



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90759 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07C271/60 A

C07C259/06 B

A61K031/27 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

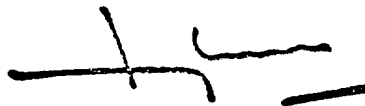
(22) <i>Data de depósito:</i>	1989.06.06	(73) <i>Titular(es):</i>	
		CIBA-GEIGY AG.	
(30) <i>Prioridade:</i>	1988.06.08 CH 2181/88	KLYBECKSTRASSE 141 4002 BALE	CH
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i>	1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i>	
		HEINRICH PETER	CH
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i>	04/94 1994.04.19	THÉOPHILE MOERKER	CH
		(74) <i>Mandatário(s):</i>	
		JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ	
		RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA	
			PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS HIDROXÂMICOS CARBAMOILADOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

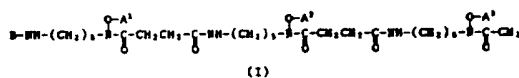
90.759



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento refere-se a derivados O-carbamoílo da desferrioxamina B de fórmula (I):

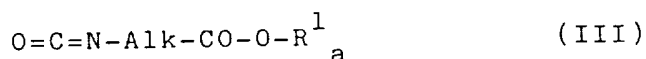
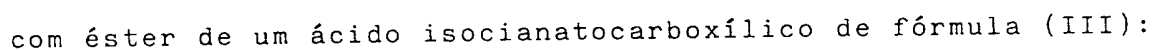


=====

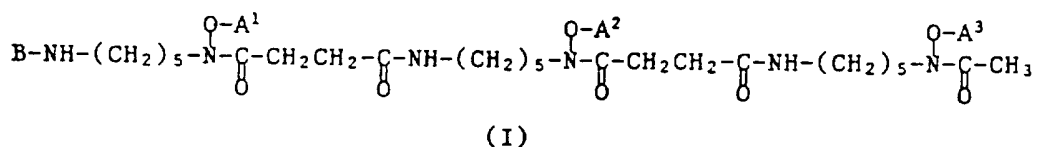
CIBA-GEIGY AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS HIDROXÂMI
COS CARBAMOILADOS"

Os referidos compostos formam complexos de ferro-(III) e de alumínio estáveis no interior de células vivas. Por isso, estes compostos podem ser aproveitados, na terapia, para o tratamento de estados patológicos em animais de sangue quente, inclusivé seres humanos, decorrentes de um excesso de ferro-(III) ou de alumínio no organismo ou provocados por microorganismos patogénicos dependentes da presença de ferro-(III). Os compostos de fórmula I podem ser preparados, por exemplo por reacção de desferrioxamina B, N-sustituída, de fórmula (IV):



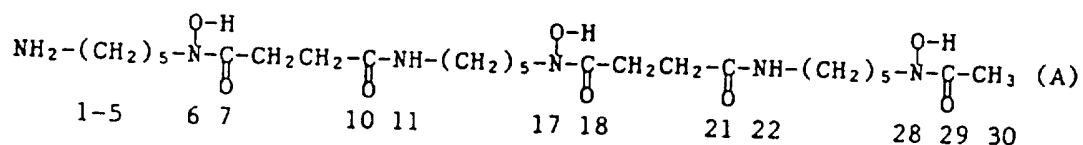
O presente invento refere-se a novos derivados carbamoilados de ácido hidroxâmicos, em especial derivados de ácidos trihidroxâmicos, que se conhecem sob a designação de ferrioxaminas e, em especial desferrioxaminas, como produtos do metabolismo de microorganismos, sobretudo de actinomicetes. Destes compostos, o presente invento refere-se nomeadamente aos derivados de O-carbamoílo da desferrioxamina B, que apresentam a fórmula geral I



em que pelo menos um dos radicais A^1 , A^2 e A^3 representa um radical carbamoílo de fórmula parcial $\text{-CO-NH-Alk-CO-O-R}_a^1$ (II), em que R_a^1 representa $C_1\text{-C}_4$ -alquilo ou $C_2\text{-C}_4$ -alcenilo e Alk significa $C_1\text{-C}_7$ -alcileno, insubstituído ou substituído por hidroxí, $C_1\text{-C}_4$ -alcanoíloxi, amino, $C_1\text{-C}_4$ -alcoxicarbonilo, carbamoílo, fenilo, hidroxifenilo, metoxifenilo ou por indolilo, e os restantes símbolos A^1 , A^2 e A^3 , independentemente um do outro, representam hidrogénio ou um radical acilo Ac derivado de um ácido carboxílico, e B representa hidrogénio ou um radical acilo Ac diferente de $\text{alquilo-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-)}_q\text{CO-}$, em que q representa um número inteiro superior a 5, e se refere aos sais dos referidos compostos com propriedades halogénicas (capazes de formarem sais).

O presente invento refere-se igualmente a processos para a preparação dos compostos atrás mencionados, bem como se refere a composições farmacêuticas que contêm estes compostos, e se refere a processos para a sua preparação; o invento diz ainda respeito à aplicação terapêutica dos referidos compostos e das composições farmacêuticas que contêm esses compostos, para o tratamento de animais de sangue quente, inclusivé seres humanos.

Já se conhece há bastante tempo a desferrioxamina B, o material de base dos acilatos do presente invento (H. Bickel, H. Keberle and E. Vischer: Helv. Chim. Acta 46, 1385-9 [1963]). A sua estrutura química corresponde à fórmula

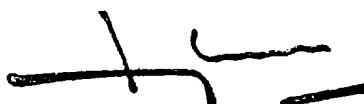


e, de acordo com a regra C-06 (nomenclatura substitutiva da nomenclatura oficial da IUPAC), recebe a designação sistemática de 6,17,28-trihidroxí-7,10,18,21,29-pentaoxo-6,11,17,22,28-pentaazatriacontilamina. No entanto, por razões de simplificação, os nomes dos acilatos, na presente memória descritiva,

serão derivados dos nomes triviais; neste caso, a posição dos diferentes radicais acilo será referida ao azoto do grupo amino (N) ou aos átomos de oxigênio, designados por O, O' e O'', dos grupos hidroxí nas posições 6, 17 e 28, respectivamente.

Uma das mais importantes propriedades da desferrioxamina B e dos seus sais de adição de ácidos, que se formam com 1 equivalente de um ácido, é a sua capacidade de se combinarem sobretudo com iões de metais trivalentes, tais como iões de cromo-(III), alumínio e, mais especialmente, iões de ferro-(III), formando complexos de metais estáveis, semelhantes aos quelatos. Esta circunstância faz com que a desferrioxamina B apresenta a valiosa acção farmacológica de impedir a acumulação de pigmentos contendo ferro nos tecidos e, caso já exista uma acumulação de ferro no organismo, de promover a eliminação do ferro, por ex., no caso de hemocromatose, hemossiderose, cirrose hepática e intoxicação por compostos contendo o ferro trivalente.

Assim, a utilização terapêutica, em larga escala, da desferrioxamina B e dos seus sais (por ex., em especial metanossulfonato) estende-se, geralmente, a doenças e estados patológicos do corpo humano (e do corpo de outros animais de sangue quente) associados com uma sobrecarga excessiva do organismo com iões de ferro-(III) (iões Fe^{+++}) tais como talassemia maior, anemia de células falciformes, anemia sideroacrística, anemia aplásica e outras formas de anemia, em que está implicada a presença de hemossiderose (isto é, um aumento local ou generalizado dos níveis de ferro em tecidos que, em outros aspectos, não apresentam qualquer alteração patológica). Fazem parte deste género de doenças, também os estados patológicos que surgem em pacientes a seguir a repetidas transfusões de sangue ou tratamentos por diálise repetida, em que haja uma função renal deficiente ou totalmente inexistente. Em virtude das suas capacidades de formar com



plexos, a desferrioxamina B veio a adquirir uma eficácia importante no caso de doenças provocadas por parasitas e micro-organismos que dependem da presença de iões de ferro-(III) como, em especial, no caso da malária, que tem um grande impacto não apenas na Medicina humana, mas também em Medicina veterinária. Assim, este composto pode ser utilizado, de preferência em associação com outros preparados anti-malária, por ex., cloroquina, no tratamento de malária, mesmo na sua fase latente, isto é, em relação às formas "hepáticas" dos agentes patogénicos da malária. De igual modo, a formação de complexos com outros metais trivalentes pode ser aproveitada para a excreção daqueles metais do organismos, por ex., para a remoção de alumínio no caso da encefalopatia por diálise e da osteomalacia, e no caso das doenças de Alzheimer.

No entanto, para algumas formas da sua utilização terapêutica, por ex., no tratamento da malária, nota-se como desvantagem grave de que a desferrioxamina B exerce a sua acção durante um período de tempo curto; acresce ainda o facto de que a desferrioxamina B e os seus sais só desenvolvem uma acção fraca, insuficiente, quando administrados por via oral, pelo que se requer a forma parentérica de administração para todas as aplicações possíveis, atrás referidas. Por este motivo recomenda-se como método especialmente eficaz a administração do composto activo por meio de uma perfusão subcutânea lenta (8 a 12 horas) que, porém, torna necessária a hospitalização do paciente, ou, para o tratamento de pacientes ambulatorios, implica a utilização de um dispositivo mecânico portátil, tal como uma seringa de infusão, accionada por meios eléctricos. Além do facto destes dispositivos serem inconvenientes, as referidas soluções ocasionam elevados custos de tratamento, que limitam drasticamente a sua utilização. Torna-se, assim, praticamente impossível o tratamento exaustivo da talassemia nos países do Mediterrâneo, no Médio Oriente, India e na Asia do Sudeste,

bem como da malária a nível mundial, e da anemia de células falciformes nos países do continente africano. Estas doenças muito propagadas continuam a levantar sérios problemas aos serviços de saúde nesses países e tornam a procura de um tratamento mais simples e mais económico, de preferência, através de um preparado oralmente eficaz e/ou através de um preparado com uma acção mais prolongada, uma tarefa prioritária neste domínio.

Com base em teorias científicas poderá admitir-se de que os grupos hidroxil livres da desferrioxamina B dão a mais importante contribuição estrutural para a quelação de iões metálicos e, desta maneira, para a formação de complexos de metais, terapêuticamente úteis. Se, porém, estes grupos forem bloqueados por carbamoilação, poderá esperar-se de que estes derivados carbamoilados possuam apenas muito exíguas propriedades para a formação de complexos, se é que as têm nestes casos, pelo que não apresentarão as condições necessárias para uma aplicação terapêutica.

Contrariamente a estas suposições descobriu-se agora de que para as mesmas indicações para as quais a desferrioxamina B, por ex., sob a forma do preparado já comercializado Desferal^(R), até agora só tem mostrado a sua eficácia quando administrada por via parentérica, a nova classe, atrás caracterizada, dos derivados de carbamoílo de fórmula I, exerce efeitos análogos quando administrada por via oral.

Quando administrados por via parentérica e, igualmente, após a administração por via oral a animais de sangue quente, inclusivé seres humanos, em doses de cerca de 4 a 400, em especial, em doses de cerca de 5 a 40 μ moles/kg, os compostos de fórmula I desencadeiam, surpreendentemente, um aumento da excreção de metais, como, em especial, ferro. Este efeito pode demonstrar-se por meio de ensaaios, por ex., no âmbito de ensaios com animais, por ex.,

em macacos com uma sobrecarga de ferro, em que se determina a eliminação de ferro com a urina e as fezes, ou em ratazanas com fístula biliar que não apresente níveis excessivos de ferro: Neste caso, destaca-se sobretudo o efeito terapêutico, com início lento e de longa duração (efeito de depósito) dos referidos compostos. A dose diária do composto ativo que se administra a um animal de sangue quente com cerca de 70 kg de peso corporal varia entre cerca de 0,5 g a cerca de 5 g, por ex., 2 g.

Nos compostos de fórmula I segundo o presente invento, os símbolos A^1 , A^2 e A^3 poderão ter um significado diferente mesmo dentro da mesma categoria de grupos. Assim, por ex., cada um desses símbolos poderá representar um radical carbamoílo diferente (II). De preferência, os 3 símbolos terão todos eles o mesmo significado e representam um radical carbamoílo de fórmula (II).

O radical carbamoílo N-substituído (II) pode ser caracterizado em mais pormenor da seguinte maneira:

De preferência, C_1-C_4 -alquilo R_a^1 apresenta estrutura linear e, em especial, representa metil ou, mais especialmente, representa etilo. C_2-C_4 -alcileno R_a^1 representa, em especial, alilo.

De preferência, C_1-C_7 -alcileno alk representa C_1-C_5 -alcileno e, caso se desejar, poderá ser ramificado; as suas duas valências livres partem de dois átomos de carbono diferentes ou do mesmo átomo de carbono. Alcileno substituído poderá conter um dos substituintes referidos no início em qualquer um dos seus átomos de carbono. Preferem-se radicais alcileno que apresentam as valências livres nos dois átomos de carbono terminais, tais como tri- a heptametileno e, em especial, etileno. Poderão também apresentar, de preferência nos seus átomos de carbono terminais, um sub

tituinte, tal como, em especial, carbamóilo ou C_1-C_4 -alcoxi-carbonilo (em especial metoxi- ou etoxi-carbonilo) ou um grupo amino primário; os primeiros dois substituintes referidos estão preferentemente ligados ao átomo N-terminal do radical alcileno (isto é, ao átomo terminal que esteja ligado ao grupo amino adjacente), e o substituinte mencionado em último lugar, encontra-se, de preferência, no átomo C-terminal, isto é, no átomo terminal ligado ao grupo carbonilo subsequente.

Preferem-se também radicais alcileno lineares ou radicais alcileno que não estejam ramificados por mais de uma vez, e cujas valências livres partem do mesmo átomo de carbono, de preferência, de um átomo de carbono terminal, isto é, radicais C_1-C_5 -1,1-alcilideno lineares ou radicais C_1-C_5 -1,1-alcilideno que só estejam ramificados uma vez, como, em especial, metileno, mas também etilideno, 1,1-propilideno, etc.. De acordo com a definição atrás apresentada do termo "alcileno", os radicais 1,1-alcilideno podem também ser designados por radicais 1,1-alcileno. Estes podem também conter, de preferência no átomo de carbono terminal, um dos substituintes referidos no início deste parágrafo, como, por ex., um grupo amino livre (em especial, no 4-amino-1,1-butilideno ou 5-amino-1,1-pentilideno), carbamóilo ou C_1-C_4 -alcoxicarbonilo, como um dos radicais C_1-C_4 -alcoxicarbonilo atrás referidos [em especial em 2-carbamóil-1,1-etilideno, 2-(metoxi- ou etoxi-)-carbonil-1,1-etilideno ou em radicais 1,1-propilideno 3-substituído, correspondentes], ou também um grupo hidroxí ou C_1-C_4 -alcanoóloxi (em especial, acetoxi), que se encontra, de preferência, na posição 2 (em especial, em 2-hidroxí-1,1-etilideno e 2-hidroxí-1,1-propilideno e em correspondentes radicais acilados, em especial radicais acetilados). De preferência, os substituintes cíclicos encontram-se no grupo metileno ou também na posição 2 do radical etilideno.

Um radical alcileno especialmente preferido é um radical que, em conjunto com o grupo amino e carbonilo adjacente, se assinala pela fórmula parcial -NH-Alk-CO- ou pelo símbolo -AAA- , e que corresponda, por um lado, à definição genérica do radical Alk e, por outro lado, à estrutura de determinados -aminoácidos usuais, que ocorrem na Natureza (na forma dos seus isómeros ópticos ou misturas isómeras, em especial misturas racémicas). De acordo com a nomenclatura geral e por convenção estabelecida, um " -aminoácido usual" deste género é um dos 20 aminoácidos que normalmente ocorrem na Natureza sob a forma de elementos estruturais de péptidos e de proteínas; segundo uma convenção internacionalmente aceita, estes aminoácidos indicam-se, geralmente, através de uma abreviatura constituída por 3 letras. No caso presente, e em virtude das limitações impostas pela definição genérica do radical alk, não se incluem, por ex., os seguintes ácidos deste grupo na definição relativa ao símbolo AAA, de acordo com o presente invento: arginina (Arg), cisteína (Cis), histidina (His) e metionina (Met). Assim, por ex., o radical -NH-alk-CO- , atrás referido, poderá ser o radical bivalente de um dos seguintes amino-ácidos: glicina (Gli), alanina (Ala), valina (Val), leucina (Leu), iso-leucina (Ile), fenilalanina (Fe), serina (Ser), treonina (Tr), triptofano (Trp), tirosina (Tir), asparagina (Asn), glutamina (Gln) e lisina (Lis).

Por conseguinte, correspondentes radicais especialmente preferidos, de fórmula parcial II, são representados pela fórmula parcial -CO-AAA-O-R_a^1 (IIA), em que R_a^1 tem os significados genéricos e preferidos, atrás mencionados, e -AAA- representa um radical de determinados -aminoácidos usuais, sob a forma de um isómero óptico individual ou de uma mistura isómera, embora haja as limitações impostas pela definição genérica de alk.

Uma forma ópticamente activa preferida é o isómero "natural" da série L, e misturas isómeras preferidas são aquelas, em que os dois antípodas estão presentes em proporção igual, isto é, racematos.

Em especial, -AAA- representa o radical de glicina (-Gli-) e o inteiro radical de fórmula II é sobretudo -CO-Gli-O-R_a^1 (IIB), em que R_a^1 representa especialmente metilo ou, nomeadamente, etilo.

De preferência, Alk representa etileno, isto é, -AAA- significa o radical bivalente de β -alanina.

O radical acilo Ac é derivado de ácidos hidrocarbílcarboxílicos ou de mono-ésteres do ácido carbónico, e corresponde à fórmula Z-C(=O)- , em que Z representa ou hidrogénio (e, desta forma, constitui o radical formilo), ou hidrocarbilo R^0 (e, assim forma o radical de um ácido monocarboxílico acíclico, carbocíclico, carbocíclico-acíclico, heterocíclico ou heterocíclico-acíclico, insubstituído ou substituído), ou representa dialquilo inferior-amino (e, desta maneira, forma o radical acilo de ácido N-dialquilo inferior-carbâmico), ou representa, de preferência, hidrocarbilo $\text{R}^0\text{-O-}$ (e representa o radical acilo de um ácido carbónico mono-esterificado).

O radical hidrocarbilo (radical hidrocarboneto) R^0 representa um radical hidrocarboneto acíclico (alifático), carbocíclico ou carbocíclico-acíclico que, no total e, de preferência, apresenta um número máximo de 40, em especial um número máximo de 20 e, mais especialmente, um número máximo de 9 átomos de carbono, e poderá estar saturado ou não-saturado, insubstituído ou substituído. Em lugar de 1, 2 ou mais átomos de carbono, este radical poderá conter também hetero-átomos idênticos ou diferentes, tais como, em especial, átomos de oxigénio, enxofre e azoto, na sua fracção acíclica e/ou cíclica; neste último caso, será designado como

um radical heterocíclico (radical heterocíclico) ou um radical heterocíclico-acíclico.

Radicais insaturados são radicais que contenham uma ou mais ligações múltiplas (ligações duplas e/ou triplas).

Denominam-se por radicais aromáticos aqueles radicais cíclicos, em que pelo menos um anel carbocíclico hexagonal ou um anel heterocíclico pentagonal a octagonal contenha o número máximo de ligações duplas não-conjugadas. Chamam-se radicais de arilo aos radicais carbocíclicos, em que pelo menos um anel esteja presente sob a forma de um anel aromático hexagonal (isto é, um anel benzênico).

Na falta de uma indicação em contrário, na presente memória descritiva, os radicais orgânicos designados por "radicais inferiores", contêm um número máximo de 7, de preferência, um número máximo de 4 átomos de carbono.

Um radical hidrocarboneto acíclico é sobretudo um radical alquilo, alcenilo, alcadienilo ou alcinilo, quer ramificado quer linear.

Um radical hidrocarboneto carbocíclico é sobretudo um radical cicloalquilo, cicloalcenilo ou cicloalcadienilo, mono-, bi- ou poli-cíclico, ou um correspondente radical arilo contendo anéis aromáticos, de preferência, um que apresenta um número máximo de 12 átomos de carbono cíclicos e apresente anéis pentagonais a heptagonais, em especial anéis hexagonais. Radicais carbocíclico-acíclicos são radicais em que um radical acíclico, em especial um que contenha um número máximo de 7, de preferência, um número máximo de 4 átomos de carbono, tal como, em especial, metilo, etilo, ou vinilo, apresente um ou mais radicais carbocíclicos, eventualmente radicais aromáticos de acordo com a definição atrás

indicada.

Um radical arilo é em especial um radical fenilo, ou também um radical naftilo, tal como um radical 1- ou 2-naftilo, um radical bifenililo, tal como, em especial, 4-bifenililo, e também um radical antrilo, fluorenilo ou azuleno, ou um dos seus análogos, com um ou mais anéis saturados. Radicais arilo-alquilo inferior e arilo-alcenilo inferior, preferidos, são, por ex., fenilo-alquilo inferior ou fenilo-alcenilo inferior, contendo um radical fenilo terminal, tal como, por ex., benzilo e fenetilo, e estíri-lo e cinamilo, respectivamente, e também o-, m- e p-tolilo.

Radicaís heterocíclicos, inclusivé radicaís heterocíclico-acíclicos, são em especial radicaís aza-, tia-, oxa-, tiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- ou tetraza-mono- ou bi- ou poli-cíclicos, de carácter aromático, bem como os correspondentes radicaís heterocíclicos, parcialmente ou, em especial, totalmente saturados, deste género; estes radicaís poderão eventualmente conter por ex., tal como os referidos radicaís carbocíclicos ou arílicos, atrás referidos, ainda outros radicaís acíclicos, carbocíclicos ou heterocíclicos, e/ou podem estar mono-, di- ou poli-substituídos por grupos funcionais.

A fracção acíclica presente nos radicaís heterocíclico-acíclicos, tem, por ex., o significado indicado para os correspondentes radicaís carbocíclico-acíclicos. Se um radical heterociclilo como substituinte directo R^O , no símbolo Z, se encontrar no átomo de oxigénio, então a sua valência livre deverá partir de um dos seus átomos de carbono.

Como já foi referido atrás, um radical hidrocarbilo (inclusivé um radical heterociclilo) R^O poderá estar substituído por 1, 2 ou mais substituintes (grupos funcionais), de espécies idênticas ou diferentes; são es

pecialmente apropriados os seguintes substituintes: grupos hidroxí livres, eterificados e esterificados; grupos mercapto e alquiltio inferior e grupos feniltio, eventualmente substituídos; átomos de halogénios, tais como cloro e flúor, mas também bromo e iodo; grupos oxo presentes sob a forma de formilo (isto é, aldeído) e grupos cetónicos, e ainda presentes sob a forma de correspondentes acetais e cetais; grupos azido e nitro; grupos amino primários, secundários e, de preferência, terciários; grupos amino primários, ou secundários, protegidos por grupos protectores usuais, grupos acilamino e grupos diacilamino, e também grupos sulfo, eventualmente modificados na sua função, tais como grupos sulfamoílo, ou grupos sulfo presentes na forma de um sal.

Nenhum destes grupos funcionais deverá encontrar-se no átomo de carbono do qual parte a valência livre para o átomo de oxigénio; de preferência, eles estão separados desta valência livre (e, desta maneira, do átomo heterogénico) por dois ou mais átomos de carbono.

O radical hidrocarbilo poderá também apresentar/conter grupos carboxi livres e modificados na sua função, tais como grupos carboxi presentes sob a forma de sais ou grupos carboxi esterificados; grupos carbamoílo, ureídocarbonilo ou guanidinocarbonilo, que, eventualmente, apresentam 1 ou 2 radicais hidrocarbonetos; e ainda grupos ciano.

Um grupo hidroxí eterificado, presente como substituinte no radical hidrocarbilo, é, por ex., um grupo alcoxi inferior, tal como um grupo metoxi, etoxi ou terc.-butoxi, que poderá também estar substituído por átomos de halogénio, em especial na posição 2, ou por radicais alcoxi inferior, em especial na posição 2, tal como no radical 2-metoxietoxi.

Um arranjo especialmente preferido dos grupos hidroxí eterificados surge em radicais oxaalquilo, em que um radical alquilo inferior, de preferência linear, contém, em vez de vários átomos de carbono, átomos de oxigénio que, de preferência, estão separados entre si por vários (em especial 2) átomos de carbono.

Radicais oxaalquilo preferidos contêm um grupo de fórmula $(-O-CH_2CH_2-)_n$, em que $n = 1$ a 4, em especial 1, 2 ou 3, e contém um número máximo de 19, em especial um número máximo de 16 e, de preferência, um número máximo de 13 átomos na sua cadeia (a soma de todos os átomos de carbono e de oxigénio).

Um grupo hidroxí esterificado, presente como um substituinte no radical hidrocarbilo, apresenta um radical acilo Ac^O com um número máximo de 12 átomos de carbono que também poderá estar substituído (dentro do referido número total de átomos de carbono) análogamente ao radical Ac , ou que poderá ser convertido numa lactona por um grupo carboxi, igualmente presente no radical hidrocarbilo.

Um grupo carboxi esterificado, presente como um substituinte no radical hidrocarbilo, é um grupo cujo átomo de hidrogénio foi substituído por um dos referidos radicais hidrocarbonetos, de preferência, um radical alquilo inferior ou fenilo-alquilo inferior; exemplos de um grupo carboxi esterificado são, em especial, grupos metoxi, etoxi, terc.-butoxi e benziloxi-carbonilo.

Um grupo amino preferido é um grupo amino de fórmula $R^1-\overset{|}{N}-R^2$, em que cada um dos símbolos R^1 e R^2 , independentemente um do outro, representa hidrogénio, C_1-C_7 -hidrocarbilo acíclico insubstituído (tal como, em especial, C_1-C_4 -alquilo ou C_1-C_4 -alcenilo) ou arilo, aralquilo ou aralcenilo monocíclico, insubstituído ou substituído por C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_4 -alcoxi, halogénio e/ou nitro, contendo



um número máximo de 10 átomos de carbono, em que os radicais contendo átomos de carbono poderão estar ligados entre si através de uma ligação carbono-carbono ou por um átomo de oxigênio ou de enxofre, ou por um átomo de azoto insubstituído ou substituído por hidrocarbilo. Neste caso, eles formam, jun^{ta}mente com o átomo de azoto do grupo amino, um anel hetero-cíclico contendo nitrogênio.

Um radical hidrocarbilo preferi^{do} do R^O , presente no radical acilo $R^O-C(=O)-$, é, por ex., C_1-C_{19} -alquilo ou C_1-C_{19} -alcenilo, em especial um radical que apresenta uma cadeia linear quando haja mais de 5 átomos de carbono, e que poderá conter os seguintes substituintes: um grupo carboxi, que poderá estar também presente na forma de um sal ou na forma de um grupo ciano, um grupo carbamoílo ou de um éster de C_1-C_4 -alquilo (grupo C_1-C_4 -alcoxicarbonilo), e que, de preferência, se encontra na posição omega, um grupo amino correspondente à fórmula atrás definida $R^1-\overset{1}{N}-R^2$, ou um ou mais átomos de halogênio, em especial flúor ou cloro, que, de preferência, se encontram próximos do grupo carbonilo.

Outro radical acilo preferido deste tipo é um radical aroílo bicíclico, em especial monocíclico, em especial benzoílo, que poderá também apresentar um ou mais dos seguintes substituintes: átomos de halogênio, nomeadamente cloro ou flúor, grupos nitro, radicais C_1-C_4 -alquilo, em especial metilo, grupos hidroxí e grupos eterifica^{dos}, em especial C_1-C_4 -alcoxi, tal como metoxi, fenoxi e metilenodioxí, e ainda grupos carboxi que poderão também estar presentes sob a forma de um sal ou na forma de um grupo ciano ou de um éster de C_1-C_4 -alquilo (C_1-C_4 -alcoxicarbonilo).

De preferência, os radicais aroílo não apresentam mais de 2 destes substituintes e, em especial, apenas contêm 1 substituinte. Preferem-se também radicais hetero-aroílo análogos, em especial aqueles que derivam da piridina, furano, tiofeno e imidazole, e dos seus

análogos que contêm um anel benzênico condensado (tal como quinolina, isoquinolina, benzofurano e benzimidazole), e que estão insubstituídos ou substituídos da maneira atrás indicada. Radicais acilo preferidos deste gênero são também derivados de benzilo e estirilo (isto é, fenacetilo e cinamóilo), e podem também estar substituídos da maneira atrás referida.

Ácidos carboxílicos que formam a estrutura de base do radical acilo especialmente preferido de fórmula $R^O-C(=O)-$, são, por ex., os seguintes ácidos: ácidos monocarboxílicos alifáticos contendo um número máximo de 20 átomos de carbono, tais como ácidos carboxílicos de alcanos inferiores, por ex., ácido propiônico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido capróico, ácido trimetilacético, ácido enântico e ácido dietilacético e, em especial, ácido acético, bem como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico e ácido esteárico e ainda ácido oleico, ácido eláico, ácido linoleico e ácido linolénico, mas também os correspondentes ácidos carboxílicos de alcanos inferiores halogenados, tais como ácido trifluoroacético, ácido cloroacético, ácido bromoacético ou ácido -bromoisovalérico, ácidos monocarboxílicos, carbocíclicos e carbocíclico-acíclicos, por ex., ácido ciclopropano-, ciclo-pentano- e ciclohexano-carboxílico, bem como ácido ciclopentanoacético e ácido ciclohexanoacético ou ácido ciclopentano- e ciclohexano-propiônico, respectivamente, ácidos carboxílicos carbocíclicos, aromáticos, por ex., ácido benzóico, que poderá estar substituído (mono- ou poli-substituído) da maneira atrás referida: ácidos carboxílicos de arilo ou ariloxi-alcanos inferiores e os seus análogos insaturados na cadeia, por ex., ácidos fenilacéticos e ácidos fenoxiacético, ácidos fenilpropiônicos e ácidos cinâmicos, cada um dos quais está insubstituído ou está substituído da forma atrás referida em relação ao ácido benzóico; e ácidos heterocíclicos, por

ex., ácido furano-2-carboxílico, ácido 5-ter.-butilfurano-2-carboxílico, ácido tiofeno-2-carboxílico, ácido nicotínico ou isonicotínico, ácido 4-piridinopropiônico, e ácidos pirrol-2- ou 3-carboxílicos, que estão insubstituídos ou estão substituídos por radicais alquilo inferior; e também correspondentes ácidos -aminados, em especial, os -amino-ácidos que ocorrem na Natureza, da série L, por ex., glicina, fenilglicina, prolina, leucina, valina, tirosina, histidina e asparagina, de preferência presentes na forma N-protegida, isto é, numa forma em que o grupo amino esteja substituído por um grupo amino-protector habitual, por ex., um dos referidos grupos amino-protectores; e também ácidos dicarboxílicos, tais como ácido oxálico, ácido malônico, ácidos mono- ou di-alquilo inferior-malônicos, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido erúcico, ácido maleico, um ácido ftálico, quinolínico, isoquinolínico ou fenilsuccínico, insubstituído ou substituído por halogênio, tal como flúor, cloro ou bromo e/ou por alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior e por nitro, bem como, ainda, ácido glutâmico e ácido aspártico (estes últimos dois ácidos apresentam, de preferência, grupos amino protegidos).

Conforme já foi mencionado atrás o segundo grupo carboxi poderá ser livre ou modificado na sua função, por ex., na forma de um éster de C_1-C_4 -alquilo, de uma amida ou de um sal, de preferência, um sal fisiologicamente aceitável, com um componente básico capaz de formar sais. São apropriados, em primeiro lugar, sais de metais ou de amônio, tais como sais de metais alcalinos e alcalino-terrosos, por ex., os sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, bem como sais de amônio com amônia ou aminas orgânicas apropriadas.

Um radical acilo Ac, derivado de mono-ésteres do ácido carbônico, é caracterizado pela fórmula parcial $R^O-O-CO-$. Radicais acilo deste tipo são, por ex., aqueles em que R^O tem os seguintes significados preferidos de um radical hidrocarbilo acíclico: C_1-C_{20} -alquilo, em especial C_1-C_{10} -alquilo, C_2-C_{20} -hidroxialquilo, em que o grupo hidroxil poderá encontrar-se em qualquer posição, excepto na posição 1, mas, de preferência, se encontra na posição 2, ciano- $[C_1-C_{20}]$ -alquilo, em que o grupo ciano se encontra, de preferência, na posição 1 ou omega, ou, de preferência, carboxi- $[C_1-C_{20}]$ -alquilo, em especial, carboxi-alquilo inferior, em que o grupo carboxi se encontra, de preferência, na posição 1 ou omega, e poderá também estar presente na forma de um sal ou na forma de carbamoílo ou de um éster de C_1-C_4 -alquilo (C_1-C_4 -alcoxycarbonilo) ou de éster benzílico (benziloxycarbonilo), bem como, e mais especialmente, um (mono- ou di- a hexa-)-oxaalquilo linear contendo entre 4 e 20, de preferência, entre 4 e 10, termos na cadeia, e em que um ou mais átomos de carbono (a partir de C-3) de um radical C_4-C_{10} -alquilo linear foram substituídos por átomos de oxigênio, que estão separados entre si por pelo menos 2 átomos de carbono e, de preferência, se encontram nas posições 3, 6, 9, 12, 15 e 18.

Exemplos preferidos dos radicais oxaalquilo atrás referidos são, por ex., 3-oxa-n-heptilo, 3,6-di-oxa-n-octilo e 3,6-di-oxa-n-decilo; o prefixo n significa "normal", isto é, radicais de cadeia linear.

Um radical representativo, preferido, dos referidos radicais carboxi- $[C_1-C_{20}]$ -alquilo esterificados é, por ex., etoxycarbonilmetilo.

Sais de compostos de fórmula I, atrás definida, com propriedades halogénicas, são sobretudo derivados daqueles compostos em que B representa hidroxil e/ou em que existe um grupo amino livre como substituinte num ra-

dical acilo Ac e/ou no radical de fórmula II, e são sais de adição de ácidos, em especial sais de adição de ácidos não-tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis, com ácidos inorgânicos, por ex., ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico ou ácidos fosfóricos, ou com ácidos orgânicos, tais como ácidos sulfônicos, tais como ácidos sulfônicos aromáticos, por ex., ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico ou ácido naftaleno-2-sulfônico, ou, sobretudo, ácidos sulfônicos alifáticos, por ex., ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico e ácido etano-1,2-dissulfônico e também ácidos carboxílicos, por ex., ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4-aminossalicílico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico ou ácido isonicotínico.

Em virtude da estreita relação existente envolve os novos compostos na forma livre e na forma dos seus sais, incluindo também aqueles sais de adição de ácidos que se podem utilizar como compostos intermédios, por ex., para a purificação dos novos compostos ou para a sua identificação, todas as referências que se fizerem em relação a compostos livres implicam igualmente, sempre que seja oportuno no respectivo contexto, a existência dos sais correspondentes.

Os compostos do presente invento possuem valiosas propriedades, em especial propriedades farmacológicas, dado que eles exercem uma acção fisiológica que, basicamente, se assemelha à acção da desferrioxamina B. Assim, os novos compostos podem ser utilizados para o mesmo género de indicações terapêuticas que a referida desferrioxamina B, mas com a considerável vantagem de poderem ser administrados por via oral ou rectal, por ex., e em especial no

tratamento de distúrbios funcionais, em que a concentração de ferro trivalente (ião Fe^{3+}) nas células do organismo se apresenta anormalmente elevada, tal como no caso da hemocromatose e hemossiderose. Visto que também se combinam com iões de alumínio, de maneira similar, tal como, por ex., no caso da encefalopatia por diálise, osteomalacia e doença de Alzheimer, os novos compostos podem também ser utilizados com êxito nestas áreas de indicações.

São especialmente valiosos aqueles compostos de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 , em cada caso, representam o mesmo radical carbamoílo de fórmula parcial II, e B representa um radical acilo distinto de alquil- $-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q\text{CO}-$, em que q representa um número inteiro superior a 5.

Chama-se a atenção para aqueles compostos de fórmula I, em que B representa C_2-C_{10} -alcanoílo, $(\text{C}_1-\text{C}_9\text{-alcoxi})$ -carbonilo, di-alquilo inferior-amino-carbonilo, mono-, di- ou tri-oxa-alcoxycarbonilo linear, contendo um número máximo de 18 átomos na cadeia, ou omega- $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-alcoxycarbonilo})$ -alcoxi inferior-carbonilo.

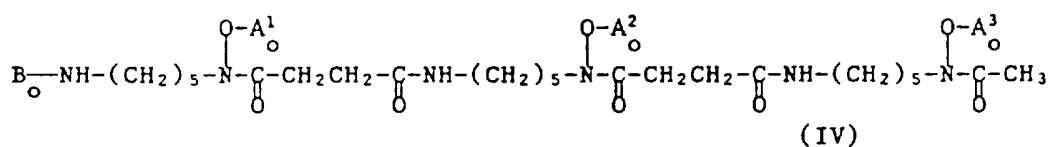
Preferem-se os compostos de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 têm o mesmo significado e representam, em cada caso, um radical carbamoílo de fórmula parcial II, em que R_a^1 representa C_1-C_4 -alquilo e Alk significa C_1-C_5 -alcileno, e B representa hidrogénio, C_2-C_{10} -alcanoílo, mono-, di- ou tri-oxa-alcoxycarbonilo linear contendo um número máximo de 18 átomos na cadeia, ou omega- $(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-alcoxi carbonilo})$ -alcoxi inferior-carbonilo. De entre estes compostos, chama-se especial atenção para aqueles compostos, em que A^1 , A^2 e A^3 têm o mesmo significado e, em cada caso, representam omega-etoxycarbonilo- $(\text{C}_1-\text{C}_2\text{-alquil-amino})$ -carbonilo e B significa $2-(\text{C}_2-\text{C}_4\text{-alcoxi})$ -etoxycarbonilo, $2-[2-(\text{C}_2-\text{C}_4\text{-alcoxi})\text{-etoxi}]$ -etoxycarbonilo ou etoxycarbonilmetoxycarbonilo.

Preferem-se, sobretudo, os compostos de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 têm o mesmo significado e, em cada caso, significam um radical carbamoílo de fórmula parcial II, em que R_a^1 representa C_1-C_4 -alquilo e alk representa metileno ou etileno, e B significa 2-(C_2-C_4 -alcoxi)-etoxicarbonilo, 2-[2-(C_2-C_4 -alcoxi)-etoxi]-etoxicarbonilo, etoxicarbonilmetoxicarbonilo ou (C_1-C_4 -alcoxi)-carbonilo.

Preferem-se mais especialmente os compostos de fórmula I, que se mencionam nos exemplos práticos.

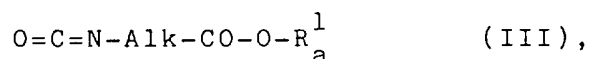
De acordo com o presente invento, os compostos de fórmula I ou os sais daqueles compostos com propriedades halogénicas, podem ser preparados mediante processos usuais, por ex., da seguinte maneira:

a) Pela reacção de um derivado de desferrioxamina B de fórmula IV



em que B_O representa um radical acilo Ac distinto de alquilo- $-O-(\text{CH}_2-O)_q\text{CO}-$, em que q representa um número inteiro superior a 5, ou em B_O representa um grupo amino-protector e pelo menos um dos símbolos A_O^1 , A_O^2 e A_O^3 representa hidrogénio, e o(s) restante(s) símbolo(s) A_O^1 , A_O^2 e A_O^3 representa(m) um radi

cal acilo Ac, atrás definido, com um éster de ácido isocianatocarboxílico de fórmula III



em que R_a^1 e alk têm os significados atrás referidos, com a condição de que grupos amino ou hidroxí, eventualmente presentes no radical alk, estejam protegidos por grupos protectores facilmente separáveis, e separação de quaisquer grupos protectores existentes, ou

b) para a preparação de um composto de fórmula I, em que B representa um radical acilo Ac distinto de alquilo- $O-(CH_2-CH_2-O)_q$ CO-, em que q representa um número inteiro superior a 5, pela acilação de um composto de fórmula I, em que B representa hidrogénio ou um grupo sililo, e, caso se desejar, após realização do processo a) ou b), se converte um composto livre resultante, de fórmula I, com propriedades hállogénicas num dos seus sais ou se liberta um composto de fórmula I a partir de um dos seus sais.

Em seguida, iremos descrever em mais pormenor o processo de acordo com o presente invento e a preparação dos compostos de partida:

Processo a)

O invento refere-se também às formas de realização do processo, segundo as quais se utiliza, em vez do éster de ácido isocianatocarboxílico de fórmu

la III, um outro derivado de ácido carbâmico reactivo, por ex., o cloreto ácido de fórmula $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_a^1$, obtido como compostos intermédio na preparação do éster de ácido isocianatocarboxílico. Podem também utilizar-se ésteres de ácidos carbâmicos reactivos, por ex., um éster de fórmula $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Alk}-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_a^1$, que se obtém a partir do éster de um aminoácido com carbonato de dietilo, na presença de quantidades catalíticas de metóxido de sódio.

No âmbito do presente texto, o termo "grupos protectores" refere-se apenas àqueles grupos que não sejam um componente do desejado produto final específico de fórmula I, e que, assim, são novamente removidos numa altura apropriada, durante o processo de preparação.

Grupos protectores apropriados para a protecção temporária, durante a reacção segundo o presente invento, de um grupo amino eventualmente presente, são os grupos amino-protectores habituais, que se utilizam na síntese da cadeia peptídica, e que, juntamente com os correspondentes métodos para a sua remoção, vêm descritos, em pormenor, em revistas sinópticas e trabalhos de referência, tais como em Houben-Wey: Methoden der organischen Chemie; 4th edition, vol 15/I and II, E. Wünsch (editor): Synthese von Peptiden (Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; 1974). Há vantagem em empregar grupos amino-protectores que possam ser separados por meio de acidólise ou em condições neutras.

Grupos protectores de amino apropriados são, por ex., tritilo substituído por metilo, halogénios e/ou por nitro, ou de preferência, o grupo tritilo insubstituído (trifenilmetilo), que pode ser separado por meio de solvólise (acidólise), em condições muito moderadas, por ex., já com ácido acético, a 50%. Podem ainda mencionar-se grupos fenilsulfenilo, substituídos no anel de fenilo, em especial o grupo 2-nitrofenilsulfenilo $\text{o}-\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-$, este último grupo pode ser separado, por ex., mediante solvólise

se catalisada por ácidos ou por meio de acidólise, por ex., pela simples presença de cloridrato de piridina.

No entanto, os grupos amino-protectores mais importantes são radicais oxicarbonilo este rificados de fórmula parcial $R_O-O-CO-$, em que R_O representa um radical hidrocarbilo, que pode ser removido em condições neutras e/ou mediante acidólise.

Grupos amino-protectores deste género são, por ex., grupos benziloxicarbonilo insubstituídos ou substituídos no anel aromático por átomos de halogénio, grupos nitro, grupos de alquilo inferior ou por grupos alcoxi inferior, tais como benziloxicarbonilo insubstituído (isto é, carbobenzoxi), p-bromo ou p-cloro-benziloxicarbonilo, p-nitrobenziloxicarbonilo, p-metoxibenziloxicarbonilo e p-toliloxicarbonilo, e furfuriloxicarbonilo, bem como 2-(4-bifenililo)-2-propoxicarbonilo, e radicais aralcoxicarbonilo similares, descritos na patente suíça nº 509.266.

Conforme irá ser indicado mais adiante, estes radicais podem ser removidos em condições neu tras, por meio de hidrogenólise ou, de preferência, por aci-
dólise.

Um outro radical acilo $R_O-O-CO-$ deste tipo é, por ex., e em especial, terc.-butoxicarbonilo, ou também um radical análogo, tal como isopropoxicarbonilo, terc.-amiloxicarbonilo (isto é, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo), diisopropilmetoxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, d-isoborniloxicarbonilo e adamantiloxicarbonilo.

Estes radicais podem ser separa dos sobretudo em condições acídicas (acidólise), tal como vai ser indicado mais adiante.

Mais um radical acilo $R_O-O-CO-$ é, por ex., um radical β -(trihidrocarbilsilil)-etoxicarbonilo, tal como β -(tri-alquilo inferior-silil)-etoxicarbonilo, por ex., e em especial, β -(trimetilsilil)-etoxicarbonilo. Juntamente com o grupo amino que se pretende proteger, estes radicais formam correspondentes grupos β -trihidrocarbilsilil-etoxicarbonilamino (por ex., o grupo β -trimetilsililetoxicarbonilamino) que, embora estável nas condições de uma hidrólise e hidrogenólise ácidas, podem ser separados em condições totalmente específicas, extremamente moderadas, pela acção de iões de fluoreto.

Chama-se especial atenção também para aliloxicarbonilo, que se pode remover não apenas por acidólise, mas, em especial, também em condições neutras extremamente moderadas, com "dimedona", ou pela acção redutora específica de hidreto de tributil-estanho, catalisada por um complexo de paládio-(0)-tetrakis-(trifenilfosfina).

A remoção subsequente do grupo amino-protector de acordo com o invento realiza-se de maneira geralmente conhecida, sendo que as condições específicas para alguns tipos de estruturas estão referidas, em pormenor, na literatura correspondente (cf., por ex., Houben-Weyl, loc. cit.).

A acidólise (incluindo a hidrólise acídica) realiza-se, por ex., com ácido trifluoroacético, fluoreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio e cloreto de hidrogénio, eventualmente na presença de água, por ex., com ácido clorídrico e, no caso de grupos protectores sensíveis à acção de ácidos, também com um ácido carboxílico de um radical alifático inferior, tal como ácido fórmico e/ou ácido acético, eventualmente na presença de água. Os grupos que possam ser removidos em condições neutras, em especial, aqueles grupos contendo radicais benzilo, removem-se, de pre

ferência, mediante hidrogenólise, por ex., mediante hidrogenação catalisada por paládio.

De preferência, os grupos B-sililetoxicarbonilo são removidos por agentes que cedem iões fluoreto, por ex., com fluoretos de bases orgânicas quaternárias, tais como fluoreto de tetraetilamônio ou fluoreto de tetrabutylamônio, em solventes orgânicos neutros.

Os grupos que se utilizam para a protecção temporária de grupos hidroxí, e os métodos para a sua remoção, são também conhecidos por ex., no âmbito da síntese de péptidos. Em especial, protegem-se grupos hidroxí na forma de ésteres com ácidos carboxílicos, tal como com ácidos alcanóicos inferiores, ou como monoésteres do ácido carbónico (por ex., por um lado, formatos ou acetatos, ou terc.-butoxi- ou benziloxi-carbonatos, por outro lado), ou ainda na forma de ésteres, em especial aqueles de álcoois terciários (por ex., álcool terc:-butílico), ou também na forma de acetais (por ex., e em especial, na forma de éter 2-tetrahidropiranílico). Os grupos protectores referidos em primeiro lugar são geralmente separados análogamente aos grupos carboxi esterificados, ao passo que os dois grupos mencionados em último lugar são sobretudo removidos mediante acidólise.

Por uma selecção criteriosa das condições reaccionais, a reacção poderá ser regulada de modo tal que sejam substituídos todos os grupos de ácido hidroxâmico livres, presentes no composto de partida de fórmula IV. Para este fim pode usar-se, por ex., um excesso do éster de ácido isocianatocarboxílico de fórmula III, quer não-diluído, ou dissolvido num solvente inerte, tal como num hidrocarboneto clorado (por ex., clorofórmio ou diclorometano) ou num hidrocarboneto aromático, por ex., tolueno.

Para a preparação de compostos de fórmula I, em que um ou dois dos radicais A^1 , A^2 e A^3 representam hidrogénio, é possível, por ex., reduzir a quantidade do isocianato de fórmula III, e/ou a reacção pode ser terminada mais antecipadamente. Estas medidas resultam na obtenção de misturas de compostos de fórmula I, que se podem separar, por ex., por meio de cromatografia.

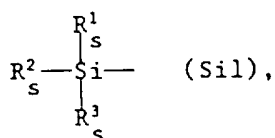
Para a preparação de compostos de fórmula I, em que um ou dois dos símbolos/radicais A^1 , A^2 e A^3 , representam radicais acilo, poderá acilar-se, por ex., um composto de fórmula I, em que um ou dois dos radicais A^1 , A^2 e A^3 representam hidrogénio.

Para a preparação de compostos de fórmula I, em que B representa hidrogénio, utiliza-se um composto de fórmula IV, em que B_o significa um grupo amino-protector, como composto de partida, e o grupo protector é separado quando terminar a reacção. Um grupo amino-protector especialmente apropriado para esta finalidade é, por ex., o grupo terc.-butoxicarbonilo, que se pode separar, por ex., com ácido trifluoroacético, numa mistura de tolueno e de entre 2 e 10°C.

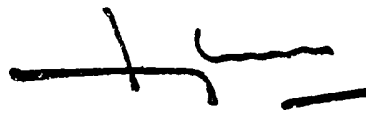
A reacção com o isocianato de fórmula III realiza-se em condições de exclusão absoluta de água e de solvente próticos (tais como, em especial, alcanóis inferiores). Geralmente, a temperatura reaccional varia entre cerca 0 e cerca de 80°C, mas, de preferência, se situa à volta da temperatura ambiente ou ligeiramente acima desta. A reacção decorre em condições básicas, por ex., em piridina, com adição de uma pequena quantidade de trietilamina, e poderá ser acelerada cataliticamente, em especial, pela adição de bases orgânicas fortes, tais como, nomeadamente, 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno e bases cíclicas similares, ou 4-dialquilaminopiridina, por ex., 4-dimetilamino- ou 4-dietilamino-piridina.

Geralmente, a reacção realiza-se em solução ou numa suspensão, em solventes orgânicos apróticos ou em misturas apropriadas destes, tais como éteres cíclicos (por ex. dioxano ou tetrahydrofurano), amidas terciárias (por ex., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona e triamida de ácido hexametilfosfórico), sulfóxido de dimetilo, ou, de preferência, em aminas terciárias, tais como trietilamina, etildiisopropilamina, tributilamina, N,N-dimetil- e N,N-diethyl-anilina, N-metil- e N-ethyl-piperidina ou -morfolina e N,N'-dimetilpiperazina e ainda em bases hetero-aromáticas contendo azoto, por ex., piridina, colidina e quinolina, ou em acetonitrilo ou cianetos de alquilo inferior semelhantes. De preferência, a reacção é efectuada sob agitação enérgica, a fim de conseguir uma mistura melhor dos componentes, que sejam dificilmente solúveis ou miscíveis entre si.

Os compostos de partida de fórmula IV, em que A_O^1 , A_O^2 e A_O^3 representam hidrogénio, podem ser preparados, com vantagem, a partir de um composto de fórmula IV, em que B_O e cada um dos símbolos A_O^1 , A_O^2 e A_O^3 representa um grupo sililo orgânico (Sil) de fórmula



em que cada um dos símbolos R_s^1 e R_s^2 , independentemente um do outro, representa C_1-C_8 -hidrocarbilo insubstituído e R_s^3 significa C_1-C_8 -hidrocarbilo insubstituído ou cloro.



Os radicais hidrocarbilo R_s^1 e R_s^2 , presentes no grupo sililo orgânico Sil, são sobretudo radicais C_1-C_8 -alquilo, por ex., radicais hexilo, 4-metilpentilo, pentilo, etilo e, em especial, metilo e também radicais arilo e aralquilo, por ex., fenilo ou p-tolilo e benzilo ou fenetilo, respectivamente; de preferência, os dois radicais são idênticos. O símbolo R_s^3 poderá representar cloro ou ter qualquer um dos significados indicados para os símbolos R_s^1 e R_s^2 e, de preferência, todos os três símbolos têm o mesmo significado. Em especial R_s^3 representa metilo.

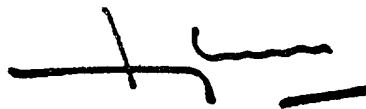
Um grupo sililo orgânico apropriado (Sil) é, por ex., trimetilsililo, tribenzoílsililo, fenilo-dimetilsililo, benzil-dimetilsililo, hexilo-dimetilsililo, terc.-butil-dimetilsililo, trietilsililo, dietil-clorossililo e, em especial, dimetil-clorossililo e representa, nomeadamente, trimetilsililo.

A N-acilação de um composto de partida N- e O-sililado deste género realiza-se nas condições que se conhecem para uma acilação de grupos amino, sendo que apenas se acila o grupo amino N-sililado, enquanto que os grupos sililo O-ligados permanecem inalterados e apenas se removem aquando da solvólise subsequente, em que se libertam os grupos de ácido hidroxâmico. A solvólise poderá realizar-se de maneira conhecida, com um reagente prótico (inclusivê a água), que poderá ao mesmo tempo servir de solvente e, de preferência, com catálise ácida.

Com vantagem, a seguir à N-acilação adiciona-se à mistura reaccional um alcanol inferior, tal como etanol ou, em especial metanol (e, caso seja apropriado, um ácido forte, tal como cloreto de hidrogénio), pelo que os grupos sililo removidos são convertidos em éteres de sililo de radicais alifáticos inferiores, prontamente volatilizáveis, que podem ser separados fácilmente por meio de destilação.

Os referidos compostos de partida N- e O-sililados para a N-acilação podem formar-se, sobretudo, in situ, directamente no meio reaccional, fazendo reagir desferrioxamina B ou um dos seus sais de adição de ácidos (ou um análogo parcialmente O-acilado), na presença de uma base orgânica aprótica, tal como uma das bases atrás referidas, em especial piridina, (que poderá simultâneamente servir de solvente), com um reagente de sililação, em especial um haleto de sililo de fórmula Sil-Hal, em que Sil tem o significado acima indicado e Hal representa bromo ou, em especial, cloro. Um reagente de sililação especialmente preferido é, por ex., um cloreto de trialquilo inferior-sililo, tal como cloreto de trimetilsililo ou, alternativamente, um dialquilo inferior-diclorossilano, tal como dimetildiclorossilano. Adiciona-se geralmente um excesso do agente de sililação; a sua presença não interfere de modo algum com ou prejudica a N-acilação subsequente, mas ajuda, antes, a remover qualquer vestígio de humidade, que tem um efeito prejudicial. Assim, a N-acilação pode realizar-se a seguir à sililação e no mesmo meio reaccional, podendo até ser combinada com a remoção solvolítica subsequente dos grupos sililo, de modo que todas as 3 etapas (preparação do composto de partida N- e O-sililado, N-acilação e remoção dos grupos O-sililados) podem realizar-se no mesmo meio reaccional. Com vantagem, o reagente de sililação em excesso e também o agente de acilação em excesso são destruídos e convertidos em produtos voláteis, nas condições da solvólise; no curso desta operação, os halletos de sililo cedem cloreto de hidrogénio, que catalisa prontamente a solvólise.

Os ésteres de ácido isocianato carboxílico de fórmula III, utilizados como compostos de partida, e os restantes derivados reactivos de ácido carbâmico, são compostos conhecidos ou podem ser obtidos de maneira usual, por ex., mediante o tratamento de um éster de aminoácido



na forma de um sal de adição de ácido com pelo menos uma quantidade equivalente, de preferência, de um excesso de fosgênio, na ausência ou presença de uma amina não-acilável (tal como uma daquelas atrás referidas), e, caso seja apropriado, com protecção de um grupo amino ou hidroxí presente como substituinte, que não deverá tomar parte na reacção. Com vantagem, os compostos resultantes de fórmula III, contendo um grupo amino ou hidroxí protegido, serão utilizados como tais para a reacção principal, e o respectivo grupo protector só será separado posteriormente.

Processo b)

O agente que se utiliza para a inserção de um radical acilo Ac é um agente de acilação normalmente utilizado para este fim; empregam-se sobretudo agentes de acilação de fórmula AcY , em que Ac tem os significados genéricos e preferidos, atrás referidos, e Y representa um grupo hidroxí reactivo, modificado na sua função, ou representa uma ligação simples, adicional, ao radical Ac, cuja outra extremidade substitui um átomo de hidrogénio no radical Ac.

Um agente de acilação derivado do radical acilo Ac, atrás definido, é sobretudo um agente de acilação, em que Y representa um grupo hidroxí esterificado, por ex., um grupo esterificado com um forte ácido inorgânico, tal como um ácido halídrico (por ex., ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico), um ácido pseudo-halídrico, tal como azo-imida ou imidazole (com remoção do átomo hidrogénio do átomo 1-azoto), um ácido mineral contendo oxigénio, tal como ácido fosfórico e, em especial ácido sulfúrico, ou um forte ácido orgânico, sulfónico, tal como um ácido sulfónico alifático ou aromático (por ex., ácido metano- e etano-sulfónico ou ácido benzeno-, p-tolueno-, p-nitrobenzeno- e p-clorobenzeno-sulfónico).



Em seguida, um grupo esterifica do deste género forma um anidrido misto com o radical acilo. Chama-se especial atenção para os anidridos mistos com ácidos halídricos e ácidos pseudo-halídricos, tais como brometos de ácido, cloretos de ácido, azetos de ácido e derivados de 1-imidazolilo de fórmula $R^O-CO-Hal$ e $R^O-O-CO-Hal$, respectivamente, em que Hal representa bromo ou azido ou, de preferência, cloro ou 1-imidazolilo e R^O tem os significados atrás indicados. Reagentes apropriados deste género, e que são importantes, em especial para a preparação de compostos de partida, para a variante b) do processo, são fosgénio e o seu análogo menos tóxico bis-(1-imidazolilo)-carbonilo (e reagente similares). Estes agentes utilizam-se, geralmente, em quantidades equimolares, de modo que se conserva o segundo grupo reactivo Y no produto, podendo ser modificado seguidamente.

Um exemplo de um agente de acilação AcY para introduzir um radical dialquilo inferior-amino carbonilo, por ex., o radical dietilaminocarbonilo, é cloreto de dialquilo inferior-carbamoílo, por ex., cloreto de dietil-carbamoílo.

No entanto, o grupo hidroxí esterificado reactivo poderá também ser esterificado, quer pelo radical de um outro ácido carboxílico, em especial de um ácido carboxílico mais forte, tal como ácido fórmico, ácido clo-roacético ou, em especial, ácido trifluoroacético, e formar a estrutura de base de um anidrido misto, ou poderá ser esterificado pelo mesmo radical acilo e formar um anidrido simétrico de ácido carboxílico de fórmula Ac^1-O-Ac^1 , em especial de fórmula $R^O-CO-O-CO-R^O$ ou $R^O-O-CO-O-CO-R^O$.

Agentes de acilação de fórmula AcY , em que Y representa uma ligação adicional ao radical Ac, derivam sobretudo de radicais acilo de ácidos carboxílicos que contêm um átomo de hidrogénio no átomo de carbono que se encontra em posição adjacente ao grupo carboxi; eles pertencem

cem à classe dos cetenos de fórmula $R_a^O=C=O$, em que R_a^O representa hidrocarbílido, isto é, um radical bivalente de carácter alifático, correspondente ao radical R^O e em que o átomo de carbono modificado (activado) está ligado a átomos de carbono e/ou átomos de hidrogénio adjacentes através de ligações simples.

A reacção com o agente de acilação de fórmula AcY realiza-se em condições conhecidas de preparação, normalmente aplicadas em Química Orgânica para a acilação de amins, geralmente a temperaturas entre o ponto de congelação e o ponto de ebulição da mistura reaccional, como numa gama de temperaturas compreendidas entre cerca de -10° e cerca de $+160^{\circ}C$, em especial, entre cerca de $+20^{\circ}$ e cerca de $+50^{\circ}C$, e à pressão atmosférica ou a uma pressão mais elevada, em fase heterogénea (tal como sob a forma de uma suspensão), sob agitação ou movimentos circulares, ou, em especial, em fase líquida homogénea, tal como num excesso de um reagente líquido ou, nomeadamente, na presença de solventes, em especial, solventes especiais, e desde que seja apropriado, na presença de agentes neutralizadores de ácidos, inorgânicos ou orgânicos. Solventes adequados são, por ex., solventes orgânicos apróticos de baixa polaridade, tais como hidrocarbonetos alifáticos halogenados, em especial clorados, tais como clorofórmio e diclorometano e, em especial, solvente apróticos polares, tais como éteres alifáticos e cíclicos, por ex., éter dietílico, 1,2-dimetoxietano e éter diisopropílico, bem como dioxano e tetrahydrofurano, respectivamente, amidas e ésteres de radicais alifáticos inferiores, tais como acetato de etilo e formamida, acetamida, N,N-dimetilacetamida e dimetilformamida, respectivamente, e ainda acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo e triamida de ácido hexametilfosfórico; os solventes podem também usar-se em combinações apropriadas, por ex., com o fim de aumentar a solubilidade dos componentes.

Em princípio, os agentes neutralizadores de ácidos utilizados poderão ser qualquer composto básico, tal como, por um lado, bases orgânicas contendo azoto, por ex., aminas terciárias do tipo de trietilamina, etildiisopropilamina, N,N-dimetilanilina, N-etilpiperidina ou N,N-dimetilpiperazina, ou bases heterocíclicas aromáticas do tipo de piridina, colidina, quinolina ou 4-dimetilaminopiridina e, por outro lado, compostos inorgânicos que dêem reacção básica, tais como hidróxidos, carbonatos e hidrogenocarbonatos de metais alcalinos, e ainda sais de ácidos carboxílicos, tais como acetato de sódio ou acetato de potássio. Por último, esta função poderá também ser assegurada por compostos de nitrogénio que dêem reacção neutra, que, ao mesmo tempo, servem de solventes adequados, por ex., amidas de ácidos carboxílicos, em especial amidas de ácidos carboxílicos de radicais alifáticos inferiores, tais como aquelas atrás mencionadas, bem como amidas cíclicas, tal como N-metilpirrolidona, e também derivados de amida do ácido carbónico, tais como uretanos e ureia. Por outro lado, as bases atrás referidas, em especial, aquelas do tipo da piridina, podem servir de solventes.

Se o radical hidrocarbilo R^O estiver substituído por grupos funcionais susceptíveis de reagirem também durante a acilação, tais como grupos carboxi, hidroxí e, em especial, grupos amino, livres, estes grupos, normalmente protegidos de forma temporária, ou, de preferência, já estão presentes na forma protegida no respectivo agente de acilação, sendo libertados desses grupos protectores, uma vez terminada a acilação.

Assim, por ex., a esterificação constitui um dos mais habituais métodos de protecção de grupos carboxi. Um grupo carboxi esterificado será sobretudo libertado mediante hidrólise usual, em especial pela acção de bases (tais como, e em especial, hidróxidos, carbonatos ou hidrogenocarbonatos de metais alcalinos) ou, alternativamente,

no caso de ésteres apropriados, como aqueles de álcoois terciários (por ex., álcool terc.-butílico). mediante acidólise, por ex., por meio de fluoreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético. Também os ésteres com álcoois benzílicos podem ser removidos mediante hidrogenólise usual.

Os grupos protectores sue se podem empregar para a protecção temporária de grupos hidroxí e de grupos amino primários e secundários, correspondem àqueles grupos discutidos atrás em mais pormenor.

Os compostos de partida utiliza dos para o processo b) podem obter-se, fazendo reagir um composto de fórmula IV, em que B_o representa um grupo amino-protector, de acordo com o processo a).

Os compostos de partida utiliza dos no processo do presente invento são preferentemente aqueles compostos que dêem origem aos compostos especialmente valiosos, referidos no início da presente memória descritiva. O invento refere-se também a novos compostos de partida e a processos para a sua preparação.

O presente invento refere-se também àquelas formas de realização do processo, segundo as quais se utiliza um composto de partida na forma de um derivado do reactivo ou de um sal.

O presente invento refere-se também a composições farmacêuticas destinadas a uma aplicação parentérica ou entérica, e que contêm como substância activa, um dos novos compostos, farmacologicamente activos, de fórmula I, em especial um daqueles de que se faz menção especial nas páginas precedentes. São especialmente por referidos preparados e composições para administração entérica, em especial, oral. Uma vez que após à administração por via oral a reabsorção do composto activo se processa sobretudo através dos intestinos, em especial através do intestino delgado, prefe-

rem-se os preparados e composições que possam ser administrados por via oral, que sejam munidos de um revestimento resistente aos sucos gástricos. Os preparados contêm o composto activo, quer isoladamente, quer, de preferência, em conjunto com um excipiente farmacêuticamente aceitável, em especial numa quantidade que seja adequada para o tratamento de estados patológicos em animais de sangue quente, incluindo seres humanos, e que estejam relacionados com um excesso de ferro-(III) ou de alumínio no organismo, ou que sejam provocados por organismos patogénicos ferro-(III)-dependentes. A posologia do composto activo depende da respectiva doença a tratar e da espécie animal, idade, peso corporal e do estado de saúde individual, e ainda depende da via de administração; no entanto, e de uma maneira geral, a posologia corresponde, em termos quantitativos, e numa base molar, aproximadamente à posologia adoptada no caso da desferrixoamina B ou de um dos seus sais, administrados por via parentérica.

De preferência, as composições farmacêuticas contêm entre cerca de 5% e cerca de 95% de composto activo; as formas de dosagem unitária de administração contêm, de preferência, entre cerca de 20% e cerca de 90%, e as formas de dosagem não-unitárias de administração contêm, de preferência, entre cerca de 5% e cerca de 20% de composto activo; os preparados farmacêuticos na forma de doses unitárias, tais como drageias, comprimidos ou cápsulas e supositórios, contêm entre cerca de 0,1 g e cerca de 3,0 g, de preferência, entre cerca de 0,3 g e cerca de 1,0 g de composto activo.

As composições farmacêuticas do presente invento podem ser preparadas de maneira usual, por ex., mediante processos usuais de misturação, granulação, drageificação, dissolução ou liofilização. Assim, por ex., podem obter-se composições farmacêuticas para administração oral, combinando o composto activo com um ou mais excipientes sólidi

dos, se for desejável, granulando uma mistura resultante e transformando a mistura ou o granulado, caso se desejar e/ou se for apropriado, após adição de mais adjuvantes, em comprimidos ou núcleos de grageias.

Excipientes apropriados são so bre tudo materiais de enchimento, tais como açúcares, por ex., lactose, sacarose, manitol ou sorbitol, preparados celulósicos e/ou fosfatos de cálcio, por ex., fosfato de tri-cálcio ou hidrogenocarbonato de cálcio, e ainda ligantes, tais como amidos, por ex., amido de milho, trigo, arroz ou fécula de batata, metil-celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboxi metil-celulose sódica e/ou polivinilpirrolidona e/ou, caso se desejar, desintegrantes, tais como os amidos atrás mencionados, etambém amido de carboximetilo, polivinilpirrolidona re ticulada, ou ácido algínico ou um dos seus sais, tal como al ginato de sódio. Adjuvantes adicionais são, em especial, agentes fluidificantes e lubrificantes, por ex., ácido silícico, talco, ácido esteárico ou os seus sais, tais como estearato de magnésio ou de cálcio e/ou polietileno glicol.

Os núcleos das grageias são mu nidos de revestimento apropriados, de preferência resistentes aos sucos gástricos, utilizando-se, inter alia, soluções sacarinas concentradas, que poderão conter goma arábica, tal co, polivinilpirrolidona, polietileno glicol e/ou dióxido de titânio, ou soluções de vernizes em solventes orgânicos apro priados ou misturas de solventes ou, para a preparação de re vestimentos resistentes aos sucos gástricos, soluções de pre parados celulósicos apropriados, tais como ftalato de acetil-celulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose. Podem adicionar-se substâncias corantes ou pigmentos aos comprimidos ou revestimentos das grageias, por ex., para fins de iden tificação ou para assinalar diferentes doses de compostos activos.

Outras composições farmacêuticas, destinadas à administração oral, são cápsulas de encaixe (lioofilizadas), preparadas a partir de gelatina e também cápsulas macias, vedadas, de gelatina e um plasticizante, tal como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de encaixe poderão conter o composto activo sob a forma de um granulado, por ex., em misturas com materiais de enchimento, tais como amido de milho, ligantes e/ou emolientes, tais como talco ou estearato de magnésio e, eventualmente, uns estabilizantes. Nas cápsulas macias, o composto activo encontra-se, de preferência, dissolvido ou suspenso em líquidos apropriados ou substâncias cerosas, tais como óleos gordos, óleo de parafina ou polietileno glicóis, podendo ainda ser adicionados uns estabilizantes.

Outras formas de administração oral são, por ex., xaropes preparados de maneira usual, e que contêm o composto activo, por ex., na forma de uma suspensão e numa concentração de cerca de 5% a 20%, de preferência, de cerca de 10%, ou numa concentração similar que assegure a obtenção de uma dose individual apropriada quando for administrada, por ex., em volumes de 5 ou 10 ml. São ainda apropriados, por ex., concentrados pulverulentos ou líquidos para a preparação de "batidos" (shakes), por ex., em leite. Estes concentrados poderão também ser acondicionados em quantidades correspondentes a uma dose única.

O presente invento refere-se também a um método para o tratamento de doenças, nas quais - conforme tem sido descrito atrás - está presente no organismo um excesso de ferro-(III) ou de alumínio, e que se caracteriza por se administrar, de preferência, por via oral, uma quantidade, efectiva em termos profilácticos ou terapêuticos, de um composto de fórmula I, em especial uma quantidade que se mostre eficaz para o tratamento de estados patológicos que ocorrem em animais de sangue quente, incluindo seres humanos, e que estejam relacionados com um excesso, no organismo

mo, de ferro-(III) ou de alumínio ou que sejam provocados por organismos patogênicos ferro-(III)-dependentes.

Para este fim utilizam-se sobre tudo referidas composições farmacêuticas, e administra-se dose diária de cerca de 0,5 g a cerca de 15 g, de preferência entre cerca de 1,5 g e cerca de 7,5 g, de um composto de acordo com o presente invento, a um animal de sangue quente com um peso corporal de cerca de 70 kg.

Os seguintes exemplos práticos servem para ilustrar o presente invento; as temperaturas vêm referidas em graus centígrados.

Na falta de indicações em contrário, a purificação dos compostos de fórmula I por meio de cromatografia em coluna realiza-se em diclorometano/isopropanol, contendo, no máximo, 5%, em volume, de isopropanol. Desde que não haja qualquer menção em contrário, os volumes das frações ascendem a 150 ml.

Salvo indicações em contrário, os valores de R_f serão determinados sobre placas delgadas de sílica-gel, nos seguintes sistemas de solventes (v/v):

- (1) : cloreto de metileno/acetona (7:3)
- (2) : cloreto de metileno/isopropanol (9:1)
- (3) : cloreto de metileno/metanol (9:1)
- (4) : cloreto de metileno/metanol (4:1)

Assim, por ex., R_f (1) significa de que o valor R_f foi determinado no sistema (1).

Salvo indicação em contrário, a cromatografia líquida de alta pressão realiza-se no seguinte sistema:

coluna: Hypersil ODS (suporte de sílica-gel poroso, esférico, modificado com cadeias de hidrocarbonetos com 18 átomos de carbono (C_{18}), dimensões das partículas (diâmetro) 5 μ m, comprimento de 120 mm, diâmetro de 4,6 mm, soluções A = tampão fosfato 2,5 mM, pH = 3,0, soluções B = 20% de soluções A e 80% de acetonitrilo, gradiente:

Minutos	% de A	% de B	Débito [ml/minutos]
0	100	0	2,3
12	0	100	2,3
14	100	0	2,3
15	100	0	2,3

Os valores de R_f obtidos por cromatografia líquida de alta pressão indicam-se, seguidamente, por R_f (HPLC).

Nos seguintes exemplos práticos, as reacções com os vários isocianatos e a preparação dos isocianatos realizam-se ao abrigo da humidade, isto é, em condições "absolutas".

Exemplo 1

Em primeiro lugar, juntam-se 2,8 ml (20 mmoles) de trietilamina e, em seguida, 4,5 ml (40 mmoles) de éster etílico de ácido isocianatoacético, a 7,04 g (10 mmoles) de N-(2-butoxi-etoxicarbonilo)-desferrioxamina B, em 500 ml de piridina, e a mistura obtida é agitada durante 1,5 horas, à temperatura ambiente. Desactiva-se o reagente em excesso com metanol, a mistura reaccional é concentrada, por evaporação, e o resíduo é dissolvido em 300 ml de cloreto de metileno, lavado várias vezes com água e é cromatografado sobre uma coluna de sílica-gel (15-25 μ m).

Obtém-se N-(2-butoxi-etoxicarbonilo)-O',O"-tri-(etoxicarbonilmetilcarbamoíl)-desferrioxamina B a partir das fracções 5 a 11, sob a forma de uma resina higroscópica incolor $R_f(1) = 0,10$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,85$, $R_f(4) = 0,90$, R_f (HPLC) = 8,80 minutos (eduto: 6,71 minutos).

Obtém-se das fracções 12 a 17 o composto correspondente que apenas contém 2 em vez de 3 grupos carbamoílo.

O composto de partida é preparado do seguinte modo:

Etapa 1.1: 75 ml (150 mmoles) de fosgénio a 20%, em tolueno, são adicionados a 19,6 ml (150 mmoles) de 2-butoxi-etanol, em 300 ml de tolueno e a mistura resultante é agitada durante 3 horas, a 100°C. A solução reaccional, que contém o éster (2-butoxi-etílico) de ácido clorofórmico, é arrefecida e utilizada na etapa 1.2.

Etapa 1.2: 106 ml (840 mmoles) de trimetilclorossilano são adicionados a 45,92 g (70 mmoles) de metanossulfonato de desferrioxamina B, em 800 ml de piri-

dina. Após agitação durante 2 horas, à temperatura ambiente, juntam-se, gota a gota, e dentro de um período de 30 minutos, à solução reaccional resultante (que contém N,0,0'0"-tetra-(trimetilsililo)-desferrioxamina B), 240 ml (90 mmoles) da solução reaccional obtida segundo a etapa 1.1. Depois de agitar durante 2 horas, à temperatura ambiente, o reagente em excesso é desactivado pela adição de 400 ml de metanol, e a mistura é concentrada, por evaporação. O resíduo é cristalizado a partir de 500 ml de água. Os cristais são dissolvidos em acetato de etilo, são agitados e filtrados. Obtém-se N-(2-butoxi-etoxicarbonilo)-desferrioxamina B; Ponto de fusão 143-144°C.

Exemplo 2

Procedendo de maneira análoga à referida no exemplo 1 e partindo de 7,04 g (10 mmoles) de N-(2-butoxi-etoxicarbonilo)-desferrioxamina B (cf. a etapa 1.2) e de 120 ml (40 mmoles) da mistura reaccional contendo éster etílico de ácido 3-isocianatopropiónico (etapa 2.1), obtém-se N-(2-butoxi-etoxicarbonil)-0,0'0"-tri-(N-[2-etoxicarbonil-etil]-carbamoíl)-desferrioxamina B, sob a forma de uma resina oleosa, hidróscópica; $R_f(1) = 0,10$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,80$, $R_f(4) = 0,95$, $R_f(\text{HPLC}) = 9,02$ minutos (eduto: 6,71 minutos).

Obtém-se a partir das fracções 13 a 17 o composto correspondente que contém apenas 2 em vez de 3 grupos carbamoíl.

Obtém-se o composto de partida da seguinte maneira:

Etapa 2.1: 120 ml (240 mmoles) de fosgênio a 20%, em tolueno, são adicionados a 30,72 g (200 mmoles) de cloridrato de éster etílico de B-alanina, em 450 ml de tolueno, e a mistura reaccional é agitada durante 6 horas, 120°C e, em seguida, é arrefecida. Faz-se ainda reagir uma porção da mistura reaccional da maneira atrás descrita.

Exemplo 3

Partindo de 7,20 g (10 mmoles) de N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxi-carbonilo]-desferrioxamina B e de éster etílico de ácido isocianatoacético, de maneira análoga à referida no exemplo 1, obtém-se N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxycarbonilo]-0,0'0"-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbaloíl)-desferrioxamina B sob a forma de uma resina higroscópica oleosa; $R_f(1) = 0,10$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,80$, $R_f(4) = 0,90$ $R_f(\text{HPLC}) = 8,05$ minutos (eduto: 5,70 minutos).

Obtém-se o composto de partida da seguinte maneira:

Etapa 3.1: Fazem-se reagir 13,6 ml (100 mmoles) de éter monoetílico de dietileno glicol análogamente ao processo da etapa 1.1., para se formar uma solução reaccional contendo o éster [2-(2-etoxietoxi)-etílico] de ácido clorofórmico, uma porção do qual se utiliza, após arrefecimento, na etapa 3.2.

Etapa 3.2: procedendo de maneira análoga à da etapa 1.2., juntam-se primeiro 61 ml (480 mmoles) de trimetilclorossilano e, em seguida, 150 ml (50 mmoles) da solução reaccional obtida segundo a etapa 3.1, a

26,24 g (40 mmoles) de desferrioxamina B-metanossulfonato e a mistura resultante é agitada durante 20 horas (e não durante 2 horas, como na etapa 1.2), à temperatura ambiente, e, em seguida, é elaborada análogamente à etapa 1.2., obtendo-se N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxicarbonilo]-desferrioxamina B. P.F. = 138-139°C.

Exemplo 4

Obtém-se N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxicarbonilo]-0,0',0"-tri-(N-[2-etoxicarboniletilo]-carbamoílo)-desferrioxamina B, análogamente ao processo do exemplo 2, sob a forma de uma resina higroscópica oleosa, a partir de 3,60 g (5 mmoles) de N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxicarbonil]-desferrioxamina B (cf. etapa 3.2); $R_f(1) = 0,10$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,80$, $R_f(4) = 0,95$, $R_f(\text{HPLC}) = 8,32$ minutos (eduto: 5,70 minutos).

Exemplo 5

Obtém-se N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonilo]-0,0',0"-tri-(N-[2-etoxicarboniletilo]-carbamoíl)-desferrioxamina B, análogamente ao processo do exemplo 2, sob a forma de uma resina oleosa, higroscópica, a partir de 7,48 g (10 mmoles) de N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-desferrioxamina B; $R_f(1) = 0,10$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,80$, $R_f(4) = 0,95$, $R_f(\text{HPLC}) = 9,03$ minutos (eduto 6,74 minutos).

Obtém-se o composto correspondente, contendo apenas 2 grupos carbamóilo em vez de 3 grupos, a partir de fracções posteriores da cromatografia em coluna.

Obtém-se o composto de partida da seguinte forma:

Etapa 5.1: Fazem-se reagir 25,5 ml (150 mmoles) de éter monobutílico de dietileno glicol análogamente à etapa 1.1. A solução reaccional contém éster [2-(2-butoxietoxi)-etílico] do ácido clorofórmico.

Etapa 5.2: Procedendo de maneira análoga à etapa 1.2., fazem-se reagir primeiro 45,92 g (70 mmoles) de metanossulfonato de desferrioxamina B, em 800 ml de piridina, com 53 ml (420 mmoles) de triemetilclorossilano e, em seguida, com 250 ml (90 mmoles) da solução reaccional obtida de acordo com a etapa 5.1., em seguida, a mistura é agitada durante 6 horas, e não durante 2 horas, como se indica na etapa 1.2., e é elaborada análogamente à etapa 1.2, sendo cristalizada a partir de 800 ml, em vez de 500 ml de água. Obtém-se N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-desferrioxamina B. P.F. = 140-141^oC, R_f(HPLC) = 6,74 minutos.

Exemplo 6

Obtém-se N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-O,0',0"-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamóil)-desferrioxamina B, análogamente ao exemplo 1, sob a forma de uma espuma branca, fortemente higroscópica, a partir de 7,48 (10 mmoles) de N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-desferrioxamina B (cf. etapa 5.2); R_f(1) = 0,15, R_f(2) =

= 0,75, $R_f(3) = 0,85$, $R_f(4) = 0,90$, $R_f(\text{HPLC}) = 8,85$ minutos (eduto: 6,74 minutos).

Exemplo 7

Obtém-se N-(etoxicarbonilmetoxi-carbonil)-0,0',0''-tri-(N-[2-etoxicarboniletil]-carbamoíl)-desferrioxamina B, análogamente ao processo do exemplo 2, sob a forma de uma resina oleosa, higroscópica, a partir de 6,90 g (10 mmoles) de N-(etoxicarbonilmetoxicarbonilo)-desferrioxamina B; $R_f(1) = 0,05$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,80$, $R_f(4) = 0,95$, $R_f(\text{HPLC}) = 8,29$ minutos (eduto: 5,89 minutos).

Obtém-se o composto correspondente, contendo apenas 2 em vez de 3 grupos carbamoílo, a partir das fracções posteriores da cromatografia em coluna.

Obtém-se o composto de partida da seguinte maneira:

Etapla 7.1: Procedendo de maneira análoga à etapa 1.1., juntam-se 75 ml (150 mmoles) de fosfénio a 20%, em tolueno, a 14 ml (150 mmoles) de éster etílico de ácido glicólico, em 300 ml de tolueno, e a mistura resultante é agitada durante 3 horas, a 100°C, e é arrefecida. A solução reaccional contém éster (etoxicarbonilmetílico) de ácido cloroformico.

Etapla 7.2: Procedendo análogamente à etapa 5.2., fazem-se primeiro reagir 45,92 g (70 mmoles) de metanossulfonato de desferrioxamina B com trimetil-clorossilano e, em seguida, 240 ml (90 mmoles) da solução reaccional obtida segundo a etapa 7.1, são adicionados, gota a gota, dentro de um período de 30 minutos; a mistura resultan

te é agitada, à temperatura ambiente, durante 5 horas; juntam-se mais 50 ml (20 mmoles) da solução obtida segundo a etapa 7.1, a mistura é agitada durante a noite, juntam-se de novo 50 ml (20 mmoles) da solução, a mistura é agitada durante 2 horas, à temperatura ambiente, desactivada com metanol, concentrada, por evaporação, o resíduo é cristalizado a partir de 300 ml de água, e os cristais são dissolvidos em 1000 ml de acetato de etilo, agitados e filtrados. Obtém-se N-(etoxicarbonilmetoxicarbonil)-desferrioxamina B. P.F. = 111-112°C. R_f (HPLC) = 5,89 minutos. *

Exemplo 8

Obtém-se N-(etoxicarbonilmetoxicarbonil)-0,0',0"-tri(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamoíl)-desferrioxamina B (isolada a partir das fracções 7 a 12 da cromatografia em coluna), análogamente ao processo do exemplo 1, sob a forma de uma espuma branca higroscópica, a partir de 7,48 g (10 mmoles) de N-(etoxicarbonilmetoxicarbonil)-desferrioxamina B (cf. a etapa 7.2); $R_f(1) = 0,05$, $R_f(2) = 0,70$, $R_f(3) = 0,85$, $R_f(4) = 0,90$, R_f (HPLC) = 8,09 minutos (eduto: 5,89 minutos).

O composto correspondente, contendo apenas 2 grupos carbamoílo em vez de 3, é obtido a partir das fracções 13 a 17.

Exemplo 9

Obtém-se N-(ter.-butoxicarbonil-0,0',0"-tri-(N-[2-etoxycarboniletil]-carbamoíl)-desferrioxamina B, análogamente ao processo do exemplo 2, sob a forma de uma espuma amorfa, que se desagrega para formar um produto vítreo, a partir de N-(terc.-butoxicarbonil)-desferrioxamina B; R_f (HPLC) = 9,05 minutos (eduto: 6,66 minutos).

Obtém-se o composto de partida da seguinte maneira:

Etapa 9.1: Obtém-se N-(terc.-butoxicarbonil)-desferrioxamina B a partir de N,0,0',0"-tetra-(trimetilsilil)-desferrioxamina B (obtida segundo o processo da etapa 1.2) e de anidrido terc.-butanóico.
P.F. = 136-137°C, R_f (3) = 0,20.

Exemplo 10

Podem preparar-se da seguinte maneira cápsulas, cada uma das quais contém 0,25 g de composto activo, por ex., um dos compostos de fórmula I referidos nos exemplos 1 a 9:

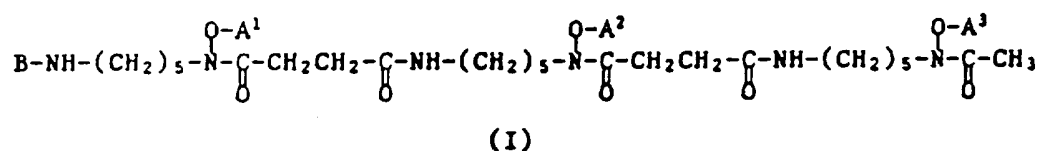
Composição (para 1000 cápsulas):

composto activo	250 g
talco	36 g
amido de trigo	24 g
estearato de magnésio	16 g
lactose	<u>4 g</u>
	330 g

Fazem-se passar as substâncias pulverulentas através de uma peneira cujas malhas têm um diâmetro de 0,6 mm e misturam-se as substâncias. Introduzem-se porções de 0,33 g da mistura em cápsulas de gelatina, munidas de um revestimento resistente aos sucos gástricos, mediante uma aparelhagem para o enchimento de cápsulas.

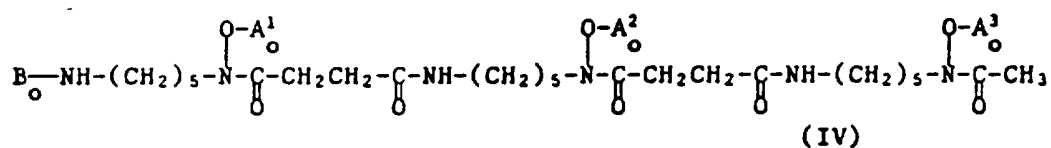
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula I,

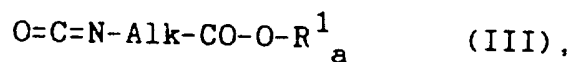


em que pelo menos um dos radicais A^1 , A^2 e A^3 representa um radical carbamoílo de fórmula parcial $\text{-CO-NH-AlK-CO-O-R}_a^1$ (II), em que R_a^1 representa C_1 - C_4 -alquilo ou C_2 - C_4 -alcenilo e AlK representa C_1 - C_7 -alcileno insubstituído ou substituído por hidroxí, C_1 - C_4 -alcanoíloxi, amino, C_1 - C_4 -alcoxicarbonilo, carbamoílo, fenilo hidroxifenilo, metoxifenilo ou indolilo, e os restantes símbolos A^1 , A^2 e A^3 , independentemente um do outro, representam hidrogénio ou um radical acilo Ac, derivado de um ácido carboxílico, e B representa hidrogénio ou um radical acilo Ac distinto de $\text{alquil-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-)}_q\text{CO-}$, em que q significa um número inteiro maior que 5, ou de sais destes compostos com propriedades de formação de sais, caracterizado por:

a) se fazer reagir um derivado de desferrioxamina B de fórmula IV,



em que B_o representa um radical acilo Ac, distinto de alquil- $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-)_q\text{CO}-$, em que q significa um número inteiro superior a 5, ou significa um grupo amino-protector, e pelo menos um dos símbolos A_o^1 , A_o^2 e A_o^3 significa hidrogénio e os restantes símbolos A_o^1 , A_o^2 e A_o^3 representam um radical acilo Ac, atrás definido, com um éster de um ácido isocianatocarboxílico de fórmula III



em que R_a^1 e alk têm os significados atrás referidos, e, caso, no radical alk existam grupos amino ou hidroxí, se protegerem estes grupos por grupos protectores, facilmente separáveis, e

se separar os grupos protectores eventualmente presentes, ou

b) para a preparação de um composto de fórmula I, em que B representa um radical acilo, distinto de $\text{alquil-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-)}_q\text{CO-}$, em que q significa um número inteiro superior a 5, se acilar um composto de fórmula I, em que B representa hidrogénio ou um grupo de sililo, e A^1 , A^2 e A^3 têm os significados atrás referidos e, caso se desejar, após a realização dos processos a) ou b), se transformar num dos seus sais um composto livre obtido, de fórmula I, com propriedades de formação de sais, ou se libertar um composto de fórmula I a partir de um dos seus sais.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 , representam, em cada caso, o mesmo radical carbamoílo de fórmula parcial II e B representa um radical acilo distinto de $\text{alquil-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-)}_q\text{CO-}$, em que q significa um número inteiro superior a 5.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que B representa $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-alcanoílo}$, $\text{(C}_1\text{-C}_9\text{-alcoxi)-carbonilo}$, dialquil inferior-aminocarbonilo, mono-, di- ou tri-oxa-alcoxi-carbonilo linear, com um número máximo de 18 átomos na cadeia, ou $\text{omega-(C}_1\text{-C}_4\text{-alcoxicarbonilo)-alcoxi inferior-carbonilo}$.

4ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que R_a^1 , no radical de fórmula parcial II, representa um radical C_1-C_4 -alquilo linear e alk representa um radical C_1-C_7 -alcileno linear, cujas valências livres partes de ambos os átomos de carbono terminais.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 têm o mesmo significado, significando, em cada caso, um radical carbamoilo de fórmula parcial II, em que R_a^1 representa C_1-C_4 -alquilo e alk representa C_1-C_5 -alcileno e B significa 2-(C_2-C_4 -alcoxi)etoxicarbonilo, 2-[2-(C_2-C_4 -alcoxi)-etoxi]-etoxicarbonil ou etoxicarbonilmetoxicarbonilo.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que A^1 , A^2 e A^3 têm o mesmo significado, representando, em cada caso, um radical carbamoilo de fórmula parcial II, em que R_a^1 representa C_1-C_4 -alquilo e alk representa metileno ou etileno e B representa 2-(C_2-C_4 -alcoxi)-etoxicarbonilo, 2-[2-(C_2-C_4 -alcoxi)-etoxi]-etoxicarbonilo, etoxicarbonilmetoxicarbonilo ou (C_1-C_4 -alcoxi)-carbonilo, etoxicarbonilmetoxicarbonilo ou (C_1-C_4 -alcoxi)-carbonilo.

7ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3 e 5, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um com-

posto de fórmula I, em que R_a^1 , no radical de fórmula parcial II, representa um radical C_1-C_4 -alquilo linear e alk representa um radical C_1-C_5 -1,1-alcileno linear ou mono-ramificado.

8ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter um composto de fórmula I, em que R_a^1 , no radical de fórmula parcial II, representando um radical C_1-C_4 -alquilo linear e alk representa metileno ou etileno.

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-(2-butoxi-etoxicarbonil)-O,O',O''-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-(2-butoxi-etoxicarbonil)-O,O',O''-tri-(N-[2-etoxicarboniletil]carbamoíl)-desferrioxamina B.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-[2-(2-etoxi-etoxi)-etoxicarbonil]-O,O',O''-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-[2-(2-etoxietoxi)-etoxicarbonil]-O,O',O"-tri-(N-[2-etoxicarboniletilo]-carbamoíl)desferrioxamina B.

13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-O,O',O"-tri-(N-[2-etoxicarboniletil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

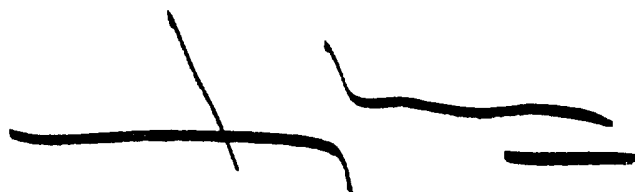
14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-[2-(2-butoxietoxi)-etoxicarbonil]-O,O',O"-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-(etoxicarbonilo-metoxicarbonil)-O,O',O"-tri(N-[2-etoxicarboniletil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-(etoxicarbonil-metoxicarbonil)-O,O',O"-tri-(N-[etoxicarbonilmetil]-carbamoíl)-desferrioxamina B.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher os compostos de partida de modo a obter N-(ter.-butiloxicarbonil-O, O', O''-tri-(N-[2-etoxicarboniletil] carbamoíl)-desferrioxamina B.

Lisboa, 6 Junho de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDOBA, 10-A, 1.º
1200 LISBOA