



79158

"Processo de preparação de derivados de nitrosoureas e composições farmacêuticas que os contêm"

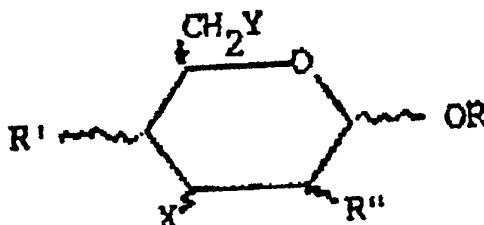
para que

DROPIC, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

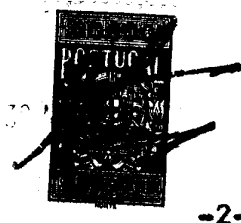
A presente invenção tem por objecto um processo de preparação de novos nitrosoureas e um processo de preparação de composições farmacêuticas que contêm estes nitrosoureas.

O processo de preparação de acordo com a presente invenção é um processo de preparação de derivados de nitrosoureas, com a fórmula seguinte:



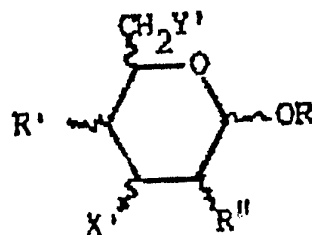
na qual R pode representar um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 30 átomos de carbono; X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR_1R_2 , Y representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí ou um grupo $NR'_1R'_2$ e R_1 e/ou R'_1 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo $CO-NNO-CH_2CH_2Hal$ cada um, sendo Hal um halogéneo, preferivelmente Cl; e R_2 e/ou R'_2 podem representar cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, com a reserva de que X represente NR_1R_2 com R_1 a representar $CO-NNO-CH_2CH_2Hal$; e quer R' representa hidrogénio e R'' representa preferivelmente OH, quer R'' representa hidrogénio e R' representa preferivelmente OH,

caracterizado pelo facto de consistir em fazer reagir numa pri-



-2-

meira fase um grupo osido de fórmula I bis seguinte:



na qual: R, R' e R'' têm os significados indicados acima; X' representa um grupo hidroxí ou -NHR_2 ; Y' representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí ou $\text{-NHR}'_2$; R₂ e R'₂, iguais ou diferentes, podem representar um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono e na qual pelo menos um dos grupos X' ou Y' representa -NHR_2 ou NHR'_2 com um isocianato de halogeno-2-etilo, e numa segunda fase submeter o composto obtido na fase precedente a uma nitrosação, por meio de um nitrito de um metal alcalino.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

A presente invenção refere-se a novos derivados de nitrosoureas e, de maneira mais específica, a novas desoxi-2-açúcares-nitrosoureas e desoxi-4-açúcares nitrosoureas, seus processos de preparação e suas aplicações terapêuticas.

Sabe-se que diversas nitrosoureas têm actividade citoestática e oncoestática forte, observada em experimentações farmacológicas e tratamentos clínicos: é o que sucede, em particular, com a (1,3-bis-2-cloroetil)-1-nitrosourea [BCNU] vendida no mercado com a marca "BICNU" (cf. Dicionário VIDAL 1984), a (cloro-2-etil)-1-ciclohexil-3-nitrosourea [CCNU] vendida no mercado com a marca "BELUSTINE" (cf. Dicionário VIDAL 1984) e a (cloro-2-etil)-1-(metil-4-ciclohexil)-3-nitrosourea [Me CCNU]: cf. G. MATHE e Y. KENUS: Expansion Scientifique, 1975, 3ª Ed. "La Chimiothérapie des cancers (leucémies, hémato-sarcomes et tumeurs solides)" e T.H. WASSERMAN, M. SLAVIK & S. K. CARTER, Cancer Treat. Rev., 1974, 1, p. 131, "Review of CCNU in clinical cancer therapy". G.P. WHEELER et al., (Cancer Res., 1974, 34, 194) atribuem a sua acção oncoestática a uma alquilação e uma carbamoilação de proteínas. Também se sugeriu que a sua natureza lipófila é essencial, na medida em que condiciona a travessia das membranas celulares, em particular a barreira hemato-meníngea. No entanto, estes compostos têm o inconveniente de apresentar alguma toxicidade, designadamente hematológica, nas doses em que são activos. Por conseguinte, esta toxicidade limita a sua utilização a doses menores que aquelas que se parecem necessárias para a erradicação de células cancerosas e incitou um grupo de investigadores a procurar a obtenção de medicamentos mais activos e menos tóxicos que os precedentes, fazendo a síntese de derivados de nitrosoureas cuja natureza hidrófila é aumentada em relação aos precedentes, como as açúcares-nitrosoureas, nas quais a molécula de açúcar é riboso, xilose ou glucose: cf. J.L. IMBACH et al., Biomedicine, 1975, 23, p. 410-413, "The ocostatic and immunosuppressive action of new nitrosourea derivatives containing sugar radicals". Estes autores puseram em destaque a actividade oncoestática dos quatro



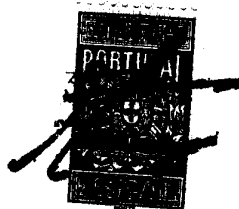
compostos seguintes sobre a leucemia L 1210 e a sua fraca toxicidade: (cloro-2-etil)-1-(ribofuranosil-isopropilideno-2',3'-paranitre benzoato-5')-3-nitrosoureia [RFCNU], (cloro-2-etil-1-desoxi-2'-glucopiranosil-tetracetato 14,3',4'',6')-3-nitrosoureia [GCNU], (cloro-2-etil)-1-(ribopiranosil-triacetato-2',3',4')-3-nitrosoureia [RPCNU] e (cloro-2-etil)-1-(xilopiranosil triacetato-2',3',4')-3-nitrosoureia [XPCNU]. Estes compostos prepararam-se fazendo reagir o amino-açúcar apropriado com isocianato de cloro-2-etilo, e procedendo em seguida à nitrosecção da ureia obtida.

Estes compostos têm forma oleosa, estado físico difícil de manejar em terapêutica. Por esta razão, nas experiências efectuadas com estes produtos, utilizou-se de preferência a sua solidificação por meio de bloqueio dos grupos hidroxil.

Num trabalho ulterior, J.L. MONTERO et al., (Eur. J. Med. Chem. Chimica Therapeutica, Março/Abril 1976, 11, nº. 2, p. 183-187: "Synthèse de nouvelles glucosylnitrosourées à visées oncostatiques - les nitrosouréido-1-désoxy-1-glucopyranoses"), descreveram glicosil-nitrosouréias nas quais a ligação açúcar-azoto está em posição anomérica, que têm actividade oncoestática, a saber [(cloro-2-etil)-3-nitroso-3-ureido]-1-desoxi-1-beta-D-glucopiranosose e tetra-O-acetil-2,3,4,6 [(cloro-2-etil)-3-nitroso-3-ureido]-1-desoxi-1-beta-D-glucopiranosose, e que têm também a vantagem de uma toxicidade pequena sobre a medula óssea e de não serem diabetogénicos, enquanto que a estreptozotocina ou 2-desoxi-2-(3-metil-2-nitrosoureido)-D-glucopiranosose, que é um composto de origem natural, tem propriedades antibióticas, antineoplásicas, e tem também propriedades diabetogénicas indesejáveis e uma toxicidade renal e hematológica grandes (cf. Drugs of the future, vol. IV, nº. 2, 1979, p. 137-139).

Um dos aspectos da presente invenção é propor novos derivados de nitrosouréias, cuja curva de actividade tem uma parte constante muito grande, muito antes do limiar de toxicidade.

Outro aspecto da presente invenção é propor novos derivados de nitrosouréias que têm bom índice terapêutico.



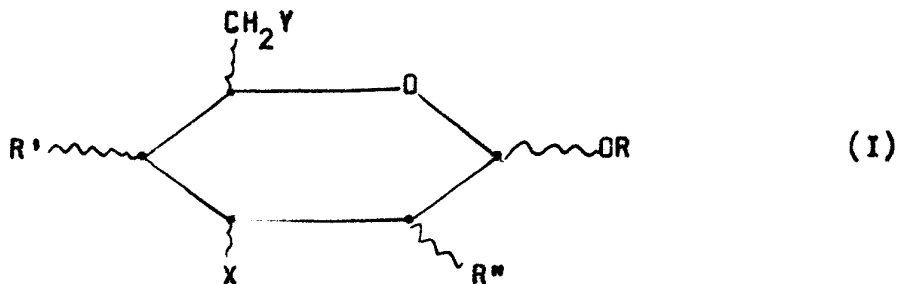
Outro aspecto da presente invenção é propor também novos derivados de nitrosoureias com propriedades físicas que facilitam a sua utilização em terapêutica.

Outro aspecto da presente invenção é propor novos derivados de nitrosoureias que têm forma sólida e estável.

Estes diferentes aspectos foram obtidos com uma nova série de derivados de desoxi-2-açúcares-nitrosoureias e de desoxi-4-açúcares-nitrosoureias, que se distinguem dos derivados de nitrosoureias conhecidos, em particular pela natureza do sítio osídico, que é um desoxi-2-açúcar ou um desoxi-4-açúcar.

Observou-se que utilizando um desoxi-2-açúcar ou um desoxi-4-açúcar, substituído no carbono em 3 e/ou 6 do referido açúcar, por um grupo nitrosoureia, e capaz de ter vários substituintes no carbono em 4 do referido açúcar, quando se trata de um desoxi-2-açúcar, ou no carbono em 2 do referido açúcar, quando se trata de um desoxi-4-açúcar, se obtinham novos derivados de nitrosoureias cuja actividade é bastante aumentada e cuja toxicidade diminui em relação aos compostos já conhecidos. Um dos interesses destes derivados pode ser ligado à hipótese de que os desoxi-2-açúcar e os desoxi-4-açúcar têm alguma transitoriedade ao nível da ligação osídica, a qual pode provocar a formação de um açúcar livre nalguns meios biológicos e permitir dispor de compostos primeiramente lipófilos que se tornam depois hidrófilos, o que facilitaria a passagem das barreiras celulares e provocaria um aumento da actividade anti-humoral.

A presente invenção tem como objecto novos derivados de nitrosoureias, caracterizados pelo facto de corresponderem à fórmula geral (I) seguinte:



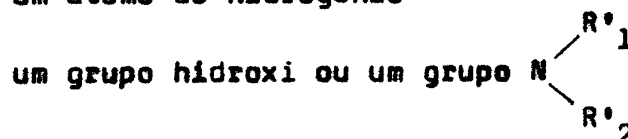
na qual:



- R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogénio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- X representa um grupo hidroxi ou um grupo NR_1R_2

- Y representa um átomo de hidrogénio



em que R_1 e/ou R'_1 representam cada um deles um átomo de hidrogénio ou um grupo $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$,

sendo Hal um halogénio, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2

representam cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo que compreende 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo que compreende 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalcoilo que tem 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogénio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

com a reserva de pelo menos X representar $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ com R_1 a re-

presentar $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$, ou Y a representar $\text{-N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$, com R'_1

a representar $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$

e com a reserva de



-7-

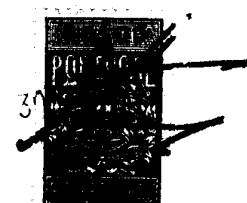
- quer R' representar hidrogénio, e R'' representar preferivelmente OH, podendo OH ser substituído por OM, com M a representar um grupo alcoilo que tem 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo que tem 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, designadamente até 3 átomos de halogénio, grupos NO_2 , NH_2 , CF ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou a representar um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, ou um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogénio, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- quer R'' representar hidrogénio e R' representar preferivelmente OH, podendo OH ser substituído por OM, com M a representar um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo que compreende 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos, sendo os grupos alcoilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogénio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou a representar um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogénio, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono.

Na figura I, e nalgumas das figuras que se seguem, representaram-se as ligações entre os grupos R , R' , R'' , CH_2Y e X , por um lado, e a estrutura cíclica, por outro lado, pelo símbolo $\sim$. Esta representação significa que cada um dos grupos R , R' , R'' , CH_2Y e X pode estar quer na posição α , quer na posição β , conforme a representação de HAYWORTH, e segundo um arranjo compatível com as exigências de estereoquímica.

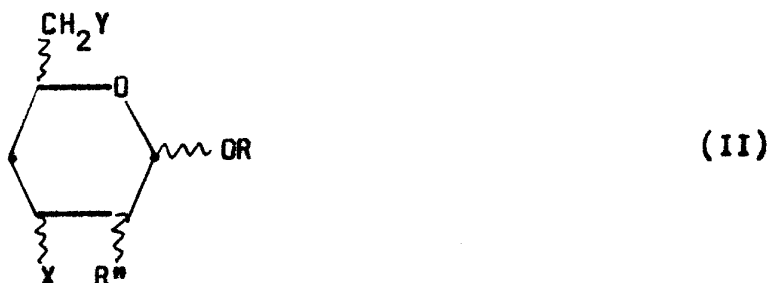
No seguimento da descrição, o termo alcoilo inclui os alcoilos lineares, ramificados ou cíclicos (cicloalquilo).

Uma classe preferida de compostos de acordo com a presen



-8-

ta invenção é constituída pelos compostos que correspondem à fórmula II seguinte:

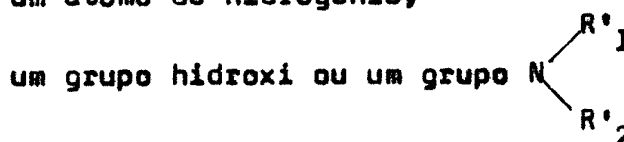


na qual

- R representa um átomo de hidrogênio, ou um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído designadamente por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogêneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR_1R_2

- Y representa um átomo de hidrogênio,



em que R_1 e/ou R'_1 representam cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo $\begin{matrix} \text{C} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$, sendo Hal

um halogêneo, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2

representam cada um deles um átomo de hidrogênio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalquilo com 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralquilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogêneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupo alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,



-9-

com a reserva de pelo menos X representar $-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$, com R_1 a representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$, ou Y representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$, com R'_1 a representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$ e

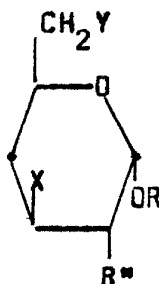
$\begin{matrix} & & R_1 \\ & & | \\ -N & & R_2 \end{matrix}$
 $\begin{matrix} & & R'_1 \\ & & | \\ -N & & R'_2 \end{matrix}$

$\begin{matrix} & & O & NO \\ & & || & | \\ -C & -N & -CH_2 & CH_2 & Hal \end{matrix}$
 $\begin{matrix} & & O & NO \\ & & || & | \\ -C & -N & -CH_2 & CH_2 & Hal \end{matrix}$

- R'' representa preferivelmente OH, mas pode ser substituído por OM, com M a representar um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo que tem 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou a representar um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogéneo, alcóxi com 1 a 4 átomos de carbono.

Estes compostos de fórmula II representam o caso particular da fórmula I na qual R' representa hidrogénio.

Entre os compostos de fórmula II, uma classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmula III que se segue:



(III)

na qual R , R'' , X e Y têm os significados indicados acima.

Os compostos de acordo com a invenção de fórmula (III) pertencem à classe dos compostos desoxi-4-alfa-O-xilohexopiranosídeos.



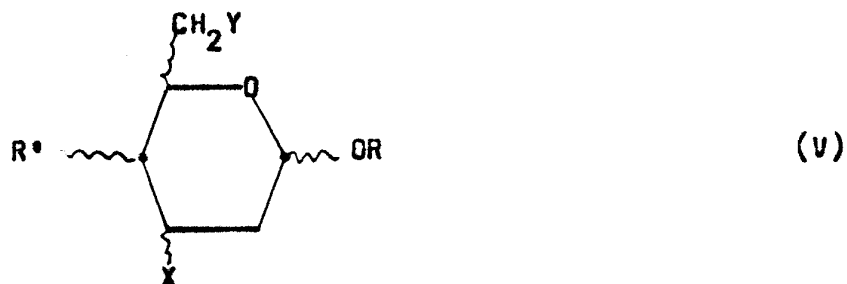
Entre os compostos de fórmula (II), uma classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmula IV que se segue:



na qual R, R'', X e Y têm os significados indicados precedentemente.

Os compostos de fórmula (IV) pertencem à classe dos compostos desoxi-4-alfa-L-xilohexopiranosídeos.

Uma classe particularmente preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos compostos que correspondem à fórmula V que se segue:



na qual

- R representa um átomo de hidrogênio, um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogênio, grupos NO₂, NH₂, CF₃ ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR₁R₂

- Y representa um átomo de hidrogênio

ou um grupo hidroxí ou um grupo N $\begin{matrix} \nearrow R'_1 \\ \searrow R'_2 \end{matrix}$

em que R₁ e/ou R'₁ representam cada um deles um átomo de hidrogênio ou um grupo -C-N-CH₂CH₂Hal, sendo Hal



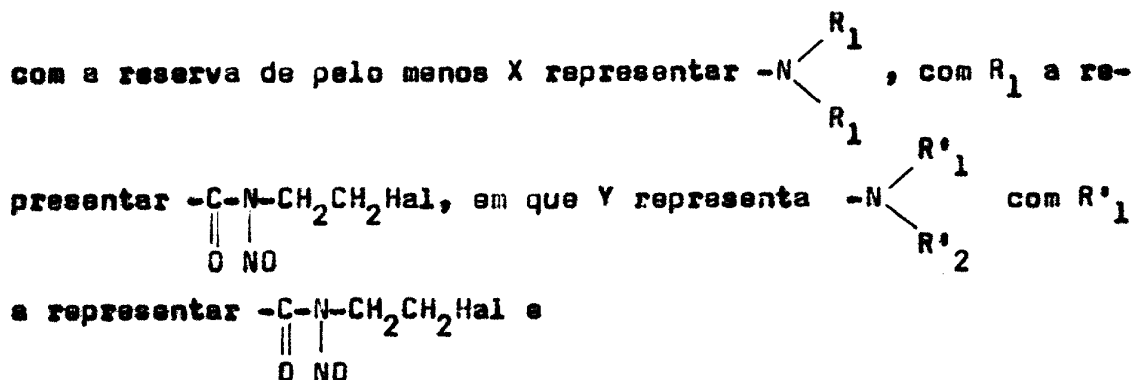


-11-

um halogéneo, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2

representam cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo que tem 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono



- R' representa preferivelmente OH, podendo OH ser substituído por OM, com M a representar um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou a representar um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogéneo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono.

Estes compostos de fórmula V representam o caso particular da fórmula (I) na qual R'' representa um átomo de hidrogénio.



Entre os compostos de fórmula (V), uma classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmula (VI) que se segue:



na qual R, R', X e Y têm os significados precedentemente indicados.

Os compostos de fórmula (VI) pertencem à classe dos compostos desoxi-2-alfa-D-arabinohexopiranosídeos.

Entre os compostos de fórmula (V), outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmula (VII) que se segue:



na qual R, R', X e Y têm os significados precedentemente indicados.

Estes compostos pertencem à classe dos compostos desoxi-2-alfa-L-arabinohexopiranosídeos.

Uma classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representa um grupo OM, sendo M um grupo alcoilo que tem 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo que tem 4 a 10 átomos de carbono;



- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 sendo Hal um halogéneo, em particular Cl,

- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil.

Outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, halogenoalcoilo com 4 a 10 átomos de carbono;

- R' ou R'' representa um grupo OM, sendo M um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, um grupo arcoilo com 5 a 12 átomos de carbono;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 sendo Hal um halogéneo, em particular Cl;

- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil.

Outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) e nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representa OH;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 com Hal a representar um halogéneo, em particular Cl,

- Y representa um átomo de hidrogénio.

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;



- R' ou R'' representa OH;

- X representa um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono, ou arilamino no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono, e

- Y representa $NR'_1NR''_2$, com R' a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 em particular Cl,

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representa OH;

- X representa um grupo hidroxil, e

- Y representa NR'_1R_2 , com R' a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 em particular Cl.

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) e (VII) nas quais:

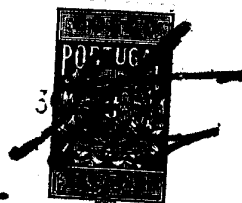
- R' ou R'' representa OH,

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R₁ a representar

$$\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 sendo Hal um halogéneo, em particular Cl,

- Y representa um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono ou arilamino no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono.

Outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) nas quais:



- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' representa um grupo OM, sendo M um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$, sendo Hal um halogéneo, em particular Cl,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{N} \end{array} \text{NO}$$

- Y representa um átomo de halogéneo, hidrogénio ou um grupo hidroxí.

Outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, halogenoalcoilo com 4 a 10 átomos de carbono;

- R' representa um grupo OM, sendo M um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, um grupo aroilo com 5 a 12 átomos de carbono;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$, sendo Hal um halogéneo, em particular Cl,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{N} \end{array} \text{NO}$$

- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxí.

Outra classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) e nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' representa OH;

- X representa um grupo $-NR_1R_2$, com R_1 a representar $-C-N-CH_2CH_2Hal$, sendo Hal um halogéneo, em particular Cl,

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{O} \end{array} \text{NO}$$

- Y representa um átomo de hidrogénio.

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a pre



sente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' representa OH;

- X representa um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono, ou arilamino no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono, e

- Y representa $-NR'_1R'_2$, com R'_1 a representar $\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$, sendo Hal um halogéneo, em particular Cl.

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' representa OH;

- X representa um grupo hidroxí, e

- Y representa $-NR'_1R'_2$, com R'_1 a representar $\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$, sendo Hal um halogéneo, em particular Cl.

Outra classe de compostos preferidos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmulas (V), (VI) e (VII) nas quais:

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' representa OH;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar $\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$, sendo Hal um átomo de halogéneo, em particular Cl,

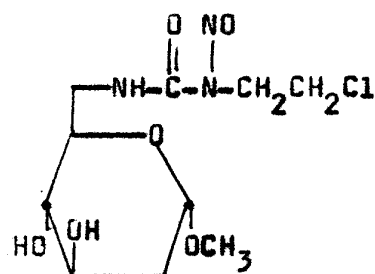
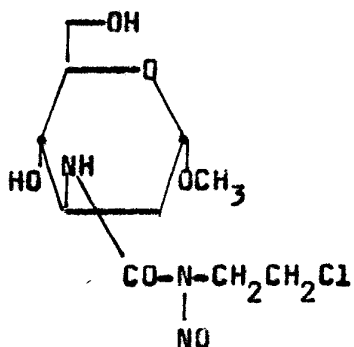
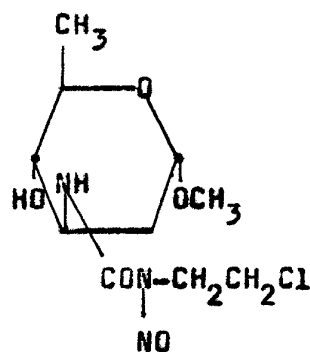
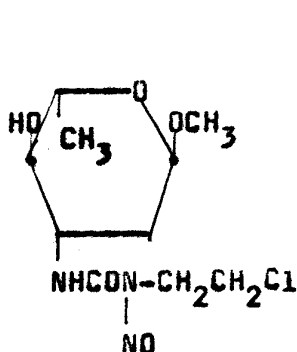
- Y representa um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono ou arilamino no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono.

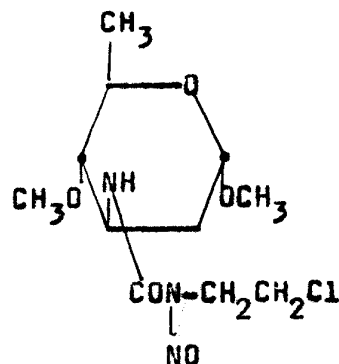
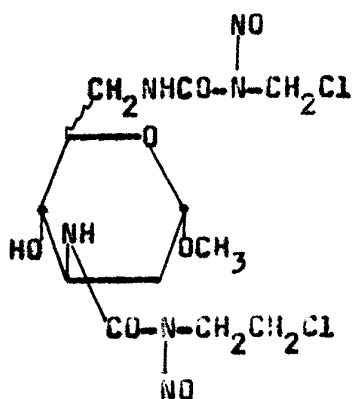


De acordo com a presente invenção, os novos derivados de nitrosoureas de fórmula geral I são tridesoxi-

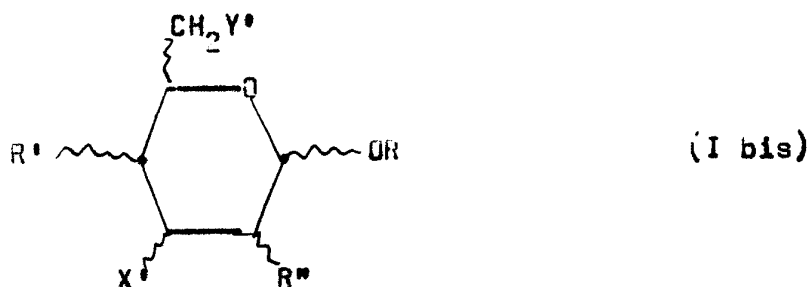
2,3,6, α -D-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 2,3- α -D-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 2,6- α -D-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, tridesoxi-
 2,3,6, α -L-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 2,3- α -L-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 2,6- α -L-arabinohexopiranosil-nitrosoureas, tridesoxi-
 3,4,6, α -D-xilohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 3,4, α -D-xilohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 4,6, α -D-xilohexopiranosil-nitrosoureas, tridesoxi-
 3,4,6, α -L-xilohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 3,4, α -L-xilohexopiranosil-nitrosoureas, didesoxi-
 4,6, α -L-xilohexopiranosil-nitrosoureas.

Uma classe preferida de compostos de acordo com a presente invenção é constituída pelos de fórmula seguinte:





A presente invenção tem também como objecto um processo de preparação dos novos derivados de fórmula geral I de acordo com a invenção, que consiste em fazer reagir, numa primeira fase, um grupo éster de fórmula geral (I bis):



na qual

- R, R' e R'' têm os significados indicados acima,
 - X' representa um grupo hidroxí ou -NHR₂,
 - Y' representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí ou -NHR'₂,
 - R₂ e R'₂, iguais ou diferentes, representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, arilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogénio, grupos NO₂, NH₂, CF₃ ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,
- e na qual um, pelo menos, dos grupos X' ou Y' representa -NHR₂ ou -NHR'₂



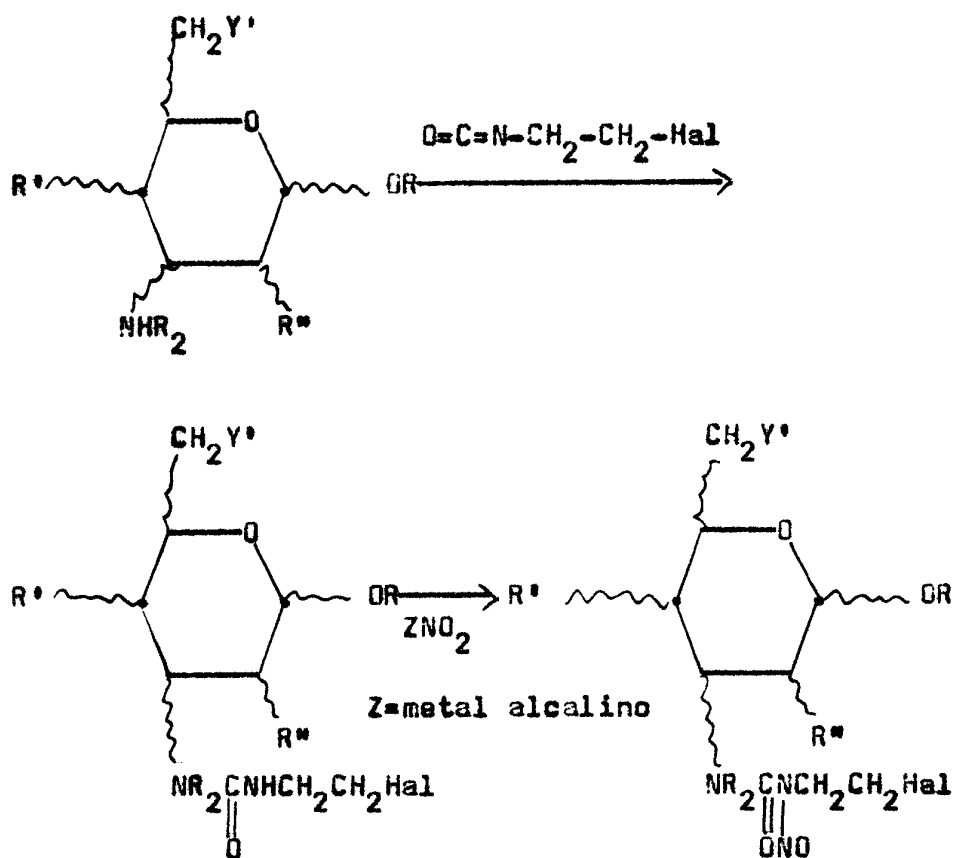
com um isocianato de halogeno-2-etilo para transformar o grupo $-NHR_2$ ou $-NHR'_2$ do composto de fórmula I bis respectivamente em $NR_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C NHCH_2 CH_2 Hal$ ou $NR'_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C NHCH_2 CH_2 Hal$, sendo Hal um átomo de

halogéneo, em particular Cl, e numa segunda fase, submeter o composto obtido na primeira fase a uma nitrosação, por meio de um nitrito de um metal alcalino, de preferência nitrito de sódio, para transformar os grupos $-NR_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C NHCH_2 CH_2 Hal$ ou

$-NR'_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C NHCH_2 CH_2 Hal$ respectivamente em $-NR_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C -N \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} CH_2 CH_2 Hal$ ou

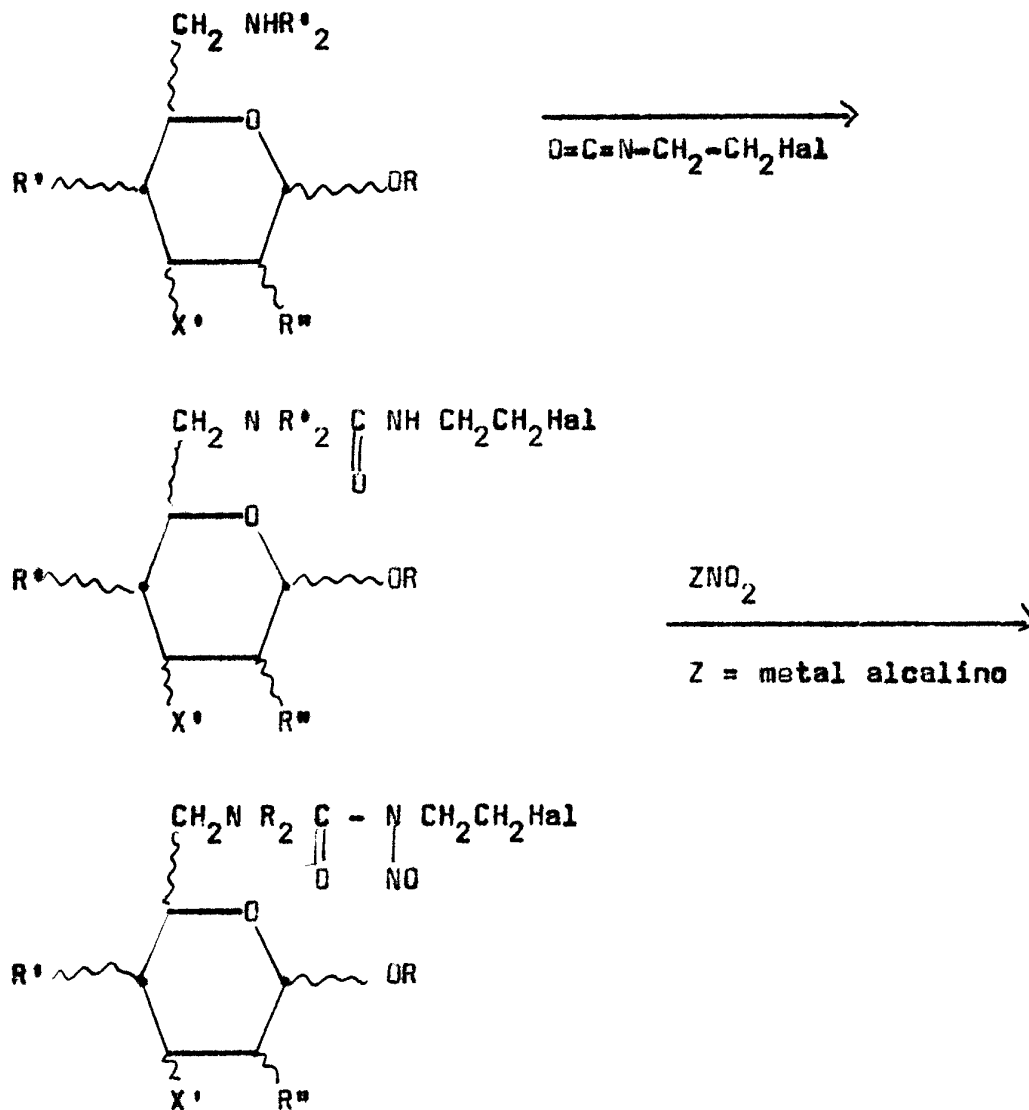
$-NR'_2 \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} C -N \overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\parallel}} CH_2 CH_2 Hal$.

O processo descrito acima pode ser representado pelo esquema que se segue, no caso em que X' representa NHR_2 .

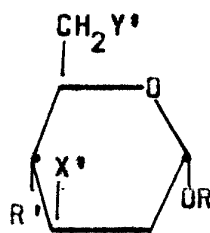




No caso em que Y^* representa $-NHR^*_2$, o processo descrito acima pode ser representado pelo esquema seguinte:



A presente invenção tem também como objecto um processo de preparação de novos compostos de fórmula geral VI de acordo com a invenção, que consiste em fazer reagir, numa primeira fase, um grupo éster de fórmula geral VI bis:



(VI bis)

na qual:

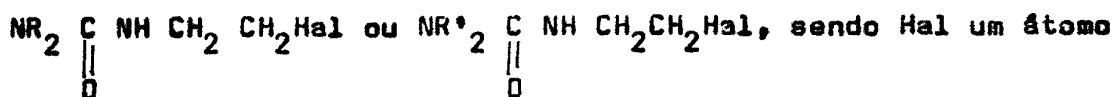


- R e R' são conforme definido acima;
- X' representa um grupo $-NHR_2$ ou hidroxil;
- Y' representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxil ou $-NHR'_2$;

- R₂ e R'₂, iguais ou diferentes, representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, arilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogénio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

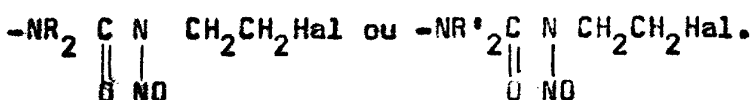
e na qual um dos grupos X' e Y', pelo menos, representa $-NHR_2$ ou NHR'_2 .

com um isocianato de halogeno-2-etilo para transformar o grupo $-NHR_2$ ou $-NHR'_2$ do composto de fórmula VI bis respectivamente em

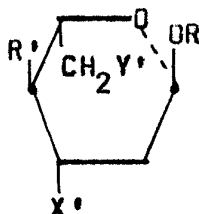


de halogénio, em particular Cl,

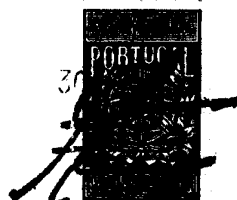
e numa segunda fase, submeter o composto obtido na fase precedente a uma nitrosação, por meio de um nitrito de um metal alcalino, preferivelmente nitrito de sódio para transformar os grupos $-NR_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NHCH_2 CH_2 Hal$ ou $-NR'_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NHCH_2 CH_2 Hal$ respectivamente em



A presente invenção tem também como objecto um processo de preparação de novos compostos de fórmula geral (VII) de acordo com a invenção, que consiste em fazer reagir, numa primeira fase, um grupo éster de fórmula geral VII bis



(VII bis)



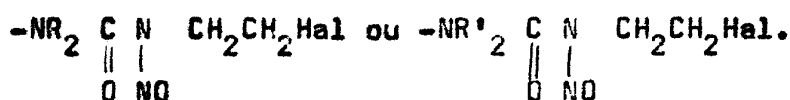
na qual:

- R e R' são conforme definido acima;
- X' representa um grupo $-NHR_2$ ou hidroxil;
- Y' representa um átomo de hidrogênio, um grupo hidroxil ou $-NHR'_2$;
- R₂ e R'₂, iguais ou diferentes, representam, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, arilo com 4 a 10 átomos de carbono, cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogênio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxil com 1 a 4 átomos de carbono, e na qual um dos grupos X' e Y', pelo menos, representa $-NHR_2$ ou NHR'_2 .

com um isocianato de halogeno-2-etilic para transformar o grupo $-NHR_2$ ou $-NHR'_2$ do composto de fórmula VII bis respectivamente em $NR_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NH CH_2 CH_2 Hal$ ou $NR'_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NH CH_2 CH_2 Hal$, sendo Hal

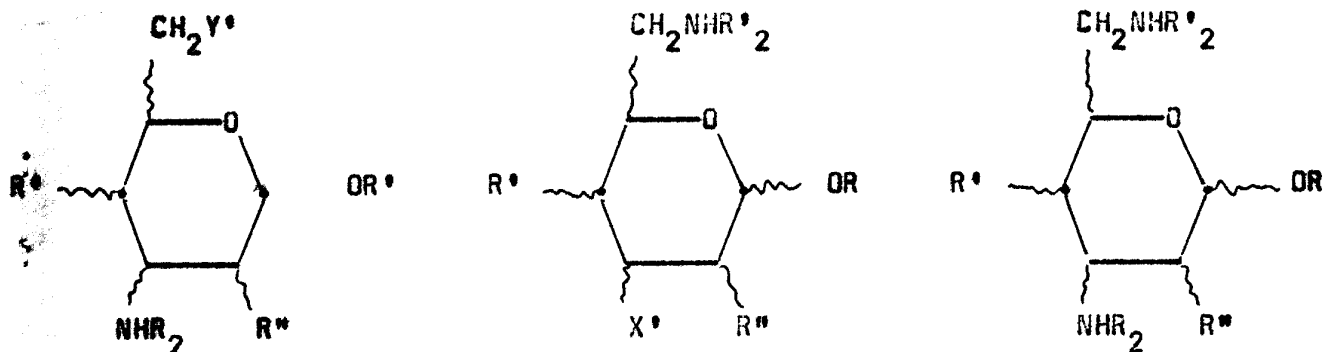
um átomo de halogênio, em particular Cl,

e numa segunda fase, submeter o composto obtido na fase precedente a uma nitrosação, por meio de um nitrito de um metal alcalino, preferivelmente o nitrito de sódio, para transformar os grupos $-NR_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NH CH_2 CH_2 Hal$ ou $-NR'_2 \begin{array}{c} C \\ || \\ O \end{array} NH CH_2 CH_2 Hal$ respectivamente em

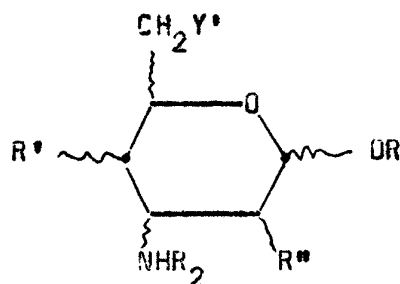


Para preparar os compostos de fórmula (I bis), que entram na preparação dos compostos de acordo com a presente invenção, pode utilizar-se um dos processos descritos a seguir.

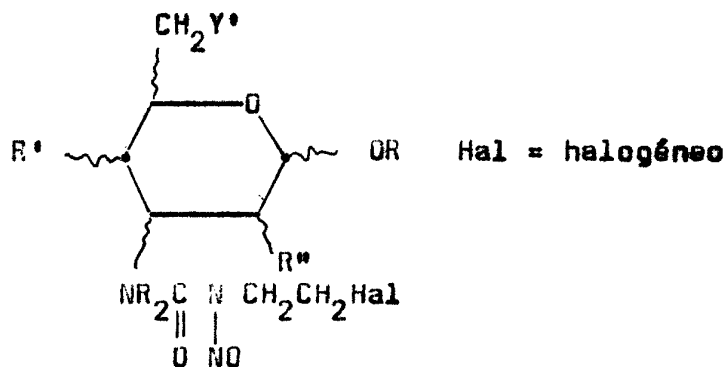
I Preparação dos compostos de fórmula

IA Primeira variante

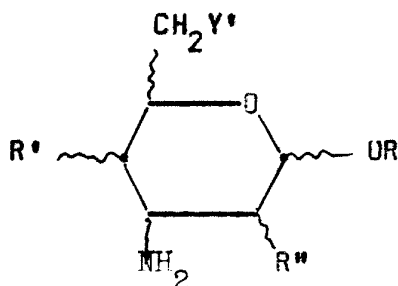
Os compostos de fórmula



tendo R, R*, R'' e Y* os significados indicados precedentemente,
que entram na preparação dos compostos de fórmula



de acordo com a presente invenção, podem ser obtidos a partir
dos compostos de fórmula





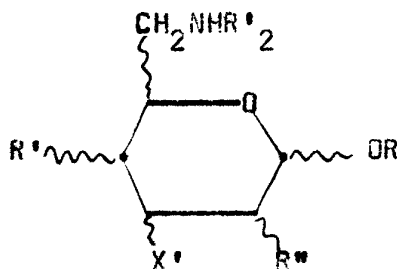
os quais são submetidos

- numa primeira fase, à acção de um aldeído $R_2\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}H$, para trans-

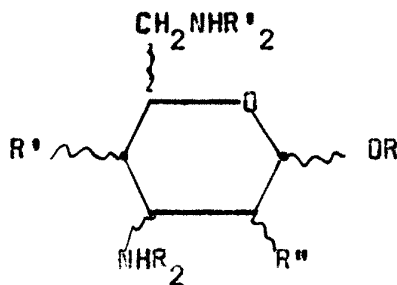
formar a amina em imina,

- numa segunda fase, à acção de um agente redutor, por exemplo um hidreto, por exemplo boroidreto ou cianoboroidreto de sódio, para transformar a imina em amina secundária.

O processo que acaba de ser descrito também se pode aplicar na obtenção dos compostos de fórmula



na qual R , R' , R'' , R'_2 e X' têm os significados indicados acima, assim como na obtenção dos compostos de fórmula

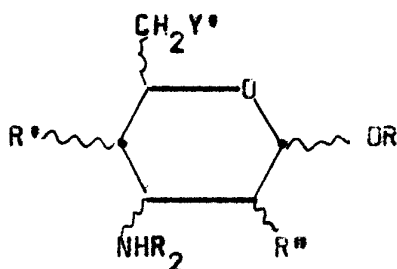


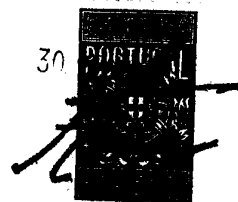
na qual $R_2 = R'_2$.

Neste último caso, as quantidades de aldeído e de agente redutor aplicadas são duplicadas.

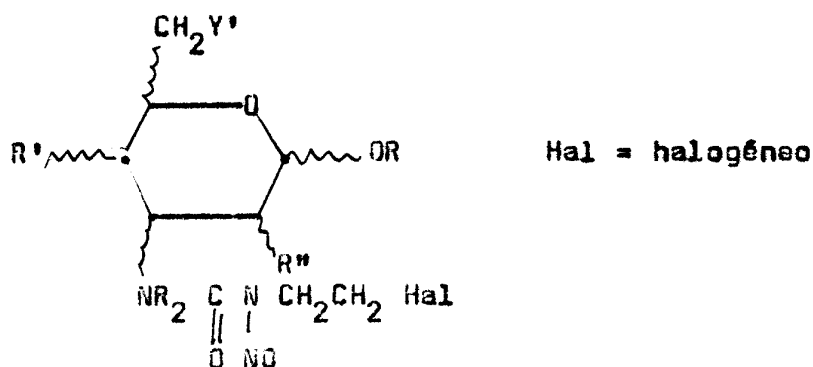
18 Segunda variante

Os compostos de fórmula

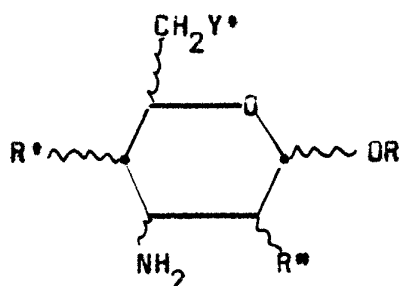




tendo R, R', R'', Y' e R₂ os significados indicados precedentemente, que entram na preparação dos compostos de acordo com a presente invenção de fórmula

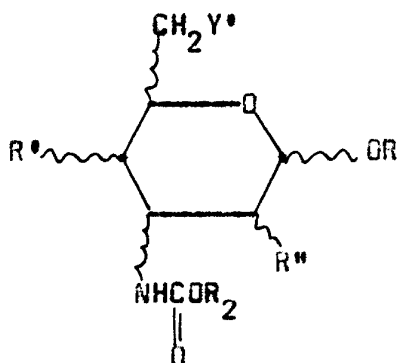


podem ser também preparados a partir dos compostos de fórmula



os quais são submetidos à ação de um halogenoformiato de alcoilo, de fórmula HalCOR_2 , em particular um cloroformiato de

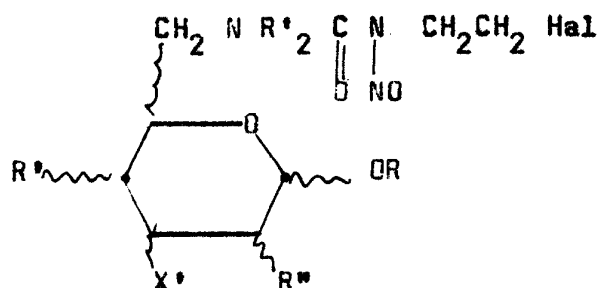
alcoilo para dar os compostos de fórmula



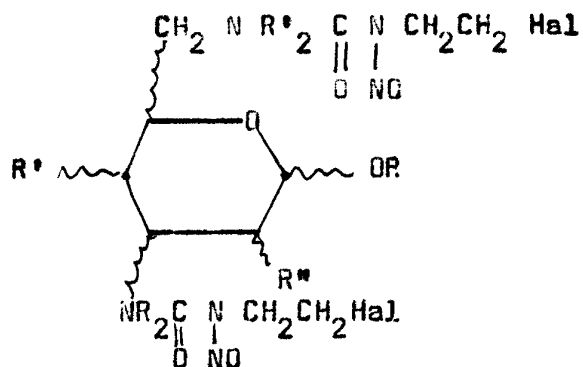
sendo estes compostos submetidos seguidamente a um agente redutor, por exemplo hidreto de alumínio e lítio, para transformar o grupo NHCOR_2 em NHR_2 .



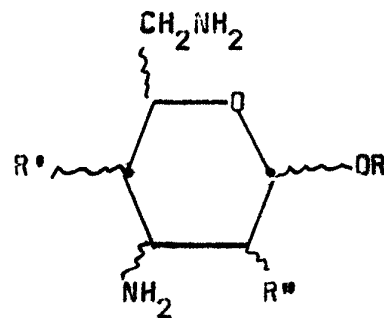
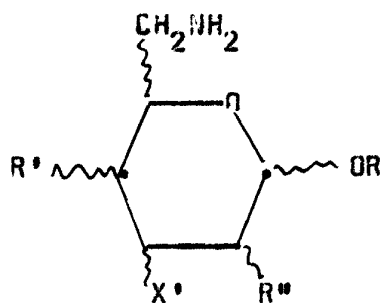
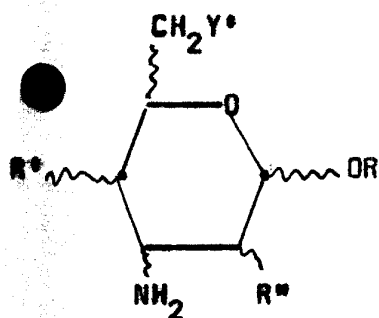
Este processo pode aplicar-se também para a obtenção dos compostos de fórmula



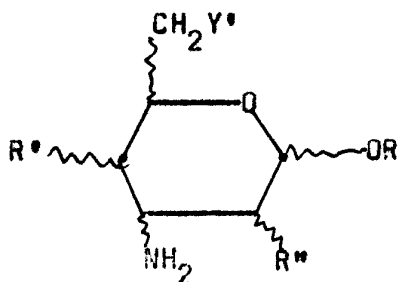
assim como dos de fórmula



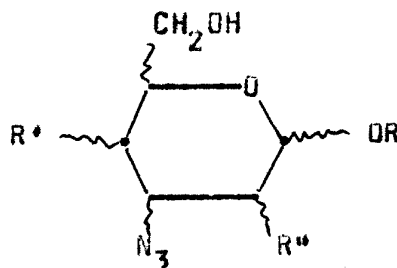
II Preparação dos compostos de fórmula



Os compostos de fórmula

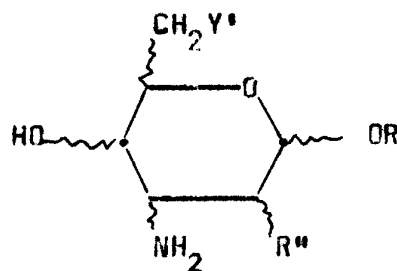


na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima, e Y' representa um grupo hidroxí, podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula

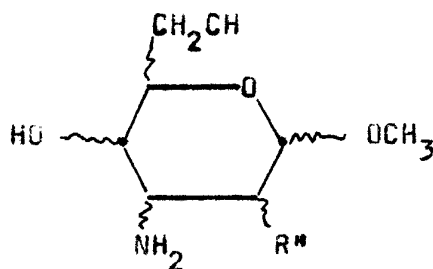


os quais são reduzidos, em particular por meio de hidrogenação catalítica, por exemplo hidrogenação em presença de carvão paladiado.

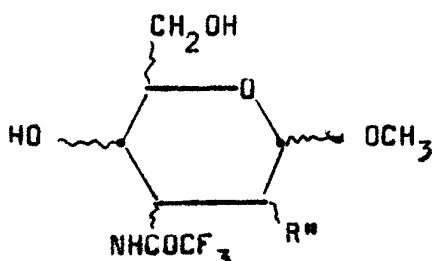
Os compostos de fórmula



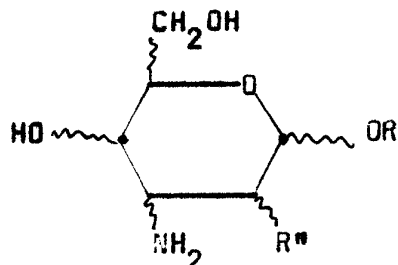
na qual R e R'' têm os significados indicados acima e Y' representa um grupo hidroxí, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula



na qual se protege um dos átomos de hidrogênio do grupo $-NH_2$ na posição 3, em particular fazendo reagir os compostos representados precedentemente com anidrido trifluoroacético para dar os compostos de fórmula

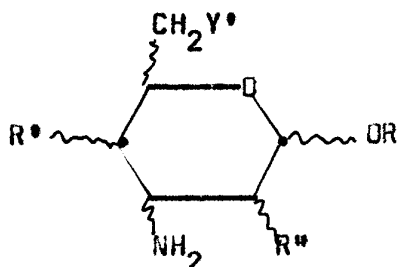


que são tratados com um álcool ROH, em meio ácido, para dar os compostos de fórmula

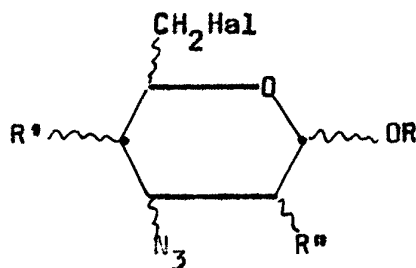


sendo o grupo protector
-COCF₃ hidrolisado simultaneamente.

Os compostos de fórmula

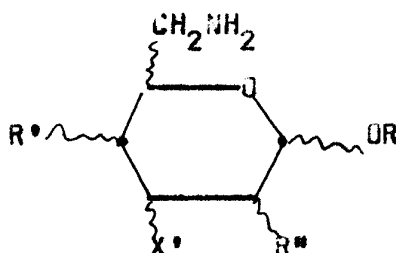


na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima e Y' representa um átomo de hidrogénio, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula



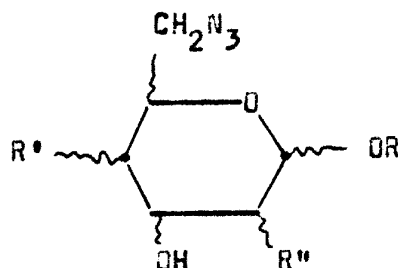
na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima e Hal representa um halogénio, em particular bromo, sendo estes compostos reduzidos, designadamente por meio de hidrogenação catalítica, por exemplo em presença de carvão paladiado.

Os compostos de fórmula



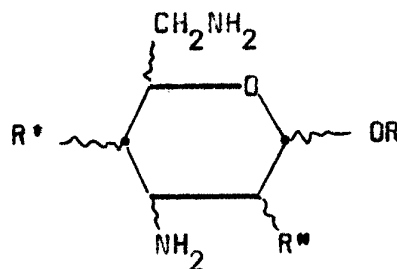


na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima e X' representa um grupo hidroxil, podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula

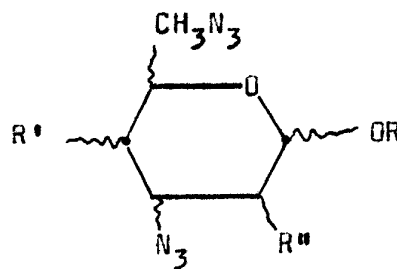


por meio de redução, em particular por hidrogenação catalítica, por exemplo em presença de carvão paladiado.

Os compostos de fórmula

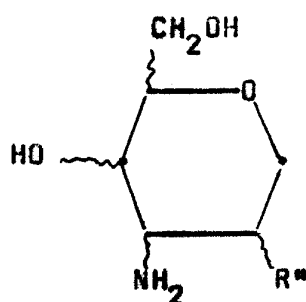


na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima, podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula

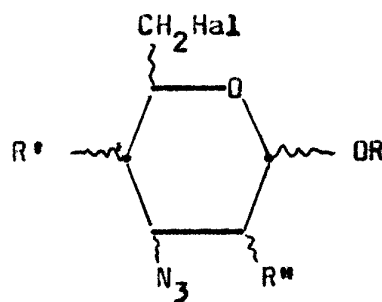


que são submetidos a uma redução, em particular uma hidrogenação catalítica, por exemplo em presença de carvão paladiado.

III Preparação dos compostos de fórmula



OR

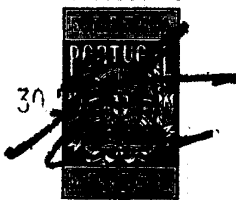


Hal = halogênio,
em particular Br

62 948

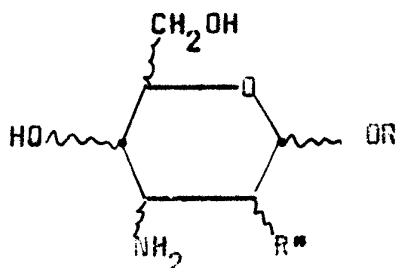
Re: EN/10124841

"Nitrosourêes"

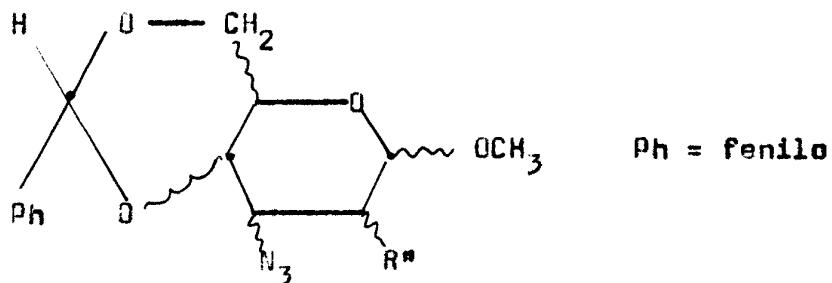


-31-

Os compostos de fórmula

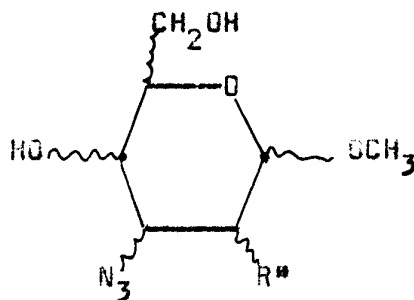


na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima, podem ser obtidos a partir de compostos de fórmula

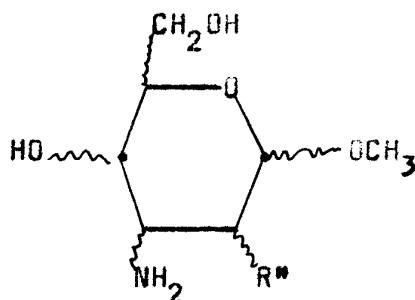


Ph = fenilo

que são submetidos à acção de cloreto de acetilo, em seguida a uma neutralização por meio de amoníaco para dar os compostos de fórmula



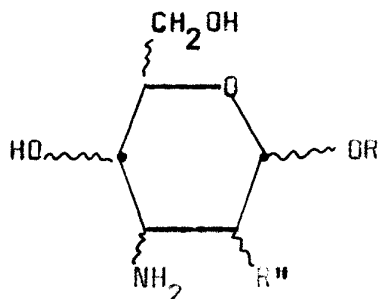
que são reduzidos, em particular por meio de hidrogenação catalítica, por exemplo em presença de carvão paladiado, para dar os compostos de fórmula



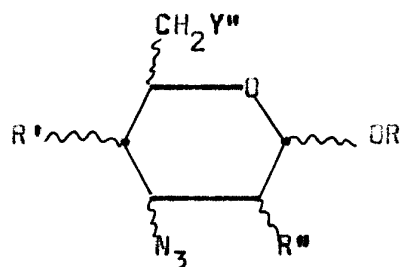


-31-

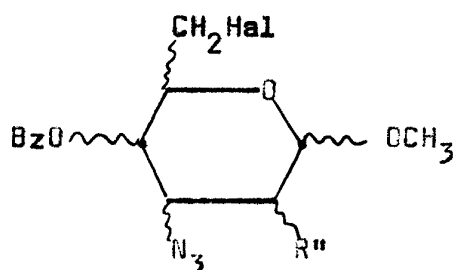
que podem ser transformados por acção de um álcool ROH, em meio ácido, em compostos de fórmula



Os compostos de fórmula

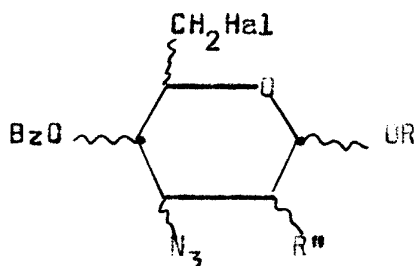


nos quais R, R' e R'' têm os significados indicados acima e Y'' representa um átomo de halogéneo, em particular Br, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula

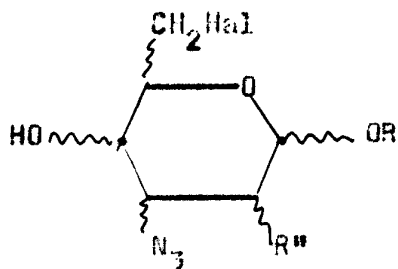


Bz = benzoilo

que são submetidos a um álcool de fórmula ROH, em meio ácido, para dar os compostos de fórmula

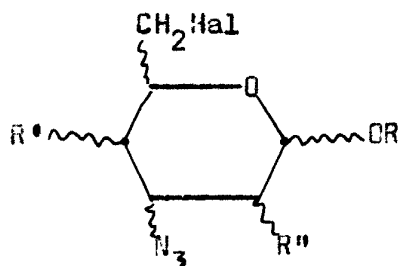


que são seguidamente transformados em compostos de fórmula



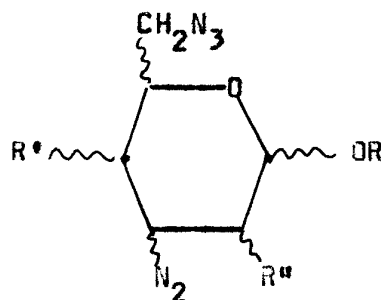
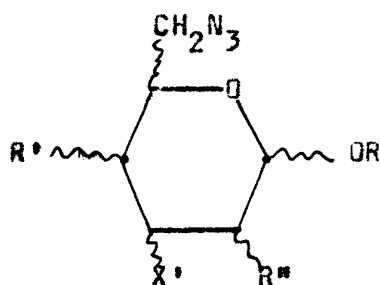
por meio de eliminação do grupo benzóilo, por exemplo com utilização de uma base, em particular um alcoolato alcalino, por exemplo metilato de sódio.

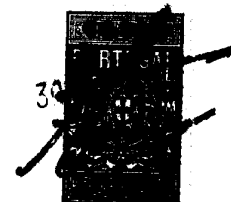
Os compostos obtidos acima podem ser seguidamente tratados por um agente de alcoilação, por exemplo M_2SO_4 ou MX , sendo X um halogênio, M um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 6 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogênio, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono ou representando um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituídos ou substituídos por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 halogênio, alcóxido com 1 a 4 átomos de carbono, em presença de uma base como $NaOH$, para conduzir ao composto de fórmula



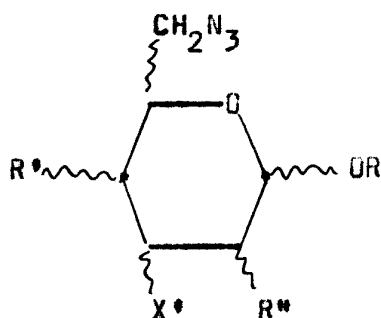
com $R' = MO$
tendo M o significado
indicado acima

IV Preparação dos compostos de fórmula

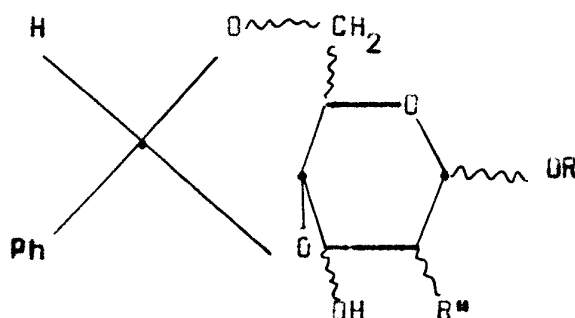




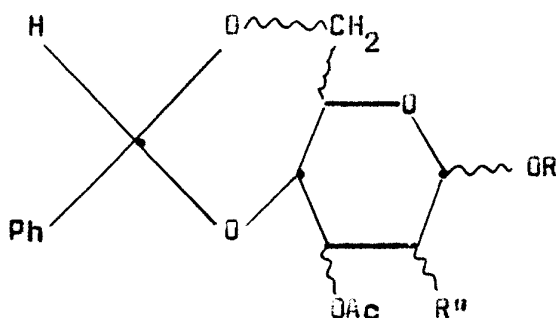
Os compostos de fórmula



na qual R, R* e R'' têm os significados indicados acima e X* representa um grupo OH, podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula

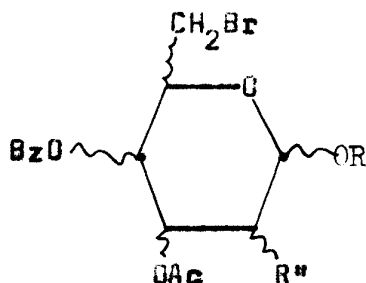


na qual as funções OH em 4 e 6 estão protegidas, fazendo reagir os compostos descritos acima, por exemplo com anidrido acético, em presença de piridina, para proteger o grupo hidroxil em 3, para dar os compostos de fórmula



Ac = acetilo

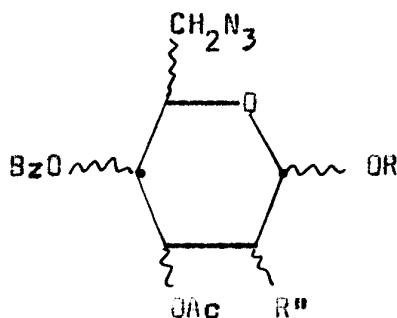
os quais, em presença de N-halogeno succinimida, preferivelmente N-bromo succinimida, e carbonato de bário, dão os compostos de fórmula



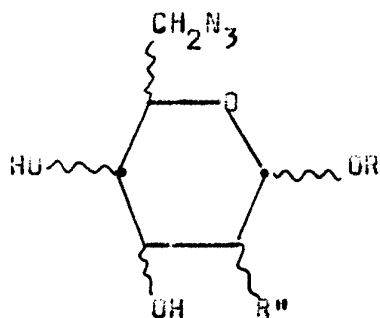
Bz = benzoilo



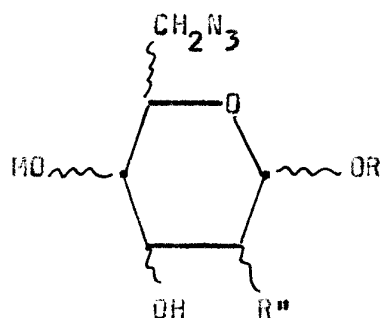
que são submetidos a um nitreto, em particular de um metal alcalino, por exemplo sódio, em presença de dimetilformamida, para dar os compostos de fórmula



os quais, em presença de uma base, em particular um alcoolato alcalino, por exemplo o metilato de sódio, dão

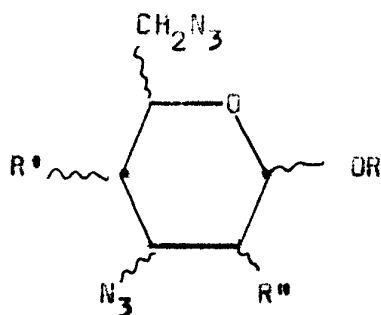


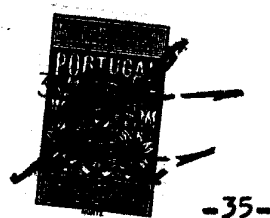
que podem ser submetidos a H_2SO_4 ou MX (X = halogénio) em presença de uma base como $NaOH$ para dar os compostos de fórmula



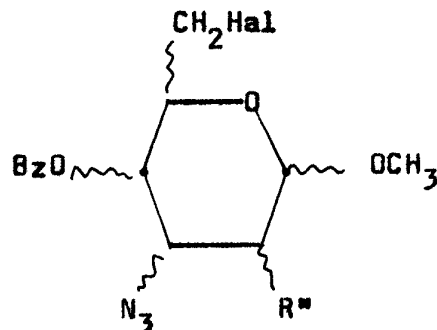
com $MO = R'$
tendo M o significado indicado acima

Os compostos de fórmula

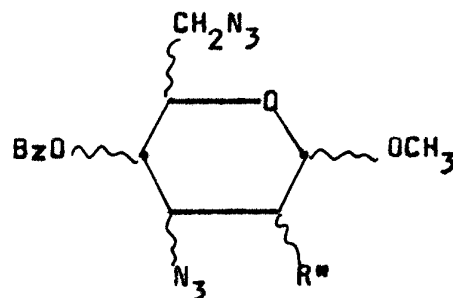




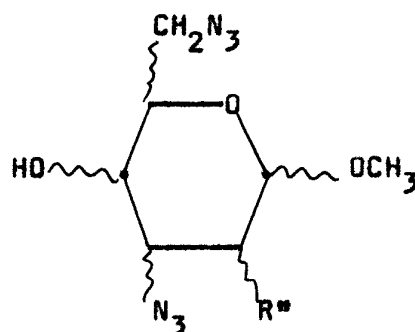
na qual R, R' e R'' têm os significados indicados acima podem ser obtidos a partir dos compostos de fórmula



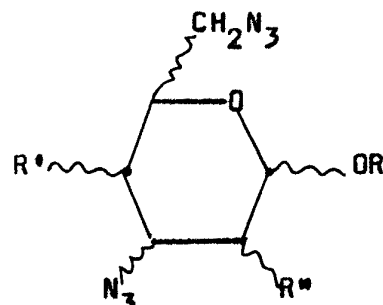
na qual Hal representa um átomo de halogéneo, em particular Br, os quais são submetidos à reacção de um nitreto, em particular de um metal alcalino, por exemplo nitreto de sódio, para dar os compostos de fórmula



nos quais o grupo benzoilo é eliminado, por exemplo, por meio da adição de uma base, em particular de um alcoolato alcalino como metilato de sódio, para dar os compostos de fórmula

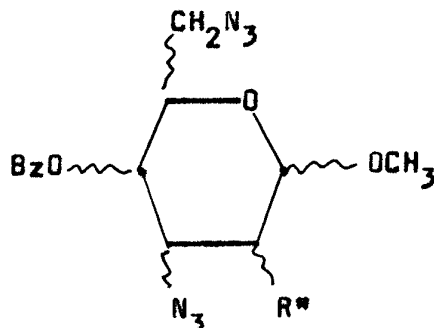


Estes compostos podem ser transformados em compostos de fórmula

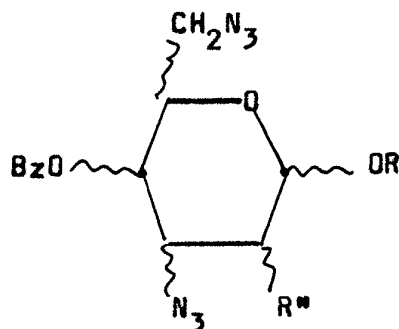




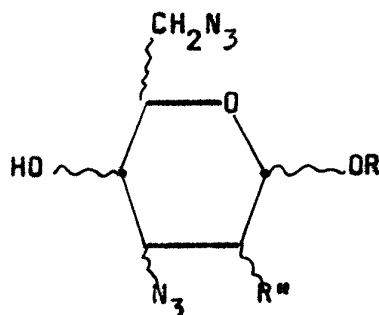
protegendo o grupo hidroxí em 4, designadamente por meio de cloreto de benzoilo, para obter os compostos de fórmula



e adicionando em seguida um álcool de fórmula R OH, em meio ácido, para obter os compostos de fórmula



e em seguida eliminando o grupo protector da função hidroxí em 4, em particular por meio de uma base, designadamente um alcóolate alcalino como metilato de sódio, para obter os compostos de fórmula



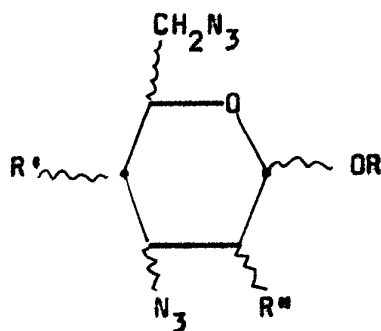
e alcoilando em seguida os compostos acima, designadamente por meio de M_2SO_4 ou Mx , com X a representar um halogénio,

M a representar um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, pre-



-37-

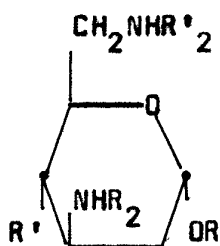
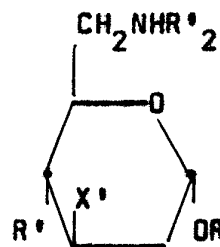
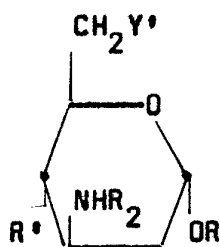
preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aroalcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou a representar um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 5 a 12, preferivelmente 5 a 9 átomos de carbono, não substituídos ou substituídos por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 halogéneo, alcóxido com 1 a 4 átomos de carbono, em presença de uma base, por exemplo NaOH , para conduzir aos compostos de fórmula

com $\text{R}' = \text{MO}$

tendo M o significado indicado acima

Os processos que acabam de ser descritos acima aplicam-se vantajosamente na preparação dos compostos que podem ser utilizados para a síntese dos compostos de fórmula VI de acordo com a presente invenção.

Mais precisamente, o processo descrito no parágrafo I permite preparar os compostos de fórmula

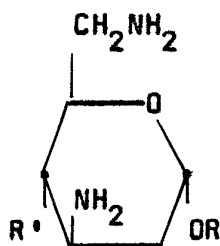
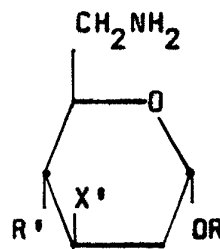
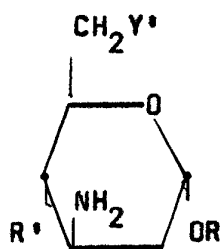




-38-

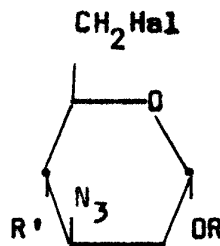
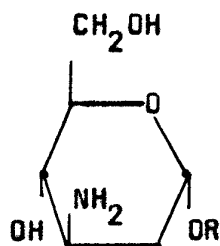
na qual R, R', X', Y', R₂ e R'₂ têm os significados indicados acima.

O processo descrito no parágrafo II permite preparar os compostos de fórmula



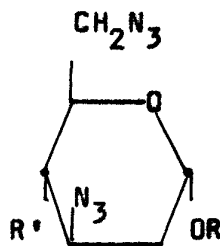
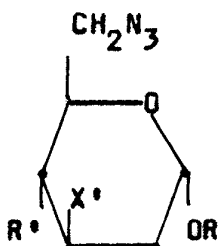
na qual R, R', X' e Y' têm os significados indicados acima.

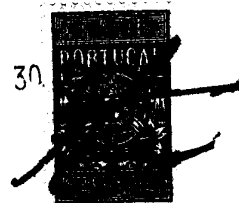
O processo descrito no parágrafo III permite fazer a síntese dos compostos de fórmula



na qual R, R' e Hal têm os significados indicados acima.

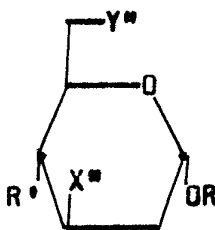
O processo descrito no parágrafo IV permite preparar os compostos de fórmula





na qual R, R', X" têm os significados indicados acima.

Segundo uma forma de realização preferida do processo de acordo com a presente invenção, preparam-se os compostos de fórmula geral VI bis, para obter os compostos de fórmula VI de acordo com a invenção, fazendo reagir um α -D-arabinohexopiranosídeo de fórmula geral VI ter a seguir:



VI ter

na qual R e R' são conforme definido acima, X" é um grupo azida, hidroxí, NH₂ ou um grupo alcoilamino, cujo radical alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono, Y" pode representar um halogéneo, quando X" representa um grupo azida ou hidroxí, ou Y" representa um hidrogénio, um grupo azida, um grupo NH₂, um grupo hidroxí ou um grupo NHR'₂ em que R'₂ é um átomo de hidrogénio ou um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, arilo com 4 a 10 átomos de carbono ou cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO₂, NH₂, CF₃ ou grupos alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono,

a) quer com um álcool em meio ácido, no caso em que X" é um grupo azida e Y" um átomo de halogéneo, hidrogénio ou um grupo hidroxí, ou, no caso em que X" é um grupo hidroxí e Y" um grupo azida, R é um grupo alcoilo e Y" um grupo azida, R é um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono ou halogenoalcoilo com 1 a 12 átomos de carbono e R' representa OM, sendo M um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono ou ariléster com 6 a 12 átomos de carbono e em que o α -D-arabinohexopiranosídeo é desoxilado em 2,3,6-, sendo o composto obtido seguidamente reduzido, em particular por meio de hidrogenação catalítica, por exemplo em presença



de carvão paladiado, para transformar o grupo azido em NH_2 ;

b) quer com um agente de alcoilação no caso em que X'' é um grupo azido, Y'' é um átomo de halogéneo ou hidrogénio, R' é um grupo OH e R é um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono ou aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono e em que o α -D-arabinohexopiranosido é tridesoxilado em 2,3,6-, sendo o composto obtido reduzido a seguir, em particular por meio de hidrogenação catalítica, por exemplo em presença de carvão paladiado, para transformar o grupo azido em grupo NH_2 ;

c) quer com anidrido trifluoroacético, no caso em que X'' é um grupo NH_2 e Y'' um grupo hidroxil ou um átomo de hidrogénio ou no caso em que X'' é um grupo hidroxil e Y'' é um grupo NH_2 , R é um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono ou aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono e R' um grupo hidroxil, sendo o derivado trifluoro acetamido 3- α -D-arabinohexopiranosido obtido tratado por um álcool em meio ácido para obter o composto amino-3 de fórmula geral correspondente e em que o α -D-arabinohexopiranosido é didesoxilado em 2,3 ou tridesoxilado em 2,3,6-;

d) quer com um aldeído em meio alcoólico, no caso em que X'' é um grupo NH_2 , Y'' é um átomo de hidrogénio, um grupo NH_2 ou NHR'_2 ou um grupo hidroxil ou no caso em que X'' é um grupo hidroxil e Y'' um grupo NH_2 ou NHR'_2 e R e R' são conforme definido acima, para obter respectivamente o composto desoxi-3 imino-3 e/ou o composto desoxi-6 imino-6 correspondente, que por redução com um agente redutor apropriado, por exemplo boroidreto ou cianoboroidreto de sódio, dá a amina que permite em seguida conduzir à α -D-arabinohexopiranosil-3-nitrosoureia de fórmula geral VI correspondente, 2,3- ou 2,6- didesoxilada ou 2,3,6- tridesoxilada.

Para preparar as α -D-arabinohexopiranosidos-nitrosoureias de acordo com a presente invenção, pode proceder-se de preferência como segue:

Variante a) do processo:

A uma solução de metil azido-3 O-acil (ou ariléster)-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosido, 0,01 mo-



les, em 200 ml de hexano, juntam-se 10 ml de álcool (etanol, álcool benzílico ou outro) e 2 g de ácido paratoluenosulfônico.

A solução é aquecida em refluxo durante 12 a 48 horas. Depois de arrefecimento, despeja-se o meio de reação sobre uma solução saturada de bicarbonato de sódio e em seguida extrai-se com éter. Evapora-se a fase orgânica até secagem, o que dá um resíduo impuro que é cromatografado sobre sílica para dar o éter de fórmula geral I correspondente ao álcool.

Variante b) do processo:

Dissolve-se um alcoil- ou aralcoil-azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosídeo, e de preferência metil-azido-3-bromo-6 tridesoxi-2,3,6- α -D-arabinohexopiranosídeo, 0,01 moles, num solvente apropriado como tetraidrofurano anidro (100 ml) ou noutro solvente como dioxano, éter isopropílico, etc.. Adicionam-se 5 a 10 g de NaOH, em seguida 5 a 10 g de um agente de alcoilação como um sulfato de alcoilo, um halogeneto de alcoilo, um halogeneto de aralcoilo, por exemplo.

A suspensão assim obtida é aquecida em refluxo durante 12 a 48 horas. Depois de arrefecimento e adição lenta de água, agita-se à temperatura de 20°C durante 2 horas. A fase orgânica é separada por decantação, em seguida a fase orgânica é novamente extraída com 100 ml de tetraidrofurano. A fase orgânica, seca sobre sulfato de sódio, é evaporada até secagem. Obtêm-se 60 a 90% do composto desejado, que é purificado por meio de cromatografia sobre sílica.

Variante c) do processo:

Faz-se reagir anidrido trifluoroacético com metil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosídeo [preparado pelo processo de J. BOIVIN e Col., Carb. Res. 85 (1980) 223-42] para obter metil-trifluoro acetamido-3- α -D-arabinohexopiranosídeo (podendo o grupo metilo ser substituído por outro grupo alquilo ou um grupo aralquilo, conforme definido acima).

A uma solução de 0,01 moles do derivado trifluoroacetamido-3 assim obtido, em 200 ml de n-hexano, juntam-se 5 a 20 ml

de álcool e 1 a 3 g de ácido p-toluenosulfônico. Prosseguindo o tratamento conforme descrito na primeira variante do processo, obtém-se o éster de fórmula geral I correspondente ao álcool, depois de ter libertado a amina protegida, por meio de carbonato de potássio, em meio alcoólico aquoso.

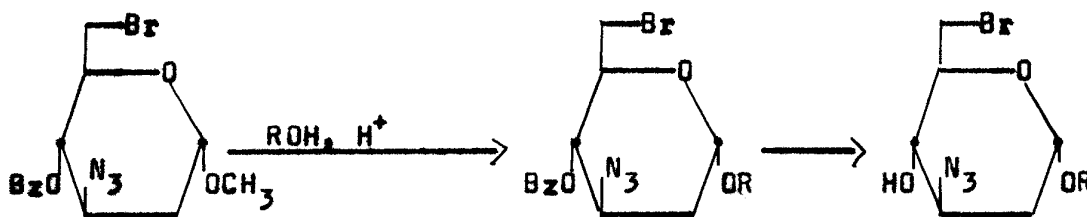
Variante d) do processo:

Faz-se reagir um aldeído com a amina correspondente (Cf. 3ª variante do processo) como segue, para obter a imina correspondente: adiciona-se gota a gota uma solução de 0,01 moles de aldeído em etanol ou metanol, à temperatura ambiente, a uma solução de 0,01 moles da amina que constitui o composto de partida da 3ª variante do processo, em etanol ou metanol anidro. aquece-se a solução em refluxo durante 2 a 12 horas. Depois de arrefecimento, adicionam-se, em porções pequenas, 0,01 a 0,05 ml de um agente redutor apropriado, por exemplo boroidreto ou cianoboroidreto de sódio, e agita-se durante 12 horas. Depois de evaporação do solvente, retoma-se o resíduo em 20 ml de água, enxagua-se o precipitado e em seguida seca-se em vácuo numa atmosfera de P_2O_5 . A amina secundária obtida é recristalizada em álcoois.

O processo é o mesmo no caso em que o grupo amino-3 é substituído, no composto de partida, por um grupo hidroxi-3, estando o grupo amino em 6. No caso em que o composto procurado deve compreender uma substituição por uma amina secundária não só em 3- mas também em 6-, as quantidades de aldeído e agente redutor aplicadas são duplicadas.

As quatro variantes do processo descritas acima são representadas pelos esquemas que se seguem:

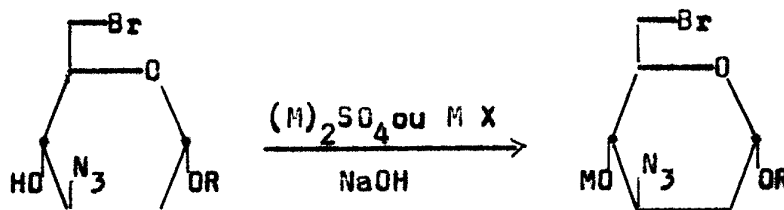
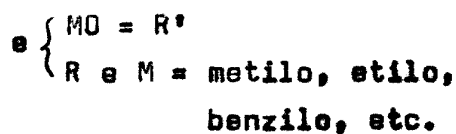
I - ESQUEMA DA VARIANTE a) DO PROCESSO: ETERIFICAÇÃO



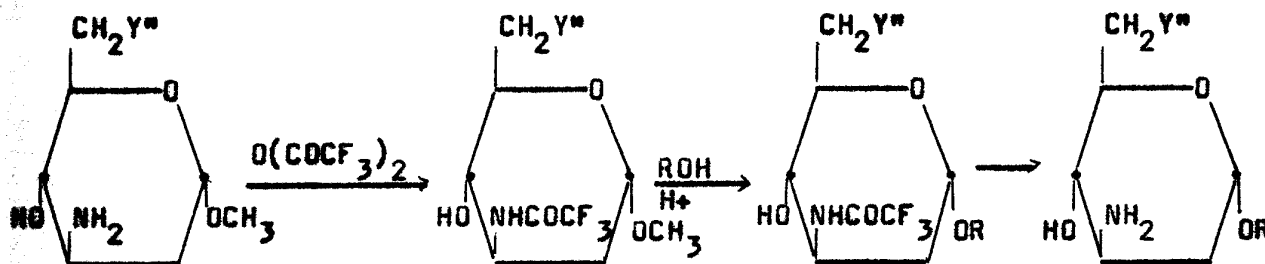
R = Etilo, benzilo, etc..



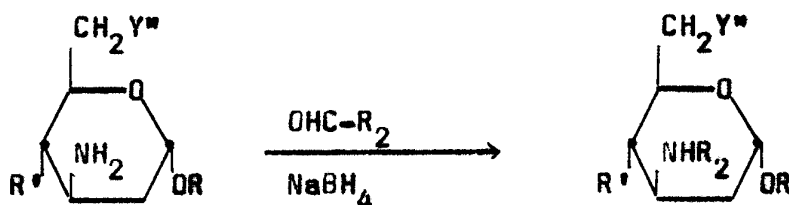
II - ESQUEMA DA VARIANTE b) DO PROCESSO:



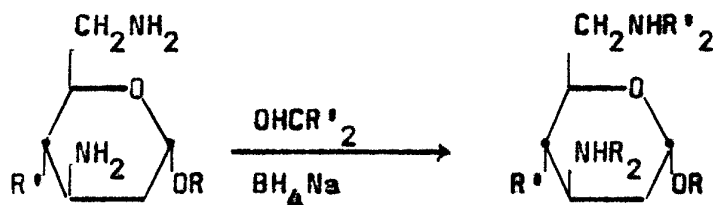
III - ESQUEMA DA VARIANTE c) DO PROCESSO COM BLOQUEIO DA AMINA EM 3



IV - ESQUEMA DA VARIANTE d) DO PROCESSO

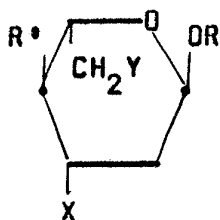


se $Y = NH_2$:



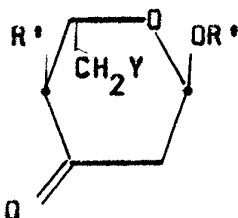
com $R_2 = R'_2$

Para preparar as α -L-arabinohexopiranosídeos-nitroso-ureias de acordo com a presente invenção, de fórmula VII

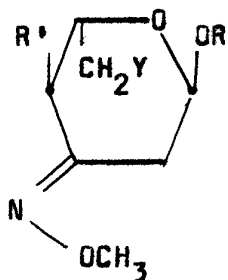


e nas quais o grupo nitroso está sobre o carbono 3, e R, R', X e Y têm os significados indicados acima, pode proceder-se vantajosamente como segue.

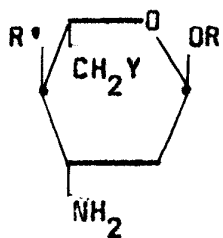
Trata-se o composto de fórmula seguinte:



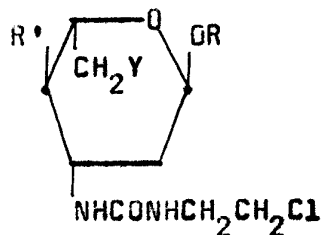
com cloridrato de O-metilidroxilamina e acetato de sódio para obter o composto de fórmula seguinte:



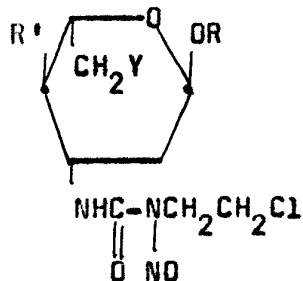
Tratando o composto obtido precedentemente com diborano e íons OH^- , obtém-se o composto de fórmula:



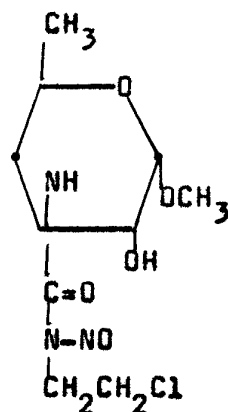
Este composto é seguidamente tratado com isocianato de cloro-2 etilo, para dar o composto de fórmula:



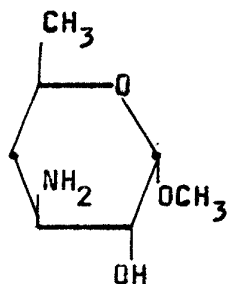
Este composto é seguidamente dissolvido, por exemplo em ácido fórmico, e depois tratado com nitrito de sódio, para dar o composto de fórmula:



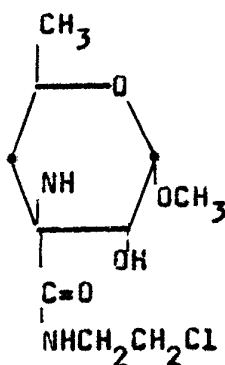
Para preparar as α -D-xilohexopiranosídeos-nitrosoureias de acordo com a presente invenção de fórmula III, em particular as que compreendem um grupo nitrosoureia em posição 3, em especial o composto de fórmula seguinte:



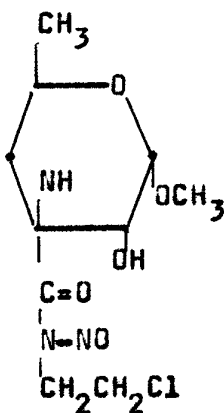
para utilizar-se o composto de fórmula seguinte:



que, numa primeira fase, é tratado com isocianato de cloro-2 etilo, para dar a ureia correspondente, isto é, o metil α -(cloro-2 etil)-3 ureido-3-tridesoxi-3-4-6, α -D-xilohexopiranosido de fórmula:



O composto indicado acima, por meio de tratamento com nitrito de sódio em ácido fórmico, conduz à nitrosoureia correspondente, isto é, ao metil α -(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido-3-tridesoxi-3,4,6 α -D-xilohexopiranosido de fórmula:



Todos os compostos capazes de serem utilizados na preparação dos compostos de fórmula I, designadamente de fórmula VI, podem ser preparados por meio de aplicação de uma ou outra das sequências de reacção descritas acima, assim como as sequências de reacção apropriadas descritas nos exemplos apresentados a seguir, como descrição.

Além das disposições precedentes, a presente invenção compreende ainda outras disposições, que se tornarão evidentes com a descrição que se segue.

A presente invenção tem mais particularmente em vista os

-47-

novos derivados de nitrosoureias de acordo com as disposições precedentes e os seus processos de preparação, assim como as composições, em particular composições terapêuticas, em que entram os referidos derivados.

A presente invenção será melhor compreendida com o complemento de descrição que se segue, o qual diz respeito a exemplos de aplicação do processo objecto da presente invenção.

No entanto, deverá ficar bem entendido que estes exemplos de aplicação são apresentados apenas como descrição do objecto da presente invenção, da qual não constituem qualquer limitação seja de que maneira for.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1 Preparação de benzil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi 2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido, aplicando a primeira variante do processo.

A uma solução de metil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido (1,5 g, 4,05 mmol.) em 125 ml de n-hexano, juntam-se 10 ml de álcool benzílico e 1 g de ácido p-toluenosulfónico. A suspensão é aquecida em refluxo durante 20 horas com eliminação azeotrópica do metanol liberto.

Depois de arrefecimento, despeja-se o meio de reacção numa solução saturada de bicarbonato de sódio e em seguida extrai-se por meio de éter. Elimina-se a seguir o excesso de álcool benzílico por meio de arrastamento azeotrópico por água, e em seguida tolueno. O resíduo bruto assim obtido (1,8 g) é cromatografado sobre sílica H tendo como eluente a mistura hexano/cloreto de metileno, 2:1.

Isolam-se 1,5 g de benzil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi 2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido (84%).

F: 77°C (hexano) - $\int \int_D^{20}$: + 202 (c: 1%; CHCl₃)

IV_{nujol} : $\vee$ 2100 cm⁻¹ (N₃)

$\vee$ 1760, 1260, 1030 cm⁻¹ (éster)

$\vee$ 1600, 1585 cm⁻¹ (aromáticos)



Preparam-se da mesma maneira, por exemplo:

- O etil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6
 α -D-arabino-hexopiranosido.
- O p-clorobenzil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6
 α -D-arabino-hexopiranosido.

EXEMPLO 2 Aplicação da segunda variante do processo. Preparam-se os compostos seguintes, citados como exemplo, por meio de alcoilação de um alquil- ou aralquil-azido-3 bromo-6, tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido:

- Metil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-etil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-benzil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido
- Etil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-etil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido
- Etil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-benzil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-etil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 O-benzil-4
 α -D-arabino-hexopiranosido.

EXEMPLO 3 Aplicação da terceira variante do processo.

A uma solução (300 mg, 1,16 mmol.) de metil trifluoroacetamido-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido em 100 ml de n-hexano, juntam-se 5 ml de álcool benzílico e 300 mg de ácido p-toluenosulfônico seco, e trata-se como descrito no Exemplo 1.

Depois de cromatografia e cristalização numa mistura hexano-acetona, isolam-se 100 mg (30%) de produto puro.

F: 165°C $[\alpha]_D^{25}$: + 66° (c : 0,5%, CHCl₃).

A amina é seguidamente liberta pela acção de carbonato de potássio em meio metanólico aquoso.



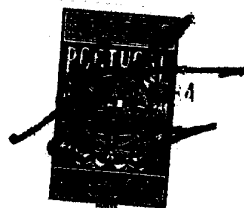
Procedendo da maneira que acaba de ser descrita, preparam-se designadamente os compostos seguintes, citados como exemplos:

- Benzil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Etil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil amino-3 didesoxi-2,3, α -D-arabino-hexopiranosido
- Etil amino-3 didesoxi-2,3, α -D-arabino-hexopiranosido

EXEMPLO 4 Aplicação da quarta variante do processo.

Procedendo de acordo com a quarta variante do processo, podem preparar-se, entre outros, os compostos seguintes, indicados como exemplo:

- Metil etilamino-3- tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil benzilamino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil etilamino-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil benzilamino-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil etilamino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil benzilamino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil etilamino-6 didesoxi-2,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil benzilamino-6 didesoxi-2,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil etilamino-6 didesoxi-2,6 α -D-arabino-hexopiranosido



- Benzil benzilamino-6 didesoxi-2,6 α -D-arabino-hexopiranosido.

Duplicando as quantidades de aldeído e agente redutor utilizadas, preparam-se as aminas secundárias seguintes substituídas em 3,6:

- Metil dietilamino-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Metil dibenzilamino-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil dietilamino-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Benzil dibenzilamino-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido.

EXEMPLO 5 Metil $\left[\text{(cloro-2 etil)-3 ureido} \right] 3$ -tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido - Composto 1

A uma solução de 0,8 g ($5,10^{-3}$ moles) de metil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido (preparado pelo processo de J. BOIVIN e Coll. Carb. Res. 85 (1980) 223-42) em 2 ml de DMF anidro, adicionam-se gota a gota, à temperatura de 0°C e mantendo em agitação, 0,4 ml ($5,10^{-3}$ moles) de isocianato de cloro-2 etilo. Depois de 5 horas de agitação, a mistura de reação é evaporada até secagem em vácuo. O resíduo, depois de purificação por cromatografia sobre coluna de sílica, eluente CHCl_3 : 95, MeOH : 5, dá um produto de mancha única que cristaliza em éter etílico anidro. Os cristais (0,8 g, Rendimento 60%) são enxugados e em seguida secos.

ANALISE $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{Cl N}_2\text{O}_4$: 266,5 - Calculado % C: 45,0, H: 7,1, N: 10,5 - Encontrado % C: 44,9, H: 7,0, N: 10,5.

F : 125 - 127°

Espectro RMN Solvente: DMSO-d_6 : 1,14 (d CH_3 -6' J = 6Hz), 1,46 (t(d) H-2' $J = J' = 12\text{Hz}$, $J'' = 4\text{Hz}$) 1,90 (dd H-2' $J = 12\text{Hz}$, $J' = 4\text{Hz}$) 2,78 (t H-4' J = J' = 9Hz) 3,19 (s OCH_3) 3,28 (m CH_2 -4) 3,42 (m H-5') 3,53 (m CH_2 -5) 3,61 (m H-3') 4,58 (d H-1' J = 3Hz) 5,99 (d NH J = 8Hz) 6,14 (t NH J = J' = 6 Hz).



-51-

EXEMPLO 6 Metil $\left[\text{(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido} \right] \text{-3}$
tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido
- Composto 2 (IC 81.1183)

Dissolvem-se 1,2 g ($4,5 \cdot 10^{-3}$ moles) de metil $\left[\text{(cloro-2 etil)-3 ureido} \right] \text{-3}$ tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido em 8 ml de ácido fórmico. A solução mantida a 0°C, adicionam-se em pequenas porções e com agitação, 2,5 g (0,036 moles) de nitrito de sódio. Decorridos 30 minutos, adicionam-se 10 ml de água, e então mantém-se a agitação durante uma hora. A mistura de reação é despejada em 100 ml de acetato de etilo e em seguida seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secagem em vácuo. Depois de purificação sobre coluna de cromatografia, su porte silício, eluente CHCl_3 : 9, MeOH : 1, obtêm-se cristais incolores (600 mg, Rendimento 45%).

ANALISE $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{Cl N}_3\text{O}_5$: 295,71 - Calculado % C: 40,6, H: 6,1, N: 14,2 - Encontrado % C: 40,9, H: 6,0, N: 13,9.

F: 100°C

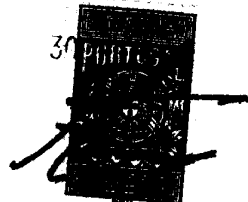
$\left[\alpha \right]_D^{20}$: + 92,8° (c : 0,5% CHCl_3) - $\left[\alpha \right]_{365}^{20}$: 123,6° (c : 0,5% CHCl_3)

Espectro RMN (DMSO , d_6) 1,15 (d CH_3 -6° J = 6 Hz) 1,78 a 1,94 (m CH_2 -2°) 3,04 (t H-4° J = J° = 9Hz) 3,25 (s OCH_3) 3,51 (m H-5°) 3,60 (t CH_2 -4 J = J° = 6Hz) 4,10 (m CH_2 -5, H-3°) 4,65 (d H-1° J = 3Hz) 8,48 (d NH J = 9Hz).

Espectro de Massa: (M + 1) : 296.

EXEMPLO 7 Metil azido-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido
Composto 3

A 7 g (0,024 moles) de metil azido-3 benzilideno-4,6 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido preparado de acordo com RICHARDSON A.C. (Carbohydr. Res. 4 (1967), 422-428), em solução em 400 ml de metanol anidro, adicionam-se gota a gota e com agitação, 8 ml de cloreto de acetilo. Depois de 6 horas de agitação à temperatura ambiente, a solução é neutralizada por meio da passagem de bolhas de amoníaco gasoso. Depois de evaporação sob pressão fraca, o resíduo é retomado com acetona em refluxo. A solução acetônica é concentrada sob pressão fraca. Por meio de



adição de hexano, e em seguida por meio de arrefecimento, obtêm-se cristais brancos que são enxutos, lavados com hexano, e em seguida secos em vácuo. Obtêm-se: 3,45 g (71%).

ANALISE $C_7H_{13}N_3O_4$: 203,2

F : 123º-124ºC

α_D^{20} : + 183º (c : 1%, MeOH)

IV: ν_{OH} 3340, 3280 cm^{-1} ; $\bar{\nu}_{N_3}$ 2100 cm^{-1}

EXEMPLO 8 Metil amino-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido Composto 4

Uma solução de 5 g (0,0225 moles) de metil azido-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido em 10 ml de metanol é mantida em agitação durante 12 horas em atmosfera de hidrogênio, em presença de trietilamina (1 ml) e carvão paladiado a 10% (1 g). O catalisador é eliminado por filtração. O filtrado, evaporado até secagem sob pressão fraca, dá 4,35 g de composto 4 na forma de óleo incolor.

Este composto é cristalizado na forma de cloridrato.

ANALISE $C_7H_{15}NO_4 \cdot HCl$: 213,67

F : 120ºC (dec) α_D^{20} : + 90º (c : 1%, H_2O).

EXEMPLO 9 Metil α -(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido Composto 6 (IC 81.1184)

A partir do Composto 4, de acordo com o modo operativo já descrito, obtém-se por meio da acção de isocianato de cloro-2 etilo, o metil α -(cloro-2 etil)-3 ureido-3 didesoxi-2,3 α -D-arabino-hexopiranosido, 5.

ANALISE $C_{10}H_{19}Cl N_2O_5$: 282 - Calculado % C : 42,5, H: 6,7, N: 9,9

Encontrado % C : 42,3, H: 6,8, N: 10,0

F: 125ºC α_D^{20} : + 168º (c : 0,25 %, $CHCl_3$)

Seguidamente, por meio de nitrosação por nitrito de sódio, em ácido fórmico, obtém-se o Composto 6.

ANALISE $C_{10}H_{18}Cl N_3O_6$: 311,71 - Calculado % : C: 38,5, H: 5,8, N: 13,5



-53-

Encontrado % C : 38,4, H: 5,6, N: 13,6.

F: 1189C

$[\alpha]_D^{20}$: + 96,29 (c : 0,5%, CHCl_3) - $[\alpha]_{365}^{20}$: 118,09 (c: 0,5%, CHCl_3)

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1,82 (b(d) H-2' _{ax} J = J' = 12 Hz, J'' : 4 Hz)

1,88 (d(d) H-2' _{eq} J = 12 Hz J' = 4Hz) 3,28 (s OCH_3) 3,43 (t H-4' J = J' = 9Hz) 3,35 a 3,53 (m H-5', H-3') 3,49 a 3,67 (ab CH_2 -6' J _{gem} = 12 Hz) 3,61 (t CH_2 -4 J = J' = 6Hz) 4,10 (m CH_2 -5) 4,73 (d H-1' J = 4Hz) 8,53 (d NH J = 9Hz).

Espectro de Massa (ionização química): m/e 312 (Cl_{35} , M+1, Pic de base) e m/e 314 (Cl_{37} , 30%); m/e 280 (M+1-32, 30%) e m/e 282 (10%).

EXEMPLO 10 Metil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido Composto 7

Dissolvem-se 10 g (0,026 moles) de metil azido-3 O-benzoil-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-hexopiranosido preparado de acordo com Hanessian, J. Org. Chem. **34** (1969) 1045-1053 em 100 ml de metanolato de sódio metanólico 1 M. Depois de 4 horas de agitação a 20°C, a solução é neutralizada por meio de passagem sobre resina Amberlite IRA 50, forma H⁺. O filtrado, evaporado até secagem em vácuo, é purificado por meio de cromatografia sobre sílica H-60 e dá 6 g (Rendimento 84%) do Composto 7.

ANALISE $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{Br N}_3\text{O}_3$: 266,22
 $[\alpha]_D^{20}$: + 1249 (c: 1%, CHCl_3)

Espectro IV: $\sim 3420\text{-}3440\text{ cm}^{-1}$ (OH) 2100 cm^{-1} (N_3)

EXEMPLO 11 Metil azido-3 bromo-6 tridesoxi-2,3,6, O-metil-4 α -D-arabino-hexopiranosido Composto 8

Dissolvem-se 5,5 g (0,021 moles) do composto 7 em 200 ml de tetraidrofurano anidro. Adicionam-se 20 g de hidróxido de sódio, em seguida 20 ml de sulfato de metilo. A mistura de reação é mantida em refluxo durante 24 horas. Depois de arrefecimento, juntam-se 100 ml de água. A fase orgânica é transfe

gada por decantação e em seguida a fase aquosa é novamente extraída por 100 ml de tetraidrofurano. A fase orgânica, seca sobre sulfato de sódio, é evaporada até secagem. Obtêm-se 5,7 g (Rendimento 98%) do composto 8. Este é purificado por meio de cromatografia sobre sílica H (eluente hexano-cloreto de metileno 1:1).

ANALISE $C_8H_{14}BrN_3O_3$: 280,25

$[\alpha]_D^{20}$: + 188° (c : 1%, $CHCl_3$).

Espectro IV: ν_{N_3} 2100 cm^{-1}

EXEMPLO 12 Metil amino-3 tridesoxi-2,3,6, O-metil-4,
 α -D-arabino-hexopiranosídeo - Composto 9

Dissolvem-se 5,15 g (0,013 moles) do composto 8 em 100 ml de etanol anidro e 3 ml de trietilamina redestilada e procede-se à sua hidrogenação em presença de 2 g de paládio sobre carvão, à pressão normal, durante 12 horas. Depois de eliminação do catalisador, a solução passa sobre uma resina permutadora de íons IR 45, forma OH^- . A solução evaporada até secagem proporciona 3,5 g de produto impuro que é purificado por meio de cromatografia sobre sílica H, eluente CH_2Cl_2 - MeOH 9:1.

ANALISE $C_8H_{17}NO_3$: 175,22

$[\alpha]_D^{20}$: + 109° (c: 1%, $CHCl_3$)

EXEMPLO 13 Metil $[(\text{cloro-2 etil})\text{-3 nitroso-3 ureido}]\text{-3}$
 tridesoxi-2,3,6 O-metil-4 α -D-arabino-
 hexopiranosídeo - Composto 10 (IC 83.1373)

Obtêm-se pelo processo corrente a partir do composto 9.

ANALISE $C_{11}H_{20}ClN_3O_5$: 309,75 - Calculado % C: 42,6, H: 6,5,
 N: 13,6 - Encontrado % C: 42,3, H: 6,2, N: 13,6.

F: 60°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 68,8° (c: 0,5% $CHCl_3$) - $[\alpha]_{365}^{20}$: + 113,0° (c: 0,5%, $CHCl_3$)

Espectro RMN (DMSO- d_6): 1,19 (d CH_3 J = 6Hz), 1,87 (m CH_2 -2°)
 3,01 (t H-4° J = J° = 9Hz) 3,25 (s OCH_3 -1) 3,35 (s OCH_3 -4) 3,53
 (m H-5) 3,63 (t CH_2 -4 J = J° = 6Hz) 3,61 (m CH_2 -5) 4,18 (m H-3°)



4,66 (d H-1° J = 3Hz) 8,73 (d NH J = 9Hz).

Espectro de Massa (ionização química): m/e 310 (Cl₃₅, (M+1, Pic de base) e m/e 312 (Cl₃₇, 30%); m/e 278 (M+1-32, 90%) e m/e 280 (27%).

EXEMPLO 14 Metil diazido-3,6 O-benzil-4 tridesoxi-2,3,6
α -D-arabinohexopiranosido - Composto 11

A uma solução de 6 g (0,016 moles) de metil azido-3 O-benzil-4 bromo-6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosido em 50 ml de dimetilformamidade anidra, juntam-se 6 g (0,092 moles) de nitrato de sódio. O meio de reacção é levado até à temperatura de 80°C durante 8 horas. Depois de arrefecimento e diluição com 150 ml de água, extrai-se várias vezes com éter etílico. A fase volátil, depois de evaporação até secagem, em vácuo, dá um óleo incolor: 5 g (98%).

ANALISE C₁₄H₁₆N₆O₄ : 332,32

[α]_D²⁰ : + 51° (c: 2,2%, CHCl₃)

Espectro IV: ν 3450 cm⁻¹ (OH) 2115 cm⁻¹ (N₃)

EXEMPLO 15 Metil diazido-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabino-
hexopiranosido - Composto 12

Dissolvem-se 5 g (0,015 moles) do composto 11 em 50 ml de metanol anidro, adiciona-se então uma solução molar de metilato de sódio (50 ml) e agita-se durante 3 horas à temperatura ambiente. A solução é neutralizada por filtração sobre resina Amberlite IR 50 H⁺, em seguida evaporada até secagem com pressão fraca. Obtém-se um óleo xaroposo (3,4 g 100%) que é purificado sobre coluna de sílica H (eluente CH₂Cl₂).

ANALISE C₇H₁₂N₆O₃

[α]_D²⁰ : + 128° (c: 1,6%, CHCl₃)

Espectro IV_{película}: ν 3450 cm⁻¹ (OH) 2115 cm⁻¹ (N₃)

EXEMPLO 16 Metil diamino-3,6 tridesoxi-2,3,6
α -D-arabinohexopiranosido - Composto 13

3 g (0,013 moles) do composto 12 em solução em 100 ml de etanol com 1% de trietilamina são postos a hidrogenar à pressão



normal durante 12 horas em presença de paládio sobre carvão como catalisador. Depois da eliminação do catalisador, o filtrado evaporado até secagem dá um resíduo xaroposo (2,8 g). Uma cromatografia sobre sílica (eluente CH_2Cl_2 , MeOH amoniacal 80:20) permite isolar o produto 13 puro.

ANALISE $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$: 176,25

$[\alpha]_D^{20}$: + 130° (c: 1,13%, MeOH)

Espectro IV película: ν 3700 cm^{-1} (OH), 3360 cm^{-1} (NH)

EXEMPLO 17 Metil bis[(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido]-3,6 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosídeo - Composto 14 (IC 83-1374)

Obtém-se pelo processo habitual a partir do composto 13.

ANALISE $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_7$: 445,267 - Calculado % C: 35,1, H: 5,0, N: 18,9 - Encontrado % C: 35,3, H: 5,1, N: 19,2.

F: 102°C

$[\alpha]_D^{20}$: - 59,0° (c: 0,5%, CHCl_3) - $[\alpha]_{365}^{20}$: + 74,0° (c: 0,5%, CHCl_3)

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 1,84 (m CH_2 -2') 3,15 (s OCH_3) 3,17 a 3,77 (m CH_2 -6', H-3', H-4', H-5', 2 CH_2 -4) 4,06 (m 2 CH_2 -5) 4,66 (d H-1 J = 3Hz) 8,41 (t NH J = J' = 6Hz) 8,50 (d NH J = 9Hz).

Espectro de Massa: (M + 1) : 445 100 % Pic de base

447	Cl	35	449	Cl	37
	Cl	37		Cl	37

EXEMPLO 18 Metil O-acetil-3 O-benzilideno-4,6 desoxi-2 α -D-arabinohexopiranosídeo - Composto 15

A 10 g (0,037 moles) de metil O-benzilideno-4,6 desoxi-2 α -D-arabinohexopiranosídeo em solução em 50 ml de piridina anidra, adicionam-se 40 ml de anidrido acético redestilado. Decorridas 48 horas a 50°C, a mistura de reacção é arrefecida e depois despejada sobre gelo esmagado, extraída por 3 vezes 100 ml de diclorometano. A fase orgânica seca sobre sulfato de sódio dá, após evaporação, 11,5 g (99%) de um produto cristalizado que é purificado por meio de recristalização numa mistura hexano-acetona.

F: 125°-127°C.



$[\alpha]_D^{20}$: + 742 (c: 1%, clorofórmio)

Espectro IV Nujol: 1728, 1240 cm^{-1} (C = O ester).

EXEMPLO 19 Metil O-acetil-3 O-benzoil-4 bromo-6 didesoxi-
-2,6 α -D-arabinohexopiranosídeo - Composto 16

A 5,12 g (0,02 moles) do composto 15 em solução em 200 ml de tetracloreto de carbono, adicionam-se 7,13 g (0,04 moles) de carbonato de bário e 3,23 g (0,020 moles) de N-bromo-succinimida. A mistura de reacção é posta em refluxo durante 3 horas. Depois de arrefecimento e eliminação do insolúvel por filtração a fase orgânica é lavada por uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Depois de evaporação, obtêm-se 6,4 g (98%) de um produto oleoso monomancha em c.c.m.

$[\alpha]_D^{20}$: + 702 (c: 1,45%, CHCl_3)

Espectro IV: 1730 cm^{-1} , 1240 cm^{-1} (CO ester)
1600, 1585 cm^{-1} (aromáticos)

EXEMPLO 20 Metil O-acetil-3 azido-6 O-benzoil-4 didesoxi-2,6
 α -D-arabinohexopiranosídeo - Composto 17

A uma solução de 8 g (0,020 moles) do composto 16 em 50 ml de dimetilformamida anidra, adicionam-se 8 g (0,12 moles) de nitreto de sódio. A mistura de reacção é mantida à temperatura de 80°C durante 8 horas.

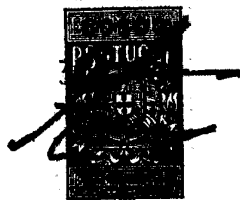
Depois de arrefecimento e diluição com água, a mistura de reacção é extraída com éter. A solução, lavada várias vezes com água, é seca sobre sulfato de sódio. Depois de evaporação em vácuo, o resíduo é purificado por cromatografia sobre sílica (eluente hexano-acetato de etilo, 3-1). Isola-se 6,5 g de produto puro (95%).

O produto é recristalizado em hexano.

ANALISE $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: 349,38
F: 68°C

$[\alpha]_D^{20}$: + 902 (c: 1%; CHCl_3)

IV: 2100 cm^{-1} (azido) 1725, 1280, 1050 cm^{-1} (ester)
1610, 1590 cm^{-1} (aromático)



EXEMPLO 21 Metil azido-6 didesoxi-2,6 α -D-arabinohexopiranosido - Composto 18

A uma solução de 4,96 g (0,014 moles) do composto 17 em 50 ml de metanol anidro, adiciona-se uma solução metanólica de metilato de sódio (20 ml).

Depois de 12 horas de agitação à temperatura ambiente, neutraliza-se o meio de reação por filtração sobre resina Amberlite IR 50 (forma H⁺). Depois de eliminação do solvente, o resíduo xaroposo obtido é cromatografado sobre coluna de sílica para eliminar o benzoato de metilo.

Obtém-se 2,76 g do composto 18 (96%).

ANALISE: C₇H₁₃N₃O₄: 203,2

$[\alpha]_D^{20}$: + 104° (c: 1%, clorofórmio).

Espectro IV: 3400 cm⁻¹ (OH) 2120 cm⁻¹ (azida).

EXEMPLO 22 Metil amino-6 desoxi-2 α -D-arabinohexopiranosido - Composto 19

Agita-se uma solução de 2,40 g (0,011 moles) do composto 18 em 25 ml de etanol anidro em atmosfera de hidrogênio em presença de paládio sobre carvão a 10% (500 mg) durante 12 horas. Depois de eliminação do catalisador, a evaporação do filtrado conduz a um produto oleoso 2 g (95%).

Transforma-se uma amostra em picrato.

ANALISE: C₁₃H₁₈N₄O₁₁: 406,35

F: 1560C (etanol)

$[\alpha]_D^{20}$: + 75° (c: 1,2%, clorofórmio)

EXEMPLO 23 Metil γ (cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido-3 didesoxi-2,6 α -D-arabinohexopiranosido - Composto 20 (IC83 . 1350)

Obtém-se pelo processo habitual a partir do composto 19.

ANALISE C₁₀H₁₈ClN₃O₆: 311,728 - Calculado %: C: 38,5, H: 5,6, N: 13,5 - Encontrado %: C: 38,5, H: 5,5, N: 13,4.

F: 1010C (dec)



$[\alpha]_D^{20} : + 26,2^{\circ}$ (c: 0,5%, CHCl_3)

$[\alpha]_{365}^{20} : + 51,0^{\circ}$ (c: 0,5%, CHCl_3)

Espectro RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,45 (t(d) $\text{H}-2'$ $_{ax}$ $J = J' = 12\text{Hz}$, $J'' = 4\text{Hz}$), 1,85 (d(d) $\text{H}-2'$ $_{eq}$ $J = 12\text{Hz}$ $J' = 4\text{Hz}$), 2,95 (t $\text{H}-4'$ $J = J' = 9\text{Hz}$), 3,10 (s- OCH_3), 3,30 (m $\text{H}-3'$), 3,51 (m $\text{H}-5$ + a CH_2-6'), 3,58 (t CH_2-4 $J = J' = 6\text{Hz}$), 3,75 (d CH_2-6' $J_{gem} = 12\text{Hz}$), 4,06 (m CH_2-5), 4,15 (d $\text{H}-1'$ $J = 3\text{Hz}$), 4,81 (OH), 5,10 (OH), 8,50 (t NH).

Espectro de Massa: ($M + 1$) = 312 Cl_{35} 314 Cl_{37}
(Perda de $\text{MeOH} -32$) 280.

EXEMPLO 24 Metil N-metoxicarbonil amino-3 tridesoxi-2,3,6
 α -D-arabinohexopiranosido - Composto 21

A 1,5 g (0,0093 moles) de metil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -D-arabinohexopiranosido em 200 ml de cloreto de metileno anidro, juntam-se a 0°C e mantendo em agitação, em 10 minutos, 6 ml de cloroformiato de metilo. A mistura de reacção é mantida durante 2 horas à temperatura ambiente, em seguida adicionam-se 100 ml de hidróxido de sódio 4 N. Depois de uma noite em agitação, a fase orgânica é separada por decantação, extrai-se a fase aquosa com 100 ml de cloreto de metileno. A fase orgânica, lavada com água destilada, é seca sobre sulfato de sódio.

Depois de evaporação em vácuo, recristaliza-se o resíduo obtido numa mistura metanol-cloreto de metileno, 1,7 g (80%).

ANALISE $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_5 : 219,24$

F: 180°C

$[\alpha]_D^{20} : + 157^{\circ}$ (c: 1%, CHCl_3).

EXEMPLO 25 Metil metilamino-3 tridesoxi-2,3,6
 α -D-arabinohexopiranosido - Composto 22

A 1 g de hidreto de lítio e alumínio em 100 ml de éter etílico anidro adicionam-se 1,7 g (0,0077 moles) do composto 21 em 50 ml de éter etílico anidro, gota a gota, de maneira a manter um refluxo fraco (30 minutos). Mantém-se o refluxo durante 6 horas. Depois de arrefecimento, o excesso de hidreto é decomposto por meio de adição muito lenta de 1 ml de água, em seguida 1 ml de hidróxido de sódio 3 N, seguidamente 3 ml de água.

"Nitrosouées"



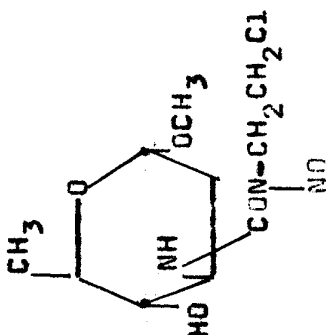
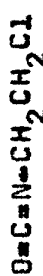
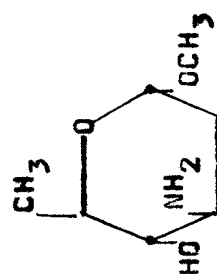
Elimina-se o precipitado por filtração. A fase orgânica seca sobre sulfato de sódio proporciona, depois de evaporação em vácuo e em seguida recristalização numa mistura acetona-hexano, 1,05 g de cristais (80%); F: 105°C.

$$[\alpha]_D^{20} : 89.2 \text{ (c: 1\%, CHCl}_3\text{)}$$

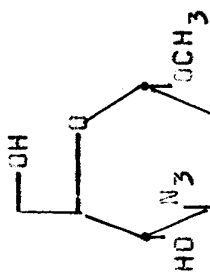
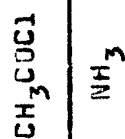
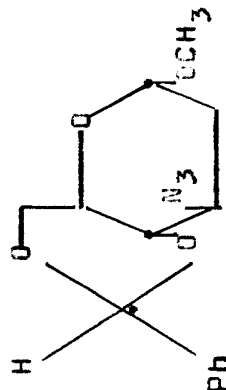
EXEMPLO 26 Metil $\left[\begin{array}{c} \text{(cloro-2 etil)-3 metil-1 nitroso-3} \\ \text{ureido} \end{array} \right] \text{-3 tridesoxi-2,3,6 } \alpha \text{-D-arabinohexopiranosido}$ - Composto 23
(IC 83.1375)

Prepara-se pelo processo habitual a partir do composto
22.

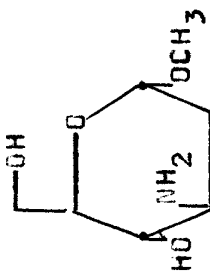
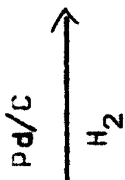
Os exemplos 5 a 25 acima são descritos pelos esquemas de reacção que se seguem:

Exemplos 2 a 6

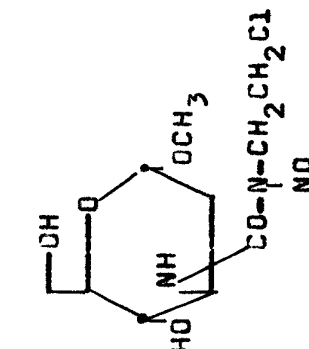
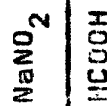
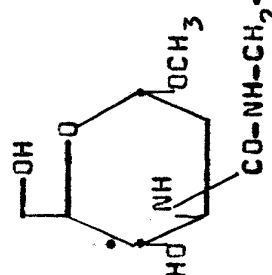
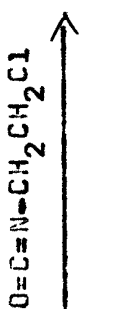
COMPOSTO 2

Exemplos 7 a 9

COMPOSTO 3

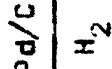
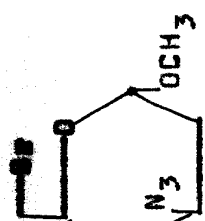
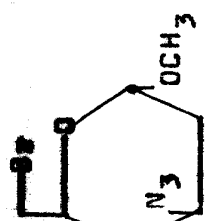
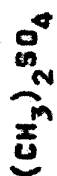
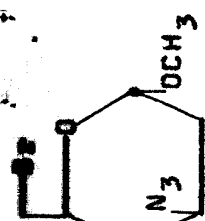


COMPOSTO 4

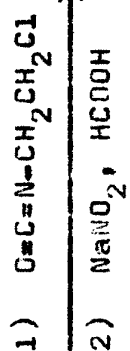
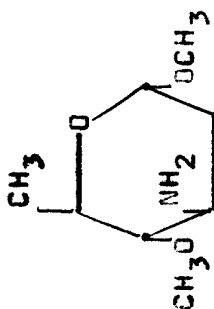


COMPOSTO 5

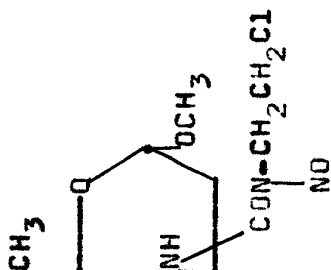
COMPOSTO 6



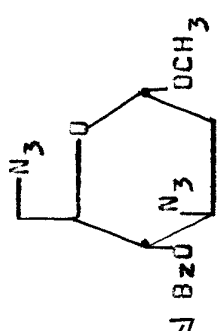
COMPOSTO 1



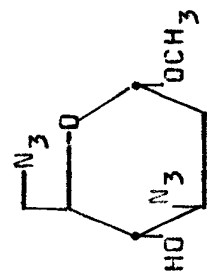
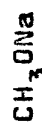
COMPOSTO 2



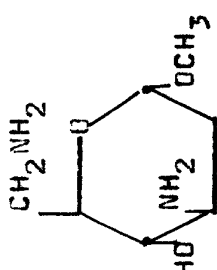
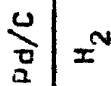
COMPOSTO 10



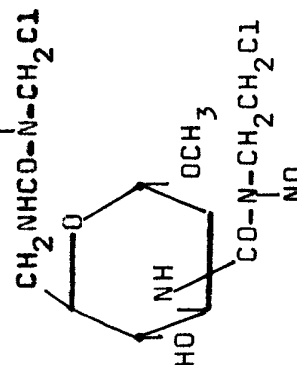
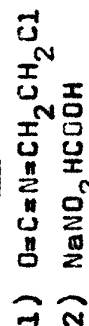
COMPOSTO 11



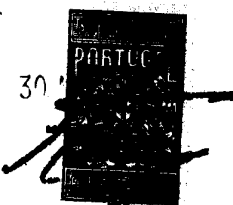
COMPOSTO 12



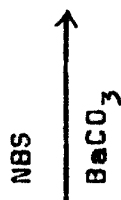
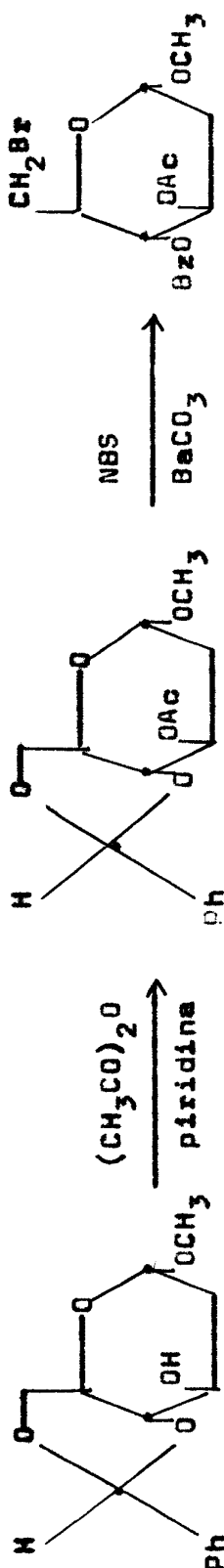
COMPOSTO 13



COMPOSTO 14

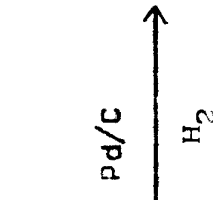
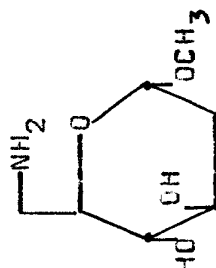


Exemple 18 a 22



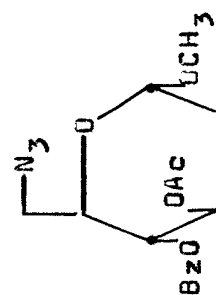
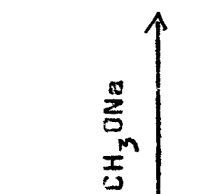
COMPOSTO 16

COMPOSTO 15

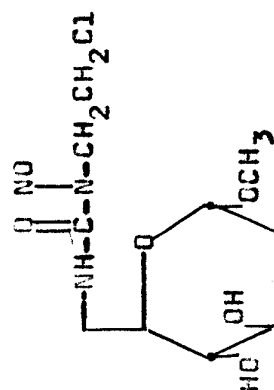


COMPOSTO 19

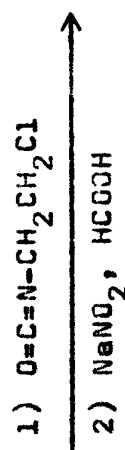
COMPOSTO 18

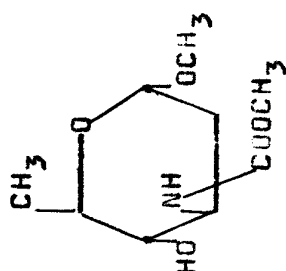
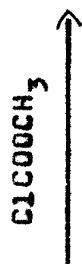
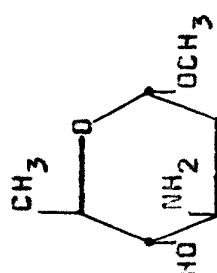
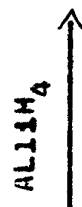
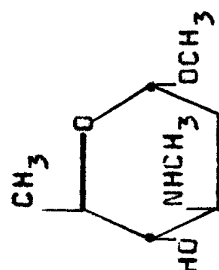
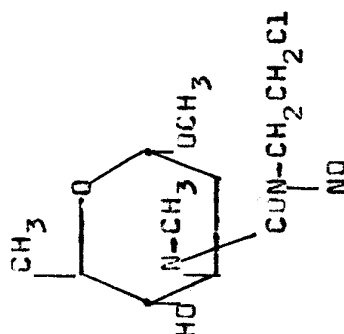
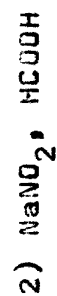


COMPOSTO 17



COMPOSTO 20



Exemples 24 a 26COMPOSTO 21COMPOSTO 22COMPOSTO 23



EXEMPLO 27 Metil $\left[\text{(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido} \right] \text{-3}$
tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosido

- Composto 26

IC 84 1530

Faz-se primeiro a preparação, conforme indicado adiante, do metil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosido (L-Acosamina).

A 1,92 g (0,012 moles) de metil didesoxi-2,6 α -L-eritrohexopiranosido ulose-3 em 25 ml de etanol aquoso a 50%, adicionam-se 3,1 g (0,04 moles) de acetato de sódio anidro e 2,1 g (0,024 moles) de cloridrato de O-metil hidroxilamina. Leva-se a mistura de reacção a refluxo durante 3 horas, em seguida evapora-se o etanol. Depois de extracção com diclorometano e secagem sobre sulfato de sódio, obtém-se um óleo claro (2 g) cuja estrutura é confirmada por RMN e corresponde ao O-metilo-xina do composto 3.

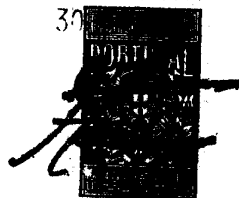
Este óleo é solubilizado em 20 ml de tetraidrofurano anidro e juntam-se à solução, em atmosfera de azoto e à temperatura de 0°C, 30 mili equivalentes de diborano. Leva-se a mistura de reacção a refluxo durante 2 horas e em seguida arrefece-se até 0°C. Adicionam-se cuidadosamente 5 ml de água e em seguida 5 ml de hidróxido de potássio a 20%. O meio de reacção, levado a refluxo durante 3 horas e em seguida arrefecido, é extraído com acetato de etilo. A fase orgânica, depois de evaporação, proporciona um residuo que, purificado, dá cristais de L-Acosamina.

F: 1302-1332

$\left[\alpha \right]_D^{20}$: - 140° (c: 0,6%, MeOH)

Procede-se em seguida, conforme indicado adiante, à preparação do metil $\left[\text{(cloro-2 etil)-3 ureido} \right] \text{-3}$ tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosido (composto 25).

A uma solução de 0,48 g ($3 \cdot 10^{-3}$ moles) de metil amino-3 tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosido em 8 ml de dimetil formamida redestilada, juntam-se 0,3 ml ($4 \cdot 10^{-3}$ moles) de isocianato de cloro-2 etilo. Depois de 2 horas de agitação, a mis



tura de reacção é evaporada até secagem em vácuo. Os cristais são enxaguados e em seguida lavados com éter: 781 mg (98%).

F: 128°

Espectro RMN: Solvente DMSO D_6 : 1,14 (d, CH_3-6' , $J=6$ Hz); 1,46 (T(d), $H-2'_{ox}$, $J=J'=12$ Hz, $J''=4$ Hz); 1,90 (dd, $H-2'_{eq}$, $J=12$ Hz, $J'=4$ Hz); 2,78 (T, $H-4'$, $J=J'=9$ Hz); 3,19 (s, OCH_3); 3,28 (m, CH_2-4); 3,42 (m, $H-5'$); 3,53 (m, CH_2-5); 3,61 (m, $H-3'$); 4,58 (d, $H-1'$, $J=3$ Hz); 5,99 (d, NH, $J=8$ Hz); 6,14 (t, NH, $J=J'=6$ Hz).

O produto final desejado (composto 26), isto é, metil α -(cloro-2 etil)-3 nitroso-3 ureido-3 tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosídeo é obtido a partir do produto precedentemente sintetizado, como segue:

Dissolvem-se 0,66 g ($2,5 \cdot 10^{-3}$ moles) de metil α -(cloro-2 etil)-3 ureido-3 tridesoxi-2,3,6 α -L-arabinohexopiranosídeo em 5 ml de ácido fórmico. A solução mantida à temperatura de 0°C, adicionam-se em porções pequenas e com agitação 1,4 g (0,02 moles) de nitrito de sódio. Decorridos 30 minutos, juntam-se 5 ml de água e mantêm-se em seguida a agitação durante 1 hora. A mistura de reacção é despejada sobre 100 ml de acetato de etilo e em seguida seca sobre sulfato de sódio e evaporada até secagem em vácuo. Depois de purificação sobre coluna suporte de sílica, eluente CH_2Cl_2 : 98, MeOH : 2, obtêm-se cristais incolores, 210 mg (30%).

F: 100°

ANÁLISE $C_{10}H_{18}ClN_3O_5$: 295,71.

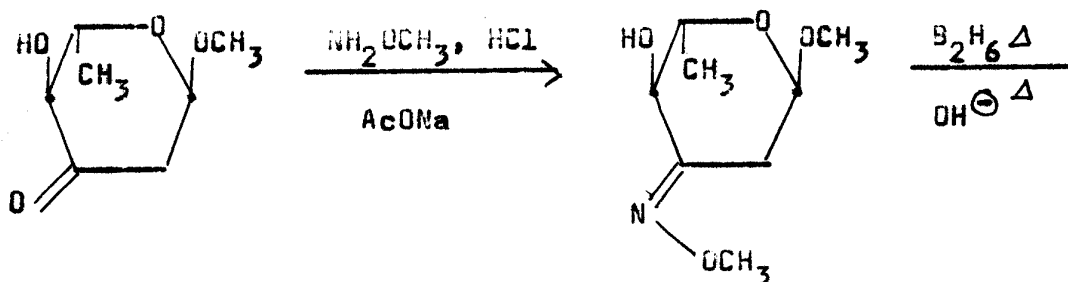
Calculado %: C: 40,6; H: 6,1; N: 14,2.

Encontrado %: C: 40,9; H: 6,1; N: 13,90.

Espectro RMN (DMSO, D_6): 1,15 (d, CH_3-6' $J=6$ Hz); 1,78 a 1,94 (m, CH_2-2'); 3,04 (t, $H-4'$, $J=9$ Hz); 3,25 (s, OCH_3); 3,51 (m, $H-5'$); 3,60 (T, CH_2-4 , $J=J'=6$ Hz); 4,10 (m, CH_2-5 , $H-3'$); 4,65 (d, $H-1'$, $J=3$ Hz); 8,48 (d, NH, $J=9$ Hz).

O esquema de reacção que se segue resume as fases que acabam de ser descritas:

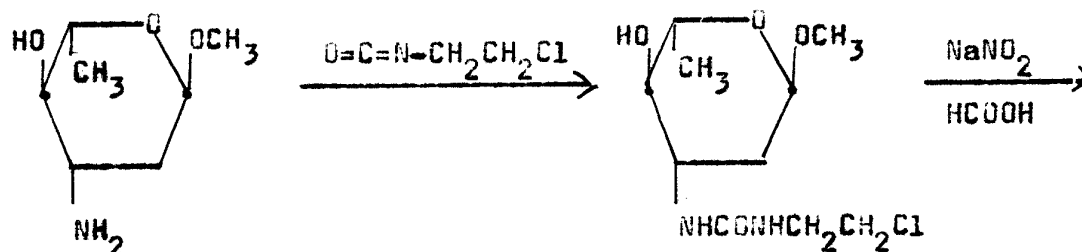
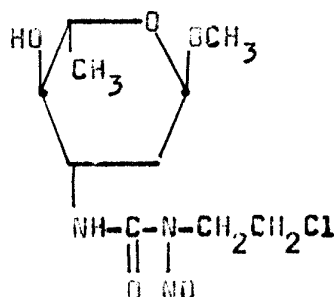
-67-



metil dideoxi-2,6

 α -L-eritrohexopiranosido

ulose-3

Composto 24Composto 25Composto 26Estudo farmacológico

Com o objectivo de experimentar a actividade anti-humoral dos compostos descritos acima, utilizou-se em primeiro lugar a leucemia murina L1210. Entre as leucemias murinas, a leucemia L1210 é resistente e selectiva. Uma substância com grande acti-
vidade sobre a leucemia L1210 tem um potencial de actividade em
clínica humana (J.M. Venditti, Relevance of transplantable ani-
mal tumor systems to the selection of new agents for clinical
trial in Pharmacological Basis of Cancer Chemotherapy, Universi-
dade do Texas, ed. Williams e Wilkins Co., publ. 1975, Baltimo-
re USA, p. 245-270).



Por outro lado, o tumor experimental que é a leucemia L1210 do ratinho é de facto utilizada correntemente para a avaliação de todos os compostos antitumorais presentemente aplicados em terapêutica humana, conforme é descrito, por exemplo, por C.C. Zubrod, em Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 69 1972, p. 1042-1047. O sistema tumoral assim constituído experimentalmente permite uma avaliação quantitativa muito rigorosa da actividade do composto experimentado, e, por conseguinte também, uma comparação objectiva entre as actividades respectivas de diferentes compostos, por exemplo de acordo com os processos descritos por R.E. Skipper, F.M. Schabel, Jr. e W.S. Wilcox em Cancer Chemother., Rep. 35, 1964, p. 1-111 e 45, 1965, p. 5-28.

Isto foi confirmado pelos resultados dos estudos recentes de Staquet et al., Cancer Treatment Reports, vol. 67, nº. 9, Setembro 83.

Na prática, os efeitos biológicos dos novos derivados de nitrosoureias de acordo com a presente invenção foram avaliados como segue:

METODO

A experiência utilizada é a de W.J. DURKIN et al., Cancer Research 1979, 39, 402-407 modificado.

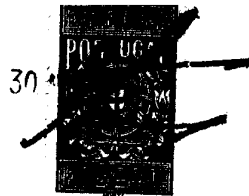
Todas as nitrosoureias são dissolvidas em etanol a 70% à razão de 10 mg/ml.

A experiência efectua-se em duas fases.

1 - Determinação do índice citotóxico 20%

100 μ l de uma suspensão de células L 1210 (10^6 células por ml) em meio de cultura R P M I 1640 adicionado de 10% de soro de vitelo fetal e de 40 μ g/ml de gentamicina, que contém diversas doses dos produtos a experimentar (0 a 100 μ g/ml) são postos em incubação durante 24 horas à temperatura de 37°C. No fim deste tempo, determina-se a viabilidade celular pela experiência de exclusão do azul de tripano.

Índice citotóxico: $100 \left[1 - \frac{\% \text{ células vivas tratadas}}{\% \text{ células vivas testemunhas}} \right]$



A quantidade de etanol é a mesma nas culturas que contêm os produtos a experimentar e nas culturas testemunhas (esta quantidade não tem nenhum efeito nem sobre o crescimento nem sobre a viabilidade celular).

Determina-se para cada produto a dose que dá um índice citotóxico de 20%.

2 - Determinação da actividade potencial "in vivo"

Células L 1210, em condições análogas ao protocolo precedente, são postas em contacto durante 1 hora com uma dose dos diferentes produtos experimentados correspondente a um valor do índice citotóxico igual a 20%. No fim deste tempo, as células são colocadas num meio de cultura que não contém nitrosoureias e postas em incubação a 37°C. No fim de 48 horas, determina-se o índice citotóxico.

W.J. DURKIN et al. mostraram que, nestas condições, se o índice citotóxico for igual ou superior a 40%, o produto considerado será activo "in vivo" no ratinho.

RESULTADOS

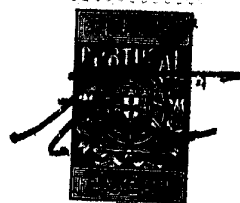
Os resultados estão reunidos no Quadro I que se segue:

QUADRO I

PRODUTO EXPERIMENTADO	EXPERIENCIA Nº. 1 DOSE CORRESPONDENTE A UM INDICE CITOTOXICO 20% $\mu\text{g/ml}$	EXPERIENCIA Nº 2 INDICE CITOTOXICO	ACÇÃO POTENCIAL "IN VIVO"	ACTIVIDADE "IN VIVO"
COMP. 2 IC 1183	50	77	+	+
COMP. 6 IC 1184	20 a 25	N.D.		N.D.
COMP. 10 IC 1373	80	68	+	N.D.
COMP. 14 IC 1374	50	71	+	N.D.
COMP. 20 IC 1350	N.S.	N.S.	-	
COMP. 23 IC 1375	60	69	+	N.D.

N.D. = não determinado

N.S. = não significativo



3 - Determinação da actividade efectiva "in vivo" no ratinho

A experimentação relatada a seguir utilizou o composto 2 preparado de acordo com o exemplo 6 acima (Ref. IC 81 1183).

3.1. Protocolo

- Os ratinhos (fêmeas, peso médio 20 g) utilizados são F₁/DBA₂/C₅₇/B1 (Centro de selecção e criação dos animais dos Laboratórios do CNIC, Orléans, La Source).
- Os ratinhos distribuídos por sorteio nas gaiolas foram inoculados no dia "0" com 10⁵ células de leucemia L 1210.
- Os animais foram tratados com o composto IC 81 1183 por via intraperitoneal nos dias 1, 5 e 9.
- As suspensões foram preparadas imediatamente antes da injeção: produto 2 + azeite esterilizado e neutralizado.
- A mortalidade dos animais foi notada com regularidade, o aumento relativo da sobrevivência ($T/C \times 100$) foi calculado a partir da sobrevivência média dos animais tratados (T) e a dos animais de controlo (C).
- As doses utilizadas são em mg/kg de ratinho: 1,25, 2,5, 5, 10, 20, 40, 50, 60, 80.

3.2. Resultados

- 1,25 mg $\rightarrow$ T/C = 118
- 2,50 mg $\rightarrow$ T/C = 158
- 5 mg $\rightarrow$ T/C = 170
- 10 mg $\rightarrow$ T/C = 220
- 20 mg $\rightarrow$ T/C = ∞
- 40 mg $\rightarrow$ T/C = ∞
- 50 mg $\rightarrow$ T/C = 100
- ≥ 60 mg $\rightarrow$ Toxicidade

3.3. Observações

- a) T/C = ∞ : para definição: mais de 50% dos animais tratados são curados definitivamente; ora na experimen



tação realizada, todos os animais com as doses de 20 e 40 mg/kg são curados definitivamente.

b) Esta curva de eficácia é tão boa como a obtida com o RFCNU e o RPCNU descritos por IMBACH et al. (Loc. citado) e é muito claramente superior às obtidas por CCNU e Me CCNU descritos por MATHE e KENIS (Loc. Citado).

c) Observa-se uma queda brusca do T/C depois de 40 mg/kg. Este fenómeno é observado também com as nitrosoureas utilizadas como produtos de comparação: o aumento rápido da toxicidade anula a eficácia do produto.

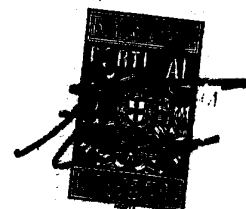
3.4. O valor de T/C $\leq 125\%$ foi estudado a fim de determinar a dose mínima activa que se situa entre 1,25 mg/kg de peso corporal e 2,5 mg/kg; de facto, em 1,25 mg/kg está-se abaixo do limiar significativo de 125% de sobrevivência, o que não sucede com a dose de 2,5 mg/kg.

4. Determinação da actividade "in vivo" dos compostos de acordo com a invenção sobre os três tumores respectivos leucemia L 1210 ICR, tumor de Lewis e melanoma B16.

Os compostos experimentados são os compostos dos exemplos referenciados por IC 1183, IC 1184, IC 1350, IC 1373 e IC 1374.

4.1. Leucemia L 1210

- Utilizaram-se ratinhos fêmeas DBA₂, com a idade de cerca de 8 semanas e o peso de aproximadamente 20 g, provenientes do centro IFF-CREDO (Les Uncins, 69210 Arbresles).
- No dia "0", cada ratinha recebe por via intraperitoneal uma inoculação de 1×10^5 células tumorais num volume de 0,2 ml.
- Depois do enxerto tumoral, as ratinhas são distribuídas ao acaso em 21 gaiolas de 5 animais, por sua vez distribuídas, seguidamente, por sorteio, em 6 séries experimentais. No interior destas 6 séries experimentais, consti



-73-

tuí-se uma série testemunha de controlo de 6 gaiolas e 5 séries experimentais de 3 gaiolas cada uma, e cujas ratinhas são destinadas a ser tratadas pelos compostos de acordo com a presente invenção.

4.2. Melanoma B16

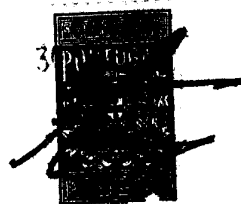
- Utilizam-se ratinhos fêmeas C57 B 1/6, com a idade de cerca de 8 semanas e o peso de aproximadamente 20 g, provenientes do centro IFFA-CREDO.
- No dia "0", cada ratinha recebe por via intraperitoneal uma inoculação de 2×10^6 células tumorais num volume de 0,5 ml.
- Depois do enxerto tumoral, faz-se uma distribuição ao acaso conforme indicado acima, para obter uma série testemunha de controlo de 6 gaiolas e 5 séries experimentais, de 3 gaiolas cada uma, e cujas ratinhas são destinadas a ser tratadas pelos compostos de acordo com a presente invenção.

4.3. Tumor de Lewis

- Opera-se nas condições que acabam de ser descritas precedentemente em relação ao melanoma B16, injectando as células tumorais, à razão de 2×10^6 por ratinha, num volume de 0,2 ml.

4.4. Protocolo e tratamento

- O protocolo é igual para os três tumores e os cinco compostos da invenção a experimentar.
- No que se refere às séries experimentais a tratar, cada ratinha recebe, nos dias 1, 5 e 9, por via intraperitoneal, uma dose de 20 mg/kg de composto a experimentar, num volume de 0,2 ml de azeite neutralizado e esterilizado.
- Quanto às séries testemunhas, cada ratinha recebe, por via intraperitoneal, 0,2 ml de azeite neutralizado e esterilizado.



4.5. Resultados

. Séries controles (testemunhas)

A sobrevivência média das ratinhas testemunhas é expressa em dias $\pm$ 2 desvios padrão da média ($\pm$ 26 m):

- L 1210: $8,9 \pm 0,26$
- Tumor 3LL de Lewis: $12,87 \pm 0,79$
- Melanoma B16: $14,52 \pm 0,80$.

. Séries tratadas (cf. Quadro II adiante)

- Os resultados são expressos pelo aumento relativo da sobrevivência ($T/C \times 100$) calculada a partir da sobrevivência média dos animais tratados (T) e a dos animais de controle (C)
- As ratinhas sobreviventes mais de 60 dias são consideradas curadas.
- Os números entre parêntesis indicam a percentagem de ratinhas curadas.
- O símbolo @ significa que 50% pelo menos das ratinhas estão curadas.
- Quando a percentagem de ratinhas curadas é inferior a 50%, as ratinhas curadas são consideradas mortas a 60 dias para o cálculo do $T/C \times 100$ (neste caso o $T/C \times 100$, portanto, é mais ou menos subavaliado).
- Entre as ratinhas que viveram pelo menos 60 dias, e, portanto, consideradas curadas, algumas foram sacrificadas no 60º dia. Não se observou anomalia durante os exames macroscópicos dos órgãos retirados.
- As outras ratinhas foram conservadas e ainda viviam no 200º dia; não manifestam nenhuma perturbação aparente no seu comportamento.
- Os animais mortos durante a experimentação foram autopsiados e não houve morte por toxicidade.

QUADRO II

Composto exp ^e rimentado Tumor	I.C. 1183	I.C. 1184	I.C. 1350	I.C. 1373	I.C. 1374
Leucemia 1210	 (100)	556 (47)	362 (20)	 (100)	 (67)
Tumor 3LL DE LEWIS	 (75)	 (90)	325 (40)	316 (30)	 (75)
MELANOMA B 16	234 (5)	235 (15)	225 (5)	165 (0)	246 (10)





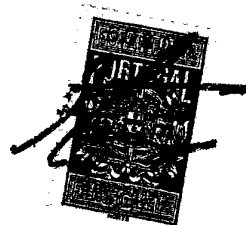
-76-

5. Determinação da actividade "in vivo"
dos compostos de acordo com a presente invenção
sobre os tumores L 1210 USA e L 1210 IGR.

- . O tumor L 1210 USA é mais resistente que o tumor L 1210 IGR.
 - . Os compostos experimentados são os compostos IC 1183, IC 1184, IC 1350, IC 1373 e IC 1374.
 - . A experimentação é igual à descrita no parágrafo 4 precedente, mas utilizaram-se doses menores.
 - . Inocularam-se nas ratinhas 10^5 células tumorais de L 1210 USA por via intraperitoneal num volume de 0,2 ml.
 - . Nos dias 1, 5 e 9, os compostos de acordo com a presente invenção a experimentar foram injectados por via intraperitoneal, numa dose menor que a utilizada na experimentação descrita em 4, isto é, à razão de 5 mg/kg.
 - . Efectuou-se o mesmo protocolo com o tumor L 1210 IGR, inoculando 10^5 células tumorais de L 1210 IGR por via intraperitoneal num volume de 0,2 ml, e seguidamente, nos dias 1, 5 e 9, injectaram-se por via intraperitoneal 5 mg/kg de cada um dos compostos a experimentar.
- Os resultados encontram-se nos quadros III e IV adiante.

QUADRO IIITumor L 1210 USA

	Testemunhas	IC 1350	IC 1373	IC 1374	IC 1183	IC 1184
Sobrevivência média $\pm 2 \sigma_m$	$8,6 \pm 0,22$	$10,5 \pm 0,74$	$10,6 \pm 0,44$	$12,9 \pm 0,55$	$13,5 \pm 0,91$	$18 \pm 1,19$
Variação (S_m^2)	0,013	0,139	0,049	0,077	0,205	0,355
$T/C \times 100$		126	123	150	157	209
Sobrevivência média - na	9,7	10,25	10,6	13,1	14,0	17,8
$T/C \times 100$		118	122	151	161	205



QUADRO IVTUMOR L 1210 IGR

	Testemunhas	I.C. 1350	I.C. 1373	I.C. 1374	I.C. 1183	I.C. 1184
Sobrevivência <u>média</u> $\pm 2 \sigma_m$	$9,05 \pm 0,18$	$14,3 \pm 1,23$	$12,9 \pm 0,55$	$17,1 \pm 2,10$	$18,7 \pm 1,30$	
Variação (S_m^2)	0,008	0,379	0,077	1,10	0,423	
$T/C \times 100$		158	142	189	207	370
Sobrevivência <u>mediana</u>	9,05	14,25	13,1	16,75	19	24
$T/C \times 100$		157	145	185	210	265





6. Estudo da toxicidade dos compostos de acordo com a invenção.

- Fizaram-se exames histológicos nos órgãos de ratinhas DBA₂ inoculadas pelo tumor L 1210 IGR e tratadas durante 60 dias com os produtos IC 1183, IC 1350, IC 1373 e IC 1374, assim como em órgãos de ratinhas DBA₂ testemunhas, isto é, inoculadas pelo tumor L 1210 IGR.
- Os órgãos submetidos a estes exames histológicos são o fígado, os rins, o baço, as glândulas supra-renais e os pulmões.
- Os exames mostraram que os animais testemunhas inoculados pela L 1210 IGR não apresentam, no plano histológico, nenhuma modificação ao nível dos rins, baço, glândulas supra-renais e pulmões. Em contrapartida, observa-se uma desorganização celular dos hepatócitos.
- A estrutura hepática de ratinhas inoculadas pela L 1210 IGR, em seguida tratadas com os produtos de acordo com a presente invenção, não manifesta perturbação tão grande como a observada com as ratinhas testemunhas inoculadas com a L 1210 IGR, e a hipertrofia nuclear hepática não parece, portanto, estar ligada com a toxicidade própria dos produtos de acordo com a presente invenção.

Procedeu-se a um estudo hematológico nalguns dos animais tratados com os produtos de acordo com a presente invenção. Trata-se, em particular, das ratinhas DBA₂ inoculadas pela leucemia L 1210 e das ratinhas C57/Bl6 que receberam o tumor de Lewis.

O estudo incluiu, a partir de uma amostra de sangue tomada por punção cardíaca, colhida sobre heparina, uma numeração globular (vermelhos e brancos, hematócrito, numeração das plaquetas, numeração das plaquetas, fórmula sanguínea). A partir de exposição de medula, de origem femoral e da impressão de baço, fez-se também um estudo sucinto destes centros hematopoiéticos.

Procedeu-se também a um estudo histológico no fígado,



-22-

baço, rins, supra-renais, pulmões, retirados no momento do sacrifício.

No conjunto, não se observou perturbação importante nem na numeração globular nem na fórmula sanguínea. Não existe aplasia medular e as medulas observadas são ricas em células de todas as espécies. Os baços mostram-se aproximadamente normais.

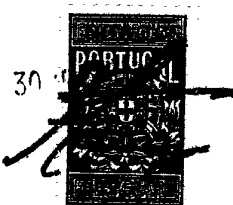
7. Conclusão geral

- A experimentação animal efectuada com o produto de acordo com a presente invenção dá resultados interessantes quando o modelo escolhido é o melanoma B16, e resultados excelentes quando os modelos escolhidos são o tumor 3LL de Lewis, o tumor L 1210 IGR e o tumor L 1210 USA, mais resistentes que L 1210 IGR.

Os compostos de acordo com a presente invenção, portanto, são particularmente apropriados para o tratamento de diversos cancros humanos, em particular os que são sensíveis à quimioterapia. Os compostos de acordo com a presente invenção são particularmente apropriados para o tratamento de diversas formas de cancro que satisfazem esta condição e que estão identificadas nas publicações já mencionadas. Os compostos de acordo com a presente invenção são também apropriados para o tratamento dos tumores cerebrais primitivos e secundários, dos tumores bronco-pulmonares, dos tumores da esfera ORL, dos tumores digestivos (gástrico, pancreático, cólico e rectal), dos tumores do seio, dos tumores genitais na mulher, dos tumores ósseos (osteosarcomas, reticulo-sarcomas), dos melanomas, dos hemato-sarcomas (linfomas hodgkinianos e não hodgkinianos), dos mielomas múltiplos.

A presente invenção diz também respeito às composições farmacêuticas que compreendem os novos compostos mencionados acima em associação com um excipiente farmacêutico apropriado para o modo de administração escolhido.

A presente invenção refere-se em particular a soluções esterilizadas ou esterilizáveis, injectáveis ou próprias para serem utilizadas para a preparação, em particular extemporânea,



de soluções injectáveis próprias para serem administradas por injeções ou perfusões intravenosas. Diz respeito, em particular, a soluções hidroalcoólicas fisiologicamente aceitáveis.

Os produtos de acordo com a presente invenção, podem ser apresentados, por exemplo, na forma de pó liofilizado, o qual, para ser administrado, é preparado extemporaneamente, por solubilização por meio de solvente alcoólico esterilizado. A solução assim obtida é seguidamente diluída com água esterilizada apirogênea, e em seguida, antes de ser administrada por perfusão intravenosa, a solução é novamente rediluída em soro salgado isotónico a 9‰ ou glucosado isotónico a 5%.

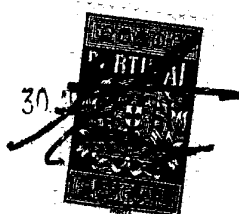
As doses administradas ~~diariamente~~ diariamente devem ser suficientes para que se possa manifestar uma acção, pelo menos numa proporção relativamente importante de pacientes atacados por uma ou outra das diversas formas de cancro que podem ou poderão ser tratadas por quimioterapia, sem com isso exceder, no entanto, as doses em que os compostos se tornem excessivamente tóxicos.

Mais particularmente, as doses a administrar são determinadas segundo os modelos classicamente utilizados neste domínio e que são descritos, por exemplo, nos dois artigos seguintes:

- Cancer Research, 37, 1934-1937, Junho 1977, PS SCHEIN.
- Cancer Chemotherapy Reports, vol. 50, Nº. 4, Maio 1966, E.J. FREIREICH.

O modelo para determinar as doses apropriadas para um composto dado, consiste em determinar a dose que é tolerada pelo animal e que corresponde a cerca de 1/10 da dose letal (DL10) expressa em mg/m^2 de superfície corporal. As doses que podem ser utilizadas no homem são desde 1/3 a 1/10 da dose DL10 mencionada acima (Cf. Cancer Research, 37, 1935, coluna 1, Junho 1977).

Como exemplo, as doses diárias administradas por via geral, em particular por perfusão, e expressas em mg/kg , poderão variar desde cerca de 1 até cerca de 50 mg/kg , por exemplo aproximadamente 3 mg/kg .



A presente invenção abrange também as outras formas de administração, em particular por via oral (composições sólidas ou líquidas) ou por via rectal (composições glicerinadas apropriadas para esta última via).

Estes intervalos de doses têm apenas, como é evidente, valor indicativo.

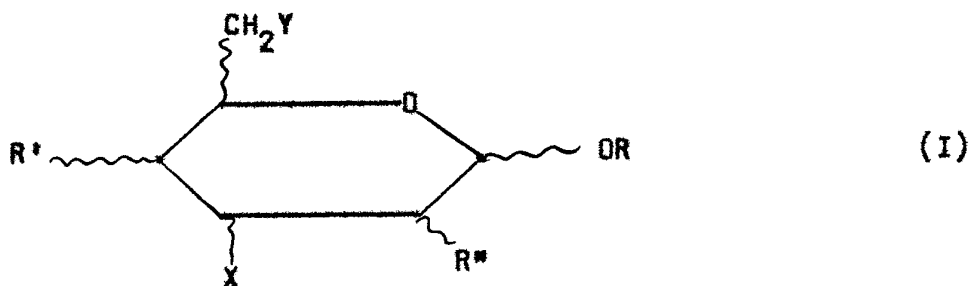
Entende-se naturalmente que neste tipo de terapia, as doses administradas devem ser determinadas em cada caso pelo médico, tendo em conta o estado do doente e a sua reactividade pessoal relativamente aos medicamentos.

Um exemplo de preparação farmacêutica dos produtos de acordo com a presente invenção compreende 100 mg de um dos produtos da presente invenção, pelo menos, apresentado na forma de pó liofilizado esterilizado, associado com uma ampôla de solvente fisiologicamente aceitável, designadamente álcool, por exemplo etanol, à razão de 5 ml por ampôla.

Devido à sua actividade particularmente importante, os compostos de acordo com a presente invenção também são úteis como produtos de referência em estudos farmacológicos, designadamente para fins de comparação de propriedades antitumorais de produtos estudados em comparação com um produto de referência.

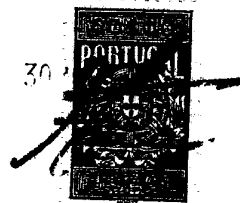
REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de derivados de nitrosoureias, com a fórmula I seguinte:



na qual:

- R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo



aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído designadamente por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono

- X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR_1R_2
- Y representa um átomo de hidrogénio

um grupo hidroxí ou um grupo $\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$

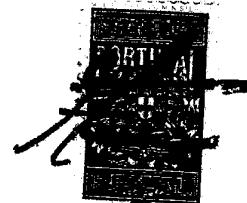
em que R_1 e/ou R'_1 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} - \text{N} - \text{CH}_2\text{Hal}$ cada um, sendo Hal um halogéneo, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2 representam cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoxí com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono, com a reserva de que pelo menos

X representa $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ com R_1 a representar $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$ ou

Y representa $\begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$ com R'_1 a representar $\begin{matrix} \text{C} \\ \parallel \\ \text{O} \end{matrix} - \text{N} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$

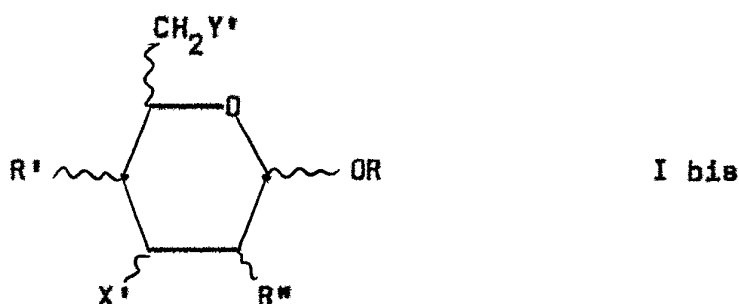
- quer R' representa hidrogénio e R'' representa de preferência OH, podendo OH ser substituído por OM, em que M representa um grupo alcoxí que compreende 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos



de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou representa um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogéneo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- quer R'' representa hidrogénio e R' representa preferivelmente OH, podendo OH ser substituído por OM, em que M representa um grupo alcoilo que compreende 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos alcoilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou representa um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogéneo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

caracterizado pelo facto de consistir em fazer reagir numa primeira fase um grupo osido de fórmula I bis seguinte:



na qual:

- R , R' e R'' têm os significados indicados acima,
- X' representa um grupo hidroxí, ou $-\text{NHR}'_2$,
- Y' representa um átomo de hidrogénio, um grupo hidroxí, $-\text{NHR}'_2$



- R_2 e R'_2 , iguais ou diferentes, representam um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono, cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxí com 1 a 4 átomos de carbono,

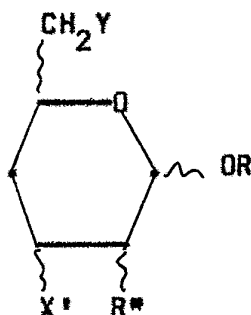
e na qual pelo menos um dos grupos X' ou Y' representa $-NHR_2$ ou NHR'_2

com um isocianato de halogéneo-2-etilo para transformar o grupo NHR_2 ou NHR'_2 do composto de fórmula I bis respectivamente em $NR_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} NHCH_2CH_2Hal$ ou $NR'_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} NHCH_2CH_2Hal$,

sendo Hal um átomo de halogéneo, designadamente cloro, e, numa segunda fase, em submeter o composto obtido na fase precedente a uma nitroação, por meio de um nitrito de um metal alcalino, preferivelmente nitrito de sódio, para transformar os grupos $NR_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} NHCH_2CH_2Hal$ ou $NR'_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} NHCH_2CH_2Hal$ respectivamente em

$NR_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - \overset{\overset{O}{\parallel}}{N} - CH_2CH_2Hal$ ou $NR'_2 \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - \overset{\overset{O}{\parallel}}{N} - CH_2CH_2Hal$.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de derivados de nitrosoureas de fórmula II seguinte:



(II)

na qual

- R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído em particular por um ou mais, de-



signadamente até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR_1R_2

- Y representa um átomo de hidrogénio

um grupo hidroxí ou um grupo $\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$

em que R_1 e/ou R'_1 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$, cada um, sendo Hal um

halogéneo, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2

representam cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

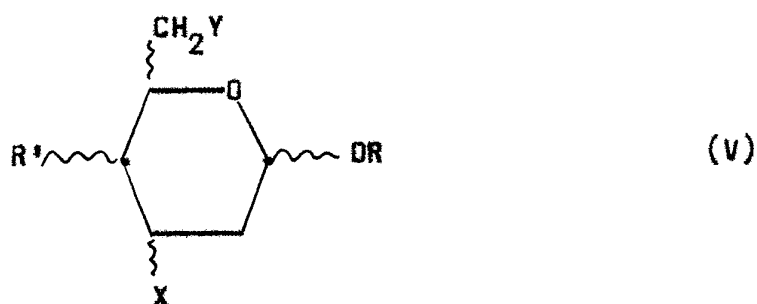
com a reserva de que pelo menos X represente $\begin{matrix} \text{N} \\ \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ com R_1 a
representar $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$ ou Y represente $\begin{matrix} \text{N} \\ \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$ com R'_1 a
representar $\begin{matrix} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{matrix}$

R^* representa preferivelmente OH, mas pode ser substituído por OM, com M a representar um grupo alcoilo que compreende 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, sendo os grupos arilo e aralcoilo eventualmente substituídos por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou



grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, ou representa um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, preferivelmente 2 ou 3, um grupo aroilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, não substituído ou substituído por um ou mais, em particular até 3 grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 , halogéneo, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de derivados de nitrosourças com a fórmula III seguinte:



na qual

- R representa um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 30, preferivelmente 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, eventualmente substituído designadamente por um ou mais, em particular até 3 átomos de halogéneo, grupos NO_2 , NH_2 , CF_3 ou grupos alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono,

- X representa um grupo hidroxí ou um grupo NR_1R_2

- Y representa um átomo de hidrogénio

um grupo hidroxí ou um grupo $\text{N} \begin{matrix} \text{R}'_1 \\ \text{R}'_2 \end{matrix}$

em que R_1 e/ou R'_1 representam um átomo de hidrogénio ou um grupo $\text{-C(=O)-N(CH}_2\text{CH}_2\text{Hal)-}$ cada um, sendo Hal um ha-

logeno, preferivelmente Cl,

e R_2 e/ou R'_2 representam cada um deles um átomo de hidrogénio, um grupo alcoilo com 1 a 6 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12, preferivelmente 7 a 9 átomos de carbono, um grupo cicloalcoilo com 3 a 6 átomos de carbono, um grupo

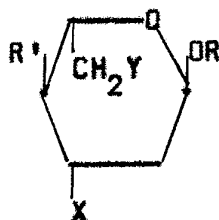
a representar $\begin{array}{c} \text{---C---N---CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$

(VI)

5 - Processo de acordo com a reivindicação 3, para a pre



paração de compostos com a fórmula VII seguinte:



(VII)

na qual R, R', X e Y têm os significados indicados na reivindicação 3.

6 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos com as fórmulas I, II, V, VI ou VII, nas quais

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representam um grupo OM, sendo M um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo arilo com 4 a 10 átomos de carbono;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar $\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$ sendo Hal um halogéneo, preferivelmente Cl.

$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ NO

- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil.

7 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos I, II, V, VI ou VII nos quais

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, halogéneo, aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

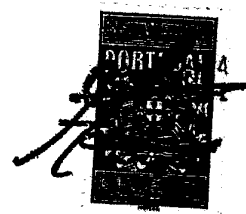
- R' ou R'' representa um grupo OM, sendo M um grupo acilo com 2 a 8 átomos de carbono, um grupo aroilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- X representa um grupo $-\text{NR}_1\text{R}_2$, com R_1 a representar $-\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal}$ sendo Hal um halogéneo, designadamente Cl,

$\begin{array}{c} \parallel \\ \text{O} \end{array}$ NO

- Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo hidroxil.

8 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, para



-90-

a preparação de compostos de fórmulas I, II, V, VI ou VII, nos quais

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representam OH;

- X representa um grupo NR_1R_2 , com R_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 sendo Hal um halogéneo, em particular Cl

- Y representa um átomo de hidrogénio.

9 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos com as fórmulas I, II, V, VI ou VII, nos quais

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representam OH;

- X representa um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono, ou arilamino no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono, e

- Y representa $NR'_1R'_2$, com R'_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{O} \end{array}$$
 sendo Hal um halogéneo, em particular Cl.

10 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 5, para a preparação de compostos com as fórmulas I, II, V, VI ou VII, nos quais

- R representa um grupo alcoilo com 1 a 12 átomos de carbono, um grupo aralcoilo com 7 a 12 átomos de carbono;

- R' ou R'' representam OH;

- X representa um grupo hidroxí, um grupo alcoilamino, no qual o grupo alcoilo tem 1 a 6 átomos de carbono, ou arilamino, no qual o grupo arilo tem 4 a 10 átomos de carbono e

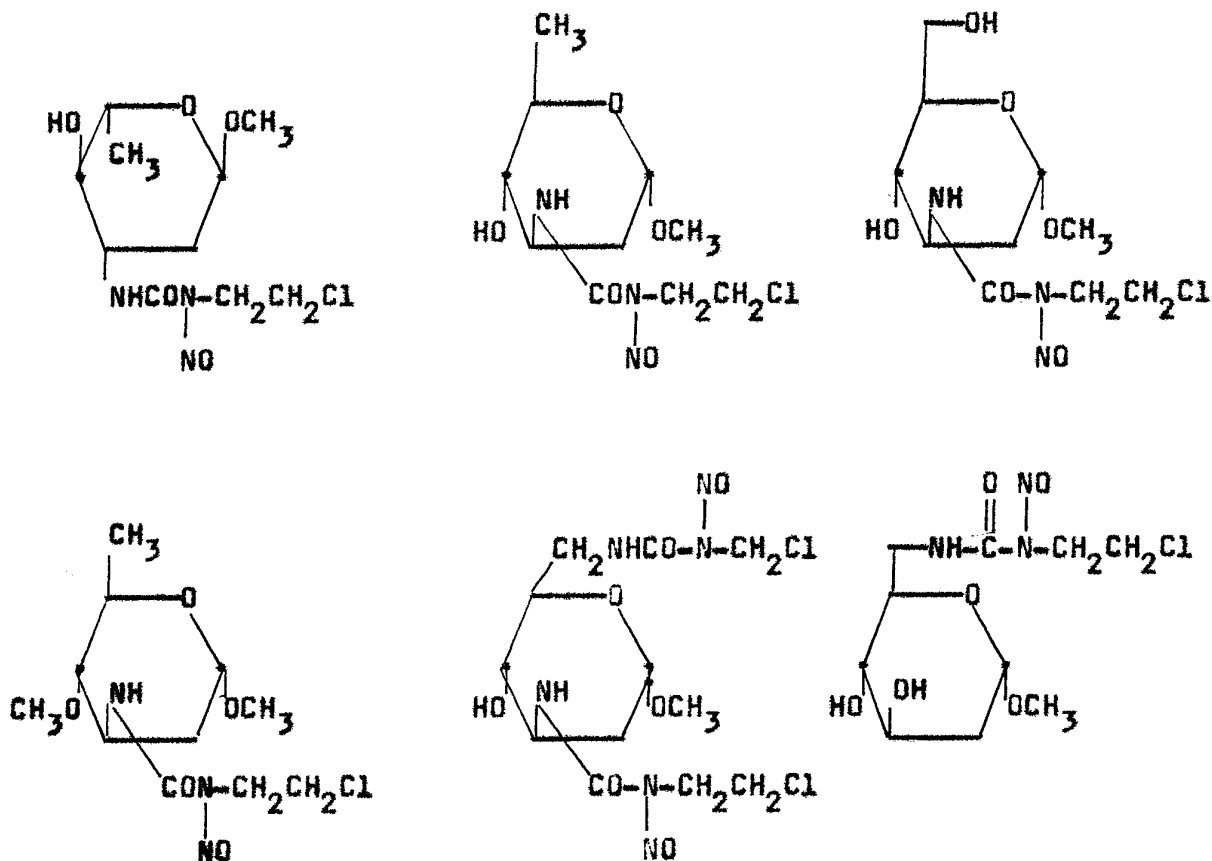
- Y representa $NR'_1R'_2$, com R'_1 a representar

$$\begin{array}{c} \text{C}-\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Hal} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{NO} \end{array}$$
 com Hal a representar um átomo de halogéneo, em

-91-

particular Cl.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos com as fórmulas:



12 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado pelo facto de se associar qualquer dos compostos obtidos por meio do processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 11, com um veículo farmacêuticamente aceitável em condições que permitam a produção da referida composição farmacêutica.

Lisboa,

30.10.1964

Pela DROPIC

- O AGENTE OFICIAL -

A rectangular stamp with the word "PORTUGAL" at the top and a signature across it.