

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilglicina

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (2 g, 2,18 mmole) arrefecida com gelo e N^α-Boc sarcosina (1,65 g, 8,75 mmole) em 20 ml de diclorometano anidro foi tratada com diciclohexilcarbodiimida (1,8 g, 8,7 mmole) seguindo-se 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,7 mmole). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os filtrados combinados foram evaporados até à secura para dar origem a um sólido amorfo de côr ambar (3 g). O produto crú foi purificado por cromatografia luminosa (sobre sílica Merck 60, eluição com hexano-acetato de etilo 1:1, v/v) para proporcionar o composto do título (0,75 g, 27,4%) juntamente com monoéster-42 do Exemplo 4. Análise HPLC revelou que o diéster é uma mistura 19,8:1 confórmeros. A multiplicidade dos picos de RMN sugeriu a presença de rotâmeros de amida.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,411, 1,438, 1,448 e 1,474 (m, 18 H, COOBut), 2,91 (m, 6H, NCH₃), 3,14 (s, 3H, CH₃O), 3,34 (s, 3H, CH₃O), 3,37 (s, 3H, CH₃O), 4,73 (amplo, 1H, 42-CHO), 4,82 (2s, 1H, OH); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.): Calc. para C₆₇H₁₀₅N₃O₁₉ 1255,7342, massa medida 1255,7289.

Anal. Calc. para C₆₇H₁₀₅N₃O₁₉: C, 64,04; H, 8,42; N, 3,34
Encontrados: C, 64,14; H, 8,74; N, 3,63

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 3.

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(etoxi)carbonil]tirosina
 Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-fenilalanina
 Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(3',4',5'-trihidroxifenoxi)carbonil]-isoleucina
 Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glutamina
 Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fenoxi)carbonil]-N-metilalanina
 Diéster-31,42-Rapamicina com ácido N-[(propiloxi)carbonil]-4-aminobutírico
 Diéster-31,42-Rapamicina com ácido N-[(fenilmetoxi)carbonil]-7-aminoheptanoico
 Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]serina

Exemplo 4

Éster-31,42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilglicina

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (0,95 g, 1,02 mmole) arrefecida com gelo e N^α-Boc sarcosina (0,21g, 1,1 mmole) em 20 ml de diclorometano anidro foi tratada com diciclohexilcarbodiimida (1,8 g, 8,7 mmole) seguindo-se 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1 mmole). Após agitação durante 4 horas à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os filtrados combinados foram concentrados in vacuo para dar origem a um sólido amorfo de côr ambar. Cromatografia luminosa do produto crú (sobre sílica merck 60, eluição com hexano-acetato de etilo 1:1 v/v para remover o diéster do Exemplo 3, seguindo-se clorofórmio-acetato de etilo-metanol 75:25:1 v/v) proporcionou o composto do título purificado parcialmente (0,38 g, 35%). O produto puro foi obtido por HPLC

preparativa (Waters Prp 500, gel de sílica, clorofórmio-acetato de etilo-metanol 75:25:1 v/v, taxa de fluxo 250 mL/min). Análise HPLC revelou que o éster é uma mistura 6,6:1 de dois conformeros. A multiplicidade de picos com RMN sugere a presença de rotâmeros de amida.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,42-1,46 (ds, 9H, COOBut), 2,91 (ds, 3H, NCH_3), 1,644 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,738 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,12 (s, 3H, CH_3O), 3,32 (s, 3H, CH_3O), 3,35 (s, 3H, CH_3O), 4,18 (d, 1H, CHOH), 4,71 (amplo, 1H, 42-CHO), 4,78 (amplo s, 1H, OH); MS Elev. sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{16}$ 1084,6446, massa medida 1084,6503.

Anal. Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{92}\text{N}_2\text{O}_{16}$: C, 62,59; H, 8,54; N, 2,58

Encontrados: C, 65,25; H, 8,52; N, 2,42

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 4.

Éster-42-Rapamicina com N-[(etoxi)carbonil]tirosina

Éster-42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]-fenilalanina

Éster-42-Rapamicina com N-[(3',4',5'-trihidroxifenoxi)carbonil]-isoleucina

Éster-42-Rapamicina com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glutamina

Éster-42-Rapamicina com N-[(fenoxi)carbonil]-N-metilalanina

Éster-42-Rapamicina com ácido N-[(propiloxi)carbonil]-4-aminobutírico

Éster-42-Rapamicina com ácido N-[(fenilmetoxi)carbonil]-7-aminoheptanoico

Diéster-31,42-Rapamicina com N-[(fluorenilmetoxi)carbonil]serina

Exemplo 5

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (4 g, 4,37 mmol) arrefecida pelo gelo e N^α-Boc-Γ-terc-butiléster de ácido L-glutâmico (4,9 g, 16,1 mmole) em 40 ml de diclorometano seco foi tratada com diciclohexilcarbodiimida (1,8 g, 8,7 mmole) seguindo-se 4-dimetilaminopiridina (1 g, 8,7 mmole). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os filtrados combinados foram concentrados in vacuo para proporcionar 11 g de um sólido amorfo de côr ambar. O produto crú foi purificado por cromatografia luminosa (sobre sílica Merck 60, gradiente de eluição com hexano-acetato de etilo de 2:1 a 1:1, v/v) para proporcionar 4,52 g (69,6%) do composto do título juntamente com o monoéster-42 do Exemplo 6. Análise HPLC revelou que o diéster consistia numa mistura 6,6:1 de dois confôrmeros.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,42 (m, 36 H, COOBut), 1,646 (s, 3H, CH₃C=C), 1,701 (s, 3H, CH₃C=C), 3,13 (s, 3H, CH₃O), 3,34 (s, 3H, CH₃O), 3,36 (s, 3H, CH₃O), 4,735 (m, 2H, OH+42-CH-O); MS Sep. Elev. (FAB ião neg.): calc. para C₇₉H₁₂₅N₃O₂₃ 1483,8715, massa medida 1483,8714.

Anal. Calc. para C₇₉H₁₂₅N₃O₂₃: C,63,90;H,8,49;N,2,83
Encontrados: C,63,63;H,8,41;N,2,44

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 5.

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 6-(fenilmetoxi)-2-[[fluorenilmetoxi)carbonil]-amino]-6-oxohexanoico

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 6-(4'-metilfenoxi)-3-[[(fenilmetoxi)carbonil]-amino-6-oxohexanoico

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 6-(etoxi)-4-[[(fenoxi)carbonil]amino]-6-oxohexanoico

Diéster-31,42-rapamicina com ácido 6-(metoxi)-5-[[(etoxi)carbonil]amino]-6-oxohexanoico

Diéster-31,42-Rapamicina de ácido 4-(fenoxi)-2-[N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilamino]-4-oxobutanoico

Diéster-31,42-Rapamicina com 4-(fenilmetoxi)-3-[N-[(metoxi)carbonil]-N-metilamino]-4-oxobutanoico

Exemplo 6

Éster-42-rapamicina com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico

O composto do título (1,14 g, 20,6%) foi separado do diéster-31,42 tal como foi descrito no Exemplo 5 e isolado como o solvato com um quarto de hidrato/acetato de mono-etilo. Análise HPLC revelou que o monoéster é uma mistura 11,5:1 de dois conformeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,425 (m, 18H, COOBut), 1,643 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,737 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,13 (s, 3H, CH_3O), 3,32 (s, 3H, CH_3O), 3,36 (s, 3H, CH_3O), 4,17 (d, 1H, CHOH), 4,71 (M, 1H, 42-CHO), 4,785 (s, 1H, OH); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{65}\text{H}_{102}\text{N}_2\text{O}_{18}$ 1198,7127, massa medida 1198,7077.

Anal. Calc. para $\text{C}_{65}\text{H}_{102}\text{N}_2\text{O}_{18} \cdot \text{CH}_3\text{COOEt} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$:
 C, 64,13; H, 8,60; N, 2,17
 Encontrados: C, 64,18; H, 8,52; N, 2,01

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do amino ácido apropriado substituído terminalmente em N utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 6.

Éster-42-Rapamicina com ácido 6-(fenilmetoxi)-2-[[fluorenilmetoxi)carbonil]-amino]-6-oxohexanoico

Éster-42-Rapamicina com ácido 6-(4'-metilfenoxi)-3-[[fenilmetoxi)carbonil]amino]-6-oxohexanoico

Éster-42-Rapamicina com ácido 6-(etoxi)-4-[[fenoxi)carbonil]amino]-6-oxo-hexanoico

Éster-42-Rapamicina com ácido 6-(metoxi)-5-[[etoxi)carbonil]amino]-6-oxo-hexanoico

Éster-42-Rapamicina com ácido 4-(fenoxi)-2-[N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilamino]-4-oxobutanoico

Éster-42-Rapamicina com ácido 4-(fenilmetoxi)-3-[N-[(metoxi)carbonil]-N-metilamino]-4-oxobutanoico

Exemplo 7

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbo-
nil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico

Em condições anidras, 295 mg (1,21 mmol) de cloreto de 2,4,6-triclorobenzoilo foram adicionados a uma solução de 391 mg (1,21 mmol) de éster β -benzílico de ácido $N\alpha$ -Boc-L-aspartico e 170 μ L (1,21 mmol) de Et_3N em 1 ml de THF à temperatura ambiente. Após agitação durante 30 minutos, 500 mg (0,55 mmol) de rapamicina e 295 mg (2,42 mmol) de dimetilaminopiridina foram adicionados e a reacção foi deixada a agitar durante a noite. A mistura da reacção foi então filtrada e o filtrado foi concentrado in vacuo. O produto puro (200 mg, 25%) foi obtido por HPLC preparativa (coluna de 5 cm, 40% acetato de etilo-hexano). O produto foi isolado sob a forma de heptahidrato.

1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,347 (s, 10 H, Ar), 6,223, 5,126 (s, 4 H, CH_2Ph), 4,698 (m, 1 H, $CH-CO_2$), 4,587 (m, 2 H, NH), 3,353 (s, 3 H, CH_3O), 3,337 (s, 3 H, CH_3O), 3,301 (s, 3 H, CH_3O), 2,775 (m, 4 H, CH_2CO_2); IV (KBr) 3420 (OH), 2935 (CH), 2920 (CH), 1730 ($C=O$), 1650, 1500, 1455, 1370, 1170 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1523 (M^-), 1433, 297, 248, 205, 148, 44, 25 (100).

Anal. Calc. para $C_{83}H_{117}N_3O_{23} \cdot 7H_2O$	C, 60,40; H, 7,09; N, 2,54
Encontrados	C, 60,54; H, 7,28; N, 2,56

Exemplo 8

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 3-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbo-
nil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico

Em condições anidras, 532 mg (2,18 mmol) de cloreto de 2,4,6-triclorobenzoilo em 1 ml de THF foi adicionado a uma solução de 704 mg (2,18 mmol) de éster α -benzílico de ácido N ^{α} -Boc-L-aspartico e 303 μ l (2,18 mmol) de Et₃N em 5 ml de THF à temperatura ambiente. Após agitação durante 20 minutos, a mistura da reacção foi filtrada sobre vidro aglomerado, e o precipitado foi lavado com THF. O filtrado foi concentrado in vacuo para dar origem a um óleo espesso. O óleo foi dissolvido em 5 ml de benzeno e 1,00 g (1,09 mmol) de rapamicina e 532 mg (4,36 mmol) de dimetilaminopiridina em 1 ml de benzeno foram adicionados gota a gota. A reacção foi agitada durante 2 horas, vertida para acetato de etilo, e lavada consecutivamente com HCl 0,5 N e solução salina. A solução foi seca sobre sulfato de sódio, decantada, concentrada in vacuo para dar origem a um sólido espumoso, que foi purificado por cromatografia luminosa numa coluna 60 mm x 100 mm de sílica (20-40% acetato de etilo/hexano como eluente) para dar origem a 532 mg (33%) do composto do título que foi isolado sob a forma de hidrato.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,362 (s, 10 H, Ar), 5,193 (s, 4 H, CH₂Ph), 4,596 (m, 1 H, CH-CO₂), 4,586 (m, 2 H, NH), 3,336 (s, 3 H, CH₃O), 3,306 (s, 3 H, CH₃O), 3,145 (s, 3 H, CH₃O), IV (KBr) 3410 (OH), 2950 (CH), 2920 (CH), 1735 (C=C), 1710 (C=O), 1640, 1490, 1445, 1350, 1150 cm⁻¹; MS (FAB ião neg.) 1524 (M⁻¹), 1434, 297, 248, 232, 214, 205, 167, 148, 42(100), 26.

Anal. Calc. para C₈₃H₁₁₇N₃O₂₃·H₂O: C, 65,38; H, 7,73; N, 2,76

Encontrados:

C, 64,85; H, 7,67; N, 2,56

Exemplo 9

Éster-42-Rapamicina com ácido 3-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico

O composto do título (374 mg, 23%) foi preparado pelo método descrito no Exemplo prévio e foi separado do composto descrito no Exemplo anterior por cromatografia luminosa (20-40% acetato de etilo/hexano como o eluente) e isolado sob a forma de sesquihidrato.

^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ 7,356 (s, 5 H, Ar), 5,185 (s, 2 H, CH₂Ph), 4,635 (m, 1 H, CH.CO₂), 4,582 (m, 1 H, NH), 3,330 (s, 6 H, CH₃O), 3,135 (s, 3H, CH₃O); IV (KBr) 3410 (OH), 2950 (CH), 2920 (CH), 1735 (C=O), 1710 (C=O), 1640, 1490, 1445, 1350, 1150 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1218 (M^-), 1127, 590, 168, 42, 25, 17 (100).

Anal. Calc. para $\text{C}_{67}\text{H}_{98}\text{N}_2\text{O}_{18} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$: C, 63,64; H, 8,21; N, 2,22
Encontrados: C, 63,64; H, 7,51; N, 2,13

Exemplo 10

Éster-42-Rapamicina com ácido 5-(1,1-dimetiloxi)-4-[[(1,1-dimetiloxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (4 g, 4,37 mmole) arrefecida pelo gelo e éster N^α -Boc- α -terc-butílico de ácido L-glutâmico (4,9 g, 16,1 mmole) em 40 ml de diclorometano anidro foi tratada com carbodiimida de dicitclohexilo (1,8 g, 8,7 mmole) seguindo-se 4-dimetilamino piridina (1 g, 8,7 mmole). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os

filtrados combinados foram concentrados in vacuo para dar origem a 9 g de um sólido amorfo de côr ambar. O produto cru foi purificado por cromatografia luminosa (em sílica Merck 60, gradiente de eluição com hexano-acetato de etilo de 2:1 a 3:2, v/v) para proporcionar 1,35 g (25,7%) do composto do título juntamente com o diéster-31,42 do Exemplo 11. Análise HPLC revelou que o monoéster é uma mistura 7,5:1 de dois confórmeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,43 (s, 9H, COOBut) e 1,46 (s, 9H, COOBut), 1,65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (s, 3H, CH_3O), 3,34 (s, 3H, CH_3O), 3,38 (s, 3H, CH_3O), 4,18 (d, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 4,65 (m, 1H, 42-CHO), 4,80 (s, 1H, OH);

MS Elev. Sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{65}\text{H}_{102}\text{N}_2\text{O}_{18}$: 1198,7126, massa medida 1198,7135.

Anal. Calc. para $\text{C}_{65}\text{H}_{102}\text{N}_2\text{O}_{18}$: C, 65,09; H, 8,57; N, 2,34

Encontrados: C, 65,04; H, 8,33; N, 2,64

Exemplo 11

Diéster-31,42-Rapamicina com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-4-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico

O composto do título (0,83 g, 12,8%) foi preparado juntamente com o monoéster-42 tal como foi descrito no Exemplo 10. Análise HPLC revelou que o diéster é uma mistura 7,7:1 de dois confórmeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,43 (s, 18H, COOBut), 1,46 (s, 18H, COOBut), 1,659 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,759 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (s, 3H, CH_3O), 3,34 (s, 3H, CH_3O), 3,38 (s, 3H, CH_3O), 4,66 (m, 1H, 42-CHO), 4,72 (s, 1H, OH); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{79}\text{H}_{125}\text{N}_3\text{O}_{23}$: 1483,8704, massa medida 1483,8636.

Anal. Calc. para $\text{C}_{79}\text{H}_{125}\text{N}_3\text{O}_{23}$: C, 63,90; H, 8,49; N, 2,83

Encontrados: C, 63,68; H, 8,60; N, 3,20

Exemplo 12

Éster-42-Rapamicina com $\text{N}^\alpha, \text{N}^\epsilon$ -bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-lisina

Em condições anidras, uma solução de rapamicina (3 g, 3,28 mmole) e $\text{N}^\alpha, \text{N}^\epsilon$ -bis-Boc-L-lisina (4,5 g, 13 mmole) em 40 ml de diclorometano anidro foi tratada com dicitclohexilcarbodiimida (1,35 g, 6,56 mmole) seguindo-se 4-dimetilaminopiridina (0,8 g, 6,56 mmole). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e lavado com diclorometano. Os filtrados combinados foram concentrados in vacuo para dar origem a um sólido amorfo de côr ambar. Cromatografia luminosa do produto cru (em sílica Merck 60, eluição com hexano-acetato de etilo 1:1 v/v) deu origem ao composto do título parcialmente purificado. O produto puro (0,8 g, 19,6%) foi obtido por HPLC preparativa (Waters prep 500, gel de sílica, hexano-acetato de etilo 3:2 v/v, taxa de fluxo 250 ml/min). Análise HPLC revelou que o monoéster é uma mistura 9:1 de dois confórmeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,438 (m, 9H, COOBut), 1,455 (s, 9H, COOBut), 1,652 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,752 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 3,14 (s, 3H, CH_3O), 3,33 (s, 3H, CH_3O), 3,37 (s, 3H, CH_3O), 4,18 (d, 1H, CHOH), 4,72 (m, 1H, $\underline{42}$ -CHO), 4,79 (s, 1H, OH); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{67}\text{H}_{107}\text{N}_3\text{O}_{18}$: 1241,7549, massa medida 1241,7604.

Anal. Calc. para $\text{C}_{67}\text{H}_{107}\text{N}_3\text{O}_{18}$: C, 64,76; H, 8,68; N, 3,38
Encontrados: C, 64,58; H, 9,01; N, 3,10

Exemplo 13

Diéster-31,42-Rapamicina com $\text{N}^{\alpha},\text{N}^{\epsilon}$ -bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonyl]-L-lisina

Sob uma atmosfera de azoto, uma solução de $\text{N}^{\alpha},\text{N}^{\epsilon}$ bis-Boc-L-lisina (1,038 g, 3 mmole) e trietilamina (0,42 ml, 3 mmole) em 10 ml de THF anidro foi tratada numa porção com cloreto de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,73 g, 3 mmole). Depois de agitar durante 20 minutos à temperatura ambiente, o sólido precipitado foi recolhido e o filtrado foi concentrado in vacuo. O anidrido mixto resultante foi dissolvido em 5 ml de benzeno e adicionado a uma solução agitada de rapamicina (1 g, 1,09 mmole) contendo 4-dimetilamino piridina (0,59 g, 4,8 mmole) em 10 ml de benzeno. Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, o sólido precipitado foi recolhido e o filtrado foi evaporado até à secura (espuma amarela). O produto cru foi purificado por cromatografia luminosa (sobre sílica Merck 60, fazendo-se a eluição com hexano-acetato de etilo 1:1) para proporcionar o composto do título (1,15 g, 67%). Análise HPLC revela que o diéster é uma mistura 9:1 de dois confórmeros.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,426 (m, 9H, COOBut), 1,438 (s, 9H, COOBut), 1,443 (s, 9H, COOBut), 1,446 (s, 9H, COOBut), 3,141 (s, 3H, CH_3O), 3,36 (s, 3H, CH_3O), 3,378 (s, 3H, CH_3O), 4,68-4,76 (m, 2H, OH e 42-CHO); MS elev. sep. (FAB ião neg.): Calc. para $\text{C}_{83}\text{H}_{135}\text{N}_5\text{O}_{23}$ 1569,9526, massa medida 1569,9537.

Anal. Calc. para $\text{C}_{83}\text{H}_{135}\text{N}_5\text{O}_{23}$: C, 63,46; H, 8,66; N, 4,46
Encontrados: C, 63,06; H, 8,84; N, 4,09

Exemplo 14

Tris(monobenzilsuccinato)-14,31,42-Rapamicina

A uma solução de 5,0 g (5,47 mmol) de rapamicina, 3,41 g (16,41 mmol) de succinato de monobenzilo, e 3,15 g (16,41 mmol) de clorohidreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida em 20 ml de diclorometano seco foram adicionados 200 mg de 4-dimetilaminopiridina. A solução foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura da reacção foi vertida para HCl 2N e extraída três vezes com acetato de etilo. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com solução salina, secas sobre sulfato de sódio anidro, e concentradas in vacuo para dar origem a uma espuma amarelo claro. Cromatografia luminosa sobre uma coluna 60 mm x 150 mm de gel de sílica fazendo-se a eluição com 20% de acetato de etilo/hexano a 75% de acetato de etilo/hexano deu origem a três fracções. A fracção #1, após concentração, deu origem a 330 mg (4,1%) de tris(monobenzilsuccinato)-14,31,42-rapamicina puro.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,353 (bs, 15 H, arom), 5,168 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H, $\text{CH-O}_2\text{C}$), 5,148 (m, 6 H, CH_2Ph), 4,672 (m, 1 H, $\text{CO}_2\text{CH-CHOMe}$), 3,355 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,337 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,327 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 2,697 (m, 12 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1,745 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$), 1,655 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$); IV (KBr) 3450 (OH), 2950 (CH), 1745 (C=O), 1650, 1460, 1385, 1360, 1160, 1105, 995 cm^{-1} .

Anal. Calc. para $\text{C}_{84}\text{H}_{109}\text{NO}_{21} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ C,66,27;H,7,56;N,0,92
Encontrados C,65,96;H,7,24;N,1,00

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do meio éster-ácido apropriado utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 14.

Tris(monometilsuccinato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(monofenil-3',3'-dimetilglutarato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(mono t-butil-3'-metilglutarato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(monobenziltiodiglicolato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(monohexildiglicolato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(monopropilftalato)-14,31,42-Rapamicina

Tris(monoetil-2',6'-piridinedicarboxilato)-14-31-42-Rapamicina

Exemplo 15

Bis(monobenzilsuccinato)-31,42-Rapamicina

A fração #2, obtida a partir do processo utilizado no Exemplo 14, deu origem a 1,25 g (17,7%) de bis(monobenzilsuccinato)-31,42-rapamicina pura após concentração.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,351 (bs, 10 H, arom), 5,168 (d, J = 2,0 Hz, 1 H, CH-O₂C), 5,125 (m, 4H, CH₂Ph), 4,680 (m, 1 H, CO₂CH-CHOMe), 3,356 (s, 3 H, CH₃O-), 3,329 (s, 3 H, CH₃O-), 3,146 (s, 3 H, CH₃O-), 2,639 (m, 8 H, O₂CCH₂CH₂CO₂CH₂Ph), 1,748 (s, 3 H, CH₃C=C), 1,654 (s, 3 H, CH₃C=C); IV (KBr) 3450 (OH), 2940 (CH), 1740 (C=O), 1650, 1455, 1380, 1355, 1160, 1105, 995 cm⁻¹; MS /FAB ião neg.) 1294 (M-), 1202, 1103, 1012, 590, 511, 475, 297, 207, 167, 148, 99 (100); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para C₇₃H₉₉NO₁₉ 1293,68108, encontrados 1293,6811.

Análise Calc. para C₇₃H₉₉NO₁₉ · H₂O C,66,82;H,7,70;N,1,07
Encontrados C,67,17;H,7,67;N,1,23

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do meio éster-ácido apropriado utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 15.

Bis(monometilsuccinato)-31,42-Rapamicina

Bis(monofenil-3',3'-dimetilglutarato)-31,42-Rapamicina

Bis(mono t-butil-3'-metilglutarato)-31,42-Rapamicina

Bis(monobenziltiodiglicolato)-31,42-Rapamicina

Bis(monohexildiglicolato)-31,42-Rapamicina

Bis(monopropilftalato)31,42-Rapamicina

Bis(monoetil-2',6'-piridinedicarboxilato)-31,42-Rapamicina

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,355 (bs, 5 H, arom), 5,141 (m, 2 H, CH_2Ph), 4,680 (m, 1 H, $\text{CO}_2\text{CH-CHOMe}$), 3,364 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,333 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,141 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 2,698 (m, 4 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 1,751 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$), 1,655 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$); IV (KBr) 3450 (OH), 2940 (CH), 1740 (C=O), 1645, 1455, 1380, 1165, 1105, 990 cm^{-1} ; MS /FAB ião neg.) 1103 (M $^-$), 1045, 1012, 624, 590, 167, 99 (100); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para $\text{C}_{62}\text{H}_{89}\text{NO}_{16}$ 1103,6181, encontrados 1103,6048.

Anal. Calc. para $\text{C}_{62}\text{H}_{89}\text{NO}_{16} \cdot \text{H}_2\text{O}$ C,66,36;H,8,02;N,1,24
Encontrados C,66,02;H,7,69;N,1,26

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do meio éster-ácido apropriado utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 16.

(Monometilsuccinato)-42-Rapamicina
(Monofenil-3',3'-dimetilglutarato)-42-Rapamicina
(Mono t-butil-3'-metilglutarato)-42-Rapamicina
(Monobenziltiodiglicolato)-42-Rapamicina
(Monohexildiglicolato)-42-Rapamicina
(Monopropilftalato)-42-Rapamicina
(Monoetil-2',6'-piridinecarboxilato)-42-Rapamicina

Exemplo 17

Bishemiglutarato-31,42-Rapamicina

A uma solução de 2,0 g (2,2 mmol) de rapamicina em 10 ml de diclorometano seco foram adicionados 1,24 g (10,9 mmol) de anidrido glutárico seguindo-se 881 μl (861 mg, 10,9 mmol) de piridina. A isto adicionaram-se 200 mg de 4-dimetilaminopiridina

e a mistura da reacção foi deixada sob refluxo durante 8 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida para HCl 2 N, e extraída três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secas sobre sulfato de sódio anidro, decantadas, e concentradas in vacuo para dar origem a uma espuma amarela. O produto crú foi purificado por HPLC de fase reversa numa coluna C₁₈ fazendo-se a eluição começando com 60% de acetonitrilo/água. Foram recolhidos, após concentração, 586 mg (24%) de bishemiglutarato-31-42-rapamicina.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,398 (m, 1 H, -CO₂CHCHOMe), 4,683 (m, 1 H, -CO₂CHCHOMe), 3,364 (s, 3 H, CH₃O-), 3,362 (s, 3 H, CH₃O-), 3,106 (s, 3 H, CH₃O-), 2,407 (m, 8 H, -O₂+CCH₂CH₂CH₂CO₂H), 1,960 (m, 4 H, -O₂CCH₂CH₂CH₂CO₂H), 1,770 (s, 3 H, CH₃C=C), 1,653 (s, 3 H, CH₃C=C); ¹³C RMN (CDCl₃, MHz) 211,45 (C=O), 206,84 (C=O), 200,44 (C=O), 177,83 (C=O), 177,04 (C=O), 172,43 (C=O), 171,20 (C=O), 165,27 (C=O), 159,08 (C=O); IV (KBr) 3430 (OH), 2940 (CH), 2880 (CH), 1745 (C=O), 1685, 1625, 1580, 1450, 1385, 1330, 1200, 1140, 1100, 990 cm⁻¹; MS (FAB ião neg.) 1140 (M-H), 1122, 1026, 990, 946, 913, 590, 475, 435, 321, 167, 148, 131 (100), 113; MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para C₆₁H₉₀O₁₉N (M-H) 1140,6107, Encontrados 1140,6106.

Anal. Calc. para C₆₁H₉₀O₁₉N · H₂O C,63,15;H,8,02;N,1,20
Encontrados C,63,35;H,7,88;N,1,40

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do anidrido apropriado utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 17.

Bishemi-3'-metilglutarato-31,42-Rapamicina

Bishemi-3',3'-dimetilglutarato-31,42-Rapamicina
 Bishemi-3'-oxoglutarato-31,42-Rapamicina
 Bishemi-3'-tioglutarato-31,42-Rapamicina
 Bishemi-ftalato-31,42-Rapamicina
 Bishemi-2',3'-piridine dicarboxilato-31-42-Rapamicina

Exemplo 18

Sal bissódico de hemiglutarato-31-42-Rapamicina

Bis-31,42.hemiglutarato de rapamicina purificado 8740 mg, 649 umol), preparado tal como foi descrito no Exemplo 4, foi dissolvido em 5 ml de 95% de etanol e foram adicionados 107 mg (1,27 mmol) de bicarbonato de sódio. Adicionou-se água (1 ml) para dissolver completamente o sal. Uma vez dissolvida, a solução amarelo claro foi concentrada in vacuo para dar origem a um sólido amarelo espumoso. A espuma foi seca numa pistola de secagem durante 24 horas, submetida a refluxo sobre acetona sob pressão reduzida para dar origem a 520 mg do sal bissódico.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 5,235 (m, 1 H, $-\text{CH}_{\text{O}_2}\text{C}$), 4,498 (m, 1 H, $\text{MeOCHCHO}_2\text{C}$ -), 3,287 (s, 6 H, 2 CH_3O -), 3,236 (s, 3 H, CH_3O -), 2,245 (m, 8 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ -), 1,712 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,593 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); IV (KBr) 3420 (OH), 2920 (CH), 1725 (C=O), 1675, 1620, 1560, 1450, 1400, 1375, 1230, 1195, 1130, 1090, 980 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1112 (M-1, ácido livre), 994, 589, 475, 297, 167, 148, 117, 99 (100); MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{89}\text{O}_{19}\text{NNa}$ (M-Na) 1162,5926, Encontrados 1162,5899.

Anal. Calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{89}\text{O}_{19}\text{NNa}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 60,85; H, 7,56; N, 1,16
 Encontrados C, 60,67; H, 7,36; N, 1,58

Exemplo 19

Sal bistrimetamina de bishemiglutarato-31,42-Rapamicina

Bis-31,42 hemiglutarato de rapamicina purificado (950 mg, 833 μ mol), preparado tal como foi descrito no Exemplo 4, foi dissolvido em 5 ml de 95% de etanol e foram adicionados 197 mg (1,63 mmol) de tris(hidroximetil)metilamina. Adicionou-se água (1 ml) até se dissolver completamente a amina. Uma vez dissolvida, a solução amarela foi concentrada in vacuo para dar origem a um sólido amarelo espumoso. A espuma muito higroscópica foi seca numa pistola de secagem durante 24 horas, sendo submetida a refluxo sobre acetona sob pressão reduzida para dar origem a 900 mg (78%) de sal bistrimetamina.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 5,253 (m, 1 H, $-\text{CHO}_2\text{C}$), 4,523 (m, 1 H, $\text{MeOCHCHO}_2\text{C}$), 3,347 (s, 6 H, 2 CH_3O), 3,276 (s, 3 H, CH_3O), 2,289 (m, 8 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$), 1,681 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,595 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); IV (KBr) 3400 (OH), 2920 (CH), 1730 (C=O), 1620, 1555, 1450, 1400, 1370, 1185, 1060, 980 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1140 (M-H, ácido livre), 1028, 167, 148, 131 (100), 113; MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{90}\text{O}_{19}\text{N}$ (M-H, ácido livre) 1140,6107, Encontrados 1140,6069.

Anal. calc. para $\text{C}_{69}\text{H}_{103}\text{O}_{25}\text{N}_3 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	C, 58,77; H, 7,58; N, 2,98
Encontrados	C, 58,47; H, 7,94; N, 3,58

Exemplo 20

Hemi-3'-oxoglutarato-42-Rapamicina

A uma solução de 3,0 g (3,3 mmol) de rapamicina em 20 ml de diclorometano seco foram adicionados 1,90 g (16,4 mmol) de

anidrido diglicólico seguindo-se 1,32 ml (1,29 g, 16,4 mmol) de piridina. A isto foram adicionados 200 mg de 4-dimetilaminopiridina e a mistura da reacção foi deixada a agitar à temperatura ambiente durante 2 dias. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida para HCl 2 N, e extraída três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos sobre sulfato de sódio anidro, decantados, e concentrados in vacuo para dar origem a uma espuma amarela. O produto crú foi purificado por meio de HPLC de fase reversa numa coluna C₁₈ fazendo-se a eluição começando com 60% de acetonitrilo/água. Após concentração, foram isolados 870 mg (26%) de hemi-3'-oxoglutarato-42-rapamicina e 500 mg (13%) de bishemi-3'-oxoglutarato-31,42-rapamicina.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,768 (m, 1 H, CO₂CH-CHOMe), 4,250 (m, 4 H, O₂CCH₂OCH₂CO₂), 3,356 (s, 3 H, CH₃O-), 3,331 (s, 3 H, CH₃O-), 3,139 (s, 3 H, CH₃O-), 1,759 (s, 3 H, CH₃C=C), 1,653 (s, 3 H, CH₃C=C); IB (KBr) 3420 (OH), 2920 (CH), 2875 (CH), 1740 (C=O), 1720 (C=O), 1640, 1625, 1445, 1370, 1320, 1200, 1135, 1095, 980 cm⁻¹; MS (FAB ião neg.) 1028 (M - H), 327, 167 (100), 148, 133, 115; MD Eelb. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para C₅₅H₂₈O₁₇N (M-H) 1028,5597, Encontrados 1028,5599.

Anal. Calc. para C₅₅H₈₃O₁₇N · 3 H₂O C, 60,97; H, 8,22; N, 1,29
Encontrados C, 61,33; H, 7,74; N, 1,69

Os compostos representativos que se seguem podem ser preparados a partir de rapamicina e do anidrido apropriado utilizando o método usado para preparar o composto do título no Exemplo 20.

Hemi-3'-metilglutarato-42-Rapamicina

Hemi-3',3'-dimetilglutarato-42-Rapamicina

Hemi-3'-tioglutarato-42-Rapamicina

Hemi-ftalato-42-Rapamicina

Hemi-2',3'-piridine dicarboxilato-42-Rapamicina

Exemplo 21

Bishemi-3'-oxoglutarato-31,42-Rapamicina

A uma solução de 5,0 g (5,47 mmol) de rapamicina em 20 ml de diclorometano seco foram adicionados 3,17 g (27,3 mmol) de anidrido diglicólico seguindo-se 2,17 ml (2,12 g, 27,3 mmol) de piridina. A isto adicionaram-se 400 mg de 4-dimetilaminopiridina e deixou-se a mistura da reacção a agitar sob refluxo durante 24 horas. A solução foi arrefecida à temperatura ambiente, vertida para HCl 2N, e extraída três vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos combinados foram lavado com solução salina, secos sobre sulfato de sódio anidro, decantados, e concentrados in vacuo para dar origem a uma espuma amarela, O produto crú foi purificado por HPLC de fase reversa numa coluna C₁₈ fazendo-se a eluição com 60% de acetonitrilo/água. Após concentração, foram isolados 1,75 g (28%) de bishemi-3'-oxoglutarato-31,42-rapamicina.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4,785 (m, 1 H, $\text{CO}_2\text{CHCHOMe}$), 4,260 (m, 8 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2$), 3,360 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,343 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3,143 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 1,775 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$), 1,656 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C=C}$); ^{13}C RMN (CDCl_3 , MHz) 211,12 (C=O), 207,73 (C=O), 193,11 (C=O), 171,90 (C=O), 171,59 (C=O), 170,15 (C=O), 169,35 (C=O), 168,83 (C=O), 166,63 (C=O); IV (KBr) 3420 (OH), 2920 (CH), 2850 (CH), 1740 (C=O), 1645, 1625, 1440, 1370, 1190, 11300, 980 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1140 (M-H), 1122, 1026, 990, 946, 913, 590, 475, 435, 321, 167, 148, 131 (100), 113; MS Elev. Sep. (FAB ião neg.) Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{86}\text{O}_{21}\text{N}$ (M-H) 1144,5701, Encontrados 1144,5702.

Anal. Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{87}\text{O}_{21}\text{N}$	C,61,82;H,7,56;N,1,22
Encontrados	C,61,59;H,7,36;N,1,84

Exemplo 22

Sal dissódico de bishemi-3'-oxoglutarato-31-42-Rapamicina

Hemi-3'-oxoglutarato de bis-31,42 purificado (720 mg, 629 μmol), preparado pelo processo utilizado no Exemplo 8, foi dissolvido em 10 ml de 95% de etanol e 106 mg (1,26 mmol) de bicarbonato de sódio e água. Adicionou-se água (1 ml) a fim de dissolver completamente o sal. Uma vez dissolvido, a solução amarelo claro foi concentrada in vacuo para dar origem a um sólido amarelo espumoso. A espuma foi seca numa pistola de secagem durante 48 horas, submetendo-se a refluxo sobre dicloro-metano sob pressão reduzida para dar origem a 435 mg (58%) de sal dissódico.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 4,975 (m, 1 H, $-\text{CHO}_2\text{C}$), 4,593 (m, 1 H, $\text{MeOCHCHO}_2\text{C}$), 4,135 (s, 2H, $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 3,617 (s, 2 H, $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 3,299 (s, 6 H, 2 CH_3O), 3,232 (s, 3 H, CH_3O), 1,614 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,553 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); IV (KBr) 3420 (OH), 2920 (CH), 1735 (C=O), 1615, 1445, 1395, 1380, 1320, 1220, 1130, 1090, 980 cm^{-1} ;

MS (FAB não nef.) 1188 (M-1), 1166 (M-Na), 1144, 1051, 1028, 590, 459, 167, 155 (100), 148, 133, 115.

Anal. Calc. para $\text{C}_{59}\text{H}_{85}\text{O}_{21}\text{NNa}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ C, 57,79; H, 7,26; N, 1,14
Encontrados C, 57,94; H, 7,11; N, 1,26

Exemplo 23

Sal bistrimetamina de bishemi-3'-oxoglutarato-31,42-Rapamicina

Hemi-3'-oxoglutarato bis-31,42 de rapamicina purificado (1.01 g, 882 μmol), preparado pelo processo do Exemplo 8, foi dissolvido em 10 ml de 95% de etanol e adicionaram-se 213 mg (1,76 mmol) de tris(hidroximetil)-metilamina. Adicionou-se água (1 ml) para dissolver completamente a amina. Uma vez dissolvida, a solução amarela foi concentrada in vacuo para dar origem a um sólido amarelo espumoso. A espuma muito higroscópica foi seca numa pistola de secagem durante 48 horas, submetendo a refluxo sobre diclorometano sob pressão reduzida para dar origem a 805 mg (66%) de sal bistrimetamina.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 4,955 (m, 1 H, $-\text{CHO}_2\text{C}$), 4,600 (m, 1 H, $\text{MeOCHCHO}_2\text{C}$), 4,149 (s, 2 H, $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 3,770 (s, 2 H, $-\text{O}_2\text{CCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 3,407 (s, 6 H, 2 CH_3O), 3,257 (s, 3 H, CH_3O), 1,806 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,614 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); IV (KBr) 3400 (OH), 2920 (CH), 1730 (C=O), 1620, 1550, 1450, 1395, 1370, 1200, 1060, 985 cm^{-1} ; MS (FAB ion neg.) 1144 (M-H, ácido livre), 1028, 167, 148, 133, (100), 115.

Anal. Calc. para $\text{C}_{67}\text{H}_{109}\text{O}_{27}\text{N}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ C, 57,22; H, 7,90; N, 2,98
Encontrados C, 57,26; H, 7,90; N, 3,15

Exemplo 24

Bishemisuccinato-31,42-Rapamicina

A uma solução de 2,0 g (2,2 mmol) de rapamicina em 10 ml de diclorometano seco foram adicionados 1,19 g (10,9 mmol) de anidrido succínico seguindo-se 881 μL (861 mg, 10,9 mmol) de piridina. A isto foram adicionados 200 mg de 4-dimetilaminopiridina e a mistura da reacção foi submetida a refluxo durante 24 horas. A solução foi arrefecida até à temperatura ambiente, vertida para HCl 2 N, e extraída três vezes com diclorometano. Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina, secos sobre sulfato de sódio anidro, e concentrados in vacuo para dar origem a uma espuma amarela. O produto crú foi purificado por HPLC de fase reversa numa coluna C_{18} com gradiente de eluição começando com 20% acetonitrilo/água até 60% acetonitrilo/água. Foram recolhidos, após concentração, 770 mg (31%) de bishemisuccinato-31,42-rapamicina.

O Hemisuccinato bis-31,42 de rapamicina purificado (770 mg, 686 μmol) foi dissolvido em 10 ml de 95% de etanol e foram adicionados 166 mg (1,37 mmol) de tris(hidroximetil)metilamina.

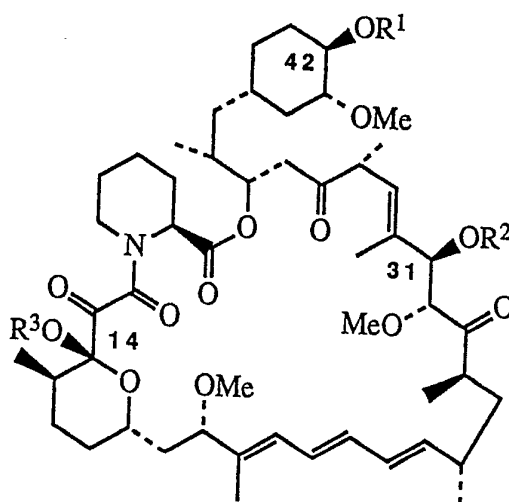
Adicionou-se água (1 ml) para dissolver completamente a amina. Uma vez dissolvida, a solução amarela foi concentrada in vacuo para dar origem a um sólido amarelo espumoso. A espuma muito higroscópica foi seca numa pistola de secagem durante 24 horas, submetida a refluxo sobre acetona sob pressão reduzida para dar origem a 890 mg (95%) do sal bistrometamina. O sal bistrometano foi avaliado nos processos de teste farmacológico padronizados.

^1H RMN (d_6 -DMSO, 400 MHz), 5,231 (m, 1 H, $-\text{CHO}_2\text{C}$), 4,554 (m, 1 H, $\text{MeOCHCHO}_2\text{C}-$), 3,426 (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3,249 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 2,431 (m, 8 H, $\text{O}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 1,700 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1,554 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$); ^{13}C RMN (d_6 -DMSO), 211,28 (C=O), 205,23 (C=O), 199,59 (C=O), 174,86 (C=O), 173,62 (C=O), 171,72 (C=O), 171,50 (C=O), 166,56 (C=O), 166,53 (C=O); IV (KBr) 3420 (OH), 2040 (CH), 1735 (C=O), 1630, 1580, 1460, 1400, 1380, 1170, 1070, 990 cm^{-1} ; MS (FAB ião neg.) 1112 (M-1, ácido livre), 994, 859, 475, 297, 167, 148, 117, 99 (100).

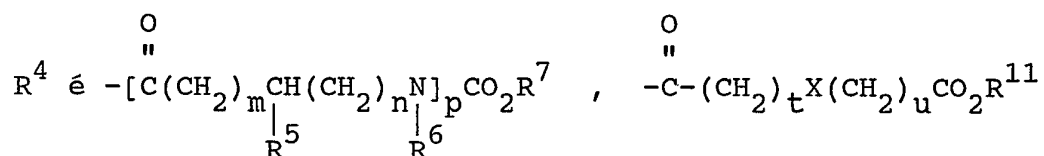
Análise Calc. para $\text{C}_{67}\text{H}_{109}\text{O}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ C, 57,80; H, 8,12; N, 3,01
Encontrados C, 57,91; H, 8,21; N, 2,37

REIVINDICAÇÕES:

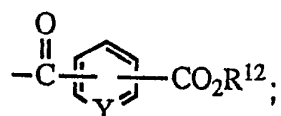
1ª - Processo para a preparação de um composto de estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R^4 ;



ou

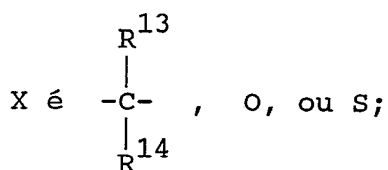


R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de

carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono; R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenilmetilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;



R^{13} e R^{14} são cada um independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

q é 0-4;

r é 0-4;

t é 0-4;

u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentemente em cada uma das

subunidades $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$ quando p = 2;
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogénio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$ CO_2R^7 ,
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S;

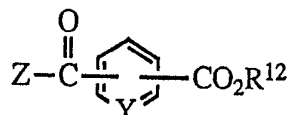
caracterizado por:

(a) se acilar uma rapamicina com um agente de acilação, ou

(b) se acilar sequencialmente uma rapamicina com um ou mais agentes de acilação, sendo os referidos agentes de acilação seleccionados a partir dos ácidos de fórmula:

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Z}-[\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$ CO_2R^7 , ou $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Z}-\text{C}(\text{CH}_2)_t \text{X}(\text{CH}_2)_u \end{array}$ CO_2R^{11} , ou

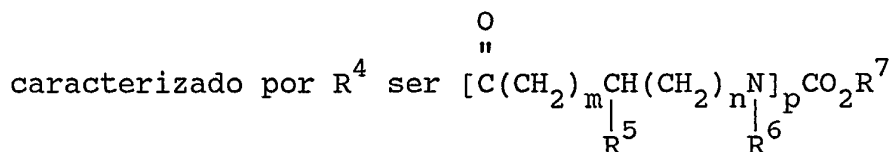
~~_____~~



onde Z é OH;

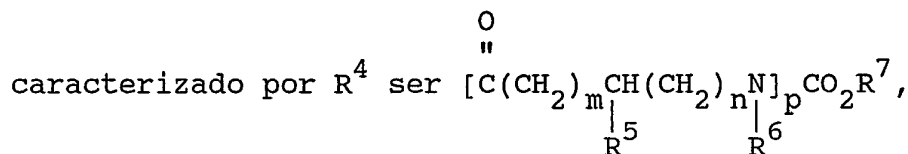
ou seus derivados reactivos, se desejado protegendo qualquer das posições 42, 31 e 14 da rapamicina com um grupo de protecção apropriado e removendo o referido grupo se requerido, e adicionalmente se desejado se isolar o produto como um sal farmacêuticamente aceitável.

2ª - Processo de acordo com a reivindicação 1



m=0, n=0, e p=1 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

3ª - Processo de acordo com a reivindicação 1



m=0, n=0, e p=2 ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

4ª - Processo de acordo com a reivindicação 1

caracterizado por R^4 ser $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7, \\ \begin{array}{cc} | & | \\ \text{R}^5 & \text{R}^6 \end{array} \end{array}$

$n=0$, e R^5 é $-(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2 \text{R}^8$ ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

5ª - Processo de acordo com a reivindicação 1

caracterizado por R^4 ser $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7, \\ \begin{array}{cc} | & | \\ \text{R}^5 & \text{R}^6 \end{array} \end{array}$

$m=0$, $n=0$, e R^5 é $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^9 \text{CO}_2 \text{R}^{10}$ ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6ª - Processo de acordo com a reivindicação 1

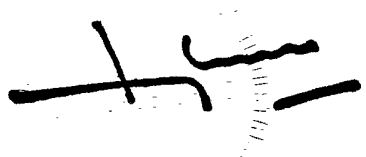
caracterizado por R^4 ser $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7, \\ \begin{array}{cc} | & | \\ \text{R}^5 & \text{R}^6 \end{array} \end{array}$

$m=0$, $n=0$, e R^5 é hidrogénio ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

7ª - Processo de acordo com a reivindicação 1

caracterizado por R^4 ser $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ - \text{C} - (\text{CH}_2)_t \text{X} (\text{CH}_2)_u \text{CO}_2 \text{R}^{11}, \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.



8ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-glicilglicina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com N-[(1,1-dimetil-etoxi)carbonil]-glicilglicina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilglicina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

11ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-N-metilglicina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

12ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

13ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

14ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com ácido

2-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

15ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com ácido 3-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

16ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com ácido 3-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-4-oxo-4-(fenilmetoxi)butanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

17ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com ácido 5-(1,1-dimetiloxi)-4-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

18ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com ácido 5-(1,1-dimetiletoxi)-4-[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-5-oxopentanoico ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

19ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-éster com N^{α}, N^{ϵ} -bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-lisina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

20ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-diéster com N^{α}, N^{ϵ} -bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-lisina ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

21ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-14,31,42-tris(monobenzilsuccinato) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

22ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-bis(monobenzilsuccinato) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

23ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-(monobenzilsuccinato) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

24ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-bis(hemiglutarato) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

25ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar o sal rapamicin-31,42-hemiglutarato bissódico.

26ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar o sal rapamicin-31,42-bis(hemiglutarato) bistrimetamina.

27ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-42-hemi-3'-oxoglutarato ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

28ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-bis(hemi-3'-oxoglutarato) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

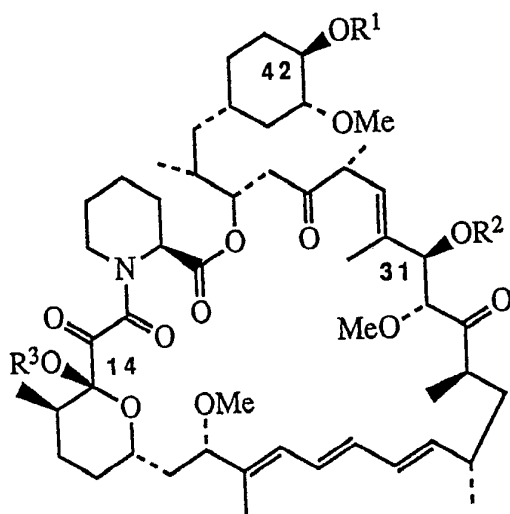
29ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar o sal rapamicin-31,42-bishemi-3'-oxoglutarato dissódico.

30ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar o sal rapamicin-31,42-bishemi-3'-oxoglutarato bistrometamina.

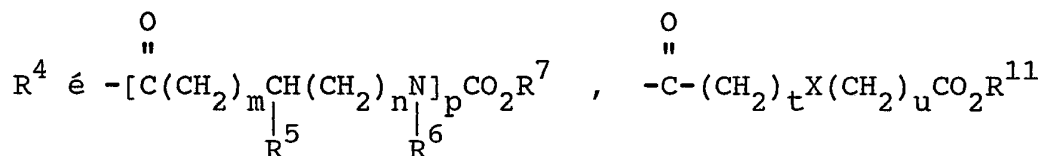
31ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar rapamicin-31,42-bishemissucinato ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

32ª - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar o sal rapamicin-31,42-bishemissucinato bistrometano.

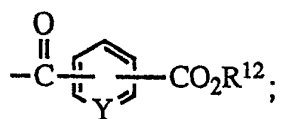
33ª - Método para tratamento da rejeição de transplante, doença hospedeiro versus enxerto, doenças autoimunitárias, e doenças inflamatórias caracterizado por se administrar uma quantidade imunossupressora de um composto de estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R^4 ;



ou



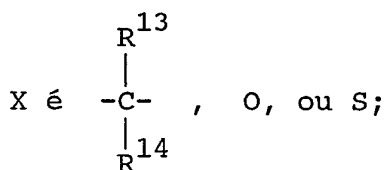
R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é

facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxí de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxí de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono;

R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenílmétilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxí de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxí de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;



R^{13} e R^{14} são cada um independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

q é 0-4;

r é 0-4;

t é 0-4;

u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentemente em cada uma das

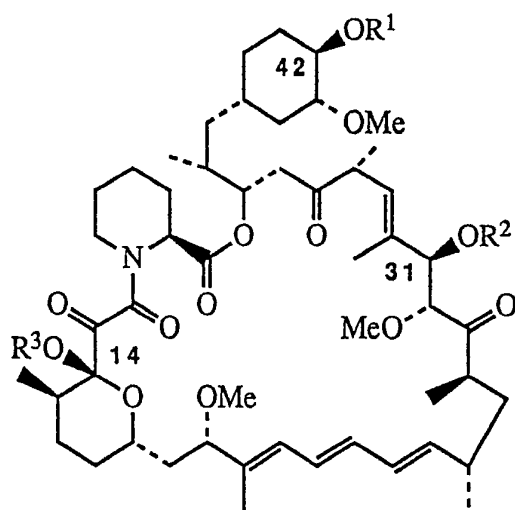
subunidades
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$$
 quando $p = 2$;
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogênio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

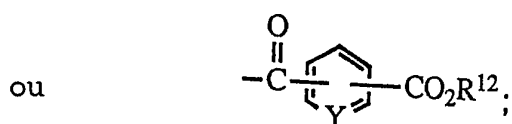
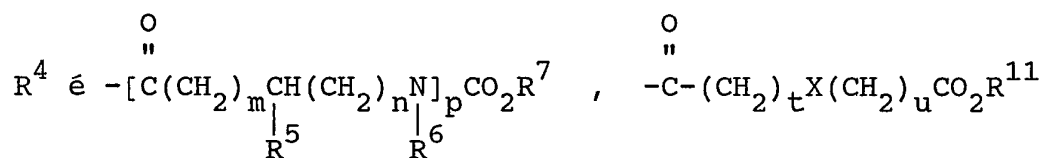
$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7 \end{array}$$
,
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S.

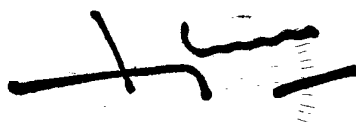
34ª - Método para o tratamento de infecções fungicas caracterizado por compreender a administração de um composto de estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R^4 ;



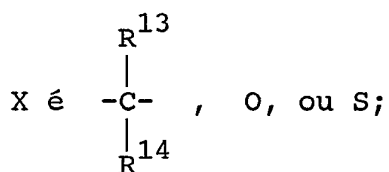
R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é



facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono; R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenilmétilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;



R^{13} e R^{14} são cada um independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

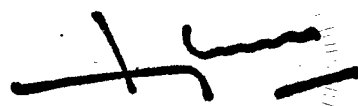
Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

q é 0-4;



r é 0-4;

t é 0-4;

u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentemente em cada uma das

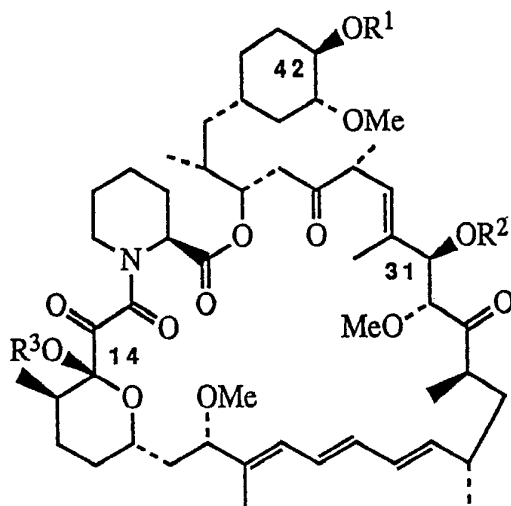
subunidades $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{[C(CH}_2\text{)}_m\text{CH(CH}_2\text{)}_n\text{N]} \end{array}$ quando p = 2;
 $\begin{array}{cc} & \text{R}^5 & & \text{R}^6 \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogénio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

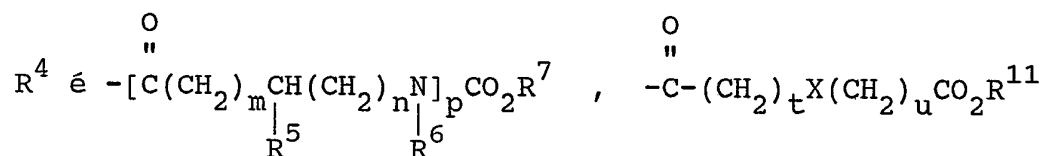
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{[C(CH}_2\text{)}_m\text{CH(CH}_2\text{)}_n\text{N]}_p \end{array} \text{CO}_2\text{R}^7$,
 $\begin{array}{cc} & \text{R}^5 & & \text{R}^6 \end{array}$

e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S.

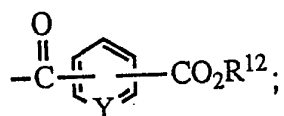
35ª - Processo para a preparação de uma composição para o tratamento da rejeição de transplante, doença hospedeiro versus enxerto, doenças autoimunitárias, e doenças inflamatórias caracterizado por se misturar um veículo farmacêuticamente aceitável com uma quantidade imunossupressora de um composto de estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R^4 ;



ou



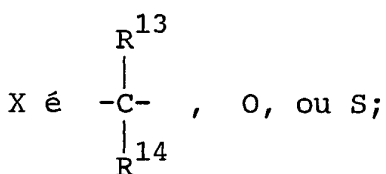
R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^9\text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é

facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono;

R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenilmétilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;



R^{13} e R^{14} são cada um independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

q é 0-4;

r é 0-4;

t é 0-4;

u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentemente em cada uma das

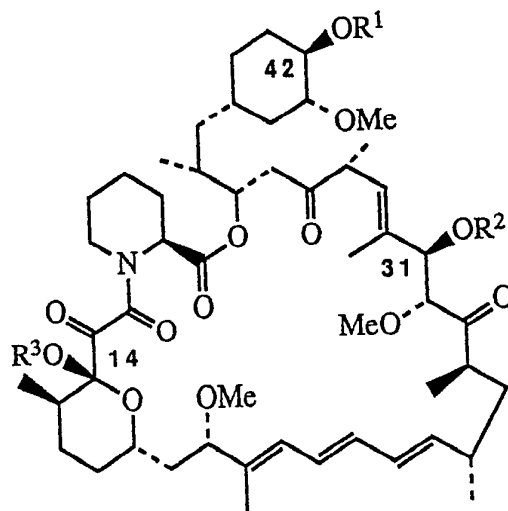
subunidades $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$ quando $p = 2$;
 $\begin{array}{c} | \\ R^5 \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ R^6 \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogênio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

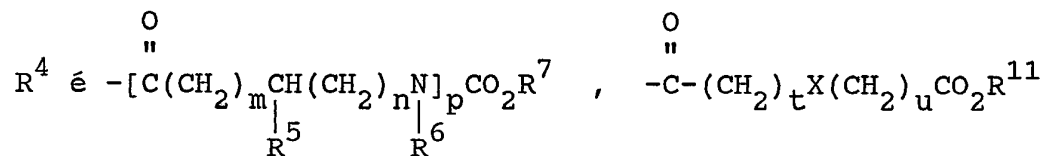
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7 \end{array}$,
 $\begin{array}{c} | \\ R^5 \end{array}$ $\begin{array}{c} | \\ R^6 \end{array}$

e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S.

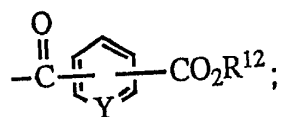
36ª - Processo para a preparação de uma composição para o tratamento de infecções fungicas caracterizado por se misturar um veículo farmacêuticamente aceitável com uma quantidade imunossupressora de um composto de estrutura



em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, ou R^4 ;



ou



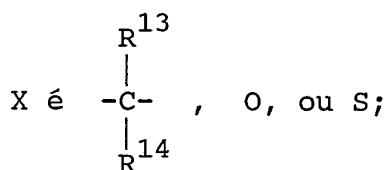
R^5 é hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, $-(\text{CH}_2)_q \text{CO}_2\text{R}^8$, $-(\text{CH}_2)_r \text{NR}^9 \text{CO}_2\text{R}^{10}$, carbamilalquilo de 2-3 átomos de carbono, aminoalquilo de 1-4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1-4 átomos de carbono, guanilalquilo de 2-4 átomos de carbono, mercaptoalquilo de 1-4 átomos de carbono, alquiltioalquilo de 2-6 átomos de carbono, indolilmetilo, hidroxifenilmetilo, imidazolilmetilo ou fenilo que é

facultativamente mono-, di-, ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de entre alquilo de 1-6 átomos de carbono, alcoxi de 1-6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2-7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino, ou um ácido carboxílico;

R^6 e R^9 são cada um deles, independentemente, hidrogénio, alquilo de 1-6 átomos de carbono, ou aralquilo de 7-10 átomos de carbono;

R^7 , R^8 , e R^{10} são cada um deles, independentemente, alquilo com 1-6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono, fluorenilmétilo, ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;

R^{11} e R^{12} são cada um independentemente, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aralquilo de 7-10 átomos de carbono ou fenilo que é facultativamente mono-, di- ou tri-substituído com um substituinte seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, ciano, halo, nitro, carbalcoxi de 2 a 7 átomos de carbono, trifluorometilo, amino ou ácido carboxílico;



R^{13} e R^{14} são cada um independentemente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Y é CH ou N;

m é 0-4;

n é 0-4;

p é 1-2;

q é 0-4;

r é 0-4;

t é 0-4;

u é 0-4;

em que R^5 , R^6 , m e n são independentemente em cada uma das

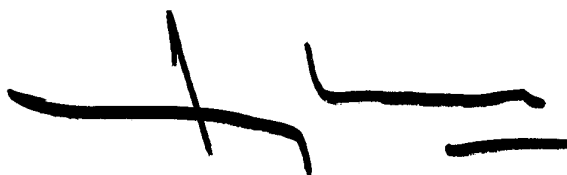
subunidades $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}] \end{array}$ quando $p = 2$;
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos hidrogénio, ainda com a condição de que R^1 , R^2 e R^3 não sejam todos

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ [\text{C}(\text{CH}_2)_m \text{CH}(\text{CH}_2)_n \text{N}]_p \text{CO}_2 \text{R}^7 \end{array}$,
 $\begin{array}{c} \text{R}^5 \qquad \qquad \text{R}^6 \end{array}$

e ainda com outra condição de que t e u não sejam ambos 0 quando X é O ou S.

Lisboa, 17 de Setembro de 1991



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