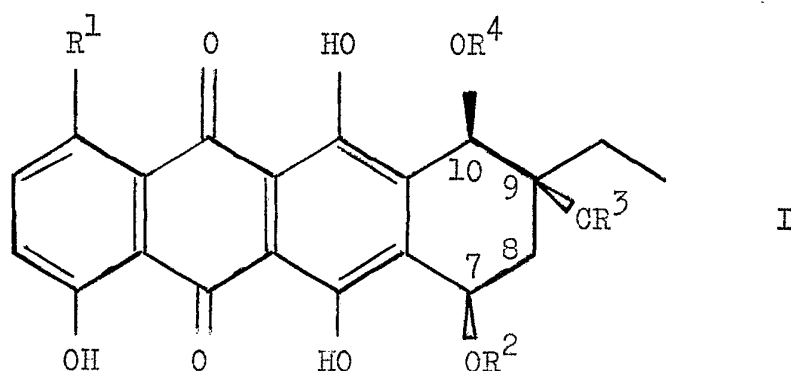


Memória descritiva referente à patente de invenção de BEHRING-WERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-3550 Marburg, Republica Federal Alemã, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE RODOMICINAS SEMI-SINTÉTICAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS DE ACÇÃO CITOSTÁTICA QUE AS CONTÊM".

MEMORIA DESCRITIVA

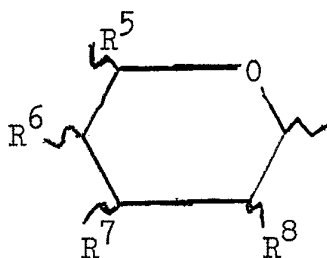
A invenção refere-se a compostos de fórmula I, aos seus sais com uma base inorgânica ou orgânica,



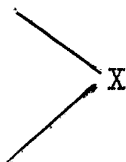
na qual:

R^1 é hidrogénio ou um grupo hidroxilo,

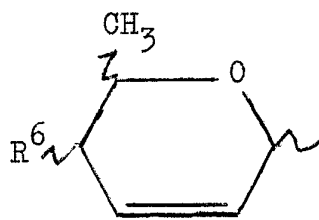
R^2 é hidrogénio, uma estrutura com as fórmulas II ou IV, ou em conjunto com R^3 , uma estrutura de fórmula III,



II



III



IV

R^3 é hidrogênio, uma estrutura com as fórmulas II ou IV, ou, em conjunto com R^2 , uma estrutura de fórmula III,

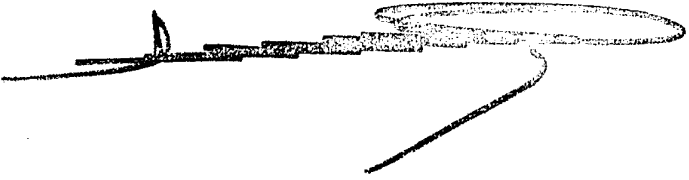
R^4 é hidrogênio, trimetilsililo, um grupo protector usual na química dos hidratos de carbono, de preferência acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo ou benzoilo substituído como para-nitrobenzoilo, uma estrutura de fórmula II ou uma estrutura de fórmula IV,

R^5 é hidrogênio, metilo, hidroximetilo, aciloximetilo (C_1-C_8) ou alquiloximetilo (C_1-C_8),

R^6 , R^7 e R^8 , independentemente entre si, são hidrogênio, hidróxilo, aciloxi (C_1-C_8) alifático, benzoiloxi ou benzoiloxi substituído como para-nitrobenzoiloxi, alquiloxi (C_1-C_8), aliloxi, benziloxi ou benziloxi substituído ou halogênio, em que R^7 pode ainda ser NH_2 , NH -acilo (C_1-C_8), N -(alquilo) $_2$ (C_1-C_8), $N(CH_2CN)_2$, $NH(CH_2CN)$ ou azido, e

X é um grupo protector bivalente usual na química dos hidratos de carbono, de preferência alquilboronilo ou fenilboronilo um éster alquílico de um ácido ortoalquilcarboxílico, de preferência ortoacetato de etilo ou ortoformiato de etilo, um cetel ou acetal, de preferência isopropilideno ou benzilideno,

exceptuando-se os compostos com $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = OH$ e $R^2 = R^3 = R^4 = H$, $R^1 = R^2 = R^4 = H$ e $R^3 = \alpha$ -L-daunosaminilo ou α -L-rodosaminilo ou 4'-acil- α -L-rodosaminilo, $R^1 = OH$ ou H, $R^3 = H$ e $R^2 = R^4 = \alpha$ -L-rodosaminilo ou 4'-acil- α -L-rodosaminilo e $R^1 = R^2 = R^3 = H$ e $R^4 = \alpha$ -L-rodosaminilo.



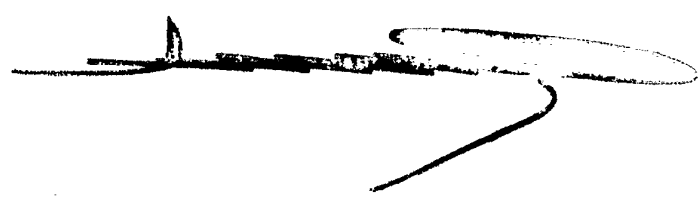
Numerosas antraciclinas apresentam uma acção citostática e algumas utilizam-se na terapia de tumores.

Neste contexto, conhecem-se as β -rodomicinas (estruturas de fórmula I com $R^1=H$), nas quais a posição 7 e a posição 10 estão ligadas por uma ligação glicosídica α com a L-rodosamina ou nas quais apenas a posição 7 está ligada por uma ligação glicosídica α com a L-rodosamina ou com a L-danosamina, bem como as β -isorodomicinas (estruturas de fórmula I com $R^1=OH$), nas quais as posições 7 ou 10 se encontram ligadas com α -L-rodosamina, bem como os produtos de mono-desmetilação fotolítica destes glicósidos de L-rodosamina e β -rodomicinona com cadeias laterais de oligossacárido nas posições 7 ou 10 ou 7 e 10, chamados citorodinas. No "Journal of Antibiotics" 33, 1331 (1980) encontra-se descrita a glicosidação microbiana de um trissacárido constituído por L-rodosamina, L-desoxifrutose e cinerulose A, na posição 7 da β -rodomicinona.

Até ao momento não se descreveu nenhum processo de glicosidação química para a β -rodomicinona e para a β -isorodomicinona. Devido às múltiplas possibilidades de glicosidação dos três grupos hidroxilo no anel A da β -rodomicinona (estrutura de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=R^4=H$) as glicosidações selectivas são muito difíceis.

Descobriu-se surpreendentemente que a β -rodomicinona e a β -isorodomicinona se podem glicosidar selectivamente, utilizando determinados grupos protectores nas posições 7, 9 e 10, e que os glicósidos assim obtidos, em particular a 7-O- α -L-acosaminil- β -rodomicinona ou a 7-O-(3'-N,N-dimetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona possuem um efeito citostático comparável com o da adriamicina.

É por isso um objectivo da presente invenção preparar novas mono-, bis- e tris-glicosil- β -(iso)rodomicinonas a partir de β -(iso)rodomicinonas obtidas por via biológica, que se distingam pelo seu efeito citostático e que sejam por isso apropriadas para o tratamento de tumores.



Atingiu-se este objectivo com a preparação de compostos com a fórmula I acima mencionada com os significados aí referidos para R^1 a R^8 e X e as excepções mencionadas.

O objectivo da invenção são por isso compostos obedecendo a esta fórmula I com as definições e excepções mencionadas.

Na apresentação de compostos de fórmula I que se segue, com os grupos R^1 a R^8 aí mencionados, cada grupo de compostos referido é preferido ao grupo de compostos anteriormente referido.

- 1) R^1 a R^8 possuem os significados mencionados.
- 2) R^1 a R^4 possuem os significados mencionados, R^2 e R^3 são, independentemente entre si, hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV com os significados mencionados para R^5 a R^8 .
- 3) R^1 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 2).
- 4) R^3 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 2).
- 5) R^1 e R^4 possuem os significados mencionados, R^2 e R^3 são, independentemente entre si, hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, em que R^5 é metilo, R^6 e R^7 possuem os significados mencionados e R^8 é hidrogénio ou halogénio.
- 6) R^1 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 5).
- 7) R^3 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 5).
- 8) R^1 e R^4 possuem os significados mencionados, R^2 e R^3 são, independentemente entre si, hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, em que R^5 é metilo, R^6 possui o significado mencionado, R^7 é NH_2 , NH -acilo ($C_1 - C_8$), N (alquilo) $_2$ ($C_1 - C_8$), $N(CH_2CN)_2$, $NH(CH_2CN)$ ou azido, R^8 é hidrogénio ou halogénio.

- 
- 9) R^1 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 8).
- 10) R^3 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 8).
- 11) R^1 e R^4 possuem os significados mencionados, R^2 e R^3 são, independentemente entre si, hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, em que R^5 é metilo, R^6 e R^7 possuem os significados mencionados e R^8 é hidrogénio ou halogénio e as estruturas de fórmula II ou IV pertencem à série L dos hidratos de carbono.
- 12) R^1 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 11).
- 13) R^3 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 11).
- 14) R^1 e R^4 possuem os significados mencionados, R^2 e R^3 são, independentemente entre si, hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, em que R^5 é metilo, R^6 possui os significados mencionados, R^7 é NH_2 , NH -acilo (C_1-C_8), N (alquilo) $_2$ (C_1-C_8), $N(CH_2CN)_2$, $NH(CH_2CN)$ ou azido, R^8 é hidrogénio ou halogénio, as estruturas de fórmula II ou IV pertencem à série L dos hidratos de carbono.
- 15) R^1 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 14).
- 16) R^3 é hidrogénio, sendo as restantes definições como em 14).
- 17) R^1 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 2).
- 18) R^1 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 5).
- 19) R^1 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 8).
- 20) R^1 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como



em 11).

21) R^1 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 14).

22) R^2 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 2).

23) R^3 e R^4 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 2).

24) R^2 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 5).

25) R^3 e R^4 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 5).

26) R^2 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 8).

27) R^3 e R^4 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 8).

28) R^2 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 11).

29) R^3 e R^4 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 11).

30) R^2 e R^3 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 14).

31) R^3 e R^4 são hidrogénio, sendo as restantes definições como em 14).

32) R^1 , R^2 e R^3 são hidrogénio, R^4 é como em 2).

33) R^1 , R^3 e R^4 são hidrogénio, R^2 é como em 2).

34) R^1 , R^2 e R^3 são hidrogénio, R^4 é como em 5).

35) R^1 , R^3 e R^4 são hidrogénio, R^2 é como em 5).

36) R^1 , R^2 e R^3 são hidrogénio, R^4 é como em 8).

37) R^1 , R^3 e R^4 são hidrogénio, R^2 é como em 8).

38) R^1 , R^2 e R^3 são hidrogénio, R^4 é como em 11).

39) R^1 , R^3 e R^4 são hidrogénio, R^2 é como em 11).

40) R^1 , R^2 e R^3 são hidrogénio, R^4 é como em 14).

41) R^1 , R^3 e R^4 são hidrogénio, R^2 é como em 14).

É ainda objectivo da invenção um processo para a preparação de um composto de fórmula I com as definições mencionadas, caracterizado por se bloquear em primeiro lugar um composto de fórmula I, em que R^1 possui os significados anteriormente mencionados e R^2 e R^4 são hidrogénio, como descrito em seguida, nas posições 7 e 9, de modo selectivo, por meio de uma estrutura de fórmula III, obtendo-se um composto de fórmula I, em que R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, e se substituir em seguida o grupo $R^4=H$ por um grupo de protecção acilo, por um grupo trimetilsililo ou por um derivado de hidrato de carbono de estrutura II ou IV, e se proceder ao seu desbloqueamento, conforme o caso, e/ou se modificar na função amina, glicosidando-se, após remoção selectiva dos grupos protectores na posição 7 e 9, apenas a posição 7 ou as posições 7 e 9, podendo-se desbloquear e modificar os grupos glicosilo, ou ainda, após introdução de um grupo acilo ou de um grupo trimetilsililo na posição 10 seguida de desbloqueamento selectivo nas posições 7 e 9, se glicosidar primeiro na posição 7 ou simultâneamente nas posições 7 e 9, desbloquean-



do-se em seguida, total ou parcialmente e, conforme o caso, modificando-se as funções amina, glicosidando-se apenas então a posição 10 e modificando-se este glicósido, procedendo-se em pormenor do seguinte modo:

- a) faz-se reagir um composto de fórmula I, em que R^1 tem o significado anteriormente referido e R^2 a R^4 são hidrogénio, num solvente orgânico apropriado como tolueno ou DMF ou misturas destes, na presença de um catalizador como um ácido mineral, carboxílico ou sulfónico, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, com um ácido bórico como o ácido fenilbórico ou com uma cetona como acetona ou com um cetal como o 2,2-dimetoxipropano ou com um acetal como o dimetilacetal do benzaldeído, conforme o caso, com adição de um agente desidratante como um peneiro molecular de $4\text{\AA}$, obtendo-se um composto de fórmula I em que R^1 tem o significado anteriormente mencionado e R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, que se isola por filtração e remoção do solvente e que se recristaliza de um solvente orgânico como éter de petróleo, efectuando-se uma derivatização adequada do grupo hidroxilo na posição 10,
- b) Conforme o caso, por acilação com um anidrido de ácido carboxílico como anidrido acético, anidrido do ácido trifluoroacético ou com um anidrido de ácido fenilcarboxílico ou com um halogeneto de ácido carboxílico ou por reacção com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico, num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano ou tolueno, ou em misturas destes, a uma temperatura entre 40°C e a temperatura de ebulição do solvente, e na presença de uma base como trietilamina ou piridina, obtendo-se um composto de fórmula I, em que R^1 possui o significado anteriormente mencionado, R^2 forma em conjunto com R^3 uma estrutura de fórmula III, e R^4 é acilo ou trimetilsililo,
- c) ou, por exemplo, por reacção do composto obtido em a) com 3,4-dihidro-2H-pirano, num solvente orgânico apropriado co-

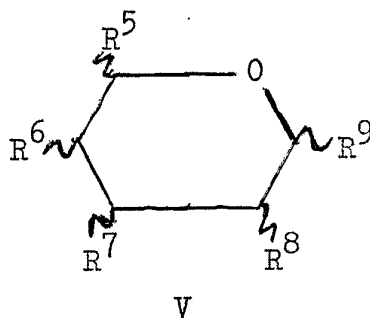
mo clorofórmio, diclorometano, DMF ou tolueno, na presença de um catalizador como ácido para-toluenosulfónico e de um agente desidratante como peneiros moleculares de 4Å, a uma temperatura entre -30°C e a temperatura de ebulição do solvente, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 , em conjunto com R^3 , forma uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II com R^5 a R^8 igual a hidrogénio,

- d) ou, por exemplo, por reacção do composto obtido em a), nas condições habituais na química dos hidratos de carbono, com um derivado de hidrato de carbono, de fórmula V,



em que

R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados para um grupo protector adequado, e

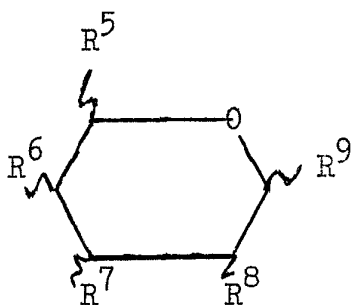
R^9 é halogénio como Cl ou Br, O-acilo ou um outro grupo rejeitado habitual em reacções de glicosidação, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

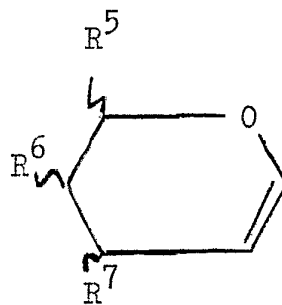
R^2 , em conjunto com R^3 , é uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II,

- e) ou, por exemplo, fazendo-se reagir o composto obtido em a) com um hidrato de carbono funcionalizado, de fórmula geral V ou VI.,



V



VI

em que

R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados, com exceção dos grupos hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$, e

R^9 é acilo ligado por oxigênio, como aciloxi (C_1-C_3) alifático como acetilo, benzoiloxi ou benzoiloxi substituído como para-nitrobenzoiloxi,

na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, DMF, acetona, acetonitrilo ou nitrometano, ou em misturas destes, com um catalizador como ácido para-toluenosulfônico ou um éster alquisilílico do ácido trifluorometanosulfônico e, conforme o caso, na presença de um agente captor de ácido e de um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura reaccional de $-70^\circ C$ a $+30^\circ C$, sob atmosfera de gás inerte como azoto ou argon, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

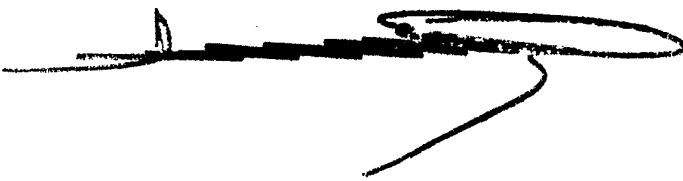
R^1 possui o significado mencionado,

R^2 , em conjunto com R^3 , é uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II ou IV, em que

R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados, com exceção dos grupos hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$,

f) podendo-se ainda, conforme o caso, desbloquear-se o composto dos passos b) a e) nas posições 7 e 9, fazendo-se reagir este composto num solvente orgânico apropriado como cloro-


fórmio, diclorometano, DMF, tolueno ou metanol, com um catalizador como uma solução aquosa diluída de ácidos carboxílicos ou do ácido para-toluenosulfônico e, conforme o caso, com um diol como 2-metil-2,4-pentanodiol, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, obtendo-se um composto de fórmula geral I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 e R^3 são hidrogénio, e

R^4 possui o significado mencionado, excepto hidrogénio,

- g) podendo, conforme o caso, desbloquear-se parcial ou totalmente o composto do passo f), em que R^4 é uma estrutura de fórmula II ou IV com um grupo protector usual na química dos hidratos de carbono como grupos R^5 a R^8 , nas condições habituais na química dos hidratos de carbono, de uma forma selectiva nas funções hidroxilo protegidas e/ou nas funções amino protegidas, segundo um método conhecido, por meio de uma base inorgânica ou orgânica, como hidróxidos alcalinos e alcalino-terrosos, carbonato de sódio e trietilamina, num solvente como água, metanol, etanol ou THF ou em misturas destes, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 é hidrogénio ou hidroxilo,

R^2 e R^3 são hidrogénio, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II ou IV, nas quais

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo ou alquinoximetilo,

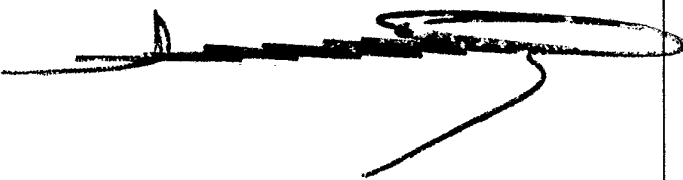
R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio,

R^7 é NH_2 , $N(\text{alquilo})_2$, azido, hidroxilo ou alcooxilo, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste,

- h) e transformando-se, conforme o caso, o composto do passo g) de fórmula I, em que

R^1 a R^3 possuem os significados mencionados em g), e


R⁴ é uma estrutura de fórmula II, na qual

R⁵, R⁶ e R⁸ possuem os significados mencionados em g), e

R⁷ é NH₂,

nas condições conhecidas da aminação redutiva, no composto correspondente de fórmula I, em que

R¹ a R³ possuem os significados mencionados em g), e

R⁴ é uma estrutura de fórmula II, na qual

R⁵, R⁶ e R⁸ possuem os significados mencionados em g), e

R⁷ é N(alquilo)₂, ou

i) transformando-se ainda um composto do passo g), de fórmula geral I, em que

R¹ a R³ possuem os significados mencionados em g), e

R⁴ é uma estrutura de fórmula II com os significados de

R⁵, R⁶ e R⁸ mencionados em g), e

R⁷ é NH₂,

por reacção com iodoacetoneitrilo ou bromoacetoneitrilo, num solvente apropriado, por exemplo dimetilformamida, na presença de uma base adequada como trietilamina, num composto de fórmula I, em que

R¹ a R³ possuem os significados mencionados em g), e

R⁴ é uma estrutura de fórmula II, na qual

R⁵, R⁶ e R⁸ possuem os significados mencionados em g), e

R⁷ é N(CH₂CN)₂ ou NH(CH₂CN),

k) e procedendo-se, conforme o caso, à glicosidação dos compostos formados nos passos f), h) ou i), nas condições já mencionadas no passo e), obtendo-se, conforme a quantidade do agente de glicosidação utilizado, apenas a glicosidação da posição 7 ou simultâneamente das posições 7 e 9, obtendo-se produtos de fórmula geral I, em que


R¹ possui o significado mencionado,

R² é uma estrutura de fórmula II ou IV, em que

R⁵ a R⁸ possuem os significados anteriormente mencionados com as exceções de hidroximetilo, hidroxilo, NH₂, N(CH₂CN)₂ e NH(CH₂CN),

R³ é hidrogênio ou corresponde a R², e

R⁴ é acilo, trimetilsililo ou uma estrutura de fórmula geral II ou IV, em que

R⁵ a R⁸ possuem os significados anteriormente mencionados com as exceções de hidroximetileno, hidroxilo e NH₂, e, conforme o caso,

- 1) transformando-se os compostos obtidos nos passos f), h) ou i), na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, acetona ou acetonitrilo, em misturas destes, com um glicol de fórmula VI, em que

R⁵ a R⁷ possuem os significados mencionados no passo e), com N-iodosuccinimida e, conforme o caso, com um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura de -40° a +40°C, sob atmosfera inerte como azoto ou argon, num composto de fórmula I, em que

R¹ possui o significado mencionado, e

R² é uma estrutura de fórmula II, na qual

R⁵ é hidrogênio, metilo, aciloximetilo (C₁-C₈), alquiloxi-metilo (C₁-C₈),

R⁶ é aciloxi, alquiloxi, aliloxi ou benziloxi,

R⁷ é aciloxi, alquiloxi, aliloxi, benziloxi, NH-acilo, N(alquilo)₂, azido, e

R⁸ é iodo, e

R³ e R⁴ possuem os significados mencionados no passo k), e

- m) desbloqueando-se, conforme o caso, os compostos formados nos passos k) ou l), de acordo com as condições do passo g)

obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado, e

R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, em que

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo ou alquinoximetilo,

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio,

R^7 é NH_2 ou $N(\text{alquilo})_2$, azido, hidroxilo ou alcooxilo, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , e

R^4 é hidrogénio, trimetilsililo ou uma estrutura de fórmula geral II ou IV, em que

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo ou alquinoximetilo,

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio,

R^7 é NH_2 , $N(\text{alquilo})_2$, $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, azido, hidroxilo ou alcooxilo, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste, ou

n) desbloqueando-se também os compostos formados nos passos k) ou l), nas condições do passo g), de modo a desbloquear-se selectivamente apenas a posição 10, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

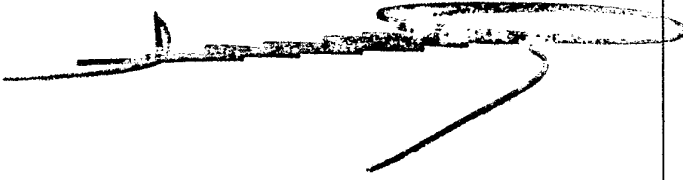
R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, em que

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 ,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , e

R^4 é hidrogénio,

o) transformando-se, conforme o caso, o composto do passo m), em que R^2 é uma estrutura de fórmula II, com R^7 igual a NH_2 .


e R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , de novo de acordo com o método descrito no passo h), em condições de aminação redutiva, nos compostos correspondentes em que R^6 é $N(\text{alquilo})_2$, ou, conforme o caso,

p) transformando-se um composto do passo m), em que R^2 é uma estrutura de fórmula II, com R^7 igual a NH_2 , e R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , de acordo com as condições do passo i), nos derivados cianometilados correspondentes, em que

R^7 é $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, e, conforme o caso,

q) procedendo-se à glicosidação de um composto do passo n), de acordo com as condições já mencionadas no passo e), obtendo-se, conforme a quantidade do agente de glicosidação utilizado, apenas a glicosidação da posição 10 ou a glicosidação simultânea das posições 9 e 10, formando-se um composto de fórmula I, na qual

R^1 é hidrogénio ou hidroxilo, e

R^2 é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, em que

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 ,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 ou a R^4 , e

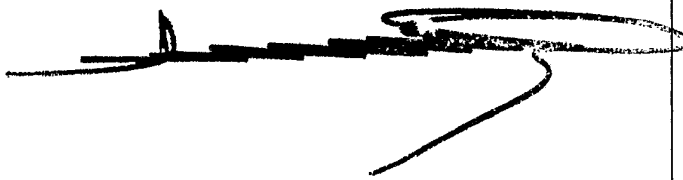
R^4 é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, em que

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$, e, conforme o caso,

r) efectuando-se também as reacções dos passos c), d) e l) com um composto do passo n), de modo a obter-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado, e

R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, na qual


R⁵ a R⁸ possuem os significados acima mencionados com as exceções de hidroximetilo, hidroxilo e NH₂,
R³ é hidrogénio ou corresponde a R² ou R⁴, e
R⁴ é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, em que
R⁵ a R⁸ possuem os significados acima mencionados com as exceções de hidroximetilo, hidroxilo, NH₂, N(CH₂CN)₂ e NH(CH₂CN), e, conforme o caso,

s) desbloqueando-se este composto do passo q) ou r), de novo como descrito no passo g), formando-se um composto de fórmula I, em que

R¹ possui o significado anteriormente mencionado, e
R², R³ e R⁴, independentemente entre si, são hidrogénio, são hidrogénio ou uma estrutura de fórmula II ou IV, em que
R⁵ a R⁸ possuem os significados anteriormente mencionados com as exceções de aciloximetilo, aciloxi, benzoiloxi ou benzoiloxi substituído, NH-acilo, e, conforme o caso,

t) transformando-se o composto do passo s), de acordo com o processo do passo h), por meio de redução-aminação, no derivado correspondente em que o grupo R⁷, que no passo s) era um grupo NH₂, se transforma num grupo N(alquilo)₂, ou

u) transformando-se ainda um composto do passo s), de acordo com as condições do passo i), no derivado cianometilado correspondente, em que o grupo R⁷, que no passo s) era um grupo NH₂, se transforma num grupo NH(CH₂CN),

v) e fazendo-se reagir, conforme o caso, um composto de fórmula I, em que

R¹, R² e R³ possuem os significados mencionados, e
R⁴ é trimetilsililo,



num solvente orgânico como THF, éter dietílico, dioxano ou em misturas destes, a temperaturas entre -40°C e a temperatura de ebulição do solvente, com fluoreto de tetrabutílamônio, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 , R^2 e R^3 possuem os significados anteriormente mencionados, e

R^4 é hidroxilo,

w) e transformando-se, conforme o caso, composto de fórmula I, em que

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 possuem os significados mencionados, e

R^7 é NH_2 , $\text{N}(\text{alquilo})_2$ ($\text{C}_1\text{-C}_8$), $\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})_2$ ou $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, e nos respectivos sais, com ácidos inorgânicos ou orgânicos.

São também objectivo da invenção composições farmacêuticas, que contêm um ou mais compostos de fórmula I, ou os seus sais com ácidos inorgânicos como HCl ou com ácidos orgânicos como ácido glutâmico ou ácido glucorónico, como ingredientes activos.

Um composto deste tipo pode incorporar-se conjuntamente com veículos e/ou aditivos farmacêuticos usuais de modo a obter-se uma composição farmacêutica adequada, com aplicação em particular na terapia do cancro.

As dosagens e o modo de aplicação correspondem aos que se poem em prática no caso das antraciclí^{li}nas conhecidas, como adriamicina, daunomicina ou aclacinomicina.

As composições farmacêuticas preparadas deste modo podem ainda conter outros ingredientes activos, desde que estes nãoapresentem qualquer efeito secundário indesejável em combinação com os compostos de acordo com a invenção.


O objectivo da invenção é ainda uma composição farmaceutica contendo um composto de fórmula I, com as definições e excepções mencionadas, e uma substância servindo de veículo.

O objectivo da invenção é ainda a utilização de um composto de fórmula I, com as definições e excepções mencionadas, como medicamento.

Testou-se o efeito citostático dos compostos de acordo com a invenção em células leucémicas L1210 de rato. Para tal cultivou-se uma formação de colónias de células leucémicas L1210 em placas de agar. Este método destina-se a verificar a influência das substâncias a testar sobre o comportamento de crescimento das células após incubação de 1 hora ou ao longo de várias gerações. Num período de tempo de ciclo celular de 10-12 horas observam-se num período de tempo de teste de 7 dias cerca de 14 gerações consecutivas. As substâncias, com efeito citostático, de acordo com a invenção, apresentam neste teste um efeito de redução do número de colónias observado em relação a uma amostra de controle não tratada.

Os detalhes do método do teste apresentam-se na descrição do processo seguinte para a determinação da formação de colónias.

Processo para a determinação da formação de colónias de células leucémicas L1210 em agar-"soft".

Incubaram-se 500 células leucémicas por placa com várias concentrações da substância a testar, durante 1 hora a 37°C. Em seguida, lavaram-se duas vezes as células com meio McCoy5A e colocaram-se depois em caixas de Petri, após adição de agar a 0,3%. Os controles incubaram-se apenas com meio de cultura fresco. Em vez de uma incubação de 1 hora, adicionaram-se em muitos casos várias concentrações das substâncias a testar à camada superior de agar, de modo a conseguir-se uma exposição contínua das células ao longo do

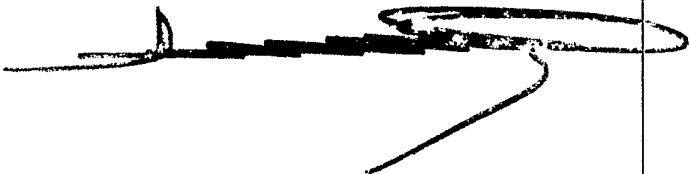
tempo total de incubação. Após a coagulação do agar incubaram-se as placas na estufa, durante 7 dias a 37°C, (5% de CO₂ em volume; 95% de humidade relativa). Em seguida, contou-se o número de colónias formadas com um diâmetro superior a 60 µm. Exprimiram-se os resultados na forma de número de colónias em placas de agar tratadas em percentagem dos controlos não tratados. A partir da curva dose - efeito assim obtida calculou-se o valor de IC₅₀ como medida da eficácia da substância testada. Os resultados obtidos para os compostos aqui descritos em comparação com os obtidos com a adriamicina, apresentam-se na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1: (parte 1)

Substância Nº. (Exemplo)	Incubação prolongada IC ₅₀ (µg/ml)	Incubação de 1 hora IC ₅₀ (µg/ml)
Adriamicina	0.02	0.04
8	>1	>1
9	0.6	10
10	0.9	6.5
11	>1	>1
12	0.5	>1
13	0.03	>1
14	0.024	>1
15	0.004	0.02
16	0.006	0.02
17	0.004	0.09
18	0.13	>1
19	0.11	>1
21	0.5	>1
24	>1	>1
25	>1	>1
27	>1	>1
28	>1	>1
29	10	>1
30	0.5	>1

Tabela 1: (parte 2)

Substância Nº. (Exemplo)	Incubação prolongada IC ₅₀ (g/ml)	Incubação de 1 hora IC ₅₀ (g/ml)
33	> 1	> 1
34	0.026	0.09
35	> 1	> 1
37	> 1	> 1
38	> 1	> 1
40	0.85	> 1
42	0.16	> 1
44		> 1
45		0.29
46		0.11
48		0.095
49		> 1
50	0.1	
51	0.4	0.68
52		0.66
53	0.04	0.05



EXEMPLOS

As estruturas dos compostos preparados determinaram-se por meio de espectroscopia de ^1H - e ^{13}C -NMR utilizando métodos de NMR bidimensional e outras técnicas multi-pulsadas, sem como por meio de espectroscopia de massa (MS) e de infravermelho (IR). O decurso das reacções e a formação dos compostos finais seguiu-se por cromatografia em camada fina ou por meio de técnicas de HPLC.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar a invenção, sem a limitarem.

EXEMPLO 1

7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (1)
(composto de fórmula I com $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$, R^2 e $\text{R}^3=\text{X}$ com X =fenilboronilo)

Aqueceu-se durante 9 horas a refluxo uma solução de β -rodomicinona (740 mg = 1,92 mmol) e ácido fenilborónico (360 mg = 2,95 mmol) em tolueno (150 ml), em conjunto com peneiro molecular de 4Å, activado (3 g), tendo-se seguido a reacção por cromatografia em camada fina (eluente: tolueno/metanol = 10:1).

Após arrefecimento da solução, filtrou-se esta e evaporou-se o solvente em alto vácuo. Dissolveu-se o precipitado em clorofórmio e reprecipitou-se com éter de petróleo.

Rendimento: 800 mg (1,7 mmol = 88%).

EXEMPLO 2

7,9-O-isopropilideno- β -rodomicinona (2)
(composto de fórmula I com $\text{R}^1=\text{R}^4=\text{H}$, R^2 e $\text{R}^3=\text{X}$ com X =isopropilideno)

Misturou-se uma solução de β -rodomi-


cinona (300 mg = 0,78 mmol) em 30 ml de N,N-dimetilformamida seca e 2,2-dimetoxipropano (36 ml) com ácido para-toluenosulfônico (150 mg) e agitou-se durante 60 horas a 50°C e 320 mbar num evaporador rotativo, tendo-se adicionado nova quantidade de 2,2-dimetoxipropano (35 ml). Após concentração da solução tomou-se o resíduo em diclorometano, agitou-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se e concentrou-se. Após separação por cromatografia em coluna (eluente: clorofórmio/acetona/ácido acético/água/trietilamina = 95:5:1:0,25:0,1) obteve-se o produto na forma cristalina.

Rendimento: 150 mg (0,35 mmol = 45%).

EXEMPLO 3

7,9-O-benzilideno- β -rodomicinona (3)

(composto de fórmula I com $R^1=R^4=H$, R^2 e $R^3=X$ com $X=$ benzilideno)

Misturou-se uma solução de β -rodomicinona (30 mg = 0,08 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (5 ml) e dimetilacetal de benzaldeído (2 ml) com ácido para-toluenosulfônico (10 mg) e agitou-se durante 1 hora a 50°C e à pressão de 50 mbar num evaporador rotativo. Após concentração da solução tomou-se o resíduo em diclorometano, agitou-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se e concentrou-se.

Rendimento: 35 mg (0,07 mmol = 90%).

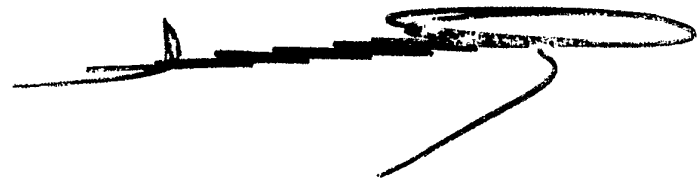
Os dois isômeros endo/exo podem separar-se por meio de cromatografia (eluente: tolueno/metanol = 10:1).

EXEMPLO 4

10-O-trifluoroacetil- β -rodomicinona (4)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, $R^4=$ trifluoroacetilo)

Misturou-se, a 0°C, uma solução de



7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (composto 1) (230 mg = 0,49 mmol) em diclorometano seco (50 ml) com anidrido de ácido trifluoroacético (4 ml = 238 mmol) e trietilamina (0,2 ml) e agitou-se durante 30 minutos a 0°C.

Após a evaporação do solvente e repetidas concentrações com tolueno, dissolveu-se o resíduo em metanol e ajustou-se o pH a 2,5 com ácido clorídrico, precipitando o produto após 4 horas de agitação. Dissolveu-se o precipitado em diclorometano, lavou-se com água e concentrou-se após secagem da fase orgânica.

Rendimento: 150 mg (0,31 mmol = 63%).

EXEMPLO 5

10 - tetrahidropiranyl - β - rodomicinona (5)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II com $R^5=R^6=R^7=R^8=H$)

A uma solução de 7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (500 mg = 1,06 mmol) adicionou-se 3,4-dihidro-2H-pirano (2,5 ml) em diclorometano seco (125 ml) com peneiros moleculares de 4Å e uma quantidade catalítica de ácido para-toluenosulfônico (20 mg) e agitou-se durante meia hora à temperatura ambiente. Após filtração dos peneiros moleculares lavou-se o filtrado com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e destilou-se o solvente.

Secou-se o produto bruto em alto vácuo e adicionou-se então a uma solução de 2-metil-2,4-pentano-diol (5 ml) em diclorometano seco (40 ml) e agitou-se com uma quantidade catalítica de ácido acético (0,2 ml), durante 48 horas à temperatura ambiente.

Em seguida agitou-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio e depois com água e secou-se sobre sulfato de sódio. Após separação por cromatografia em coluna (eluente: tolueno/metanol = 10:1) obteve-se o produ-

to puro.

Rendimento: 210 mg (0,45 mMol = 42%).

EXEMPLO 6

10-O-trimetilsilil- β -rodomicinona (6)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =trimetilsililo)

A uma solução de 7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (100 mg = 0,21 mMol) e piridina (85 μ l) em diclorometano seco e peneiros moleculares de 4Å adicionou-se, a -40°C, éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico (110 μ l) e agitou-se durante 1,5 horas.

Filtrou-se a mistura reaccional, agitou-se com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se.

Para a cisão do éster de boronilo, dissolveu-se o produto bruto em diclorometano seco (10 ml), adicionou-se-lhe 2-metil-2,4-pentanodiol (0,55 ml) e ácido acético (0,1 ml) e agitou-se durante 48 horas à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional com água, secou-se sobre sulfato de sódio, concentrou-se e separou-se por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano/ácido acético/ácido fórmico = 20:1:0,1).

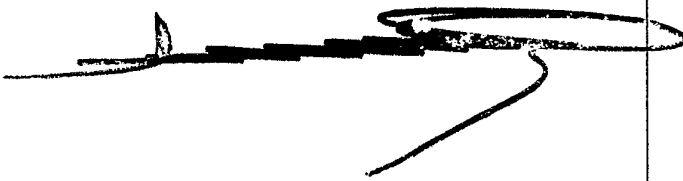
Rendimento: 57 mg (0,11 mMol = 52%).

EXEMPLO 7

10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)-7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (7)

(composto de fórmula I com $R^1=H$, R^2 e R^3 =fenilboronil, R^4 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTFA$, $R^8=H$)

A uma solução de 7,9-O-fenilboronil- β -rodomicinona (composto 1) (100 mg = 0,21 mMol) em diclorometano seco (8 ml) e peneiros moleculares de 4Å, adicionou-se


uma solução de 1,5-anidro-4-O-paranitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-arabino-hexenite-1 (87 mg = 0,23 mMol) em diclorometano seco (4 ml) e misturou-se a -40°C, sob atmosfera inerte (argon) com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico (40 μ l = 0,22 mMol). Após aquecimento até -20°C agitou-se durante mais 4 horas a esta temperatura terminando-se então a reacção por adição de trietilamina (80 μ l) à solução. Após filtração, lavou-se a solução com uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio, concentrou-se e evaporou-se várias vezes com tolueno.

Rendimento bruto: 180 mg (quantitativo)

EXEMPLO 8

10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (8)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

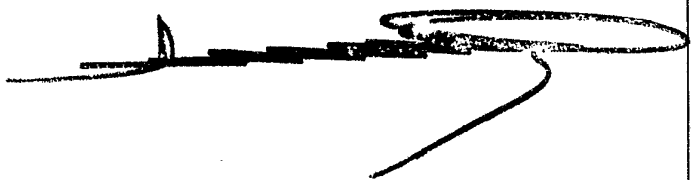
Agitou-se durante 24 horas, à temperatura ambiente, uma solução da mistura bruta do composto 7 (180 mg = 0,21 mMol) em diclorometano seco (20 ml) com 2-metil-2,4-pentanodiol (3,2 ml) e ácido acético (0,2 ml). Procedeu-se ao tratamento final por evaporação repetida com tolueno e cristalizou-se o produto bruto (150 mg) com éter dietílico/éter de petróleo, que se purificou por cromatografia em coluna (eluente: diclorometano/acetona/ácido fórmico = 20:1:0,2).

Rendimento: 120 mg (0,16 mMol = 75%)

EXEMPLO 9

10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (9)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II = α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)



De modo análogo ao processo do exemplo 7, fizeram-se reagir 7,9-O-fenilboronil- -rodomicinona (composto 1) (150 mg = 0,318 mMol) e 1,4-di-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina (190 mg = 0,35 mMol) com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico (0,11 ml = 0,61 mMol).

O produto bruto assim obtido desbloeou-se, para a cisão do éster do ácido borônico, de acordo com o processo do exemplo 8.

Rendimento: 180 mg (0,24 mMol = 75%).

EXEMPLO 10

10-O- α -L-acosaminil- β -rodomicinona (10)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Agitou-se durante 30 minutos, à temperatura ambiente, uma solução do composto 8 (36 mg = 47 mMol) em metanol (2 ml) e hidróxido de sódio 0,5N (2 ml), e em seguida ajustou-se o pH a 2,5 com ácido clorídrico. Agitou-se então várias vezes com clorofórmio. Neutralizou-se a fase aquosa com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se várias vezes com clorofórmio. Secou-se esta fase de clorofórmico com sulfato de sódio e concentrou-se.

Rendimento: 17,5 mg (34 μ mol = 72%).

EXEMPLO 11

10-O- α -L-daunosaminil- β -rodomicinona (11)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Procedeu-se ao desbloqueamento e tratamento do composto 9 (53 mg = 70 μ mol) de acordo com as condições descritas no exemplo 10.

Rendimento: 23 mg (45 μ mol = 64%).



EXEMPLO 12

10-O-(3-N,N-dimetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (12)

(composto de fórmula I com $R^1=R^2=R^3=H$, R^4 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=OH$)

Agita-se durante duas horas à temperatura ambiente, uma solução do composto 10 (23 mg = 42 μ mol) em metanol (2 ml) com cianoborohidreto de sódio (16 mg = 250 μ Mol) e formaldeído (63 μ l, a 37% = 860 μ Mol). Neutraliza-se em seguida com ácido clorídrico e purifica-se por cromatografia (eluente: clorofórmio/metanol/ácido acético/água/trietilamina = 80:20:10:4:0,2).

Rendimento: 15 mg (28 Mol = 67%).

EXEMPLO 13

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)-10-O-trifluoroacetil- β -rodomicinona (13)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^4 =trifluoroacetil, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHtFA$, $R^8=N$).

Fez-se reagir o composto 4 (90 mg = 0,19 mMol) nas condições descritas no exemplo 7.

Rendimento: 150 mg (0,18 mMol = 95%).

EXEMPLO 14

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (14)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHtFA$, $R^8=H$)

Ajustou-se a pH 10 uma solução do composto 13 (100 mg = 0,1a mMol) em metanol (5 ml) com hidróxi-
do de sódio 0,1N, e agitou-se durante 10 minutos.



Neutralizou-se a mistura reaccional com ácido clorídrico diluído e removeu-se o solvente por destilação. Tomou-se o resíduo em diclorometano, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se.

Rendimento bruto: 85 mg (0,11 mmol = 92%).

EXEMPLO 15

7-O- α -L-acosaminil- β -rodomicinona (15)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se e tratou-se posteriormente o composto 14 (27 mg = 35 μ Mol) de acordo com as condições descritas no exemplo 10.

Rendimento: 15 mg (29 μ Mol = 83%).

EXEMPLO 16

7-O-(3-N,N-dimetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (16)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 15 (15 mg = 29 μ Mol) nas condições do exemplo 12.

Rendimento: 13 mg (24 μ Mol = 83%).

EXEMPLO 17

7-O-(3-N-cianometil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (17)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH(CH_2CN)$, $R^8=H$)

Dissolveu-se 7-O- α -L-daunosaminil- β -rodomicinona (200 mg = 0,39 mmol) em N,N-dimetilformamida seca (30 ml) e, após adição de trietilamina (0,16 ml) e de iodoacetoneitrilo (0,283 ml), agitou-se durante 15 horas à tempera-

tura ambiente. Em seguida evaporou-se a mistura reaccional em alto vácuo e purificou-se por cromatografia em coluna com 50g de sílica gel (eluente: diclorometano/acetona/ácido acético = 5:2:1).

Rendimento: 157 mg (0,28 mmol = 75%).

MS (espectro de massa): $M + H^+ = 555$.

EXEMPLO 18

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)-10-O-trifluoroacetil- β -rodomicinona (18)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^4 =trifluoroacetilo, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTFA$, $R^8=H$)

Dissolveu-se 10-O-trifluoroacetil- β -rodomicinona (500 mg = 1,03 mmol) numa mistura de diclorometano e acetona (1:1; 40 ml). Adicionaram-se à solução peneiros moleculares (4Å, pó seco, 500 mg) e 1,4-di-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina (1,1 g = 2,06 mmol) e arrefeceu-se a $-30^\circ C$ sob protecção contra a humidade. À suspensão, sob agitação, adicionou-se gota a gota éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico (0,9 ml = 5,15 mmol). Duas horas mais tarde adicionou-se trietilamina (0,8 ml). Filtrou-se a mistura à temperatura ambiente e lavou-se o filtrado três vezes com água gelada. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se em vácuo à trompa de água. O produto bruto obtido purificou-se por cromatografia em coluna (sílica gel 60/35-70, da firma Amicon; eluente: diclorometano/éter de petróleo/acetona = 5:5:1),

Rendimento: 750 mg (0,88 mmol = 85%).

EXEMPLO 19

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (19)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$)

Dissolveu-se o composto 18 (660 mg = 0,77 mMol) em 30 ml de uma mistura de clorofórmio e metanol 1:1. Em seguida, adicionou-se gota a gota uma solução aquosa de hidróxido de sódio 0,01N (30 ml) (pH 7,5). Após 3 horas neutralizou-se a solução com ácido clorídrico aquoso 0,1N e evaporou-se em vácuo. O produto, que apresentava uma única mancha na cromatografia em camada fina, purificou-se por cromatografia em coluna com 200g de sílica gel 60/35-70 da firma Amicon (eluente: diclorometano/acetona = 15:1 a 5:1).

Rendimento: 570 mg (0,75 mMol = 97%).

EXEMPLO 20

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)-10-O-tetrahidropiranyl- β -rodomicinona (20)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$; R^4 =estrutura II com $R^5=R^6=R^7=R^8=H$)

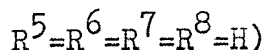
Dissolveu-se o composto 19 (150 mg = 0,2 mMol) em diclorometano (20 ml). Adicionaram-se, à temperatura ambiente e sob agitação, ácido paratoluenosulfônico (10 mg) e 3,4-dihidro-2H-pirano (2 ml). Após 24 horas lavou-se a mistura reaccional três vezes com um total de 100 ml de água gelada. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se. O produto bruto purificou-se sobre sílica gel (eluente: diclorometano/éter de petróleo/acetona = 5:5:1).

Rendimento: 150 mg (0,178 mMol = 89%).

EXEMPLO 21

7-O- α -L-daunosaminil-10-O-tetrahidropiranyl- β -rodomicinona (21)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$, R^4 =estrutura II com



Dissolveu-se o composto 20 (150 mg = 0,17 mMol) em clorofórmio/metanol 1:1 (20 ml), à temperatura ambiente, e adicionou-se-lhe uma solução aquosa de NaOH 1 N (1 ml). Após 1 hora de agitação neutralizou-se a solução com ácido clorídrico 1N e evaporou-se. Purificou-se ainda o resíduo por cromatografia em coluna (sílica gel; eluente: diclorometano/metanol 5:1).

Rendimento: 87 mg (0,145 mMol = 82%).

EXEMPLO 22

7-O-(3-azido-4-O-paranitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi- α -L-arabinohexopiranosil)-10-O-trifluoroacetil- β -rodomicinona (22)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-2,3,6-tridesoxiarabinohexopiranosil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=N_3$, $R^8=H$, R^4 =trifluoroacetilo)

Dissolveu-se o composto 4 (100 mg = 0,21 mMol) numa mistura de diclorometano e acetona 5:1 (10 ml) e adicionou-se peneiro moleculares de 4Å (100 mg) na forma de pó seco. Após a adição de 3-azido-2,3,6-tridesoxi-4-O-paranitrobenzoil-L-arabino-1-hexenite-1 (127 mg = 0,42 mMol), dissolvida em diclorometano (5 ml), arrefeceu-se a mistura a $-30^{\circ}C$ e adicionou-se-lhe éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico (46 mg = 0,21 mMol). Passadas 4 horas a temperatura reaccional atingiu $-10^{\circ}C$. Adicionou-se então nova quantidade de 3-azido-2,3,6-tridesoxi-4-O-paranitrobenzoil-L-arabino-1-hexenite-1 (36 mg = 0,21 mMol), dissolvida em diclorometano (25 ml). Após mais 16 horas neutralizou-se a mistura reaccional com trietilamina, filtrou-se e evaporou-se. O produto bruto obtido purificou-se por cromatografia em coluna (sílica gel; eluente: diclorometano).

Rendimento: 127 mg (0,16 mMol = 77%).

EXEMPLO 23

7-O-(3-azido-2,3,6-tridesoxi- α -L-arabinohexopiranosil)- β -rodomicinona (23)

(Composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-2,3,6-tridesoxiarabinohexopiranosilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N_3$, $R^8=H$)

Dissolveu-se o composto 22 (100 mg = 0,13 mMol) em clorofórmio/metanol 1:1 (10 ml) e adicionou-se uma solução de NaOH 1N (0,5 ml), sob agitação à temperatura ambiente. Após 1 hora neutralizou-se a mistura reaccional com HCl 1N. Após evaporação dos solventes adiciona-se tolueno ao produto e evapora-se de novo até à secura. Dissolve-se o produto obtido em clorofórmio/metanol 3:1 e removem-se por filtração os resíduos insolúveis. Após concentração do filtrado purifica-se o produto bruto por cromatografia em coluna com 50g de sílica gel (diclorometano/acetona 10:1).

Rendimento: 53 mg (0,098 mMol = 75%).

EXEMPLO 24

7-O-(3,4-di-O-acetil-2,6-didesoxi-2-iodo- α -L-talopiranosil)-10-O-tetrahidropirani- β -rodomicinona (24)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II=2,6-didesoxi- α -L-talopiranosilo com $R^5=CH_3$, $R^6=R^7=OAc$, $R^8=I$; R^4 =estrutura II com $R^5=R^6=R^7=R^8=H$)

A uma solução do composto 5 (30 mg = 0,06 mMol) e de 3,4-di-O-acetil-1,5-anidro-2,6-didesoxi-L-Lixohexenite-1 (26 mg = 0,12 mMol) em 3 ml de acetonitrilo seco, com peneiros moleculares de 3A activados, adicionou-se, sob atmosfera inerte (argon), N-iodosuccinimida (36 mg = 0,16 mMol), a $-10^{\circ}C$, e deixou-se atingir a temperatura ambiente durante o tempo de reacção de 4 dias. Após filtração diluiu-se a mistura com diclorometano e lavou-se a fase orgânica primeiro com uma solução aquosa de tiosulfato de sódio, depois com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, e finalmente com água,

secou-se e purificou-se por cromatografia (eluente: tolueno/metanol = 10:1)

Rendimento (não otimizado): 10 mg (0,013 mmol = 20%).

EXEMPLO 25

7-O-(3,4-di-O-acetil-2,6-didesoxi-2-iodo- α -L-manopiranosil)-10-O-tetrahidropiranyl- β -rodomicinona (25)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3$, R^2 =estrutura II=2,6-didesoxi- α -L-manopiranosilo com $R^5=CH_3$, $R^6=R^7=OAc$, $R^8=I$; R^4 =estrutura II com $R^5=R^6=R^7=R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 5 (70 mg = 0,15 mmol) com 3,4-di-O-acetil-1,5-anidro-2,6-didesoxi-L-arabinohexenite-1-e tratou-se posteriormente, de modo análogo ao do exemplo 24.

Rendimento (não otimizado): 45 mg (0,056 mmol = 37%).

EXEMPLO 26

7-O-(3,4-di-O-acetil-2,6-didesoxi-2-iodo- α -L-manopiranosil)- β -rodomicinona (26)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II=2,6-didesoxi- α -L-manopiranosilo com $R^5=CH_3$, $R^6=R^7=OAc$, $R^8=H$)

A uma solução do composto 25 (34 mg = 0,04 mmol) em 2 ml de metanol adicionou-se um permutador iônico ácido (Dowex 50 Wx8) e agitou-se durante 24 horas. Após filtração do permutador iônico purificou-se por cromatografia (eluente: diclorometano/acetona/ácido fórmico = 20:1:0,1).

Rendimento (não otimizado): 13 mg (0,018 mmol = 45%).

EXEMPLO 27

7,10-di-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (27)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-dau


nosaminil)- β -rodomicinona (27)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHtFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 9 com 1,4-di-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina e com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico e tratou-se posteriormente, de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 28

7,10-di-O-(4-O-acetil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (28)

(Composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OAc$, $R^7=NHtFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 1 com 1,4-di-O-acetil-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina e com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico, de modo análogo ao do exemplo 7, desbloqueou-se depois nas posições 7 e 9 de modo análogo ao do exemplo 8, e fez-se reagir por fim com 1,4-di-O-acetil-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina e com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico, de novo de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 29

7,10-di-O- α -L-daunosaminil- β -rodomicinona (29)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se o composto 27 e tratou-se posteriormente, de acordo com as condições descritas para o composto 10.

EXEMPLO 30

7,10-O-di-(3-N-cianometil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona(30)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH(CH_2CN)$, $R^8=H$)

Preparou-se o composto indicado no titulo, a partir do composto 29 (132 mg = 0,2 mMol) e de iodo-acetonitrilo (0,15 ml), de modo análogo ao anteriormente descrito no exemplo 17.

Rendimento: 76,6 mg (0,11 mMol = 53%).

MS: $M + H^+ = 723$

EXEMPLO 31

7,10-di-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (31)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir e tratou-se posteriormente o composto 8, de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 32

7,10-di-O-(4-O-acetil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (32)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OAc$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 1 com 1,4-di-O-acetil-3-N-trifluoroacetil-L-acosamina, de modo análogo ao do exemplo 28.

EXEMPLO 33

7,10-di-O- α -L-acosaminil- β -rodomicinona (33)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se e tratou-se posteriormente o composto 31, em condições análogas às descritas para o composto 10.

EXEMPLO 34

7,10-di-O-(3-N,N-dimetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (34)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 33 em condições análogas às do exemplo 12.

EXEMPLO 35

7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)-10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (35)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTFA$, $R^8=H$; R^4 =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir e tratou-se posteriormente o composto 9 de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 36

7-O-(4-O-acetil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)-10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (36).

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-aco-



saminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OAc$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$; $R^4=$ estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 9 com 1,4-di-O-acetil-3-N-trifluoroacetil-L-acosamina e tratou-se posteriormente, de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 37:

7-O- α -L-acosaminil-10-O- α -L-daunosaminil- β -rodomicinona (37)
(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=$ estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$; $R^4=$ estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se e tratou-se posteriormente o composto 35, em condições idênticas às descritas para o composto 10.

EXEMPLO 38

7-O-(4-O-benzoil- α -L-rodosaminil)-10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (38)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=$ estrutura II= α -L-rodosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OBz$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=H$; $R^4=$ estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir e tratou-se posteriormente 7-O-(4-O-benzoil- α -L-rodosaminil)- β -rodomicinona, de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 39

10-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)-7-O- α -L-rodosaminil- β -rodomicinona (39)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=$ estrutura II= α -L-rodosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=H$; $R^4=$ estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$)



Fez-se reagir e tratou-se posteriormente 7-O- α -L-rodosaminil- β -rodomicinona, de modo análogo ao do exemplo 7.

EXEMPLO 40

10-O- α -L-acosaminil-7-O- α -L-rodosaminil- β -rodomicinona (40)
(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-rodosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=N(CH_3)_2$, $R^8=H$; R^4 =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se e tratou-se posteriormente o composto 38, em condições análogas às descritas para o composto 10.

EXEMPLO 41

10-O-(4-O-acetil-2,3,6-tridesoxi- α -L-eritrohexeno-2-piranosil)-7-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-O-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (41)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminil com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHOTFA$, $R^8=H$; R^4 =estrutura IV= α -L-eritrohexeno-2-piranosilo com $R^6=OAc$).

Dissolveu-se o composto 19 (400 mg = 0,52 mMol) em diclorometano/acetona (50 ml). Após adição de 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (225 mg = 1,0 mMol) e de peneiros moleculares de 4Å (pó seco) (400 mg), arrefeceu-se a suspensão a -40°C. Adicionou-se em seguida, gota a gota, éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfônico (60 mg = 2,6 mMol). Após 2 horas adicionou-se à suspensão nova quantidade de 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (225 mg). Após 24 horas neutralizou-se a mistura reaccional com trietilamina e completou-se o tratamento como habitualmente.

Rendimento: 180 mg (0,2 mMol = 37%).

EXEMPLO 42

10-O-(2,3,6-tridesoxi- α -L-eritrohexeno-2-piranosil)-7-O- α -L-daunosaminil- β -rodomicinona (42)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, R^2 =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$; R^4 =estrutura IV= α -L-eritrohexeno-2-piranosilo com $R^6=OH$)

dissolveu-se o composto 41 (100 mg = 0,13 mmol) em metanol (10 ml) e adicionou-se uma solução aquosa de NaOH 1N (10 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante 24 horas à temperatura ambiente e neutralizou-se em seguida com ácido clorídrico 1N. Após evaporação do solvente purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna com sílica gel (eluente: clorofórmio/metanol 5:1).

Rendimento: 60 mg (0,096 mmol = 74%).

FAB-MS: m/z 628 = M + H⁺

EXEMPLO 43

7,9,10-tri-O-(4-O-paranitrobenzoil-3-O-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (43)

(composto de fórmula I com $R^1=H$, $R^2=R^3=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OpNBz$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 8, de modo análogo ao do exemplo 7, mas com o dobro da quantidade equimolar de 1,5-anidro-4-O-paranitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-O-trifluoroacetil-L-arabinohexenite-1, a 0°C.

EXEMPLO 44

7,9,10-tri-O- α -L-acosaminil- β -rodomicinona (44)

(composto de fórmula I com $R^1=H$, $R^2=R^3=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Desbloqueou-se e tratou-se posterior-

mente o composto 43, em condições análogas às descritas para o composto 10.

Ponto de fusão: 225°C.

EXEMPLO 45

7-O-(3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (45)
(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NHTPA$, $R^8=H$).

Agitou-se durante 1 hora à temperatura ambiente uma solução do composto 13 (27 mg = 32 μ mol) em metanol seco (2 ml) e duas gotas de uma solução metanólica de metóxido de sódio (a 32%), neutraliza-se com um permutador iônico ácido (Dowex Wx8), filtra-se, concentra-se e purifica-se por cromatografia (eluente: diclorometano/metanol/ácido fórmico = 10:1:0,2).

Rendimento: 15 mg (25 μ mol = 78%).

EXEMPLO 46

7-O- α -L-ristosaminil)- β -rodomicinona (46)
(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-ristosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1,5-anidro-4-O-paranitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-ribohexenite-1, nas condições descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se nas condições descritas no exemplo 10.

Ponto de fusão: 217°C

MS: $M + H^+ = 516$.

EXEMPLO 47

7-O-(3-N-trifluoroacetil- α -L-ristosaminil)- β -rodomicinona (47)
(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-


-ristosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1,5-anidro-4-O-paranitrobenzoil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-ribohexenite-1, nas condições descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se nas condições descritas no exemplo 45.

Ponto de fusão: $178^{\circ}C$

MS: $M + H^+ = 612$

EXEMPLO 48

7-O-(4-O-benzil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (48)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OBn$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1,5-anidro-4-O-benzil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-arabinohexenite-1, nas condições descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se nas condições descritas no exemplo 10.

MS: $M + H^+ = 606$.

EXEMPLO 49

7-O-(4-benzil-3-N-trifluoroacetil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (49)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OBn$, $R^7=NHHTFA$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1,5-anidro-4-O-benzil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-arabinohexenite-1, nas condições descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se nas condições descritas no exemplo 45.

EXEMPLO 50

7-O-(2,6-didesoxi-2-iodo- α -L-manopiranosil)- β -rodomicinona (50)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=R^4=H$, R^2 =estrutura II=2,6-di-desoxi- α -L-manopiranosilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OH$, $R^7=OH$, $R^8=I$)

Dissolveu-se o composto 26 em metanol seco, com duas gotas de uma solução metanólica de metóxido de sódio (a 33%), agitou-se durante 2 horas à temperatura ambiente, neutralizou-se com um permutador iônico ácido (Dowex Wx8), filtrou-se e concentrou-se.

Ponto de fusão: $158^{\circ}C$.

EXEMPLO 51

7,10-di-O-(4-O-benzil- α -L-acosaminil)- β -rodomicinona (51)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-acosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=OBn$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 1 com 1,5-anidro-4-O-benzil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-hexenite-1, de modo análogo ao do exemplo 7, desbloqueou-se depois na aglicona de modo análogo ao do exemplo 8, glicosidou-se com 1,5-anidro-4-O-benzil-2,3,6-tridesoxi-3-N-trifluoroacetil-L-hexenite-1, mais uma vez de modo análogo ao do exemplo 7, e desbloqueou-se de modo análogo ao do exemplo 10.

MS: $M + H^+ = 826$.

EXEMPLO 52

7-O-(4-desoxi-3-N-trifluoroacetil- α -L-daunosaminil)- β -rodomicinona (52)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II= α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=H$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1-O-paranitrobenzoil-4-desoxi-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina, em condições análogas às descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se em condições análogas às descritas no exemplo 45.



EXEMPLO 53

7-O-(4-desoxi- α -L-daunosaminil)-~~6~~-rodomicinona (53)

(composto de fórmula I com $R^1=R^3=H$, $R^2=R^4$ =estrutura II = α -L-daunosaminilo com $R^5=CH_3$, $R^6=H$, $R^7=NH_2$, $R^8=H$)

Fez-se reagir o composto 4 com 1-O-paranitrobenzoil-4-desoxi-3-N-trifluoroacetil-L-daunosamina, nas condições descritas no exemplo 7, e desbloqueou-se nas condições descritas no exemplo 10.

Nas tabelas 2 e 3 seguintes apresentam-se os dados de 1H-NMR de alguns dos novos compostos 1 a 43 acima descritos.

TABELA 2

Dados de 1H-NMR de vários compostos de fórmula I

Os números das substâncias da primeira linha correspondem aos números dos exemplos respectivos. O desvio químico é dado em ppm, tendo-se utilizado tetrametilsilano como padrão interno. Salvo indicação em contrário, os espectros foram traçados utilizando $CDCl_3$ como solvente

Abreviaturas:

s: singleto
d: dubleto
t: tripleto
q: quarteto
m: multipletto
dd: dubleto de um dubleto
ddd: dubleto de um dubleto de um dubleto
dq: dubleto de um quarteto

Notas:

a) medido a 300 MHz

- 
- b) B-fenil 7,4 - 7,2
- c) medido a 270 MHz
- d) os compostos 3a e 3b são isômeros exo-endo
- e) benzilideno CH 5,41 s, benzilideno aromático 7,36 - 7,20 m
- f) benzilideno CH 6,13 s, benzilideno aromático 7,36 - 7,17 m
- g) anel de tetrahidropiraniolo H-1 4,91 m e 4,99 m
protões do anel 4,0 - 3,1 m,
uma vez que a substância existe como mistura de diastereó-
meros (R/S no anel de THP em C-1), existem alguns sinais
duplicados
- h) medido a 400 MHz
- i) O-trimetilsilil 0,13 s
- k) B-fenil 7,35 - 7,17 m
- l) solvente CDCl_3 + CD_3OD
- m) solvente CDCl_3 + d_6 - DMSO
- n) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2,086 s
- o) tetrahidropiraniol H-1 5,09 dd;
OAc 2,03 s; 2,09 s
- p) tetrahidropiraniol H-1 5,04 dd;
protões do anel 4,2 - 3,0 m;
OAc 2,03 s; 2,01 s
- q) OAc 2,04 s; 2,01 s
- r) solvente CDCl_3 + dioxano
- s) medido a 200 MHz
- t) benzil CH_2 4,77 d; 4,66 d; benzil aromático 7,37 m
- u) benzil CH_2 4,46 d; 4,33 d; benzil aromático 7,29 - 7,12 m
- v) medido a 90 MHz

TABELA 2, parte 1

	1 ^{a,b)}	2 ^{c)}	3 ^{a,de)}	3 ^{b,a,d,f)}
H-1	7.907 dd	7.821d	7.85dd	7.82dd
H-2	7.698t	7.645t	7.67t	7.64t
H-3	7.774dd	7.262d	7.29dd	7.25dd
H-7	5.672t	5.279t	5.67dd	5.54t
H-8a	2.293dd	2.39dd	2.31dd	2.67dd
H-8b	2.19dd	2.13dd	1.79dd	2.16dd
H-10	4.973d	4.782d	4.94d	4.84d
H-13a	2.22-1.79m	1.95m	1.98-1.71m	1.99-1.89m
H-13b	2.22-1.79m	1.76m	1.98-1.71m	1.99-1.89m
H ₃ -14	1.236t	1.048t	1.07t	1.11t
H-1'	-	-	-	-
H-2a'	-	-	-	-
H-2e'	-	-	-	-
H-3'	-	-	-	-
H-4'	-	-	-	-
H-5'	-	-	-	-
H ₃ -6'	-	-	-	-
OH-4	12.145s	12.151s	12.09s	11.96s
OH-6	12.78s	12.683s	12.67s	12.66s
OH-11	13.575s	13.498s	13.70s	13.51s
OH-7	-	-	-	-
OH-9	-	-	-	-
H-10		2.68d	3.18d	2.80d
NHTFA	-	-	-	-
pNBz	-	-	-	-

TABELA 2, parte 2

	4 ^{a)}	5 ^{c,g)}	6 ^{h,i)}	7 ^{a,k)}
H-1	7.902dd	7.78d	7.891dd	7.77d
H-2	7.745t	7.64t	7.715t	7.599t
H-3	7.347dd	7.24d	7.312dd	7.70dd
H-7	5.345dt	5.19dd/5.14dd	5.231t	5.680
H-8a	2.408dt	2.30dd	2.228dd	2.45dd
H-8b	2.054ddd	2.05d	2.146dt	2.18d
H-10	6.344d	4.94s/4.81s	4.822d	4.956s
H-13a	1.73m	1.75m	1.718m	1.83m
H-13b	1.56m	1.75m	1.718m	1.83m
H ₃ -14	1.103t	1.03t	1.075t	1.18t
H-1'	-	-	-	5.64d
H-2a'	-	-	-	1.83m
H-2e'	-	-	-	2.12m
H-3'	-	-	-	4.44m
H-4'	-	-	-	4.786t
H-5'	-	-	-	4.18dq
H ₃ -6'	-	-	-	1.27d
OH-4	12.010s	11.97s	12.106s	12.032s
OH-6	12.806s	12.81s	12.897s	12.714s
OH-11	13.345d	13.66s/13.6s	13.626s	13.694s
OH-7	3.452d		3.478d	-
OH-9	3.756s		3.148s	
OH-10	-	-	-	
NHTFA	-	6.45d	6.44d	
pNBz	-	8.28-8.08m	8.34-8.15m	

TABELA 2, parte 3

	8 ^{c)}	9 ^{h)}	10 ^{a,1)}	11 ^{h,m)}
H-1	7.91dd	7.905dd	7.774d	7.812d
H-2	7.73t	7.726t	7.621t	7.653t
H-3	7.34dd	7.344dd	7.209d	7.243d
H-7	5.31d	5.279t	5.087d	5.089d
H-8a	2.36dd	2.308dd	2.154d	2.125dd
H-8b	2.22d	2.195d	2.06d	2.04d
H-10	4.98s	5.020s	4.87s	4.886s
H-13a	1.95-1.72m	1.88-1.38m	1.82m	1.75m
H-13b	1.95-1.72m	1.88-1.38m	1.82m	1.70m
H ₃ -14	1.16t	1.135t	1.02t	1.018t
H-1'	5.57d	5.659d	5.31d	5.302d
H-2a'	1.8m	2.16-1.89m	1.49m	1.60m
H-2e'	2.09dd	2.16-1.89m	2.09m	2.01m
H-3'	4.48d	4.493m	2.87m	2.9
H-4'	4.82t	5.409s	2.87m	3.317s
H-5'	4.21dq	4.314q	3.66dq	3.881q
H ₃ -6'	1.29d	1.228d	1.236d	1.202d
OH-4	12.06s	12.041s		
OH-6	12.89s	12.894s		
OH-11	13.72s	13.735s		
OH-7	3.54d	3.491d		
OH-9	3.34s	3.248s		
OH-10	-	-		
NHTFA	-			-
pNBz	-			-

TABELA 2, parte 4

	12 ^{h,n)}	13 ^{h)}	14 ^{h)}	15 ^{h,m)}
H-1	7.821d	7.908d	7.800d	7.78d
H-2	7.644t	7.738t	7.622t	7.64t
H-3	7.245d	7.334d	7.229d	7.21d
H-7	5.167d	5.246t	5.063t	4.995t
H-8a	2.2-2.09m	2.40dd	2.24-1.99m	2.105m
H-8b	2.2-2.09m	2.45d	2.24-1.99m	2.105m
H-10	4.908s	6.414d	4.854d	4.70s
H-13a	1.85-1.66m	1.75m	1.86-1.69m	1.75-1.60m
H-13b	1.85-1.66m	1.75m	1.86-1.69m	1.75-1.60m
H ₃ -14	1.039t	1.125t	1.073t	0.99t
H-1'	5.417d	5.520d	5.419	5.29d
H-2a'	1.489ddd	1.86ddd	2.24-1.99m	1.49m
H-2e'	2.194ddd	2.01ddd	2.24-1.99m	1.94m
H-3'	2.602ddd	4.3m	4.38m	2.8m
H-4'	3.012t	4.84t	4.891t	2.8m
H-5'	3.699dq	4.3m	4.278dq	3.77dq
H ₃ -6'	1.268d	1.330d	1.238d	1.23d
OH-4		12.002s	12.023s	
OH-6		12.813s	12.796s	
OH-11		13.380s	13.551s	
OH-7			-	-
OH-9		3.819s	3.575s	
OH-10		-	3.615d	
NHTFA	-	6.47d		-
pNBz	-	8.25-8.9m	8.22-8.09m	-

TABELA 2, parte 5

	16 ^{a)}	18 ^{h)}	19 ^{h,1)}	23 ^{h,r)}
H-1	7.79dd	7.74d	7.70d	7.78dd
H-2	7.634t	7.65t	7.62t	7.59t
H-3	7.229dd	7.22d	7.17d	7.21dd
H-7	5.059dd	5.25d	5.06s	4.96dd
H-8a	2.22-2.02m	2.47d	2.13m	2.10m
H-8b	2.22-2.02m	2.08dd	2.13m	2.10m
H-10	4.857d	6.33s	4.78s	4.74s
H-13a	1.90-1.52m	1.77m	1.88m	1.75m
H-13b	1.90-1.52m	1.53m	1.68m	1.65m
H ₃ -14	1.054t	1.10t	1.05t	1.02t
H-1'	5.472d	5.65s	5.53s	5.23dd
H-2a'	1.90-1.52m		1.90ddd	1.92m
H-2e'	2.22-2.02m		2.13m	2.10m
H-3'	2.578ddd	4.48m	4.34m	4.04m
H-4'	3.101t	5.49s	5.42s	3.45m
H-5'	3.857dq	4.48m	4.44q	3.55dq
H ₃ -6'	1.320d	1.27d	1.16d	1.25d
OH-4			11.84s	
OH-6		12.68s		
OH-11		13.22s		
OH-7	-	-	-	
OH-9	3.881s	3.85s		
OH-10		-		
NHTFA	-	6.61d		
pNBz	-	8.25m	8.23m	

TABELA 2, parte 6

	24 ^{h,o)}	25 ^{h,p)}	26 ^{a,q)}
H-1	7.88d	7.90d	7.83d
H-2	7.69t	7.69t	7.69t
H-3	7.30d	7.31d	7.28d
H-7	5.12t	5.07t	5.02dd
H-8a			2.22d
H-8b			2.11dd
H-10	4.98s	5.04s	4.88s
H-13a			1.91-1.70m
H-13b			1.91-1.70m
H ₃ -14	1.13t	1.17t	1.10t
H-1'	5.79s	5.37s	5.71d
H-2a'	-	-	-
H-2e'	4.56dd	4.61dd	4.66dd
H-3'	4.27d	4.29dd	4.32dd
H-4'	4.86s	5.16t	5.18t
H-5'	4.08q	4.04dq	4.17dq
H ₃ -6'	1.21d	1.24d	1.29d
OH-4	12.12s	12.12s	12.04s
OH-6	12.89s	12.90s	12.79s
OH-11	13.78s	13.81s	13.51s
OH-7	-	-	-
OH-9			3.37s
OH-10	-	-	2.80s
NHTFA	-	-	-
pNBz	-	-	-

TABELA 2, parte 7

	44 ^{a)}	45 ^{s)}	46 ^{a)}	47 ^{a)}
H-1	7.83dd	7.80d	7.75dd	7.88d
H-2	7.65t	7.69t	7.64t	7.73t
H-3	7.26dd	7.24d	7.15dd	7.32d
H-7	5.22m	5.02t	4.87m	4.96d
H-8a		2.20m	2.08m	
H-8b		2.20m	2.08m	
H-10	5.11s	4.82m	4.60s	4.81s
H-13a		1.72m	1.78m	-
H-13b		1.72m	1.78m	-
H ₃ -14	0.90t	1.06t	1.04t	1.09t
H-1'		5.35d	5.42d	5.35s
H-2a'		2.20m	2.08m	
H-2e'		2.20m	2.08m	
H-3'		3.80m	3.66m	4.39ddd
H-4'		3.16t	3.52dd	3.50dd
H-5'		3.96dq	4.14dq	4.15dq
H ₃ -6'		1.32d	1.37d	1.34d
OH-4		12.08s		
OH-6		12.79s		
OH-11		13.59s		
OH-7		-	-	-
OH-9				
OH-10				
NHTFA		7.75d	-	8.01d
pNBz		-	-	-

TABELA 2, parte 8

	48 ^{a,t)}	49 ^{h,u)}	50 ^{a)}	52 ^{v)}
H-1	7.88d	7.86d	7.91dd	7.92dd
H-2	7.72t	7.70t	7.76t	7.71t
H-3	7.32d	7.31d	7.35dd	7.28dd
H-7	5.13m	5.24s	5.07d	5.12t
H-8a	2.22d	2.37d		
H-8b	2.16dd	2.10m		
H-10	4.91s	5.09s	4.81d	4.95d
H-13a	1.9-1.5m	1.98m	1.7m	
H-13b	1.9-1.5m	1.98m	1.7m	
H ₃ -14	1.11t	1.03t	1.08t	1.137
H-1'	5.43d	5.27d	5.71s	5.52d
H-2a'	2.2-1.5m	2.10m	-	
H-2e'	2.2-1.5m	2.19ddd	4.45dd	
H-3'	3.09ddd	3.93m	3.97dd	4.2m
H-4'	2.91t	3.09t		
H-5'	3.98dq	3.39dq		4.2m
H ₃ -6'	1.41d	0.98d	1.38d	1.28d
OH-4		12.11s	12.18s	12.14s
OH-6		12.88s	12.93s	12.77s
OH-11		13.65s	13.72s	13.52s
OH-7	-	-	-	-
OH-9				
OH-10				2.68d
NHTFA		6.09d		5.92d
pNBz		-		-

TABELA 3

Dados de $^1\text{H-NMR}$ de vários compostos de fórmula I

Os números das substâncias da primeira linha correspondem aos números dos exemplos respectivos. O desvio químico é dado em ppm, tendo-se utilizado tetrametilsilano como padrão interno. Salvo indicação em contrário, os espectros foram traçados utilizando-se CDCl_3 como solvente.

Abreviaturas:

s: singleto
d: dubleto
t: tripleto
q: quarteto
m: multipletto
dd: dubleto de um dubleto
ddd: dubleto de um dubleto de um dubleto
dq: dubleto de um quarteto

Os prótons de hidrato de carbono assinalados com uma plica ($\text{H-1}'$ etc...) referem-se ao hidrato de carbono como R^2 ;

Os prótons de hidrato de carbono assinalados com duas plicas ($\text{H-1}''$ etc...) referem-se ao hidrato de carbono como R^4 , na fórmula geral I.

Notas:

- a) medido a 270 MHz
- b) os valores podem trocar-se aos pares
- c) medido a 300 MHz
- d) OAc 2,2ls
- e) medido a 400 MHz

f) solvente CDCl_3 + d_6 -DMSO

g) OAc 2,01s; 1,99s

h) solvente D_2O

i) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2,10s; 2,07s

k) OBz 7,72 - 7,56m;

$\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 2,28s

l) nos prótons dos três grupos hidratos de carbono a atribuição dos prótons de anel de hidrato de carbono em relação a cada um dos grupos hidrato de carbono individuais é indeterminada.

H-1 5.66d, 5.59d, 5.43d

H-3 4.74-4.65m, 2 x 4.52-4.35m

H-4 3 x 4.99-4.76m

H-5 2 x 4.20-4.08m, 3.47dq

H_3 -6 1.37d, 1.27d, 0.84d

NHTFA 2 x 6,67d, 6.45d

TABELA 3, parte 1

	27 ^{a)}	28 ^{c,d)}	29 ^{e,f)}
H-1	7.795d	7.905d	7.74d
H-2	7.651t	7.718t	7.59t
H-3	7.241d	7.314d	7.18d
H-7	5.157t	5.138t	4.96t
H-8a	2.24-1.94m		1.69-1.48m
H-8b	2.24-1.94m		1.69-1.48mm
H-10	5.071s	4.873s	4.78s
H-13a	1.85-1.66m		1.69-1.48m
H-13b	1.85-1.66m		1.69-1.48m
H ₃ -14	1.107t	1.065t	0.92t
H-1'	5.431d ^{b)}	5.507d ^{b)}	5.25d ^{b)}
H-2a'	1.85-1.66m		1.69-1.48m
H-2e'	2.24-1.94m		1.69-1.48m
H-3'	4.47-4.42m	4.53m ^{b)}	
H-4'	5.595s ^{b)}	5.14s ^{b)}	3.29s ^{b)}
H-5'	4.47-4.42m ^{b)}	4.34q ^{b)}	
H ₃ -6'	1.232d ^{b)}	1.26d ^{b)}	1.16d ^{b)}
H-1''	5.347d ^{b)}	5.34d ^{b)}	5.19d ^{b)}
H-2a''	1.85-1.66m		1.69-1.48m
H-2e''	2.24-1.94m		1.69-1.48m
H-3''	4.47-4.42m	4.53m ^{b)}	
H-4''	5.589s ^{b)}	5.14s ^{b)}	3.26s ^{b)}
H-5''	4.309q ^{b)}	4.20q ^{b)}	3.79q ^{b)}
H ₃ -6''	1.147d ^{b)}	1.21d ^{b)}	1.12d ^{b)}
OH-4	11.902s	12.158s	
OH-6	12.804s	12.901s	
OH-11	13.683s	13.674s	
OH-9	3.287s		
NHTFA	6.29d/6.24d	6.54d/6.30d	-
pNBz	8.30-8.18m	-	-

TABELA 3, parte 2

	31 ^{c)}	32 ^{e,g)}	33 ^{e,h)}	34 ^{a,f,i)}
H-1	7.85d	7.81dd	7.50d	7.81dd
H-2	7.66t	7.63t	7.35t	7.64t
H-3	7.27d	7.24dd	7.09d	7.24dd
H-7	5.15m	5.07d		5.07t
H-8a	2.29m	2.33-1.92m		1.83-1.39m
H-8b	2.29m	2.33-1.92m		1.83-1.39m
H-10	4.98s	4.93s		4.92s
H-13a	1.93-1.68m	1.82-1.6m		1.83-1.39m
H-13b	1.93-1.68m	1.82-1.6m		1.83-1.39m
H ₃ -14	1.13t	1.07s	1.03t	1.04t
H-1'	5.45d	5.39d ^{b)}	5.47d ^{b)}	5.46d ^{b)}
H-2a'	1.85ddd	1.82-1.6m		1.83-1.39m
H-2e'	2.35ddd	2.33-1.92m		1.83-1.39m
H-3'	4.28m	4.15m ^{b)}		2.8-2.5m
H-4'	4.83t	4.55t ^{b)}		3.09t ^{b)}
H-5'	4.30dq	4.11dq ^{b)}		3.83dq ^{b)}
H ₃ -6'	1.27d	1.21d ^{b)}	1.33d ^{b)}	1.31d ^{b)}
H-1''	5.50d	5.38d ^{b)}	5.35d ^{b)}	5.42d ^{b)}
H-2a''	1.76ddd	1.82-1.6m		1.83-1.39m
H-2e''	2.02ddd	2.33-1.92m		1.83-1.39m
H-3''	4.34m	4.15m		2.8-2.5m
H-4''	4.74t	4.47t ^{b)}		3.01t ^{b)}
H-5''	4.12dq	3.96dq ^{b)}		3.70dq ^{b)}
H ₃ -6''	1.23d	1.17d ^{b)}	1.33d ^{b)}	1.27d ^{b)}
OH-4	12.01s	11.98s		12.07s
OH-6	12.84s	12.78s		12.84s
OH-11	13.71s	13.65s		13.60s
OH-9	3.30s	3.26s		3.53s
NHTFA	6.39d/6.33d	6.62d/6.55d	-	-
pNBz	8.02-8.36m	-	-	-

TABELA 3, parte 3

	35 ^{e)}	36 ^{e)}	37 ^{e)}
H-1	7.94dd	7.82dd	7.90dd
H-2	7.76t	7.64t	7.71t
H-3	7.36dd	7.25dd	7.32dd
H-7	5.22t	5.08t	5.10m
H-8a		2.36-1.60m	
H-8b		2.36-1.60m	
H-10	5.12s	4.99s	4.96s
H-13a	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H-13b	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H ₃ -14	1.21t	1.09t	1.09t
H-1'	5.55d ^{b)}	5.59d ^{b)}	5.38s ^{b)}
H-2a'	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H-2e'	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H-3'	4.55-4.32m	4.12ddd	2.78m
H-4'	4.93t	4.54t	2.92t
H-5'	4.55-4.32m	4.12dq	3.83dq
H ₃ -6'	1.37d ^{b)}	1.22d ^{b)}	1.34d ^{b)}
H-1''	5.45d ^{b)}	5.39d ^{b)}	5.37s ^{b)}
H-2a''	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H-2e''	2.08-1.79m	2.36-1.60m	
H-3''	4.55-4.32m	4.412ddd	3.04m
H-4''	5.71s	5.34s	3.37s
H-5''	4.55-4.32m	4.24q	3.96q
H ₃ -6''	1.28d ^{b)}	1.16d ^{b)}	1.28d ^{b)}
OH-4	12.09s	11.97s	
OH-6	12.93s	12.79s	
OH-11	13.83s	13.70s	
OH-9	3.41s	3.29s	
NHTFA	6.54d/6.25d	6.25d/6.13d	
pNBz	8.36-8.2m	8.26-8.09m	

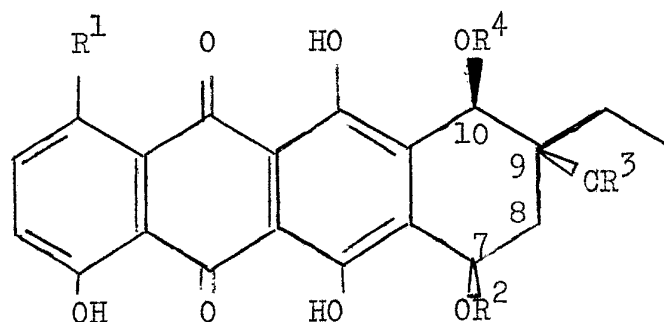
TABELA 3, parte 4

	38 ^{e,k)}	39 ^{e)}	40 ^{e)}	43 ^{a,l)}
H-1	7.87d	7.83d	7.89d	7.92d
H-2	7.46t	7.65t	7.71t	7.74t
H-3	7.31d	7.26d	7.32d	7.36d
H-7	5.23s	5.14	5.13t	5.29t
H-8a	2.05-2.02m		1.9-1.65m	
H-8b	2.05-2.02m		1.9-1.65m	
H-10	4.99s	4.91s	4.95s	5.35s
H-13a	1.93-1.74m		1.9-1.65m	
H-13b	1.93-1.74m		1.9-1.65m	
H ₃ -14	1.15t	1.14t	1.09t	1.29t
H-1'	5.54s	5.49s ^{b)}	5.46d ^{b)}	
H-2a'	1.93-1.74m			
H-2e'	2.21m			
H-3'	2.69ddd	2.23m		
H-4'	5.54s	3.62s	3.67s	
H-5'	4.27q	3.97q	4.02q	
H ₃ -6'	1.26d	1.34d	1.37d ^{b)}	
H-1''	5.68d	5.44s ^{b)}	5.37d ^{b)}	
H-2a''	1.93-1.74m			
H-2e''	2.21m			
H-3''	4.44ddd	4.37m	2.76m	
H-4''	4.79t	4.73t	2.85t	
H-5''	4.16dq	4.13dq		
H ₃ -6''	1.21d	1.19d	1.30d ^{b)}	
OH-4	12.07s	12.08s		12.14s
OH-6	12.88s	12.80s		13.13s
OH-11	13.78s	13.74s		13.92s
OH-9		3.42s		
NHTFA	6.58d	6.28d		
pNBz	8.27-8.08m	8.24-8.08m		8.34-7.96m

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

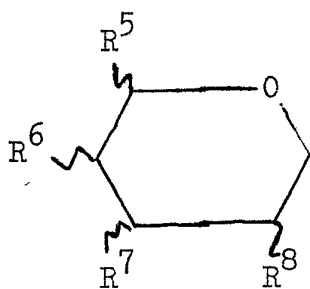
Processo para a preparação de um composto de fórmula I



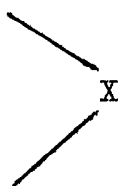
e, conforme o caso, de um dos seus sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, na qual

R^1 é hidrogénio ou um grupo hidroxilo,

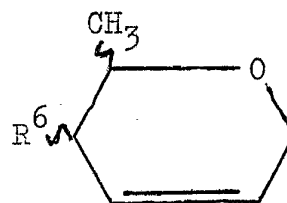
R^2 é hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, ou em conjunto com R^3 , uma estrutura de fórmula III,



II



III



IV

R^3 é hidrogénio, uma estrutura de fórmula II ou IV, ou em conjunto com R^2 , uma estrutura de fórmula III,

R^4 é hidrogénio, trimetilsililo, um grupo protector usual ou quimica dos hidratos de carbono, de preferência acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo ou benzoilo substituído com para-nitro

~~CONFIDENTIAL~~

benzoilo, uma estrutura de fórmula II ou uma estrutura de fórmula IV,

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo, aciloximetilo (C_1-C_8) ou alquiloximetilo (C_1-C_8),

R^6 , R^7 e R^8 , independentemente entre si, são hidrogénio, hidroxilo, aciloxi (C_1-C_8) alifático, benzoiloxi; ou benzoiloxi substituído como para-nitrobenzoiloxi, alquiloxi (C_1-C_8), aliloxi, benziloxi; ou benziloxi substituído ou halogénio, em que R^7 pode ainda ser NH_2 , NH -acilo(C_2-C_8), N (alquilo) $_2$ (C_1-C_8), $N(CH_2CN)_2$, $NH(CH_2CN)$ ou azido, e

X é um grupo protector bivalente usual na química dos hidratos de carbono, um éster alquilico de um ácido ortoalquilcarboxílico, de preferência ortoacetato de etilo ou ortoformiato de etilo, um cetal ou acetal, de preferência isopropilideno ou benzilideno,

exceptuando-se os compostos com $R^1=R^2=R^3=R^4=H$, $R^1=OH$ e $R^2=R^3=R^4=H$, $R^1=R^3=R^4=H$ e $R^2=\alpha$ -L-daunosaminilo ou α -L-rodosaminilo ou 4'-acil- α -L-rodosaminilo, $R^1=OH$ ou H , $R^3=H$ e $R^2=R^4=\alpha$ -L-rodosaminilo ou 4'-acil- α -L-rodosaminilo e $R^1=R^2=R^3=H$ e $R^4=\alpha$ -L-rodosaminilo, caracterizado por

a) se fazer reagir um composto de fórmula I, em que R^1 tem o significado anteriormente referido e R^2 a R^4 são hidrogénio, num solvente orgânico apropriado como tolueno ou DMF (dimetilformamida) ou misturas destes, na presença de um catalizador como um ácido mineral, carboxílico ou sulfónico, a uma temperatura entre $0^\circ C$ e a temperatura de ebulição do solvente, com um ácido bórico como o ácido fenilbórico ou com uma cetona como acetona ou com um cetal como o 2,2-dimetoxipropano ou com um acetal como o dimetilacetal do benzaldeído, conforme o caso com adição de um agente desidratante com um peneiro molecular de $4A$, obtendo-se um composto de fórmula I em que R^1 tem o significado anteriormente mencionado e R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, que se isola por filtração e remoção do solvente e que se recristaliza de um solvente orgânico como éter de petró-

leo, efectuando-se uma derivatização adequada do grupo hidroxilo na posição 10,

- b) conforme o caso, por adição com um anidrido de ácido carboxílico como anidrido acético, anidrido do ácido trifluoroacético ou com um anidrido de ácido fenilcarboxílico ou com um halogeneto de ácido carboxílico ou por reacção com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico, num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano ou tolueno, ou nas misturas destes, a uma temperatura entre -40°C e a temperatura de ebulição do solvente, e na presença de uma base como trietilamina ou piridina, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 forma em conjunto com R^3 uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é acilo ou trimetilsililo,

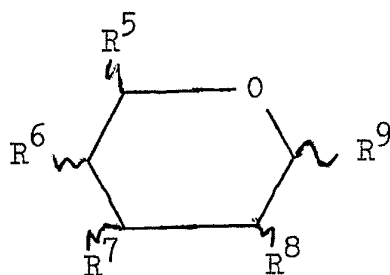
- c) ou, por exemplo, por reacção do composto obtido em a) com 3,4-dihidro-2H-pirano, num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano, DMF ou tolueno, na presença de um catalizador como ácido para-toluenosulfónico e de um agente desidratante como peneiros moleculares de $4\text{\AA}$, a uma temperatura entre -30°C e a temperatura de ebulição do solvente, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 , em conjunto com R^3 , forma uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II com R^5 a R^8 igual a hidrogénio.

- d) ou, por exemplo, por reacção do composto obtido em a), nas condições habituais na química dos hidratos de carbono, com um derivado de hidrato de carbono, de fórmula V,



V

em que

R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados para um grupo protector adequado, e

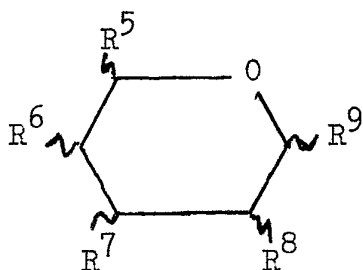
R^9 é hidrogénio como Cl ou Br, O-acilo ou um outro grupo rejeitado habitual em reacções de glicosidação, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

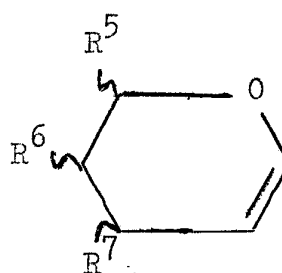
R^2 , em conjunto com R^3 , é uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II

e) ou, por exemplo, fazendo-se reagir o composto obtido em a) com um hidrato de carbono funcionalizado de fórmula geral V ou VI,



V



VI

em que

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com excepção dos grupos hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)$ e $NH(CH_2CN)$, e

R^9 é acido ligado por oxigénio, como aciloxi (C_1-C_3) alifático como acetilo, benzoiloxi ou benzoiloxi substituído co-

mo para-nitrobenzoiloxi, na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, DMF, acetona, acetonitrilo ou nitrometano, ou em misturas destes, com um catalizador como ácido para-toluenosulfônico ou um éster alquil-sílico do ácido trifluorometanosulfônico e, conforme o caso, na presença de um agente captor de ácido e de um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura reaccional de -70°C a $+30^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de gás inerte como azoto ou argon,

obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 , em conjunto com R^3 , é uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II ou IV, em que

R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados, com excepção dos grupos hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})_2$ e $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$,

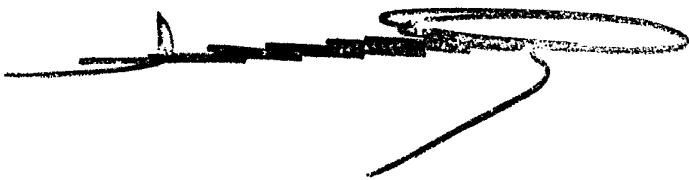
f) podendo-se ainda, conforme o caso, desbloquear o composto dos passos b) a e) nas posições 7 e 9, fazendo-se reagir este composto num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano, DMF, tolueno ou metanol, com um catalizador como uma solução aquosa diluída de ácidos carboxílicos ou do ácido para-toluenosulfônico e, conforme o caso, com um diol como 2-metil-2,4-pentanodiol, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, obtendo-se um composto de fórmula geral I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 e R^3 são hidrogénio, e

R^4 possui o significado mencionado, excepto hidrogénio,

g) podendo, conforme o caso, desbloquear-se parcial ou totalmente o composto do passo f), em que R^4 é uma estrutura de fórmula II ou IV com um grupo protector usual na química dos hidratos de carbono como grupo R^5 a R^8 , nas condições habituais na química dos hidratos de carbono, de uma forma selectiva nas



funções hidroxilo protegidas e/ou nas funções amino protegidas, segundo um método conhecido, por meio de uma base inorgânica ou orgânica, como hidroxidos alcalinos ou alcalino terrosos, carbonato de sódio e trietilamina, num solvente como água metanol, etanol ou THF ou nas suas misturas, formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 é hidrogénio ou hidroxilo,

R^2 e R^3 são hidrogénio, e

R^4 é uma mistura de fórmula II ou IV, nas quais

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo ou alquinoximetilo,

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio

R^7 é NH_2 , $N(\text{alquilo})_2$, azido, hidroxilo ou alcooxilo, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste,

h) e transformando-se, conforme o caso, o composto do passo g), de fórmula I, em que

R^1 a R^3 possuem os significados mencionados em g), e

R^4 é uma estrutura de fórmula II, na qual

R^5 , R^6 e R^8 possuem os significados mencionados em g), e

R^7 é NH_2 ,

nas condições conhecidas da aminação redutiva, no composto correspondente de fórmula I, em que

R^1 a R^3 possuem os significados mencionados em g), e

R^4 é uma estrutura de fórmula II, na qual

R^5 , R^6 e R^8 possuem os significados mencionados em g), e

R^7 é $N(\text{alquilo})_2$, ou

i) transformando-se um composto do passo g), de fórmula geral I em que

R^1 a R^3 possuem os significados mencionados em g), e

R^4 é uma estrutura de fórmula II com os significados de R^5 , R^6

e

R^8 mencionados em g), e

R^7 é NH_2 ,

por reacção com iodoacetoneitrilo ou bromoacetoneitrilo, num sol^uvente apropriado, por exemplo dimetilformamida, na presença de uma base adequada como trietilamina, num composto de fórmula I em que

R^1 a R^3 possuem os significados mencionados em g), e

R^4 é uma estrutura de fórmula II, na qual

R^5 , R^6 e R^8 possuem os significados mencionados em g), e

R^7 é $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, e

k) e procedendo-se, conforme o caso, à glicosidação dos compostos formados nos passos f), h) ou i), nas condições já mencionadas nos passos e), obtendo-se, conforme a quantidade do agente de glicosidação utilizado, apenas a glicosidação da posição 7 ou simultaneamente das posições 7 e 9, obtendo-se produtos de fórmula geral I, em que

R^1 tem o significado mencionado,

R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, na qual

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , e

R^4 é ácido, trimetilsililo ou uma estrutura de fórmula geral II ou IV, na qual

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetileno, hidroxilo e NH_2 , e, conforme o caso,

l) transformando-se os compostos obtidos nos passos f), h) ou i), na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, acetona ou acetonitrilo, ou nas



suas misturas, com um glicol de fórmula VI, em que R^5 a R^7 possuem os significados mencionados no passo e) com N-iodosuccinimida e, conforme o caso, com um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura de -40° a $+40^\circ\text{C}$, sob atmosfera inerte como azoto ou argon, num composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado, e

R^2 é uma estrutura de fórmula II, na qual

R^5 é hidrogénio, metilo, aciloximetilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$), alquiloximetilo ($\text{C}_1\text{-C}_8$),

R^6 é aciloxi, alquiloxi, aliloxi ou benziloxi,

R^7 é aciloxi, alquiloxi, aliloxi, benziloxi, NH-acilo, $\text{N}(\text{alquilo})_2$, azido, e

R^8 é iodo, e

R^3 e R^4 possuem os significados mencionados no passo k), e

m) desbloqueando-se, conforme o caso, os compostos formados nos passos k) ou l), de acordo com as condições do passo g), obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado, e

R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, na qual

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetilo ou alquiloximetilo,

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio,

R^7 é NH_2 ou $\text{N}(\text{alquilo})_2$, azido, hidroxilo ou alcooxilo, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , e

R^4 é hidrogénio, trimetilsililo ou uma estrutura de fórmula geral II ou IV, na qual

R^5 é hidrogénio, metilo, hidroximetileno ou alquiloximetilo,

R^6 é hidrogénio, hidroxilo, alcooxilo ou halogénio,


 R^7 é NH_2 , $N(\text{alquilo})_2$, $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, azido, hidroxilo ou alcoóxido, e

R^8 tem o mesmo significado que R^6 , mas independentemente deste, ou

n) desbloqueando-se também os compostos formados nos passos k) ou l), nas condições do passo g), de modo a desbloquear-se selectivamente apenas a posição 10, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, nas quais

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 ,

R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , e

R^4 é hidrogénio,

o) transformando-se, conforme o caso, o composto do passo m), em que R^2 é uma estrutura de fórmula II, com R^7 igual a NH_2 , e R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , de novo de acordo com o método descrito para o passo h), nas condições de aminação reductiva, nos compostos correspondentes em que R^6 é $N(\text{alquilo})_2$, ou, conforme o caso,

p) transformando-se um composto do passo m), em que R^2 é uma estrutura de fórmula II, com R^7 igual a NH_2 , e R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 , de acordo com as condições do passo i), nos derivados cianometilados correspondente, em que

R^7 é $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, e, conforme o caso,

q) procedendo-se à glicosidação de um composto do passo n), de acordo com as condições já mencionadas no passo e), obtendo-se conforme a quantidade do agente de glicosidação utilizado, apenas a glicosidação da posição 10 ou a glicosidação simultânea das posições 9 e 10, obtendo-se um composto de fórmula I, em que R^1 é hidrogénio ou hidroxilo, e


 R^2 é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, na qual
 R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 ,
 R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 ou a R^4 , e
 R^4 é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, na qual
 R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados, com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$, e, conforme o caso,

r) efectuando-se também as reacções dos passos c), d) e e) com um composto do passo n), de modo a obter-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado, e
 R^2 é uma estrutura de fórmula II ou IV, na qual
 R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 ,
 R^3 é hidrogénio ou corresponde a R^2 ou R^4 , e
 R^4 é uma estrutura de fórmula geral II ou IV, na qual
 R^5 a R^8 possuem os significados acima mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CN)_2$ e $NH(CH_2CN)$, e, conforme o caso,

s) desbloqueando-se este composto do passo q) ou r), de novo como descrito no passo g), formando-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado, e
 R^2 , R^3 e R^4 , independentemente entre si, são hidrogénio ou uma estrutura de fórmula II ou IV, na qual
 R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de aciloximetilo, aciloxi, benzoiloxi ou benzoiloxi substituído, NH -acilo, e, conforme o caso,

t) transformando-se o composto do passo s), de acordo com o processo do passo h), por meio de redução-aminação, no deriva-



do correspondente em que o grupo R^7 , que no passo s) era um grupo NH_2 , se transformar num grupo $N(\text{alquilo})_2$, ou

u) transformando-se ainda um composto do passo s), de acordo com as condições do passo i), no derivado cianometilado correspondente, em que o grupo R^7 , que no passo s) era um grupo NH_2 , se transforma num grupo $NH(CH_2CN)$,

v) e fazendo-se reagir, conforme o caso, um composto de fórmula I, em que

R^1 , R^2 e R^3 possuem os significados mencionados, e

R^4 é trimetilsililo, num solvente orgânico como THF (tetrahydrofurano), éter dietílico, dioxano ou em misturas destes, a temperaturas entre $-40^\circ C$ e a temperatura de ebulição do solvente, com fluoreto de tetrabutilamônio, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 , R^2 e R^3 possuem os significados anteriormente mencionados, e

R^4 é hidroxilo,

w) e transformando-se, conforme o caso, compostos de fórmula I, em que

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 possuem os significados mencionados, e

R^7 é NH_2 , $N(\text{alquilo})_2$ (C_1-C_8), $N(CH_2CN)_2$ ou $NH(CH_2CN)$, nos respectivos sais, com ácidos inorgânicos ou orgânicos.

- 2ª -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se transformar um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III

e R^4 é hidrogénio,



através de acilação com um anidrido de ácido carboxílico como anidrido acético, anidrido trifluoroacético ou com um anidrido de ácido fenilcarboxílico ou com um halogeneto de ácido carboxílico, ou por reacção com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico, num solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano ou tolueno, ou em misturas destes, a uma temperatura entre -40°C e a temperatura de ebulição do solvente e na presença de uma base como trietilamina ou piridina, num composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é acilo ou trimetilsilico, ou

se transformar um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é hidrogénio, por meio de reacção com 3,4-dihidro-2H-pirano, num solvente orgânico adequado como clorofórmio, diclorometano, DMF ou tolueno, na presença de um catalizador como ácido para-toluenosulfónico e de um agente desidratante como peneiros moleculares de $4\text{\AA}$, a uma temperatura entre -30°C e a temperatura de ebulição do solvente, num composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado anteriormente mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, e

R^4 é uma estrutura de fórmula II com R^5 a R^8 representando hidrogénio.

- 3ª -

Processo para a preparação de um composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se poder desbloquear nas posições 7 e 9 um composto de fórmula I, em que R^1 possui o significado anteriormente mencionado, R^2 e

- 70 -

R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III e R^4 possui o significado mencionado excepto hidrogénio, fazendo-se reagir este composto num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano, DMF tolueno ou metanol, com um catalizador como soluções aquosas diluídas de ácidos carboxílicos ou ácidos para-toluenosulfónico e, conforme o caso, com um diol como 2-metil-2,4-pentanodiol, a uma temperatura entre 0°C e a temperatura de ebulição do solvente, obtendo-se um composto de fórmula geral I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

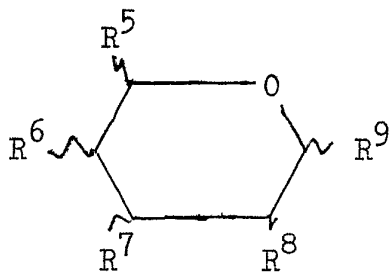
R^2 e R^3 são hidrogénio, e

R^4 tem o significado mencionado excepto hidrogénio.

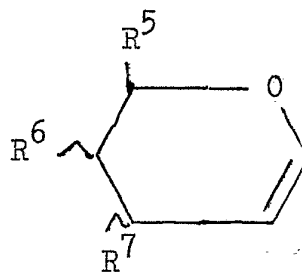
- 4^a -

Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula I, em que

R^1 a R^4 possuem os significados mencionados, mas R^2 ou R^4 devem ser hidrogénio e R^5 a R^8 não podem ser hidroxilo, hidroximetilo ou NH_2 , com um hidrato de carbono funcionalizado, de fórmula geral V ou VI,



V



VI

em que

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_2\text{CN})$ e $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CN})$, e


 R^9 é um grupo protector de ácido, ligado através de oxigénio, como aciloxi (C_1-C_8) alifático como acétilo, benzoiloxi, ou benzoiloxi substituído como para-nitrobenzoiloxi, na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, DMF, acetona, acetonitrilo ou nitrometano, ou misturas destes, de um catalizador como ácido para-toluenosulfónico ou de um éster trialquilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico e, conforme o caso, de um agente captor de ácido e de um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura de $-70^{\circ}C$ a $+30^{\circ}C$, sob uma atmosfera de gás inerte como azoto ou argon, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, ou

R^2 , R^3 e R^4 representam uma estrutura de fórmula II ou IV, nas quais

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo e NH_2 , ou se fazer reagir um composto de fórmula I, em que

R^1 a R^4 possuem os significados mencionados mas R^2 ou R^4 devem ser hidrogénio e R^5 a R^8 não podem ser hidroxilo, hidroximetilo ou NH_2 , na presença de um solvente orgânico como clorofórmio, diclorometano, tolueno, éter, acetona ou acetonitrilo, ou em misturas destes, com um glicol de fórmula VI, em que R^5 a R^7 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $N(CH_2CH)_2$ e $NH(CH_2CN)$, com N-iodosuccinimida e, conforme o caso com um agente desidratante como um peneiro molecular, a uma temperatura de -40 a $+40^{\circ}C$, sob uma atmosfera de gás inerte como azoto ou argon, obtendo-se um composto de fórmula I, em que

R^1 possui o significado mencionado,

R^2 e R^3 formam em conjunto uma estrutura de fórmula III, ou

R^2 , R^3 ou R^4 são uma estrutura de fórmula II ou IV, nas quais

R^5 a R^8 possuem os significados anteriormente mencionados com as excepções de hidroximetilo, hidroxilo, NH_2 , $NC(CH_2CN)$ e

NH(CH₂CH₃).

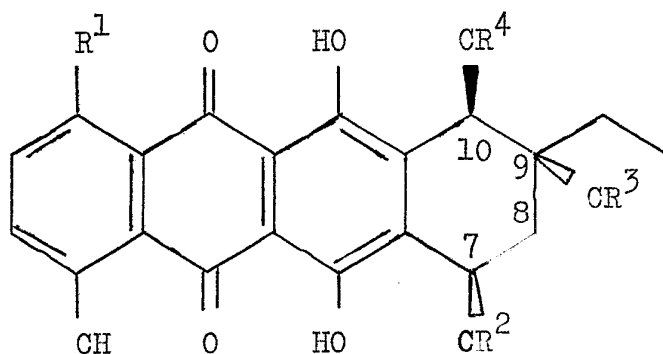
A requerente declara que o primeiro pedido desta patente foi apresentado na República Federal Alemã, em 11 de Abril de 1987, sob o nº. P 37 12 350.5.

Lisboa, 8 de Abril de 1988

A handwritten signature in dark ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

R E S U M O

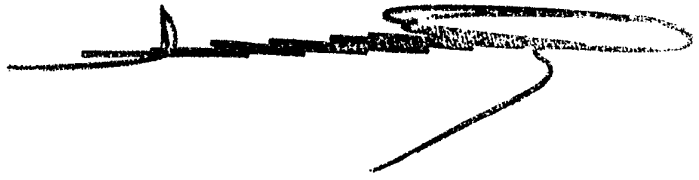
A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula I



e, conforme o caso, de um dos seus sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, que compreendem nomeadamente

a) fazer-se reagir um composto de fórmula I, num solvente orgânico apropriado como tolueno ou DMF (dimetilformamida) ou misturas destes, na presença de um catalizador como um ácido mineral, carboxílico ou sulfónico, a uma temperatura entre $0^{\circ}C$ e a temperatura de ebulição do solvente, com um ácido bórico como o ácido fenilbórico ou com uma cetona como acetona ou com um cetal como o 2,2-dimetoxipropano ou com um acetal como o dimetilacetal do benzaldeído, conforme o caso com adição de um agente desidratante com um peneiro molecular de $4\text{\AA}$, obtendo-se um composto de fórmula I que se isola por filtração e remoção do solvente e que se recristaliza de um solvente orgânico como éter de petróleo, efectuando-se uma derivatização adequada do grupo hidroxilo na posição 10,

b) conforme o caso, por acilação com um anidrido de ácido carboxílico como anidrido acético, anidrido do ácido trifluoroacético ou com um anidrido de ácido fenilcarboxílico ou com um halogeneto de ácido carboxílico ou por reacção com éster trimetilsilílico do ácido trifluorometanosulfónico, num solvente orgânico apropriado como clorofórmio, diclorometano ou toluene



no, ou nas misturas destes, a uma temperatura entre -40°C e a temperatura de ebulição do solvente, e na presença de uma base como trietilamina ou piridina, obtendo-se um composto de fórmula I.