

P. N. n.º 92.112

4.

ADIR ET COMPAGNIE

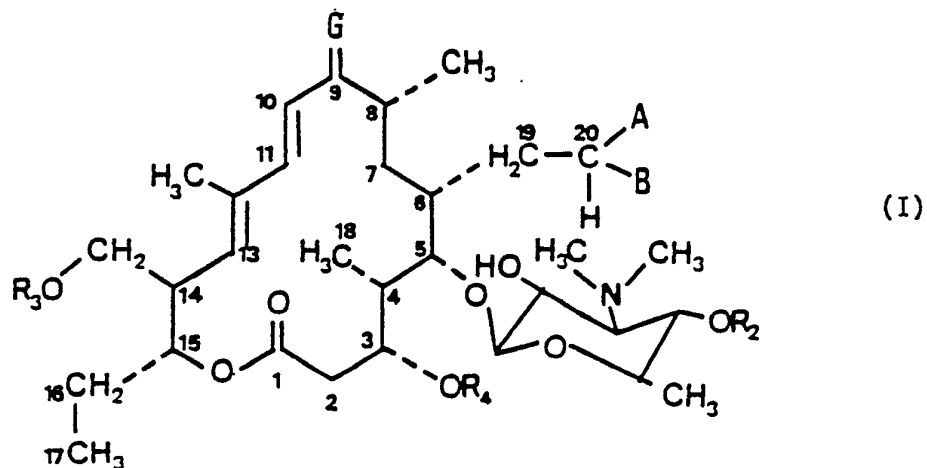
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DA TILOSINA"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos antibióticos da família dos macrólidos.

As necessidades da terapêutica exigem o desenvolvimento constante de novos antibióticos não só devido à possibilidade de aparecimento de novas estirpes resistentes, mas igualmente com o objectivo de criar novas moléculas que possuam uma actividade melhorada tanto ao nível do seu limiar de eficácia como do alcance do seu espectro de acção.

Numerosas modificações do núcleo da tilosina foram já realizadas com o objectivo de produzir novos antibióticos interessantes. Entre os mais recentes, citam-se as patentes de invenção norte americanas N.º 4 528 369, 4 581 346 e 4 629 786 e os pedidos de patente de invenção europeia N.º O 103 465, O 104 028, O 154 495 e O 203 621. Todavia, nenhuma destas modificações permitiu obter um derivado da tilosina utilizado em terapêutica humana.

Mais particularmente, a presente invenção tem por objectivo o processo para a preparação de compostos derivados da tilosina de fórmula geral:



na qual :

ou :

A representa um grupo de fórmula geral $-N \begin{matrix} \diagup D \\ \diagdown E \end{matrix}$

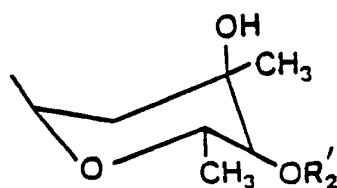
na qual D e E, iguais ou diferentes, representam, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo fenilo e neste caso B representa um grupo ciano,

ou :

A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral $= N^+ (O^-) - D$ na qual D tem o significado definido antes,

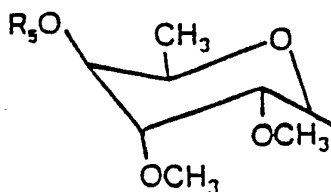
G representa um átomo de oxigénio ou um grupo de fórmula geral $N \sim O - R_1$ na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alcenilo inferior de cadeia linear ou ramificada, sendo estes últimos preferencialmente substituídos por um grupo fenilo e ele mesmo eventualmente substituído por um grupo nitro, o sinal \sim existente na definição de G significa que a função óxima ou éter de óxima se pode encontrar sob a forma sin ou anti ou sob a forma de mistura sin e anti,

R_2 representa . quer um átomo de hidrogénio,
. quer um radical de fórmula geral



na qual R_2' representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um radical acilo inferior, de cadeia linear ou ramificada,

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral

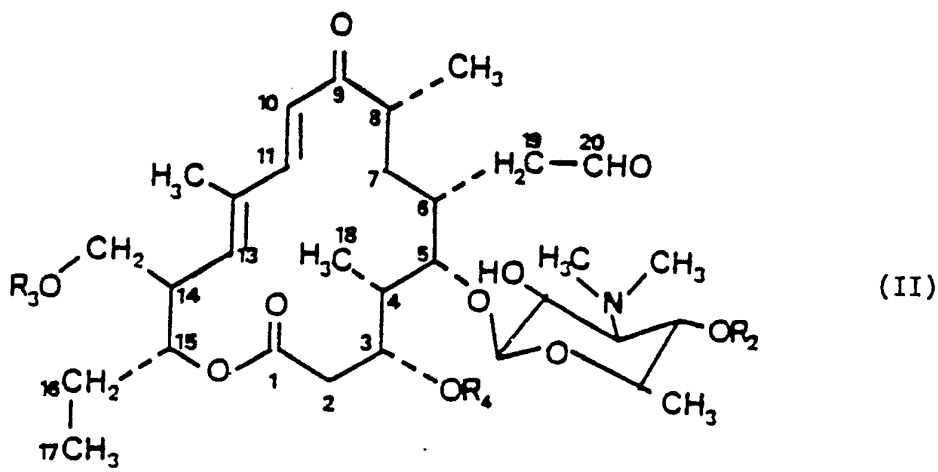


R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente um do outro :

- . quer um átomo de hidrogénio,
- . quer um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

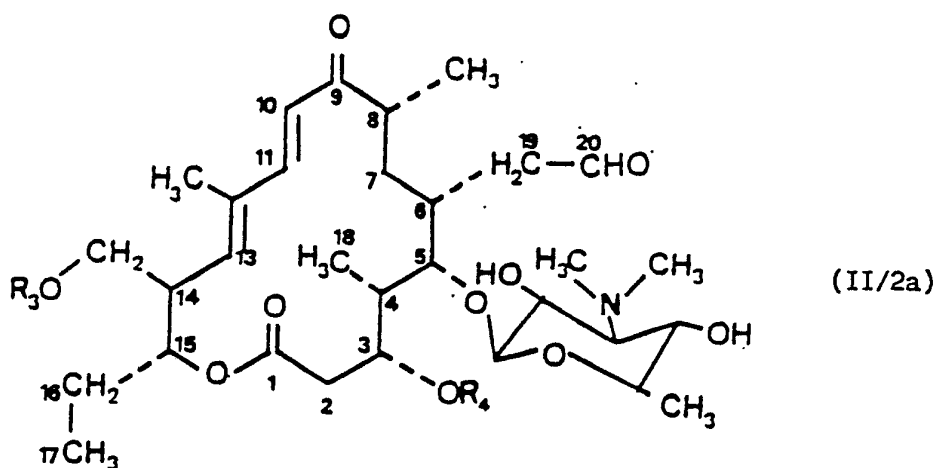
entendendo-se por radical alquilo inferior e alcenilo inferior, grupo comportando entre 1 e 6 átomos de carbono,

caracterizado pelo facto de se utilizar como composto inicial um composto de fórmula geral



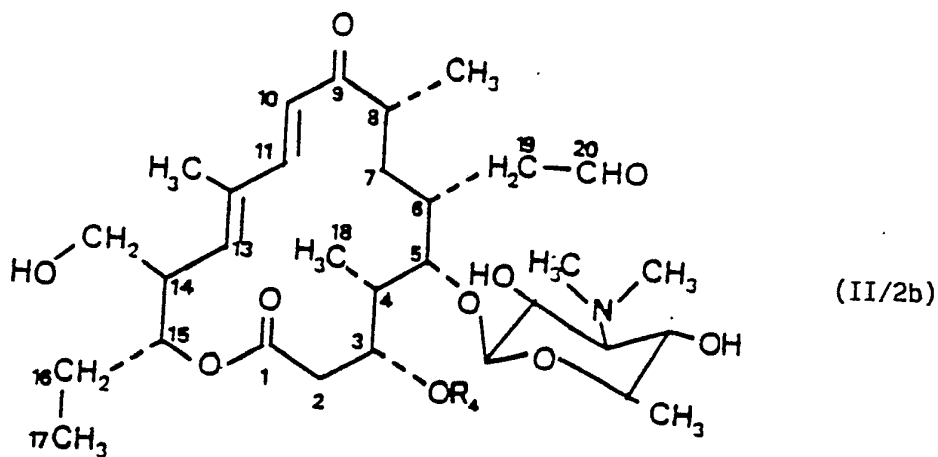
na qual R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,

que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogênio, se faz reagir inicialmente com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,05 e 0,4, preferencialmente compreendida entre 0,1 e 0,30, preferencialmente compreendida entre 0,15 e 0,25, à temperatura ambiente para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extração com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



na qual R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,

que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, se faz reagir em seguida com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,25 e 0,75, preferencialmente compreendida entre 0,3 e 0,7, preferencialmente compreendida entre 0,4 e 0,6, a uma temperatura preferencialmente compreendida entre 30° e 100°C , preferencialmente compreendida entre 50° e 90°C , preferencialmente compreendida entre 70° e 80°C , para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extracção com um dissolvente orgânico apropriado um derivado de fórmula geral

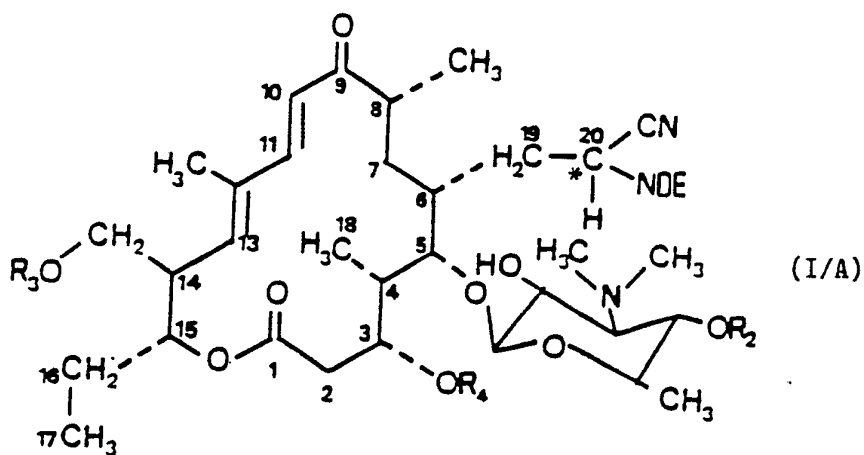


na qual R_4 tem o significado definido antes,
que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em
coluna de sílica,
sendo então o derivado escolhido de fórmula geral II, II/2a
ou II/2b de acordo com o composto de fórmula geral I que se
pretende obter, tratado então:

- quer, no caso em que o símbolo B representa um grupo ciano, com um ciano-fosfonato de dialquilo tal como o ciano-fosfonato de dietilo,
na presença de uma amina de fórmula geral (III)

HNDE na qual D e E têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente orgânico, preferencialmente escolhido entre tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, dioxano, acetona, acetato de etilo,

a uma temperatura compreendida inclusivamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um átomo de oxigênio, o símbolo A representa um grupo NDE e o símbolo B representa um grupo ciano,



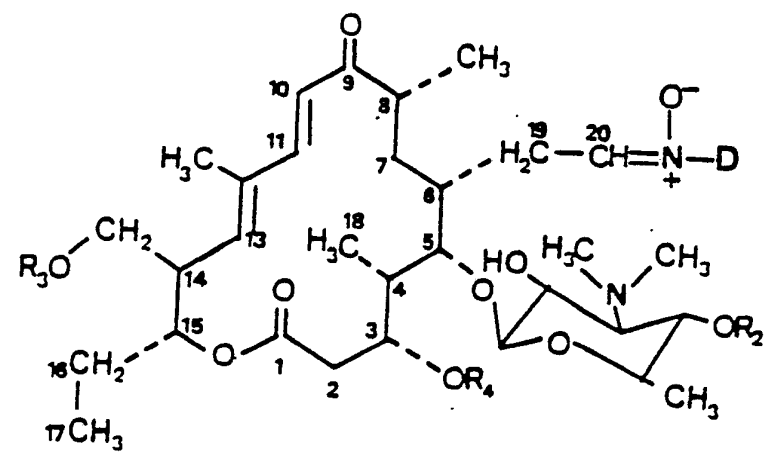
na qual :

D, E, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes,

de onde se separam, eventualmente, os isómeros (R) e (S) mediante uma técnica clássica tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização fracionada,

- quer no caso em que os símbolos A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral = N⁺ (O⁻) - D com um derivado de fórmula geral HO - NHD na qual D tem o significado definido antes, ou então preferencialmente com um sal de ácido forte de um tal composto (cloridrato, bromidrato, etc.) no seio de um dissolvente orgânico preferencialmente escolhido entre álcoois alifáticos inferiores, acetato de etilo, acetonitrilo na presença de uma base como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, ou o carbonato ácido de sódio, ou o carbonato ácido de potássio, ou o carbonato de sódio, ou o carbonato de potássio, ou o carbonato de cálcio para se obter um derivado de fórmula geral

4.

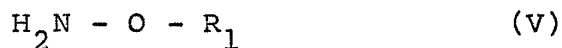


(I/B)

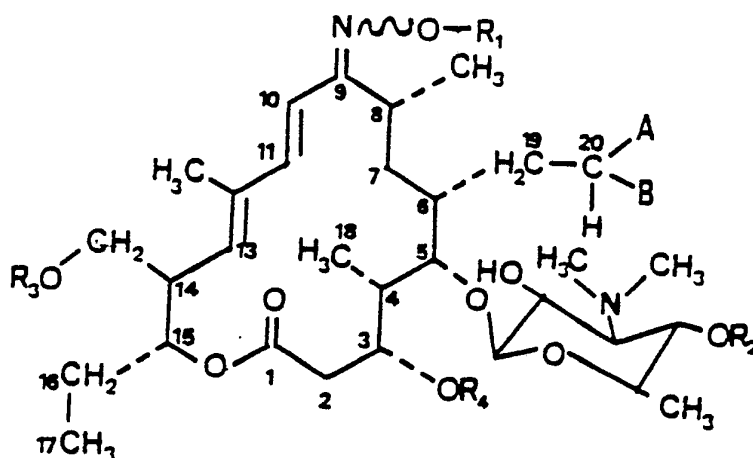
caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um átomo de oxigénio e os símbolos A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral = N⁺ (O⁻) - D,

na qual R₄, D, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes,

derivado de fórmula geral I/A ou I/B que, eventualmente, se trata na presença de uma base, como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, ou o carbonato ácido de sódio, ou o carbonato ácido de potássio, ou o carbonato de sódio, ou o carbonato de potássio, ou o carbonato de cálcio com um derivado de fórmula geral



na qual R_1 tem os significados definidos antes,
 ou então preferencialmente com um sal de ácido forte (cloridrato, bromidrato, etc.) de um tal composto para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia em coluna de sílica, um derivado de fórmula geral



(I/D)

caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $\text{N} \sim \text{O} - \text{R}_1$

na qual A, B, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes,

- que se purifica eventualmente mediante cromatografia em coluna de sílica com uma mistura dissolvente apropriada tal como por exemplo uma mistura de cloreto de metileno/metanol,

e que, eventualmente, se pode :

- quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
- quer separar nos seus isómeros e depois, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A presente invenção diz igualmente respeito à preparação de sais dos compostos de fórmula geral I. Entre os ácidos que se podem adicionar aos compostos de fórmula geral I para se obter um sal de adição, pode-se citar, como exemplo, ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, acético, propiónico, trifluoroacético, maleico, málico, tartárico, metano-sulfónico, etano-sulfónico, benzeno-sulfónico, p-tolueno-sulfónico, fosfórico, fumárico, citrico, canfórico, etc.

Os compostos de fórmula geral I possuem interessantes propriedades farmacológicas.

Em particular, estes compostos, preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, são activos sobre os cocci gram + e cocci gram -, os bacilos gram + (clostrídios), certos bacilos gram -, hemophilus (ex : "Hemophilus influenzae"), "Nesseiria gonorrhoeae", brucella, bordetella, as anaeróbias, os micoplasmas, as rickettsias e as myagawanelles (chlamídia), as espiroquetas, os protozoários e certos dermofungos.

Mais particularmente, os compostos de fórmula geral I possuem uma actividade antibiótica muito boa sobre os pneumococos, os estafilococos e os estreptococos. Este espectro de actividade torna os compostos de fórmula geral I particularmente interessantes no tratamento de um grande número de afecções; entre estas, é possível citar, como exemplo, as pneumococcias tais como as bronquites, a bruce^llose, a difteria, a gonococcia, as pneumonias, as estreptococcias tais como as anginas agudas, as otites, a escarlatina, as sinusites, as estafilococcias tais como as septicémias resultantes de estafilococos, antrax, erisipelas, piodermites, estafilococcias agudas, bronco-pneumonias e supurações pulmonares.

Além disso, os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, devido à sua estrutura, são susceptíveis de se revelar interessantes em virtude da sua ausência de toxicidade hepática ou gastrointestinal, o que os distingue com vantagem das outras famílias de compostos antibióticos.

A presente invenção tem igualmente por objectivo a preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula geral I ou um dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, só ou em combinação com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Entre as composições farmacêuticas preparadas pelo processo de acordo com a presente invenção podem-se citar mais particularmente as que convêm para a administração parenteral, nasal, rectal, perlingual, ocular ou respiratória e particularmente as preparações injectáveis, os aerossóis, as gotas oculares ou nasais, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sub-linguais, as saquetas, os papelinhos, as gélulas, os trociscos, as pastilhas, os supositórios, os cremes, pomadas, geles dermicos, etc.

As composições farmacêuticas preparadas pelo processo de acordo com a presente invenção podem igualmente apresentar-se sob a forma de um pó liofilizado que se destina a ser dissolvido no momento da utilização no seio de um dissolvente apropriado, particularmente água estéril apirogénica.

A posologia útil varia de acordo com a idade do paciente, a via de administração, a natureza da indicação terapêutica e os tratamentos eventualmente associados e está compreendida entre 1 centígrama e 4 gramas por toma ou por aplicação.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem contudo o limitar de modo algum.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do ^{13}C e do ^1H foram registados utilizando o TMS como referência interna.

O composto inicial utilizado na síntese dos compostos de fórmula geral I é a tilosina, conhecida na literatura.

EXEMPLO 1 : (R,S) 20 - DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 -
- DESOXO - TILOSINA

Dissolvem-se 9,16 g (10 mmoles) de tilosina e 2 ml (12 mmoles) de ciano-fosfonato de dietilo em 200 ml de tetra hidrofurano anidro. Adicionam-se 4,4 ml (22 mmoles) de N,N-dibenzilamina e agita-se à temperatura ambiente durante 8 horas. Evapora-se o meio reaccional em banho-maria sob vazio e purifica-se o resíduo obtido mediante cromatografia rápida ("flash") em coluna de sílica 60 utilizando como eluente a mistura de cloreto de metileno, metanol, amoníaco 30/1/0,05.

Rendimento : 62%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 7,20 a 7,50 ppm, compacto : aromáticos

EXEMPLO 2 : (R,S) 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 -
- DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO -
- TILOSINA

ESTÁDIO A : (R,S) 20 - DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 -
- DESOXO - TILOSINA

Ver exemplo 1.

ESTÁDIO B : (R,S) 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 -
- DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO -
- TILOSINA

Dissolve-se 1,12 g (1 mmole) de (R,S) - 20 - (E + Z) -
- dibenzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina obti-
da anteriormente em 13 ml de piridina anidra. Adicionam-se
480 mg (3 mmoles) de cloridrato de benziloxiamina e agita-se
a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 dias.
Adiciona-se gelo e extrai-se com cloreto de metileno. Seca-
-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtra-se, evapo-
ra-se até à secura e purifica-se o resíduo obtido mediante
cromatografia rápida ("flash") em coluna de sílica 60 utili-
zando como eluente a mistura de cloreto de metileno, metanol,
amoníaco a 40/1/0,05.

Rendimento : 45%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 7,3 a 7,6 ppm : compacto : aromáticos.

EXEMPLO 3 : (R,S) 9 - (E + Z) - METOXI - IMINO - 20 -
- DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DI-
DESOXO - TILOSINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo no estágio B o cloridrato de benziloxiamina pelo cloridrato de metoxiamina, obtém-se o composto pretendido.

Dissolvente de eluição da cromatografia em coluna de sílica, cloreto de metileno, metanol, amoníaco a 30/1/0,05.

Rendimento : 45%

Características espectrais: R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 3,30 ppm : singuleto : 3H, CH_3 , N - O - CH_3

EXEMPLO 4 : (R,S) 9 - (E + Z) - HIDROXI - IMINO - 20 - DI-
BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO -
- TILOSINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo o cloridrato de metoxiamina pelo cloridrato de hidroxilamina, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLOS 5 A 7 :

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo o cloridrato de metoxiamina por :

EXEMPLO 5 : o cloridrato de O-alil-hidroxilamina,

EXEMPLO 6 : o cloridrato de O-etil-hidroxilamina,

EXEMPLO 7 : o cloridrato de para-nitrobenziloxiamina,

obté-m-se :

EXEMPLO 5 : (R,S) 9 - (E + Z) - ALILOXI - IMINO - 20 -
- DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 DIDESOXO -
- TILOSINA

EXEMPLO 6 : (R,S) 9 - (E + Z) - ETILOXI - IMINO - 20 -
- DIBENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDE-
SOXO - TILOSINA

EXEMPLO 7 : (R,S) 9 - (E + Z) - PARA - NITROBENZILOXI -
- IMINO - 20 - DIBENZILAMINO - 20 - CIANO -
- 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

EXEMPLO 8 : N - BENZIL - NITRONA EM 20 DA 20 - DESOXO -
- TILOSINA.

Dissolve-se 1,92 g (2,09 mmoles) de tilosina base em 50 ml de etanol. Adicionam-se 250 mg de hidrogenocarbonato de sódio e 335 mg (2,09 mmoles) de cloridrato de N-benzil-hidroxilamina. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora e 30 minutos e evapora-se em banho-maria sob vazio. Purifica-se o resíduo obtido mediante cromatografia rápida ("flash") em coluna de sílica 60 utilizando como eluente a mistura de cloreto de metileno, metanol, amoníaco a 20/1/0,05.

Rendimento : 75%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 4,8 ppm : singuleto : 2H, $\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$

EXEMPLO 9 : N-BENZIL-NITRONA EM 20 DA 9 - (E + Z) - BENZILOXI-IMINO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

ESTÁDIO A : N-BENZIL EM 20 DA 20 - DESOXO - TILOSINA

Obtida no exemplo 8

ESTÁDIO B : N-BENZIL-NITRONA EM 20 DA 9 - (E + Z) - BENZILOXI-IMINO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

Dissolvem-se 500 mg (0,49 mmole) de N-benzil-nitrona em 20 da 20-desoxo-tilosina obtida no estágio anterior em 10 ml de piridina anidra. Adicionam-se 235 mg (1,47 mmol)

les) de cloridrato de benziloxiamina agita-se a mistura reaccional durante dois dias à temperatura ambiente. Adiciona-se em seguida gelo e extrai-se com cloreto de metileno. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se até à secura. Purifica-se o resíduo bruto mediante cromatografia em coluna de sílica 60 utilizando como eluente a mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco a 20/1/0,05.

Rendimento : 55%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 5,10, 2 x 2H, 2CH₂ (CH₂C₆H₅)

δ = 7,40, 2 x 5H, aromáticos.

EXEMPLOS 10 a 11 :

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9 mas substituindo no estágio B o cloridrato de benziloxiamina pelo :

EXEMPLO 10 : cloridrato de metoxiamina

EXEMPLO 11 : cloridrato de para-nitrobenziloxiamina

obté-m-se :

EXEMPLO 10 : N - BENZIL - NITRONA EM 20 DA 9 - (E + Z) -
- METOXI - IMINO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA.

EXEMPLO 11 : N - BENZIL - NITRONA EM 20 DA 9 - (E + Z) -
- PARA - NITROBENZILOXI - IMINO - 9,20 -
- DIDESOXO - TILOSINA

EXEMPLO 12 : (R) 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 -
- DESOXO - TILOSINA E
(S) 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 -
- DESOXO - TILOSINA

Dissolvem-se 500 mg de tilosina base (0,55 mmoles) e 0,11 ml (0,66 mmole) de ciano-fosfonato de dietilo em 10 ml de tetrahidrofurano anidro. Adiciona-se 0,13 ml de benzilamina e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 6 horas. Evapora-se o tetrahidrofurano em banho-maria sob vazio. Purificou-se o resíduo bruto mediante cromatografia em coluna de sílica 60 utilizando como eluente a mistura de cloreto de metileno/metanol/amoniaco a 40/1/0,05, para se obter cada um dos dois isómeros (R) e (S), com um rendimento de 20% para cada um deles, e depois uma mistura dos dois isómeros.

Rendimento global : 50%

Características espectrais : R.M.N. ¹H (δ = ppm)

δ = 7,30 ppm : compacto : núcleos aromáticos.

EXEMPLO 13 : (R) 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

ESTÁDIO A : (R) 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 - DESOXO -
- TILOSINA

Ver exemplo 12

ESTÁDIO B : (R) 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 - BEN-
ZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILO-
SINA

Dissolvem-se 1,4 mg (1,36 mmoles) de (R) 20 - ben-
zilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina em 13 ml de
piridina e adicionam-se 650 mg (4,1 mmoles) de cloridrato de
benziloxiamina. Agita-se a mistura reaccional durante 3 dias
à temperatura ambiente, adiciona-se gelo e extrai-se com clo-
reto de metileno. Seca-se sobre sulfato de sódio. Filtra-se
e evapora-se até à secura. Purifica-se o resíduo assim obti-
do mediante cromatografia em coluna de sílica 60 utilizando
como eluente a mistura de cloreto de metileno/metanol/amoní-
a co a 40/1/0,05.

Rendimento : 53%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 7,30 ppm : compacto : núcleos aromáticos.

EXEMPLO 14 : (S) 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 - BEN-
ZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILO-
SINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 13, mas utilizando como resultado do estágio A a (S) 20 - benzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina e não a (R) 20 - benzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina, obtém-se o composto pretendido.

Rendimento : 40%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 7,30 ppm : compacto : núcleos aromáticos.

EXEMPLO 15 : (R) 9 - (E + Z) - METILOXI - IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

ESTÁDIO A : (R) 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 20 - DESOXO - TILOSINA

Obtida no exemplo 12

ESTÁDIO B : (R) 9 - (E + Z) - METOXI - IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

Dissolve-se 1 g (0,97 mmole) de (R) 20 - benzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina em 10 ml de piridina. Adicionam-se 250 mg (3 mmoles) de cloridrato de metoxiamina. Agita-se a mistura reaccional durante 8 dias à temperatura

ambiente. Adiciona-se gelo, extrai-se com cloreto de metileno, seca-se sobre sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se até à secura, purifica-se o resíduo mediante cromatografia rápida ("flash") em coluna de sílica 60 utilizando como eluente a mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco a 40/1/0,05.

Rendimento : 25%

Características espectrais : R.M.N. ^1H (δ = ppm)

δ = 7,35 ppm : compacto : aromáticos.

EXEMPLO 16 : (S) 9 - (E + Z) - METILOXI - IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 15, mas substituindo no estágio A a (R) 20 - benzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina pela (S) 20 - benzilamino - 20 - ciano - 20 - desoxo - tilosina, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLOS 17 e 18 : (R) 9 - (E + Z) - PARA - NITROBENZILOXI -
- IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO -
- 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

E

(S) 9 - (E + Z) - PARA - NITROBENZILOXI -

- IMINO - 20 - BENZILAMINO - 20 - CIANO -
- 9,20 - DIDESOXO - TILOSINA

Substituindo nos exemplos 15 e 16 o cloridrato de metoxiamina pelo cloridrato de para - nitrobenziloxiamina, obtém-se os compostos pretendidos.

EXEMPLO 19 : 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 - DI-
BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DIDESOXO -
- DEMICAROSIL - DEMICINOSIL - TILOSINA

ESTÁDIO A : DEMICAROSIL - TILOSINA

Agitam-se 4 g (0,004 mmole) de tilosina base em 80 ml de ácido clorídrico 0,2 N durante 4 horas à temperatura ambiente. Lava-se o meio reaccional obtido com diclorometano, separa-se a fase aquosa e ajusta-se o pH a 8,0. Extrai-se com duas tomas de 120 ml de diclorometano, reúne-se as fases orgânicas, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. O resíduo é constituído por demicarosil-tilosina.

Rendimento : 94%

Características espectrais :

Espectrometria de massa :

$[M - H]^+$: M/Z : 772

ESTÁDIO B : DEMICAROSIL - DEMICINOSIL - TILOSINA

Dissolvem-se 5 g (0,0065 mmole) de demicarosil - tilosina obtida no estágio A em 110 ml de ácido clorídrico 0,5 N e agita-se durante 27 horas a cerca de 75°C. Lava-se o meio reaccional com diclorometano. Recupera-se a fase aquosa, ajusta-se o pH a 8 e extrai-se duas vezes com 120 ml de diclorometano. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se. Submete-se o resíduo a uma cromatografia sobre gel de sílica (eluente cloreto de metileno; metanol; amoníaco a 10/1/0,05) para se obter o composto pretendido.

Rendimento : 20%

Características espectrais :

Espectrometria de massa :

$[M - H]^+$: M/Z : 598

ESTÁDIO C : 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 20 - DI-
BENZILAMINO - 20 - CIANO - 9,20 - DEMICAROSIL -
- DEMICINOSIL - TILOSINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2 mas substituindo a tilosina pela demicarosil - demicinosil - tilosina, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 20 : N - BENZIL - NITRONA EM 20 DA 9 - (E + Z) - BENZILOXI - IMINO - 9,20 - DIDESOXO - DEMICAROSIL -
- DEMICINOSIL - TILOSINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 9, mas substituindo no estágio A a tilosina pela demicariosil - demicinosil - tilosina obtida no estágio B do exemplo 19, obtém-se o composto pretendido.

EXEMPLO 21 : ESTUDO DA ACTIVIDADE DOS COMPOSTOS DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO SOBRE DIVERSAS ESTIRPES BACTERIANAS

A determinação das concentrações mínimas inibidoras (CMI) efectuou-se :

- para os Staphylococcus e os Enterococcus (Streptococcus D) em meio gelosado ou líquido MUELLER HINTON;
- para os Hemophilus, Streptococcus não D e "Neisseria Gonorrhoeae", a determinação das CMI efectuou-se de acordo com o método de diluição em meio gelosado com sangue cru enriquecido com mistura Polyvitex *. A cultura faz-se em atmosfera enriquecida em CO₂.

A leitura dos CMI efectua-se depois de 18 horas de incubação a 37°C.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são testados na gama de concentrações compreendida entre 0,125 e 256 mg/litro (diluições sucessivas de razão 2)

As concentrações mínimas inibidoras são da ordem :

- de mg. l^{-1} para o Staphylococcus dourado, os Streptococcus B, C, D, G os Pneumococcus;
- de 0,5 mg. l^{-1} para os Streptococcus A;
- de 0,1 mg. l^{-1} para "Neisseria Gonorrhoeae".

O conjunto destes estudos demonstra a interessante actividade antibiótica do composto preparado pelo processo de acordo com a presente invenção tanto pela intensidade da sua actividade como pelo alcance do seu espectro de acção.

EXEMPLO 22 : COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA : COMPRIMIDO

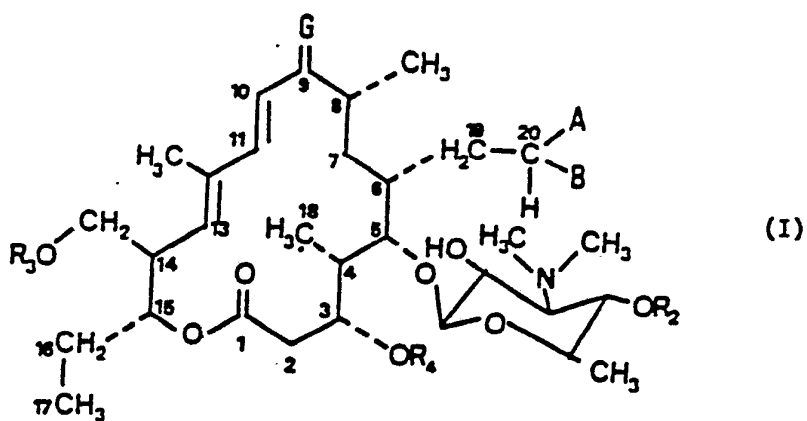
Comprimidos doseados a 100 mg de 9 - (E + Z) - benziloxi - imino - 20 - dibenzilamino - 20 - ciano - 9,20 - didesoxo - tilosina.

9 - (E + Z) - Benziloxi - imino - 20 - dibenzilamino - 20 - - ciano - 9,20 - didesoxo - tilosina	100 g
Amido de trigo	70 g
Amido de milho	60 g
Lactose	60 g
Estearato de magnésio	9 g
Sílica	4 g
Hidroxi - propilcelulose	7 g

Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

ou:

A representa um grupo de fórmula geral $\begin{matrix} & D \\ & / \\ N & \\ & \backslash \\ & E \end{matrix}$ na qual D e E, iguais ou diferentes, representam, cada um, independentemente um do outro, um átomo de hidrogênio ou

um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um grupo fenilo e neste caso B representa um grupo ciano,

ou:

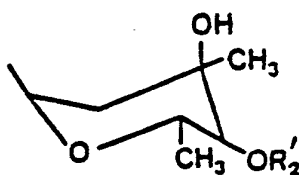
A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral $=N^+(O^-)-D$ na qual D tem o significado definido antes,

G representa um átomo de oxigênio ou um grupo de fórmula geral $N \sim O-R_1$ na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um grupo alcenilo inferior de cadeia linear ou ramificada, sendo estes preferencialmente substituídos por um grupo fenilo, por sua vez eventualmente substituído por um grupo nitro,

o sinal \sim existente na definição de G significa que a função ôxima ou éter de ôxima se pode encontrar sob a forma sin ou anti ou sob a forma de mistura sin e anti,

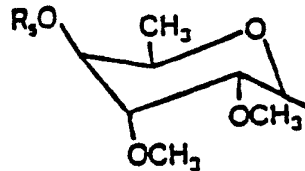
R_2 representa . quer um átomo de hidrogênio

. quer um radical de fórmula geral



na qual R'_2 representa um átomo de hidrogénio ou um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou um radical acilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo de fórmula geral

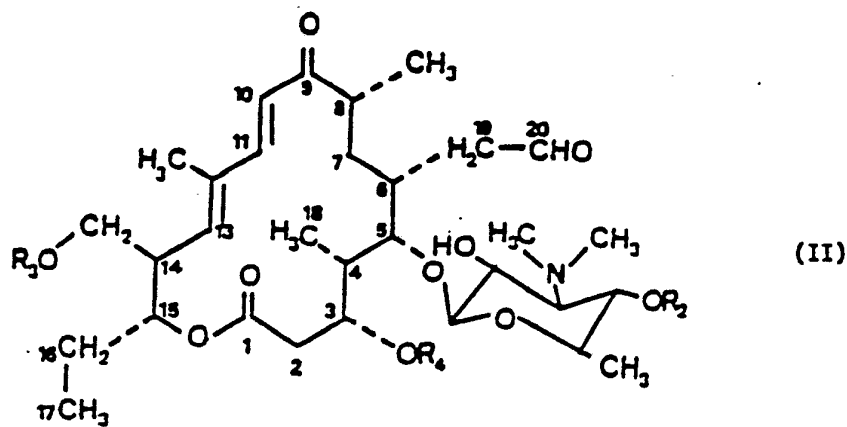


R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente um do outro

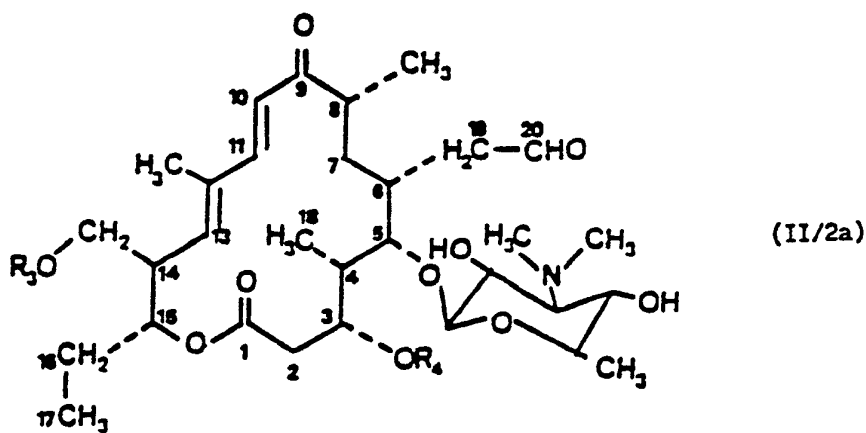
- . quer um átomo de hidrogénio,
- . quer um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

entendendo-se por radical alquilo inferior e alcenilo inferior, grupos comportando entre 1 a 6 átomos de carbono, dos seus isómeros e diastereoisómeros assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar como composto inicial um derivado de fórmula geral

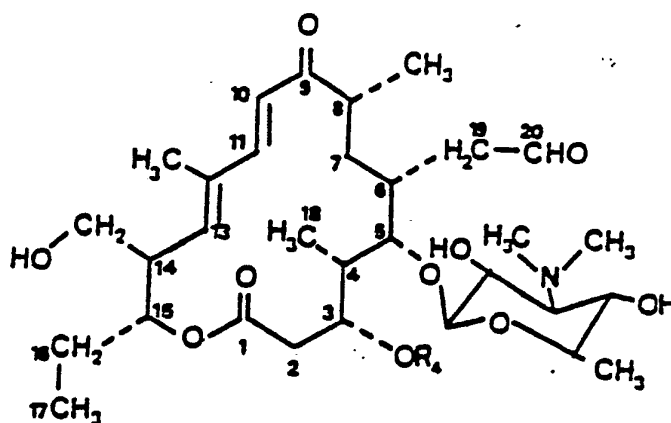
4.



na qual R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogênio, se submete inicialmente à acção de ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,05 e 0,4, preferencialmente compreendida entre 0,1 e 0,30, de preferência compreendida entre 0,15 e 0,25, à temperatura ambiente para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extracção com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



na qual R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, se faz reagir com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,25 e 0,75, preferencialmente compreendida entre 0,3 e 0,7, de preferência compreendida entre 0,4 e 0,6, a uma temperatura preferencialmente compreendida entre 30 e 100°C, de preferência compreendida entre 50 e 90°C, com vantagem compreendida entre 70 e 80°C, para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extração com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



(II/2b)

na qual:

R_4 tem o significado definido antes, que se purifica, eventualmente, mediante cromatografia em coluna de sílica,

sendo o derivado então escolhido de fórmula geral II, ou II/2a)

ou II/2b de acordo com o composto de fórmula geral I que se pretende obter tratado então:

- quer, no caso em que o símbolo B representa um grupo ciano, com um ciano-fosfonato de dialquilo tal como o ciano-fosfonato de dietilo,

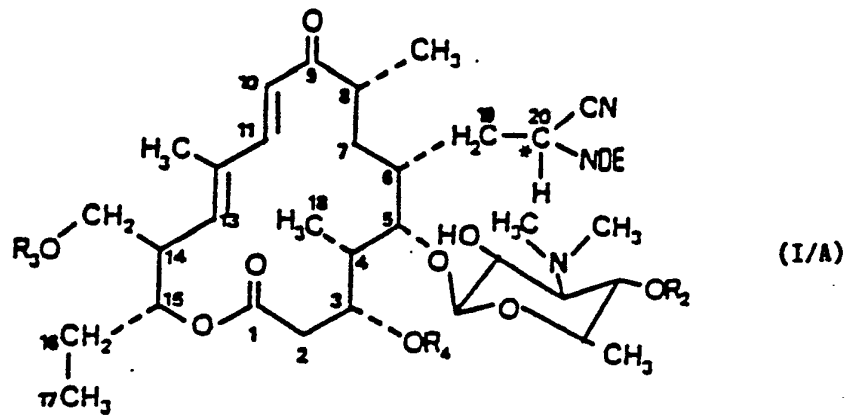
na presença de uma amina de fórmula geral

HNDE III

na qual D e E têm os significados definidos antes, no seio de um dissolvente orgânico, preferencialmente escolhido entre tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, dioxano, acetona, acetato de etilo,

a uma temperatura compreendida inclusivamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo

do dissolvente escolhido para se obter um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um átomo de oxigênio, o símbolo A representa um grupo de fórmula geral NDE e o símbolo B representa um grupo ciano

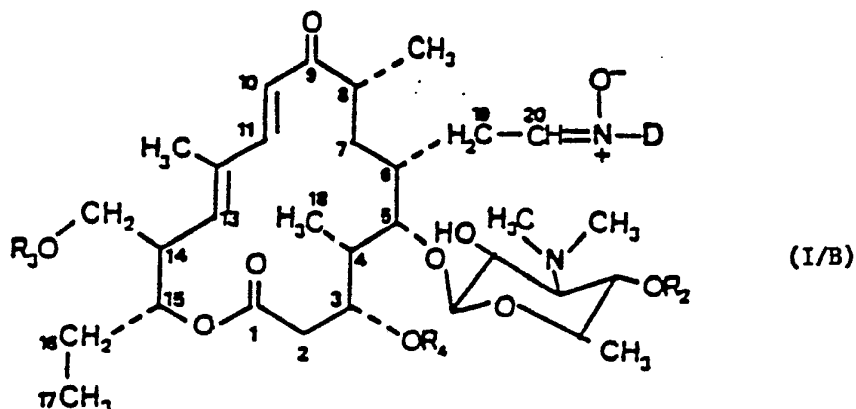


na qual D, E, R₄, R₂ e R₃ têm os significados definidos antes,

de onde se separa então, eventualmente, os isômeros R e S mediante uma técnica clássica tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização fracionada,

- quer no caso em que os símbolos A e B, considerados conjuntamente, representam um grupo de fórmula geral =N⁺(O⁻)-D, com um derivado de fórmula geral HO-NHD na qual D tem o significado definido antes, ou então preferencialmente com um sal de ácido forte de um tal composto (cloridrato, bromidrato, etc.) no seio de um dissolvente orgânico preferencialmente escolhido entre álcoois alifáticos inferiores, acetato de etilo, acetonitrilo na presença de uma base como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potás-

sio ou o carbonato de cálcio para se obter um derivado de fórmula geral



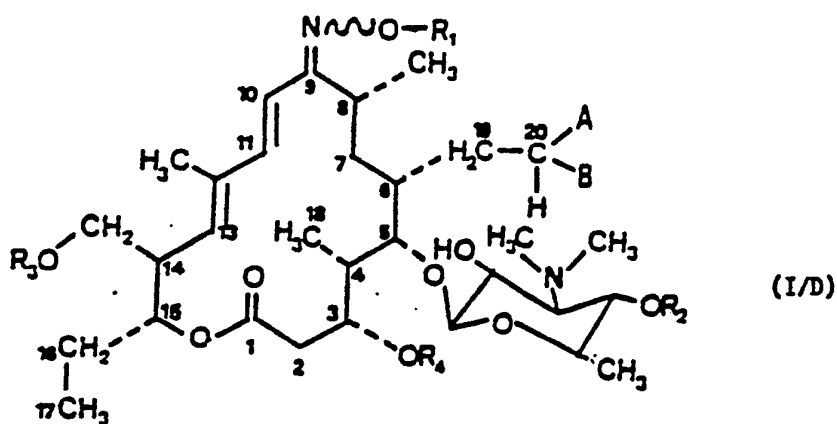
caso particular dos derivados de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um átomo de oxigênio e os símbolos A e B, considerados em conjunto, representam um grupo de fórmula geral $=N^+-(O^-)-D$ na qual D tem o significado definido antes e

R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, derivados de fórmula geral I/A ou I/B que, eventualmente, se trata na presença de uma base, como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cálcio, com um derivado de fórmula geral



na qual R_1 tem o significado definido antes,

ou então, preferencialmente, com um sal de ácido forte (cloridrato, bromidrato, etc.) de um tal composto para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia em coluna de sílica, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um grupo de fórmula geral

$N \sim O-R_1$ e A, B e R_4 têm os significados definidos antes,

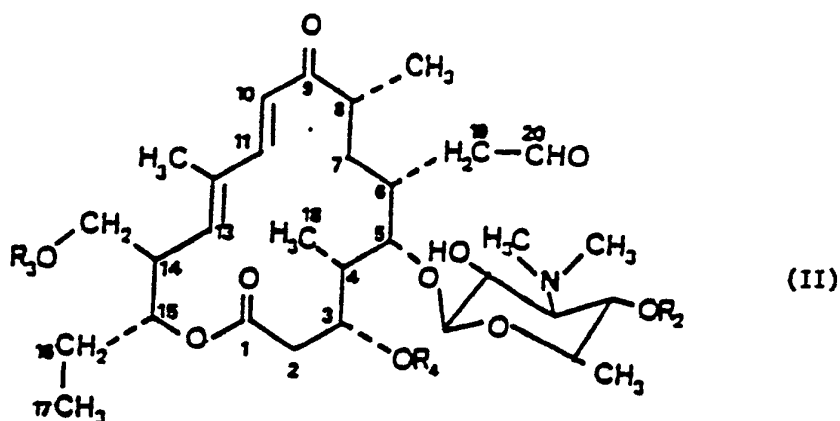
- que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica com uma mistura dissolvente apropriada tal como por exemplo uma mistura de cloreto de metileno/metanol,

e que se pode, eventualmente:

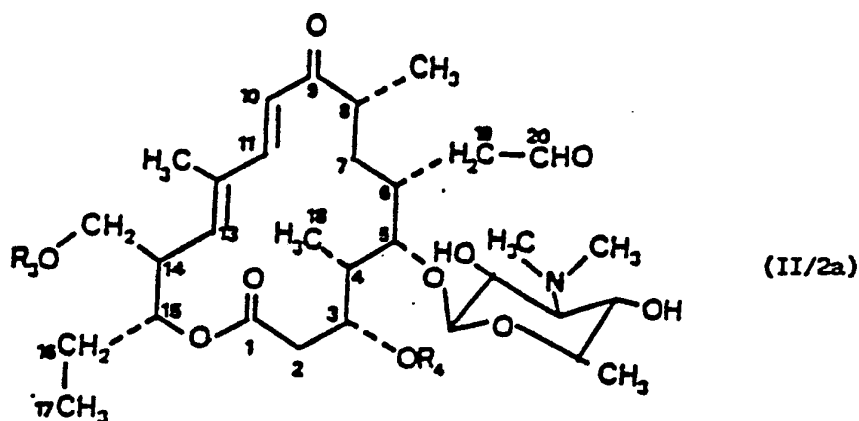
- quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
- quer separar nos seus isômeros e depois, eventual-

mente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

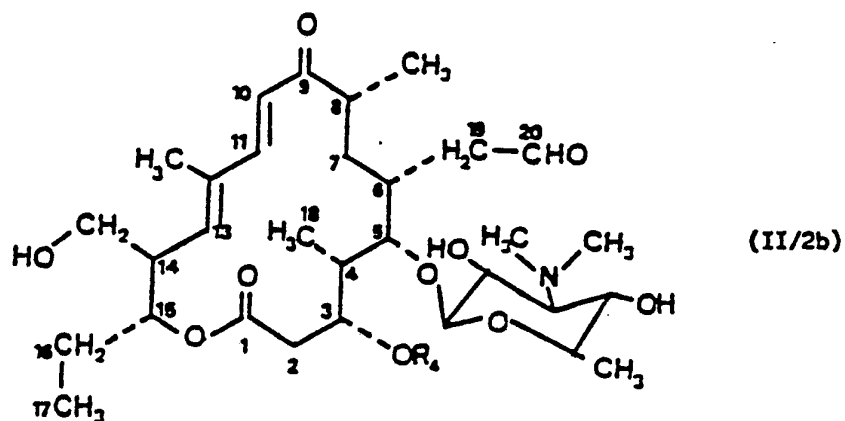
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se utilizar como composto inicial um derivado de fórmula geral



na qual R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, se faz reagir inicialmente com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,05 e 0,4, preferencialmente compreendida entre 0,1 e 0,30, de preferência compreendida entre 0,15 e 0,25, à temperatura ambiente para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extracção com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



na qual R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter os símbolos R_2 e R_3 representem, cada um, um átomo de hidrogênio, se faz reagir, em seguida, com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,25 e 0,75, preferencialmente compreendida entre 0,3 e 0,7, de preferência compreendida entre 0,4 e 0,6, a uma temperatura preferencialmente compreendida entre 30 e 100°C de preferência compreendida entre 50 e 90°C, com vantagem compreendida entre 70 e 80°C, para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extracção com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



na qual

R_4 tem o significado definido antes,

que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica,

tratando-se então o derivado escolhido de fórmula geral II, ou II/2a ou II/2b de acordo com o composto de fórmula geral I que se pretende obter, com um ciano-fosfonato de dialquilo tal como o ciano-fosfonato de dietilo,

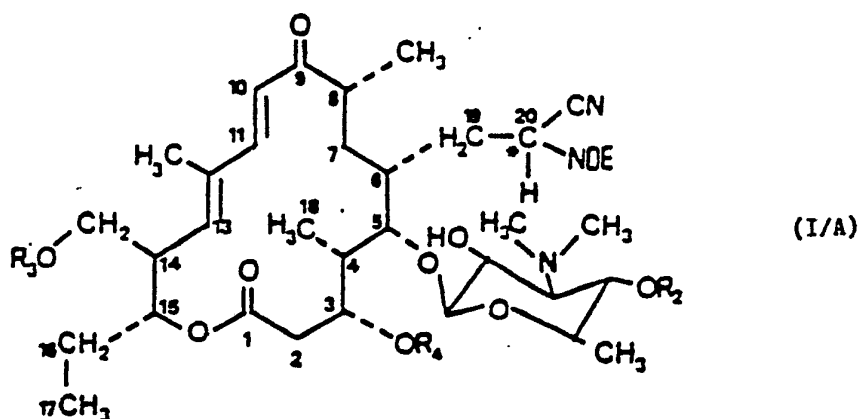
na presença de uma amina de fórmula geral



na qual D e E têm os significados definidos antes,

no seio de um dissolvente orgânico preferencialmente escolhido entre tetrahidrofurano, éter dietílico éter diisopropílico, benzeno, dioxano, acetona, acetato de etilo, a uma temperatura compreendida inclusivamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos derivados de fór-

mula geral I em que o símbolo G representa um átomo de oxigênio, o símbolo A representa um grupo de fórmula geral NDE e o símbolo B representa um grupo ciano



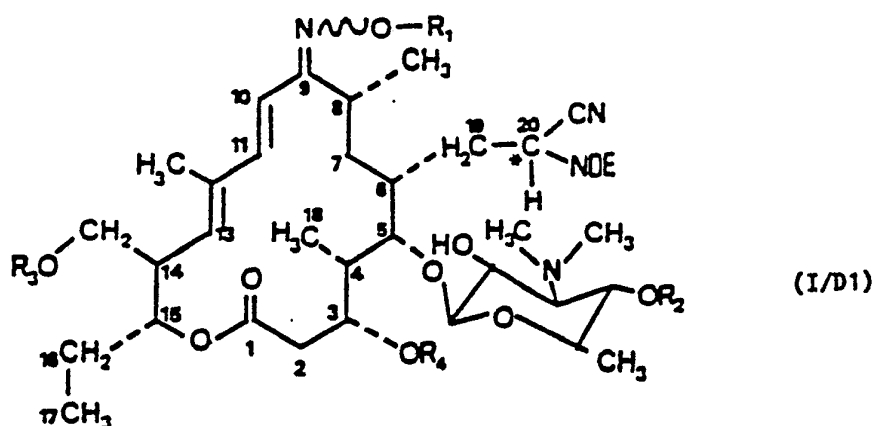
na qual D, E, R₂, R₃ e R₄ têm os significados definidos antes,

de onde, eventualmente, se separam os isômeros (R) e (S) mediante uma técnica clássica tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização fracionada, derivado de fórmula geral I/A que, eventualmente, se trata na presença de uma base, como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cálcio, com um derivado de fórmula geral



na qual R₁ tem o significado definido antes,

ou então, preferencialmente, com um sal de ácido forte (cloridrato, bromidrato, etc.) de um tal composto para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia em coluna de sílica um derivado de fórmula geral



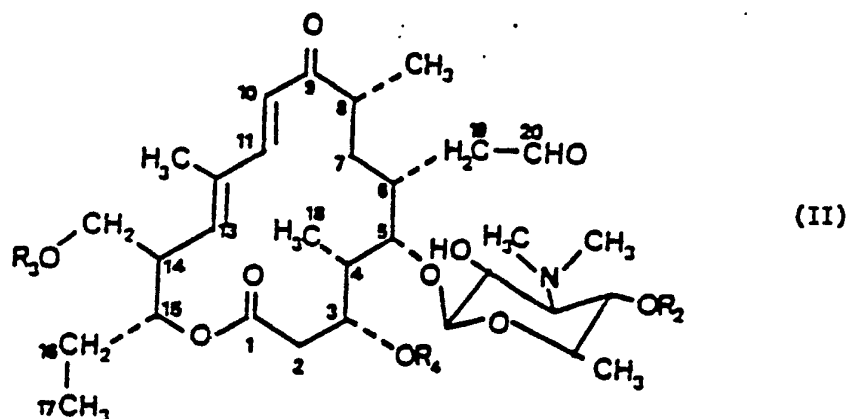
caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $N \sim \sim \sim O - R_1$ e D, E e R_4 têm os significados definidos antes,

- que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica com uma mistura dissolvente apropriada como por exemplo uma mistura de cloreto de metileno/metanol.

e que, eventualmente, se pode:

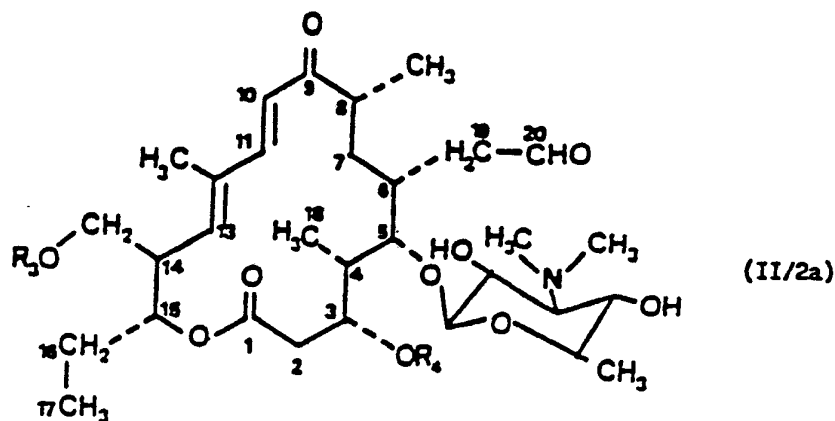
- quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
- quer separar nos seus isômeros e depois, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de se utilizar como composto inicial um derivado de fórmula geral

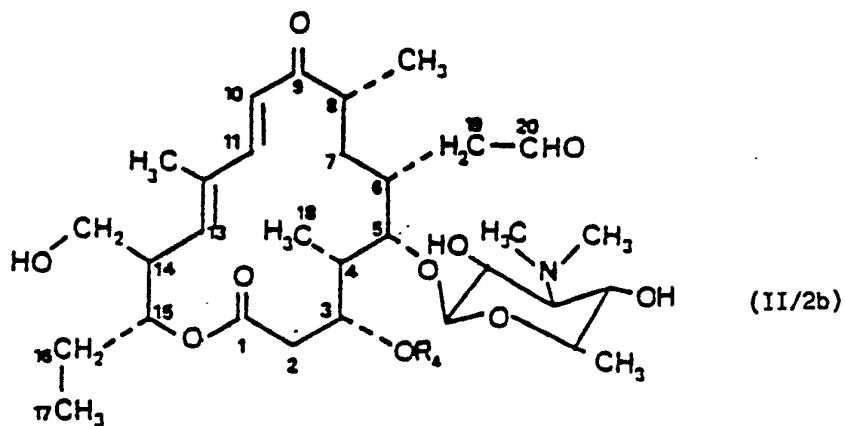


na qual R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,

que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, se faz reagir inicialmente com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,05 e 0,4, preferencialmente compreendida entre 0,1 e 0,30, de preferência compreendida entre 0,15 e 0,25, à temperatura ambiente para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extracção com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



na qual R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, se faz reagir, em seguida, com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,25 e 0,75, preferencialmente compreendida entre 0,3 e 0,7, de preferência compreendida entre 0,4 e 0,6, a uma temperatura preferencialmente compreendida entre 30 e 100°C, com vantagem compreendida entre 50 e 90°C, preferencialmente compreendida entre 70 e 80°C, para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extração com um dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral

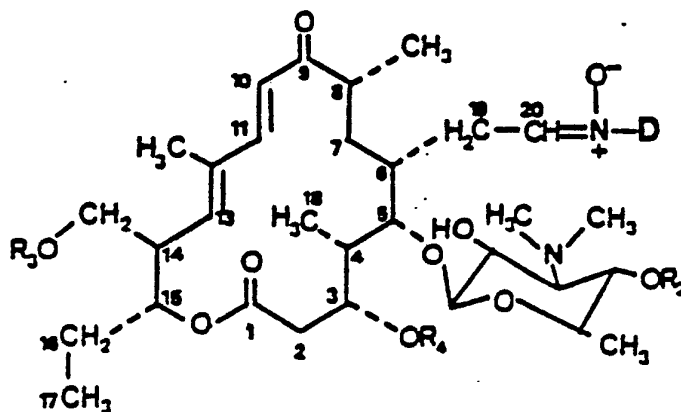


na qual

R_4 tem o significado definido antes,

que eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica,

tratando-se então o derivado escolhido de fórmula geral II, II/2a ou II/2b de acordo com o composto de fórmula geral I que se pretende obter, com um derivado de fórmula geral HO-NHD, na qual D tem o significado definido antes, ou então preferencialmente com um sal de ácido forte de um tal composto (cloridrato, bromidrato, etc.), no seio de um dissolvente orgânico preferencialmente escolhido entre álcoois alifáticos inferiores, acetato de etilo, acetonitrilo, na presença de uma base tal como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cálcio, para se obter um derivado de fórmula geral

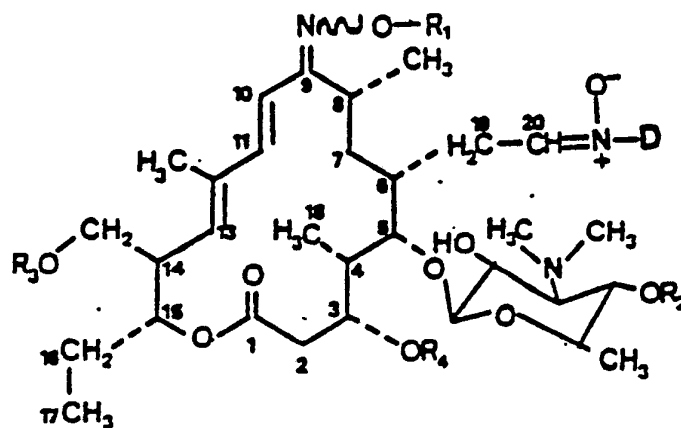


caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um átomo de oxigênio e os símbolos A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral $=N^+(O^-)-D$, na qual R_2 , R_3 , R_4 e D têm os significados definidos antes,

derivado de fórmula geral I/B que se trata, eventualmente, na presença de uma base, como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de sódio ou o carbonato de cálcio, com um derivado de fórmula geral



na qual R_1 tem o significado definido antes ou então, preferencialmente, com um sal de ácido forte (cloridrato, bromidrato, etc.) de um tal composto para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia em coluna de sílica, um derivado de fórmula geral



(I/D2)

caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $N \sim O-R_1$ e os símbolos A, B e R_4 têm os significados definidos antes,

- que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica com uma mistura dissolvente apropriada, como por exemplo uma mistura de cloreto de metileno/metanol,

e que, eventualmente, se pode:

- quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
- quer separar nos seus isômeros e depois, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo A representa um grupo de fórmula geral NDE e o símbolo B repre-

4.

sentam um grupo ciano dos seus isómeros e diastereoisómeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os símbolos A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral $=N^+(O^-)-D$, dos seus isómeros e diastereoisómeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um átomo de oxigénio, dos seus isómeros e diastereoisómeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $N \sim OR_1$, dos seus isómeros e diastereoisómeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado

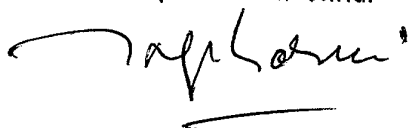
pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 9-(E+Z)-benziloxiimino-20-dibenzilamino-20-ciano-9,20-didesoxo-tilosina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

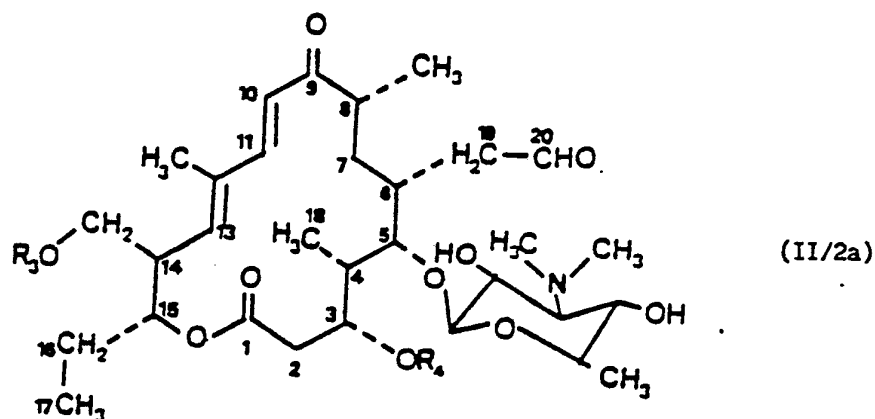
9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da N-benzil-nitrona em 20 da 9-(E+Z)-benziloxiimino-9,20-didesoxo-tilosina, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da nitro 9-(E+Z) (R,S)-benziloxiimino-20-benzilamino-20-ciano-9,20-didesoxo-tilosina, assim como de cada um dos seus isómeros R e S, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos,

Lisboa, 26 de Outubro de 1989
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

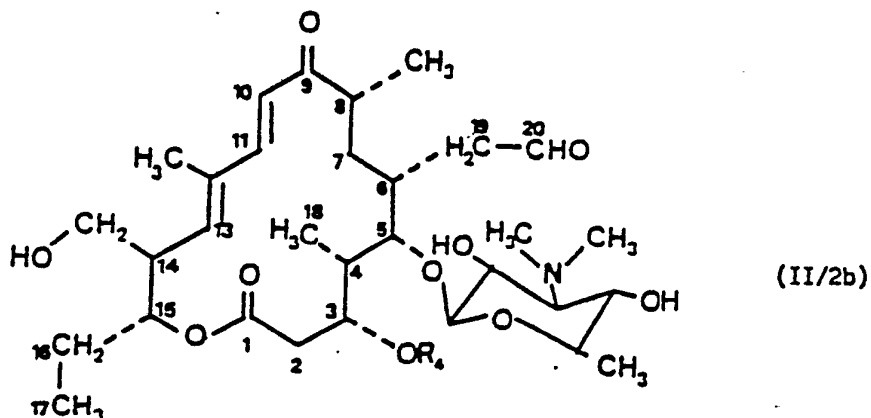


que, no caso em que no composto de fórmula geral que se pretende obter o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogênio, se faz reagir inicialmente com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,05 e 0,4, preferencialmente compreendida entre 0,1 e 0,30, de preferência compreendida entre 0,15 e 0,25, à temperatura ambiente para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extração com um dissolvente orgânico apropriado um derivado de fórmula geral



que, no caso em que no composto de fórmula geral I que se pretende obter os símbolos R_2 e R_3 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, se faz reagir com ácido clorídrico diluído de normalidade compreendida entre 0,25 e 0,75, preferencialmente compreendida entre 0,3 e 0,7, de preferência compreendida entre 0,4 e 0,6, a uma temperatura preferencialmente compreendida entre 30 e 100°C, com vantagem compreendida entre 50 e 90°C, preferencialmente compreendida entre 70 e 80°C, para se obter, após lavagem com um dissolvente orgânico apropriado, alcalinização e extração com um

dissolvente orgânico apropriado, um derivado de fórmula geral



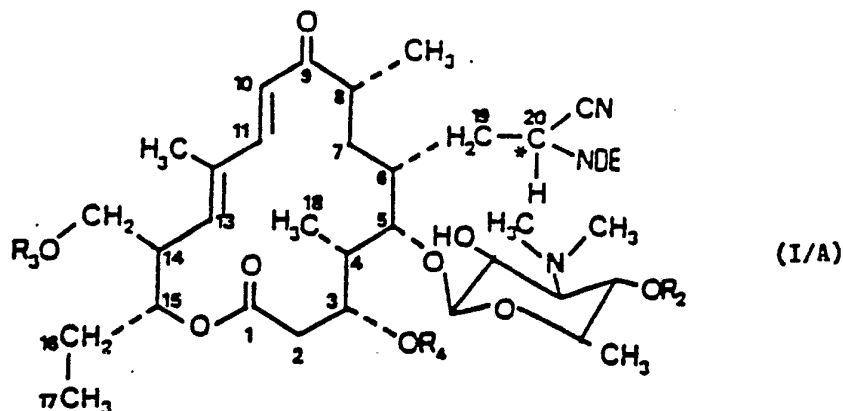
que eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica,

tratando-se então o derivado escolhido de fórmula geral II, II/2a ou II/2b de acordo com o composto de fórmula geral I que se pretende obter:

- quer, no caso em que o símbolo B representa um grupo ciano, com um ciano-fosfonato de dialquilo, tal como o ciano-fosfonato de dietilo,
- na presença de uma amina de fórmula geral HNDE III, no seio de um dissolvente orgânico, preferencialmente escolhido entre tetrahydrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, benzeno, dioxano, acetona, acetato de etilo,

a uma temperatura compreendida inclusivamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do dis-

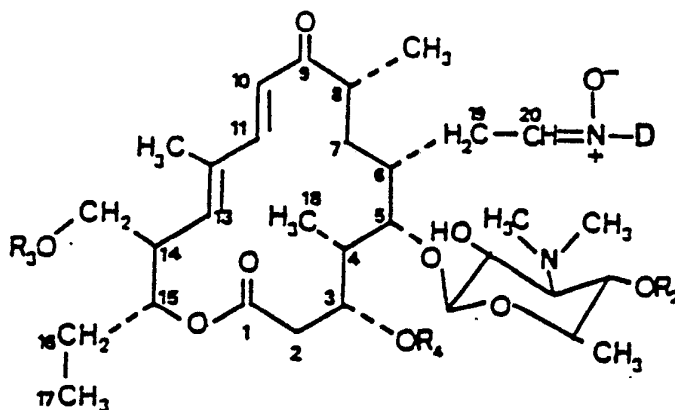
solvente escolhido para se obter um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um átomo de oxigênio, o símbolo A representa um grupo de fórmula geral NDE e o símbolo B representa um grupo ciano



de onde se separam então, eventualmente, os isômeros R e S mediante uma técnica clássica tal como a cromatografia em coluna de sílica ou a cristalização fracionada,

- quer no caso em que os símbolos A e B considerados conjuntamente representam um grupo de fórmula geral $=N^+(O^-)-D$ com um derivado de fórmula geral HD-NHD, ou então preferencialmente com um sal de um ácido forte de um tal composto (cloridrato, bromidrato, etc.) no seio de um dissolvente orgânico preferencialmente escolhido entre álcoois alifáticos inferiores, acetato de etilo, acetonitrilo na presença de um base como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um

sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cálcio, para se obter um derivado de fórmula geral



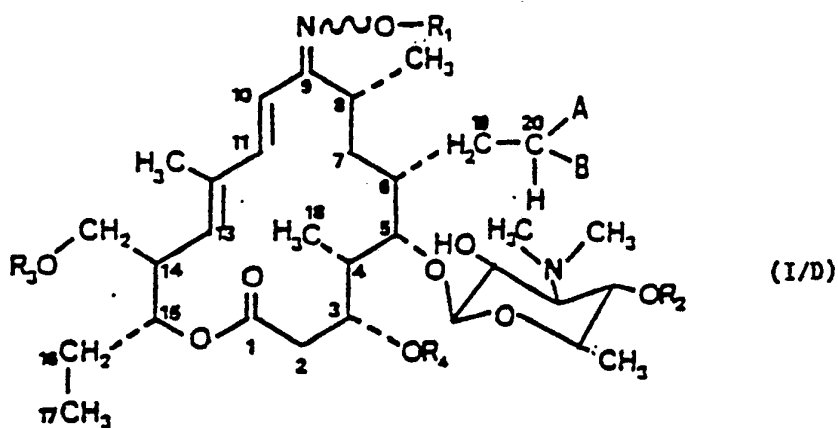
caso particular dos derivados de fórmula geral I na qual o símbolo G representa um átomo de oxigênio e os símbolos A e B considerados em conjunto representam um grupo de fórmula geral $=N^+(O^-)-D$,

derivado de fórmula geral I/A ou I/B que, eventualmente, se trata na presença de uma base, como por exemplo a piridina, a trietilamina ou um sal de metal alcalino tal como o acetato de sódio, o carbonato ácido de sódio, o carbonato ácido de potássio, o carbonato de sódio, o carbonato de potássio ou o carbonato de cálcio, com um derivado de fórmula geral



ou então preferencialmente com um sal de ácido forte (cloridrato,

bromidrato, etc.) de um tal composto para se obter, após purificação eventual mediante cromatografia em coluna de sílica, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral I em que o símbolo G representa um grupo de fórmula geral $N \sim O - R_1$,

- que, eventualmente, se purifica mediante cromatografia em coluna de sílica com uma mistura dissolventes apropriada tal como por exemplo uma mistura de cloreto de metileno/metanol,

e que, eventualmente, se pode

- quer salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,
- quer separar nos seus isômeros e depois, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis como medicamentos.

Lisboa, 26 de Outubro de 1989

O Agente Oficial da Propriedade Industrial