

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96.107

REQUERENTE: BEECHAM GROUP P.L.C., britânica, industrial, em SB House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD, Inglaterra

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANFOTERICINA B"

INVENTORES: WILLIAM SKINNER MACLACHLAN

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. 8 de Dezembro de 1989 e 18 de Junho de 1990, sob os Nos. GB 8927859.2 e GB 9013546.8 no REINO UNIDO

96.104
BEECHAM GROUP P.L.C.
S 582

BEECHAM GROUP P.L.C.

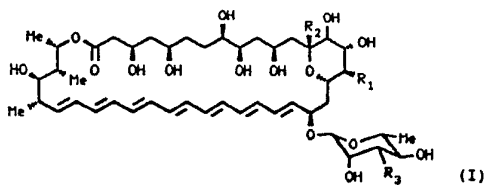
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ANFOTERICINA B"

=====

MEMORIA DESCRITIVA

RESUMO

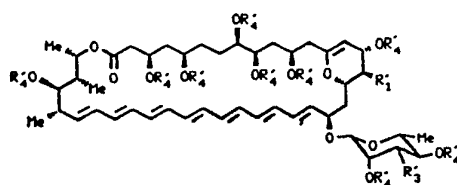
O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que R_1 é um grupo ácido carboxílico, um seu derivado, um resíduo cetona, uma função aldeído ou metilo facultativamente

substituído; R_2 é hidróxi, C_{1-8} alcoxi ou um átomo de flúor; e R_3 é um grupo amino ou um seu derivado.

O referido processo consiste na reacção de um composto de fórmula (II):



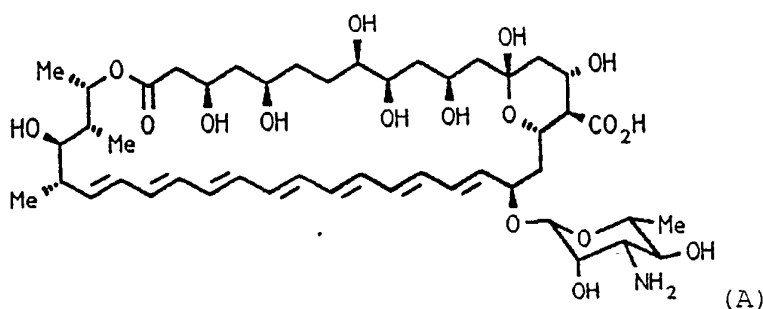
(II)

em que R_1' é R_1 , tal como foi definido para a fórmula (I); R_3' é um grupo amino protegido; e cada R_4' é hidrogénio ou um grupo protector de sililo; com um perácido, seguida de substituição selectiva na posição anomérica 13 do intermediário assim formado na presença de um composto R_2-H em que R_2 é tal como foi definido para a fórmula (I); e por, seguidamente, de modo facultativo ou sendo necessário e na ordem que for apropriada, se converter R_3' num grupo amino R_3 , se remover R_4' quando se tratar de um grupo protector de sililo, se interconverter R_1 , se interconverter R_2 , se formar um derivado do grupo amino, e se formar um sal farmacologicamente aceitável.

O presente invento diz respeito a novos compostos possuindo actividade farmacológica, à sua preparação, a composições que os contém e à sua utilização no tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos.

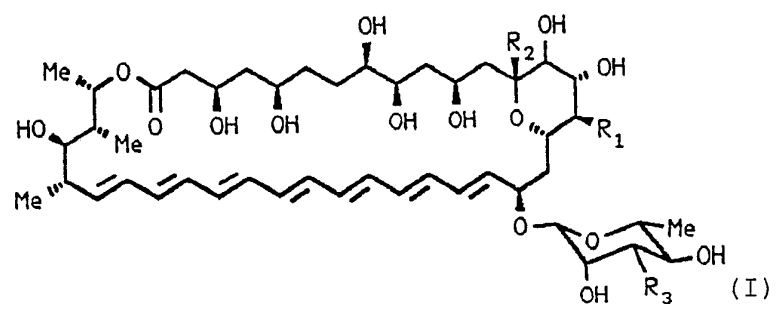
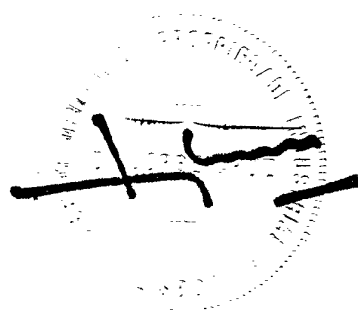
O macrólido polieno anfotericina B, produzido por Streptomyces nodosus, é amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas.

A anfotericina B é o único macrólido polieno complexo cuja estrutura molecular e configuração absoluta foi firmemente estabelecida por meio de análise cristalográfica de raios X. A anfotericina B possui a fórmula (A):



Prepararam-se agora derivados de anfotericina B substituídos na posição 14 do núcleo de anfotericina B. Estes derivados revelaram possuir actividade antifúngica e são potencialmente úteis como agentes antifúngicos.

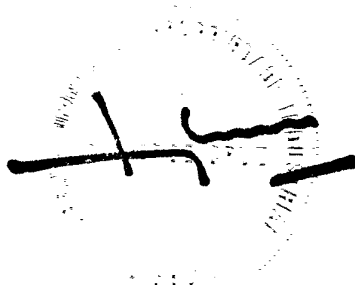
Conseqüentemente, o presente invento proporciona um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que R₁ é um grupo ácido carboxílico, um seu derivado, um resíduo cetona, uma função aldeído ou metilo facultativamente substituído; R₂ é hidroxí, C₁₋₈ alcoxi ou um átomo de flúor; e R₃ é um grupo amino ou um seu derivado.

Tal como é aqui utilizado, o termo derivado de grupo ácido carboxílico inclui ésteres e amidas. Os grupos éster incluem grupos alcóxicarbonilo, alquênioxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo, aralquioxycarbonilo e heteroaralquioxycarbonilo. As amidas incluem amidas primárias, secundárias e terciárias. Por exemplo, a fracção amino pode estar substituída com um ou dois grupos alquilo. Um resíduo cetona pode ser um resíduo alquil, aril ou heteroaril cetona. Um valor adequado para R₁ quando for metilo facultativamente substituído é hidroximetilo.

Salvo indicação em contrário, cada grupo alquilo, alquênilo ou alcoxi é, de preferência, um grupo C₁₋₆, com maior preferência ainda um grupo C₁₋₄, e pode ser de cadeia linear ou ramificada.



Quando aqui utilizado, o termo arilo inclui fracções carbocíclicas monocíclicas e bicíclicas, por exemplo fenilo e naftilo. Uma fracção arilo pode estar mono-, di-, ou trissubstituída com grupos que incluem carboxi, alcóxicarbonilo, hidroxí, alquilo, alcóxi, halogénio e amino facultativamente substituído com alquilo, estando preferencialmente mono- ou dissubstituída.

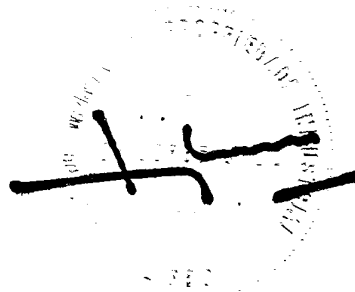
O termo heteroarilo inclui heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros e heteroarilo bicíclico de 9 ou 10 membros.

Além disso, o heteroarilo monocíclico de 5 ou 6 membros ou o heteroarilo bicíclico de 9 ou 10 membros contém, de preferência, um ou dois heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, que podem ser iguais ou diferentes no caso de estar presente mais de um heteroátomo. No caso de heteroarilo bicíclico de 9 ou 10 membros, os dois anéis estão fundidos, de preferência com um anel de 5 ou 6 membros contendo um único heteroátomo.

Salvo indicação em contrário, o termo halogénio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Quando aqui utilizado, o termo derivado de grupo amino inclui derivados de acilo, em particular derivados de acilo com um substituinte básico tal como derivados de N-D-lisilo e N-D-or-nitilo, derivados de guanidina e derivados de N-glicosilo. A preparação de derivados de grupos amino apropriados é descrita na Publicação de Patente Europeia @ 010 297 (Schering), Publicação de Patente Europeia @ 031 722 (Dumex) e na Patente dos E.U.A. 4,195,172.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais podem também formar solvatos tais como hidratos, e o invento abrange também



estas formas. Quando aqui for feita referência a um composto do invento ou a um seu sal, ela deve ser entendida como incluindo solvatos.

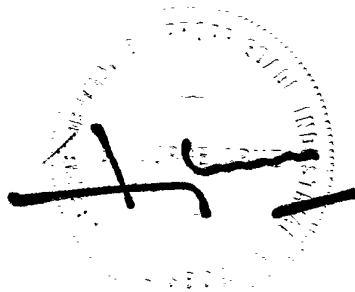
Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser formados por meios convencionais, por exemplo por reacção com o ácido ou base apropriados.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais de adição de ácido com ácidos tais como ácidos farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, acético, fumárico, salicílico, cítrico, láctico, mandélico, tartárico, oxálico, metanossulfónico, aspártico e ascórbico. O invento abrange também sais quaternários.

Os compostos de fórmula (I) em que R_1 é hidroxicarbonilo podem formar sais de adição básicos com bases, tais como bases farmacologicamente aceitáveis convencionais, por exemplo hidrogenocarbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de lítio, trietilamina, piridina, lutidina e N-metilglucamina.

A formação de compostos de fórmula (I) de acordo com o presente invento proporciona a criação de um centro quiral adicional na posição 14 do núcleo de anfotericina B. Os compostos de fórmula (I) podem, por isso, existir sob várias formas estereoméricas. O invento abrange também cada uma destas formas e as suas misturas. Os compostos de fórmula (I) possuindo uma configuração estereoquímica diferente na posição 14 podem ser obtidos por intermédio de sínteses estereoespecíficas, adiante descritas.

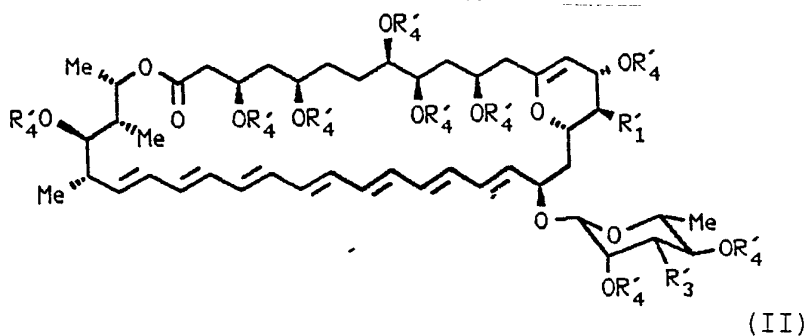
Valores adequados para R_1 incluem hidroxicarbonilo, C_{1-4} alcóxicarbonilo tal como metóxicarbonilo, C_{1-4} alquenoiloxicarbonilo tal como prop-2-eniloxicarbonilo, e hidroximetilo.



Valores adequados para R_2 incluem hidroxí, C_{1-4} alcoxi tal como metoxi, e flúor.

R_3 é de preferência um grupo amino.

O presente invento proporciona também um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), o qual compreende a reacção de um composto de fórmula (II):

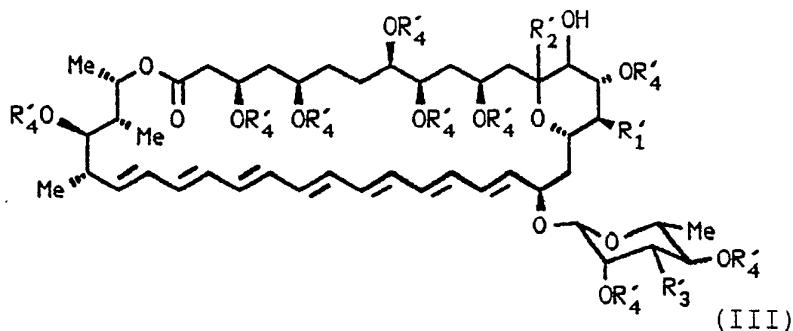


em que R_1' é R_1 , tal como foi definido para a fórmula (I); R_3' é um grupo amino protegido; e cada R_4' é hidrogénio ou um grupo protector de sililo; com um perácido, seguida de substituição selectiva na posição anomérica 13 do intermediário assim formado na presença de um composto R_2-H em que R_2 é tal como foi definido para a fórmula (I); e por, seguidamente, de modo facultativo ou sendo necessário e na ordem que for apropriada, se converter R_3' num grupo amino R_3 , se remover R_4' quando se tratar de um grupo protector de sililo, se interconverter R_1' , se interconverter R_2' , se formar um derivado do grupo amino, e se formar um sal farmacologicamente aceitável.

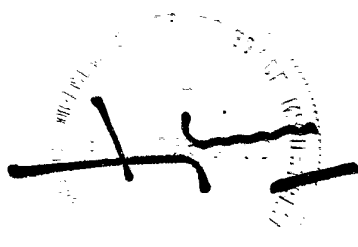
Um perácido adequado para reacção com um composto de fórmula (II) é o ácido *m*-cloroperbenzóico. Quando R_4 é sililo, a reacção é adequadamente levada a cabo sob condições anidras, a uma temperatura reduzida, num solvente inerte, por exemplo *n*-hexano, cloreto de metileno ou tetrahidrofurano.

O composto intermédio formado por reacção com um perácido pode ser transformado, sem necessidade de isolamento, num composto de fórmula (I), mediante reacção com perácido na presença de um composto R_2-H (em que R_2 é hidroxil ou C_{1-8} álcool). Por exemplo, quando R_2 é hidroxil e R_4 é hidrogénio, a reacção com perácido é convenientemente levada a cabo em tetrahidrofurano. Alternativamente, o composto intermédio isolado pode ser feito reagir de seguida com um composto R_2-H .

No caso em que cada R_4 , num composto de fórmula (II) é um grupo protector de sililo, o composto intermédio formado por reacção com um perácido foi isolado, tendo-se demonstrado tratar-se de um composto de fórmula (III):



em que R_1 e R_3 são tal como foram definidos para a fórmula (II); cada um dos R_4 é um grupo protector de sililo; e R_2 é aciloxi. Notar-se-á que o substituinte aciloxi R_2 , na posição 13



corresponde ao perácido escolhido. Assim, por exemplo, quando o perácido é ácido m-cloroperbenzóico, R_2 é m-clorobenzoiloxi.

O substituinte 14-hidroxi nos compostos de fórmula (III) revelou ter a configuração (S) em análises espectroscópicas. A estereoquímica (S) é conservada na posição 14 em compostos de acordo com o invento de fórmula (I), quando preparados por meio desta variante do processo.

Inversamente, os compostos de fórmula (I) preparados a partir de um composto intermédio de fórmula (II) em que cada um dos R_4 é hidrogénio, revelaram possuir estereoquímica (R) na posição 14.

Nos casos em que é isolado um composto intermédio de fórmula (III), as condições sob as quais é efectuada a substituição selectiva na posição anomérica 13 podem variar, de acordo com o valor desejado de R_2 .

Assim, nos casos em que R_2 num composto de fórmula (I) for C_{1-9} alcoxi, um composto de fórmula (III) pode ser dissolvido num solvente inerte e agitado à temperatura ambiente com o álcool C_{1-9} alquílico correspondente. Por exemplo, nos casos em que R_2 num composto de fórmula (I) for metoxi, um composto de fórmula (III) pode ser agitado durante 20 a 24 horas numa mistura de cloreto de metileno e metanol.

Nos casos em que R_2 num composto de fórmula (I) for hidroxi, um composto de fórmula (III) pode ser convenientemente hidrolisado por meio de cromatografia de permuta iónica, com utilização de uma resina de permuta iónica ácida. A resina Amberlyet 15 é particularmente adequada para a substituição de

éster, utilizando-se, por exemplo, uma solução de um composto de fórmula (III) num solvente tal como n-hexano.

Nos casos em que R_2 num composto de fórmula (I) é flúor, im composto de fórmula (III) pode ser dissolvido num solvente inerte, por exemplo tetrahydrofurano, e tratado com fluoreto de hidrogénio-piridina sob condições anidras. Este procedimento leva à clivagem concomitante dos grupos protectores de sililo R_4 .

A interconversão de R_2 noutros valores de R_2 pode ser levada a cabo empregando metodologias tradicionais. Assim, um átomo de flúor R_2 pode ser convertido em hidroxí R_2 sob condições aquosas na presença de um catalisador ácido tal como p-toluenosulfonato de piridínio ou ácido 10-canforsulfónico.

Valores adequados para grupos de protecção de amina R_3 , incluem trifluoroacetilo, 9-fluorenilmtoxocarboxilo, 2,2,2-tricloroacetocarboxilo, 2-fenilsulfoniletocarboxilo e 2-trimetil-sililetocarboxilo. Um grupo de protecção de amina preferido é 9-fluorenilmtoxocarboxilo.

A conversão de um grupo amina protegido R_3 em amina R_3 pode ser levada a cabo sob condições básicas.

Um grupo de protecção de amina tal como trifluoroacetilo pode ser removido utilizando uma base tal como amónia ou carbonato de potássio em metanol anidro.

Um grupo de protecção de amina, tal como 9-fluorenilmtoxocarboxilo, pode ser removido sob condições básicas num solvente tal como sulfóxido de dimetilo metanólico. Bases adequadas para desprotecção de amina incluem amónia,

dialquilaminas tais como dimetilamina e dietilamina, trialquilaminas tais como trietilamina, aminas cíclicas e especialmente aminas secundárias cíclicas, tais como morfolina, piperazina e mais especialmente piperidona, e bases diazabíciclicas tais como 1,5-diazabíciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e, de preferência, 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

A desprotecção de amina pode ser levada a cabo usando 1-10 equivalentes de base, de preferência 1-2 equivalentes, a temperaturas reduzidas ou elevadas, por exemplo a uma temperatura entre -30° e 50° e de preferência entre 0° e a temperatura ambiente, durante um período que pode ir de 1 minuto a 3 horas, de preferência de 30 minutos a 2.5 horas.

A interconversão de R_1 noutros valores de R_1 pode ser levada a cabo usando procedimentos de interconversão de grupos funcionais adequados no domínio da química dos macrólidos polie-
nos.

Por exemplo, um grupo ácido carboxílico R_1 pode ser esterificado para dar origem a um éster metílico R_1 utilizando diazometano num solvente éter a temperaturas reduzidas. Um éster alílico pode ser convertido num grupo ácido carboxílico por tratamento com uma amina tal como pirrolidina ou morfolina em presença de uma quantidade catalítica de um catalisador de paládio (0), por exemplo tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0).

Pode haver conveniência ou ser necessário realizar interconversões de grupos funcionais R_1 , caso seja desejado, usando compostos de fórmula (I) em que R_2 está numa forma protegida.

Grupos protectores de sililo R_4 , adequados incluem trimetilsililo, trietilsililo e *t*-butildimetilsililo, de preferência trimetilsililo ou trietilsililo. Os grupos protectores de sililo R_4 , podem ser removidos usando métodos de desprotecção conhecidos, por exemplo usando uma solução de fluoreto de hidrogénio-piridina tal como atrás se descreveu. A dissociação pode ser a temperatura normal ou reduzida, por exemplo a uma temperatura entre -10°C e 50°C , de preferência entre 0°C e a temperatura ambiente, durante um período que pode ir até 60 horas, de preferência entre 4 e 24 horas.

Os compostos intermédios de fórmula (II) podem ser preparados a partir do produto natural anfotericina B mediante protecção da função amina na posição 19 da fracção açúcar com um grupo de protecção de amina, derivação do grupo carboxi na posição 16 de acordo com as necessidades, e tratamento com um agente de sililação. Estas transformações pode ser efectuadas em qualquer ordem julgada adequada.

Os grupos de protecção de amina podem ser introduzidos por procedimentos convencionais. Por exemplo, um grupo de protecção de amina trifluoroacetilo pode ser introduzido por reacção da amina primária com trifluoroacetato de etilo numa base tal como diisopropiletilamina numa mistura solvente de metanol-sulfóxido de dimetilo ou metanol-dimetilformamida a uma temperatura que pode ir de normal a reduzida, por exemplo a 0°C .

Um grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo pode ser introduzido por adição de *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonilo)-succinimida a uma pasta da amina primária em metanol-dimetilformamida sob condições anidras, na presença de uma base tal como piridina.

Alternativamente, um grupo de protecção de amina 9-fluorenilmetoxicarbonilo pode ser introduzido por adição de cloroformato de 9-fluorenilmetilo a uma solução da amina primária em metanol-dimetilformamida sob condições anidras, na presença de uma base tal como carbonato de potássio.

O grupo carboxilo anomérico na posição 13 pode facultativamente ser permutado selectivamente antes da reacção com um agente de sililação mediante reacção com um álcool C_{1-8} alquílico tal como atrás se descreveu para a interconversão de hidroxil R_2 em alcoxi R_2 em compostos de fórmula (I).

Os grupos hidroxilo livres podem ser sililados usando procedimentos convencionais. A reacção com agentes de sililação tais como trifluorometanosulfonato de trimetilsililo e trifluorometanosulfonato de trietilsililo pode ser levada a cabo num solvente inerte adequado, por exemplo em diclorometano, sob uma atmosfera inerte, numa gama de valores de temperatura, por exemplo entre $0^{\circ}C$ e $50^{\circ}C$. A reacção é convenientemente levada a cabo usando um excesso de agente de sililação na presença de uma base fraca, por exemplo um derivado de piridina tal como 2,6-lutidina. Alternativamente, a base pode substituir o solvente nos casos em que for um líquido. O tempo de reacção é função da dimensão do grupo sililo, podendo ir de alguns minutos para um grupo trimetilsililo até várias horas para grupos sililo maiores.

A introdução de grupos protectores de sililo R_4 é acompanhada da eliminação ou eliminação parcial do substituinte na posição 13 para dar origem a derivados 13,14-anidroanfotericina B. O grau de eliminação varia de acordo com o agente de sililação e o solvente, sendo dominante quando o solvente é diclorometano e o agente de sililação é triflato de trimetilsililo. Nos casos em que a reacção de sililação dá origem a uma

mistura de compostos, estes podem ser separados por técnicas cromatográficas.

Após a formação do composto intermédio 13,14-anidro de fórmula (II) em que cada um dos R_4 é um grupo protector de sililo, é necessário remover os grupos protectores de sililo R_4 a fim de levar a cabo a reacção com perácido para preparar um composto de fórmula (I) com estereoquímica (R) na posição 14. Os grupos de sililação R_4 podem ser removidos tal como atrás se descreveu.

Os compostos intermédios de fórmula (II) podem ser preparados utilizando procedimentos descritos na Publicação de Patente Europeia, EP-A 0 350 164 (Beecham).

Os compostos intermédios de fórmula (III) são novos e como tal fazem parte do invento.

Os compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis são agentes antifúngicos potencialmente úteis no combate a infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos. Por exemplo, são potencialmente úteis no tratamento de infecções fúngicas tópicas em seres humanos provocadas, entre outros organismos, por variedades de Candida, Trichophyton, Microsporium ou Epidermophyton, ou infecções das mucosas causadas por Candida albicans (por ex. aftas e candidíase vaginal). Podem também ser usados no tratamento de infecções fúngicas sistémicas provocadas, por exemplo, por Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma ou Blastomyces. Podem também ser usados no tratamento de micetoma eumicótico, cromoblastomicose e ficomomicose.

O invento proporciona ainda uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou suporte farmacêuticamente aceitável. A composição destina-se preferencialmente a utilização por seres humanos, sob a forma de comprimidos, cápsulas, creme ou sob uma forma injectável.

O invento proporciona também um processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende a mistura de um composto de fórmula (I), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um suporte farmacêuticamente aceitável.

Para utilização por seres humanos, um composto antifúngico de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado isoladamente, sendo todavia administrado, de um modo geral, numa mistura com um suporte farmacêutico seleccionado tendo em conta a via de administração pretendida e a prática farmacêutica convencional. Por exemplo, pode ser administrado por via oral sob a forma de um comprimido contendo excipientes como amido ou lactose, ou numa cápsula ou óvulo, quer isoladamente, quer misturado com excipientes, ou sob a forma de um elixir ou suspensão contendo um agente aromatizante ou corante. Um composto pode ser injectado por via parentérica, por exemplo, por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Para efeitos de administração parentérica, um composto é preferencialmente usado sob a forma de uma solução aquosa esterilizada que pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose em quantidade suficiente para tornar a solução isotónica.

Para efeitos de administração oral e parentérica a seres humanos, presume-se que o nível de dosagem diária de um composto antifúngico de fórmula (I) se situará entre 0.1 e 1 mg/kg (em doses divididas), quando administrado pela via oral ou



parentérica. Assim, presume-se que os comprimidos ou cápsulas contenham entre 5 mg e 0.5 g de composto activo para administração única ou de dois ou mais ao mesmo tempo, como for apropriado. O médico determinará, de qualquer modo e em cada caso, a dosagem mais indicada para cada paciente e que variará com a idade, peso, e reacção ao medicamento do paciente. Podem existir, videntemente, casos individuais em que sejam necessárias doses mais elevadas, e estes são também abrangidos pelo invento.

Alternativamente, um composto antifúngico de fórmula (I) pode ser administrado sob a forma de um supositório ou pessário, ou pode ser aplicado topicamente sob a forma de uma loção, solução, creme, unguento ou pó. Por exemplo, um composto pode ser incorporado num creme consistindo numa emulsão aquosa de glicóis de polietileno ou parafina líquida; ou pode ser incorporado, numa concentração entre 1 e 10%, num unguento consistindo numa base de cera branca ou de parafina macia branca em conjunto com agentes de estabilização e conservantes, na medida em que tal seja necessário.

No âmbito das gamas de dosagem indicadas, não foram observados quaisquer efeitos toxicológicos adversos com os compostos de acordo com o invento que pudessem impedir a sua administração a pacientes adequados para o tratamento de infecções fúngicas.

O presente invento proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização como substância terapêutica activa.

Um composto para utilização como substância terapêutica activa destina-se a ser utilizado no tratamento de doenças em animais, incluindo seres humanos. Tal como atrás se referiu, os

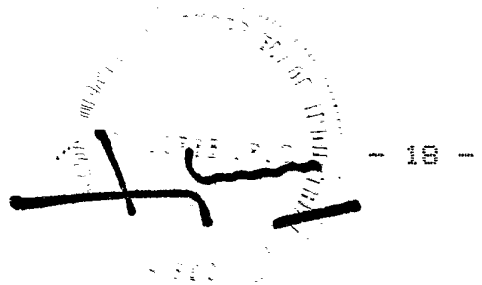
compostos de fórmula (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis possuem actividade antifúngica e são potencialmente úteis no combate a infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos.

Consequentemente, o presente invento proporciona ainda um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável para utilização no tratamento de infecções fúngicas,

O presente invento proporciona adicionalmente um método de tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos, que compreende a administração de uma quantidade antifúngica eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável ao animal.

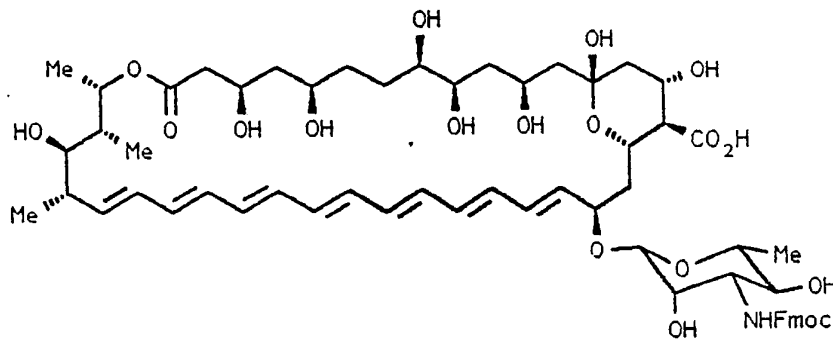
O presente invento proporciona também a utilização de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um medicamento para ser usado no tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos.

As Descrições e os Exemplos que se seguem ilustram a preparação de compostos de fórmula (I). As abreviaturas "TMS", "TES" e "Fmoc" são utilizadas para representar grupos trimetilsililo, trietilsililo e 9-fluorenilmetoxycarbonilo, respectivamente.



Descrição 1

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)anfotericina B (D1)



(D1)

Método A

A uma solução de anfotericina B (5.04 g, 5.4 mmol) em dimetilsulfóxido seco (50 ml) e metanol seco (50 ml) adicionou-se piridina seca (0.53 ml, 6.5 mmol). Sob uma atmosfera de azoto adicionou-se N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida sólida (2.59 g, 7.6 mmol). Após agitação durante 1 hora, adicionou-se uma outra porção de N-(9-fluorenilmetoxicarboniloxi)succinimida (0.28 g, 0.8 mmol). Após mais 0,25 horas adicionou-se ácido acético glacial (0,5 ml, 8,7 mmol), a solução foi diluída com metanol (35 ml) e vertida sobre éter dietílico (5 l). O precipitado foi filtrado, lavado com éter dietílico e seco para dar



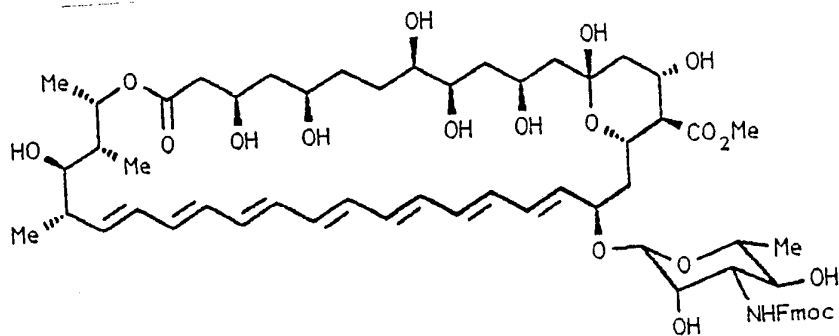
origem ao composto em epígrafe (D1) que foi utilizado sem purificação ulterior.

Método B

A uma solução de anfotericina B (0,50 g, 0,54 mmol) e carbonato de potássio anidro (0,17 g, 1,2 mmol) em dimetilsulfóxido seco (10 ml) e metanol seco (2 ml) sob uma atmosfera de azoto a 0°C, adicionou-se cloroformato de 9-fluorenilmétilo sólido (0,21 g, 0,61 mmol). Após agitação durante 1 hora, adicionou-se outra porção de cloroformato de 9-fluorenilmétilo (0,04 g, 0,17 mmol). Após 0,25 horas, a mistura de reação foi vertida sobre água destilada (200 ml). O precipitado foi recolhido por meio de centrifugação, dissolvido em metanol e evaporado no vácuo. O resíduo foi dissolvido no volume mínimo de uma mistura de tetrahydrofurano e metanol (1:1) e vertido sobre água destilada (200 ml, valor de pH ajustado para 3,2 por adição de ácido acético glacial). O precipitado foi centrifugado, lavado com água e seco no vácuo para dar origem ao composto em epígrafe (D1) que foi utilizado sem purificação ulterior.

Descrição 2

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)anfotericina B (D2)



(D2)

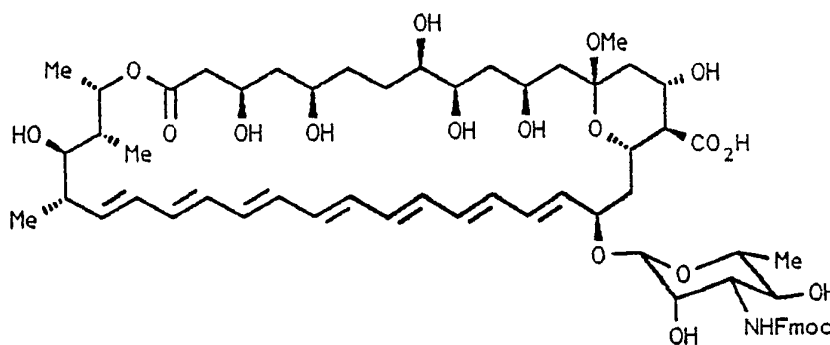
N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)anfotericina B (D1) em bruto (0,34 g, 0,31 mmol) foi dissolvida numa mistura 1:1 de dimetilsulfóxido e metanol (20 ml). A temperatura de 0°C e com agitação, adicionou-se uma solução de diazometano em éter dietílico (25 ml) ao longo de 0.3 horas. O diazometano foi produzido a partir de Diazald^R (0,39 g, 1,6 mmol); hidróxido de potássio (0,18 g, 3,2 mmol); água (1 ml) e 2-(2-etoxietoxi)etanol (2 ml). A reação foi agitada durante mais 1.5 horas e depois interrompida com ácido acético glacial. O produto foi precipitado vertendo-a sobre éter dietílico. Foi recolhido por centrifugação, lavado com éter dietílico, dissolvido em metanol e evaporado no vácuo.

O material em bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna de pressão média sobre gel de sílica e eluição com misturas de acetato de etilo/metanol. O composto em epígrafe (D2) foi obtido sob a forma de um sólido amarelo.

δ H (270MHz) (d_8 THF/ d_4 -MeOH) 7.78 (2H,d,J 6.9Hz), 7.70 (2H,d,J 7.4Hz), 7.35 (2H,dd,J 7.4 e 6.3Hz), 7.28 (2H,t, 7.4Hz), 6.63-5.93 (13H, complexo) 5.50 (1H,m), 5.32 (1H,dd,J 10.2 e 14.8Hz), 4.75-4.04 (10H, complexo) 3.90-3.00 (8H, complexo, 3.74 (3H,s), 2.50-1.15 (19H, complexo, 1.28 (3H,d,J 6.2Hz), 1.20 (3H,d,J 6.3Hz), 1.10 (3H,d,J 6.3Hz) e 0.99 (3H,d,J 7.2Hz)ppm.

Descrição 3

N-(Fluorenilmetoxicarbonil)-13-O-metil-anfotericina B (D3)



(D3)

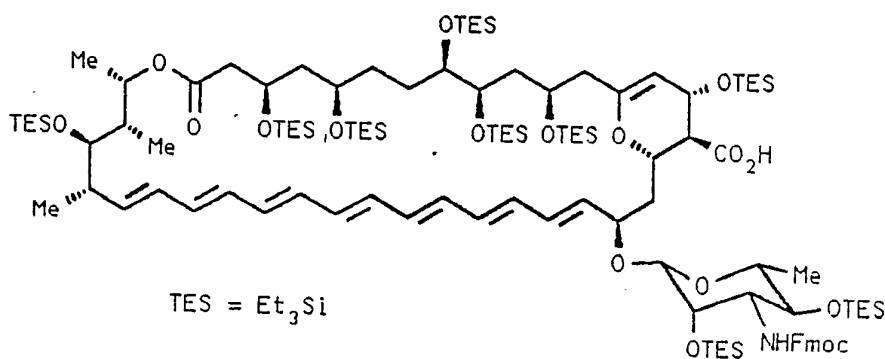
N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)anfotericina B (D1) (1,85 g, 1,61 mmol) e Ácido g-10-canforsulfônico (156 mg, 0,67 mmol) foram agitados em tetrahydrofurano seco (10 ml)/metanol (60 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Passados 15 minutos, adicionou-se trietilamina (0,14 ml, 102 mg, 1,01 mmol), a mistura foi filtrada, concentrada para um volume de cerca de 10 ml e vertida sobre éter dietílico/g-hexano (800 ml 1:1). O produto que precipitou foi recolhido por meio de centrifugação, lavado com éter dietílico/acetato de etilo (1:1) e seco para dar origem ao composto em epígrafe (D3) sob a forma de um pó amarelo.

CLEP: coluna ODS de fase invertida 5 μ 250 x 4,6 mm; eluente

50% metanol - 20% tampão fosfato pH 3 - 1 ml.min⁻¹;
comprimento de onda de detecção 350 nm; tempo de
retenção: 7,6 minutos.

Descrição 4

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trie-
tilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D4)



(D4)

O produto da Descrição 3 (1,52 g) foi suspenso em diclorometano seco (60 ml) a 0°C sob uma atmosfera de azoto e com uma seringa adicionaram-se 2,6-lutidina (2,55 g, 2,76 ml, 23,80 mmol) seguida de trifluorometanossulfonato de trietilsililo (4,67 g, 4,18 ml, 19,50 mmol). Após agitação a 0°C durante 30 minutos, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em n-hexano, filtrado e o filtrado reconcentrado para dar origem a um óleo castanho. A purificação por meio de cromatografia de coluna

sobre gel de sílica com eluição com misturas de n -hexano/acetato de etilo deu origem ao composto em epigrafe (D4).

As fracções contendo o produto 13,14-anidro foram lavadas com gelo/solução de hidrogenossulfato de sódio 0,2 M para remoção da lutidina, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e evaporadas.

Rf 0,40 (sílica) - acetato de etilo a 25% em n -hexano.

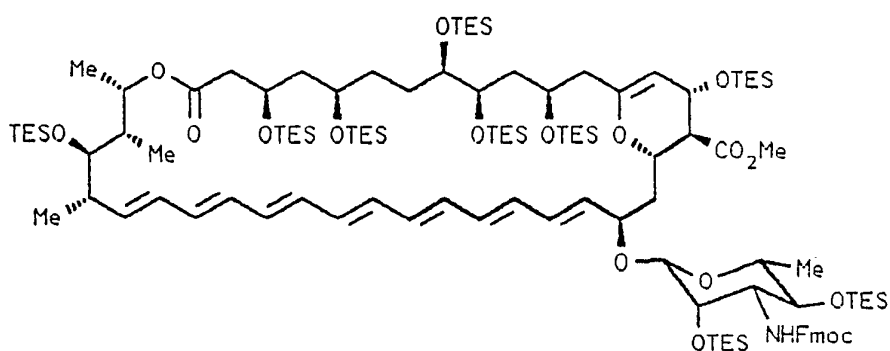
δ H (400MHz) ((CD₃)₂CO) : 7.88(2H, d, J 7.5Hz), 7.70(2H, d, J 7.5Hz), 7.43(2H, t, J 7.4Hz), 7.34(2H, t, J 7.4Hz), 6.56-6.11(12H, series de m), 5.99(1H, dd, J 6.0, 15.4Hz), 5.55(1H, dd, J 9.4, 14.9Hz), 5.34(1H, d, J 9.9Hz), 4.80(1H, d, J 8.7Hz), 4.73-4.60(2H, m), 4.63(1H, s), 4.59(1H, s), 4.50(1H, dd, J 6.5, 10.4Hz), 4.35(1H, dd, J 6.5, 10.4Hz), 4.32-4.17(3H, m), 4.12(1H, m), 4.01(1H, m), 3.90(1H, d, J 2.7Hz) 3.85(1H, dd, J 2.8, 8.7Hz), 3.80-3.66(2H, m), 3.61(1H, dt, J 2.7, 9.7Hz), 3.45(1H, t, J 9.1Hz), 3.34(1H, m), 2.64(1H, dd, J 8.7, 10.8Hz), 2.61-2.50(2H, m), 2.43(1H, m), 2.40-2.28(1H, m), 2.24-2.15(1H, m), 2.08-1.88(5H, series of m), 1.83-1.47(6H, series of m), 1.25(3H, d, J 6.1Hz), 1.18(3H, d, J 6.0Hz), 1.10-0.88(87H, series of m), 0.77-0.56(54H, series of m)ppm. O protão do ácido carboxílico não foi observado.

IV ν_{\max} película fina : 3445, 3500-2500 (amplo, fraco), 1737 (shoulder at 1720), 1680, 1510, 1461, 1416, 1380, 1310, 1240, 1192, 1169, 1080, 1007, 977, 740, 672cm⁻¹.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA) Massa observada M⁺ 2155,5. Calculado para C₁₁₆H₂₀₇NO₁₈Si₉H⁺, 2155.

Descrição 5

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,-
2',4'-nona-O-trietilsilil-13,14-anidrofotericina B (D5)



(D5)

Método A

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)anfoter-
ricina B (D2) (1,6 g, 1,4 mmol) foi transformado numa pasta em
cloreto de metileno seco (12 ml). Sob uma atmosfera de azoto,
adicionou-se 2,6-lutidina (2,9 ml, 25,0 mmol) seguida de trifluo-
rometanossulfonato de trimetilalililo (3,5 ml, 18,1 mmol). Deu-se
a ebulição de algum solvente. Passados 20 minutos, os materiais
voláteis foram evaporados no vácuo e o resíduo recolhido em
n-hexano (600 ml). O precipitado foi removido por meio de
filtração e o filtrado foi evaporado.

O resíduo trimetilsililado não purificado foi dissolvido em tetrahydrofurano seco (10 ml) numa garrafa de plástico. Sob uma atmosfera de azoto, uma solução de fluoreto de hidrogénio.piridina (56 ml de uma solução obtida a partir de 14,3 g de reagente fluoreto de hidrogénio.piridina a 70% e 90 ml de piridina com tetrahydrofurano para perfazer 250 ml - equivalente a HF 2M - 112 mmol) foi adicionada por meio de uma seringa de plástico. Após agitação durante quatro horas, a reacção foi vertida sobre éter dietílico/n-hexano (1:1, 400 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico, solução de hidrogenofosfato dissódico a 7% e água e seco.

O composto anidro não purificado foi transformado numa pasta em cloreto de metileno seco (12 ml). Sob uma atmosfera de azoto, 2,6-lutidina (2,9 ml, 25,0 mmol) foi adicionada seguida por trifluorometanossulfonato de trietilsililo (4,1 ml, 18,1 ml). Passados 20 minutos, os materiais voláteis foram evaporados no vácuo e o resíduo recolhido em n-hexano (800 ml). O precipitado foi removido por meio de filtração e o filtrado evaporado. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica com eluição com misturas de n-hexano/acetato de etilo/trietilamina para dar origem ao composto em epígrafe (D5).

UV λ_{max} (hexano) 407, 383, 364, 345, 265 and 206nm

I ν_{max} (película fina) 2960, 2915, 2880, 1735, 1675, 1505, 1460, 1415, 1380, 1310, 1240, 1195, 1170, 1080, 1010 e 740cm^{-1} .

δ_C (67.80MHz) [(CD₃)₂CO] 173.55, 170.48, 156.35, 154.50, 145.01, 142.17, 138.98, 135.22, 135.12, 135.02, 134.77, 134.18, 133.29, 132.83, 132.70, 132.48, 131.47, 130.63, 128.46, 127.84, 125.82, 125.71, 120.78, 102.04, 99.23, 76.69, 76.37, 76.28, 74.45, 73.78, 73.62, 73.44, 73.19, 71.15, 70.44, 68.63, 67.24, 67.18, 58.13, 53.82, 52.37, 48.12, 47.98, 45.74, 43.63, 41.24, 40.69, 40.13, 36.62, 35.16, 27.58, 19.85, 19.20, 18.89 and 11.27ppm.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA) massa observada MH^+ 2169.
Massa calculada para C₁₁₇H₂₀₉NO₁₈Si₉, 2168,3.

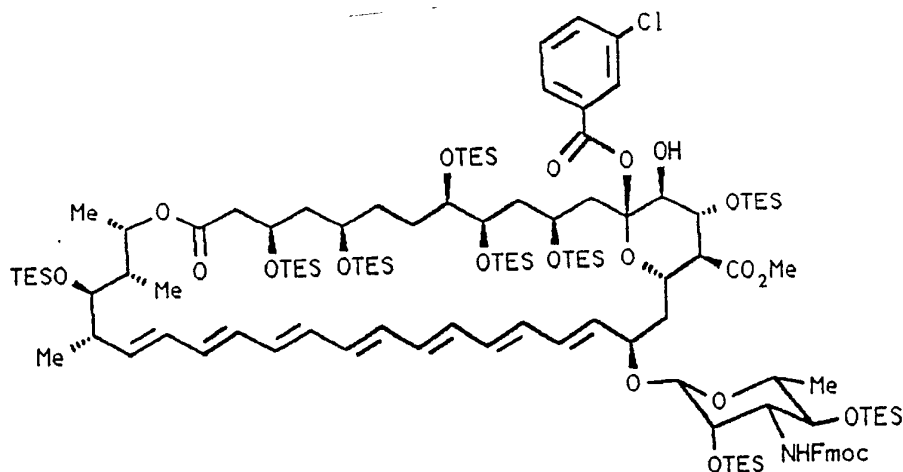
Método B

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-
-nona-O-trietilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D4) (0,67 g, 0,31 mmol) foi dissolvida em éter dietílico (10 ml). A temperatura de 0°C e com agitação, uma solução de diazometano em éter dietílico (15 ml) foi adicionada ao longo de 0,3 horas. O diazometano foi produzido a partir de N-metil-N-nitroso-*p*-tolueno sulfonamida (DIAZALD) (0,29 g, 0,14 mmol); hidróxido de potássio (0,11 g, 0,2 mmol); água (0,2 ml) e 2-(2-etoxietoxi) etanol (0,6 ml). Após agitação durante mais 0,75 horas, fez-se borbulhar azoto através da reacção para remover o excesso de diazometano.

Os materiais voláteis foram depois evaporados para deixar como resíduo o composto em epígrafe (D5).

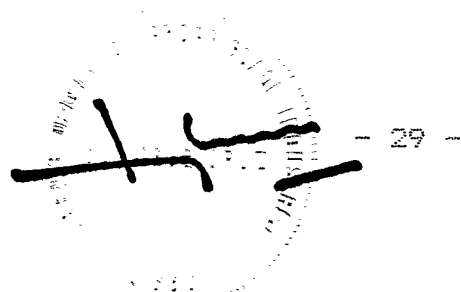
Descrição 6

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(9)-hidroxi-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilsilil anfotericina B (D6)



(D6)

A uma solução de éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D5) (2 g, 0,9 mmol) em hexano seco (20 ml) foi adicionado hidrogenofosfato dissódico sólido (0,26 g, 1,8 mmol). Com arrefecimento com gelo, adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico sólido (0,21 g, 1,2 mmol) e a reacção foi agitada durante durante 0,5 horas. A reacção foi diluída com *n*-hexano e lavada com solução de sulfito de sódio (8%) e água até se atingir a



neutralidade. Os materiais orgânicos foram secos e evaporados. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica com eluição com misturas de n -hexano/-acetato de etilo/trietilamina para dar origem ao composto em epígrafe (D6).

UV λ_{max} (hexano) 405, 382 e 362.5nm.

IV ν_{max} (película fina 3460-3300 (br), 2960, 2910, 2880, 1735, 1505, 1460, 1415, 1375, 1240, 1110, 1080, 1005 e 740cm^{-1}).

δ^C (67.80MHz) [(CD_3) $_2\text{CO}$] 172.06, 171.23, 163.64, 156.30, 145.07, 144.99, 142.15, 138.55, 135.66, 135.12, 134.82, 134.50, 134.19, 133.82, 133.63, 133.44, 133.23, 133.06, 132.88, 132.68, 131.85, 131.55, 131.35, 131.12, 130.71, 129.15, 128.86, 128.46, 127.85, 125.85, 125.74, 120.78, 107.76, 98.16, 77.38, 76.34, 75.73, 74.51, 73.85, 73.67, 73.49, 73.26, 72.77, 72.06, 70.83, 69.64, 68.70, 67.60, 67.21, 58.10, 56.29, 52.44, 47.98, 47.39, 47.04, 43.72, 42.07, 41.12, 37.13, 36.16, 27.35, 19.53, 18.91, 18.31 e 11.74 ppm.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA) massa observada MH^+ 2343.
Massa calculada para $\text{C}_{124}\text{H}_{214}\text{NO}_{21}\text{ClSi}_7$, 2340,3.

A solução foi filtrada e os materiais orgânicos evaporados. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica com eluição com misturas de n-hexano/acetato de etilo/trietilamina.

UV λ_{max} (hexano) 408, 384, 364 e 346nm.

IV ν_{max} (película fina) 3450, 2960, 2915, 2880, 1740, 1505, 1460, 1415, 1380, 1310, 1240, 1195, 1165, 1080, 1010, 900, 865, 820 e 740 cm^{-1} .

δ_H (400 MHz) [d_6 acetona]

7.86 (2H, d, J 7.5 Hz), 7.70 (2H, d, J 7.2 Hz), 7.42 (2H, t, J 7.4 Hz), 7.35 (1H, t), 7.34 (1H, t), 6.73-6.58 (3H, complexo, 6.48-6.09 (9H, complexo, 5.93 (1H, dd, J 15.8 e 3.8 Hz), 5.46 (1H, dd, J 14.9 and 9.6 Hz), 5.30 (1H, d, J 9.9 Hz), 4.66 (1H, complexo, 4.55-4.48 (2H, complexo incluindo um a dd a 4.50, J 10.4 e 6.4 Hz), 4.46 (1H, s), 4.34 (1H, dd, J 10.4 e 6.4 Hz), 4.26-4.17 (4H, complexo, 4.09-4.02 (2H, complexo, 3.93-3.90 (2H, complexo, 3.72-3.61 (6H, complexo incluindo um singleto a 3.72), 3.47 (1H, t, J 9.2 Hz), 3.40 (1H, multipletto, 3.33 (1H, multipletto, 3.15 (3H, s), 2.90 (1H, d, J 11.1 Hz), 2.69-2.40 (4H, e um multipletto a 2.52, J 10.5 Hz and a multipletto a 2.43 Hz), 2.18 (1H, multipletto, 2.01-1.75 (10H, complexo, 1.64 (1H, multipletto, 1.51 (1H, multipletto, 1.25 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.17 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.11-0.89 (87H, complexo e 0.83-0.55 (54H, complexo ppm.

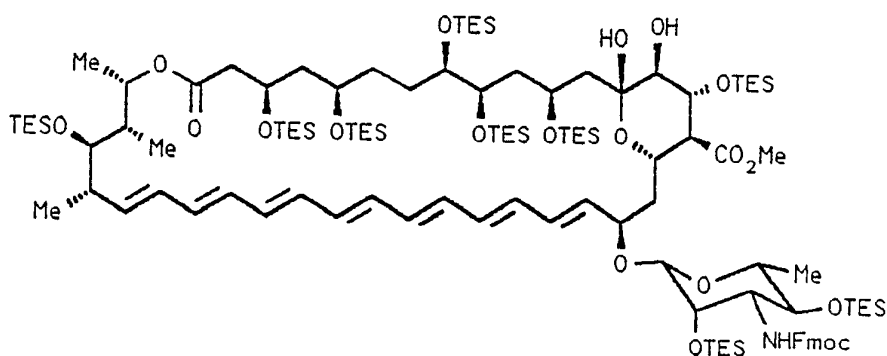
Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa^+ 2239. Massa calculada para $C_{111}H_{213}NO_{20}Si_9$, 2216,4.

Método B

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,-
9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilsilil-13,14-anidroanfotericina B
(D5) (197 mg, 0,091 mmol) foi dissolvido em cloreto de metileno/
metanol (12 ml, 1:1). Hidrogenofosfato dissódico sólido (26 mg,
0,15 mmol) foi adicionado. Adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico
sólido (20,3 mg, 0,12 mmol) com arrefecimento com gelo. Após
agitação em gelo durante 1 hora, a reacção foi agitada à tempera-
tura durante 21 horas. A reacção foi diluída com *n*-hexano e
lavada com solução de sulfito de sódio a 7%, solução de bicar-
bonato de sódio e água. Os materiais orgânicos foram secos e
evaporados. O produto em bruto foi purificado por meio de
cromatografia "flash" sobre gel de sílica com eluição com mistu-
ras de *n*-hexano/acetato de etilo para dar origem ao composto em
epígrafe (D7).

Descrição 2

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(s)-hidroxi-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilsilil anfotericina B (D8)



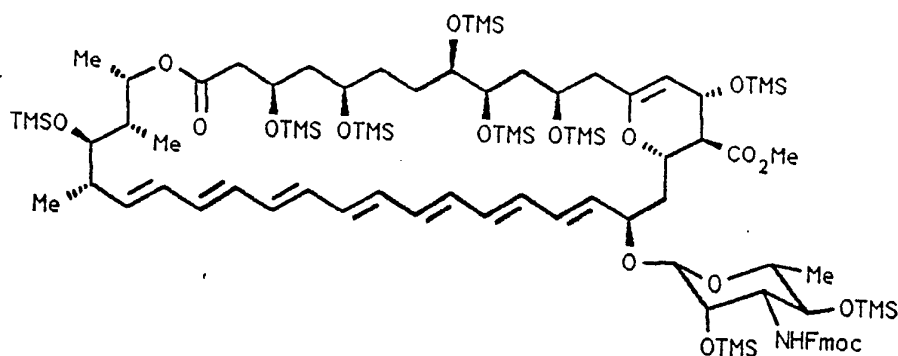
(D8)

A uma solução de éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(S)-hidroxi-3,5,8,9,11,15,-35,2',4'-nona-O-trietilsilil anfotericina B (D6) (100 mg, 0,04 mmol) em n-hexano (2 ml) adicionou-se a resina de permuta iônica Amberlyst 15. A solução foi agitada no escuro sob uma atmosfera de azoto durante 18,5 horas. A solução foi filtrada e os materiais orgânicos lavados com água. Os materiais orgânicos foram secos e evaporados. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica usando misturas n-hexano/acetato de etilo/trietilamina.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa^+ 2225. Massa calculada para $C_{117}H_{211}NO_{20}Si_9$, 2201,3.

Descrição 9

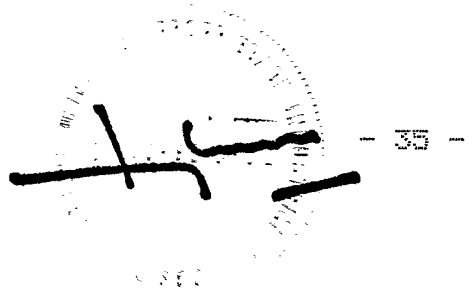
Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)3,5,8,9,11,15,35,-
2',4'-nona-O-trimetilsilil-13,14-anidrofotericina B (D9)



(D9)

A uma pasta de éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)anfotericina B (D2) (0,17 g, 0,15 mmol) em clorato de metileno seco (1,5 ml) sob uma atmosfera de azoto adicionou-se 2,6-lutidina (0,29 ml, 2,5 mmol) seguida por trifluorometanosulfonato de trimetilsilililo (0,37 ml, 1,95 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 0,25 horas, a solução foi evaporada e adicionou-se n-hexano (60 ml). Os materiais sólidos foram triturados e removidos por meio de filtração. Os materiais orgânicos foram evaporados para dar origem ao composto em epígrafe (D9).

δ H (270MHz) ((CD₃)₂CO): 7.87 (2H,d,J 4.2Hz), 7.70 (2H, m), 7.42 (2H,t,J 7.7Hz), 7.32 (2H,m), 6.36 (12H,m) 5.90 (1H,dd), 5.61 (1H,dd), 4.91 (1H,m), 4.75-4.38 (3H, series de m), 4.57 (1H,s), 4.50 (1H,s), 4.39-4.09 (4H series de m), 4.09-3.78 (4H, series de m), 3.76 (3H,s), 3.63 (1H,m) 3.46 (1H,t), 3.30 (1H,m), 2.63-2.28 (5H, series de m), 2.13 (1H,d),



2.03-1.78 (5H, series de m), 1.78-1.35 (9H, series de m),
1.21 (3H,d), 1.17 (3H,d), 1.03 (3H,d), 0.97 (3H,d) de 0.13
(81H, series de m) ppm.

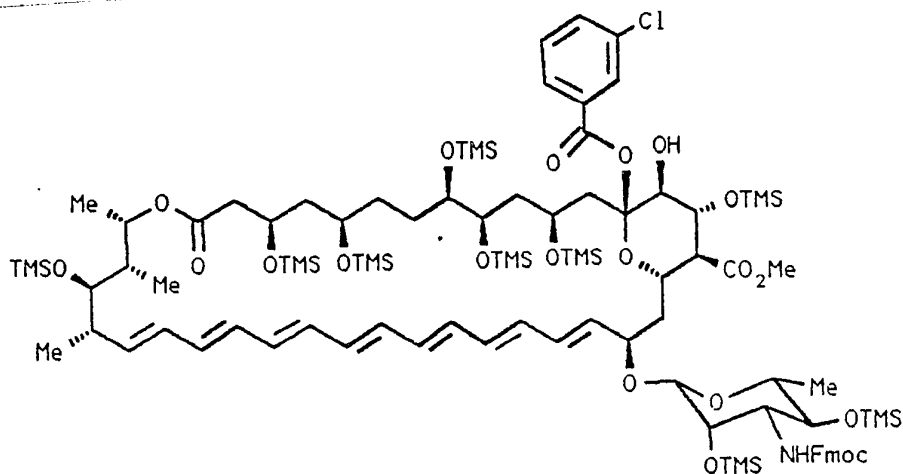
I ν_{\max} (CH₂Cl₂): 1730cm⁻¹

UV λ_{\max} (hexan) : 402, 380, 362nm.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa⁺
1813, calculada para C₉₀H₁₅₅NO₁₈Si₉, 1789,92.

Descrição 10

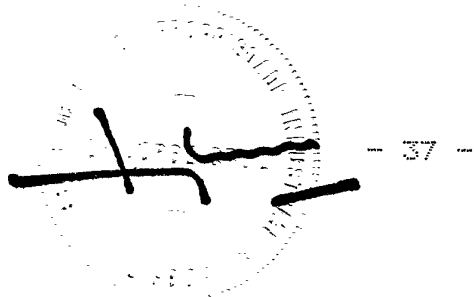
éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(6)-hidroxi-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trimetilsilil anfotericina B (D10)



(D10)

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,-
9,11,15,35,2',4'-nona-O-trimetilsilil-13,14-anidroanfotericina B
(D9) (1,26 g, 0,70 mmol) foi dissolvido em diclorometano (3,5
ml). A uma temperatura de -30°C, adicionou-se ácido m-clo-
roperbenzóico sólido (0,122 g, 0,71 mmol) e deixou-se a reacção
atingir a temperatura ambiente. A reacção foi diluída com hexano
e lavada com solução de sulfato de sódio a 7% e água. Os mate-
riais orgânicos foram evaporados.

O produto em bruto foi purificado por meio de cromato-
grafia de pressão média sobre gel de sílica usando misturas de



o-hexano/acetato de etilo para dar origem ao composto em epigrafe (D10).

UV λ_{\max} (hexano); 404, 381, 361, 344 e 205nm.

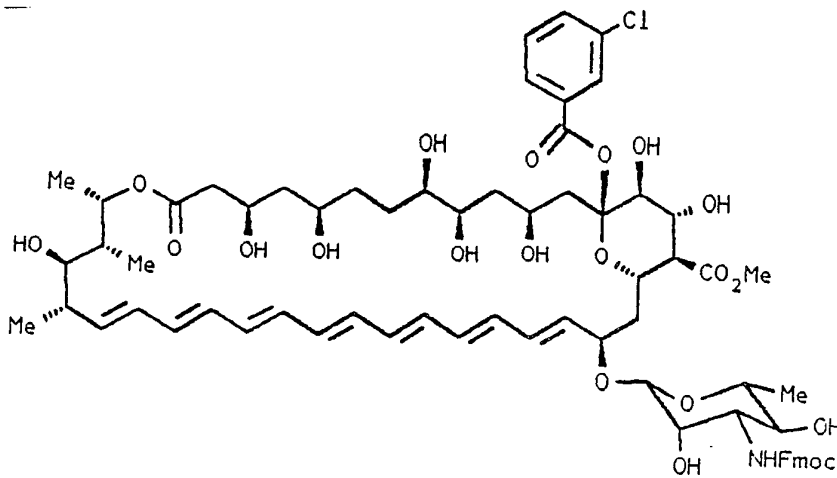
IV ν_{\max} (película fina) 2950, 1725, 1500, 1105, 1070, 1000 and 840 cm^{-1} .

δC (67.80 MHz) [d_6 -acetona.] 172.12, 171.02, 163.42, 156.42, 145.06, 144.90, 142.03, 137.29, 135.84, 135.03, 134.86, 134.60, 134.33, 134.15, 133.96, 133.86, 133.58, 133.34, 133.29, 132.83, 132.53, 132.22, 131.23, 130.92, 130.71, 129.13, 128.43, 127.79, 126.02, 125.93, 120.73, 106.87, 97.93, 80.57, 77.70, 75.90, 75.61, 74.43, 73.70, 73.44, 72.84, 70.86, 70.66, 69.19, 68.58, 68.47, 67.59, 67.02, 57.82, 56.60, 52.44, 47.94, 47.48, 46.99, 43.81, 42.82, 40.51, 40.44, 37.81, 35.30, 27.08, 19.68, 18.71, 17.38 e 12.18 ppm.

Espectro de massa: FAB (matrix 3-NOBA) massa observada MH^+ 1961.
Massa calculada para $\text{C}_{97}\text{H}_{160}\text{NO}_{21}\text{ClSi}_9$, 1961,9.

Descrição 11

éster metílico de N-(9-fluorenilmtoxycarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(S)-hidroxi anfotericina B (D11)



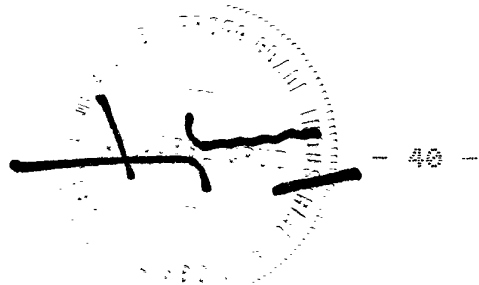
(D11)

éster metílico de N-(9-fluorenilmtoxycarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(S)-hidroxi-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trimetilsilil anfotericina B (D10) (161 mg, 0,09 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano seco (2 ml) numa garrafa de plástico. Sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se por meio de uma seringa de plástico uma solução de fluoreto de hidrogénio-piridina (5 ml de uma solução obtida a partir de 8,5 g de reagente 70% fluoreto de hidrogénio.piridina e 45 ml de piridina em 100 ml de tetrahydrofurano - equivalente a 1,3M de HF -6,5 mmol). Após agitação durante quatro horas, a reacção foi vertida sobre éter dietílico/n-hexano (200 ml/200 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico, solução saturada de bicarbonato, água

e éter. O produto em bruto foi seco e purificado por meio de cromatografia de média pressão sobre gel de sílica usando misturas de cloreto de metileno/metanol para dar origem ao composto em epígrafe (D11) e algum material puro identificado como sendo o composto da Descrição 12, éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxi-carbonil)-13-desidroxí-13-fluoro-14-(8)-hidroxianfotericina B (D12).

O composto em epígrafe

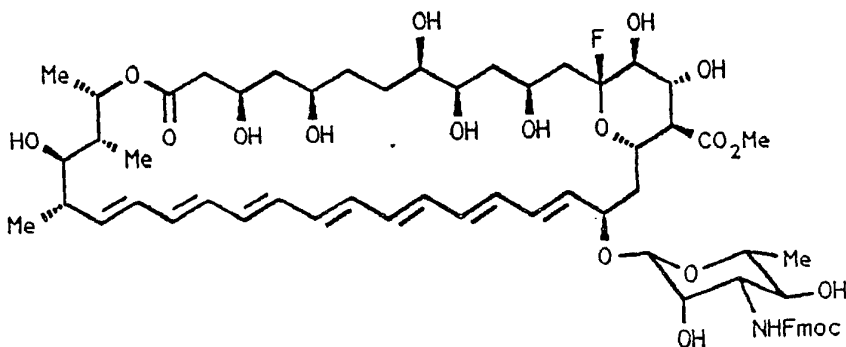
δ H (500 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 7.99 (1H, t, J 1.8 Hz), 7.94 (1H, d, J 7.2 Hz), 7.74 (2H, d, J 7.2 Hz), 7.59 (2H, multipletto, 7.44 (1H, multipletto, 7.29 (3H, multipletto, 7.17 (2H, t, J 7.4 Hz), 6.53-6.45 (2H, complexo, 6.38-6.16 (11H, complexo, 5.35 (1H, multipletto, 5.29 (1H, obscuro recido por HOD), 5.09 (1H, d, J 9.7 Hz), 4.91 (1H, multipletto, 4.75 (1H, t, J 10.1 Hz), 4.67-4.65 (2H, complexo incluindo um singleto de 4.67), 4.52 (1H, multipletto, 4.32 (1H, multipletto, 4.24 (2H, d, J 7.3 Hz), 4.15 (1H, d, J 2.8 Hz), 4.10 (1H, t, J 7.3 Hz), 3.98 (1H, dd, J 10.3 e 2.9 Hz), 3.81 (1H, multipletto 3.75-3.66 (5H, complexo incluindo um singleto de 3.72 e . triplete J 10.0 Hz a 3.68), 3.50 (1H, complexo 3.28-3.22 (2H, complexo, 2.83 (1H, t, J 10.7 Hz), 2.43 (1H, complexo 2.35 (1H, dd, J 16.8 e 9.8 Hz), 2.26-2.20 (2H, complexo 1.99 (1H, complexo 1.88-1.80 (4H, complexo, 1.65-1.61 (2H, complexo, 1.55-1.29 (8H, complexo incluindo um doubleto a 1.38, J 6.1 Hz), 1.25 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.11 (3H, d, J 6.4 Hz) e 1.04 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.



Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa^+ 1336. Massa calculada para $C_{70}H_{88}NO_{17}Cl$, 1313,6.

Descrição 12

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13-desidroxí-13-fluoro-14-(8)-hidroxianfotericina B (D12)



(D12)

éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13-O-(3-clorobenzoil)-14-(8)-hidroxí-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilsilil anfotericina B (D6) (1,1 g, 0,46 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano seco (10 ml) numa garrafa de plástico. Sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se por meio de uma seringa de plástico uma solução de fluoreto de hidrogénio.piridina (18 ml de uma solução obtida a partir de 15,61 g de reagente 70% fluoreto de hidrogénio.piridina e 92 ml de piridina e tetrahidrofurano para perfazer 250 ml - equivalente a 2,1M HF - 36,8 mmol). Após agitação durante 25 horas, a reacção foi vertida sobre éter dietílico/n-hexano (1:1, 500 ml). O precipitado foi filtrado e

lavado com éter dietílico, solução de hidrogenofosfato dissódico a 7% e água e seco. O produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de média pressão sobre gel de sílica com eluição com misturas de cloreto de metileno/metanol.

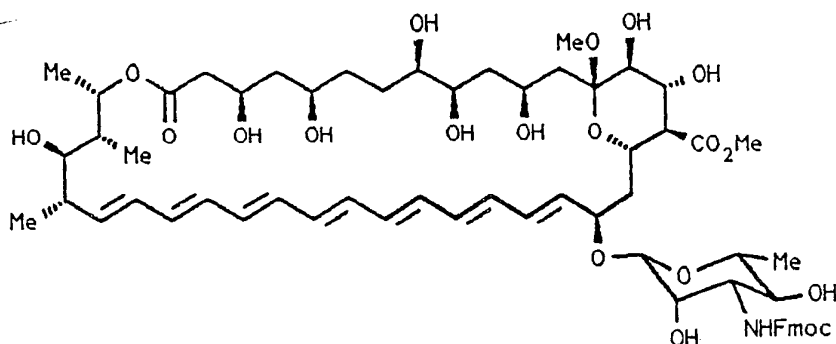
U.V. λ_{max} (metanol) 404.9, 381.6, 362.5 e 344nm.

δC (67.80MHz) [d_5 piridina / d_4 metanol 1:1] 172.56, 172.16, 158.15, 145.10, 144.96, 142.10, 137.63, 136.36, 134.78, 134.22, 134.13, 133.88, 133.62, 133.23, 132.78, 130.99, 128.49, 127.91, 126.14, 126.09, 120.74, 116.88 e 113.51 (doublet, J 227.3Hz), 98.97, 78.95, 76.40, 75.47, 75.36, 75.04, 72.24, 71.72, 71.34, 71.19, 70.65, 68.79, 68.58, 68.32, 67.37, 58.46, 56.52, 52.55, 48.83, 48.19, 44.82, 43.72, 43.12, 41.53, 41.10, 37.92, 36.34, 31.25, 19.08, 18.55, 17.50 e 12.61 ppm.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa^+ 1200, $MNa^+ - HF$ 1180. Massa calculada para $C_{63}H_{84}NO_{17}F$, 1177,6.

Descrição 13

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(9)-hidroxi-
-13-O-metil anfotericina B (D13)



(D13)

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(9)-
-hidroxi-13-O-metil-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trietilasilil
anfotericina B (D7) (314 mg, 0,14 mmol) foi dissolvido em tetra-
hidrofurano seco (5 ml) numa garrafa de plástico. Sob uma
atmosfera de azoto, adicionou-se por meio de uma seringa de
plástico uma solução de fluoreto de hidrogénio.piridina (5,7 ml
de uma solução obtida a partir de 14,3 g de reagente 70% fluoreto
de hidrogénio.piridina e 90 ml de piridina e tetrahydrofurano
para perfazer 250 ml - equivalente a 2M HF - 11,4 mmol). Após
agitação durante 20 horas, a reacção foi vertida sobre éter
dietílico (400ml). O precipitado foi filtrado e lavado com éter
dietílico e seco.

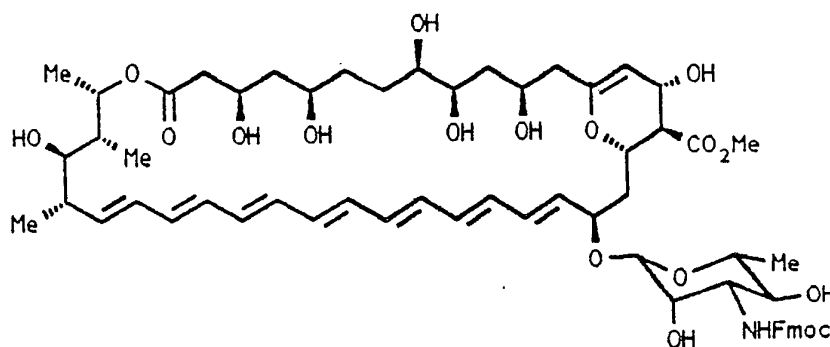
UV λ_{\max} (metanol) 406.2, 382.5, 364 and 346nm
IR ν_{\max} (KBr disco 3400, 2940, 1725, 1540, 1455, 1310, 1190,
1170, 1070, 1015, 765 and 745 cm^{-1}).

δ_{H} (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol . 1:1] 7.84 (2H, d, J 7.5 Hz), 7.71 (2H, t, J 8.2 Hz), 7.41 (2H, t, J 7.3 Hz), 7.29 (2H, t, J 7.4 Hz), 6.55-6.32 (12H, complexo, 6.09 (1H, dd, J 14.4 e 6.2 Hz), 5.66 (1H, dd, J 14.3 and 9.3 Hz), 5.40 (1H, multipletto, 4.84 (1H, multipletto, 4.78 (1H, s), 4.53 (1H, dd, 10.2 e 9.4 Hz), 4.46 (1H, complexo, 4.39-4.33 (4H, complexo 4.28-4.21 (2H, complexo, 4.06 (1H, dd, J 10.2 e 2.8 Hz), 3.98 (1H, complexo, 3.80-3.75 (4H, complexo incluindo um singletto de 3.78), 3.63 (1H, d, J 9.2 Hz), 3.58 (1H, multipletto, 3.53-3.49 (2H, complexo, 3.42 (1H, complexo, 3.33 (3H, s), 2.85 (1H, t, J 10.7 Hz), 2.56-2.50 (2H, complexo, 2.41 (1H, dd, J 16.6 e 3.6 Hz), 2.30 (1H, multipletto, 2.19 (1H, multipletto, 2.07-1.85 (5H, complexo, 1.78-1.60 (6H, complexo, 1.49 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.33 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.6 Hz) e 1.14 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.

Espectro de massa: FAB (matriz triodietanol/Na) massa observada MNa^+ 1212. Massa calculada para $\text{C}_{64}\text{H}_{87}\text{NO}_{20}$, 1169,6.

Descrição 14

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13,14-anidroan-
fotericina B (D14)



(D14)

A éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trimetilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D9) (0,77 g, 0,42 mmol) em tetrahydrofurano seco (10 ml) sob uma atmosfera de azoto numa garrafa de plástico adicionou-se, por meio de uma seringa de plástico, uma solução de fluoreto de hidrogénio.piridina (26 ml de uma solução obtida a partir de 8,5 g de reagente 70% fluoreto de hidrogénio.piridina e 45 ml de piridina em 180 ml de tetrahydrofurano - equivalente a 1,3M HF - 34 mmol). Após agitação durante 4 horas, a reacção foi vertida sobre uma mistura 1:1 éter dietílico/p-hexano (2 l). O precipitado foi filtrado e lavado com éter dietílico, solução saturada de bicarbonato de sódio e água e seco para dar origem ao composto em epigrafe (D14).

O composto foi purificado por meio de cromatografia de gel de sílica usando misturas de cloreto de metileno/metanol sob pressão média.

δ H (400MHz) (1:1 d_5 piridina: d_4 metanol .): 7.84 (2H,d, J 7.5Hz), 7.72 (2H,d,J 7.2Hz), 7.42 (2H,t,J 7.4Hz), 7.31 (2H,t, J 7.4Hz), 6.55-6.30 (12H, complexo, 6.07 (1H,dd, J 14.1 e 7.6 Hz), 5.60 (1H,dd,J 13.9 e 9.8Hz), 5.47 (1H,m), 4.92 (1H,m) 4.81-4.71 (3H,complexo, 4.50-4.41 (2H, complexo, 4.38 (2H,d,J 7.2Hz), 4.3-4.2 (2H, complexo, 4.21 (1H,m), 4.05 (1H,dd, J 10.2 e 2.8Hz), 3.95 (1H,t,J 9.6Hz), 3.86 (1H,d,J 9.6Hz), 3.78 (3H,s), 3.75 (1H,m), 3.56 (1H,m), 3.44 (1H,m), 3.42 (1H,m), 2.82 (1H,dd J 10.5 e 9.3 Hz), 2.55 (1H,m), 2.48 (1H,dd,J 17.1 e 9.7Hz), 2.33 (1H,m), 2.29 (2H,m), 2.18 (2H,m), 2.12 (1H,m), 1.98 (2H, complexo, 1.80 (1H,m), 1.7-1.5 (4H, complexo, 1.52 (1H,m), 1.47 (3H,d,J 6.1Hz), 1.34 (3H,d,J 6.4Hz), 1.25 (3H,d,J 6.5Hz) e 1.15 (3H,d,J 7.1Hz) ppm.

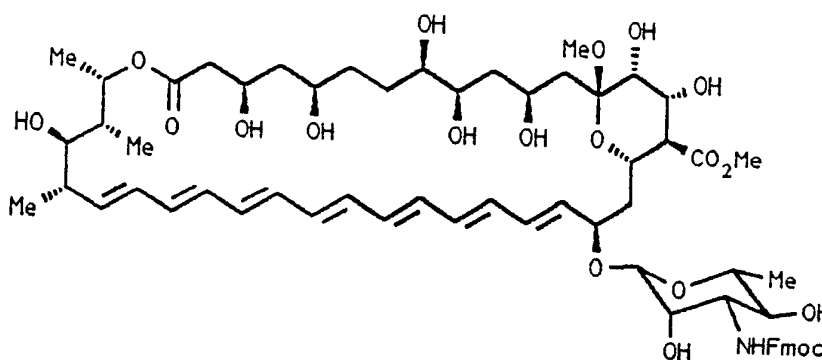
I.V ν_{max} (nujol) : 1720 cm^{-1} .

UV λ_{max} (etanol) : 407, 384, 365nm.

Espectro de massa: FAB (matriz 3-NOBA/Na) massa observada MNa^+ 1164, calculada para $C_{62}H_{83}NO_{18}$, 1141,56.

Descrição 15

Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(R)-hidroxi-
-13-O-metilanfotericina B (D15)



(D15)

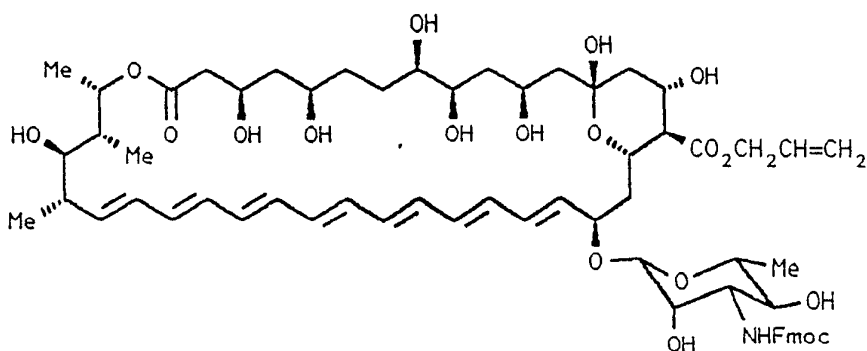
Éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13,14-anidrocantofotericina B (D14) (98 mg, 0,085 mmol) foi dissolvido em tetrahydrofurano seco (1.5 ml). Após arrefecimento para -60°C sob uma atmosfera de azoto adicionou-se ácido *m*-cloroperbenzóico (19 mg, 0,11 mmol) em tetrahydrofurano. A temperatura de reacção foi mantida entre -60°C e -20°C. Passados trinta minutos, adicionou-se metanol (1 ml) e a mistura foi precipitada em éter dietílico (250 ml). O material sólido foi filtrado e lavado com éter. O produto foi purificado por meio de cromatografia de média pressão sobre gel de sílica usando misturas de clorofórmio, metanol e amónia para dar origem ao composto em epígrafe (D15).

δ H (270 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol , 1:1] Sinais característicos q/ incluem . 7.85 (2H,d,J 7.7 Hz), 7.71 (2H,t,J 6.6 Hz), 7.42 (2H,t,J 7.4 Hz), 7.29 (2H,t,J 7.6 Hz), 6.57-6.31 (12H,complexo , 6.11 (1H,dd,J 15.1 e 5.5 Hz), 5.70 (1H,dd,J 14.6 e 8.8 Hz), 4.79 (1H,s), 4.62 (1H,dd,J 11.0 e 3.3 Hz), 4.38 (2H,d,J 7.2 Hz), 4.09 (1H,dd,J 10.0 e 2.9 Hz), 3.80 (3H,s), 3.27 (3H,s), 3.16 (3H,t,J 10.9 Hz), 2.41 (1H,dd,J 16.6 e 3.7 Hz), 1.50 (3H,d,J 5.8 Hz), 1.33 (3H,d,J 6.3 Hz), 1.25 (3H,d,J 6.6 Hz) e 1.14 (3H,d,J 7.1 Hz) .

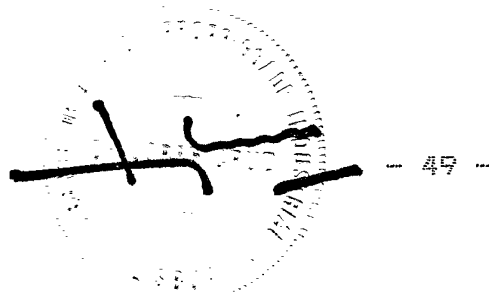
Espectro de massa: FAB (matriz triodistanol/Na) massa observada MN_2^+ 1212,5. Massa calculada para $C_{64}H_{87}NO_{20}$: 1189,6.

Descrição 16

éster alílico de N-(9-fluorenilmtoxycarbonil) anfotericina B (D16)



N-(9-Fluorenilmtoxycarbonil) anfotericina B (D1) (1,24 g, 1,08 mmol) em dimetilformamida (40 ml) foi tratada sequencialmente com metanol (4 ml), di-isopropiletilamina (0,80 ml, 4,52 mmol) e brometo de alilo (4 ml) e a mistura foi agitada num recipiente selado durante 4 horas. A solução foi adicionada a éter (2 l) e o precipitado foi filtrado e lavado com éter. Os materiais sólidos foram depois agitados em água durante 5 minutos e filtrados de novo para dar origem a um resíduo que foi purificado por meio de cromatografia sobre sílica, com eluição com cloreto de metileno:metanol (10:1) para dar origem ao composto em epígrafe (D16) (0,53 g).



λ_{max} (MeOH) 404 (ϵ 130,000), 381 (ϵ 116,000), 362 (ϵ 72,000) nm.

ν_{max} (nujol) 3400, 1725, 1705 cm^{-1} .

δ^1H (270MHz)

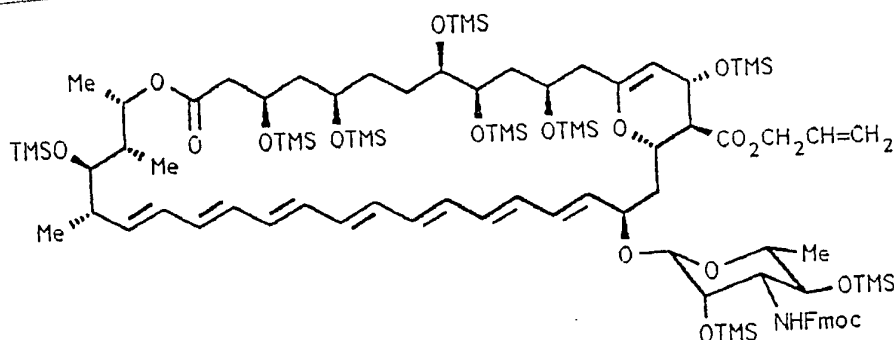
(CD₃OD). Sinais caracteristicos incluem :- 1.12 (3H,d, J7.15Hz), 1.20 (3H,d, J6.3Hz), 1.31 (3H,d, J6.6Hz), 1.42 (3H,d), 4.33 (2H,d, J6.3Hz), 4.69 (1H,s), 5.55 (1H,m), 6.01 (1H,m), 7.30 (2H,t), 7.41 (2H,t, J7.4Hz), 7.69 (2H,m), 7.83 (2H,d, J7.4Hz).

$\delta^{13}C$ (68MHz) (CD₃OD:C₅D₅N; 1:1) 12.57, 17.33, 18.49, 19.18, 31.52, 36.35, 38.93, 40.89, 41.41, 42.81, 44.08, 44.83, 45.26, 47.57, 48.25, 58.32, 58.46, 67.58, 68.50, 66.79, 67.22, 68.87, 69.84, 70.64, 71.50, 71.95, 72.47, 74.98, 75.42, 76.29, 77.45, 79.33, 98.80, 99.04, 118.63, 120.83, 126.23, 128.03, 128.61, 130.61, 133.10, 133.39, 133.53, 133.71, 133.94, 134.00, 134.13, 134.29, 134.40, 134.95, 135.03, 137.35, 137.59, 142.26, 145.10, 145.20, 158.30, 172.52, 173.93.

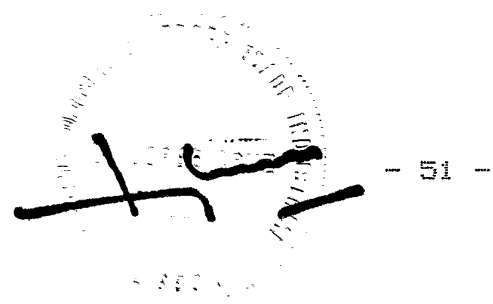
Espectro de massa: (FAB; matriz NOBA-Na). Encontrado M+Na⁺, 1208. C₆₅H₈₇NO₁₉ requer M, 1185,6.

Descrição 17

Éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,-
2',4'-nona-O-trimetilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D17)



A uma pasta de éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxi-carbonil) anfotericina B (D16) (0,22 g, 0,19 mmol) em cloreto de metileno seco (3 ml) adicionou-se 2,6-lutidina (0,36 ml, 3,10 mmol) e triflato de trimetilsililo (0,46 ml, 2,38 mmol). Passados 15 minutos à temperatura ambiente, a solução foi evaporada e adicionou-se hexano (75 ml). Os materiais sólidos foram triturados e separados por meio de filtração, e lavados em seguida com hexano (40 ml). As soluções de hexano foram combinadas e evaporadas para dar origem ao composto em epígrafe (D17), usado sem qualquer purificação ulterior (0,31 g).



λ_{max} (hexano) 402, 381, 362nm.

ν_{max} (hexano) 1730cm^{-1} .

$\delta^1\text{H}$ (270MHz) ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$). Sinais caracteristicos incluem :-
0.96 (3H,d, J6.9Hz), 1.03 (3H,d, J6.6Hz), 1.17 (3H,d, J6.3Hz), 1.20 (3H,d, J6.05Hz), 2.59 (1H,dd, Jmax 8.8Hz), 3.46 (1H,t, J9.7Hz), 4.68 (1H,s), 4.90 (1H,m), 5.28 (1H,d, J9Hz), 5.43 (1H,d, J14Hz), 5.62 (1H,dd, J 15,9Hz), 5.86 (1H,dd, J18, 9Hz), 6.0 (1H,m), 7.35 (2H,t, J7.4Hz), 7.42 (2H,t, J7.4Hz), 7.72 (2H,m), 7.87 (2H,d, J7.4Hz).

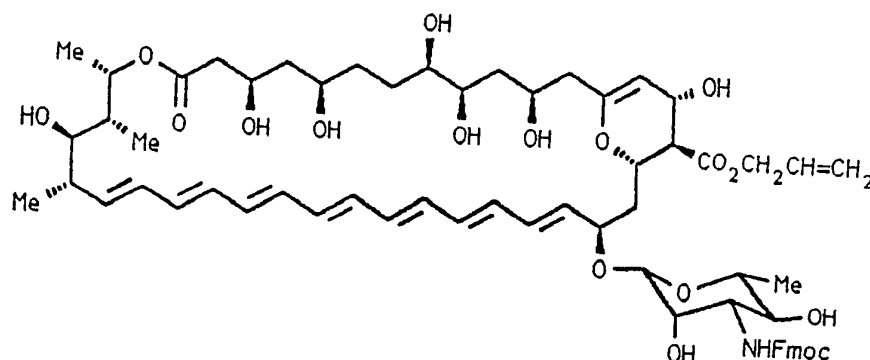
$\delta^{13}\text{C}$ (68MHz) ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) 11.95, 18.48, 18.75, 19.47, 28.07, 35.10, 37.32, 39.12, 41.47, 43.6, 42.36, 43.58, 47.77, 48.03, 53.83, 57.96, 66.06, 67.13, 67.28, 68.55, 69.16, 70.93, 72.37, 73.00, 73.15, 73.82, 74.52, 75.55, 76.27, 78.56, 98.99, 102.85, 118.90, 120.79, 126.05, 127.84, 128.49, 130-135 (m), 135.74, 138.12, 142.12, 145.01, 145.12, 153.48, 156.49, 170.88, 172.79.

Espectro de massa: (FAB; matriz NOBA-Na). Encontrados: MNa^+ , 1839,5. $\text{C}_{92}\text{H}_{167}\text{NO}_{18}\text{Si}_9$ requer M, 1815,7.



Descrição 18

éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13,14-anidroanfotericina B (D18)



A éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3,5,8,9,11,15,35,2',4'-nona-O-trimetilsilil-13,14-anidroanfotericina B (D17) (2,5 g, 1,37 mmol) em tetrahydrofurano seco (40 ml) sob uma atmosfera de azoto numa garrafa de plástico adicionou-se, por meio de uma seringa de plástico, uma solução de hidrofluoreto de piridínio em piridina:tetrahydrofurano (53,4 ml solução 2,06M (110 mmol); solução padrão obtida a partir de 14,64 g de 70% fluoreto de hidrogénio em piridina, piridina (90 ml) e tetrahydrofurano (de modo a perfazer um volume total de 250 ml)). Após agitação durante 4 horas à temperatura ambiente, a solução foi vertida sobre hexano:éter (1:1) (4 l). O precipitado foi filtrado e lavado com éter (1 l). A secagem sob vácuo produziu 1,44 g de um residuo que foi cromatografado sobre sílica (50

g; eluição com cloro de metileno:metanol (12:1) para dar origem ao composto em epígrafe (D18) (0,94 g).

λ_{\max} (MeOH) 407 (ϵ 149,000), 383 (134,000), 364 (83,000) nm.
 ν_{\max} (nujol) 3400-3200, 1710 cm^{-1} .

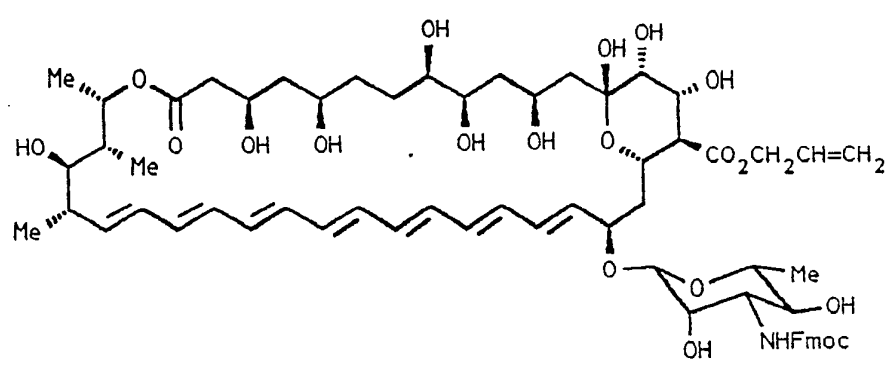
$\delta^1\text{H}$ (400MHz) (CD_3OD : $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 1:1). Sinais característicos incluem 1.16 (3H, d, J 7.15Hz), 1.25 (3H, d, J 6.6Hz), 1.34 (3H, d, J 6.3Hz), 1.48 (3H, d, J 6.05Hz), 2.49 (1H, dd, J 17.0, 9.6Hz), 2.86 (1H, br t, ' J '10Hz), 3.58 (1H, m), 3.78 (1H, t, ' J '9Hz), 3.87 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J 10.2, 2.75Hz), 4.38 (2H, d, J 7.15Hz), 4.94 (1H, br s), 5.27 (1H, d, J 11.8Hz), 5.47 (1H, dd, J 17.2, 1.4Hz), 5.61 (1H, m), 6.06 (2H, m), 7.30 (2H, t, J 7.4Hz), 7.42 (2H, t, J 7.4Hz), 7.72 (2H, m), 7.85 (2H, d, J 7.4Hz).

Espectro de massa: (FAB; matriz TDE-Na). Encontrado: MNa^+ , 1191,0. $\text{C}_{45}\text{H}_{85}\text{NO}_{18}$ requer M , 1167,6.

$\delta^{13}\text{C}$ (CD_3OD : $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 1:1) (68MHz) 12.58, 17.71, 18.58, 18.99, 31.32, 36.35, 37.76, 40.80, 41.87, 43.18, 44.48, 43.59, 48.05, 54.50, 58.34, 66.19, 67.40, 67.51, 68.68, 69.14, 70.87, 71.40, 71.72, 72.50, 73.08, 74.93, 75.39, 75.50, 76.75, 78.84, 99.50, 104.24, 118.80, 120.74, 126.13, 127.91, 128.49, 131.68-137.63 (m), 142.09, 144.94, 145.07, 152.69, 158.15, 172.07, 173.55.

Descrição 19

éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(R)-hidroxi anfotericina B (D19)



éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13,14-anidroanfotericina B (D18) (1,12 g, 0,93 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) foi tratado com água (7 ml) e depois arrefecido para -20°C.

Adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (0,20 g, 1,18 mmol) e deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente durante 1/2 hora. Após mais 1/2 hora, adicionou-se acetato de etilo (200 ml) e a fase orgânica foi lavada com solução diluída de sulfito de sódio. Adicionou-se mais tetrahidrofurano à camada de acetato de etilo para voltar a obter uma solução límpida que foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e evaporada para dar origem ao produto em bruto, purificado por meio de cromatografia sobre

silica (eluyente clorato de metileno (6):metanol (1):tetrahidrofurano (0,5)) para dar origem a D19 (0,84 g).

λ_{\max} (MeOH) 406 (ϵ 142,000), 382 (127,000), 363 (73,000) nm.
 ν_{\max} (nujol) 3300-3400, 1720 (sh), 1705 cm^{-1} .

$\delta^1\text{H}$ (400MHz) (CD_3OD : $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 1:1). Sinais caracteristicos incluem 1.18 (3H,d, J7.3Hz), 1.25 (3H,d, J6.4Hz), 1.36 (3H,d, J6.4Hz), 1.39 (3H,d, J6.1Hz), 2.35 (1H,dd, J16.9, 2.6Hz), 2.49 (1H,dd, J16.9, 9.7Hz), 3.17 (1H,t, J10.8Hz), 3.77 (1H, 't', 'J'10Hz), 3.89 (1H,d, J2.9Hz), 4.09 (1H,dd, J10.2, 2.9Hz), 5.24 (1H,dd, J10.5, 1.2Hz), 5.47 (2H,m), 5.63 (1H,m), 6.04 (1H,m), 7.30 (2H,t, J7.3Hz), 7.42 (2H,t, J7.4Hz), 7.71 (2H,m), 7.84 (2H,d, J7.5Hz).

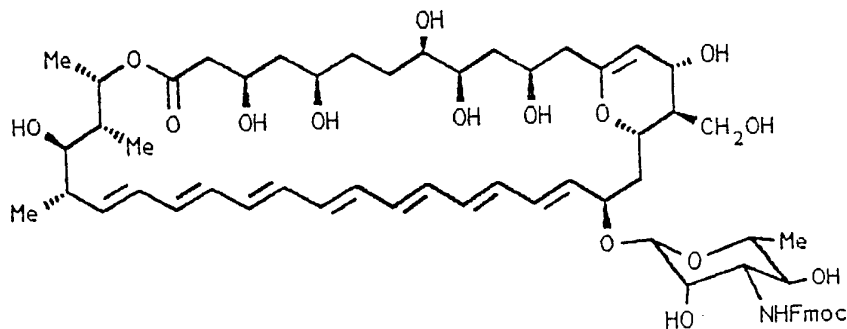
$\delta^{13}\text{C}$ (68MHz) (CD_3OD : $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 1:1) 12.62, 17.34, 18.60, 19.08, 31.55, 36.38, 38.60, 41.04, 41.26, 42.84, 43.26, 44.89, 43.97, 48.19, 52.15, 58.38, 65.93, 67.37, 66.68, 68.68, 69.39, 70.30, 70.49, 71.47, 71.91, 72.30, 72.84, 74.96, 75.28, 76.37, 77.13, 79.07, 98.88, 100.42, 118.37, 120.74, 126.15, 127.91, 128.49, 130.52, 133.00-134.88(m), 142.09, 144.99, 145.10, 158.17, 172.33, 174.10.

Espectro de massa: (FAB; matriz TDE-Na). Encontrado: MNa^+ , 1225,0. $\text{C}_{65}\text{H}_{87}\text{NO}_{20}$ requer M, 1201,6.

Espectro de massa: (FAB; matriz tiodietanol/Na) massa observada, MNa^+ , 1198,8. Massa calculada para $C_{63}H_{85}NO_{20}$, 1175,8.

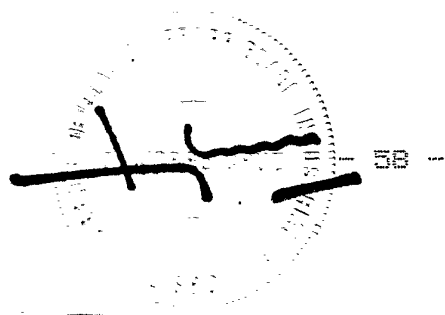
Descrição 21

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-16-decarboxi-16-hidroxi-16-metil-13,14-anidroanfotericina B (D21)



A uma solução de éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-13,14-anidroanfotericina B (D14) (0,70 g, 0,61 mmol) em metanol/tetrahidrofurano (15 ml, 3:1) à temperatura ambiente adicionou-se gota a gota borohidreto de sódio (0,58 g, 15,3 mmol).

Passadas 0,3 horas a reação foi interrompida adicionando solução de bicarbonato de sódio saturado (1 ml) e vertendo-a depois em solução saturada de bicarbonato de sódio (800 ml). O precipitado foi filtrado e lavado com água até se obter a neutralidade, e seco para dar origem ao composto em epígrafe (D21).



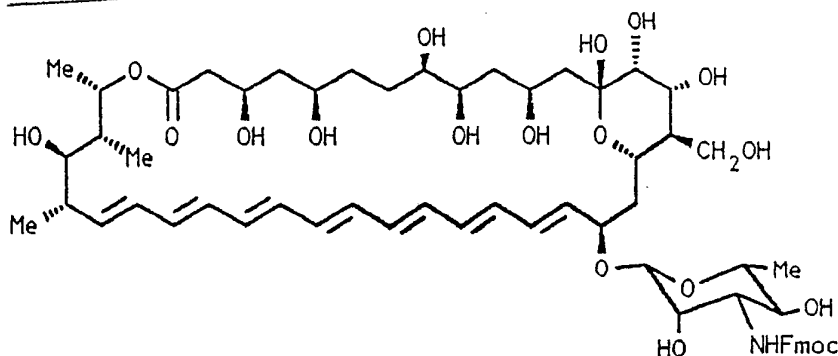
UV λ_{max} (metanol) 406, 383, 364 and 346 nm.
IV ν_{max} (KBr disco 3411, 3013, 2932, 1725, 1641, 1539, 1440, 1321, 1305, 1195, 1151, 1112, 1067, 1011, 969, 851, 825 e 534 cm^{-1}).

δ_H (400 MHz) [d_5 piridina: d_4 metanol , 1:1].
6.53-6.32 (12H, complexo, 6.10 (1H, dd, J 15.4 e 5.7 Hz), 5.69 (1H, dd, J 14.5 e 9.2 Hz), 5.37 (1H, multipleteo, 4.84 (1H, multipleteo, 4.71 (1H, d, J 0.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J 11.0 e 3.3 Hz), 4.44 (1H, complexo, 4.33 (1H, complexo, 4.24 (1H, complexo, 4.22 (1H, d, J 3.4 Hz), 4.16 (1H, dd, J 3.2 e 0.6 Hz), 3.97 (1H, complexo, 3.78 (3H, s), 3.78 (1H, complexo, 3.53-3.46 (4H, complexo, 3.26 (3H, s), 3.14 (1H, t, J 10.8 Hz), 2.82 (1H, dd, J 9.2 e 3.1 Hz), 2.54 (2H, complexo incluindo dd J 16.8 and 8.4 Hz), 2.41 (1H, dd 16.7 e 3.9 Hz), 2.18-1.97 (6H, complexo, 1.86-1.81 (2H, complexo, 1.75-1.60 (5H, complexo, 1.45 (3H, d, J 5.8 Hz), 1.33 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.25 (3H, d, J 6.6 Hz) e 1.14 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.

Espectro de massa: (FAB; matriz 3-NOBA/Na) massa observada, MNa^+ , 1136, calculada para $C_{62}H_{83}NO_{17}$, 1113,57.

Descrição 22

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-16-decarboxi-16-hidroximetil-14-(R)-hidroxianfotericina B (D 22)

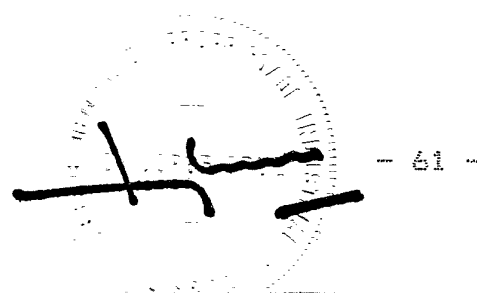


N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-16-decarboxi-16-hidroxi-metil-13,14-anidrocanfotericina B (D21) (126 mg, 0,11 mmol) foi dissolvida em tetrahidrofurano/Água (3:1, 6 ml). A temperatura ambiente, adicionou-se ácido p-cloroperbenzóico (23,5 mg, 0,14 mmol) em tetrahidrofurano (0,4 ml). Após agitação durante 0,5 horas, a reação foi vertida sobre éter dietílico (500 ml) e o precipitado foi filtrado. Após lavagem com éter dietílico e secagem, o produto em bruto foi purificado por meio de cromatografia de média pressão sobre gel de sílica usando primeiro misturas de cloroformio/metanol/amoníaco e depois misturas de cloroeto de metileno/metanol para dar origem ao composto em epigrafe (D22).

UV λ_{max} (metanol) 406, 382, 363 e 345nm.

I.V ν_{max} (KBr disco) 3422, 3013, 2924, 2854, 1716, 1693, 1617, 1570, 1509, 1450, 1382, 1298, 1250, 1184, 1072, 1011, 972 and 738 cm^{-1} .

δ_H (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 7.84 (2H, d, 7.6 Hz), 7.71 (2H, t, 7.7 Hz), 7.42 (2H, t, 7.4 Hz), 7.32 (2H, t, 7.4 Hz), 6.63 (2H, multipletto, 6.48-6.31 (11H, complexo, 5.62 (1H, multipletto, 5.47 (1H, dd, J 14.8 e 10.1 Hz), 4.94 (1H, s), 4.75-4.70 (3H, complexo, 4.50-4.37 (4H, complexo, 4.26-4.20 (2H, complexo, 4.15-4.06 (3H, complexo, 3.95 (1H, multipletto, 3.89-3.86 (2H, complexo incluindo um doubleto J 7.3 Hz), 3.76 (1H, t, J 9.6 Hz), 3.57 (1H, multipletto, 3.43-3.36 (2H, complexo, 2.72 (1H, multipletto, 2.57-2.32 (5H, complexo, 2.12-1.99 (5H, complexo, 1.80-1.50 (6H, complexo, 1.46 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.35 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.4 Hz) e 1.16 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.



U.V. λ_{max} (metanol) 405.5, 382, 363 e 345 nm.

I.R.v(KBr disc) 3380, 2920, 1725, 1635, 1600, 1550, 1440, 1380, 1305, 1275, 1180, 1160, 1060, 1010, 890, 850 e 790 cm^{-1} .

δ_H (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 6.62-6.32 (12H, complexo), 6.22 (1H, dd J 15.5 e 8.2 Hz), 5.56-5.50 (2H, complexo), 4.78-4.73 (2H, complexo), 4.68 (1H, s), 4.54 (1H, multipletto), 4.51-4.45 (2H, complexo), 4.14 (1H, d, J 2.9 Hz), 3.98 (1H multipletto), 3.89 (1H, multipletto), 3.78 (3H, s), 3.58 (1H, dd, J 23.4 e 9.3 Hz), 3.51-3.32 (4H, complexo), 2.90 (1H, t, J 10.8 Hz), 2.82 (1H, dd, J 9.1 e 3.1 Hz), 2.59-2.46 (3H, complexo incluindo dd e 2.50, J 16.9 e 9.4 Hz), 2.35 (1H, dd, J 16.8 e 2.9 Hz), 2.24 (1H, multipletto), 2.11-1.92 (5H, complexo), 1.79-1.53 (6H, complexo), 1.44 (3H, d, J 5.7 Hz), 1.35 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.5 Hz), e 1.16 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.

Espectro de massa: (FAB; matriz trietanol/NaCl) MNa^+ 978, $MNa^+ - HF$ 958. Massa calculada para $C_{48}H_{74}NO_{17}F$, 955,5.

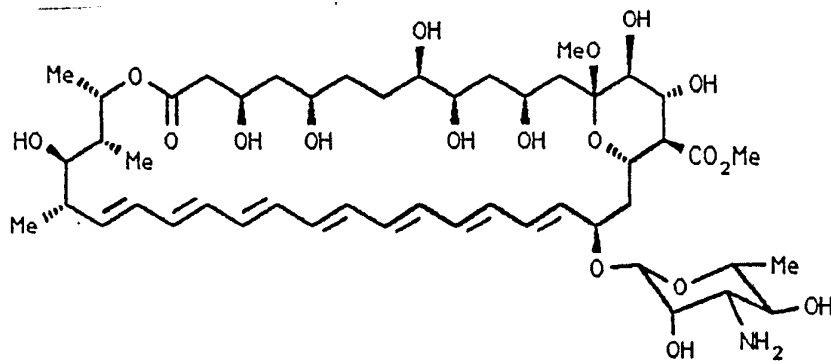
- 63 -

δ H (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 6.67-6.26 (13H, complexo, 5.63 (1H, multipletto, 5.50 (1H, dd, J 14.6 e 10.2 Hz), 4.90 (1H, multipletto, 4.80-4.75 (2H, complexo incluindo singletto a 4.74), 4.64 (1H, multipletto, 4.52-4.42 (2H, complexo incluindo dd a 4.49, J 10.4 e 9.4 Hz), 4.27 (1H, d, J 3.2 Hz), 3.95 (1H, multipletto, 3.86 (1H, multipletto, 3.75 (3H, s), 3.64 (1H, t, J 9.5 Hz), 3.53-3.49 (1H, multipletto, 3.39-3.36 (3H, complexo incluindo d a 3.38, J 9.3 Hz), 3.12 (1H, dd, J 9.7 e 3.2 Hz), 2.79 (1H, t, J 10.6 Hz), 2.57-2.39 (3H, complexo, 2.35 (1H, dd, J 16.8 e 2.7 Hz), 2.25 (1H, multipletto, 2.13-1.86 (5H, complexo, 1.79-1.50 (6H, complexo, 1.45 (3H, d, J 6.1 Hz), 1.35 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.4 Hz) e 1.16 (3H, d, J 7.2 Hz) ppm.

Espectro de massa: (FAB; matriz tiodietanol/Na) massa observada MNa^+ 976. Massa calculada para $C_{48}H_{75}NO_{18}$ 953,5.

Exemplo 3

éster metílico de 14-(9)-hidroxi-13-O-metilanfotericina B (E3)



(E3)

A uma solução de éster metílico de N-(9-fluorenilmeto-
xicarbonil)-14-(9)-hidroxi-13-O-metil anfotericina B (D13) (63
mg, 0,053 mmol) em dimetilsulfóxido/metanol (0,6 ml:0,2 ml) sob
uma atmosfera de azoto adicionou-se piperidina (16 µl, 0,16
mmol). Após agitação durante 0,75 horas, a reacção foi vertida
sobre éter dietílico (400 ml). O precipitado foi filtrado e
lavado com éter dietílico e seco.

UV λ_{max} (metanol .) 406, 382.5, 363.5 and 346nm.

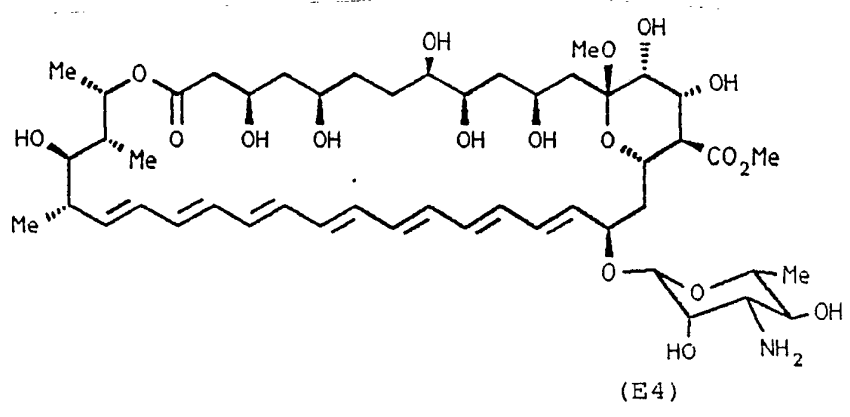
IV ν_{max} (KBr disco) 3400, 2930, 1725, 1635, 1600, 1440, 1375, 1315, 1270, 1065, 1010, 890 e 850 cm^{-1} .

δ_H (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 6.54-6.31 (12H, complexo, 6.07 (1H, dd, J 14.6 e 6.4 Hz), 5.65 (1H, dd, J 14.5 e 9.4 Hz), 5.40 (1H, multipletto, 4.83 (1H, multipletto, 4.72 (1H, d, J 0.8 Hz), 4.50 (1H, dd, J 10.5 e 9.2 Hz), 4.44 (1H, complexo, 4.32 (1H, multipletto, 4.26 (1H, multipletto, 4.15 (1H, d, J 3.0 Hz), 3.97 (1H, complexo, 3.80-3.75 (4H, complexo incluindo a singleto a 3.77), 3.61 (1H, d, J 9.2 Hz), 3.52-3.44 (4H, complexo, 3.32 (3H, s), 2.87-2.80 (2H, complexo incluindo dd a 2.85, J 9.2 e 3.1 Hz em triplete a 2.83, J 10.8 Hz), 2.57-2.49 (2H, complexo incluindo a dd a 2.52, J 16.6 e 8.6 Hz), 2.40 (1H, dd, J 16.6 e 3.7 Hz), 2.28 (1H, d J 14.7 Hz), 2.17 (1H, complexo, 2.06-1.96 (3H, complexo, 1.92-1.84 (2H, complexo, 1.76-1.59 (6H, complexo, 1.44 (3H, d, J 5.8 Hz), 1.33 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.24 (3H, d, J 6.6 Hz) e 1.14 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.

Espectro de massa: (FAB; matriz trietanol/Na) massa observada MNa^+ 990. Massa calculada para $C_{49}H_{77}NO_{18}$: 967,5.

Exemplo 4

Éster metílico de 14-(R)-hidroxi-13-O-metilantifericina B (E4)

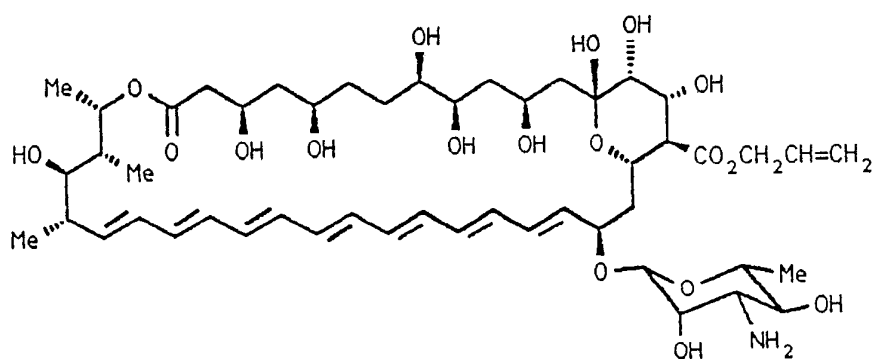


O composto em epigrafe foi preparado a partir do composto da Descrição 15 usando um procedimento análogo ao que foi descrito no Exemplo 3.

Espectro de massa: (FAB; matriz trietanol/Na) massa observada MNa^+ 990. Massa calculada para $C_{49}H_{77}NO_{10}$, 967,5.

Exemplo 5

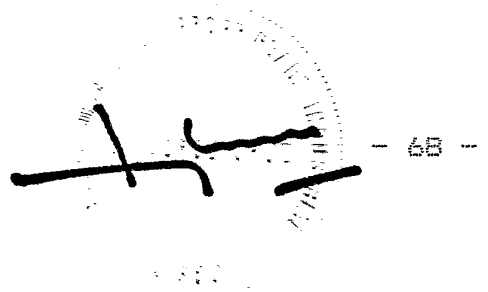
Éster alílico de 14-(R)-hidroxianfotericina B (E5)



Éster alílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(R)-hidroxianfotericina B (D19) (0,82 g, 0,68 mmol) em dimetilsulfóxido (10 ml):metanol (3 ml) foi tratado à temperatura ambiente com piperidina (0,134 ml, 1,36 mmol). Passados 90 minutos, adicionou-se metanol (7 ml) e a mistura foi vertida sobre éter (2 l). O precipitado foi filtrado e lavado com éter. A secagem sob vácuo deu origem ao composto em epígrafe (E5) (0,60 g).

λ_{max} (MeOH) 405 (ϵ 147,000), 382 (129,000), 363 (82,000) nm.
 ν_{max} (nujol) 3400, 1720 cm^{-1} .

δ^1H (400Mz) (CD_3OD : C_5D_5N ; 1:1). Picos característicos incluem 1.16 (3H,d, J7.1Hz), 1.24 (3H,d, J6.4Hz), 1.35 (3H,d, J6.4Hz), 1.44 (3H,d, J5.4Hz), 2.48 (1H,dd, J16.9, 9.65Hz), 2.82 (1H,dd, J9.3, 3.1Hz), 3.14 (1H,t, J10.8Hz),

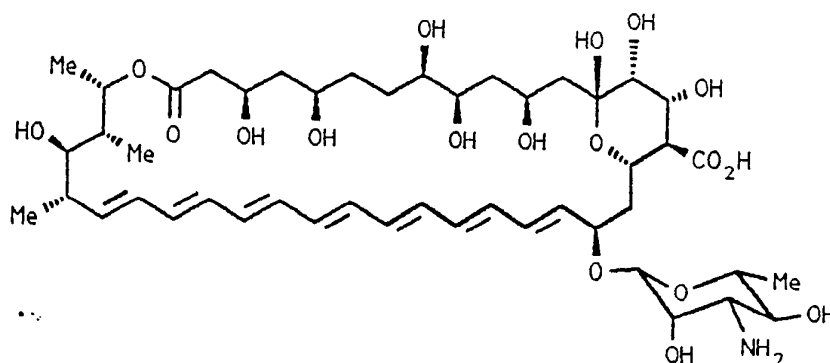


3.85 (1H,d, J3.0Hz), 3.94 (1H,m), 4.17 (1H,d, J3.1Hz), 4.43
(1H,m), 5.25 (1H,m), 5.49 (2H,m), 5.61 (1H,m), 6.02
(1H,m). $\delta^{13}\text{C}$ (68MHz) (CD_3OD : $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$; 1:1) 12.63, 17.35, 18.39,
19.14, 31.55, 36.38, 38.38, 41.02, 41.24, 42.82, 43.24,
44.00, 44.87, 52.01, 57.9, 65.79, 66.65, 68.69, 69.46,
70.31, 70.48, 72.31, 72.80, 74.83, 75.07, 75.26, 76.39,
76.73, 79.07, 98.99, 100.43, 118.28, 130.49-134.89(m),
137.38, 137.56, 172.34, 174.26.

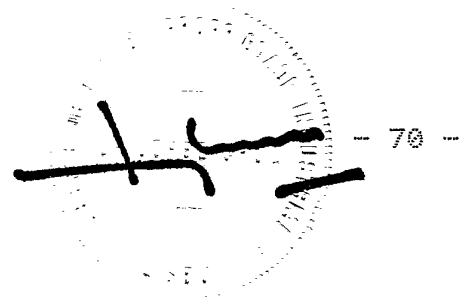
Espectro de massa: (FAB; matriz TDE-Na). Encontrado: MNa^+ ,
1002. $\text{C}_{50}\text{H}_{77}\text{D}_{18}\text{N}$ requer M, 979,5.

Exemplo 6

14-(R)-Hidroxi anfotericina B (E6)



éster alílico de 14-(R)-hidroxi anfotericina B (E5) (0,11 g, 0,11 mmol) foi adicionado a tetrahydrofurano (6 ml) e metanol (50,5 ml) e os resíduos insolúveis foram separados por meio de filtração. A solução remanescente adicionou-se, no escuro e sob uma atmosfera de azoto, pirrolidina (40 µl, 0,47 mmol) e tetrakis (trifenilfosfina) paládio (D) (13 mg, 0,013 mmol). Passada 1 hora, o precipitado foi recolhido por meio de centrifugação. A lavagem deste material sólido sucessivamente em tetrahydrofurano (40 ml) e acetona (40 ml) proporcionou o composto em epigrafe (E6) (42 mg), após secagem sob vácuo.



λ_{max} (MeOH) 406 (ϵ 108,000), 383 (100,000), 364 (65,000) nm.
 ν_{max} (nujol) 3500-2400, 1710, 1570 cm^{-1} .
 $\delta^1\text{H}$ (400MHz) ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Sinais caracteristicos incluem
0.92 (3H,d, J6.9Hz), 1.04 (3H,d, J6.0Hz), 1.11 (3H,d,
J6.0Hz), 5.22 (1H,m), 5.44 (1H,m).

Espectro de massa: (FAB; matriz TDE-Na). Encontrado: MNa^+ ,
962,5. $\text{C}_{47}\text{H}_{73}\text{NO}_{18}$ requer M, 939,5.

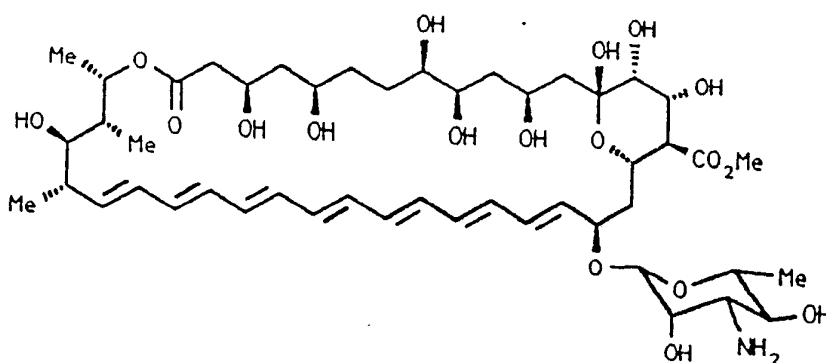
Exemplo 7

(L)-Aspartato de éster metílico de 14-(S)-hidroxianfotericina B (E7)

A uma solução de ácido (L)-aspártico (5,2 mg, 0,039 mmol) em água destilada (3 ml) adicionou-se em porções éster metílico de 14-(S)-hidroxianfotericina B (E2) (37 mg, 0,039 mmol). Após agitação durante 0,5 horas a água foi evaporada sob vácuo para dar origem ao sal em epigrafe (E7).

Exemplo 8

éster metílico de 14-(R)-hidroxianfotericina B



éster metílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-14-(R)-
-hidroxianfotericina B (D20) (36,4 mg, 0,031 mmol) foi dissolvido
em dimetilsulfóxido/metanol (3:1, 2 ml). Sob uma atmosfera de
azoto, adicionou-se piridina (9 µl, 0,092 mmol). Passadas 2
horas, a reação foi vertida sobre éter dietílico (250 ml). O
precipitado foi centrifugado e lavado com éter dietílico. A
secagem proporcionou o composto em epígrafe (E8).

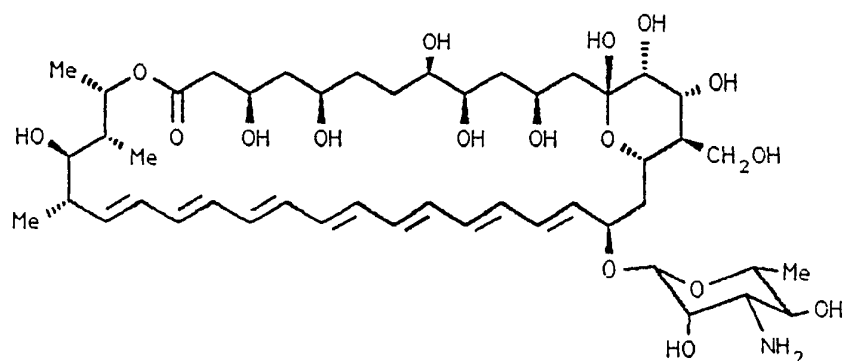
UV λ_{max} (metanol) 405, 382, 363 and 345nm.

IR ν_{max} (KBr disc) 3415, 3007, 2924, 1717, 1633, 1438, 1384, 1324, 1289, 1196, 1175, 1094, 1069, 1011, 886 e 851cm^{-1} .

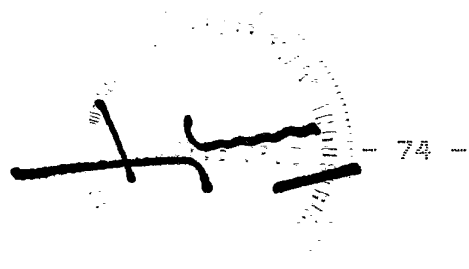
δ_H (400 MHz) [d_5 piridina/ d_4 metanol 1:1] 6.66-6.28 (13H, complexo, 5.63 (1H, multipletto, 5.50 (1H, dd, J 14.7 e 10.1 Hz), 4.86 (1H, multipletto, 4.75-4.67 (4H, complexo,

4.45 (1H, multipletto, 4.26 (1H, multipletto, 3.96 (1H, multipletto, 3.88-3.86 (2H, complexo incluindo a doubleto de 3.88, J 2.9 Hz), 3.76 (3H, s), 3.61 (1H, t, J 9.3 Hz), 3.50 (1H, multipletto, 3.42-3.36 (2H, complexo, 3.14 (1H, t, J 10.8 Hz), 3.05 (1H, amplo , 2.60-2.46 (3H, complexo, 2.40-2.33 (2H, complexo, 2.25 (1H, dd, J 4.6 e 14.9 Hz), 2.13-1.91 (5H, complexo, 1.81-1.50 (5H, complexo, 1.45 (3H, d, J 6.0 Hz), 1.36 (3H, d, J 6.4 Hz), 1.25 (3H, d, J 6.4 Hz) e 1.17 (3H, d, J 7.1 Hz) ppm.

Espectro de massa: (FAB; matriz tiodietanol/Na) massa observada MNa^+ 977. Massa calculada para $C_{48}H_{75}NO_{18}$ 953,5.

Exemplo 916-Decarboxi-16-hidroxi-metil-14-(R)-hidroxianfotericina B (E9)

N-(9-Fluorenilmetoxicarbonil)-16-decarboxi-16-hidroxi-metil-14-(R)-hidroxianfotericina B (D 22) (108 mg, 0,09 mmol) foi dissolvida em dimetilsulfóxido/metanol (3:1, 2 ml). Sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se piperidina (14 µl, 0,15 mmol) e a reacção foi agitada durante 2 horas. A solução foi precipitada em éter destilado, centrifugada e lavada com éter. A secagem proporcionou o composto em epigrafe (E9).



UV λ_{max} (metanol) 406, 382, 363 e 345nm.

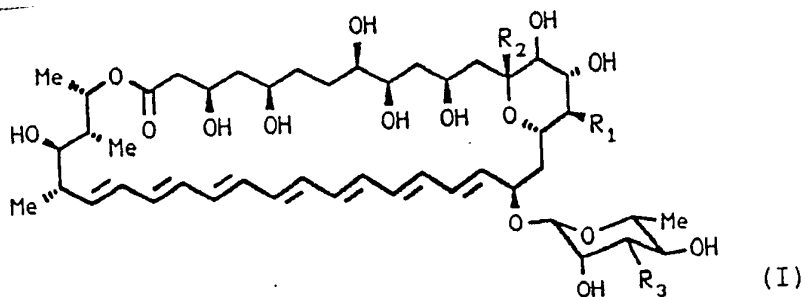
IV ν_{max} (KBr disco) 3391, 3013, 2964, 2930, 1716, 1631, 1448 e 1363 cm^{-1} .

δ_H (270 MHz) [d_5 piridina: d_4 metanol - 1:1] 6.70-6.30 (14H, complexo, 5.65 (1H, multipleteo, 4.94 (1H, s), 4.73 (3H, complexo, 4.48 (2H, complexo, 4.25 (1H, d), 4.18-3.87 (5H, complexo, 3.67 (1H, complexo, 3.59-3.35 (4H complexo, 2.96 (1H, dd), 2.80-2.30 (5H, complexo, 2.20-1.50 (11H, complexo, 1.44 (3H, d, J 5.5 Hz), 1.36 (3H, d, J 6.3 Hz), 1.25 (3H, d, J 6.3 Hz) e 1.17 (3H, d, J 7.2 Hz) ppm.

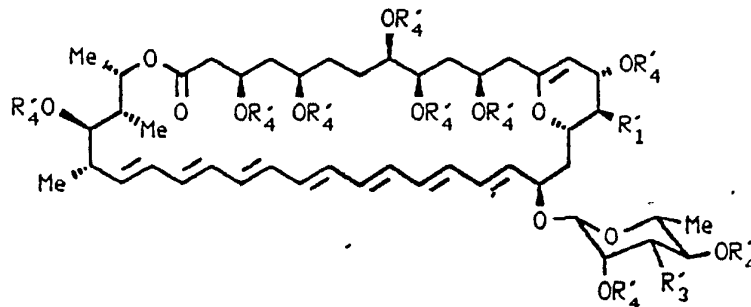
Espectro de massa: (FAB; matriz tiodietanol/Na) massa observada MNa^+ 948,5. Massa calculada para $C_{47}H_{75}NO_{17}$ 925,5.

REIVINDICAÇÕES

1A. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I), ou de um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que R₁ é um grupo ácido carboxílico, um seu derivado, um resíduo cetona, uma função aldeído ou metilo facultativamente substituído; R₂ é hidroxí, C₁₋₈ alcoxi ou um átomo de flúor; e R₃ é um grupo amino ou um seu derivado, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula (II):

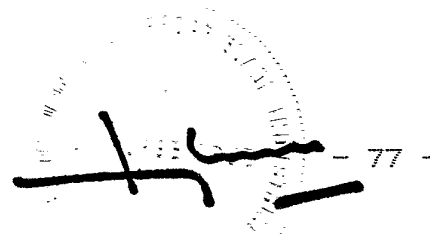


(II)

em que R_1' é R_1 , tal como foi definido para a fórmula (I); R_3' é um grupo amino protegido; e cada R_4' é hidrogénio ou um grupo protector de sililo; com um perácido, seguida de substituição selectiva na posição anomérica 13 do intermediário assim formado na presença de um composto R_2-H em que R_2 é tal como foi definido para a fórmula (I); e por, seguidamente, de modo facultativo ou sendo necessário e na ordem que for apropriada, se converter R_3' num grupo amino R_3 , se remover R_4' quando se tratar de um grupo protector de sililo, se interconverter R_1 , se interconverter R_2 , se formar um derivado do grupo amino, e se formar um sal farmacologicamente aceitável.

22. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R_1 ser hidroxycarbonilo, C_{1-4} alcóxicarbonilo, C_{1-4} alquéniloxicarbonilo ou hidroximetilo.

32. - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R_1 ser metóxicarbonilo ou prop-2-eniloxicarbonilo.



4a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R_2 ser hidróxi, C_{1-4} alcoxi ou flúor.

5a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por R_2 ser metoxi.

6a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por R_3 ser amino.

7a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto que existe na forma estereomérica 14(S).

8a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado por se preparar um composto que existe na forma estereomérica 14(R).

9a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar:

éster metílico de 13-desidróxi-13-fluoro-14-(S)-hidroxianfotericina B,

éster metílico de 14-(S)-hidroxianfotericina B,

éster metílico de 14-(S)-hidróxi-13-O-metilanfotericina B,

éster metílico de 14-(R)-hidróxi-13-O-metilanfotericina B,

éster alílico de 14-(R)-hidroxianfotericina,

14-(R)-hidroxianfotericina B,



(L)-aspartato de éster metílico de 14-(S)-hidroxianfotericina B,
éster metílico de 14-(R)-hidroxianfotericina B ou
16-decarboxi-16-hidroxi-metil-14-(R)-hidroxianfotericina B.

10A. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender a mistura de um composto de fórmula (I), tal como foi definido na reivindicação 1, ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, com um diluente ou suporte farmacêuticamente aceitáveis.

11A. - Método para o tratamento de infecções fúngicas em animais, incluindo seres humanos, caracterizado por compreender a administração de um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, sendo a gama de dosagem diária de composto activo de 0,1 a 1 mg por quilograma de peso corporal.

Lisboa, 6 de Dezembro de 1990

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