


26458

Memória descritiva referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Peter Hammann, Dr. Susanne Grabley, Dr. Wolfgang Raether, Dr. Bernd Ciommer, Dr. Heinz Kluge e Dr. Burkhard Sachse), para: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO DERIVADO DESMALONILO DE LACTONAS MACROLIDOS"

### Memória Descritiva

As lactonas macrolidos com hemi-ésteres do ácido malónico, como por exemplo a nifimicina, a guanidilfungina A, a copiamicina ou a azalomicina F<sub>4</sub> apresentam, após cisão do hemi-éster, uma actividade antifúngica nitidamente mais elevada. Os compostos de desmalonilo são fungicidas, enquanto que os compostos de partida apenas tem uma acção fungostática [K. Takesako, J. Antibiot. 38, 1363 (1985); K. Takesako, J. Antibiot. 29, 713, (1986)]. A solubilidade na água dos compostos de desmalonilo é igualmente melhorada.

A hidrólise directa do hemi-éster do ácido malónico do macrolido para dar o respectivo composto de desmalonilo era considerada até agora impossível. Em virtude da existência do grupo hidroxilo na posição  $\alpha$  em relação

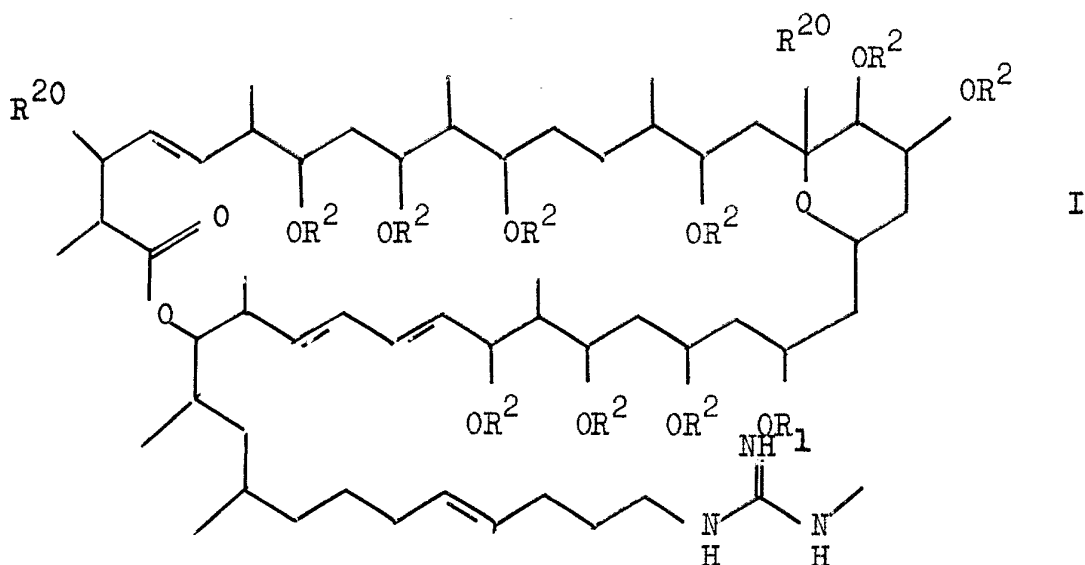


ao grupo hemiacetal no anel hexagonal da nifimicina, por exemplo, tem lugar uma cisão retro-aldólica quando se leva a efeito uma hidrólise directa. Deste modo resulta uma mistura de vários componentes que não tem sido possível separar [J. W. Westley, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 71 (1970); K. Takesako, J. Antibiot. 28, 1363. (1983). W. Keller-Schierlein, Helv. Chim. Acta 66, 226 (1983)]7.

Após a alquilação do grupo hemiacetal referido de modo a que se obtenha uma lactona macrolido é já possível a eliminação dos grupos de ácido malónico. É conhecido, no entanto, que os macrolidos de alquilo obtidos deste modo apresentam uma actividade biológica mais reduzida [K. Takesako, J. Antibiot. 38, 1363 (1985) e 29, 713 (1986)]7.

Surpreendentemente foi agora descoberto que em presença duma base sob condições apropriadas é possível uma eliminação hidrolítica directa dos grupos de ácido malónico sem cisão retro-aldólica.

A presente invenção tem, por conseguinte, por objectivo um processo para a preparação de compostos de desmalonilo de lactonas macrolidos que se caracteriza por se hidrolizar na presença duma base um composto da fórmula geral I




na qual  
 $R^1$  e  $R^2$  representam independentemente um do outro hidrogénio ou um grupo malonilo, sendo no máximo um substituinte  $R^2$  um grupo malonilo, com excepção do composto da fórmula I em que  $R^1$  e todos os  $R^2$  são simultaneamente hidrogénio.

Em seguida descreve-se a presente invenção em algumas das respectivas formas de concretização especialmente preferidas. A invenção encontra-se definida mais exactamente através das respectivas reivindicações.

O composto da fórmula geral I é dissolvido num dissolvente apropriado. Por exemplo podem ser usados solventes polares, como água, álcoois ou as respectivas misturas. Os solventes preferidos são álcoois inferiores, como por exemplo metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol e n-butanol, iso-butanol ou butanol terciário.

As soluções são tratadas com bases apropriadas. São bases apropriadas aminas, hidróxidos metálicos, como por exemplo hidróxidos de metais alcalinoterrosos ou alcalinos, sendo preferidos dentre o último os hidróxidos de sódio ou de potássio. Também se obtém bons resultados mediante a utilização como bases de alcoolatos, especialmente de alcoolatos de álcoois inferiores com metais alcalinoterrosos ou alcalinos, sendo especialmente preferidos os alcoolatos de

  
sódio e de potássio. Quando o composto a hidrolisar é previamente dissolvido num álcool, é conveniente utilizar para a hidrólise o alcoolato deste álcool.

A reacção pode ter lugar a temperaturas entre  $-30^{\circ}\text{C}$  e  $+60^{\circ}\text{C}$ . A gama de temperaturas preferidas é no entanto de  $0^{\circ}$  a  $40^{\circ}\text{C}$ , de preferência à temperatura ambiente. Segundo a temperatura de reacção conservam-se o composto a hidrolisar e a base em contacto durante períodos diferentes. Verificou-se ser vantajoso um tempo de reacção de cerca de 5 a 60 horas, de preferência 24 horas.

Por meio do tempo de reacção pode-se decidir o número de grupos malonilo que se cindem. Deste modo é possível, por exemplo, sob as condições acima referidas com um tempo de reacção de cerca de 1 a 3 horas preparar-se a nifimicina (1 grupo malonilo) a partir da amicina (2 grupos malonilo).

A decisão sobre se o composto hidrolizado deve ser isolado é tomada de acordo com a finalidade de utilização final. Para o isolamento ajusta-se o valor de pH da mistura reaccional a um valor na gama de 6 a 8. Após separação do solvente por destilação purifica-se o composto por separação num agente de adsorção apropriado, por exemplo, gel de sílica, óxido de alumínio, etc., seguida de eluição com um solvente polar ou com uma mistura de solventes polares.

Os exemplos que se seguem tem por objectivo elucidar em pormenor a presente invenção. Os dados em percentagem referem-se a peso sempre que nada em contrário for indicado.

Exemplos:

1 - Preparação do composto desmalonilo

- ~~CONFIDENTIAL~~
- a. Agita-se 1 g de amicina (0,081 mmol) em 75 ml de metanol com 100 mg de hidreto de sódio (suspensão oleosa a 50%) durante 24 horas a 20°C. Após neutralização com ácido clorídrico 5 N elimina-se o álcool por destilação sob vácuo. Purifica-se o líquido xaroposo obtido por cromatografia em 100 g de gel de sílica com acetato de etilo/metanol/água (15:2:1. 800 ml e 8:2:1: v:v:v). Por cristalização a partir de acetato de etilo/metanol obtem-se 770 mg ) 770 mg (90%) do composto desmalonilo em que R<sup>1</sup> e todos os R<sup>2</sup> significam hidrogénio.
- b. Agita-se 1 g de nifimicina (0.87 mmol) em 50 ml de metanol com 60 mg de hidreto de sódio (suspensão oleosa a 50%) durante 24 horas a 20°C. Após neutralização com ácido clorídrico 5 N segue-se um procedimento final análogo ao descrito no exemplo 1. Obtem-se 808 g (88%) do composto desmalonilo em que R<sup>1</sup> e todos os R<sup>2</sup> significam hidrogénio.
- c. Executa-se o processo de modo análogo ao do exemplo 1 mas parando a reacção após 2 horas. Deste modo obtem-se 920 mg (93%) de nifimicina
- 2 - Utilização do composto desmalonilo como agente antimicrobico

A verificação in vitro da actividade antimicrobica foi efectuada por ensaios de diluição em série com leveduras (*Candida albicans*) e com bolores (*Aspergillus niger*) [Materiais e método: técnica de microtitulação publicada em *Mykosen* 27, 14 (1984)]. Como se constata pelo Quadro A, o composto desmalonilo preparado de acordo com o processo da presente invenção em que R<sup>1</sup> e todos os R<sup>2</sup> são hidrogénio apresenta neste ensaio in vitro boas propriedades antimicrobicas que ultrapassam as da nifimicina usada como substância de referência.

Preparação

Concentração inibitória  
mínima

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

contra

Candida Albicans

Aspergillus niger

Nifimicina

7,8

3,9

Composto desmalonilo

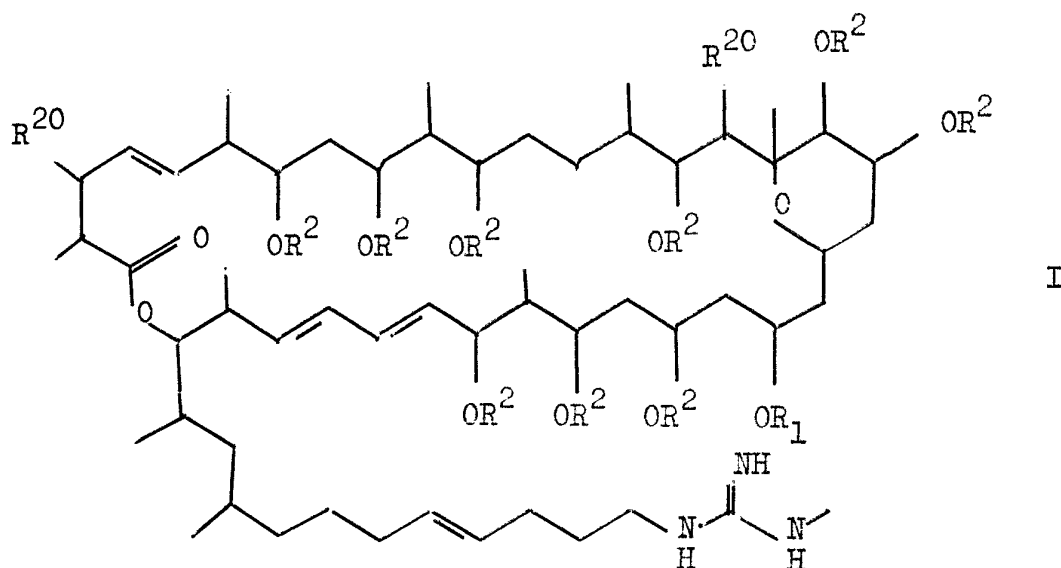
3,9

1,95

### REIVINDICAÇÕES


- 1ª -

Processo para a preparação de compostos desmalonilo de lactonas macrolidos caracterizado por se hidrolisar na presença duma base o composto da fórmula geral I



em que

$\text{R}^1$  e  $\text{R}^2$  representam independentemente um do outro hidrogénio ou um grupo malonilo, sendo no máximo um substituinte  $\text{R}^2$  um grupo malonilo, excluindo o composto da fórmula I em que  $\text{R}^1$  e todos os  $\text{R}^2$  são simultaneamente hidrogénio.



- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se utilizar como base uma amina, um hidróxido alcalino ou alcalinoterroso e/ou um alcoolato alcalino ou alcalinoterroso.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se utilizar como base hidróxido de sódio ou de potássio e/ou um alcoolato de sódio ou de potássio dum álcool inferior.

- 4ª -

Processo de acordo com qualquer ou com várias das reivindicações 1 a 3 caracterizado por se levar a efeito a reacção num álcool inferior usado como solvente.

- 5ª -

Processo de acordo com qualquer ou com várias das reivindicações 1 a 4 caracterizado por se levar a efeito a reacção a uma temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$  a  $+60^{\circ}\text{C}$ .

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5 caracterizado por se levar a efeito a reacção a uma temperatura de 0 a  $40^{\circ}\text{C}$ .

- 7 -

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por se levar a efeito a reacção à temperatura ambiente.

- 8ª -

Processo de acordo com qualquer ou com várias das reivindicações anteriores caracterizado por se fazer reagir a mistura reaccional durante um período de tempo de 5 a 60 horas.

A requerente declara que os primeiros pedidos desta patente foram apresentados na República Federal Alemã em 24 de Dezembro de 1986 e em 8 de Janeiro de 1987, sob os nºs. P 36 44 375.1 e P 37 00 331.3, respectivamente.

Lisboa, 22 de Dezembro de 1987

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and strokes, positioned below the date.

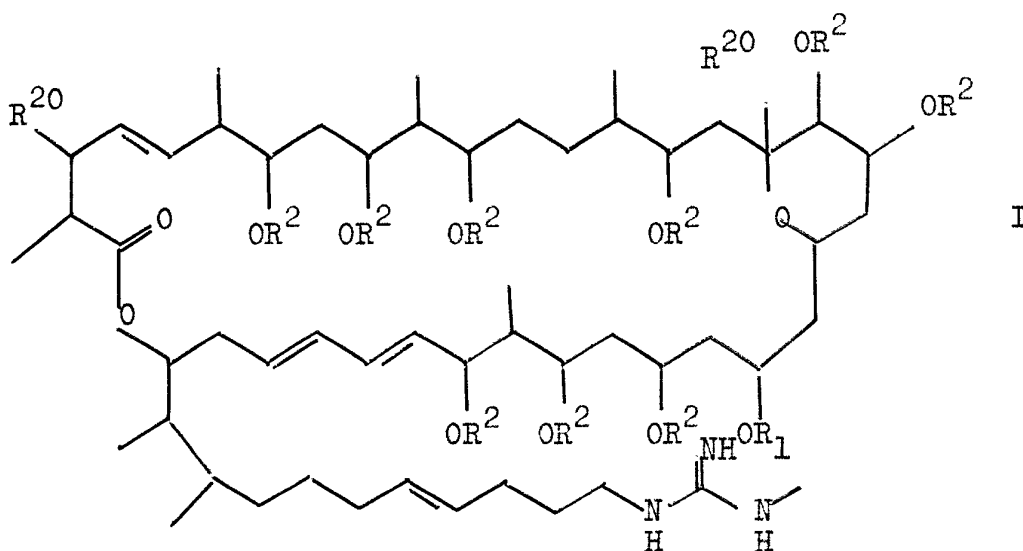
- 8 -



RESUMO

**"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DO DERIVADO DESMALONILO DE LACTONAS MACROLÍDOS"**

A invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos desmalonilo de lactonas microlídeos que compreende hidrolisar-se na presença duma base o composto da fórmula geral I



na qual

R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup> representam independentemente um do outro hidrogénio ou um grupo malonilo, sendo no máximo um substituinte R<sup>2</sup> um grupo malonilo, excluindo o composto da fórmula I em que R<sup>1</sup> e todos os R<sup>2</sup> são simultaneamente hidrogénio.