

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.511

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

EPIGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS C-1
HETEROARIL CETONAS"

INVENTORES: PETER CHARLES THOMAS HANNAN, PETER JOHN
O'HANLON e NEIL DAVID PEARSON

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

1 de Agosto de 1990, 13 de Abril de 1991 e 16 de Março de
1991 Nos.90 16895.6, 91 07897.2 e 91 05584.8, em Inglaterra

Handwritten signature or mark.

BEECHAM GROUP p.l.c.

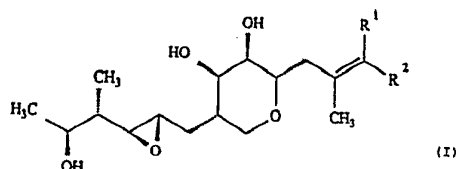
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS C-1 HETEROARIL CETONAS"

=====

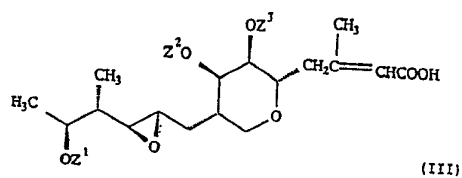
MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de derivados C-1 heteroaril cetona de ácidos mónico e isomónico, fórmula (I):



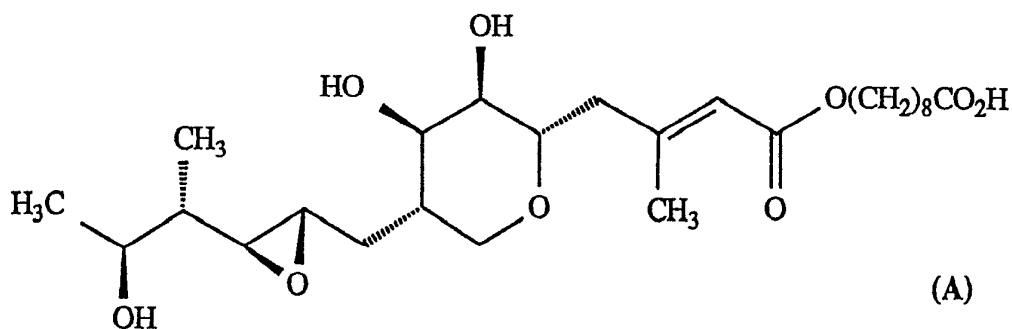
em que R¹ é hidrogénio e R² é -COR³ ou R¹ é -COR³ e R² é hidrogénio, em que R³ indica um grupo heteroarilo, e excluindo os compostos em que R³ compreende um anel fur-2-ilo, pirid-2-ilo ou imidazol-2-ilo. Os referidos derivados podem ser preparados pelo tratamento de um ácido da fórmula (III):



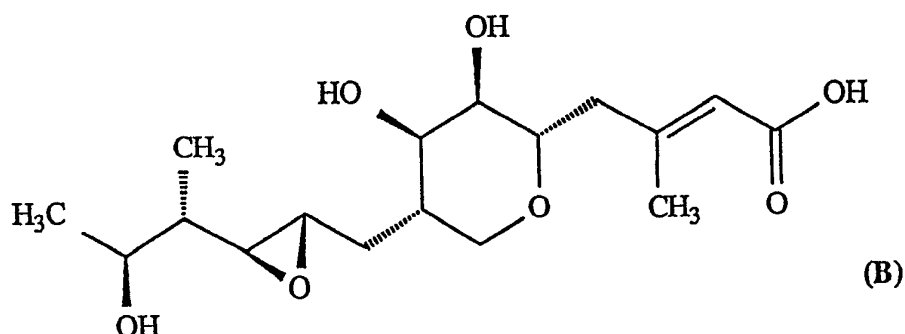
em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo protector hidroxilo, ou um seu derivado activado, com um reagente organometálico. O invento diz ainda respeito a métodos de tratamento para terapêutica antibacteriana e antimicoplásmica.

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma nova classe de compostos tendo actividade antibacteriana e antimicoplásmica, com processos para a sua preparação e com a sua utilização em medicina humana e veterinária, e também com intermediários para utilização na preparação desses compostos.

Mupirocin, o composto da fórmula (A):



apresenta uma boa actividade contra bactérias Gram positivas, H. influenzae, Legionella e micoplasma. é comercializado sob a forma de uma formulação tópica por Beecham Group p.l.c. sob a Marca Comercial 'Bactroban'. Mupirocin (anteriormente conhecido como ácido pseudomónico) é rapidamente hidrolisado in vivo dando origem a ácido mónico A, o composto da fórmula (B):



que é inactivo

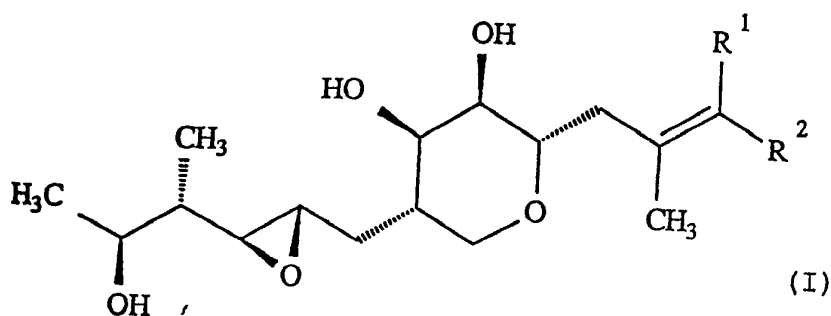
Foram feitas várias propostas a fim de melhorar a estabilidade metabólica de mupirocin no que se refere a hidrólise enzimática, modificando o grupo funcional éster C-1, incluindo, por exemplo, derivados heterocíclicos de C-1 (EP-A-0 087 953 e EP-A-0 123 578, Beecham Group) e amidas C-1 (EP-A-0 001 914, Beecham Group). Além disso, derivados de ácidos mónicos A, B e C caracterizados por terem uma funcionalidade cetona em C-1, incluindo inter alia cetonas heterocíclicas em que o grupo heterocíclico é um anel com 5 ou 6 membros contendo um átomo de azoto, oxigénio ou enxofre são apresentados em EP-AD 029 665 (Beecham Group). Os exemplos proporcionados são contudo principalmente cetonas alquílicas, não sendo dado qualquer exemplo de uma cetona heterocíclica.

Mais recentemente, Klein et al referiram (num cartaz apresentado no Third Annual Chemical Congress of North America, Toronto, June 1988) a preparação das cetonas C-1 fur-2-ilo, pirid-2-ilo e N-metilimidazol-2-ilo. Estas são caracterizadas por terem o grupo heteroarilo ligado ao grupo cetona carbonilo por um

átomo de carbono de anel que se encontra adjacente ao heteroátomo. Os dados limitados proporcionados nestes dados de derivados revelaram que estes compostos eram menos activos do que as cetonas butílica e fenílica análogas as quais por seu lado foram menos activas do que o pseudomonato de metilo. Não foram referidos quaisquer resultados in vivo, concluindo-se que a actividade in vitro não tinha sido suficiente para justificar a investigação in vivo.

Actualmente verificou-se surpreendentemente que com outros tipos de cetona heteroarílica, se pode obter uma actividade antibacteriana aumentada. Foi possível observar melhorias na actividade in vitro e na estabilidade in vivo.

Consequentemente, o presente invento proporciona um composto da fórmula (I):



em que R^1 é hidrogénio e R^2 é $-\text{COR}^3$ ou R^1 é $-\text{COR}^3$ e R^2 é hidrogénio, em que R^3 indica um grupo heteroarilo, e excluindo os compostos em que R^3 compreende um anel fur-2-ilo, pirid-2-ilo ou imidazol-2-ilo.

Apropriadamente o grupo heteroarilo inclui aneis simples e fundidos, compreendendo apropriadamente acada anel até quatro, de preferência 1 ou 2, heteroátomos e seleccionados de entre oxigénio, azoto e enxofre, aneis esses que podem ser não substituidos ou substituidos por, por exemplo, até três grupos. Cada anel pode ter 4 a 7, de preferência 5 ou 6, átomos no anel. Um anel heteroarilo condensado pode incluir aneis carbocíclicos e necessita de incluir apenas um anel heteroarilo. Aneis condensados apropriados incluem sistemas bicíclicos.

Exemplos de aneis apropriados para utilização em R^3 incluem, por exemplo, fur-3-ilo, tienilo, pirrolilo, benzofurani-
lo, benzotienilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzimidazolilo, oxadiazolilo, tiadia-
zolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirimidini-
lo, piridazinilo e triazinilo.

Exemplos preferidos de aneis para utilização em R^3 incluem tien-2-ilo, tien-3-ilo, fur-3-ilo, pirrol-3-ilo, tiazol-
-5-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-
-ilo, pirimidin-5-ilo, e quinolin-3-ilo.

De preferência quando R^3 compreende um anel heteroarilo com 5 ou 6 membros tendo um heteroátomo de azoto ou oxigénio, R^3 é ligado ao grupo cetona carbonilo de $-COR^3$ por um átomo de carbono do anel que não se encontra adjacente ao referido hetero-
átomo do anel. Vantajosamente o referido átomo de carbono do anel encontra-se localizado na posição β em relação ao heteroátomo do anel. Surpreendentemente contudo quando R^3 compreende um grupo tienilo, observa-se boa actividade biológica com tanto tien-2-ilo como com tien-3-ilo isto é quando tienilo se encontra ligado ao

grupo carbonilo por meio de um carbono do anel quer α ou β em relação ao heteroátomo do anel.

De preferência num anel em R^3 , um hidrogênio ácido derivado da presença no anel de uma porção NH, por exemplo, quando R^3 é pirazolilo, pode ser substituído por um substituinte.

De preferência quando o grupo heteroarilo de R^3 é substituído, o substituinte (diferente de fluoro) é localizado num carbono do anel que não é α em relação ao heteroátomo do anel.

Quando aqui usada, a expressão 'arilo' inclui, a não ser que definido diferentemente, fenilo ou naftilo substituído facultativamente com até cinco, de preferência até três substituintes.

Quando aqui usada, a expressão 'heterociclilo' inclui aneis simples ou condensados aromáticos ou não aromáticos compreendendo até quatro heteroátomos no anel seleccionados de entre oxigênio, azoto e enxofre e substituídos facultativamente com até três substituintes. Appropriadamente o anel heterocíclico compreende de 4 a 7, de preferência 5 a 6, átomos do anel. Um sistema de anel heterocíclico condensado pode incluir aneis carbocíclicos e necessita apenas de incluir um anel heterocíclico.

Quando aqui usada, a expressão 'halogênio' refere-se a floro, cloro, bromo ou iodo.

Substituintes para grupos aqui anteriormente definidos como sendo substituídos facultativamente, por exemplo alquilo,

cicloalquilo, alquênilo, cicloalquênilo, alquinilo, arilo, heteroarilo ou heterociclilo, incluem:

- (a) halogênio, ciano, azido, nitro, ftalimido, formilo, carboxi, sais carboxilato, sulfo, sais sulfonato, ou oxo;
- (b) amino, imino, hidrazino, ureido, guanidino, carbamilo, ou sulfonamido, podendo em cada um desses grupos um azoto ser ainda substituído facultativamente por um ou dois grupos (que podem ser iguais ou diferentes) seleccionados de entre os grupos indicados em subparágrafos (d), (e) e (f);
- (c) hidroxí, oxiimino, hidroxiiimino, benzohidroxiiimilo, ou mercapto, podem em cada um desses grupos hidrogênio ser substituído por um dos grupos indicados nos subparágrafos (d), (e) e (f);
- (d) um grupo R^P em que R^P indica arilo ou heterociclilo;
- (e) um grupo R^Q em que R^Q indica (C_{1-6}) alquilo, (C_{3-7}) cicloalquilo, (C_{2-6}) alquênilo, (C_{3-8}) cicloalquênilo, ou (C_{2-6}) alquinilo, podendo cada um deles ser substituído facultativamente por até três grupos (que podem ser iguais ou diferentes) escolhidos de entre os grupos indicados nos subparágrafos (a), (b), (c), (d) e (f); e
- (f) grupos $R^P\text{CO}-$, $R^P\text{OCO}-$, $R^Q\text{CO}-$, $R^Q\text{OCO}-$, $R^P\text{SO}-$, $R^P\text{SO}_2-$, $R^Q\text{SO}-$, e $R^Q\text{SO}_2-$ em que R^P e R^Q são tal como foram definidos nos subparágrafos (d) e (e) respectivamente.

Substituintes apropriados para um grupo alquilo, cicloalquilo, alquênilo ou alquinilo incluem por exemplo halogênio, ciano, azido, nitro, carboxi, (C_{1-6}) alcoxicarbonilo,

carbamoilo, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilcarbamoilo, sulfo, sulfamoilo, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilsulfamoilo, amino, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilamino, acilamino, ureido, (C₁₋₆)alquilcarbonilamino, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilamino, arilo, heterociclilo, hidroxí, (C₁₋₆)alcoxi, aciloxi, oxo, acilo, 2-tenoilo, (C₁₋₆)alquiltio, (C₁₋₆)alquilsulfonilo, (C₁₋₆)alquilsulfonilo, hidroxiimino, (C₁₋₆)alcoxiimino, hidrazino, hidrazono, benzohidroxiimoilo, guanidino, amidino, ou iminoalquilamino.

Substituintes apropriados para um grupo arilo incluem, por exemplo, halogénio, ciano, (C₁₋₆)alquilo, fenilo, (C₁₋₆)alcoxi, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxí, amino, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilamino, acilamino, nitro, carboxi, (C₁₋₆)alcoxicarbonilo, (C₁₋₆)alcoxicarbonil(C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)alquilcarboniloxi, (C₁₋₆)alquiltio, (C₁₋₆)alquilsulfinilo, (C₁₋₆)alquilsulfonilo, sulfamoilo, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilsulfamoilo, carbamoilo, e mono- ou di-(C₁₋₆)alquilcarbamoilo.

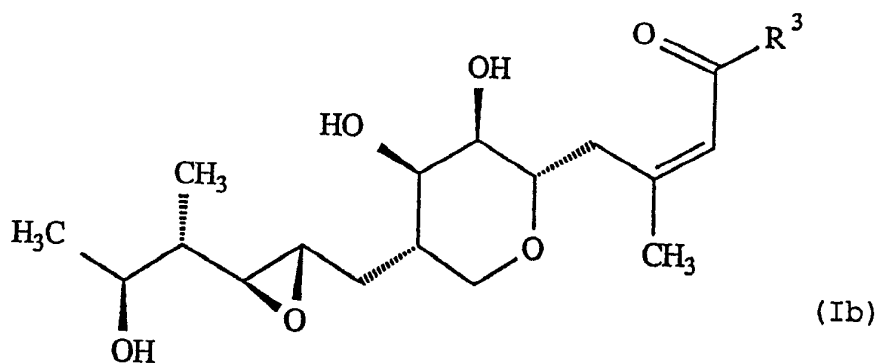
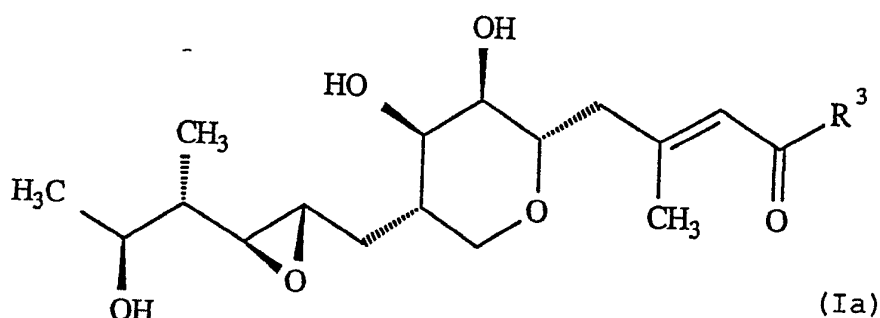
Substituintes apropriados para um grupo heteroarilo incluem, por exemplo, halogénio, (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)cicloalquilo, (C₁₋₆)alcoxi, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxí, amino, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilamino, carboxi, (C₁₋₆)alcoxicarbonilo, (C₁₋₆)alcoxicarbonil(C₁₋₆)alquilo, arilo, oxo, heterociclilo não aromático, (C₁₋₆)alquiltio, (C₁₋₆)alquilsulfinilo, ou (C₁₋₆)alquilsulfonilo.

Substituintes apropriados para um grupo heterociclilo incluem, por exemplo, halogénio, (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)alcoxi, halo(C₁₋₆)alquilo, hidroxí, amino, mono- ou di-(C₁₋₆)alquilamino, carboxi, (C₁₋₆)alcoxicarbonilo, (C₁₋₆)alcoxicarbonil(C₁₋₆)alquilo, arilo ou oxo.

Um composto da fórmula (I) deste invento incorpora uma dupla ligação carbono-carbono tri-substituída e pode assim existir sob a forma de um diastereoisómero E (natural) ou Z

(iso). Deve ser também tomado em consideração que ambos os diastereoisômeros do composto da fórmula (I) são incluídos no âmbito deste invento, assim como misturas de dois diastereoisômeros. Em geral verifica-se que uma maior actividade se encontra associada ao isômero E de um determinado composto da fórmula (I) sendo assim preferível utilizar este isômero.

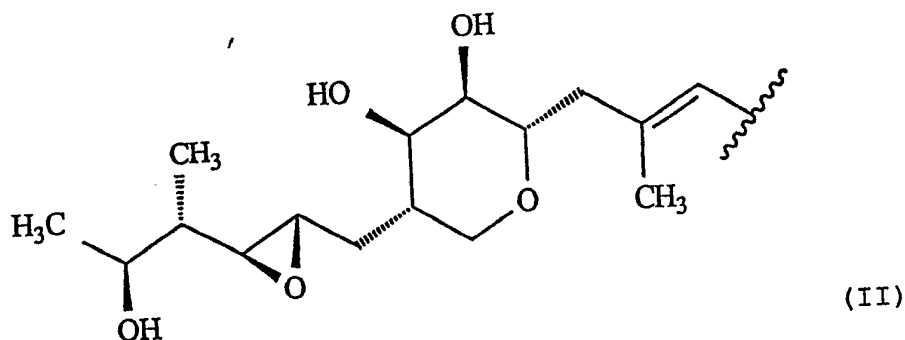
Consequentemente, num outro aspecto, o presente invento proporciona compostos das fórmulas (Ia) (o isômero E) e (Ib) (o isômero Z):



em que R³ é tal como foi aqui anteriormente definido.

Os compostos da fórmula (IA) podem ser convenientemente denominados '(1-normon-2-il)cetonas'. Normonilo é o nome vulgar

para o radical 3-[(2S,3R,4R,5S)-5-[(2S,3S,4S,5S)-2,3-epoxi-5-hidroxi-4-metilhexil]-3,4-dihidroxitetrahidropiran-2-il]-2-metilprop-1(E)-enilo, tal como é indicado na fórmula (II):



Por analogia, compostos da fórmula (Ib) podem ser convenientemente denominados '(1-norisomon-2-il)cetonas'.

Será tomado em consideração que nos compostos da fórmula (I), substituintes do grupo heteroarilo R³ podem conter um ou mais centros quirais. O presente invento abrange todas essas possibilidades isoméricas resultantes.

Como os compostos da fórmula (I) do presente invento têm como finalidade a sua utilização em composições farmacêuticas, será tomado em consideração que são proporcionados sob uma forma substancialmente pura, por exemplo com uma pureza de pelo menos 50%, mais apropriadamente com uma pureza de 75% e de preferência com uma pureza de pelo menos 95% (% é considerada numa base p/p). Preparações impuras dos compostos da fórmula (I) podem ser usadas para preparar as formas mais puras usadas nas composições farmacêuticas. Embora a pureza dos compostos intermediários do presente invento tenha uma importância menos crítica,

será rapidamente compreendido que a forma substancialmente pura é preferida para os compostos da fórmula (I). De preferência, sempre que possível, os compostos do presente invento são obtidos sob uma forma cristalina.

Quando alguns compostos deste invento são deixados cristalizar, ou são recristalizados a partir de solventes orgânicos, o solvente de cristalização pode estar presente no produto cristalino. Este invento inclui no seu âmbito esses solvatos. De um modo semelhante, alguns dos compostos deste invento podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes contendo água. Nesses casos pode ser formada água de hidratação. Este invento inclui no seu âmbito hidratos estequiométricos assim como compostos contendo quantidades variáveis de água que podem ser produzidas por processos tais como liofilização.

Exemplos de compostos pertencendo a este invento incluem os que se seguem:

(Fur-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(1-Metilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(4-Bromo-1-metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(2-Metoxipirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

Pirid-3-il-1-(normon-2-il) cetona;

(1-Metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

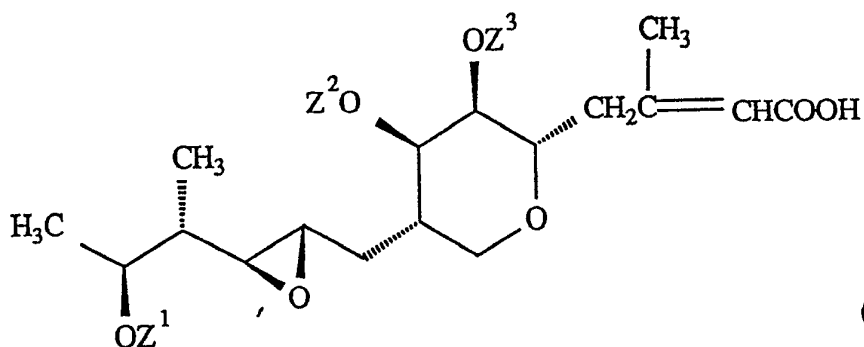
(2-Metoxipirimidin-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Metiltiopirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Metilsulfinilpirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Piperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(1-Propilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Acetilfur-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Morfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(1-Metilpiperazin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)
cetona;
[2-(5,7-Dimetoxiquinolin-3-il)]-1-(normon-2-il) cetona;
(1-Ciclohexilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Piperidin-1-il)piridin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
(Tien-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(Tien-2-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[5-Metoksi-(tien-2-il)]-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Metilmercapto)tiazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Piperidin-1-il)thiazol-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
 (Isotiazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
 [2-(Hidroxi metil) tien-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
 (2-Formil tien-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
 (Pirrol-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;
 [5-Bromo-(tien-2-il)]-1-(normon-2-il) cetona;
 [2-(Metil sulfinil)thiazol-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
 [5-(Dimetil amino imino metil) tien-2-il]-1-(normon-2-il) cetona;
 [2-Bromo(pirid-5-il)]-1-(normon-2-il) cetona;
 (Pirid-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
 [2-(Piperidinil)pirimidin-5-il]-1-(norisomon-2-il) cetona;
 (2-Dimetil aminopirid-5-il)-1-(norisomon-2-il) cetona; e
 (Fur-3-il)-1-(norisomon-2-il) cetona.

Compostos do presente invento podem ser preparados por métodos conhecidos para a preparação de cetonas insaturadas em α, β . Alguns destes processos serão mais apropriados que outros.

Apropriadamente, compostos da fórmula (I) podem ser preparados por um processo que compreende o tratamento do ácido da fórmula (III):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo protector de hidroxilo, ou um seu derivado activado, com um reagente organometálico; e em seguida, e se necessário, remoção de quaisquer grupos protectores de hidroxilo.

Reagentes organometálicos apropriados incluem:

- (i) um reagente de Grignard da fórmula R^3MgX em que R^3 é tal como é definido no que se refere à Fórmula (I) e X representa cloro, bromo ou iodo, reacção essa que pode ser facultativamente realizada na presença de iodeto de cobre (I) como catalisador;
- (ii) um reagente organolítio da fórmula R^3Li em que R^3 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I);
- (iii) um reagente organomanganoso da fórmula R^3MnCl em que R^3 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I); e

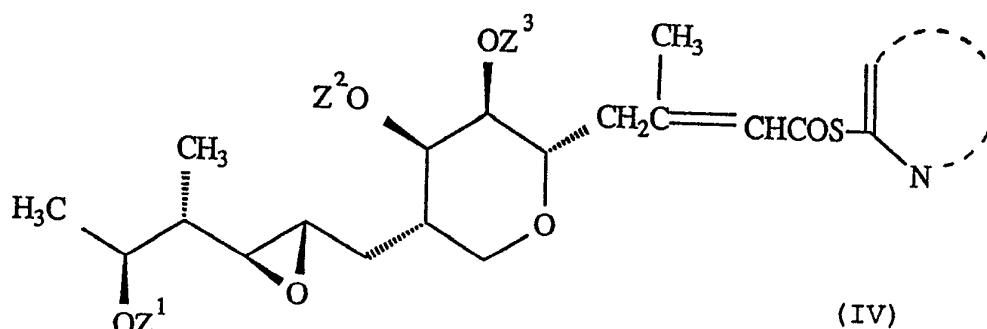
- (iv) um reagente organocerio $R^3Li-CeX_3$, em que R^3 é tal como foi definido no que se refere à fórmula (I) e X representa cloro, bromo ou iodo.

A reacção com o reagente organometálico pode ser convenientemente realizada num solvente etéreo ou hidrocarboneto, cuja escolha depende dos requerimentos específicos do reagente organometálico. De preferência, o reagente de Grignard é gerado e usado em éter dietílico ou tetrahidrofurano.

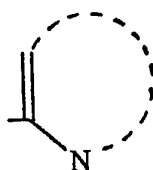
A reacção é geralmente realizada sob uma atmosfera inerte tal como argão ou azoto e à temperatura ambiente ou a uma temperatura inferior. O período durante o qual a reacção é deixada prolongar-se depende dos materiais de partida particulares utilizados. O desenrolar da reacção pode ser seguido por métodos convencionais tais como cromatografia de placa delgada e a reacção pode ser terminada quando está presente uma quantidade óptima do produto na mistura da reacção.

Compostos da fórmula (III) serão reconhecidos pelos especialistas como ácido mónico (isómero E) ou ácido isomónico (isómero Z), ou seus derivados protegidos com hidroxilo, tal como é descrito na Patente da Grã Bretanha 1 587 058 (Beecham Group).

Derivados activados apropriados do ácido da fórmula (III) incluem tio-ésteres da fórmula (IV):

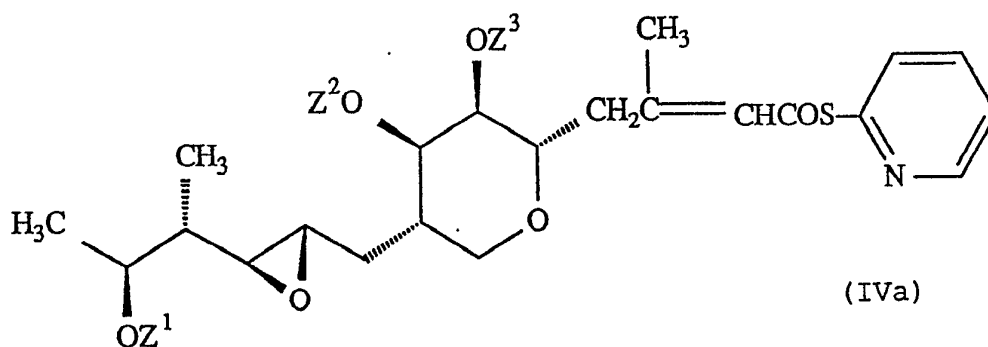


em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos e a porção



representa um anel heterocíclico com 5 ou 6 membros que pode conter para além do átomo de azoto, um ou dois outros heteroátomos seleccionados de entre oxigénio, azoto e enxofre e que podem ser substituídos ou condensados até se formar um anel benzene que ele próprio pode ser substituído.

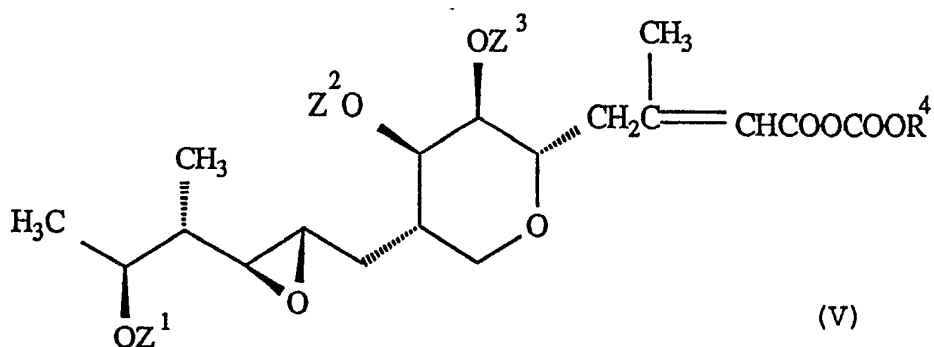
Tio-ésteres preferidos são da fórmula (IVa):



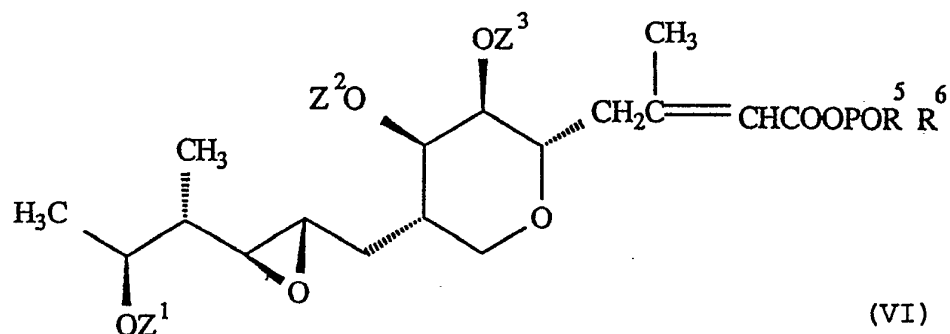
em que Z¹, Z² e Z³ são tal como foram aqui anteriormente definidos.

Um composto da fórmula (IVa) pode ser preparado por tratamento de um composto da fórmula (III) com dissulfureto de 2,2'-dipiridilo na presença de trifenilfosfina, por analogia com o método descrito por E.J. Corey and D.A. Clark em Tetrahedron Letters, 1979, 31, 2875.

Outros derivados activados apropriados do ácido da fórmula (III) incluem anidridos misturados da fórmula (V):



em que Z^1 , Z^2 , e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, e R^4 é (C_{1-6}) alquilo;
e da fórmula (VI):

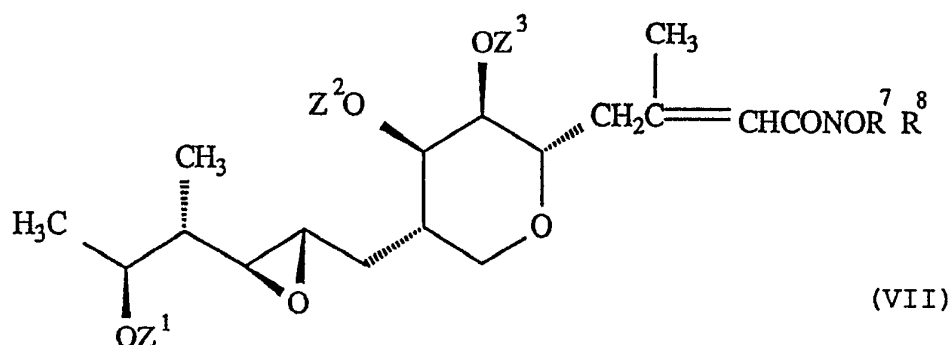


em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, e R^5 e R^6 são iguais ou diferentes e cada um deles indica um grupo arilo, por exemplo fenilo, ou um grupo (C_{1-6}) alcoxi, por exemplo etoxi.

Um composto da fórmula (V) pode ser obtido por tratamento de um composto da fórmula (III) com por exemplo um derivado apropriado da fórmula R^3OCOC1 usando o método descrito por Crimmin M.J. et al., J.C.S. Perkin I, 1989, 2047.

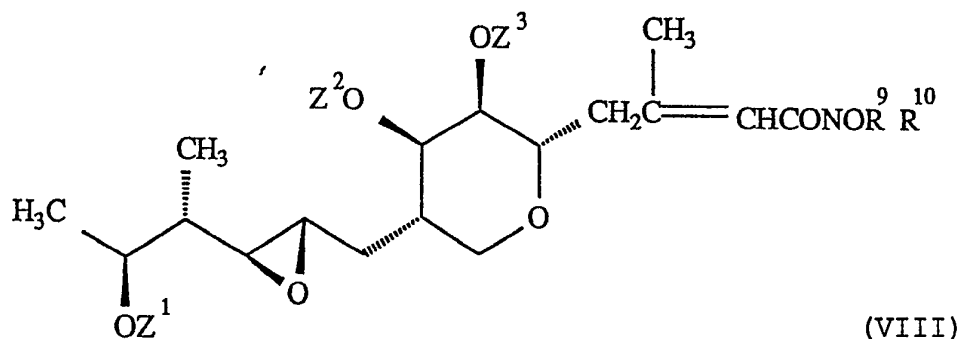
Um composto da fórmula (VI) pode ser obtidos por tratamento de um composto da fórmula (III) com $CLPOR^5R^6$ usando o método descrito por Baxter A.J.G. et al., Tetrahedron Letters, 1980, 21, 5071.

Outros derivados activados apropriados do ácido da fórmula (III) incluem amidas da fórmula (VII):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, R^7 e R^8 são iguais ou diferentes, e cada um é (C_{1-6}) alquilo, ou os substituintes R^7 e R^8 formam uma cadeia (C_{2-7}) alquileno;

e da fórmula (VIII):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos e R^9 e R^{10} , em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de imidazolilo ou de triazolilo.

Um composto preferido da fórmula (VII) é a N-metoxi-N-metilamida (isto é R^7 e R^8 é cada um deles metilo) tal como é descrito em PCT/GB 90/01932 (Beecham Group). A reacção de uma N-metoxi-N-metilamida com um organolítio ou um reagente de Grignard para formar uma cetona é descrita por Nahm and Weinreb em Tetrahedron Letters, 1981, 3815.

Uma amida preferida da fórmula (VIII) é o derivado imidazol-1-ilo. A reacção de um ácido não saturado em α,β ou do seu derivado imidazolilo com um reagente de Grignard é descrita em Chem. Ber., 1965, 95 1284.

Amidas das fórmulas (VII) e (VIII) podem ser obtidas apropriadamente a partir de ácido mónico ou de ácido isomónico por seu tratamento com cloroformato de iso-butilo em tetrahydrofurano, na presença de trietilamina, a uma temperatura variando entre -5 e 20°C , durante cerca de 30 minutos, a fim de formar um

anidrido mixto intermediário (anidrido isobutil carbónico de ácido mónico/isomónico). Este intermediário pode então ser reagido com uma amina $\text{HN}(\text{OR}^7)\text{R}^8$ em diclorometano a cerca de 20°C durante cerca de 2 horas ou uma amina $\text{HNR}^9\text{R}^{10}-\text{HCl}$ na presença de trietilamina e p-dimetilaminopiridina, em THF, a cerca de 20°C , a fim de formar o composto da fórmula (VII) em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são cada um deles hidrogénio (com R^3 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} tal como foram aqui anteriormente definidos). Os seus grupos hidroxilo podem ser protegidos por tratamento com um agente protector de hidroxilo apropriado tal como clorotrimetilsilano, num solvente tal como THF na presença de trietilamina e 4-dimetilamino piridina sob a forma de um catalisador.

Apropriadamente um tio-éster da fórmula (IV) é tratado com um reagente organomanganoso da fórmula R^3MnCl , tal como foi aqui anteriormente definido.

Apropriadamente uma amida da fórmula (VII) ou (VIII) é tratada com um reagente organolítico da fórmula R^3Li tal como foi aqui anteriormente definido.

De preferência, um composto da fórmula (I) é preparado por um processo que compreende o tratamento de um composto da fórmula (VII) tal como foi aqui anteriormente definido, com um reagente de organolítico da fórmula R^3Li tal como foi aqui anteriormente definido.

Reagentes organometálicos apropriados podem ser preparados de acordo com processos convencionais.

Reagentes organomanganosos apropriados da fórmula R^3MnCl podem ser convenientemente preparados por adição de um reagente organolítico R^3Li a um solução de cloreto manganoso e

cloreto de lítio em THF seco, ou uma suspensão de cloreto manganoso anidro em THF seco. É utilizado de preferência um excesso de R^3MnCl . Alternativamente, pode-se usar um reagente de Grignard em vez do reagente organolítico, a fim de dar origem ao reagente organomanganoso R^3MnCl .

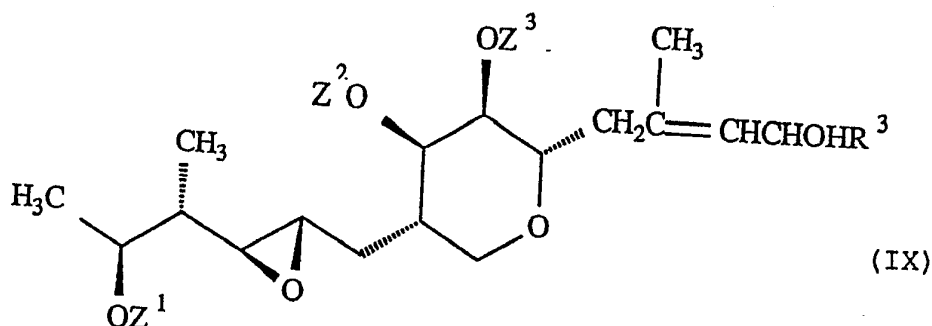
Outros reagentes organomanganosos que podem ser usados em vez de R^3MnCl incluem:

- (i) $(R^3)_3MnLi$ ou $(R^3)_3MnMgX$ em que X é tal como foi aqui anteriormente definido, tal como é descrito em Synthetic Communications, 1979, 2, 639;
- (ii) R^3MnI em éter; tal como é descrito em Synthetic Communications, 1979, 1, 639; e
- (iii) R^3MnBr em éter, tal como é descrito em Tetrahedron Letters, 1976, 3155.

Tal como no caso de R^3MnCl , os reagentes organomanganosos anteriormente referidos podem ser preparados in situ quando requerido.

Reagentes de organocério podem ser produzidos in situ por tratamento de um composto de organolítico da fórmula R^3Li , em que R^3 é tal como foi aqui anteriormente definido, com haleto de cério (III), por analogia com o processo descrito por Imamoto et al; J. Chem. Soc., Chem. Commun, 1982, 1042.

Outros processos para a preparação de compostos da fórmula (I) são descritos em EP-A-0 029 665 (Beecham Group) e incluem o tratamento de um álcool alílico da fórmula (IX):



em que R^3 , Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, com um agente de oxidação que converte alcoois alílicos em cetonas insaturadas em α,β , e em seguida, e se necessário, remoção de quaisquer grupos protectores de hidroxilo.

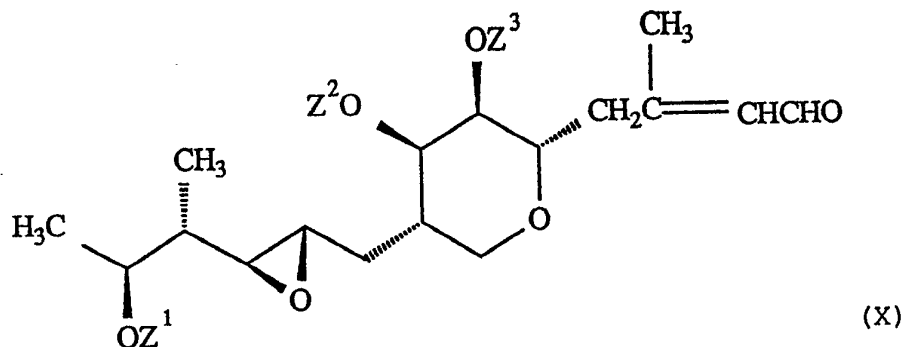
Esses agentes de oxidação apropriados incluem dióxido de manganésio activado, dicromato de piridínio e clorocromato de piridínio.

Convenientemente, a reacção de oxidação é realizada num solvente orgânico não polar tal como, por exemplo, benzeno ou tolueno.

Compostos da fórmula (IX) são intermediários novos e úteis no processo anteriormente mencionado.

Consequentemente, o invento proporciona ainda compostos da fórmula (IX) tal como foi aqui anteriormente definido.

Um álcool alílico da fórmula (IX) pode ser preparado por tratamento do aldeído correspondente da fórmula (X):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos,

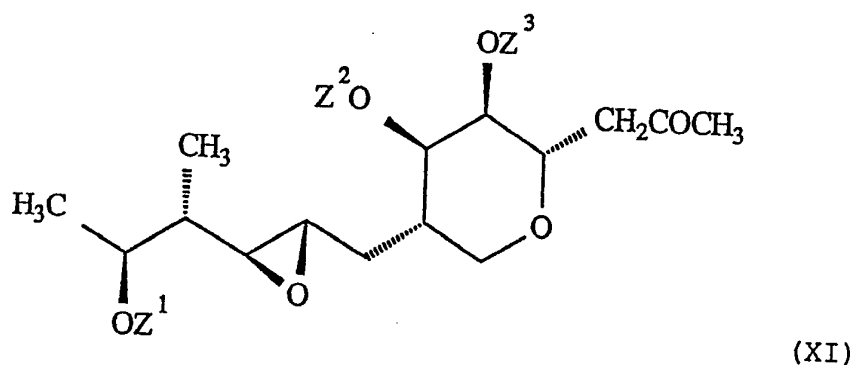
com um reagente organometálico tal como foi aqui anteriormente definido, e em seguida, e se necessário, remoção de qualquer grupos protectores de hidroxilo.

Um aldeído da fórmula (X) pode ser tratado com um reagente de Grignard da fórmula R^3MgX ou, com maior preferência, com um reagente de organocério $R^3Li-CeX_3$, tal como foi aqui anteriormente definido.

Um aldeído da fórmula (X) pode ser preparado por tratamento de uma amida da fórmula (VII), tal como foi aqui anteriormente definido, com um agente redutor apropriado tal como hidreto de diisobutil-alumínio, e em seguida, e se necessário, remoção de qualquer grupo protector de hidroxilo. Verifica-se que, na prática, esse tratamento do isómero-E de uma amida da fórmula (VII) em que R^7 e R^8 são cada um deles metilo leva a uma mistura dos isómeros E e Z do aldeído da fórmula (X). Estes isómeros podem ser rapidamente separados por cromatografia

convencional, proporcionando desse modo uma fonte conveniente de material de partida para a preparação subsequente de compostos de isômero Z da fórmula (I). Outros métodos apropriados de preparação de um aldeído da fórmula (X) são descritos em EP-A-0 029 665 (Beecham Group).

Um composto da fórmula (I) pode também ser preparado por tratamento de uma cetona da fórmula (XI):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, com um alquino terminal da fórmula (XII):



em que R^3 é tal como foi aqui anteriormente definido,

a fim de formar um intermediário que é tratado com tris(trifenil-sililoxi)vanadato e trifenilsilanol, tal como é descrito por H. Pauling em Helvetica, 1976, 59, 1233 e G.L. Olson, Helvetica, 1976, 59 567;

e em seguida, e se necessário, remoção de quaisquer grupos protectores de hidroxilo.

Uma tal reacção pode ter falta de estereoselectividade e consequentemente, pode levar à formação de ambos os isómeros E e Z do composto da fórmula (I), os quais podem então ser rapidamente separados por processos de separação convencionais tais como cromatografia.

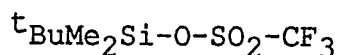
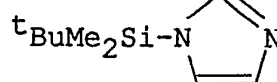
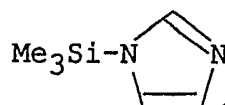
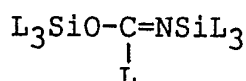
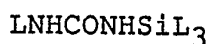
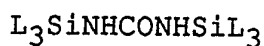
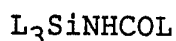
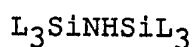
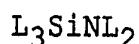
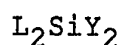
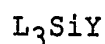
A preparação de um composto da fórmula (XI) é descrito em GB 1 587 060 (Beecham Group).

Os especialistas nesta técnica concluirão rapidamente que a obtenção final tanto do isómero E como do isómero Z de um composto da fórmula (I), como requerido, pode ser realizada convenientemente por selecção, como material de partida, de um precursor contendo uma dupla ligação que possua já a desejada estereoquímica E ou Z. Alternativamente podem ser usados processos nos quais a dupla ligação de estereoquímica e, talvez também a própria dupla ligação, são geradas no desenrolar da reacção. Além disso, um composto da fórmula (Ib) pode ser convertido no correspondente composto da fórmula (Ia) ou vice-versa por processos de isomerização apropriados, tais como os descritos por Sonnet em Tetrahedron, 1980, 36, 557 e inclui métodos foto-químicos e de adição-eliminação.

Quando aqui utilizada a expressão 'grupo protector de hidroxilo' refere-se a qualquer grupo conhecido na técnica que possa ser removido sem interrupção da porção restante da molécula. Grupos protectores de hidroxilo apropriados incluem os que são descritos em 'Protective Groups in Organic Synthesis', T.W. Greene, Wiley-Interscience, New York 1981.

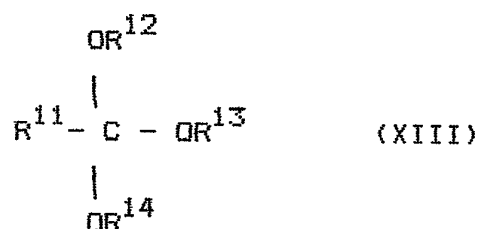
Os grupos hidroxilo dos compostos das fórmulas (III) a (XI) podem ser protegidos em qualquer estadio dos processos anteriormente referidos, usando métodos convencionais. O grupo protector de hidroxilo pode ser removido por métodos conhecidos na técnica, incluindo métodos enzimáticos.

Grupos protectores de hidroxilo particularmente apropriados são grupos sililo visto serem rapidamente removidos em condições suaves. Esses grupos são introduzidos usando agentes de sililação convencionais, incluindo halosilanos e silazanos, com as fórmulas que se seguem:

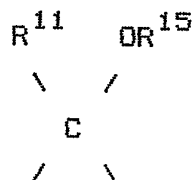


em que Me indica metilo e ^tBu indica t-butilo, Y é halogénio e cada grupo L é independentemente seleccionado de entre hidrogénio, (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)alcoxi, arilo ou aril(C₁₋₄)alquilo. Um agente de sililação preferido é cloreto de trimetilsililo. Grupos de protecção particularmente apropriados são grupos trimetilsililo, t-butildimetilsililo e t-butildifenilsililo. Grupos protectores preferidos são grupos trimetilsililo devido à sua fácil remoção.

A função glicol dos compostos das fórmulas (III) a (XI) pode ser protegida por formação de um derivado cíclico usando um composto da fórmula (XIII):



em que R^{11} é hidrogénio ou (C_{1-6}) alquilo e cada um de entre R^{12} , R^{13} e R^{14} é (C_{1-6}) alquilo. No derivado cíclico Z^1 e Z^2 em conjunto são uma porção:



em que R^{15} é (C_{1-6}) alquilo.

Apropriadamente R^{11} é hidrogénio, metilo, etilo, n- ou iso-propilo; mais apropriadamente é hidrogénio. Os grupos R^{12} , R^{13} e R^{14} são apropriadamente metilo, etilo, n- ou iso-propilo, ou n-, iso-, sec- ou t-butilo; o mais apropriadamente metilo.

De um modo semelhante os grupos hidroxilo de um composto da fórmula (I) podem ser protegidos antes da conversão num

outro composto da fórmula (I) tal como foi descrito anteriormente.

Em cada caso os grupos protectores de hidroxilo descritos anteriormente podem ser removidos por hidrólise ácida suave seguida por hidrólise alcalina, por exemplo, tal como é descrito por J.P. Clayton, K. Luk and N.H. Rogers, em 'Chemistry of Pseudomonic Acid, Part II', J.C.S. Petkin Trans. I, 1979, 308.

Este invento também proporciona uma composição farmacêutica ou veterinária que compreende um composto da fórmula (I) (aqui a seguir referida como a 'droga') juntamente com um veículo ou excipiente farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável.

As composições podem ser formuladas para administração por qualquer via, e dependem da doença a ser tratada. As composições podem apresentar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, pós, grânulos, pastilhas, preparações líquidas ou em gel, tais como suspensões orais, tópicas ou parentéricas estéreis.

Os comprimidos e cápsulas para administração oral podem apresentar-se sob a forma de unidade de dosagem, e podem conter excipientes convencionais tais como agentes de ligação, por exemplo xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto, ou polivinilpirrolidona; agentes de enchimento, por exemplo lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; agentes de lubrificação para a formação de comprimidos, por exemplo estearato de magnésio, talco, polietileno glicol ou sílica; agentes de desintegração, por exemplo amido de batata, ou agentes de humidificação aceitáveis tais como sulfato laurilo de sódio. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos bem conhecidos na técnica farmacêutica comum.

As preparações líquidas orais podem apresentar-se sob a forma de, por exemplo, suspensões aquosas ou oleosas, soluções, emulsões, xaropes ou elixires, ou podem apresentar-se sob a forma de um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo apropriado antes da utilização. Essas preparações líquidas podem conter aditivos convencionais tais como agentes de suspensão, por exemplo sorbitol, xarope, celulose metilica, xarope de glucose, gelatina, gorduras comestíveis hidrogenadas; agentes de emulsificação, por exemplo lecitina, monooleato de sorbitan, ou acácia; veículos não aquosos (que podem incluir óleos comestíveis), por exemplo óleo de amendoa, óleo fraccionado de coco, ésteres oleosos tais como glicerina, propileno glicol, ou álcool etílico; preservativos, por exemplo p-hidroxibenzoato de metilo ou propilo ou ácido sórbico, e se desejado agentes convencionais de aromatisação ou de coloração.

Para aplicação tópica à pele a droga pode ser apresentada sob a forma de um creme, loção ou unguento. As formulações em creme ou unguento que podem ser usadas para a droga são formulações convencionais bem conhecidas nesta técnica, por exemplo, tal como é descrito em livros de texto de indústria farmacêutica e cosmética, tais como 'Harry's Cosmetology' 7th Ed., ed Wilkinson J.B. and Moore R.J., George Goodwin, London, 1982, e a British Pharmacopeia.

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

Para administração parentérica, formas de unidade de dosagem líquidas são preparadas utilizando a droga e um veículo estéril. A droga, dependendo do veículo e da concentração utilizados, pode ser suspensa no veículo. Vantajosamente, adjuvantes tais como anestésico local, preservativo e agentes de

tamponamento podem ser dissolvidos no veículo. Para melhorar a estabilidade a composição pode ser congelada após introdução no recipiente sendo a água removida sob vácuo. O pó liofilizado seco é então selado no recipiente. A droga pode ser esterilizada por exposição a óxido de etileno antes da suspensão em veículo estéril. Vantajosamente, um surfactante ou agente de humidificação é incluído na composição a fim de facilitar uma distribuição uniforme da droga.

Para aplicação tópica ao ouvido, a droga pode ser levada a suspensão num veículo líquido apropriado, tal como água, glicerol, etanol diluído, propileno glicol, polietileno glicol ou óleos constantes.

Para aplicação tópica ao olho, a droga é formulada como uma suspensão num veículo apropriado, estéril, aquoso ou não aquoso. Podem também ser incluídos aditivos, por exemplo tampões tais como metabissulfito de sódio ou edetato de dissódio; preservativos incluindo agentes bactericidas e fungicidas, tais como acetato ou nitrato fenilmercúrico, cloreto de benzalconio ou clorhexidina, e agentes de espessamento tais como hipromelose.

A dosagem utilizada para composições administradas topicamente dependerá, evidentemente, do tamanho da superfície a ser tratada. Para os olhos e ouvidos cada dose variará tipicamente entre 10 e 100 mg de droga.

Composições veterinárias para tratamento intramamário de perturbações mamárias em animais, especialmente mastite bovina, irão conter uma suspensão da droga num veículo oleoso.

As composições podem conter de 0,1% a 99% em peso, de preferência de 10-60% em peso, da droga, dependendo do método de

administração. Quando as composições se apresentam sob a forma de unidade de dosagem, cada unidade de dosagem irá conter de preferência de 50-500 mg, da droga. A dosagem utilizada para o tratamento de um ser humano adulto (com um peso típico de cerca de 70 kg) irá variar de preferência entre 100 mg e 3 g, por dia, por exemplo entre 250 mg e 2 g da droga por dia, dependendo da via e da frequência da administração.

Alternativamente, a droga pode ser administrada a animais não humanos como parte da ração dietética total. Neste caso a quantidade da droga utilizada pode ser inferior a 1% em peso da ração e de preferência a não mais de 0,5% em peso. A ração para animais pode consistir em alimentos normais aos quais se pode adicionar a droga ou a droga pode ser incluída numa pré-mistura para mistura com os alimentos. Um método apropriado de administração da droga a um animal não humano consiste em adicionar a droga à água para beber do animal não humano. Neste caso a concentração da droga na água para beber é de cerca de 5-500 µg/ml, sendo por exemplo apropriado 5-200 µg/ml.

Os compostos deste invento são úteis para o tratamento de infecções induzidas por bactérias e micoplasma em animais humanos e não humanos, tal como o tratamento de infecções do aparelho respiratório, otite, meningite, infecções da pele e dos tecidos moles em animais humanos, mastite no gado, e infecções respiratórias em animais não humanos tais como porcos e gado vacum.

Consequentemente num outro aspecto, o presente invento proporciona um método para o tratamento de animais humanos e não humanos método esse que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I) tal como foi aqui

anteriormente definido, a a um animal humano ou não humano, necessitado dessa terapêutica.

Alternativamente, uma composição farmacêutica tal como foi aqui anteriormente descrita pode ser utilizada no tratamento.

Em aspectos particulares do tratamento são proporcionados métodos para tratar infecções bacterianas de animais humanos e não humanos, especialmente infecções respiratórias em animais humanos ou não humanos.

Os compostos deste invento são activos contra organismos tanto Gram negativos como Gram positivos, incluindo Haemophilus, por exemplo H. influenzae Q1; Branhamella, por exemplo B. catarrhalis 1502; Sreptococci, por exemplo S. pyogenes CN10 e S. pneumonia PU7; e Staphylococci, por exemplo S.aureus Oxford, e contra micoplasma. Além disso, compostos deste invento são activos contra organismos Staphylococci tais como S. aureus e S. epidermis que são resistentes (incluindo resistencia múltipla) a outros agentes antibacterianos, por exemplo antibióticos β -lactâmicos tais como, por exemplo, meticilina; macrolidos; aminoglicosidos e licosamidas.

Os compostos deste invento são também activos contra infecções induzidas por mocoplasma, em particular infecções causadas por Mycoplasma fermentans, que tem sido considerado como um co-factor na patogénese do SIDA.

Consequentemente num outro aspecto, o presente invento proporciona um método para o tratamento de seres humanos infectados com M. fermentans, em particular seres humanos também infectados com HIV, método esse que compreende o tratamento de seres

humanos necessitados dessa terapêutica com uma quantidade anti-micoplasmica eficaz de um composto da fórmula (I).

Num outro aspecto, o presente invento proporciona um composto da fórmula (I) para utilização na produção de um medicamento para terapêutica antibacteriana e/ou antimicoplasmica em animais humanos e não humanos.

Não são esperados efeitos toxicológicos pela administração de um composto da fórmula (I).

Os Exemplos que se seguem ilustram o invento, mas não pretendem limitar de qualquer modo o seu âmbito.

N-Metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monoamida

Clorohidreto de N,Q-dimetil hidroxilamina (1,95 g, 20 mmol) foi dissolvido em diclorometano e hidróxido de sódio aquoso (20 ml:10 ml, 2,5M). A camada aquosa foi re-extraída com diclorometano (10 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução salina saturada (5 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e adicionada a anidrido isobutil carbónico de ácido mónico (10 mmol). Após agitação a 20°C durante 1 hora a mistura da reacção foi diluída com diclorometano e lavada com carbonato aquoso saturado de sódio e hidrogénio e solução salina. As soluções aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etilo, e as soluções orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas para dar origem a amida (3,0 g).

Isto foi misturado com tetrahydrofurano (50 ml) e tratado com trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) e cloro(trimetilsilil)ano

(6,3 ml, 50 mmol). Após 10 minutos adicionou-se uma quantidade catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina.

Após 2 horas à temperatura ambiente a reação foi diluída com éter dietílico, filtrada, e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi misturado com hexano, refiltrado, e lavado com água e solução salina. Após secagem e evaporação o resíduo foi misturado com hexano (20 ml) e deixado cristalizar a 0-20°C, para dar origem ao produto requerido sob a forma de um sólido cristalino incolor (3,0 g, 50%) p.f. 78-79°C.

6,7,13-O-Tris(trimetilsilil)monaldeido

Hidreto de di-isobutilalumínio (1,0M em hexano) (20,00 ml, 20,00 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monoamida (11,00 g, 18,24 mmol) em THF (150 ml) arrefecida até -78°C mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -70°C. Após 3 horas a -70°C, adicionou-se metanol (20 ml) e solução saturada de sulfato de sódio (20 ml). Os sólidos precipitados foram removidos por filtração, sendo o filtrado seco ($MgSO_4$) e evaporado até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deu origem inicialmente ao isômero Z (Vide infra), seguindo-se isômero E, o composto do título (4,90 g, 50%) sob a forma de um óleo incolor; ν_{max} (película líquida) 2960, 2900, 1675, 1250, 1120 cm^{-1} ; δ_H ($CDCl_3$) 0,06-0,17 (27H, m, 9 x $SiCH_3$), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,32-1,41 (1H, m, 12-H), 1,46-1,62 (2H, m, 9-Hz), 1,74-1,83 (1H, m, 8-H), 2,10 (1H, dd, J 15,2 e 10,8Hz, 4-H), 2,20 (3H, s, 15- H_3), 2,56-2,73 (3H, m, 4, 10 e 11-H), 3,38 (1H, dd, J 9,1 e 2,5Hz, 6-H), 3,53 (1H, d, J 11,0Hz, 16-H), 3,76-3,93 (4H, m, 5, 7, 13 e 16-H), 5,96 (1H, d, J

8,0Hz, 2-H), 10,00 (1H, d, $\downarrow$ 8,0Hz, 1-H); m/z (E.I.) 544 (M^+ , 2%) 117 (100%).

6,7,13-O-Tris(trimetilsilil)isomonaldeido

Hidreto de di-isobutilalumínio (1,0M em hexano) 40,00 ml, 40,00 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (12,00 g, 20,00 mmol) em THF (150 ml) arrefecida até -78°C mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -70°C . Após 3 horas a -70°C , adicionou-se metanol (40 ml) e solução saturada de sulfato de sódio (50 ml). Os sólidos precipitados foram removidos por filtração, sendo o filtrado seco (MgSO_4) e evaporado até à secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (8:1) como eluente deu origem ao composto do título (2,03 g, 19%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,06-0,17 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, $\downarrow$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, $\downarrow$ 6,4Hz, 14- H_3), 1,32-1,41 (1H, m, 12-H), 1,46-1,62 (2H, m, 9- H_2), 1,74-1,83 (1H, m, 8-H), 2,01 (3H, s, 15- H_3), 2,53-2,66 (4H, m, 4- H_2 , 10-H, 11-H), 3,39 (1H, d, $\downarrow$ 8,6Hz, 16-H), 3,51 (1H, d, $\downarrow$ 11,3Hz, 6-H), 3,55-3,81 (4H, m, 5-H, 7-H, 13-H, 16-H), 5,93 (1H, d, $\downarrow$ 8,1Hz, 2-H), 9,91 (1H, d, $\downarrow$ 8,2Hz, 1-H); m/z (NH_3 D.C.I.) 430 (MH^+ , 100%).

Exemplo 1

(Fur-3-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (Fur-3-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilinnormon-2-il)cetona

3-Bromofuran (1,37 g, 9,30 mmol) em THF (20 ml) foi adicionado gota a gota a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (6,60 ml, 10,22 mmol) em THF (10 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -60°C. Após 20 minutos a -70°C *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (4,10 g, 6,81 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após 1 hora a -70°C e 1 hora a -60°C adicionou-se ácido acético (0,53 ml) seguindo-se água (100 ml). Extração com acetato de etilo, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida, e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluente deu origem ao composto do título (3,67 g, 88%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H (CDCl₃) 0,09-0,17 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,89 (3H, d, $\downarrow$ 7,0Hz, 17-H₃), 1,19 (3H, d, $\downarrow$ 6,3Hz, 14-H₃), 1,36-1,41 (1H, m, 12-H), 1,55 (2H, br.s, 9-Hz), 1,77-1,86 (1H, m, 8-H), 2,08 (1H, dd, $\downarrow$ 14,6 e 10,5Hz, 4-H), 2,24 (3H, s, 15-H₃), 2,59 (1H, d, $\downarrow$ 14,4Hz, 4-H), 2,66-2,70 (2H, m, 10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\downarrow$ 9,0 e 2,4Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, $\downarrow$ 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,48 (1H, s, 2-H), 6,79 (1H, d, $\downarrow$ 1,3Hz, 5'-H), 7,40 (1H, t, $\downarrow$ 1,6Hz, 5'-H), 7,99 (1H, s, 2'-H); m/z (L.C.M.S. termopulverização) 628 (MNH_4^+ , 40%), 141 (100%); (Encontrados: M^+ , 610.3154. C₃₀H₅₄O₂Si₃ requiere M , 610.3177).

b) (Fur-3-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anterior (0,26 g, 0,43 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (6,6 x 10⁻⁶ mol) em metanol (5 ml) foram

agitados à temperatura ambiente durante 20 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e em seguida água (20 ml). Extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação pro cromatografia luminosa usando 8% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,122 g, 73%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3424, 2969, 2924, 1655, 1609, 1156 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 258 nm (ϵ_m 11.420); δ_H (CDCl_3) 0,93 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,29-1,41 (1H, m, 12-H), 1,71-1,77 (2H, m, 9-Hz), 1,96-2,04 (1H, m, 9-H), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 14,6 e 9,0Hz, 4-H), 2,64-2,73 (2H, m, 4 e 11-H), 2,78-2,83 (1H, m, 10-H), 3,51 (1H, dd, J 8,6 e 1,8Hz, 6-H), 3,59 (1H, dd, J 11,5 e 1,8Hz, 16-H), 3,74-3,96 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,51 (1H, s, 2-H), 6,80 (1H, d, J 1,8Hz, 4'-H), 7,42 (1H, t, J 1,8Hz, 5'-H), 8,01 (1H, s, 2'-H); δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 20,1 (C-15), 20,8 (C-14), 31,6 (C-9), 39,7 (C-8), 42,8 (C-12), 43,3 (C-4), 55,6 (C-10), 6,13 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 75,1 (C-5), 109,0 (C-4'), 123,2 (C-2), 129,6 (C-3'), 144,1 (C2' ou 5'), 147,0 (C2' ou 5'), 156,7 (C-3), 185,7 (C-1); m/z (E.I.) 394 (M^+ , 7%), 95 (100%); Encontrados: M^+ , 394.2002. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7$ requiere M , 394.1992).

Subsequente recristalização a partir de acetato de etilo deu origem a micro-cristais brancos (p.f. 95-96°C); [Encontrados: C, 62,5; H, 7,7. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ requiere C, 62,5; H, 7,7%].

Exemplo 2

(1-Metilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (1-Metilpirazol-4-il)-1-(6,7,13-O-tris-tri-metilsililnormon-2-il)cetona

4-Bromo-1-metilpirazole (0,97 g, 6,0 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado a n-butillitio (1,6M em hexano) 3,44 ml, 5,5 mmol) em THF (25 ml) mantendo-se entretanto a temperatura a de -70 a -65°C. Após dez minutos a -70°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)-monamida (0,60 g, 1 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C. Após 1,5 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,32 ml) seguindo-se água (150 ml). A solução foi extraída com acetato de etilo, seca (MgSO₄), evaporada até à secura sob pressão reduzida e purificada por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluente para dar origem ao composto do título (0,36 g, 58%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H (CDCl₃) 0,09-0,16 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14-H₃), 1,32-1,45 (1H, m, 12-H), 1,50-1,62 (2H, m, 9-H₂), 1,77-1,86 (1H, m, 8-H), 2,10 (1H, dd, J 14,6 e 10,6Hz, 4-H), 2,25 (3H, s, 15-H₃), 2,60 (1H, d, J 14,6Hz, 4-H), 2,63-2,72 (2H, m, 10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, J 8,9 e 2,4Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, J 11,3Hz, 16-H), 3,80-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H₉), 3,93 (3H, s, NCH₃), 6,51 (1H, s, 2-H), 7,87 (1H, s, 3' ou 5'-H), 7,90 (1H, s, 3' ou 5'-H); m/z (E.I.). 62,4 (M^+ , 6%), 117 (100%); (Encontrados: M^+ , 624.3428. Cf 30^H56^N2^O6^{Si}3 requiere M , 624.3446).

b) (1-Metilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona referida anteriormente (0,35 g, 0,56 mmol) e clorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (1,1 mg) em metanol (7 ml)

foram agitados à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. Secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,16 g, 70%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3423, 2969, 2952, 1648, 1543, 1451, 1216, 1111cm^{-1} ; λ_{max} (KBr) 3423, 2969, 2952, 1648, 1543, 1451, $1216, 1111\text{cm}^{-1}$; λ_{max} (EtOH) 269,5 nm (ϵ_m 19,180); δ_H (CDCl_3) 0,94 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,28-1,41 (1H, m, 12-H), 1,70-1,77 (2H, m, 9-Hz), 1,98-2,12 (1H, m, 8-H), 2,26 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 14,5 e 8,8Hz, 4-H), 2,64-2,83 (3H, m, 4, 10 e 11-H), 3,48-3,51 (1H, m, 6-H), 3,58-3,63 (1H, m, 16-H), 3,75-3,96 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 3,93 (3H, s, NCH_3), 6,54 (1H, s, 2-H), 7,87 (1H, s, 3' ou 5'-H), 7,90 (1H, s, 3' ou 5'-H); δ_C (CDCl_3) 12,8 (C-17), 20,1 (C-15), 20,8 (C-14), 31,7 (C-9), 39,3 (NCH_3), 39,8 (C-3), 42,8 (C-12), 43,3 (C-4), 55,6 (C-10), 61,2 (C-11), 65,4 (C-16), 68,9 (C-6), 70,5 (C-7), 71,2 (C-13), 175,1 (C-5), 123,4 (C-2), 126,0 (C-4), 132,8 (C-3' ou 5'), 140,4 (C-3' ou 5'), 156,4 (C-3), 185,2 (C-1); m/z (E.I.) 408 (M^+ , 9%), 109 (100%); (Encontrados: M^+ , 408.2264. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ requiere M , 408.2260).

Exemplo 3

(4-Bromo-1-metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

4-Bromo-1-metiltriazole (0,97 g, 6,0 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota a n -butillítio (1,6M em hexano) (3,44 ml, 5,5 mmol) em THF (25 ml) arrefecido até -70°C , mantendo-se entretanto a temperatura acima de -60°C .

N -metoxi- N -metil-6,7,13- O -tris(trimetilsilil)monamida (0,60 g, 1 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota a

-65°C. Após 2 horas a -70°C e 1 hora a -50°C a solução foi aquecida até 0°C durante 1 hora e mantida a essa temperatura durante 1 hora. Adicionou-se ácido acético (0,32 ml) seguindo-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml). Extracção com acetato de etilo (3 x 50 ml), secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deu origem a (4-bromo-1-metil-triazol-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil-normon-2-il)cetona impura (0,085 g). Posterior eluição com 6% de metanol em diclorometano deu origem à cetona requerida (0,13 g, 25%). A cetona protegida foi tratada com clorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (0,25 mg) em metanol (3 ml) à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. Secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 6% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,013 g, 50%) sob a forma de uma espuma branca, dando origem a um rendimento total de 28%; ν_{max} (KBr) 3423, 2968, 2923, 1656, 1607, 1439, 1287, 1111, 1083 cm⁻¹; λ_{max} (EtOH) 278 nm (ϵ_m 14.128); δ_H (CDCl₃) 0,94 (3H, d, J 7,0 Hz, 17-H₃), 1,22 (3H, d, J 6,3 Hz, 14-H₃), 1,27-1,38 (1H, m, 12-H), 1,65-1,82 (2H, m, 9-H₂), 2,02-2,10 (1H, m, 8-H), 2,30 (3H, s, 15-H₃), 2,42 (1H, dd, J 15,0 e 9,3 Hz, 4-H), 2,70 (1H, dd, J 6,2 e 2,6 Hz, 11-H), 2,75-2,83 (2H, m, 4 e 10-H), 3,48-3,56 (1H, m, 6-H), 3,60 (1H, d, J 10,0 Hz, 16-H), 3,80-3,86 (3H, m, 5,7, e 13-H), 3,91 (1H, dd, J 11,8 e 2,8 Hz, 16-H), 4,27 (3H, s, N-CH₃), 6,94 (1H, s, 2-H); δ_C (CDCl₃) 12,8 (C-17), 20,9 (C-15), 21,1 (C-14), 31,6 (C-9), 39,1 (NCH₃), 39,8 (C-8), 42,8 (C-12), 43,6 (C-4), 55,6 (C-10), 61,3 (C-11), 65,5 (C-16), 68,9 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 74,8 (C-5), 122,6 (C-5'), 123,2 (C-2), 134,0 (C-4), 162,8 (C-3), 180,0 (C-1); m/z (E.I.) 489 (M^+ , 1%), 487

(M^+ , 1%), 43 (100%); (Encontrados: M^+ , 487.1343. $C_{20}H_{30}N_3O_6Br$ requiere M , 487.1318).

Exemplo 4

(2-Metoxipirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (2-Metoxipirid-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil normon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (3,27 ml, 8,22 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-metoxipiridina (0,99 g, 5,72 mmol) em THF (40 ml) arrefecido até $-85^{\circ}C$, mantendo a temperatura abaixo de $-80^{\circ}C$. Após mais 1 hora a $-85^{\circ}C$, adicionou-se tricloreto de cério (1,29 g, 5,24 mmol) e a mistura da reacção foi mantida a $-80^{\circ}C$ durante 1 hora. 6,7,13-O-Tris(trimetilsilil)monoaldeído em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota a $-80^{\circ}C$. Após 1,5 horas a $-85^{\circ}C$, adicionou-se ácido acético (0,30 ml) e em seguida água (40 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. Secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos impuros (1,77 g, 78%) sob a forma de um óleo incolor. Foram adicionados dióxido de manganésio (2,21 g, 25,4 mmol) e benzeno (25 ml) e a mistura da reacção foi aquecida até refluxo em condições de Dean and Stark durante 0,5 hora. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano. Os filtrados foram combinados e evaporados até à secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluente deu origem ao composto do título (1,25 g, 71%) sob a forma de um óleo incolor; δ_H ($CDCl_3$) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x $SiCH_3$), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J

6,3Hz, 14-H₃), 1,33-1,44 (1H, m, 12-H), 1,53-1,64 (2H, m, 9-H₃), 1,75-1,91 (1H, m, 8-H), 2,14 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,1 e 11,0Hz, 4-H), 2,23 (3H, s, 15-H₃), 3,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 2,3Hz, 6-H), 3,57 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4Hz, 16-H), 3,81-4,00 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,00 (3H, s, OCH₃), 6,74 (1H, s, 2-H), 6,78 (1H, d, $\underline{J}$ 8,8Hz, 3'-H), 8,15 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,7 e 1,2Hz, 4'-H), 8,78 (1H, d, $\underline{J}$ 2,2Hz, 6'-H); m/z (F.A.B. 3-NQBA/Na) 674 (MNa^+ , 37%), 652 (M^+ , 5%), 136 (100%).

b) (2-Metoxipirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,30 g, 0,46 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (4,0 mg, $2,1 \times 10^{-5}$ mol) em metanol (4 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (5 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. Secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação como eluente deu origem ao composto do título (0,135 g, 68%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3421, 2969, 2916, 1656, 1601, 1250 cm⁻¹; λ_{max} (EtOH) 287,5 (ϵ_m 19.290); δ_H (CDCl₃) 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17-H₃), 1,22 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14-H₃), 1,29-1,42 (1H, m, 12-H), 1,72-1,75 (2H, m, 9-Hz), 1,96-2,10 (1H, m, 8-H), 2,23 (3H, s, 15-H₃) 2,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,7 e 9,0Hz, 4-H), 2,68-2,85 (3H, m, 4, 10 e 11-H), 3,49-3,53 (1H, m, 6-H), 3,60 (1H, dd, $\underline{J}$ 11,8 e 2,0Hz, 16-H), 3,76-4,00 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,00 (3H, s, OCH₃), 6,75 (1H, s, 2-H), 6,79 (1H, d, $\underline{J}$ 8,6Hz, 3'-H), 8,15 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,6 e 2,4Hz, 4'-H), 8,77 (1H, d, $\underline{J}$ 2,3Hz, 6'-H); δ_C (CD₃OD) 17,3 (C-17), 20,3 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-12), 44,3 (C-4), 54,6 (OCH₃), 56,8 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 111,8 (C-4'), 123,0 (C-2), 129,9 (C-5'), 139,8 (C-3'), 150,0 (C-6'), 159,3 (C-3), 167,8 (C-2'), 190,7 (C-1); m/z (F.A.B. tioglicerol) 458 (M^+ , 7%), 36 (100%).

Exemplo 5Pirid-3-il-1-(normon-2-il)cetonaa) Pirid-3-il-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

3-Bromopiridina (0,275 g, 1,74 mmol) em THF (3 ml) foi adicionada gota a gota a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) a -70°C. Após dez minutos 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)-monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -65°C. Após 2 horas a -65°C a solução foi aquecida até -30°C durante 0,5 hora. Adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos (0,39 g, 54%). Os alcoois (0,37 g, 0,59 mmol) e dióxido de manganésio (0,60 g, 6,9 mmol) em benzeno (10 ml) foram aquecidos até refluxo em condições Dean and Stark durante 2 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano. A evaporação dos filtrados até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,254 g, 65%) sob a forma de um óleo incolor; $\nu_{\max}$ (película líquida) 2960, 2900, 1660, 1610, 1580, 1245 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,89 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1 Hz, 17-H₃), 1,19 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3 Hz, 14-H₃), 1,36-1,46 (1H, m, 12-H), 1,52-1,62 (2H, m, 9-H₂), 1,77-1,86 (1H, m, 8-H), 2,16 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,9 e 10,9 Hz, 4-H), 2,26 (3H, s, 15-H₃), 2,64-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,3 Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, $\underline{J}$ 11,3 Hz, 16-H), 3,80-3,99 (4H, m, 5,7,13, e 16-H), 6,80 (1H, s, 2-H), 7,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 7,8 e 4,9 Hz, 5'-H), 8,1 (1H, dt, $\underline{J}$ 7,8 e

1,9Hz, 4'-H), 8,72 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,8 e 1,5Hz, 6'-H), 9,21 (1H, d, $\underline{J}$ 1,6Hz, 2'-H) 1 m/z (E.I.) 671 (M^+ , 13%), 117 (100%); (Encontrados: M^+ , 661.3351. $C_{31}H_{55}NO_6Si_3$ requiere M , 661.3357).

b) Pirid-3-il-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,233 g, 0,375 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (13,5 mg, 6,9 x 10⁻⁵ mmol) em metanol (5 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 4 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e água (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 8% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,10 g, 66%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3423, 2969, 2933, 1659, 1608, 1419, 1254, 1111, 1049 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 271nm (ϵ_m 14.100); δ_H (CD_3OD) (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4 Hz, 14- H_3), 1,33-1,43 (1H, m, 12-H), 1,71 (2H, t, $\underline{J}$ 6,6Hz, 9- H_2), 1,91-2,04 (1H, m, 8-H), 2,26 (3H, s, 15- H_3), 2,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,3 e 10,6Hz, 4-H), 2,69-2,82 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,9Hz, 6-H), 3,61 (1H, d, $\underline{J}$ 11,7Hz, 16-H), 6,92 (1H, s, 2-H), 7,57 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,0 e 5,0Hz, 5'-H), 8,33-8,37 (1H, m, 4'-H), 8,70 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,9 e 1,7Hz, 6'-H), 9,07 (1H, d, $\underline{J}$ 1,5Hz, 2-H); δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 20,4 (C-15), 20,6 (C-14), 33,1 (C-9), 41,9 (C-8), 43,8 (C-12), 44,6 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,5 (C-16), 70,1 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 122,8 (C-2), 125,3 (C-5'), 136,2 (C-3'), 137,5 (C-4'), 150,1 (C-2'ou 6'), 153,2 (C-2'ou 6), 161,6 (C-3), 190,9 (C-1); m/z (E.I.). 405 (M^+ , 1%), 106 (100%); (Encontrados: M^+ , 405.2211. $C_{22}H_{31}NO_6$ requiere M^+ , 405.2230).

Exemplo 6(1-Metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (1-Metiltriazol-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimethylsililnormon-2-il)cetona

N-Butillítio (1,6M em hexano) (1,88 ml, 3,0 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução de 1-metiltriazole (0,25 g, 3,0 mmol) em THF (10 ml) mantendo a temperatura abaixo de -60°C . Após 1 hora a -65°C adicionou-se tricloreto de cério (0,74 g, 3,0 mmol). Após mais 1 hora a -65°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris-(trimethylsilil)monamida (0,60 g, 1 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -60°C . Após 2 horas a -65°C a solução foi deixada aquecer até 0°C durante 1 hora. Adicionou-se ácido acético (0,16 ml) seguindo-se água (50 ml) e acetato de etilo (50 ml). A camada orgânica foi separada, seca (MgSO_4) e evaporada até à secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deu origem à cetona requerida (0,19 g, 31%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,11-0,18 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,35-1,43 (1H, m, 12-H), 1,52-1,63 (2H, m, 9- H_2), 1,76-1,88 (1H, m, 8-H), 2,15 (1H, dd, J 10,7 e 14,7Hz, 4-H), 2,31 (3H, s, 15- H_3), 2,64-2,73 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,1 e 2,3Hz, 6-H), 3,58 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,82-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,34 (3H, s, NCH_3), 6,61 (1H, s, 2-H), 8,11 (1H, s, 4'-H); m/z (E.I.). 625 (M^+ , 4%), 117 (100%); (Encontrados: M^+ , 625.342). $\text{C}_{29}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_3$ requiere M , 625.3399).

b) (1-Metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,18 g, 0,288 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (1,0 mg, 5,1 x 10⁻⁶ mmol) em metanol (7 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante dez minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogênio (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 ml). A secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto requerido (0,080 g, 68%) sob a forma de uma espuma branca; $\nu_{\max}$ (KBr) 3427, 2967, 2927, 1660, 1610, 1111, 1051 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 273,5 nm (ϵ_m 16.800); δ_H (CDCl₃) 0,94 (3H, d, J 7,1 Hz, 17-H₃), 1,23 (3H, d, J 6,3 Hz, 14-H₃), 1,27-1,41 (1H, m, 12-H), 1,71-1,81 (2H, m, 9-H₂), 1,97-2,10 (1H, m, 8-H), 2,32 (3H, s, 15-H₃), 2,38 (1H, dd, J 9,2 e 14,8 Hz, 4-H), 2,69-2,83 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,49 (1H, dd, J 8,9 e 2,9 Hz, 6-H), 3,63 (1H, d, J 11,5 Hz, 16-H), 3,73-4,00 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,34 (3H, s, NCH₃), 6,64 (1H, s, 2-H), 8,13 (1H, s, 4'-H); δ_C (CD₃OD) 12,2 (C-17), 20,3 (C-15), 20,4 (C-14), 32,9 (C-9), 28,3 (NCH₃), 41,8 (C-9), 43,6 (C-12), 44,5 (C-4), 56,8 (C-10), 61,1 (C-11), 66,3 (C-16), 69,9 (C-6), 70,6 (C-7), 71,5 (C-13), 76,3 (C-5), 123,7 (C-2), 137,1 (C-5'), 137,4 (C-4'), 163,4 (C-3), 181,2 (C-1); m/z (E.I.) 409 (M^+ , 4%), 224 (100%); (Encontrados: M^+ , 409.2207. C₂₀H₃₁N₃O₆ requiere M , 409.2213).

Exemplo 7(2-Metoxipirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (2-Metoxipirimidin-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-metoxipirimidina (0,33 g, 1,74 mmol) em THF (10 ml) mantendo a temperatura abaixo de -85°C . Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (0,43 g, 1,74 mmol). Após 1 hora a -90°C , 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -85°C . Após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos (0,56 g, 74%) sob a forma de um óleo amarelo claro. Adicionou-se dióxido de manganésio (0,93 g, 10,7 mmol) e benzeno (10 ml) e a mistura foi aquecida até refluxo em condições de Dean and Stark durante 0,5 hora. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com dioxano e os filtrados combinados foram evaporados até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deu origem ao composto do título (0,29 g, 52%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,11-0,17 (27H, m, 9 x SiCHf_3), 0,91 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3 Hz, 14- H_3), 1,31-1,46 (1H, m, 12-H), 1,52-1,64 (2H, m, 9- H_2), 1,77-1,90 (1H, m, 8-H), 2,13 (1H, dd, J 14,7 e 9,7 Hz, 4-H), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 2,64-2,72 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 2,1 Hz, 6-H), 3,58 (1H, d, J 11,3 Hz, 16-H), 3,81-4,00 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,09 (3H, s, OCH_3), 6,70 (1H, s, 2-H), 9,05 (2H, s, 3' e 5'-H); m/z (E.I.) 652 (M^+ , 4%), 73

(100%); (Encontrados: M^+ , 652.3396. $C_{31}H_{56}N_2O_7Si_3$ requiere M , 652.3395).

b) (2-Metoxipirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,27 g, 0,414 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (6,0 mg, 0,03 mmol) em metanol (4 ml) foram agitadas à temperatura ambiente durante 0,5 hora. Solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e água (20 ml) foram adicionadas e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,155 g, 86%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3380, 2922, 1661, 1610, 1588, 1248 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 296,5 nm (ϵ_m 21.465); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1 Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,5 Hz, 14- H_3), 1,36-1,44 (1H, m, 12-H), 1,67-1,73 (2H, m, 9- H_2), 1,89-2,04 (1H, m, 8-H), 2,25 (2H, s, 15- H_3), 2,25 (3H, s, 15- H_3), 2,38 (1H, dd, J 14,3 e 8,4 Hz, 4-H), 2,68-2,83 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 3,0 Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 10,7 Hz, 16-H), 3,73-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,08 (3H, s, OCH_3), 6,86 (1H, s, 2-H), 9,09 (2H, s, 4' e 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,2 (C-17), 20,3 (C-15), 20,4 (C-14), 32,9 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-3), 44,5 (C-4), 56,1 (OCH_3), 56,8 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 122,3 (C-2), 127,9 (C-5'), 161,4 (C-4'), 161,6 (C-3), 167,8 (C-2'), 188,3 (C-1); m/z (E.I.) 436 (M^+ , 2%), 137 (100%); (Encontrados: M^+ , 436.2213. $C_{22}H_{32}N_2O_7$ requiere M , 436.2210).

Exemplo 8(2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(6,7,13-O-tris(trimetilsilil)normon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-dimetilaminopirimidina em THF (10 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 1 hora a -90°C adicionou-se tricloreto de cério (0,43 g, 1,74 mmol). Após mais 1 hora a -90°C 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)-monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 2,5 horas a -90°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (1:1) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos (0,21, 27%) sob a forma de um óleo incolor. Foram adicionados dióxido de manganésio (0,43 g, 4,95 mmol) e benzeno (5 ml) e a mistura foi aquecida até refluxo nas condições Dean and Stark durante 0,5 hora. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com dioxano e os filtrados combinados foram evaporados até à secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deu origem ao composto do título (0,083 g, 40%) sob a forma de um óleo amarelo claro; δ_{H} (CDCl_3) 0,11-0,16 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 12- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,36-1,44 (1H, m, 12-H), 1,62-1,73 (2H, m, 9- H_2), 1,79-1,84 (1H, m, 8-H), 2,12 (1H, dd, J 15,0 e 10,9Hz, 4-H), 2,21 (3H, s, 15- H_3), 2,60-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,27 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,389 (1H, dd, J 9,0 e 2,4Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, J

11,2Hz, 16-H), 3,80-3,96 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,63 (1H, s, 2-H), 8,87 (2H, s, 4' e 6'-H); m/z (E.I.) 6,64 (M^+ , 10%) 150 (100%); (Encontrados: M^+ , 665.3713. $C_{32}H_{57}N_3O_6Si_3$ requiere M , 665.3712).

b) (2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,08 g, 0,12 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopirimidina (1,5 mg, $7,7 \times 10^{-6}$ mol) em metanol (5 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (5 ml) e água (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,0416 g, 77%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3430, 2924, 1651, 1593, 1559, 1266 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) (316nm (ϵ_m 21.615) e 260nm (ϵ_m 7.864); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,37-1,45 (1H, m, 12-H), 1,6-1,79 (2H, m, 9- H_2), 1,93-2,03 (1H, m, 8-H), 2,19 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 14,8 e 10,0Hz, 4-H), 2,71-2,84 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,25 [6H, s, $N(CH_3)_2$], 3,41 (1H, dd, J 8,9 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,76-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 6-H), 6,74 (1H, s, 2-H), 8,83 (2H, s, 4' e 6'-H), δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 20,3 (C-14 e C-15), 33,0 (C-9), 37,6 [$N-(CH_3)_2$], 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 44,2 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 121,9 (C-4'), 122,7 (C-2), 158,6 (C-3), 160,1 (C-3'), 163,5 (C-2'), 189,5 (C-1), m/z (E.I.) 449 (M^+ , 5%), 150 (100%); (Encontrados: M^+ , 449.2534. $C_{23}H_{35}N_3O_6$ requiere M , 449.2526).

Exemplo 9(2-Metiltiopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (2-Metiltiopirid-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-tri-metilsililnormon-2-il)cetona

η -Butillítio (1,6M em hexano) (3,27 ml, 5,22 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-metiltiopiridina (1,06 g, 5,22 mmol) em THF (45 ml) a -85°C . Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (1,29 g, 5,22 mmol) e após mais 1 hora a -85°C 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monaldeido (1,89 g, 3,47 mmol) em THF (7 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 1 hora a -85°C foram adicionados sequencialmente ácido acético (0,30 ml) e água (50 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4) e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos impuros (1,53 g, 66%) sob a forma de um óleo incolor. Dióxido de manganésio (2,46 g, 28,3 mmol) e benzeno (20 ml) foram adicionados e a mistura foi aquecida até refluxo em condições de Dean and Strak durante 0,5 hora. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com dioxano e os filtrados combinados foram evaporados até à secura sob pressão reduzida. Purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluente deu origem ao composto do título (1,03, 68%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,11-0,17 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,91 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,35-1,43 (1H, m, 12-H), 1,62-1,79 (2H, m, 9- H_2), 1,75-1,85 (1H, m, 8-H), 2,14 (1H, dd, J 15,0 e 11,0Hz, 4-H), 2,24 (3H, s, 15- H_3), 2,60 (3H, s, SCH_3), 2,60-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 2,4Hz, 6-H), 3,58 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,75 (1H, s, 2-H), 7,23 (1H, d, J 8,3Hz, 3'-H),

8,02 (1H, dd, J 8,4 e 2,2Hz, 4'-H), 8,97 (1H, d, J 1,7Hz, 6'-H); m/z (E.I.) 667 (M^+ , 20%), 117 (100%); (Encontrados: M^+ , 667.3223. $C_{32}H_{57}NO_6Si_3$ requiere M , 667.3214).

b) (2-Metiltiopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (1,02 g, 1,53 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopirimidina (13,6 mg, 0,07 mmol) em metanol (5 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 1 hora. Solução saturada de carbonato de sódio e hidrogênio (10 ml) e água (20 ml) foram adicionadas e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 8% de metanol em diclorometano como eluente deram a origem ao composto do título (0,55 g, 80%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3426, 2924, 1654, 1580, 1114 cm^{-1} λ_{max} (EtOH) 318,4nm (ϵ_m 22.080) e 284,0nm (ϵ_m 9.628); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,33-1,47 (1H, m, 12-H), 1,68-1,73 (2H, m, 8- H_2), 1,90-2,05 (1H, m, 8-H), 2,23 (3H, s, 15- H_3), 2,37 (1H, dd, J 14,3 e 9,6Hz, 4-H), 2,59 (3H, s, SCH_3), 2,69-2,83 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,3Hz, 16-H), 3,74-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,87 (1H, s, 2-H), 7,36 (1H, d, J 8,4Hz, 3'-H), 8,10 (1H, dd, J 8,4 e 2,3Hz, 4'-H), 8,93 (1H, d, J 17Hz, 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 13,5 (SCH_3), 20,4 (C-15), 20,5 (C-14), 33,0 (C-9), 41,8 (C-8), 43,7 (C-12), 44,3 (C-4), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 121,8 (C-5'), 122,9 (C-2), 131,6 (C-4'), 136,6 (C-3'), 150,6 (C-6'), 160,3 (C-3), 166,6 (C-2), 99,6 (C-1); m/z (E.I.) 451 (M^+ , 7%) 152 (100%); (Encontrados: M^+ , 451.2033. $C_{23}H_{33}NO_6S$ requiere M , 451.2029).

Exemplo 10(2-Metilsulfinilpirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

Acido *m*-cloroperoxibenzoico (85%) (0,050 g, 0,242 mmol) foi adicionado à cetona do exemplo 9 (0,10 g, 0,22 mmol) em diclorometano (3 ml) e solução saturada de sódio e hidrogénio (2 ml). Após 2 horas à temperatura ambiente adicionou-se água (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 8% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,0369 g, 36%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3419, 2968, 1661, 1609, 1573, 1242, 1041cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 281,5 nm (ϵ_m 14.857) e 237nm (ϵ_m 7.863); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,6Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4Hz, 14- H_3), 1,37-1,45 (1H, m, 12-H), 1,67-1,73 (2H, m, 9- H_2), 1,93-2,02 (1H, m, 8-H), 0,27 (3H, dois s, 15- CH_3), 2,41 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,3 e 9,6Hz, 4-H), 2,71 (1H, dd, $\underline{J}$ 7,5 e 2,7Hz, 11-H), 2,80-2,84 (2H, m, 4 e 10-H), 2,90 e 2,91 (3H, dois s, SOCH_3), 3,42 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,61 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5Hz, 16-H), 3,75-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,94 (1H, s, 2-H), 8,06 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,2 e 6,7Hz, 3'-H), 8,54 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,2 e 2,1Hz, 4'-H), 9,13 (1H, d, $\underline{J}$ 2,1Hz, 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 70,3 (C-15), 20,6 (C-14), 33,0 (C-9), 41,1 (SCH_3), 41,6 (C-8), 43,7 (C-12), 44,6 (C-4), 56,7 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 120,3 (C-4'), 122,7 (C-2), 136,0 (C-5'), 139,1 (C-3'), 150,8 (C-6'), 162,5 (C-3), 169,5 (C-2'), 190,0 (C-1); m/z (F.A.B. tioglicerol) 468 (MH^+ , 24%), 126 (100%).

Exemplo 11[2-(Piperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)cetonaa) [2-(Piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,78 ml, 2,85 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-(piperidin-1-il)pirimidina (0,67 g, 2,76 mmol) em THF (25 ml) mantendo a temperatura abaixo de -90°C. Após 1 hora a -90°C adicionou-se tricloreto de cério (0,68 g, 2,76 mmol) e após mais 2 horas a -90°C e 1 hora a -75°C foram adicionados ácido acético (0,16 ml) e água (40 ml). A solução foi extraída com acetato de etilo, os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e evaporados até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluente deu origem aos alcoois diastereoméricos (0,71 g, 55%). Os alcoois (0,54 g, 0,76 mmol) e dióxido de manganésio (0,89, 10,2 mmol) em benzeno (20 ml) foram aquecidos até refluxo em condições Dean and Stark durante 1 hora. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com dioxano, e os filtrados combinados foram evaporados até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (5:1) como eluente deu origem ao composto do título (0,45 g, 83%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,11-0,17 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 9,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,31-1,44 (1H, m, 12-H), 1,51-1,91 (9H, m, 8-H, 9- H_2 , 2 x 3'- H_2 e 4'- H_2), 2,11 (1H, dd, J 5,0 e 11,0Hz, 4-H), 2,21 (3H, s, 15- H_3), 2,59-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,41 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,80-4,03 (8H, m, 5,7,13 e 16-H, e 2 x 2'- H_2), 8,77 (1H, s, 4'' e 6'' -H); m/z (E.I.) 705 (M^+ , 12%), 190 (100%).

b) [2-(Piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon)2-il
cetona

A cetona anteriormente referida (0,44 g, 0,62 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (8,0 mg, $4,1 \times 10^{-5}$ mol) em metanol (20 ml) foram agitadas à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (20 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,250 g, 83%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3427, 2933, 1653, 1591, 1527, 1249cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 322nm (ϵ_m 25.545), 259,5 (ϵ_m 25.545), 259,5 (ϵ_m 8.466) e 236nm (ϵ_m 6.751); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,37-1,45 (1H, m, 12-H), 1,57-1,67 (8H, m, 9- H_2 , 2 x 3'-e 4- H_2), 1,94-2,02 (1H, m, 8-H), 2,19 (3H, s, 14- H_3), 2,35 (1H, dd, J 14,3 e 9,5Hz, 4-H), 2,70-2,76 (2H, m, 4 e 11-H), 2,80-2,84 (1H, m, 10-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 11-H), 2,80-2,84 (1H, m, 10-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,61 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,76-3,92 (8H, m, 5,7,13 e 16-H, e 2 x 2'- H_2), 6,73 (1H, s, 2-H), 8,81 (2H, s, 4'-e 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,1 (C-17), 20,3 (C-15), 20,3 (C-14), 20,3 (C-14), 25,6 (C-4'), 26,9 (C-3'), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-12), 44,2 (C-4), 46,1 (C-2'), 56,8 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 121,9 (C-4'), 122,7 (C-2), 158,4 (C-3), 160,3 (C-3'), 162,6 (C-2'), 189,3 (C-1); m/z (E.I.) 489 (M^+ , 21%), 190 (100%); (Encontrados: M^+ , 489.2837. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6$ requiere M , 489.2839).

Exemplo 12(2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,76 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-dimetilaminopiridina (0,35 g, 1,74 mmol) em THF (25 ml) a -90°C . Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (0,43 g, 1,74 mmol). Após 1 hora a -85°C 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 2 horas a -85°C e 1 hora a -75°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (1:1) como eluente deram origem aos alcoois diastereoméricos (0,48 g, 62%) sob a forma de uma espuma amarelo claro. Adicionou-se dióxido de manganésio (0,60 g, 6,90 mmol) e benzeno (10 ml) e a mistura foi aquecida até refluxo em condições Dean and Stark durante 30 minutos. Os sólidos foram removidos por filtração, lavados com dioxano e os filtrados combinados foram evaporados até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluente deu origem ao composto do título (0,36 g, 75%) sob a forma de uma espuma branca; δ_{H} (CDCl_3) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,91 (3H, d, J 9,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,33-1,46 (1H, m, 12-H), 1,53-1,62 (2H, m, 9- H_2), 1,79-1,90 (1H, m, 8-H), 2,11-2,19 (1H, m, 4H), 2,19 (3H, s, 15- H_3), 2,59-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,18 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,40 (1H, d, J 9,0Hz, 6-H), 3,57 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,96 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,51 (1H, d, J 9,0Hz,

3'-H), 6,70 (1H, s, 2-H), 8,05 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,1Hz, 4'-H), 8,80 (1H, d, $\underline{J}$ 2,0Hz, 6'-H); m/z (E.I.). 649 [$(M-CH_3)^+$, 30%], 141 (100%).

b) (2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,35 g, 0,53 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (0,030 g, 0,15 mmol) em metanol (10 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 8 horas e a 0°C durante 16 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,196 g, 83%) sob a forma de uma espuma amarelo claro; ν_{max} (KBr) 3428, 2967, 2922, 1648, 1603, 1396, 1266 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) (ϵ_m 24.050); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14- H_3), 1,33-1,47 (1H, m, 12-H), 1,68-1,74 (2H, m, 9- H_2), 1,92-2,03 (1H, m, 8-H), 2,16 (3H, s, 15- H_3), 2,34 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,4 e 9,6Hz, 4-H), 2,69-2,85 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,17 [δH , s, $N(CH_3)_2$], 3,41 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,62 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4Hz, 16-H), 3,74-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,69 (1H, d, $\underline{J}$ 9,2Hz, 3'-H), 6,78 (1H, s, 2-H), 8,04 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,2 e 2,4Hz, 4'-H), 8,71 (1H, d, $\underline{J}$ 2,3Hz, 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,2 (C-17), 20,2 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 38,4 [$N(CH_3)_2$], 41,6 (C-8), 43,7 (C-12), 44,0 (C-4), 56,8 (C-10), 51,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 106,6 (C-4'), 123,3 (C-2), 124,1 (C-5'), 138,2 (C-3'), 151,5 (C-6'), 156,7 (C-2'), 161,8 (C-3), 191,2 (C-1); m/z (E.I.) 448 (M^+ , 45), 149 (100%); (Encontrados: M^+ , 448.2585. $C_{24}H_{36}N_2O_6$ requiere M , 448.2573).

Exemplo 13(1-Propilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) 4-Bromo-1-propilpirazole

Bromo (1,42 ml, 27,3 mmol) em ácido acético glacial (3,5 ml) foi adicionado gota a gota a 1-propilpirazole (3,0 g, 27,3 mmol) e acetato de sódio (371 g, 27,3 mmol) em ácido acético glacial (10 ml) e água (25 ml). Após 1 hora à temperatura ambiente a solução foi extraída com acetato de etilo, e os extractos foram secos (MgSO_4) e evaporados até à secura sob pressão reduzida. Destilação sob pressão reduzida deu origem ao composto do título (4,00 g, 77%) (p.e. 86-90°C ca 10 mmHg) sob a forma de um líquido incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,91 (3H, t, J 7,3Hz, CH_3), 1,07 (2H, sextet, J 7,3Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4,06 (2H, t, J 7,3Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 7,40 (1H, s, 3 ou 5-H), 17,45 (1H, s, 3 ou 5-H); δ_{C} (CDCl_3) 11,0 (CH_3), 23,6 (CH_2CH_2), 54,5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 92,6 (C-4), 129,1 (C-3 ou 5), 139,6 (C-3 ou 5); m/z 190 (M^+ , 54%), 188 (M^+ , 56%), 161 (100%); (Encontrados: M^+ 187.9943. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{Br}$ requiere M , 187.9949).

b) (1-Propilpirazol-4-il)-1-(6,7,13-tris-O-tri-metilsililnormon-2-il)cetona

4-Bromo-1-propilpirazole (0,57 g, 3,00 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (1,88 mmol, 3,00 mmol) em THF (20 ml) a -70°C. Após mais 40 minutos a -70°C *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (0,60 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -60°C. Após 4 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e os produtos foram vertidos para água (50 ml). A solução foi extraída com acetato de etilo, seca (MgSO₄) e evaporada até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluente deu origem ao composto do título (0,57 g, 88%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H (CDCl₃) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,89-0,95 (6H, m, CH₂CH₂CH₃ e 17-H₃), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14-H₃), 1,35-1,42 (1H, m, 12-H), 1,53-1,62 (2H, m, 9-H₂), 1,74-1,97 (3H, m, 8-H e 2''-H₂), 2,10 (1H, dd, J 14,6 e 10,6Hz, 4-H), 2,25 (3H, s, 15-H₃), 2,63-2,72 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 8,9 e 2,3Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,94 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,09 (2H, t, J 7,0Hz, 1'-H₂), 6,52 (1H, s, 2-H), 7,89 (1H, s, 3' ou 5'-H), 7,92 (1H, s, 3' ou 5'-H); m/z (F.A.B. 3-NOBA/Na). 675 (MNa⁺, 100%, 653 (M⁺, 58%).

c) (1-Propilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,56 g, 0,86 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (2,2 mg, 11,3 x 10⁻⁶) em metanol (14 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e

purificação por cromatografia luminosa usando 9% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,32 g, 86%) sob a forma de uma espuma branca; $\nu_{\max}$ (KBr) 3422, 2969, 2933, 2877, 1647, 1606, 1540, 1224, 1270, 1109, 1048 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 270,5 nm (ϵ_m 20.137); δ_H (CD_3OD) 0,90 (3H, t, $\underline{J}$ 7,3 Hz, 3'-H₃), 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,3 Hz, 17-H₃), 1,19 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3 Hz, 14-H₃), 1,34-1,47 (1H, m, 12-H), 1,70 (1H, t, $\underline{J}$ 6,5 Hz, 17-H₂), 1,81-1,96 (3H, m, 2'-H₂ e 8-H), 2,24 (3H, s, 15-H₃), 2,31 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,2 e 9,6 Hz, 5-H), 2,69-2,84 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,0 Hz, 6-H), 3,58 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4 Hz, 16-H), 3,76-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,14 (3H, t, $\underline{J}$ 7,0 Hz, 1'-H₂), 6,66 (1H, s, 2-H), 17,96 (1H, s, 3' ou 5'-H), 18,23 (1H, s, 3' ou 5'-H); δ_C (CD_3OD) 11,1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12,2 (C-17), 20,1 (C-15), 20,3 (C-14), 24,3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32,9 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-12), 44,3 (C-4), 54,7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 56,8 (C-10), 61,1 (C-11), 66,3 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 124,4 (C-2), 126,5 (C-4'), 133,9 (C-3' ou 5'), 141,1 (C-3' ou 5'), 158,7 (C-3), 187,0 (C-1); m/z (E.I.) 436 (M^+ , 3%), 137 (100%); (Encontrados: M^+ , 436.2571. $X_{23}H_{35}N_2O_6$ requiere M , 436.2573).

Exemplo 14

(2-Acetilfur-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) 4-Bromo-2-(1-trietilsililoxieten-1-il)furan

Trietilamina (2,94 g, 4,06 ml, 29,2 mmol) e trifluorometanessulfonato de trietilsililo (5,76 g, 4,93 ml, 1,83 mmol) foram adicionados sequencialmente a 2-acetil-4,5-dibromofurano (3,93 g, 14,6 mmol) em THF (100 ml) arrefecidos até 0°C. Após 2 horas adicionou-se água e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4) e evaporação até à secura sob pressão

reduzida deram origem a éter sililenol crú (5,61 g, 100%) sob a forma de um líquido amarelo claro. *N*-Butillítio (1,6M em hexano) (9,12 ml, 14,6 mmol) foi adicionado gota a gota ao éter sililenol crú (5,61 g, 14,0 mmol) em THF (40 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -60°C. Após 40 minutos, a -70°C os produtos foram vertidos para uma solução tampão pH 7. A extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando diclorometano/hexano (10:1) como eluente deram origem ao composto do título (2,20 g, 4%) sob a forma de um líquido amarelo claro; ν_{max} (película líquida) 2960, 2918, 2880, 1555, 1310, 1150, 1010, 925 cm⁻¹; δ_{H} (CDCl₃) 0,69-0,79 (6H, m, 3 x CH₂CH₃), 0,97-1,04 (9H, m, 3 x CH₂CH₃), 4,39 (1H, d, J 1,8Hz, H olefinico), 4,86 (1H, d, J 1,8Hz, H olefinico), 6,45 (1H, s, 3-H), 7,33 (1H, s, 5-H); δ_{C} (CDCl₃) 4,7 (CH₂), 6,8 (CH₃), 90,4 (C-2'), 100,9 (C-4), 109,9 (C-3), 140,3 (C-5), 146,9 (C-2 ou 1'), 152,9 (C-2 ou 1'); m/z (C.I. NH₃) 305 (MH⁺, 97%), 303 (M⁺, 90%) 190 (100%).

b) [2-(1-Trietilsililoxieten-1-il)fur-4-il]-
1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

O bromofurano anteriormente referido (0,50 g, 1,65 mmol) em THF (3 ml) foi adicionado gota a gota a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (1,03 ml, 1,65 mmol) a -70°C. Após mais 40 minutos a -70°C adicionou-se gota a gota *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida em THF (0,60 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml). Após 4 horas a -65°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (30 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida, e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (10:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,13 g, 17%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl₃) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,75 (6H, q, J 7,8Hz, 3 x CH₂CH₃),

0,90 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17-H₃), 1,00 (9H, t, $\underline{J}$ 7,8Hz, 3 x CH₂CH₃), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14-H₃), 1,33-1,43 (1H, m, 12-H), 1,62-1,72 (2H, m, 9-H₂), 1,77-1,88 (1H, m, 8-H), 2,09 (1H, dd, $\underline{J}$ 10,6 e 14,5Hz, 4-H), 2,25 (2H, s, 15-H₃), 2,60 (1H, d, $\underline{J}$ 14,5Hz, 4-H), 2,62-2,71 (2H, m, 10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 2,3Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,42 (1H, d, $\underline{J}$ 1,5Hz, H olefinico), 4,89 (1H, d, $\underline{J}$ 1,5Hz, H olefinico), 6,47 (1H, s, 2-H), 6,78 (1H, s, 3-H), 7,90 (1H, s, 5-H).

c) (2-Acetilfur-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,13 g, 0,17 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (0,50 g, 2,5 x 10⁻⁶ mol) em metanol (4 ml) foram agitadas à temperatura ambiente durante 20 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução foi extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados foram secos (MgSO₄) e evaporados até à secura sob pressão reduzida. Adicionou-se THF (52 ml) e a solução resultante foi tratada com trihidrato fluoreto de tetra-n-butil-amónio (0,054 g, 0,17 mmol) a 0°C. Após 40 minutos a 0°C adicionou-se água (50 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 9% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,031 g, 42%) sob a forma de uma espuma branca; $\nu_{\max}$ (KBr) 3447, 2967, 2924, 1683, 1659, 1609, 1572, 1250 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 277,5 nm (ϵ_m 17,260); δ_H (CD₃OD) 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17-H₃), 1,19 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4Hz, 14-H₃), 1,36-1,45 (1H, m, 12-H), 1,68-1,75 (2H, m, 9-H₂), 1,92-2,01 (1H, m, 8-H), 2,26 (3H, s, 15-H₃), 2,34 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,3 e 9,5Hz, 4-H), 2,50 (3H, s, COCH₃), 2,70-2,76 (2H, m, 4 e 11-H), 2,80-2,83 (1H, m, 10-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,59 (1H, d, $\underline{J}$ 11,1Hz, 16-H), 3,75-3,85

(2H, m, 13 e 16-H), 3,87-4,00 (2H, m, 5 e 7-H), 6,70 (1H, s, 2-H), 7,61 (1H, s, 3'-H), 8,46 (1H, s, 5'-H); δ_C (CD₃OD) 12,3 (C-17), 20,4 (C-15 e 14), 26,2 (COCH₃), 33,0 (C-9), 41,6 (C-8), 43,8 (C-12), 44,5 (C-4), 59,6 (C-10), 61,3 (C-11), 66,5 (C-16), 70,1 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 117,0 (C-3'), 123,8 (C-2), 132,3 (C-4'), 151,8 (C-5'), 154,6 (C-1), 161,0 (C-3), 186,0, 188,7; m/z (E.I.) 436 (M^+ , 2%), 47 (100%); (Encontrados: M^+ , 436.2088. C₂₃H₃₂O₈ requiere M , 436.2097).

Exemplo 15

[2-(Morfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-morfolinopirimidina (0,43 g, 1,74 mmol) em THF (20 ml) mantendo-se entretanto a temperatura a de -80 a -85°C. Após 1 hora a -85°C adicionou-se cloreto de cério (III) (0,43 g, 1,74 mmol). Após mais 1 hora a -85°C, 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)-monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -80°C. Após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,96 ml) e em seguida água (50 ml). A extração com acetato de etilo, secagem (MgSO₄) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem ao álcool crú que foi dissolvido em benzeno (20 ml) e tratado com dióxido de manganésio (300 g, 34,5 mmol) em condições Dean and Stark durante 30 minutos. A filtração, lavagem dos sólidos filtrados com dioxano e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram, após cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (3:1) como eluente, origem à cetona protegida (0,46 g, 56%). Adicionou-se metanol (10 ml) e dicloro-hidreto de 4-dimetilaminopiridina (8,0 mg, 0,04 mmol) e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos.

Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (10 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 8% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,26 g, 84%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3433, 2966, 2921, 1864, 1653, 1591, 1525, 1448, 1246, 1114cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 315nm (ϵ_m 23.209), 264nm (ϵ_m 7.962) e 231nm (ϵ_m 5.693); δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,34-1,47 (1H, m, 12-H), 1,70 (2H, t, J 6,2Hz, 9- H_2), 1,92-2,01 (1H, m, 8-H), 2,20 (3H, s, 15- H_3), 2,34 (1H, dd, J 14,4 e 9,5Hz, 4-H), 2,70-2,84 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,6 Hz, 16-H), 3,72-3,95 (12H, m, 5,7,13 e 16-H, 2 x 2'- H_2 e 2 x 3'- H_2), 6,76 (1H, s, 2-H), 8,87 (2H, s, 4' e 6'-H); δ_C (CD_3OD) 12,2 (C-17), 20,3 (C-15), 20,3 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-12), 44,2 (C-4), 45,5 (C-3'), 56,8 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 67,6 (C-2'), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 122,6 (C-2), 122,8 (C-5), 158,9 (C-3), 160,2 (C-4'), 163,0 (C-2'), 189,2 (C-1); m/z 491 (M^+ , 7%), 192 (100%); (Encontrados: M^+ , 491.2632, $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7$ requiere M , 491.2632).

Exemplo 16

[2-(1-Metilpiperazin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)-cetona

a) 5-Bromo-2-(1-metilpiperazin-4-il)pirimidina

N-Metilpiperazina (0,5 g, 5,68 mmol) e 5-bromo-2-cloro-pirimidina (1,00 g, 5,17 mmol) em metanol (25 ml) foram aquecidas até refluxo durante 1 hora. Os produtos foram neutralizados com

solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e extraídos com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e recristalização a partir de metanol aquoso deram origem ao composto do título (0,76 g, 86%) sob a forma de cristais brancos (p.f. 68-7°C); ν_{max} (KBr) 2955, 2926, 1579, 1528, 1491, 1449, 1360, 1308, 1760 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 2,34 (3H, s, NCH_3), 2,45 (4H, t, J 5,1Hz, 2 x 2'- H_2), 3,80 (4H, t, J 5,1Hz, 2 x 3'- H_2), 8,28 (2H, s, 4 e 6-H); δ_{C} (CDCl_3) 43,9 (N- CH_3), 46,2, 54,8, 105,7 (q), 157,8, 159,9 (q); m/z 258 (M^+ , 5%, 256 (M^+ , 13%), 70 (100%).

b) [2-(1-Metilpiperazin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnornon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-(1-metilpiperazin-4-il)pirimidina (0,44 g, 1,74 mmol) em THF (20 ml) a -85°C. Após 1 hora a -85°C, adicionou-se tricloreto de cério (0,43 g, 1,74 mmol) e a solução foi mantida a -85°C durante mais 1 hora. 6,7,13-tris(trimetilsilil)monaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -80°C e após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (50 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem a alcoois crus que foram dissolvidos em benzeno (20 ml) e tratados com dióxido de manganésio (3,00 g, 34,5 mmol) em condições Dean and Stark durante 30 minutos. A filtração, lavagem dos sólidos filtrados com dioxano, evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,33 g, 40%) sob a forma de um óleo amarelo claro; δ_{H} (CDCl_3) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,3Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,34-1,41

(1H, m, 2-H), 1,50-1,58 (2H, m, 9-H₂), 1,74-1,86 (1H, m, 8-H), 2,01 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,9 e 11,0Hz, 4-H), 2,21 (3H, s, 15-H₃), 2,36 (3H, s, N-CH₃), 2,43-2,52 (4H, m, 2 x 2'-H₂), 2,59-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,38 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,5Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, $\underline{J}$ 11,3Hz, 16-H), 3,79-4,03 (8H, m, 5,7,13, 16-H e 2 x 3'-H₂), 6,62 (1H, s, 2-H), 18,85 (2H, s, 4'-H); m/z 720 (M^+ , 3%), 117 (100%); (Encontrados; M^+ 720.4126. C₃₅H₆₄N₄O₆Si₃ requiere M , 720.4134).

Exemplo 17

[2-(5,7-Dimetoxiquinolin-3-il)]-1-(normon-2-il)cetona

a) 3-Bromo-5,7-dimetoxiquinolina

Bromo (4,00 g, 1,28 ml, 25,0 mmol) foi adicionado gota a gota a α -bromoacroleína (3,38 g, 25,0 mmol) em ácido acético (60 ml) a 5-10°C. Após 20 minutos adicionou-se 3,5-dimetoxianilina (3,83 g, 25,0 mmol) e a solução foi aquecida até refluxo durante 1 hora. A evaporação até um volume baixo sob pressão reduzida, adição de água, extracção com diclorometano, evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,45 g, 7%) sob a forma de um sólido amarelo claro; $\nu_{\max}$ (KBr) 2960, 1625, 1582, 1451, 1416, 1352, 1332, 1269, 1219, 1208, 1157, 1110 cm⁻¹; δ_H (CDCl₃) 3,93 (3H, s, OCH₃), 3,96 (3H, s, =CH₃), 6,53 (1H, d, $\underline{J}$ 7,2Hz, 6 ou 8-H), 6,97 (1H, d, $\underline{J}$ 7,2Hz, 6 ou 8-H), 8,56 (1H, d, $\underline{J}$ 2,0Hz, 4-H), 8,79 (1H, d, $\underline{J}$ 2,0Hz, 2-H), δ_C (CDCl₃) 55,6 (OCH₃), 55,8 (OCH₃), 99,0, 99,6, 113,9(q), 117,7(q), 132,4, 148,5(q), 151,7, 155,1, 161,5(q); m/z 269 (M^+ , 98%), 267 (M^+ , 100%); (Encontrados: M^+ , 266.9896. C₁₁H₁₀NO₂Br requiere M , 266.9895).

b) [2-(5,7-Dimetoxiquinolin-3-il)]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,05 ml, 1,68 mmol) foi adicionado gota a gota à quinolina referida anteriormente em THF (20 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 1 hora a -85°C adicionou-se cloreto de cério (III) (0,40 g, 1,65 mmol) e após mais 1 hora a -85°C adicionou-se ácido acético (0,10 ml) e em seguida água (20 ml). A extração com acetato de etilo, secagem (Na_2SO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem a alcoois crus. Dióxido de manganésio (3,00 g, 34,5 mmol) e benzeno (25 ml) foram adicionados aos alcoois crus e a mistura foi aquecida até refluxo em condições de Dean and Stark durante 1 hora. Filtração, lavagem dos sólidos filtrados com dioxano, evaporação dos filtrados combinados até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,35 g, 41%) sob a forma de uma espuma amarelo claro; δ_{H} (CDCl_3) 0,10 g, 0,20 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,91 (3H, d, J 7,2Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 4- H_3), 1,36-1,43 (1H, m, 12-H), 1,52-1,64 (2H, m, 9- H_2), 1,80-1,90 (1H, m, 8-H), 2,21 (1H, dd, J 15,0 e 11,0Hz, 4-H), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 2,67-2,73 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,44 (1H, dd, J 9,0 e 2,3Hz, 6-H), 3,01 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,82-4,00 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 3,97 (3H, s, OCH_3), 4,01 (3H, s, OCH_3), 6,55 (1H, d, J 2,0Hz, 6' ou 8'-H), 6,98 (4,5, 2-H), 7,09 (1H, d, J 2,0Hz, 6' ou 8'-H), 9,01 (1H, d, J 2,0Hz, 4-H), 9,34 (1H, d, J 2,0Hz, 2'-H); m/z (E.I.) 731 (M^+ , 8%), 73 (60%); (Encontrados: M^+ , 731.3710. $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{NO}_8\text{Si}_3$ requiere M, 731.3705).

c) [2-(5,7-Dimetoxiquinolin-3-il)]-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,35 g, 0,48 mmol) e

diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (0,028 g, 0,14 mmol) em metanol (10 ml) foram agitadas à temperatura ambiente durante 7 horas. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução foi extraída para acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 7% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,19 g, 76%) sob a forma de um sólido branco [p.f. 150-51°C (MeOH)]; ν_{max} (KBr) 3423,2967, 2927, 1653, 1617, 1453, 1431, 1414, 1282, 1251, 1151, 1108, 1045 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 344,5nm (ϵ_m 9.909) e 279,5nm (ϵ_m 29.1985); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,33-1,47 (1H, m, 12-H), 1,73 (2H, t, J 6'Hz, 9- H_2), 1,96-2,04 (1H, m, 8-H), 2,26 (3H, s, 15- H_3), 2,42 (1H, dd, J 14,4 e 9,6Hz, 4-H), 2,71 (1H, dd, J 8,6 e 2,4Hz, 11-H), 2,78-2,85 (2H, m, 10 e 4-H), 3,44 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,66 (1H, d, J 11,6Hz, 16-H), 3,72-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 3,97 (3H, OCH_3), 4,04 (3H, s, OCH_3) 6,70 (1H, d, J 2,0Hz, 6' ou 8'-H), 6,99 (d, J 2,0Hz, 6' ou 8'-H), 7,00 (1H, s, 2-H), 8,99 (1H, d, J 2,0Hz, 4'-H), 9,20 (1H, d, J 2,0Hz, 2'-H); δ_C (CD_3OD), 12,3 (C-17), 20,3 (C-15), 21,5 (C-4), 32,0 (C-9), 41,9 (C-8), 43,7 (C-12), 44,4 (C-4), 56,3 (C-10), 56,7 (OCH_3), 56,9 ($=\text{CH}_3$), 61,2 (C-11), 66,5 (C-16), 70,1 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 99,8 (C-6' ou 8'), 100,0 (C-6' ou 8'), 116,4 (quat.), 122,8 (C-2), 129,6 (quat.), 132,9 (C-4'), 150,8 (C-2'), 152,1 (quat.), 158,3 (C-3), 160,1 (quat.), 165,4 (quat.), 190,6 (C-1); m/z (E.I.) 515 (M^+ , 5%), 216 (100%); (Encontrados: M^+ , 515.2514. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_8$ requiere M , 515.2519).

Exemplo 18(1-Ciclohexilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) 4-Bromo-1-ciclohexilpirazole

Bromo (0,49 ml, 9,40 mmol) em ácido acético (3 ml) foi adicionado gota a gota a acetato de sódio (1,28 g, 9,40 mmol) e 1-ciclohexilpirazole (1,41 g, 9,40 mmol) em ácido acético à temperatura ambiente. Após 4 horas à temperatura ambiente a solução foi evaporada até um volume baixo sendo então basificada com solução de hidróxido de amônio. A extração com acetato de etilo, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e recristalização a partir de hexano deram origem ao composto do título (1,48 g, 66%) sob a forma de agulhas brancas (p.f. 55-56°C); ν_{max} (KBr) 2938, 2855, 1652, 1448, 1381, 950 cm^{-1} ; δ_{H} (CDCl_3) 1,14-1,50 (3H, m, ciclohexilo), 1,56-1,80 (3H, m, ciclohexilo), 1,84-1,95 (2H, m, ciclohexilo), 2,08-2,19 (2H, m, ciclohexilo), 4,08 (1H, tt, J 3,9 e 11,6 Hz, 1''-H), 7,42 (1H, s, 3 ou 5-H), 7,44 (1H, s, 3 ou 5-H); δ_{C} (CDCl_3) 25,3 (C-3'e C-4'), 33,4 (C-2'), 61,9 (C-1'), 82,3 (C-4), 126,7 (C-3 ou C-5), 137,0 (C-3 ou C-5); m/z (M^+ , 80%), 228 (M^+ , 85%), 147 (100%); (Encontrados: M^+ , 228.0264. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{Br}$ requiere M , 228.0262).

b) (1-Ciclohexilpirazol-4-il)-1-(6,7,13-tris-O-tri-metilsil-
ilnormon-2-il)cetona

O bromopirazole anteriormente referido (0,92 g, 4,0 mmol) em THF (5 ml) gota a gota foi adicionado a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (2,5 ml, 4,0 mmol) em THF (25 ml) mantendo a temperatura abaixo de -70°C. Após 1 hora a -70°C *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (1,20 g, 2,0 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -70°C. Após 3 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,13 ml) e os produtos foram vertidos para água. A extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,99 g, 74%) sob a forma de um óleo incolor; δ_H (CDCl₃) 0,10-0,16 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,90 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14-H₃), 1,30-1,95 (14H, B x ciclohexilo, 9-H₂, B e 12-H), 2,10-2,23 (3H, m, 4-H e 2 x ciclohexilo), 2,25 (3H, s, 15-H₃), 2,60 (1H, d, $\underline{J}$ 14,5Hz, 4-H), 2,65-2,73 (2H, m, 10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 2,4 e 8,9Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4Hz, 16-H), 3,80-3,94 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,10 (1H, tt, $\underline{J}$ 3,9 e 11,6Hz, 1'-H), 6,52 (1H, s, 2-H), 7,91 (1H, s, 3' ou 5'-H), 7,94 (1H, s, 3' ou 5'-H); m/z (E.I.) 692 (M^+ , 7%), 117 (100%); (Encontrados: M^+ , 692.4072. C₃₅H₆₄N₂O₆Si₃ requiere M , 692.4072).

c) (1-Ciclohexilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona protegida referida anteriormente (0,98 g, 1,42 mmol) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (4,0 mg, 2,0 x 10⁻⁵ mol) em metanol (25 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução resultante foi extraída com

acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,61 g, 9%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3421, 2931, 2859, 1648, 1604, 1535, 1227 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 280,5 nm (ϵ_m 19.644); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1 Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,4 Hz, 14- H_3), 1,32-2,13 (14H, m, 10 x ciclohexilo, 9- H_2 , 7 e 12-H), 0,24 (3H, s, 15- H_3), 2,32 (1H, dd, J 9,6 e 14,2 Hz, 4-H), 2,69-2,84 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, J 9,0 e 3,0 Hz, 16-H), 3,58 (1H, d, J 11,4 Hz, 16-H), 3,73-3,91 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 4,18 (1H, tt, J 3,6 e 11,5 Hz, 1'-H), 6,67 (1H, s, 2-H'), 7,94 (1H, s, 3' ou 5'-H), 8,26 (1H, s, 3' ou 5'-H); δ_C (CD_3OD) 12,3 (C-17), 20,4 (C-15), 20,7 (C-14), 26,3 (C-3' e 4'), 33,0 (C-9), 34,3 (C-2'), 41,8 (C-8), 43,7 (C-12), 44,4 (C-4), 56,7 (C-10), 61,2 (C-11), 62,9 (C-1'), 66,4 (C-16), 70,1 (C-6), 70,7 (C-7), 71,7 (C-13), 76,4 (C-5), 124,6 (C-2), 126,4 (C-3'), 131,7 (C-3' ou 5'), 140,7 (C-3' ou 5'), 158,7 (C-3), 187,1 (C-1); m/z (E.I.) 476 (M^+ , 20%), 177 (100%); Encontrados: M^+ , 476.2899. $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$ requiere M , 476.2886).

Exemplo 19

±

[2-(Piperidin-1-il)piridin-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

a) 5-Bromo-2-(piperidin-1-il)piridina

Bromo (8,16 g, 2,62 ml, 51,9 mmol) em ácido acético (20 ml) foi adicionado gota a gota a 2-(piperidin-1-il)piridina (8,41 g, 51,9 mmol) e acetato de sódio (6,94 g, 51,9 mmol) (100 ml) à temperatura ambiente. Após 2 dias à temperatura ambiente a solução foi evaporada até um volume baixo, adicionou-se água e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4),

evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (8:1) como eluente deram origem ao composto do título (7,50 g, 60%) sob a forma de um líquido amarelo claro; δ_H (CDCl₃) 1,55-1,71 (6H, m, piperazinil-H), 6,53 (1H, d, J 9,2Hz, 3-H), 7,47 (1H, dd, J 9,3 e 2,5Hz, 4-H), 8,16 (1H, d, J 2,5Hz, 6-H); δ_C (CDCl₃) 24,5 (C-4'), 25,3 (C-3'), 46,2 (C-2'), 106,4 (C-5), 108,3 (C-3), 139,4 (C-4), 148,3 (C-6), 158,0 (C-2); m/z 242 (M^+ , 90%), 240 (M^+ , 96%), 84 (100%); (Encontrados; M^+ , 240.0261. C₁₀H₁₃N₂ requer M , 240.0262).

b) [2-(Piperidin-1-il)piridin-5-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

N-Butillítio (1,6M em hexano) (1,96 ml, 3,14 mmol) foi adicionado gota a gota à bromopiridina anteriormente referida (0,76 g, 3,14 mmol) em THF (25 ml) mantendo-se entretanto a temperatura a de -80 a -85°C. Após 1 hora a -85°C adicionou-se cloreto de cério (III) (0,77 g, 3,14 mmol) e a solução foi mantida a -85°C durante mais 1 hora. 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monaldeído (1,14 g, 2,09 mmol) em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -80°C e após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,18 ml) e em seguida água (50 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (MgSO₄) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem a alcoois crús que foram dissolvidos em benzeno (30 ml) e tratados com dióxido de manganésio (6,00 g, 69 mmol) em condições Dean and Stark durante 30 minutos. A filtração, lavagem dos sólidos filtrados com dioxano, evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (2:1) como eluente deram origem ao composto do título (0,87 g, 59%) sob a forma de um óleo amarelo; δ_H (CDCl₃) 0,10-0,15 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17-H₃), 1,19

(3H, d, $\underline{J}$ 6,2Hz, 14-H₃), 1,42-1,49 (1H, m, 12-H), 1,52-1,90 (9H, m, 9-Hz, 8-H, 3'', 4'' e 5'' -H₂), 2,08 (1H, m, dd, $\underline{J}$ 15,0 e 10,9Hz, 4-H), 2,18 (3H, s, 15-H₃), 2,58-2,70 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 3,1Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, $\underline{J}$ 11,6Hz, 16-H), 3,63-3,74 (4H, m, 2'' e 6'' -H₂), 3,79-3,95 (14H, m, 5, 7, 13 e 16-H), 6,60 (1H, d, $\underline{J}$ 9,0Hz, 3'-H), 6,68 (1H, s, 2-H), 8,01 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,2Hz, 4'-H), 8,77 (1H, d, $\underline{J}$ 2,2Hz, 6'-H); $\underline{m/z}$ (E.I.) 704 ($\underline{M}^+$, 8%), 189 (100%); (Encontrados: $\underline{M}^+$, 704.4087. C₃₆H₆₄N₂O₆Si₃ requiere $\underline{M}$, 704.4072).

c) [2-(Piperidin-1-il)piridin-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

A cetona protegida anteriormente referida (0,86 g, 1,21 mmol) foi tratada com ácido clorídrico (0,4M) (10,8 ml) em THF (27 ml) à temperatura ambiente durante 2 minutos.

Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 9% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,50 g, 84%) sob a forma de uma espuma amarelo claro; $\nu_{\max}$ (KBr) 3420, 2931, 2857, 1734, 1595, 1242cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 344nm (ϵ_m 24.430); δ_H (CD₃OD) 0,95 (3H, d, $\underline{J}$ 7,0Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4Hz, 14-H₃), 1,34-1,47 (1H, m, 12-H), 1,63-1,80 (8H, m, 9, 3'', 4'' e 5'' -H₂), 1,90-2,01 (1H, m, 8-H), 2,16 (3H, s, 15-H₃), 2,33 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,4 e 9,6Hz, 4-H), 2,69-2,85 (3H, m, 4, 10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 3,0Hz, 6-H), 3,61 (1H, d, $\underline{J}$ 11,5Hz), 3,69-3,73 (4H, m, 2'' e 6'' -H₂), 3,76-3,93 (4H, m, 5, 7, 13 e 16-H), 6,76 (1H, s, 2-H), 6,80 (1H, d, $\underline{J}$ 9,2Hz, 3'-H), 8,01 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,2 e 2,4Hz, 4'-H), 8,69, d, $\underline{J}$ 2,4Hz, 6'-H); δ_C (CD₃OD) 12,2 (C-17), 20,2 (C-15), 20,3 (C-14), 25,6 (C-4''), 26,7 (C-3''), 33,0 (C-9), 41,6 (C-8), 43,7 (C-12), 44,0 (C-4), 47,0

(C-2''), 56,6 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,6 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 107,0 (C-3'), 123,4 (C-2), 124,3 (C-5'), 138,5 (C-4'), 151,8 (C-6'), 156,7 (C-2'), 161,5 (C-3), 191,0 (C-1); m/z (E.I.) 488 (M^+ , 18%), 189 (100%).

Exemplo 20

(Tien-3-il)1-(normon-2-il)cetona

3-Bromotiofeno em THF (10 ml) foi adicionado gota a gota a *n*-butil lítio (1,6M em hexano) em THF (20 ml) a -70°C durante 10 minutos. Após mais 20 minutos a -70°C *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-*O*-tris(trimetilsilil)monamida (1,20 g, 2,00 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C . Após 1,5 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,23 ml) e em seguida água e a fase aquosa foi extraída com acetato de etilo. A secagem (Na_2SO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem à cetona protegida crua que foi dissolvida em metanol (25 ml) e diclorohidreto de 4-dimetilaminopiridina (5,0 mg, 0,026 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (Na_2SO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 7% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,68 g, 84%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3465, 3308, 2968, 2920, 2888, 1657, 1598, 1246cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 267nm (ϵ_m 11.960); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,3Hz, 14 H_3), 1,33-1,47 (1H, m, 12-H), 1,68-1,73 (2H, m, 9- H_2), 1,92-2,02 (1H, m, 8-H), 2,23 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 9,5 e 14,3Hz, 4-H), 2,69-2,84 (3H, m, 4, 10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H),

3,59 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,73-3,92 (4H, m, 5, 7, 13 e 16-H), 6,85 (1H, s, 2-H), 7,44 (1H, dd, J 5,0 e 2,7Hz, 4'-H), 7,55 (1H, dd, J 5,0 e 1,3Hz, 5'-H), 8,26 (1H, dd, J 2,7 e 1,3Hz, 2'-H); δ_C (CD₃OD) 12,2 (C-17), 20,2 (C-15), 20,3 (C-14), 32,9 (C-9), 41,7 (C-8), 43,6 (C-12), 44,3 (C-4), 56,8 (C-10), 61,2 (C-11), 66,3 (C-16), 70,0 (C-6), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 124,0 (C-2), 127,5, 128,0, 133,3, 145,3 (C-3'), 187,2 (C-1) m/z (M^+ , 6%), 178 (100%); (Encontrados: M , 410.1760. C₂₁H₃₀O₆S requiere M 410.1763).

Exemplo 21

(Tien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (Tien-2-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil)- (normon-2-il)cetona

n-Butil lítio (1,6M em hexano) (1,00 ml, 1,60 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-bromotiofeno (0,24 g, 1,5 mmol) em THF (4 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após 15 minutos a -70°C, *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)-monamida (0,60 g, 1,00 mmol) em THF (15 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C. Após 15 minutos a -70°C, adicionou-se ácido acético (0,14 g) seguido por água (20 ml). A extração com éter dietílico, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida, e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (10-30%) como eluente deram origem ao composto do título (0,25 g, 38%) sob a forma de uma espuma branco; δ_H (CDCl₃) 0,09-0,17 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14-H₃), 1,30-1,41 (1H, m, 12-H), 1,56 (2H, br.s, 9-H₂), 1,73-1,83 (1H, m, 8-H), 2,10 (1H, dd, J 14,6 e 10,6Hz, 4-H), 2,24 (3H, s, 15-H₃), 2,59 (1H, d, J 14,6Hz, 4-H), 2,70-2,74 (2H, m, 10 e 11-H), 3,41 (1H,

dd, $\underline{J}$ 8,9 e 2,4Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, $\underline{J}$ 11,3Hz, 16-H), 3,78-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,70 (1H, s, 2-H), 7,10 (1H, t, $\underline{J}$ 3,7Hz, 4'-H), 7,60 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,2 e 0,9Hz, 3'-H), 7,69 (1H, dd, $\underline{J}$ 2,7 e 0,8Hz, 5'-H).

b) (Tien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,23 g, 0,38 mmol) e ácido clorídrico (0,4M), (3,0 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-6% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,112 g, 71%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3440, 2970, 2926, 1639, 1602, 1246, 1184 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 296nm (ϵ_m 14.044; δ_H (CDCl_3) 0,93 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14- H_3), 1,29-1,41 (1H, m, 12-H), 1,71- 1,77 (2H, m, 9- H_2), 1,96-2,04 (1H, m, 8-H), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,6 e 9,0Hz, 4-H), 2,59-2,73 (2H, m, 4 e 11-H), 2,78-2,84 (1H, m, 10-H), 3,48 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 2,0Hz, 6-H), 3,59 (1H, dd, $\underline{J}$ 11,3 e 1,8Hz, 16-H), 3,74-3,98 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,76 (1H, s, 2-H), 7,10 (1H, t, $\underline{J}$ 3,7Hz, 4'-H), 7,60 (1H, dd, $\underline{J}$ 4,2 e 0,9Hz, 3'-H), 7,69 (1H, dd, $\underline{J}$ 2,7 e 0,8Hz, 5'-H). δ_C (CDCl_3), 12,6 (C-17), 20,7 (C-14), 20,7 (C-15), 31,5 (C-9), 39,6 (C-8), 42,7 (C-12), 43,3 (C-4), 55,6 (C-10), 61,2 (C-11), 65,4 (C-16), 68,8 (C-6), 70,3 (C-7), 71,2 (C-13), 74,9 (C-5), 121,8 (C-2), 128,0, 131,3, 133,2 (C3',C4' e C5') 146,6 (C2'), 157,6 (C-3), 183,7 (C-1), m/z (E.I.) 410 (M^+ , 1%), 111 (100%); Encontrados: M^+ , 410.1768. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_5$ requiere M , 410.1763).

Exemplo 22

5-Metoxi-(tien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) 5-Metoxi-(tien-2-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetil sililnormon-2-il)cetona

n-Butil-lítio (1,6M em hexano) (1,00 ml, 1,60 mmol) foi adicionado gota a gota a di-isopropilamina (0,18 g, 1,78 mmol) em THF (4 ml), mantendo-se entretanto a temperatura a -20°C. Após 10 minutos a -20°C, 2-metoxitiofeno (0,17 g, 1,50 mmol) foi adicionado gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após 15 minutos a -70°C, adicionou-se cloreto ceroso (0,37 g, 1,50 mmol) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após mais 45 minutos a -70°C, N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris-(trimetilsilil)monamida (0,60 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C. Após 1,25 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,14 g) seguindo-se água (20 ml). A extração com éter dietílico, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (10-30%) como eluente deram origem ao produto do título (0,08 g, 13%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H 0,09-0,17 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,91 (3H, d, J 7,0Hz, 17-H₃), 1,19 (3H, d, J 6,3Hz, 14-H₃), 1,33-1,41 (1H, m, 12-H), 1,70 (2H, br.s, 9-H₂), 1,80-1,88 (1H, m, 8-H), 2,08 (1H, dd, J 14,6 e 10,7Hz, 4-H), 2,18 (3H, s, 15-H₃), 2,59 (1H, d, J 13,9 e 4-H), 2,68-2,80 (2H, m, 10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 12,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,59 (1H, d, J 11,3, 16-H), 3,80-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16H), 3,95 (3H, s, OCH₃), 6,72 (1H, s, 2-H), 6,34 (1H, d, J 4,3Hz, 3'-H), 7,58 (1H, d, J 4,3Hz, 4'-H).

b) (5-Metoxitien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona anteriormente referida (0,08 g, 0,13 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (3 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-6% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,040 g, 69%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3426, 2970, 2887, 1638, 1598, 1242, 1051cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 333nm (ϵ_m 14.424); δ_H (CDCl_3) 0,93 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4Hz, 14- H_3), 1,35-1,47 (1H, m, 12-H), 1,67-1,75 (2H, m, 9- H_2), 1,92-2,03 (1H, m, 8-H), 2,20 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, $\underline{J}$ 13,5 e 9,5Hz, 4-H), 2,64-2,73 (2H, m, 4 e 11-H), 2,78-2,83 (1H, m, 10-H), 3,41 (1H, dd, $\underline{J}$ 12,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,59 (1H, dd, $\underline{J}$ 10,7 e 1,8Hz, 16-H), 3,74-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 3,97 (3H, s, OCH_3) 6,77 (1H, s, 2-H), 6,35 (1H, d, $\underline{J}$ 4,3Hz, 3'-H), 7,62 (1H, d, $\underline{J}$ 4,3Hz, 4'-H); δ_C (CDCl_3), 12,2 (C-17), 20,0 (C-15), 20,3 (C-14), 33,0 (C-9), 41,7 (C-8), 43,7 (C-12), 44,2 (C-4), 56,9 (C-10), 60,9 (OCH_3), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 69,9 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 107,0 (C-3'), 121,9 (C-2), 133,9 (C-4'), 134,1 (C-2'), 157,5 (C-3), 175,9 (C-5'), 185,2 (C-1); m/z (E.I.) 440 (M^+ , 5%), 141 (100%); (Encontrados: M^+ , 440.1871. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ requiere M , 440.1869).

Exemplo 23[2-(Metilmercapto)thiazol-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

Hidróxido de tetrabutylamónio (1,0M em metanol) (5,00 ml, 5,0 mmol) e iodometano (0,739, 5,0 mmol) foram adicionados gota a gota a 2-mercaptotiazole (0,59 g, 5,0 mmol) em THF (5 ml) à temperatura ambiente. Após 1,5 horas e evaporação até à secura sob pressão reduzida, a mistura da reacção foi triturada com hexano e éter dietílico (1:1), misturando o sólido com diclorometano. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4), evaporados até à secura sob pressão reduzida e purificados por cromatografia luminosa usando éter dietílico em hexano (0,25%) como eluente para dar origem a 2-metilmercaptotiazole (0,23 g, 34%). *n*-Butil lítio (1,6M em hexano) (0,60 ml, 1,00 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-metilmercaptotiazole (0,13 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C . Após 30 minutos a -70°C , *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-*O*-tris(trimetilsilil)monamida (0,6 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C . Após 1,5 horas a -70°C , adicionou-se ácido acético (0,14 g) seguindo-se água (20 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo em hexano (0-25%) como eluente deram origem ao composto do título protegido trimetilsililo (0,48 g, 72%) sob a forma de uma espuma branca. Esta foi então agitada com ácido clorídrico (0,4M) (3 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio. A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,231 g, 70%) sob a forma de

uma espuma branca; $\nu_{\max}$ (KBr) 3428, 2970, 2879, 1642, 1605, 1255, 1047 cm^{-1} , $\lambda_{\max}$ (EtOH) 330nm, (ϵ_m , 22.251); δ_H (CDCl_3) 0,93 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,31-1,45 (1H, m, 12-H), 1,65-1,75 (2H, m, 9- H_2), 1,90-2,04 (1H, m, 8-H), 2,27 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 11,8 e 9,5Hz, 4-H), 2,67-2,85 (6H, m, 4, 10 e 11-H), 2,75 (3H, s, SCH_3) 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,59 (1H, dd, J 10,9 e 1,8Hz, 16-H), 3,74-3,96 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,67 (1H, s, 2-H), 8,31 (1H, s, 3'-H); δ_C (CDCl_3), 12,2 (C-17), 16,7 (5- CH_3), 20,3 (C-15), 20,4 (C-14), 33,0 (C-9), 41,8 (C-8), 43,7 (C-12), 44,4 (C-4), 56,9 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 69,9 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 122,3 (C-2'), 143,1 (C-2'), 147,3 (C-3'), 161,0 (C-3), 171,5 (C-5'), 183,5 (C-1); m/z (E.I.), 457 (M^+ , 457.1595. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ requiere M , 457.1593).

Exemplo 24

2-(Piperidin-1-il)tiazol-5-il-1-(normon-2-il)cetona

a) 2-(Piperidin-1-il)tiazole

Cloroacetaldeído (45% p/p em água) (0,92 g, 5,25 mmol) em etanol (22 ml) foi adicionado gota a gota durante 10 minutos a 1-piperidinetiocarboxamida (0,91 g, 6,3 mmol) em etanol (11 ml). Após refluxo durante 2 horas, adicionou-se água gelada (55 ml), seguindo-se adição de amônia gota a gota (18M) até se verificar que a mistura era básica. A extração com éter dietílico, evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (0-30%) como eluente deram origem ao composto do título (0,43 g, 49%); δ_H (CDCl_3) 1,67 (6H, m, b- H_4 e c- H_2), 3,48 (4H, m, a- H_4), 6,51 (1H, d, J 3,6Hz, 5'-H), 7,19 (1H, d, J 3,6Hz, 4'-H).

b) [2-(Piperidin-1-il)thiazol-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (1,5 ml, 2,40 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-piperidin-1-il thiazole (0,40 g, 2,4 mmol) em THF (7 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após 1 hora a -70°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (0,98 g, 1,60 mmol) em THF (8 ml) foi adicionada gota a gota, mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C. Após 1,5 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,22 g), seguindo-se água (25 ml). A extração com éter dietílico, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação parcial por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (15-50%) como eluente deram origem a [2-(piperidin-1-il)thiazol-5-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona (0,251 g) sob a forma de uma espuma castanho claro. A cetona impura atrás referida (0,251 g, <0,3 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (8 ml, 3,1 x 10⁻³ mmol) em THF (24 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (12 ml). A extração com éter dietílico, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,107 g, 13%) sob a forma de uma espuma cremosa; $\nu_{\max}$ (KBr) 3423, 2937, 2861, 1640, 1594, 1523, 1051 cm⁻¹; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 356 nm (ϵ_m 24.935); δ_H (CD₃OD) 0,93 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1 Hz, 17-H₃), 1,22 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4 Hz, 14-H₃), 1,34-1,46 (1H, m, 12-H), 1,63-1,72 (8H, m, 9-H₂, b-H₄ e c-H₂), 1,90-2,04 (1H, m, 8-H), 2,20 (3H, s, 15-H₃), 2,31 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,3 e 9,5 Hz, 4-H), 2,67-2,85 (3H, m, 4, 10, e 11-H), 3,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,9 e 3,0 Hz, 6-H), 3,54-3,66 (5H, m, 16-H e a-H₄), 3,73-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,67 (1H, s, 2-H), 7,94 (1H, s, 4'-H), δ_C (CDCl₃) 12,3 (C-17), 20,1 (C-15), 20,3 (C-14), 24,9 (C-c), 26,2 (C-b), 33,0 (C-9), 41,8 (C-8), 43,8 (C-12), 44,2 (C-4), 50,8 (C-a), 56,9 (C-10), 61,3 (C-11), 66,4

(C-16), 70,0 (C-6), 70,0 (C-7), 71,6 (C-13), 76,4 (C-5), 122,4 (C-2), 131,7 (C-5'), 148,7 (C-4'), 156,9 (C-3), 176,5 (C-2'), 184,4 (C-1); m/z (E.I.) 494 (M^+ , 3%), 195 (100%); (Encontrados: M^+ , 494.2470. $C_{25}H_{38}N_2O_4S$ requiere M , 494.2451).

Exemplo 25

(Isotiazol-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (Isotiazol-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil)-normon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,00 ml, 1,60 mmol) foi adicionado gota a gota a isotiazole (0,12 g, 1,5 mmol) em THF (4 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de $-65^{\circ}C$. Após 15 minutos a $-70^{\circ}C$, 6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monaldeído (0,54 g, 1,0 mmol) em THF (4 ml) foi adicionado gota a gota, mantendo-se a temperatura abaixo de $-65^{\circ}C$. Após 30 minutos a $-70^{\circ}C$ adicionou-se ácido acético (0,10 g), seguindo-se água (20 ml). A extracção com éter dietílico, secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob purificação reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (0-30%) como eluente deram origem a alcoois diastereoméricos (0,36 g, 38%) sob a forma de um óleo amarelo; δ_H ($CDCl_3$) 0,09-0,17 (27H, m, 9 x $SiCH_3$), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,30-1,41 (2H, m, 8 e 12-H), 1,56 (2H, m, 9- H_2), 1,80 (4H, m, 15- H_3 e DH), 1,96-2,05 (1H, dd, J 14,0 e 2,8Hz, 4-H), 2,49 (1H, d, J 16,7Hz, 4-H), 2,63-2,73 (2H, m, 10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, J 8,7 e 2,1Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,7- 3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 5,54 (1H, d, J 3,5Hz, 2-H), 5,85 (1H, d, J 8,5Hz, 1-H), 7,6 (1H, s, 4'-H), 8,38 (1H, s, 3'-H). Dióxido de manganésio (1,00 g, 3 equivalentes em peso) e benzeno (15 ml) foram adicionados aos

alcoois atrás referidos (0,36 g, 0,57 mmol) e a mistura da reacção foi aquecido até refluxo em condições Dean and Stark durante 30 minutos. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano. Os filtrados foram combinados e evaporados até à secura sob pressão reduzida. A purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (0-30%) como eluente deu origem ao composto do título (0,02 g, 5%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H ($CDCl_3$) 0,09-0,19 (27H, m, 9 x $SiCH_3$), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,33-1,43 (1H, m, 12-H), 1,59 (1H, m, 8-H), 1,78-1,85 (2H, m, 9- H_2), 2,10 (1H, dd, J 14,6 e 10,2Hz, 4-H), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 2,59-2,71 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 9,0 e 2,4Hz, OH), 3,56 (1H, d, J 11,3Hz, 16-H), 3,77-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,66 (1H, s, 2-H), 7,65 (1H, d, J 1,7Hz, 4'-H), 18,56 (1H, d, J 1,7Hz, 3'-H).

b) (Isotiazol-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (18,3 mg, 0,03 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (1,5 ml, 0,5 mmol) em THF (7,5 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio. A extracção com acetato de etilo, secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (11,0 mg, 92%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H (CD_3OD) 0,93 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,35-1,45 (1H, m, 12-H), 1,64-1,74 (2H, m, 9- H_2), 1,91-2,01 (1H, m, 8-H), 2,30 (3H, s, 15- H_3), 2,35 (1H, dd, J 14,3 e 9,6Hz, 4-H), 2,70 (1H, dd, J 7,6 e 2,2Hz, 4-H), 2,80 (2H, m, 10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, J 12,1 e 3,1Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,2Hz, 16-H), 3,73-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,83 (1H,

s, 2-H), 7,84 (1H, d, J 1,8Hz, 4'-H), 8,60 (1H, d, J 1,7Hz, 3'-H).

Exemplo 26

[2-(Hidroximetil)tien-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

Bromo (0,51 ml, 10 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-tiofene metanol (1,14 g, 10 mmol) em ácido acético (30 ml). Após agitação durante 30 minutos com arrefecimento eficiente, foi adicionada água (30 ml). A extracção com éter dietílico, secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (10-30%) como eluente deu origem a 2-bromo-5-hidroxi-metiltiofeno (0,547 g, 2,8 mmol, 28%) sob a forma de um óleo castanho; δ_H ($CDCl_3$) 1,70 (1H, s, OH), 4,75 (2H, s, CH_2), 6,76 (1H, d, J 3,8Jz, 4'-H), 6,90 (1H, d, J 3,8Hz, 3'-H). Este foi misturado com éter dietílico (10 ml) e tratado com trietilamina (0,8 ml, 5,6 mmol) e clorotrimetilsilano (0,5 ml, 4,2 mmol). Após 10 minutos adicionou-se uma quantidade catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina. Após 45 minutos à temperatura ambiente a reacção foi diluída com éter dietílico, filtrada e o filtrado foi evaporado. O resíduo foi misturado com hexano e refiltrado. A evaporação do filtrado deu origem ao requerido álcool protegido; ν_{max} ($CHCl_3$) 2960, 2937, 2865, 1607, 1460, 1450, 1382, 1258, 1175, 1072, 873, 851 cm^{-1} . n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,5 ml, 2,37 mmol) foi adicionado gota a gota a este material em THF (6,5 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de $-65^\circ C$. Após 5 minutos a $-70^\circ C$, N -metoxi- N -metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (0,95 g, 1,58 mmol) em THF (8 ml) foi adicionada gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de $-65^\circ C$. Após 1,5 horas a $-70^\circ C$ adicionou-se ácido acético (0,21 g), seguindo-se água (25 ml). A extracção

com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação parcial por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (10-30%) como eluente deram origem à cetona protegida com tetra-metilsililo sob a forma de um óleo castanho (0,277 g, 0,38 mmol). O material impuro atrás referido e ácido clorídrico (0,4M) (4,75 ml, 1,9 mmol) em THF (24 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (12 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (97,6 mg, 58%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3421, 2969, 2877, 1639, 1602, 1257, 1049 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 306,5 nm (ϵ_m 16.691); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, $\underline{J}$ 7,0 Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,5 Hz, 14- H_3), 1,35-1,45 (1H, m, 12-H), 1,64-1,73 (2H, m, 9- H_2), 1,90-1,98 (1H, m, 8-H), 2,22 (3H, s, 15- H_3), 2,31 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,4 e 9,6 Hz, 4-H), 2,67-2,84 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,1 Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, $\underline{J}$ 10,7 Hz, 16-H), 3,74-3,94 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,82 (1H, s, 2-H), 7,06 (1H, d, $\underline{J}$ 3,8 Hz, 3'-H), 7,72 (1H, d, $\underline{J}$ 3,8 Hz, 4'-H); δ_C (CD_3OD), 12,5 (C-17), 20,5 (C-15), 20,6 (C-14), 33,2 (C-9), 42,0 (C-8), 44,0 (C-12), 44,6 (C-4), 57,1 (C-10), 60,6 (C- CH_2), 61,5 (C-11), 66,7 (C-16), 70,2 (C-6), 71,0 (C-7), 71,9 (C-13), 76,6 (C-5), 122,0 (C-2), 126,7 (C-3' ou 4'), 133,4 (C-3' ou 4'), 147,0 (C-2' ou 5'), 158,3 (C-2' ou 5'), 159,7 (C-3), 185,7 (C-1); m/z (E.I.) 441 (M^+ , 16%), 141 (100%); (Encontrados: M^+ , 440.1841. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ requiere M , 440.1869).

Exemplo 27

(2-Formiltien-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

[2-(Hidroximetil)tien-5-il]-1-(6,7,13-O-trismetilsilil-normon-2-il)cetona foi obtida como um dos principais produtos (23%) a partir da reacção de N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida e de 2-bromo-5-metilhidroxitiófeno protegido com 2-bromo-5-metilhidroxitiófeno (ver Exemplo 26). Dióxido de manganésio (1,40 g, e equivalentes em peso) e THF (40 ml) foram adicionados a este material impuro (1,02 g, aproximadamente 1 mmol) e a mistura da reacção foi agitada à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com THF. Os filtrados foram combinados e evaporados até à secura sob pressão reduzida. Purificação parcial por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (0-30%) como eluente deu origem a (2-formil tien-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil-normon-2-il)cetona (93,8 mg, 14%) sob a forma de uma espuma incolor. A cetona impura atrás referida (46,6 mg, 0,071 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (3 ml, 1,2 mmol) em THF (15 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Foi adicionada solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem ($MgSO_4$), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 0-10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (200 mg, 64%) sob a forma de uma espuma incolor; ν_{max} (KBr) 3446, 2969, 2924, 1673, 1645, 1605, 1245, 1207, $1050cm^{-1}$; λ_{max} (CH_3CN) 310nm (ϵ_m 19.275); δ_H (CD_3OD) 0,94 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,31-1,47 (1H, m, 12-H), 1,65-1,75 (2H, m, 9- H_2), 1,90-2,04 (1H, m, 8-H), 2,20 (3-hemiacetal-H, 15- H_3), 2,28 (3-aldeído-H, s, 15- H_3), 2,31-2,43 (1H, dd, J 14,3 e 9,6Hz, 4-H), 2,64-2,71 (1H, dd, J 7,6 e 2,2 Hz, 4-H), 2,75-2,84 (2H, m, 10 e

11-H), 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,1Hz, 6-H), 3,62 (1H, d, J 11,6Hz, 16-H), 3,73-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 5,71 [1-hemiacetal-H, s, CH(OD)(OCD₃)], 6,84 (1-hemiacetal-H, s, 2-H), 6,90 (1-aldeído-H, s, 2-H), 17,13 (1-hemiacetal-H, d, J 3,9Hz, 3'-H), 7,70 (1-hemiacetal-H, d, J 3,9Hz, 4'-H), 7,90 (2-aldeído-H, m, 3' e 4'-H), 9,94 (1-aldeído, s, CHO); m/z (E.I.) 438 (M^+ , 0,5%), 139 (100%); (Encontrados: M^+ , 438.1706. C₂₂H₃₀O₇S requiere M , 438.1712).

Exemplo 28

[2-(Piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-(6,7,13-O-trimetilsililnormon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (3,47 ml, 5,53 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-Bromo-2-(piperidin-1-il)pirimidina (1,34 g, 5,53 mmol) em THF (80 ml) mantendo a temperatura abaixo de -85°C. Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (1,36 g, 5,53 mmol). Após 1 hora a -85°C N -metoxi- N -metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (3,60 g, 6,00 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C. Após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,32 ml) seguindo-se água (200 ml). A extração com acetato de etilo, secagem (Na₂SO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluente deram origem ao composto do título (1,00 g, 48%) sob a forma de um óleo incolor; (todos os detalhes espectroscópicos foram identicos aos do Exemplo 11a).

b) [2-(Piperidin-1-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

Tal como para o Exemplo 11b usando a cetona atrás referida (0,99 g) dando o composto do título (0,51 g, 74%) sob a

forma de uma espuma amarela; (todos os dados espectroscópicos foram identicos aos do Exemplo 11b).

Exemplo 29

(2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

n-butil lítio (1,6M em hexano) (2,81 ml, 4,50 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-dimetilaminopirimidina (0,91 g, 4,50 mmol) em THF (30 ml) a -85°C. Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (1,68 g, 4,50 mmol). Após 1 hora a -75°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (1,36 g, 2,25 mmol) foi adicionada gota a gota a -85°C. Após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,26 ml) e em seguida água (50 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (Na_2SO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (4:1) como eluente deram origem à cetona protegida impura (1,13 g, 76%) sob a forma de um óleo incolor. O óleo foi dissolvido em THF (57 ml) e ácido clorídrico (0,4N) (11,3 ml) e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (12 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (Na_2SO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,56 g, 74%) sob a forma de uma espuma branca; (todos os dados espectroscópicos foram identicos aos do Exemplo 8b).



Exemplo 30

(2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) (2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(6,6,13-O-tristri-
metil-silil(normon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (6,25 ml, 10,00 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-dimetilaminopiridina (2,01 g, 10,00 mmol) em THF (80 ml) a -85°C. Após 1 hora a -85°C adicionou-se tricloreto de cério (2,47 g, 10,00 mmol). Após 1 hora a -85°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (3,00 g, 4,97 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota a -85°C. Após 3 horas a -85°C adicionou-se ácido acético (0,57 ml) e em seguida água (100 ml). A extracção com acetato de etilo, secagem (Na₂SO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando Hexano/acetato de etilo (3:1) como eluente deram origem ao composto do título (2,69 g, 66%) sob a forma de um óleo amarelo claro; (todos os dados espectroscópicos foram identicos aos do Exemplo 12a).

b) (2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (2,69 g, 3,30 mmol) em THF (190 ml) foi tratada com ácido clorídrico (0,4N) (37,5 ml) à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (40 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (Na₂SO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (1,65 g, 91%) sob a forma de uma espuma amarelo claro; (todos os dados espectroscópicos foram identicos aos do Exemplo 12b).

Exemplo 31(Pirrol-3-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (1-Triisopropilsililpirrol-3-il)-1-(6,7,13-O-tris(trimetilsilil)normon-2-il)cetona

t-Butillítio (1,7M em pentano) (6,57 ml, 10,52 mmol) foi adicionado gota a gota a 3-bromo-1-triisopropilsililpirrole (1,54 g, 5,26 mmol) em THF (25 ml) a -78°C. Após 1 hora a -78°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (1,80 g, 3,00 mmol) em THF (10 ml) foi adicionada gota a gota a -75°C. Após 3 horas a -75°C adicionou-se ácido acético (0,36 ml) e em seguida água (60 ml). A extração com acetato de etilo, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (8:1) como eluente deram origem ao composto do título (1,42 g, 62%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CD_3OD) 0,10-0,18 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,10 (18H, m, 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,37-1,70 (6H, m, 12-H, 9- H_2 e 3 x $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,75-1,90 (1H, m, 8-H), 2,09 (1H, dd, J 14,6 e 9,2Hz, 4-H), 2,23 (3H, s, 15- H_3), 2,59 (1H, d, J 14,6Hz, 4-H), 2,63-2,71 (2H, m, 10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 8,9 e 2,4Hz, 6-H), 3,54 (1H, d, J 11,3Hz, 16-H), 3,80-3,94 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,59 (1H, s, 2-H), 6,70-6,75 (2H, m, 2 x pirrole-H), 7,37-7,40 (1H, m, pirrole-H); m/z (E.I.) 765 (M^+ , 5%), 73 (100%); (Encontrados: M^+ , 765.4687. $\text{C}_{39}\text{H}_{75}\text{NO}_6\text{Si}_4$ requiere M , 765.4672).

b) (Pirrol-3-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (0,47 g, 0,61 mmol) em THF (19 ml) foi tratada com ácido clorídrico (0,4N) (3,70 ml) à

temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio, a solução foi extraída com acetato de etilo, as fracções orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e evaporadas até à secura sob pressão reduzida para dar origem à cetona pirrol-3-ilo protegida em N. THF (10 ml) e fluoreto trihidrato de tetrabutylamónio (0,21 g, 0,67 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos. A evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 10% de metanol em diclorometano como eluente deram o composto do título (0,22 g, 92%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3400, 2968, 2931, 1643, 1595, 1501 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 293 nm (ressalto) (ϵ_m 7.630) e 259,5 (ϵ_m 12.597); δ_H (CDCl_3) 0,94 (3H, d, J 7,0 Hz, 17- H_3), 1,22 (3H, d, J 6,3 Hz, 14- H_3), 1,33-1,50 (1H, m, 12-H), 1,65-1,78 (2H, m, 9- H_2), 1,93-2,06 (1H, m, 8-H), 2,21 (3H, s, 15- H_3), 2,31 (1H, dd, J 14,6 e 9,3 Hz, 4-H), 2,67-2,85 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,0 Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,4 Hz, 16-H), 3,75-3,94 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,62-6,65 (2H, m, 2-H e pirrole-H), 6,72-6,78 (1H, m, pirrole-H), 7,44-7,48 (1H, m, pirrole-H), 10,65 (1H, br.s, N-H); δ_C ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 12,5 (C-17), 19,8 (C-15), 20,5 (C-14), 31,6 (C-9), 39,7 (C-8), 42,6 (C-12), 42,8 (C-4), 55,8 (C-10), 60,9 (C-11), 65,3 (C-16), 68,5 (C-6), 70,3 (C-7), 70,9 (C-13), 75,1 (C-5), 108,4 (C-4'), 119,6 (C-2' ou 5'), 123,9 (C-2), 124,2 (C-2' ou 5'), 127,2 (C-3'), 153,6 (C-3), 188,2 (C-1); m/z (E.I.) 393 (M^+ , 5%), 94 (100%); (Encontrados: M^+ , 393.2166. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ requiere M , 393.2151).

Exemplo 32

5-Bromo-(tien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) 5-Bromo-(tien-2-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetil-sililnormon-2-il)cetona

n-Butillítio (1,6M em hexano) (5,00 ml, 8,00 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-bromotiofeno (1,22 g, 7,50 mmol) em THF (20 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C. Após 15 minutos a -70°C N-metoxi-N-metil-6,7,13-O-tris(trimetil silil)monamida (3,00 g, 5,00 mmol) em THF (25 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C. Após 30 minutos a 70°C, adicionou-se ácido acético (0,70 g) seguindo-se água (100 ml). A extração com éter dietílico, secagem (MgSO₄), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando éter dietílico em hexano (0-20%) como eluente deram origem ao composto do título (0,11 g, 3%) como o produto menos importante (espuma branca). [Ver Exemplo 21 quanto ao produto principal; δ_H (CDCl₃) 0,06-0,17 (27H, m, 9 x SiCH₃), 0,90 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17-H₃), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14-H₃), 1,34-1,45 (1H, m, 12-H), 1,60 (2H, br.s, 9-H₂), 1,75-1,85 (1H, m, 8-H), 2,10 (1H, dd, $\underline{J}$ 15,4 e 11,2Hz, 4-H), 2,28 (3H, s, 15-H₃), 2,58-2,75 (3H, m, 10,11 e 4-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,4Hz, 6-H), 3,56 (1H, d, $\underline{J}$ 11,4Hz, 16-H), 3,77-3,95 (4H, m, 5,17,13 e 16-H), 6,63 (1H, s, 2-H), 7,06 (1H, d, $\underline{J}$ 4,0Hz, 4'-H), 7,42 (1H, d, $\underline{J}$ 4,1Hz, 3'-H).

b) 5-Bromo-(tien-2-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (0,11 g, 0,16 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (3,0 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) foram

agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando metanol em diclorometano (0-6%) como eluente deram origem ao composto do título (0,05 g, 58%) sob a forma de uma espuma branca; λ_{max} (EtOH) 308nm (ϵ_m 26.220); δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,35-1,45 (1H, m, 12-H), 1,70 (2H, br.s, 9- H_2), 1,90-2,02 (1H, m, 8-H), 2,25 (3H, s, 15- H_3), 2,33 (1H, dd, J 14,3 e 9,6Hz, 4-H), 2,70 (1H, dd, J 7,5 e 2,1Hz, 4'-H), 2,75-2,85 (2H, m, 10 e 11-H), 3,38 (1H, dd, J 9,1 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,76-3,93 (3H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,78 (1H, s, 2-H), 7,21 (1H, d, J 4,0Hz, 4'-H), 7,61 (1H, d, J 4,1Hz, 3'-H); m/z (E.I.) 489 (MH^+ , 3%), 111 (100%); (Encontrados: M^+ , 488.0825. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{SBr}$ requiere M , 488.0868).

Exemplo 33

[2-(Metilsulfinil)tiazol-5-il]-1-(normon-2-il)cetona

Solução saturada aquosa de carbonato de sódio e hidrogénio (1,40 ml) foi adicionada a [2-(metilmercapto)tiazol-5-il]-1-(normon-2-il)cetona (0,05 g, 0,10 mmol) em diclorometano (2,75 ml) à temperatura ambiente. Após arrefecimento até 0°C, adicionou-se ácido *m*-cloroperoxibenzoico (0,03 g, 0,15 mmol). Após 2,5 horas a 0°C, adicionou-se diclorometano (20 ml). A camada aquosa foi evaporada até à secura sob pressão reduzida e triturada exaustivamente com acetato de etilo e éter dietílico. A evaporação até à secura sob pressão reduzida das camadas orgânicas combinadas e purificação por cromatografia luminosa usando metanol em diclorometano (0-8%) como eluente, deram origem ao

composto do título (0,02 g, 31%); λ_{max} (EtOH) 298nm (ϵ_m 23.440); δ_H (CD_3OD) 0,95 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,5Hz, 14- H_3), 1,35-1,46 (1H, m, 12-H), 1,67-1,75 (2H, br.s, 9- H_2), 1,90-2,02 (1H, m, 8-H), 2,29 (3H, s, 15- H_3), 2,39 (1H, dd, J 14,2 e 9,6Hz, 4-H), 2,70 (1H, d, J 7,6Hz, 4-H), 2,76-2,84 (2H, m, 10 e 11-H), 3,06 (3H, s, $SOCH_3$), 3,40 (1H, dd, J 8,9 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,72-3,92 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,85 (1H, s, 2-H), 8,57 (1H, s, 4'-H); m/z (D.C.I.) 474 (MH^+ , 2%), 91 (100%).

Exemplo 34

[5-(Dimetilaminoiminometil)tien-2-il]-1-(normon-2-il)cetona

a) [5-(Dimetilaminoiminometil)tien-2-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnormon-2-il)cetona

1,1,N,N-Dimetilhidrazina (0,42 g, 7,00 mmol) foi adicionada a 5-bromo 2-tiofene carboxaldeido (0,88 g, 5,00 mmol) em etanol (25 ml) à temperatura ambiente. Após 2 horas e evaporação até à secura sob pressão reduzida, a mistura da reacção foi purificada por cromatografia luminosa usando éter dietílico em hexano (5-20%) como eluente para dar origem a 2-bromo-5-dimetil-aminoiminometil tiofeno (0,67 g, 58%). n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,0 ml, 1,50 mmol) foi adicionado gota a gota a 2-bromo-5-dimetilaminoiminometil tiofeno (0,37 g, 1,60 mmol) em THF (5 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de $-85^\circ C$. Após 10 minutos a $-90^\circ C$ N -metoxi- N -metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (0,6 g, 1,00 mmol) em THF (5 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de $-85^\circ C$. Após 1,75 horas, deixando a temperatura aumentar até $-65^\circ C$, adicionou-se ácido acético (0,13 g), seguindo-se água (15 ml). A extracção

com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo em hexano (10-30%) como eluente deram origem ao composto do título (0,13 g, 18%) sob a forma de um óleo incolor; δ_{H} (CDCl_3) 0,09-0,18 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,30-1,42 (1H, m, 12-H), 1,56 (2H, br.s, 9- H_2), 1,78-1,88 (1H, m, 8-H), 2,13 (1H, dd, J 14,6 e 10,5Hz, 4-H), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 2,59-2,72 (3H, m, 10,11 e 4-H), 3,04 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,40 (1H, dd, J 8,9 e 2,3Hz, 6-H), 3,55 (1H, d, J 11,4Hz, 16-H), 3,78-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,70 (1H, s, 2-H), 7,03 (1H, d, J 3,9Hz, 3' ou 4'-H), 7,57 (2H, d, J 3,9Hz, 3' ou 4'-H e $\text{CH}=\text{N}$).

b) [5-(Dimetilaminoiminometil)tien-2-il]-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (0,13 g, 0,18 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (3,0 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando metanol em diclorometano (0-8%) como eluente deram origem ao composto do título (73,4 mg, 85%) sob a forma de uma espuma amarela; ν_{max} (KBr) 3427, 2965, 2924, 2327, 1637, 1598, 1448, 1257, 1050cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 399nm (ϵ_m 20.871); δ_{H} (CD_3OD) 0,93 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,35-1,44 (1H, m, 12-H), 1,68-1,75 (3H, br.s, 9- H_2), 1,94-2,02 (1H, m, 8-H), 2,24 (3H, s, 15- H_3), 2,31 (1H, dd, J 14,5 e 9,5Hz, 4-H), 2,69-2,84 (3H, m, 10,11 e 4-H), 3,00 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,41 (1H, dd, J 8,8 e 3,2Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 10,8Hz, 16-H), 3,74-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,81 (1H, s, 2-H), 7,02 (1H, d, J 4,1Hz, 3' ou 4'-H), 7,36 (1H, s, $\text{CH}=\text{N}$), 7,66

(1H, D, $\underline{J}$ 4,0Hz, 3' ou 4'-H); m/z (E.I.) 480 (M^+ , 20%), 181 (100%); (Encontrados: M^+ , 480.2265. $C_{24}H_{36}N_2O_6S$ requiere M , 480.2294).

Exemplo 35

2-Bromo-(pirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

a) 2-Bromo-(pirid-5-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetil-sililnormon-2-il)cetona

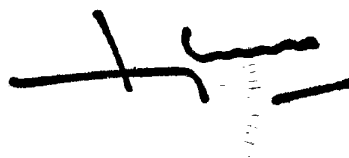
n -Butillítio (1,6M em hexano) (3,75 ml, 6,00 mmol) foi adicionado gota a gota a 2,5 dibromopiridina (1,42 g, 6,0 mmol) em THF (16 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -85°C . Após 10 minutos a -90°C N -metoxi- N -metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (1,82 g, 3,00 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -85°C . Após 30 minutos deixando a temperatura aumentar até -70°C , adicionou-se ácido acético (0,56 g), seguindo-se água (60 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo em hexano (10-30%) como eluente deram origem ao composto do título (0,92 g, 44%) sob a forma de uma espuma branca; δ_H (CDCl_3) 0,07-0,17 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, $\underline{J}$ 7,0Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, $\underline{J}$ 6,3Hz, 14- H_3), 1,30-1,43 (1H, m, 12-H), 1,58 (2H, br.s, 9- H_2), 1,76-1,86 (1H, m, 8-H), 2,13 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,7 e 10,6Hz, 4-H), 2,23 (3H, s, 15- H_3), 2,60-2,72 (3H, m, 4,10 e 11-H), 3,39 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 2,4Hz, 6-H), 3,57 (1H, d, $\underline{J}$ 11,3Hz, 16-H), 3,76-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,70 (1H, s, 2-H), 7,57 (1H, d, $\underline{J}$ 8,3Hz, 3'-H), 8,07 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,3 e 2,5Hz, 4'-H), 8,90 (1H, d, $\underline{J}$ 2,3Hz, 6'-H).

b) 2-Bromo-(pirid-5-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (0,47 g, 0,70 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (6,0 ml, $2,4 \times 10^{-3}$ mol) em THF (30 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Foi então adicionada solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio. A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando metanol em diclorometano (0-8%) como eluente deram origem ao composto do título (0,322 g, 94%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3433, 2924, 1657, 1607, 1087cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 280,5nm (ϵ_m 19.001); δ_{H} (CD_3OD) 0,93 (3H, d, $\underline{J}$ 7,1Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, $\underline{J}$ 6,4Hz, 14- H_3), 1,34-1,47 (1H, m, 12-H), 1,66-1,76 (2H, m, 9- H_2), 1,91-2,03 (1H, m, 8-H), 2,24 (3H, s, 15- H_3), 2,38 (1H, dd, $\underline{J}$ 14,2 e 9,6Hz, 4-H), 2,70 (1H, dd, $\underline{J}$ 7,6 e 2,2Hz, 4-H), 2,73-2,83 (2H, m, 10 e 11-H), 3,40 (1H, dd, $\underline{J}$ 9,0 e 3,0Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, $\underline{J}$ 11,1Hz, 16-H), 3,73-3,93 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,88 (1H, s, 2-H), 7,73 (1H, d, $\underline{J}$ 8,3Hz, 3'-H), 8,18 (1H, dd, $\underline{J}$ 8,3 e 2,5Hz, 4'-H), 8,86 (1H, d, $\underline{J}$ 2,3Hz, 6'-H); δ_{C} (CD_3OD), 12,3 (C-17), 20,3 (C-15), 20,5 (C-14), 33,0 (C-9), 41,9 (C-8), 43,8 (C-12), 44,6 (C-4), 56,9 (C-10), 61,2 (C-11), 66,4 (C-16), 70,0 (C-6), 70,7 (C-7), 71,6 (C-13), 76,3 (C-5), 122,6 (C-2), 129,6 (C-3'), 135,2 (C-5'), 139,6 (C-4'), 146,6 (C-2'), 151,1 (C-6'), 162,1 (C-3), 190,0 (C-1); m/z (E.I.) 484 (MH^+ , 22%), 43 (100%).

Exemplo 36(Pirid-4-il)-1-(normon-2-il)cetonaa) (Pirid-4-il)-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil-normon-2-il)cetona

Carbonato de sódio e hidrogénio foi adicionado a clorohidreto de 4-bromopiridina (0,58 g, 3,00 mmol) em água (5 ml) até pH≥7. A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem a 4-bromopiridina (0,28 g, 59%) sob a forma de um óleo incolor. Este material (0,28 g, 1,77 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado gota a gota a *n*-butillítio (1,6M em hexano) (1,10 ml, 1,76 mmol) em THF (2 ml) mantendo-se entretanto a temperatura abaixo de -65°C . Após 15 minutos a -70°C *N*-metoxi-*N*-metil-6,7,13-O-tris(trimetilsilil)monamida (0,60 g, 1,00 mmol) em THF (3 ml) foi adicionada gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C . Após 45 minutos a -70°C adicionou-se ácido acético (0,14 g) seguindo-se água (20 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando éter dietílico em hexano (0-15%) como eluente deram origem ao composto do título (0,04 g, 4%) sob a forma de um óleo incolor; (CDCl_3) 0,09-0,17 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,37-1,47 (1H, m, 12-H), 1,70 (2H, br.s, 9- H_2), 1,92-2,02 (1H, m, 8-H), 2,10 (1H, dd, J 14,3 e 9,5Hz, 4-H), 2,28 (3H, s, 15- H_3), 2,66 (1H, d, J 7,6Hz, 4-H), 2,73-2,81 (2H, m, 10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,1Hz, 6-H), 3,59 (1H, d, J 11,6Hz, 16-H), 3,75-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,89 (1H, s, 2-H), 7,85 (2H, dd, J 4,6 e 1,6Hz, 2'-e 6'-H), 8,72 (2H, dd, J 4,5 e 1,5Hz, 3' e 5'-H).



b) (Pirid-4-il)-1-(normon-2-il)cetona

A cetona atrás referida (0,04 g, 0,07 mmol) e ácido clorídrico (0,4M) (3,0 ml, $1,2 \times 10^{-3}$ mol) em THF (15 ml) foram agitados à temperatura ambiente durante 2 minutos. Adicionou-se então solução saturada de carbonato de sódio e hidrogénio (7,5 ml). A extracção com éter dietílico, secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando metanol em diclorometano (0-6%) como eluente deram origem ao composto do título (0,02 g, 59%) sob a forma de uma espuma branca; ν_{max} (KBr) 3415, 2970, 2887, 1662, 1610, 1412, 1243, 1056cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 272nm (ϵ_m 22.752); δ_H (CD_3OD) 0,93 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,4Hz, 14- H_3), 1,39-1,48 (1H, m, 12-H), 1,68-1,74 (2H, m, 9- H_2), 1,96-2,03 (1H, m, 8-H), 2,29 (3H, s, 15- H_3), 2,40 (1H, dd, J 14,3 e 9,5Hz, 4-H), 2,71 (1H, dd, J 7,6 e 2,2Hz, 4-H), 2,77 (2H, m, 10 e 11-H), 3,41 (1H, dd, J 9,0 e 3,1Hz, 6-H), 3,60 (1H, d, J 11,6Hz, 16-H), 3,76-3,95 (4H, m, 5,7,13 e 16-H), 6,93 (1H, s, 2-H), 7,85 (2H, dd, J 4,6 e 1,6Hz, 2'e 6'-H), 8,73 (2H, dd, J 4,6 e 1,6Hz, 3'e 5'-H); m/z (E.I.) 405 (M^+ , 17%), 106 (100%); Encontrados: M^+ , 405.2150. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ requiere M , 405.2151.

Exemplo 37

[2-(Piperidinil)pirimidin-5-il]-(1-norisomon-2-il)cetona

a) [(2-Piperidinil)pirimidin-5-il]-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsilil-norisomon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,09 ml, 1,74 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-piperidinil pirimidina (0,42

g, 1,74 mmol) em THF (10 ml) a -70°C . Após 45 minutos a -70°C adicionou-se a -70°C cloreto de cério (III) (0,43 g, 1,74 mmol). Após 1 hora a -70°C 6,7,13-Q-tris(trimetilsilil)isomonaldeído (0,63 g, 1,16 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -65°C . Após 2 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,1 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram origem a alcoois diastereoméricos impuros. Os alcoois de óxido de manganésio (IV) (1,64 g, 18,9 mmol) em benzeno (40 ml) foram aquecidos até refluxo em condições Dean and Stark durante 3 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano e diclorometano. A evaporação dos filtrados até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo como eleunte deram origem ao composto do título (0,52 g, 63%) sob a forma de um óleo amarelo; δ_{H} (CD_3OD) 0,05-0,16 (27H, m, 9 x SiCH_3), 0,90 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,19 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,15-1,40 (1H, m, 12-H), 1,45-1,90 (9H, m, 9- H_2 , 8-H e 6 x piperidinil-H), 2,05 (3H, s, 15- H_3), 2,69-2,74 (2H, m, 10-H, 11-H), 2,76- 2,89 (2H, m, 4- H_2), 3,45-3,51 (2H, m, 6-H, 16-H), 3,81-3,93 (8H, m, 5-H, 7-H, 13-H, 16-H e 4 x piperidinil-H), 6,68 (1H, s, 2-H), 8,82 (2H, s, 3'-H, 5'-H); m/z (E.I.) 705. (M^+ , 7%), 73 (100%); [Encontrados: M^+ , 705.4010. $\text{C}_{35}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_3$ requiere M , 705.4025).

b) [(2-Piperidinil)pirimidin-5-il]-1-(norisomon-2-il)cetona

Ácido clorídrico (0,4N) (4,2 ml) foi adicionado à cetona atrás referida (0,52 g, 0,14 mmol) em THF (22 ml) à temperatura ambiente. Após 2 minutos à temperatura ambiente adicionou-se solução saturada de solução de hidrogencarbonato de sódio (10 ml) e a solução foi então extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão

reduzida e recristalização a partir de metanol deram origem ao composto do título (0,27 g, 75%) sob a forma de micro-agulhas brancas (p.f. 155-6%); $\nu_{\max}$ (KBr) 3471, 2969, 2921, 2866, 1655, 1591 1527, 1250, 1215, 1017, 798, 784 cm^{-1} ; $\lambda_{\max}$ (EtOH) 327,5nm, (ϵ_m 24.607); δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,21 (2H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,24-1,33 (1H, m, 12-H), 1,54-1,82 (8H, m, 6 x piperidinil-H e 9- H_2), 2,00-2,06 (1H, m, 8-H), 2,12 (3H, s, 15- H_3), 2,40 (1H, br.s, 13-OH), 2,66 (1H, dd, J 8,1 e 2,2, 11-H), 2,69- 2,83 (3H, m, 10-H, 4-H e 7-OH), 3,03 (1H, dd, J 13,5 e 4,4Hz, 4-H), 3,50 (1H, ddd, J 3,1, 2,7 e 9,7Hz, 6-H), 3,64 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,72-4,02 (8H, m, 5-H, 7-H, 13-H, 16-H e 4 x piperidinil-H), 5,85 (1H, d, J 2,7Hz, 6-OH), 6,71 (1H, s, 2-H), 8,83 (2H, s, 3' e 5'-H); δ_C (CDCl_3) 12,7 (C-17), 20,7 (C-14), 24,7, 25,9, 27,7 (C-15), 31,9 (C-9), 36,9 (C-4), 39,0 (C-8), 42,9 (C-12), 45,3, 56,0 (C-10, 61,4 (C-11), 65,8 (C-16), 67,6 (C-6), 70,3 (C-7), 71,3 (C-13), 76,3 (C-5), 119,9 122,2 (C-2), 158,7 (C-3), 159,7 (C-3'), 161,6, 188,6 (C-1); m/z (E.I.) 489 (M^+ , 2%), 190 (100%); [Encontrados: M^+ , 489.2832. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere M , 489.28391.

Exemplo 38

2-Dimetilaminopirid-5-il-1-(norisomon-2-il)cetona

a) 2-Dimetilaminopirid-5-il-1-(6,7,13-O-tris-trimetilsililnorisomon-2-il)cetona

n -Butillítio (1,6M em hexano) (1,14 ml, 1,82 mmol) foi adicionado gota a gota a 5-bromo-2-dimetilaminopiridina (0,37 g, 1,82 mmol) em THF (10 ml) a -70°C . Após 45 minutos a -70°C adicionou-se cloreto de cério (III) (0,45 g, 1,82 mmol) a -70°C . Após 1 hora a -70°C 6,7,13- O -tris(trimetilsilil)isomonaldeido

(0,50 g, 0,92 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -65°C . Após 2 horas a -70°C adicionou-se ácido acético (0,07 ml) e água (20 ml), sendo a solução extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura deram origem a alcoois diastereoméricos impuros. Os alcoois e óxido de manganésio (3,28 g, 37,8 mmol) em benzeno (25 ml) foram aquecidos até refluxo em condições Dean and Stark durante 1 hora. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano e diclorometano. A evaporação dos filtrados até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando acetato de etilo/hexano (1:3) deram origem ao composto do título (0,26 g, 43%) sob a forma de um óleo amarelo: δ_{H} (CD_3OD) 0,10-0,15 (27H, m, 9 $\times$ SiCH_3), 0,39 (3H, d, J 7,1Hz, 17- H_3), 1,20 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,31-1,41 (1H, m, 12-H), 1,52-1,65 (2H, m, 9- H_2), 1,80-1,95 (1H, m, 8-H), 2,04 (3H, s, 15- H_3), 2,63-2,67 (2H, m, 10-H, 11-H), 2,76-2,85 (2H, m, 4-H), 3,05-3,10 (1H, m, 4-H), 3,18 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,42-3,51 (2H, m, 6-H, 16-H), 3,77-3,95 (4H, m, 5-H, 7-H, 13-H, 16-H), 6,50 (1H, d, J 9,1Hz, 3'-H), 6,68 (1H, s, 2-H), 8,05 (1H, dd, J 9,1 e 2,0Hz, 4'-H), 8,77 (1H, d, J 2,0Hz, 6'-H); m/z (E.I.) 664 (M^+ , 1%), 175 (100%).

b) 2-Dimetilaminopirid-5-il-1-(norisomon-2-il)cetona

Ácido clorídrico (0,4N) (2,3 ml) foi adicionado à cetona atrás referida (0,25 g, 0,38 mmol) em THF (12 ml) à temperatura ambiente. Após 2 minutos à temperatura ambiente adicionou-se solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio (5 ml) e a solução foi então extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 9% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,122 g, 72%) sob a forma de uma espuma amarela; ν_{max} (KBr)

3400, 2968, 2951, 1643, 1595, 1501, 1431, 1374, 1320, 1250, 1050, 811 cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 343,5nm (ϵ_m 25.214); δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 6,2Hz, 14- H_3), 1,20-1,35 (1H, m, 12-H), 1,54-1,66 (1H, m, 9-H), 1,73-1,86 (1H, m, 9-H), 1,98-2,06 (1H, m, 8-H), 2,12 (3H, d, J 0,6Hz, 15- H_3), 2,41 (1H, br.s, 13-OH), 2,63-2,73 (2H, m, 4-H e 11-H), 2,79 (1H, ddd, J 6,3, 5,8 e 2,2Hz, 10-H), 2,86 (1H, s, 7-OH), 3,02 (1H, dd, J 4,6 e 13,4Hz, 4-H), 3,19 [6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 3,52 (1H, dd, J 3,1 e 9,7Hz, 6-H), 3,64 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,72-3,88 (2H, m, 13-H, 5-H), 3,94 (1H, dd, J 2,4 e 11,5Hz, 16'-H), 3,95-4,05 (1H, m, 7-H), 6,10 (1H, s, 6-OH), 6,51 (1H, d, J 9,1Hz, 3'-H); 6,81 (1H, d, J 0,6Hz, 2-H), 8,02 (1H, dd, J 9,1 e 2,3Hz, 4'-H), 8,79 (1H, d, J 2,3Hz, 6'-H); δ_C (CDCl_3) 12,8 (C-17), 20,7 (C-14), 27,6 (C-15), 31,9 (C-9), 36,9 (C-4), 38,2 [$\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 39,0 (C-8), 43,0 (C-12), 56,1 (C-10), 61,6 (C-11), 65,9 (C-16), 67,4 (C-6), 70,4 (C-7), 71,4 (C-13), 76,3 (C-5), 105,3 (C-4'), 122,4 (C-2'), 123,1 (C-2), 137,5 (C-3'), 151,3 (C-6'), 157,0 (C-3), 160,7 (C-5'), 190,1 (C-1); m/z (E.I.) 448 (M^+ , 3%); [encontrados: M^+ , 448.2571. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ requiere M , 448.2573].

Exemplo 39

Fur-3-il-1-(norisomon-2-il)cetona

3-Bromofurano (0,27 g, 1,82 mmol) em THF (2 ml) foi adicionado gota a gota a n -butillítio (1,6M em hexano) (1,14 g, 1,82 mmol) a -70°C . Após 60 minutos a -70°C 6,7,13- O -tris(trimetilsilil)isomonaldeído (0,50 g, 0,92 mmol) em THF (5 ml) foi adicionado gota a gota mantendo-se a temperatura abaixo de -65°C . Após 1 hora a -70°C adicionou-se ácido acético (0,07 ml) e água (20 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. Secagem (MgSO_4) e evaporação até à secura sob pressão reduzida deram

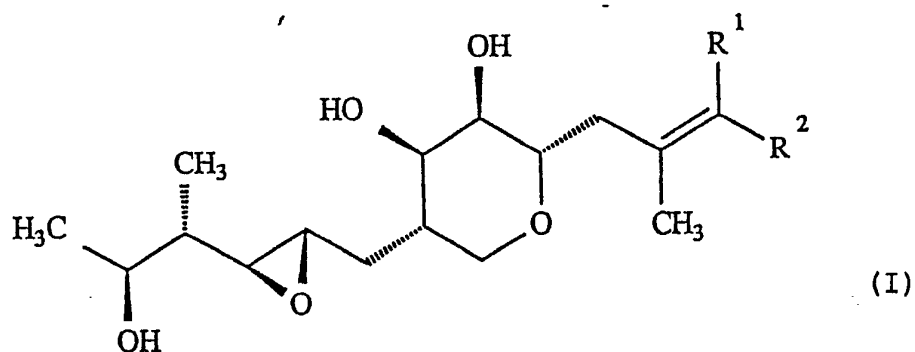
origem a alcoois diastereoméricos. Os alcoois e óxido de manganésio (IV) (3,28 g, 37,8 mmol) em benzeno (30 ml) foram aquecidos até refluxo em condições Dean and Stark durante 2 horas. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com dioxano e diclorometano. A evaporação dos filtrados até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando hexano/acetato de etilo (6:1) como eluente deram origem ao composto do título protegido cru (0,10 g, 18%) sob a forma de um óleo amarelo. Adicionou-se ácido clorídrico (0,4N) (1,0 ml) à cetona crua atrás referida em THF (5 ml) à temperatura ambiente. Após 2 minutos adicionou-se solução saturada de hidrogencarbonato de sódio (5 ml) e a solução foi extraída com acetato de etilo. A secagem (MgSO_4), evaporação até à secura sob pressão reduzida e purificação por cromatografia luminosa usando 7% de metanol em diclorometano como eluente deram origem ao composto do título (0,030 g, 18%) sob a forma de uma espuma incolor; ν_{max} (KBr) 3431, 2972, 2962, 1652, 1605, 1300, 1156, 1043, 1873, 804, 739cm^{-1} ; λ_{max} (EtOH) 269,5nm (ϵ_m 9.565); δ_H (CDCl_3) 0,95 (3H, d, J 7,0Hz, 17- H_3), 1,21 (3H, d, J 6,3Hz, 14- H_3), 1,23-1,38 (1H, m, 12-H), 1,55-1,85 (2H, m, 9- H_2), 1,95-2,10 (1H, m, 8-H), 2,11 (3H, s, 15- H_3), 2,67 (1H, dd, J 2,1 e 8,1Hz, 11-H), 2,76-2,85 (3H, m, 4-H, 7-OH e 10-H), 3,00 (1H, dd, J 4,5 e 13,5Hz, 4-H), 3,48 (1H, dd, J 2,8 e 9,4Hz, 6-H), 3,64 (1H, d, J 11,5Hz, 16-H), 3,72-3,88 (2H, m, 13-H, 5-H), 3,93 (1H, dd, J 2,5 e 11,5Hz, 16'-H), 3,95-4,05 (1H, m, 7-H), 5,42 (1H, br.s, 6-OH), 6,58 (1H, s, 2-H), 6,79 (1H, d, J 1,4Hz, furil-H), 7,43-7,48 (1H, m, furil-H), 8,07 (1H, s, furil-H); m/z (E.I.) 394 (M^+ , 1%), 95 (100%); [Encontrados: M^+ , 394.1994. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_7$ requiere M , 394.19921.

Actividade Biológica

Os Exemplos foram testados quanto à actividade antibacteriana contra uma gama de estirpes bacterianas importantes nas infecções humanas (H. influenzae Q1; B. catarrhalis 1502; Strp. pyogenes CN 10; Strep. pneumoniae PU7 e Staph. aureus Oxford) num ensaio microbiológico convencional, usando diluições seriadas num agar nutritivo com 5% de sangue de cavalo cor de chocolate. As CIMs foram determinadas após incubação durante 18 horas a 37°C sendo observados valores variando entre 0,06 e 32 $\mu\text{g ml}^{-1}$.

REIVINDICAÇÕES

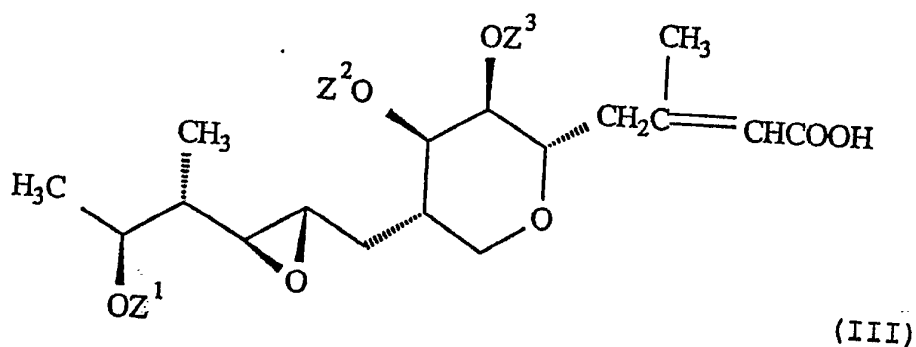
1a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (I):

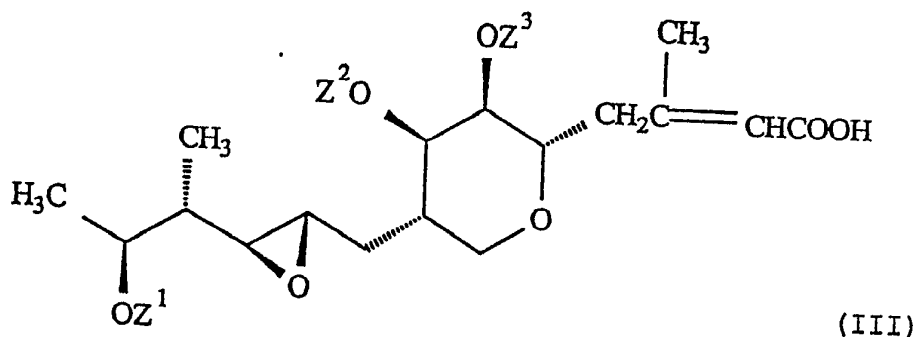


em que R¹ é hidrogénio e R² é -COR³ ou R¹ é -COR³ e R² é hidrogénio, em que R³ indica um grupo heteroarilo, e excluindo os compostos em que R³ compreende um anel fur-2-ilo, pirid-2-ilo ou imidazol-2-ilo;

caracterizado por compreender:

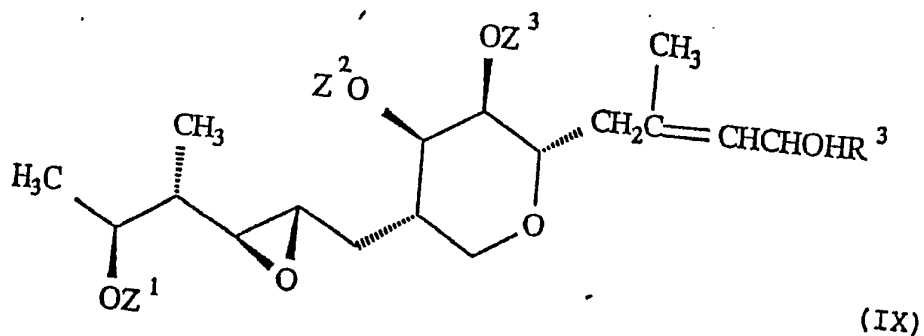
(i) tratamento de um ácido da fórmula (III):





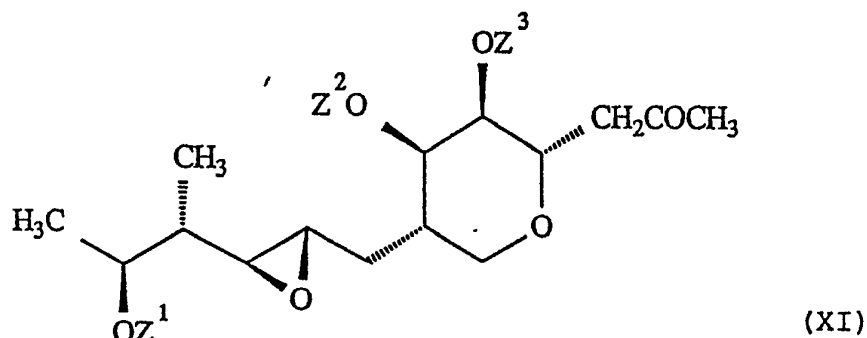
em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um grupo protector hidroxilo, ou um seu derivado activado, com um reagente organometálico;

(ii) tratamento de um álcool alílico da fórmula (IX):



em que R^3 , Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, com um agente de oxidação que converte alcoóis alílicos em cetonas não saturadas em α,β , ou

(iii) tratamento de uma cetona da fórmula (XI):



em que Z^1 , Z^2 e Z^3 são tal como foram aqui anteriormente definidos, com um alquino terminal da fórmula (XII):

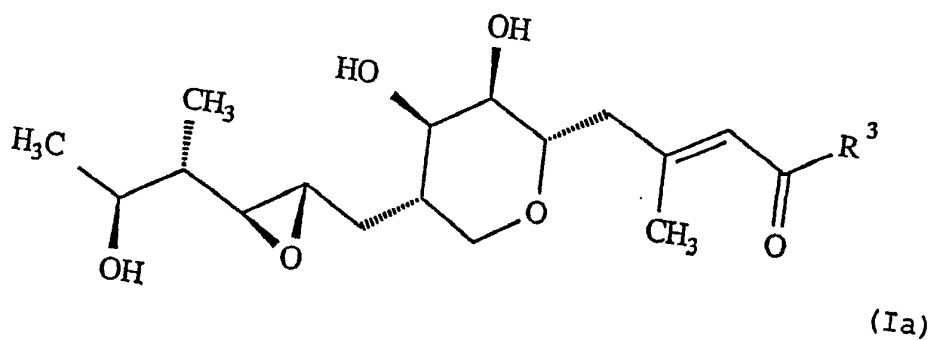


em que R^3 é tal como foi aqui anteriormente definido,

a fim de formar um intermediário que é tratado com tris(trifenilsililoxi)vanadato e trifenilsilanol; e

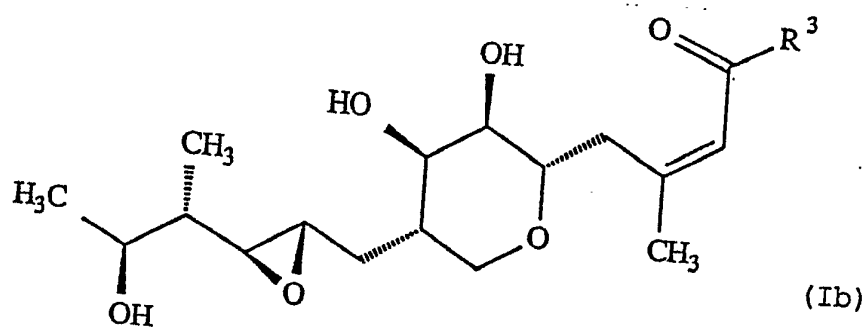
em seguida, e se necessário, remoção de quaisquer grupos protectores de hidroxilo.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto da fórmula (I) ser um composto de (Ia):



em que R³ é tal como foi definido na reivindicação 1.

3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o composto da fórmula (I) ser um composto da fórmula (Ib):



em que R³ é tal como foi definido na reivindicação 1.

4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por R³ compreender um anel fur-3-ilo,

tienilo, pirrolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzimidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo ou triazinilo.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por R^3 compreender um grupo tien-2-ilo, tien-3-ilo, fur-3-ilo, pirrol-3-ilo, tiazol-5-ilo, isotiazol-5-ilo, pirazol-4-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidin-5-ilo ou quinolin-3-ilo.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 caracterizado por R^3 compreender um anel heteroarilo com 5 ou 6 membros tendo um heteroátomo azoto ou oxigênio, e em que R^3 está ligado ao grupo carbonilo cetona de $-COR^3$ por um átomo de carbono do anel que não seja adjacente ao referido heteroátomo do anel.

7a. - Processo de acordo com a reivindicação 6 caracterizado por o átomo de carbono do anel se encontrar localizado em β em relação ao heteroátomo do anel.

8a. - Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto seleccionado de entre:

(Fur-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(1-Metilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(4-Bromo-1-metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(2-Metoxipirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
Pirid-3-il-1-(normon-2-il) cetona;
(1-Metiltriazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Metoxipirimidin-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Dimetilaminopirimidin-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Metiltiopirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Metilsulfinilpirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Piperidin-1-il)pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(1-Propilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
(2-Acetilfur-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Morfolin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(1-Metilpiperazin-4-il)-pirimidin-5-il]-1-(normon-2-il)
cetona;
[2-(5,7-Dimetoxiquinolin-3-il)]-1-(normon-2-il) cetona;
(1-Ciclohexilpirazol-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;
[2-(Piperidin-1-il)piridin-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;

(Tien-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(Tien-2-il)-1-(normon-2-il) cetona;

[5-Metoksi-(tien-2-il)]-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Metilmercapto)tiazol-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Piperidin-1-il)tiazol-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;

(Isotiazol-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Hidroxiometil)tien-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;

(2-Formiltien-5-il)-1-(normon-2-il) cetona;

(Pirrol-3-il)-1-(normon-2-il) cetona;

[5-Bromo-(tien-2-il)]-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Metilsulfinil)tiazol-5-il]-1-(normon-2-il) cetona;

[5-(Dimetilaminoiminometil)tien-2-il]-1-(normon-2-il) cetona;

[2-Bromo(pirid-5-il)]-1-(normon-2-il) cetona;

(Pirid-4-il)-1-(normon-2-il) cetona;

[2-(Piperidinil)pirimidin-5-il]-1-(norisomon-2-il) cetona;

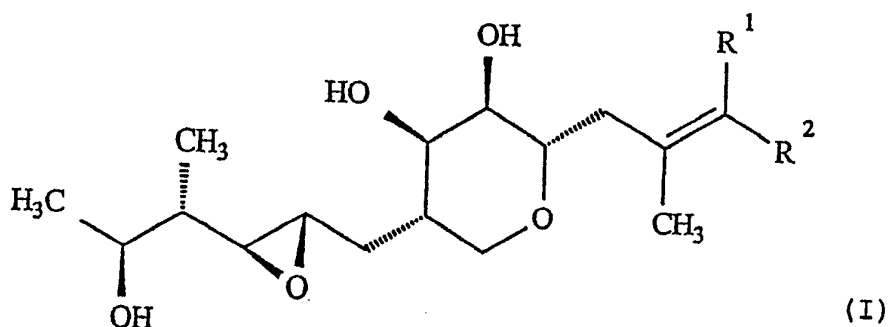
(2-Dimetilaminopirid-5-il)-1-(norisomon-2-il) cetona; e

(Fur-3-il)-1-(norisomon-2-il) cetona.

9a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula (Ib) tal como foi definido na reivindicação 3 caracterizado por compreender a isomerização de um composto correspondente da fórmula (Ia) tal como foi definido na reivindicação 2 e por cada ou qualquer um dos seus grupos hidroxilo pode ser protegido facultativamente com um grupo protector de hidroxilo, e em seguida e se necessário, remoção de quaisquer grupos protectores de hidroxilo, ou vice versa.

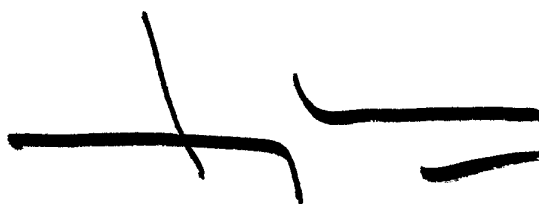
10a. - Método para o tratamento de um animal humano ou não humano caracterizado por compreender a administração de uma quantidade antibacterianamente eficaz de 1,5 a 45 mg por kg do peso corporal de um composto tal como foi definido e preparado em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 a um animal humano ou não humano necessitado dessa terapêutica.

11a. - Método para o tratamento de um animal humano ou não humano caracterizado por compreender a administração de uma quantidade anti-micoplasmicamente eficaz de 1,5 a 45 mg por kg do peso corporal de um composto da fórmula (I):



em que R^1 é hidrogénio e R^2 é $-CDR^3$ ou R^1 é $-CDR^3$ e R^2 é hidrogénio, em que R^3 é um grupo heteroarilo, a um ser humano ou não humano necessitado desse tratamento.

Lisboa, 31 de Julho de 1991



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