



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 94075 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07H017/08 A

C07D493/22 B

A01N043/90 B

A61K031/335 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.05.17	(73) <i>Titular(es):</i> PFIZER INC. 235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.05.17 GB 8911281 1989.12.22 GB 8929041	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1991.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> GEOFFREY HAROLD BAKER GB RODERICK JOHN DORGAN GB DAVID OWEN MORGAN GB PETER ROBIN SHELLEY GB EDWARD BLANCHFLOWER GB
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/97 1997.01.15	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE MILBEMICINA

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE MILBEMICINA

[Fig.]

**MEMÓRIA DESCRITIVA**

**DA,**

**PATENTE DE INVENÇÃO**

**Nº 94.075**

**NOME:** BEECHAM GROUP p.l.c., inglesa, Great West Road,  
Brentford, Middlesex TW8 9BD, INGLATERRA

**EPIGRAFE:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE  
MILBEMICINA

**INVENTORES:** GEOFFREY HAROLD BAKER, RODERICK JOHN DORGAN,  
DAVID OWEN MORGAN, PETER ROBIN SHELLEY,  
EDWARD BLANCHFLOWER

**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo  
4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883.**

17 de Maio de 1989 e 22 de Dezembro de 1989 sob os Nos.  
8911281.7 e 8929041.5 no REINO UNIDO

10025

BEECHAM GROUP p.l.c.,

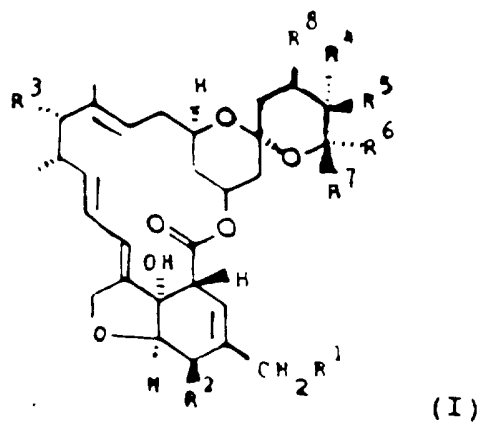
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE MILBEMICINA"

=====

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos compostos com a fórmula (I):

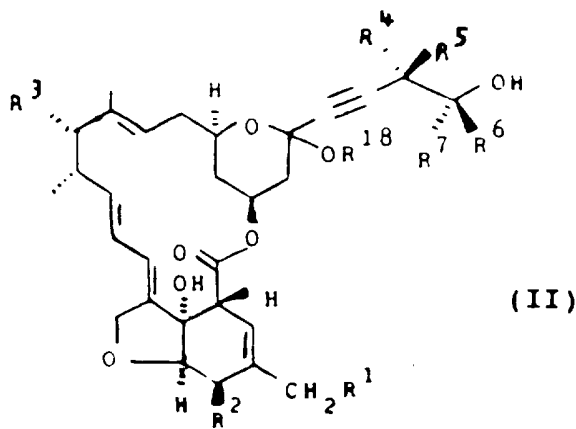


em que R<sup>1</sup> é hidrogénio ou hidroxí protegido facultativamente; R<sup>2</sup> é alcoxi, hidroxí protegido facultativamente, oxo ou oximino

facultativamente substituído em O;  $R^3$  é hidrogénio, hidroxil protegido facultativamente, ou um grupo 4'-( $\alpha$ -L-oleandrosiloxi ou  $\alpha$ -L-oleandrosiloxi em que o grupo hidroxil terminal é protegido facultativamente;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um radical orgânico; e  $R^8$  é um grupo imino ou amino substituído facultativamente tal como oximino facultativamente substituído em O, hidrazona facultativamente substituída em N, ou semicarbazona facultativamente substituída em N.

Estes compostos são úteis no tratamento da helmintíase nos seres humanos e nos animais.

O processo para a sua preparação consiste, por exemplo, na (hidratação e) ciclização de um composto com a fórmula (II):

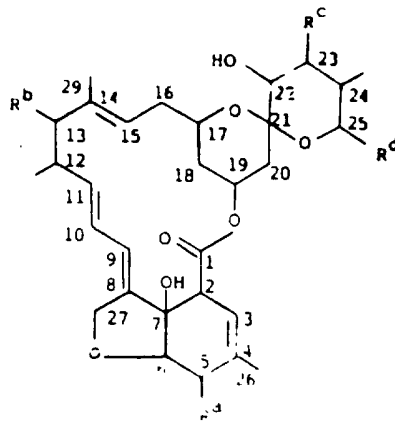


em que  $R^1$  a  $R^8$  têm os valores indicados anteriormente e  $R^{18}$  é hidrogénio ou alquilo inferior.

O presente invento relaciona-se com novos compostos anti-helmínticos, com processos para a sua preparação, com formulações farmacêuticas que os contêm, e com a sua utilização em medicina humana ou veterinária.

As milbemicinas e avermectinas constituem um grupo de antibióticos macrólidos que têm sido preparados por meio da cultura de microorganismos e são descritas inter alia GB-A-1, 390.336, J. Antibiotics 29(3), 76-14 a 76-16 e 29 (6), 76-35 a 76-42, GB-A-2 170 499, EP-A-O 073 660 e EP-A-O 204 421. Apresentam actividade anti-helmíntica. Outras milbemicinas e avermectinas anti-helmínticamente activas são descritas em GB-A-2 176 180, EP-A-O 212 867, EP-A-O 237 339, EP-A-O 241 146, EP-A-O 214 731, EP-A-O 194 125, EP-A-O 170.006, e US-A-4.285.963.

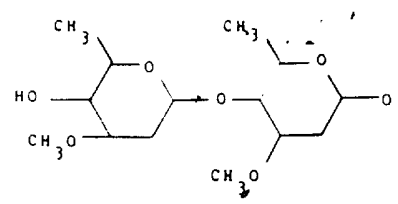
Os compostos apresentados nas referências anteriores incluem compostos com a fórmula (A):



(A)

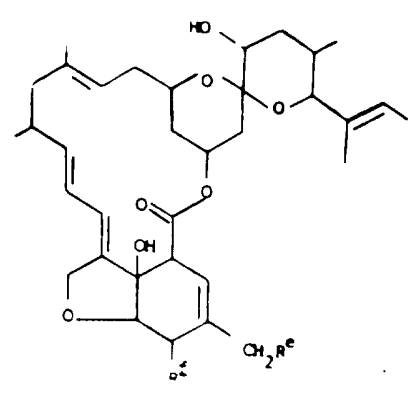
em que  $R^a$  é metoxi ou hidroxí,  $R^b$  é hidrogénio,  $R^c$  é hidrogénio, pentanoíloxi, heptanoíloxi, ou 2-metilhexanoíloxi, e  $R^d$  é metilo ou etilo, com a condição de que quando  $R^c$  é hidrogénio,  $R^a$  é metoxi; ou  $R^a$  é metoxi ou hidroxí,  $R^b$  é hidrogénio,  $R^c$  é

2-metilbutanoiloxi, 2,4-dimetilpent-2-enoiloxi, ou 2,4-dimetilpentanoiloxi, e  $R^d$  é metilo ou etilo, com a condição de que quando  $R^d$  é etilo,  $R^a$  é hidroxil e  $R^c$  é 2,4-dimetilpentanoiloxi; ou  $R^a$  é metoxil ou hidroxil,  $R^b$  é o grupo com a fórmula:



(4-( $\alpha$ -L-oleandrosil)- $\alpha$ -L-oleandrosiloxil),  $R^c$  é hidroxil, e  $R^d$  é 1-metil propilil.

EP-A-O 254 583 (USSN 076.274) descreve compostos com a fórmula (B):

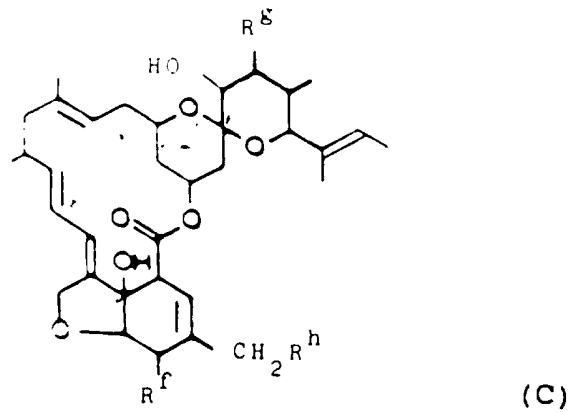


(B)


em que  $R^e$  é hidrogênio ou E 2-metil 2-buteniloxil, e  $R^f$  é metoxil ou hidroxil, com a condição de que quando  $R^e$  é E 2-metil 2-buteniloxil,  $R^f$  é metoxil.

- 5 -

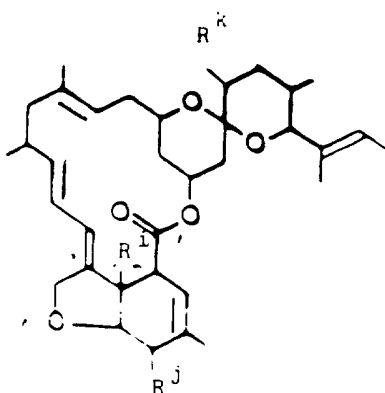
EP-A-0325462 (USSN 299.933) descreve compostos com a fórmula (C):



em que  $R^g$  e  $R^h$  são tal como estão indicados no quadro que se segue:

Composto	$R^g$	$R^h$
VM48130	$O-CO-CH(CH_3)_2$	H
VM48633	H	$O-CO-CH=C(CH_3)_2$
VM47704	H	$O-CO-CH_2-CH(CH_3)_2$
VM48642	H	$O-CO-CH_2$ (  )

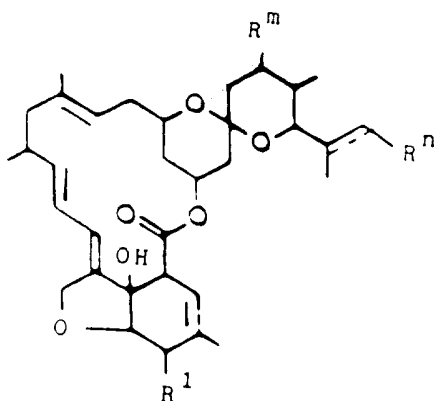
EP-A-0 288 205 (USSN 183.581) apresenta compostos com a fórmula (D):



(D)

em que  $R^1$  é hidroxí ou metoxi e  $R^J$  e  $R^K$  são iguais ou diferentes e cada um deles é seleccionado de entre hidroxí, alcoxi, aciloxi, sulfoniloxi, oxo protegidos facultativamente e oximino substituído em O facultativamente.

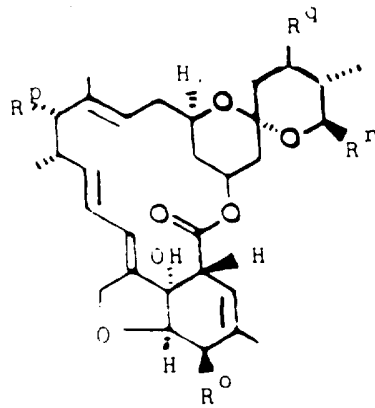
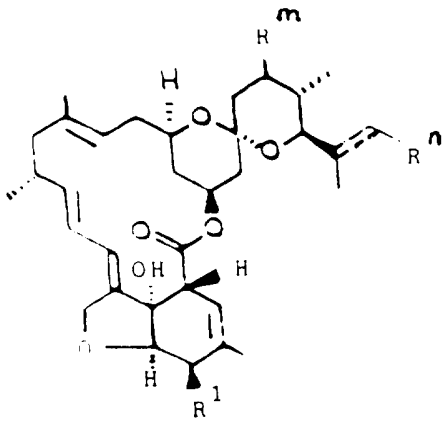
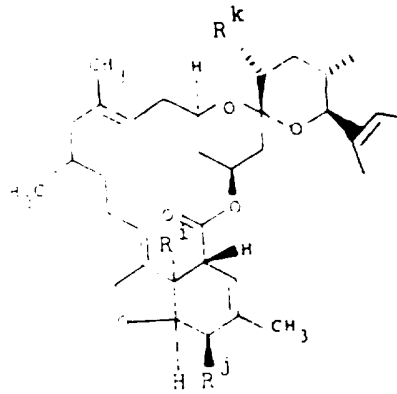
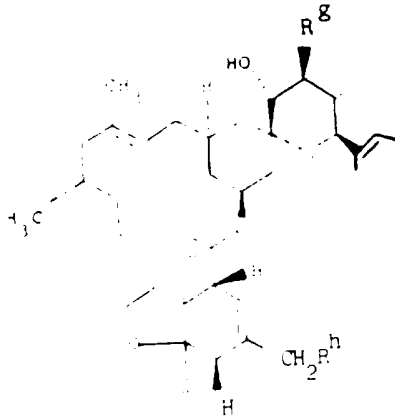
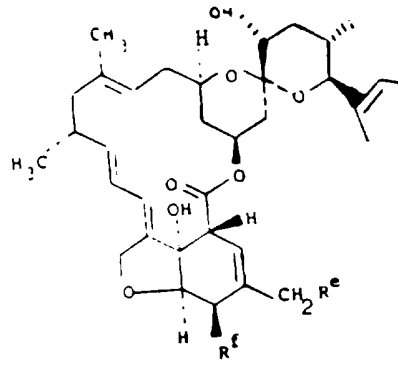
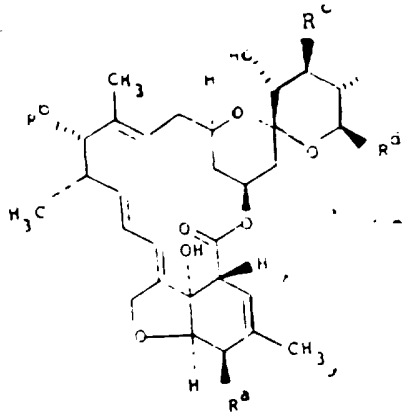
EP-A-O 259 779, EP-A-O 293 549, EP-A-O 307 225 e GB-A-2192630 descrevem compostos com a fórmula (E):



(E)

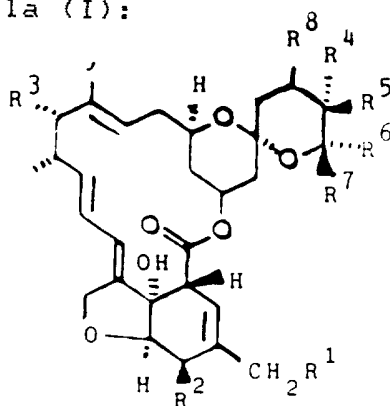
em que  $R^1$  é hidroxí ou metoxi protegido facultativamente,  $R^m$  e hidroxí, oxi protegidos facultativamente, ou um grupo imino tal





Descobrimos agora que é possível preparar novos compostos a partir de materiais de partida tendo um substituinte hidroxil na posição C-22, tais como os compostos das fórmulas (A) a (D) anteriormente descritas e os compostos descritos na EP-A-0 334 484, e que estes compostos são úteis como compostos anti-helmínticos activos.

De acordo com o presente invento proporciona-se um composto com a fórmula (I):



(I)

em que R<sup>1</sup> é hidrogénio ou hidroxil protegido facultativamente; R<sup>2</sup> é alcoxi, hidroxil protegido facultativamente, oxo ou oximino substituído em O facultativamente; R<sup>3</sup> é hidrogénio, hidroxil protegido facultativamente, ou um grupo 4-( $\alpha$ -L-oleandrosil)- $\alpha$ -L-oleandrosiloxi ou  $\alpha$ -L-oleandrosiloxi em que o grupo hidroxil terminal é protegido facultativamente; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um radical orgânico; e R<sup>8</sup> é um grupo amino ou imino substituído facultativamente tal como um oximino substituído em O facultativamente, hidrazona substituída em N facultativamente, ou semicarbazona substituída em N facultativamente; com a condição de que o composto com a fórmula (I) não seja um composto com a fórmula (E) ou (F) anteriormente referida ou um composto apresentado em EP-A-0 307 220. Tipicamente, R<sup>3</sup> está na configuração  $\alpha$  mostrada nas fórmulas (A)

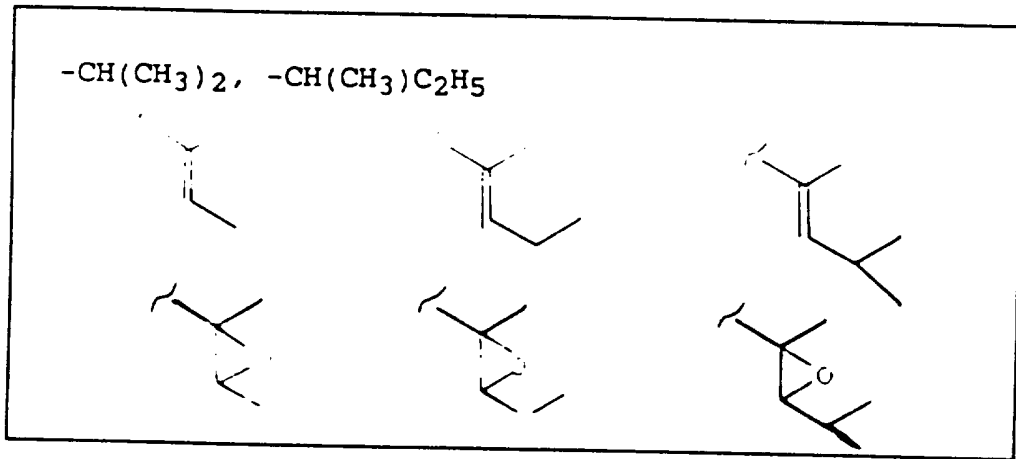
a (E) anteriores. Quando  $R^3$  está na configuração  $\beta$  então é opcionalmente e de preferência hidroxi protegido, e/ou  $R^1$  é de preferência hidrogénio, e/ou  $R^2$  é de preferência metoxi ou opcionalmente hidroxi protegido.

De preferência, (a) quando  $R^1$  é hidroxi protegido facultativamente,  $R^3$  é hidrogénio, e/ou (b) quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não tem qualquer um dos valores indicados no Quadro I aqui a seguir, e/ou (c) quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não tem qualquer um dos valores indicados no Quadro II aqui a seguir, e/ou (d) quando  $R^2$  não é metoxi ou hidroxi protegido facultativamente,  $R^1$  e  $R^3$  são ambos hidrogénio.

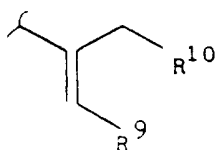
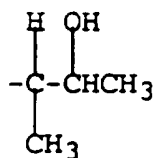
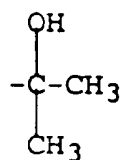
Certos compostos com a fórmula (I) em que  $R^8$  é hidroxi ou oxo protegido facultativamente são também novos, e esses compostos constituem um outro aspecto do invento.

Assim, um aspecto particular do invento proporciona um composto com a fórmula (I) tal como foi aqui definido anteriormente em que  $R^8$  é hidroxi ou oxo protegido facultativamente, com a condição de que (a) quando  $R^3$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio e  $R^4$  é metilo, então  $R^7$  não tem qualquer um dos valores indicados no Quadro III aqui a seguir, (b) quando  $R^3$  não é hidrogénio,  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio, então  $R^7$  não tem qualquer um dos valores indicados no Quadro IV aqui a seguir, (c) quando  $R^3$ ,  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio e  $R^4$  é etilo, então  $R^7$  não é (Z)-4-metil-pent-2-en-2-ilo, e (d) quando  $R^3$  não é hidrogénio,  $R^4$  é metilo, e  $R^5$  é hidrogénio, a posição 25 não é substituída do mesmo modo que o composto III de US-A-4.285.963, e (e) não é um composto apresentado em EP-A-0 317 148, EP-A-0 307 220, EP-A-0 308 145, EP-A-0 350 187 ou EP-A-0 335 451.

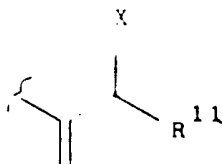
QUADRO I



QUADRO II



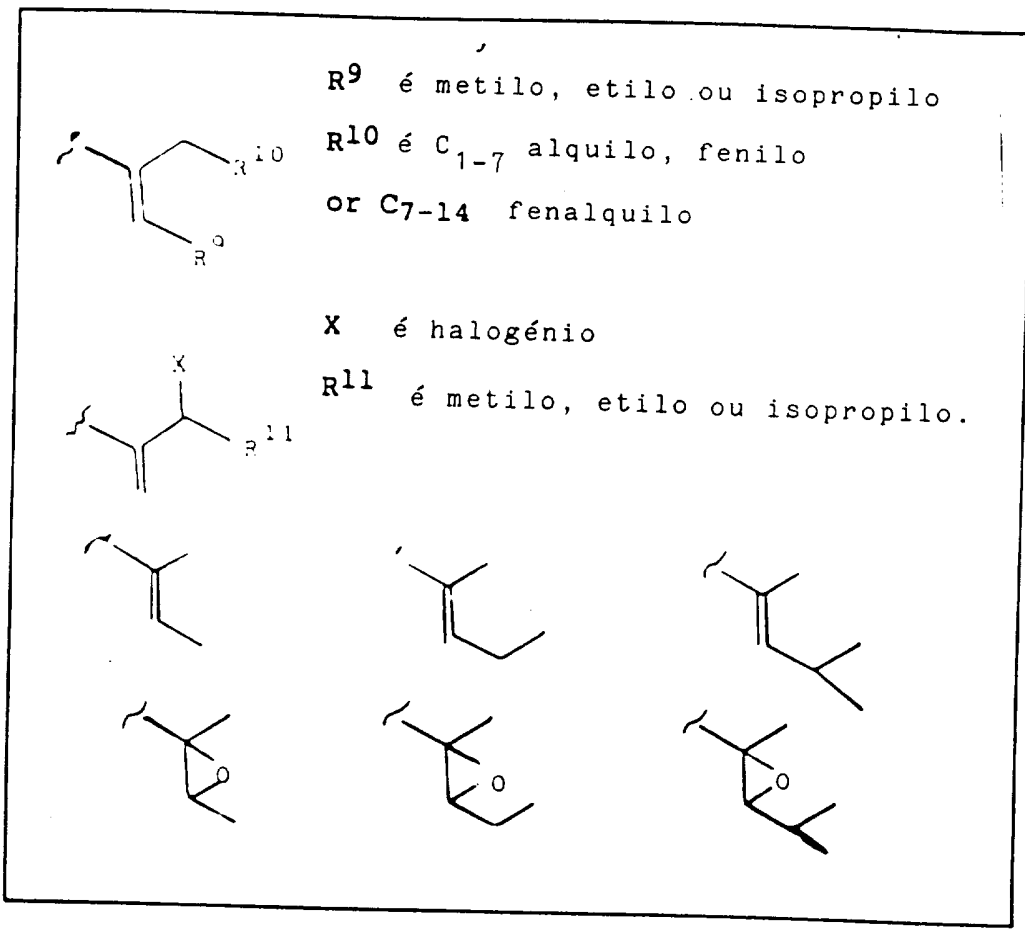
R<sup>9</sup> é metilo, etilo ou isopropilo  
R<sup>10</sup> é C<sub>1-7</sub> alquilo, fenilo  
ou C<sub>7-14</sub> fenalquilo



X é halogénio  
R<sup>11</sup> é metilo, etilo ou isopropilo.

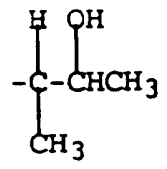
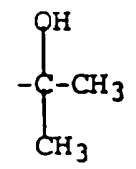
1-metiltioetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclohex-3-enilo, ou tien-3-ilo.

QUADRO III



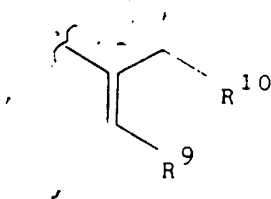
QUADRO IV

-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(OH)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



1-metiltioetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclohex-3-enilo, ou tien-3-ilo.

De preferência, quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não é um grupo:



em que  $R^9$  é metilo, etilo ou isopropilo e  $R^{10}$  é alquilo, fenalquilo ou fenilo.

é também preferido que, quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não seja seleccionado de entre o grupo consistindo em pent-2-ilo, 3-metilbut-2-ilo, hex-2-ilo, pent-4-en-2-ilo, 1-ciclopropiletilo, cicloheptilo, 4,4-difluorociclohexilo, 4-metileneciclohexilo, 3-metilciclohexilo, ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, tetrahidrofuran-4-ilo, tien-2-ilo, 3-furilo, e 2-clorotien-4-ilo.

Num aspecto particular, quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não é um grupo  $C_{3-8}$  alquiltioalquilo ramificado em alfa; um grupo  $C_{3-8}$  cicloalquilo substituído facultativamente por um grupo  $C_{1-4}$  alquilo; um grupo  $C_{5-8}$  cicloalquilo; ou um anel heterocíclico contendo enxofre. Mais especialmente,  $R^7$  não é um grupo  $C_{3-8}$  alquilo, alquenilo ou alquiltioalquilo ramificado em alfa; um grupo  $C_{5-8}$  cicloalquilalquilo em que o grupo alquilo é um grupo  $C_{2-5}$  alquilo ramificado em alfa; um grupo  $C_{3-8}$  cicloalquilo substituído facultativamente por metileno ou um ou mais grupos  $C_{1-4}$  alquilo ou átomos halo; um grupo  $C_{5-8}$

cicloalquenilo; ou um anel heterocíclico contendo oxigénio ou enxofre que pode ser substituído facultativamente por um ou mais átomos halo.

Num aspecto ainda mais particular, quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não é um grupo  $C_3-C_8$  alquilo, alquini-  
lo, alcoxialquilo ou alquiltioalquilo ramificado em alfa; um grupo  $C_5-C_8$  cicloalquilalquilo em que o grupo alquilo é um grupo  $C_2-5$  alquilo ramificado em alfa; um grupo  $C_3-C_8$  cicloalquilo ou  $C_5-8$  cicloalquenilo, podendo qualquer um deles ser substituído facultativamente por metileno ou um ou mais grupos  $C_1-C_4$  alquilo ou átomos halo; ou um anel heterocíclico com 3 a 6 membros contendo oxigénio ou enxofre o qual pode ser saturado, ou completamente ou parcialmente não saturado e que pode ser substituído facultativamente por um ou mais grupos  $C_1-C_4$  alquilo ou átomos halo. Mais especialmente,  $R^7$  não é um grupo alquilo, alquenilo, alquini-  
lo, alcoxialquilo ou alquiltioalquilo ramificado em alfa; um grupo cicloalquilalquilo em que o grupo alquilo é ramificado em alfa; um grupo cicloalquilo ou cicloalquenilo, podendo qualquer um deles ser substituído facultativamente por metileno ou um ou mais grupos alquilo ou átomos halo; ou um anel heterocíclico contendo oxigénio ou enxofre que pode ser saturado, ou completamente ou parcialmente não saturado e que pode ser facultativamente substituído por um ou mais grupos alquilo ou átomos halo.

De acordo com um outro aspecto preferido, quando  $R^4$  é etilo e  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogénio,  $R^7$  não é (Z)-4-metil-pent-2-en-2-  
-ilo.

De acordo com ainda outro aspecto preferido, quando  $R^4$  é metilo e  $R^5$  é hidrogénio, a posição-25 não é substituída do mesmo modo que a do composto III da Patente dos E.U.A. No. 4.285.963.

Grupos protectores apropriados para hidroxí incluem TBDMS (t-butildimetilsililo), e acilo. Outros grupos protectores são descritos em, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Greene, Wiley-Interscience 1981 Ch 2, 10-86.

Quando qualquer um de  $R^4$  a  $R^7$  é um radical orgânico ele pode ser vantajosamente seleccionado de entre o grupo consistindo em alquilo, alquênilo, alquinilo, arilo, heterociclilo, mono-, bi- e tri-cicloalquilo, mono-, bi- e tri-cicloalquênilo e aralquilo.

Tal como é aqui usado alquilo inclui  $C_{1-20}$  linear e ramificado, mais especialmente  $C_{1-12}$ , particularmente  $C_{1-6}$  alquilo, e alquilo e alquênilo incluem  $C_{2-20}$  linear e ramificado, mais especialmente  $C_{2-12}$ , particularmente  $C_{2-6}$  alquênilo e alquinilo.

Quando qualquer um de  $R^4$  a  $R^7$  compreende uma metade alquilo, alquênilo ou alquinilo essa metade pode ser facultativamente substituída por um ou mais substituintes seleccionados de entre o grupo consistindo em hidroxí, alcoxi, alquiltio, oxo, halogénio, trifluorometilo, e amino substituído facultativamente.

Quando usada aqui a expressão "arilo" inclui fenilo e naftilo substituído facultativamente com até cinco, de preferência até três, grupos seleccionados de entre halogénio, grupos  $C_{1-6}$  alquilo, arilo,  $C_{1-6}$  alcoxi, ( $C_{1-6}$ ) alquilo substituído com halo, hidroxí, amino, nitro, carboxi,  $C_{1-6}$  alcoxycarbonilo,  $C_{1-6}$  alcoxycarbonil-( $C_{1-6}$ )-alquilo,  $C_{1-6}$  alquilcarboniloxi, ou  $C_{1-6}$  alquilcarbonilo.

A expressão "heterociclilo" inclui aneis simples ou fundidos, saturados, não saturados e aromáticos compreendendo até quatro hetero átomos no anel seleccionados entre oxigénio, azoto e enxofre e substituídos facultativamente com até três halogénio, grupos C<sub>1-6</sub> alquilo, C<sub>1-6</sub> alcoxi, halo-(C<sub>1-6</sub>)-alquilo, hidroxí, amino, carboxi, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonilo, C<sub>1-6</sub> alcóxicarbonil(C<sub>1-6</sub>)-alquilo, arilo ou oxo.

Apropriadamente o anel heterocíclico compreende de 4 a 7 átomos no anel, de preferência 5 ou 6 átomos.

A expressão "halogénio" refere-se a fluoro, cloro, bromo e iodo.

Substituintes particularmente apropriados para um grupo amino ou imino tal como oxima, hidrazona ou semicarbazona incluem um ou mais radicais orgânicos tal como foi definido aqui anteriormente para R<sup>4</sup> a R<sup>7</sup>, por exemplo os substituintes indicados em EP-A-0 288 205, EP-A-0 259 779, EP-A-0 260 537, EP-A-0 260 536, GB-A-2 192 630, e EP-A-0 307 225.

Os especialistas nesta técnica tomarão em consideração que um grupo imino substituído em N tal como uma oxima pode existir como um isómero E ou Z, ou como uma mistura de isómeros E e Z e que os isómeros E ou Z podem ser convertidos no outro isómero ou na mistura de isómeros por técnicas normalizadas tal como tratamento com ácido.

Tal como são aqui usados mono-, bi- e tri-cicloalquilo incluem grupos C<sub>3-20</sub>, especialmente C<sub>3-12</sub>, mais especialmente C<sub>4-8</sub>, e mono-, bi- e tri-cicloalqueno incluem grupos C<sub>4-20</sub>, especialmente C<sub>4-12</sub>, mais especialmente C<sub>5-9</sub>. Quando qualquer um de R<sub>4</sub> a R<sub>7</sub> compreende uma metade mono-, bi- ou tri-cicloalquilo

ou mono-, bi- ou tri-cicloalquenilo, essa metade pode ser substituída tal como foi indicado anteriormente para alquilo, alqueni-  
lo, e alquinilo, e/ou por um ou mais substituintes seleccionados  
de entre o grupo consistindo em metileno e alquilo. Grupos  
bicíclicos e tricíclicos podem ser fundidos ou ligados por ponte  
e são de preferência ligados por meio de um átomo de carbono que  
é comum a dois anéis.

Quaisquer dois de  $R^4$  a  $R^7$  podem ser tomados conjunta-  
mente com o(s) átomo(s) de carbono ao qual estão ligados  
para designar um grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo ou  
heterociclilo o qual pode ser substituído facultativamente tal  
como foi indicado anteriormente.

Num aspecto preferido do invento,  $R^1$  é hidrogénio,  $R^2$  é  
metoxi ou hidroxí, e  $R^3$  é hidrogénio.

Num aspecto particular do invento,  $R^5$  e  $R^6$  são hidrogé-  
nio, um de  $R^4$  a  $R^7$  é hidrogénio ou alquilo, tal como metilo, e o  
outro de  $R^4$  a  $R^7$  é um radical orgânico, mais especialmente um  
grupo arilo, cicloalquilo, alqueni-  
lo, cicloalquenilo ou alquilo.

De preferência,  $R^2$  é um grupo hidroxí.

O composto ou mistura de compostos de acordo com o  
invento é proporcionado apropriadamente sob uma forma substan-  
cialmente pura, por exemplo pelo menos 50% puro, apropriadamente  
60% puro, vantajosamente pelo menos 75% puro, de preferência pelo  
menos 85% puro, com maior preferência pelo menos 95% puro,  
especialmente pelo menos 98% puro, sendo todas as percentagens  
calculadas como peso /peso. Uma forma impura ou menos pura de um  
composto de acordo com o invento pode, por exemplo, ser usada na  
preparação de uma forma mais pura do mesmo composto ou de um

composto afim (por exemplo um derivado correspondente) apropriado para utilização farmacêutica.

Os compostos do invento apresentam propriedades parasiticidas, por exemplo contra nemátodos tais como Trichostrongylus colubriformis, e são úteis para o tratamento da helmintíase em animais tais como os mamíferos, incluindo o ser humano e os animais domésticos (incluindo animais de lavoura).

Conseqüentemente o presente invento também proporciona um composto de acordo com o invento, para utilização no tratamento do organismo humano ou animal, especialmente para o tratamento de infestações endo- e ectoparasitárias e particularmente para o tratamento da helmintíase dos animais domésticos e de lavoura.

A expressão helmintíase inclui as doenças do homem e dos animais causadas por infestação com vermes parasitários tais como Strongyles, áscaris, ancilóstomos, nemátodos que infestam os pulmões, vermes da filária, e nemátodos que parasitam o intestino humano. O composto pode também ser usado contra nemátodos que aparecem no solo ou que são parasitas das plantas.

Os compostos do invento são também activos contra os Artrópodos. O filo Artrópoda compreende insectos - tais como moscas que picam, piolhos, percevejos, escaravelhos e pulgas - e aracnídeos - tais como ácaros e carrapatos.

Assim um aspecto amplo do invento proporciona um método para erradicar infestações por artrópodos ou nemátodos, método esse que compreende a aplicação de um composto de acordo com o invento ou de um seu derivado aos artrópodos ou nemátodos ou ao seu meio ambiente.

O presente invento proporciona assim uma composição pesticida compreendendo um composto de acordo com o invento ou um seu derivado juntamente com um veículo ou excipiente apropriado, tal como uma formulação aerosol.

O presente invento proporciona também uma composição farmacêutica ou veterinária compreendendo um composto de acordo com o invento ou um, seu derivado farmacêuticamente aceitável juntamente com um veículo ou excipiente farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável.

O presente invento proporciona também uma composição farmacêutica ou veterinária compreendendo um composto de acordo com o invento ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável juntamente com um veículo ou excipiente farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável.

O presente invento proporciona também um método de tratamento ou profilaxia de infestações endo- e ectoparasitárias, especialmente helmintíase de animais (incluindo pássaros e peixes), especialmente dos seres humanos e de mamíferos domesticados, que compreende a administração de uma quantidade não tóxica eficaz de um composto de acordo com o invento ou de um seu derivado farmacêuticamente aceitável, ou de uma composição de acordo com o invento, a um doente que dele necessite.

A composição de acordo com o invento pode ser formulada para administração de qualquer modo conveniente para utilização em medicina humana ou veterinária, por analogia com outros anti-helmínticos.

Em formulações apropriadas a droga pode ser administrada a animais oralmente (sob a forma de pasta, poção, bolus,

cápsula ou comprimido), parentéricamente, percutâneamente, como um aditivo alimentar (por exemplo grânulos, pílulas ou pó), ou pode ser preparada sob a forma de uma formulação para pulverização de aerosol.

Os compostos do invento podem ser formulados sob a forma de uma mistura entre si e/ou com outros anti-helmínticos, insecticidas, acaricidas ou outras substâncias farmacológicamente activas.

A composição apropriada consiste em material suficiente para proporcionar uma dose variando entre 0,001 e 100 mg de ingrediente activo por kg de peso corporal do animal por dose, mais apropriadamente entre 0,01 e 10 mg/kg por dose.

Uma composição de acordo com o invento pode conter apropriadamente de 0,1% em peso, de preferência de 1,0 a 60% em peso, do composto de acordo com o invento (tendo como base o peso total da composição), dependendo do método de administração.

Será tomado em consideração que, nalguns casos, será aconselhável repetir a dose administrada ao ser humano ou animal infectado ou potencialmente infectado com o composto do invento de acordo com regimes de dosagem convencionais usados com anti-helmínticos.

Compostos com a fórmula (I) em que  $R^B$  é um grupo imino podem ser preparados fazendo reagir o correspondente derivado 23 Ceto com um composto contendo amino tal como uma amina, hidroxilamina, hidrazina ou semicarbazida para dar origem a respectivamente derivados do tipo onde  $R^B$  é imino, oxiimino, hidrazona ou semicarbazona substituído facultativamente. Processos apropriados

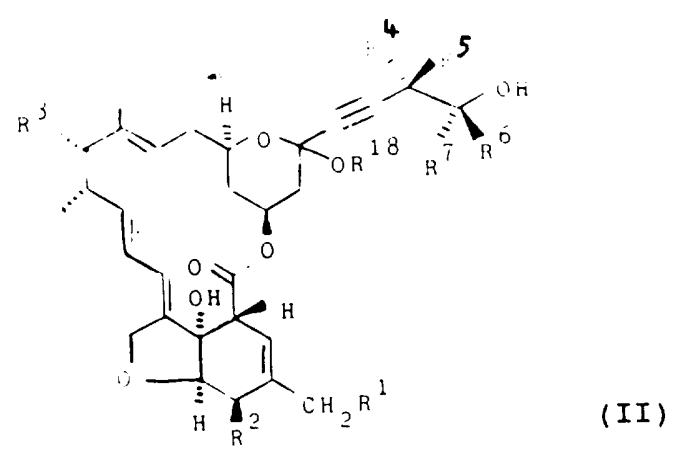
são descritos em EP-A-0 259 779, EP-A-0 260 537, EP-A-0 260 536 e GB-A-2192630.

Compostos com a fórmula (I) em que  $R^8$  é um grupo oximino substituído podem ser preparados fazendo reagir o correspondente derivado hidroximino 23 com um agente de eterificação apropriado, por exemplo um haleto de alquila na presença de uma base tal como trietilamina.

Além disso, o derivado 23-Ceto pode ser reduzido dando origem a álcool usando um agente redutor hidreto apropriado tal como borohidreto de sódio, ou L-selectrido (Trade Mark Aldrich Chemical Co.).

Um derivado 23-imino pode ser reduzido dando origem à correspondente amina usando um agente redutor apropriado tal como cianoborohidreto de sódio.

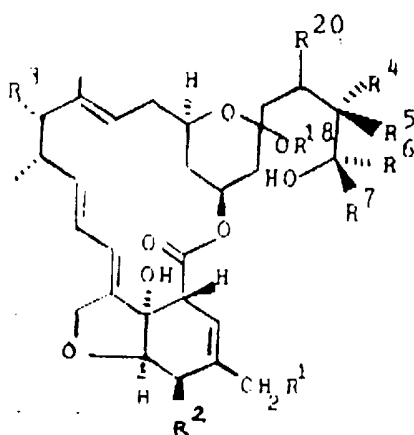
O derivado 23-Ceto pode ser obtido por hidratação e ciclização de um composto com a fórmula (II):



em que  $R^1$  a  $R^7$  têm os valores indicados anteriormente, e  $R^{18}$  é hidrogénio ou alquilo inferior, mais particularmente  $C_{1-3}$  alquilo.

O acetileno (II) pode ser hidratado e ciclizado para dar origem ao derivado 23-Cetoq pela acção de um ácido aquoso na presença de um sal de mercúrio apropriado tal como óxido mercúrico. Outros métodos para a hidratação de acetilenos são contidos em textos padrão por exemplo *The Chemistry of the C-C Triple Bond* Ed S Patai Publ Wuley: New York e referências ali citadas.

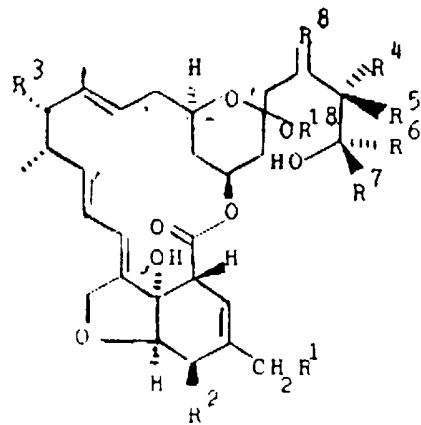
O derivado 23-ceto pode também ser obtido por ciclização de um composto com a fórmula (V)



(V)

em que  $R^1$  a  $R^7$  e  $R^{18}$  têm os valores indicados anteriormente, e  $R^{20}$  é opcionalmente uma cetona protegida tal como um acetal, por exemplo por tratamento com ácido aquoso, seguido, se requerido, por remoção de qualquer grupo protector.

Alternativamente, compostos com a fórmula (I) em que R<sup>8</sup> é oxo ou oximino substituído podem ser preparados ciclizando um composto com a fórmula (IV):

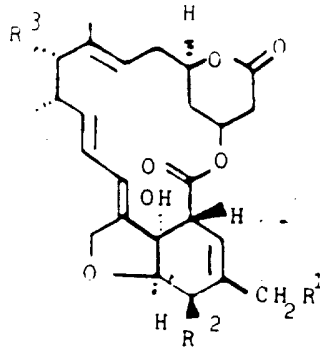


(IV)

em que R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> e R<sup>18</sup> têm os valores indicados anteriormente, por exemplo por tratamento com ácido aquoso.

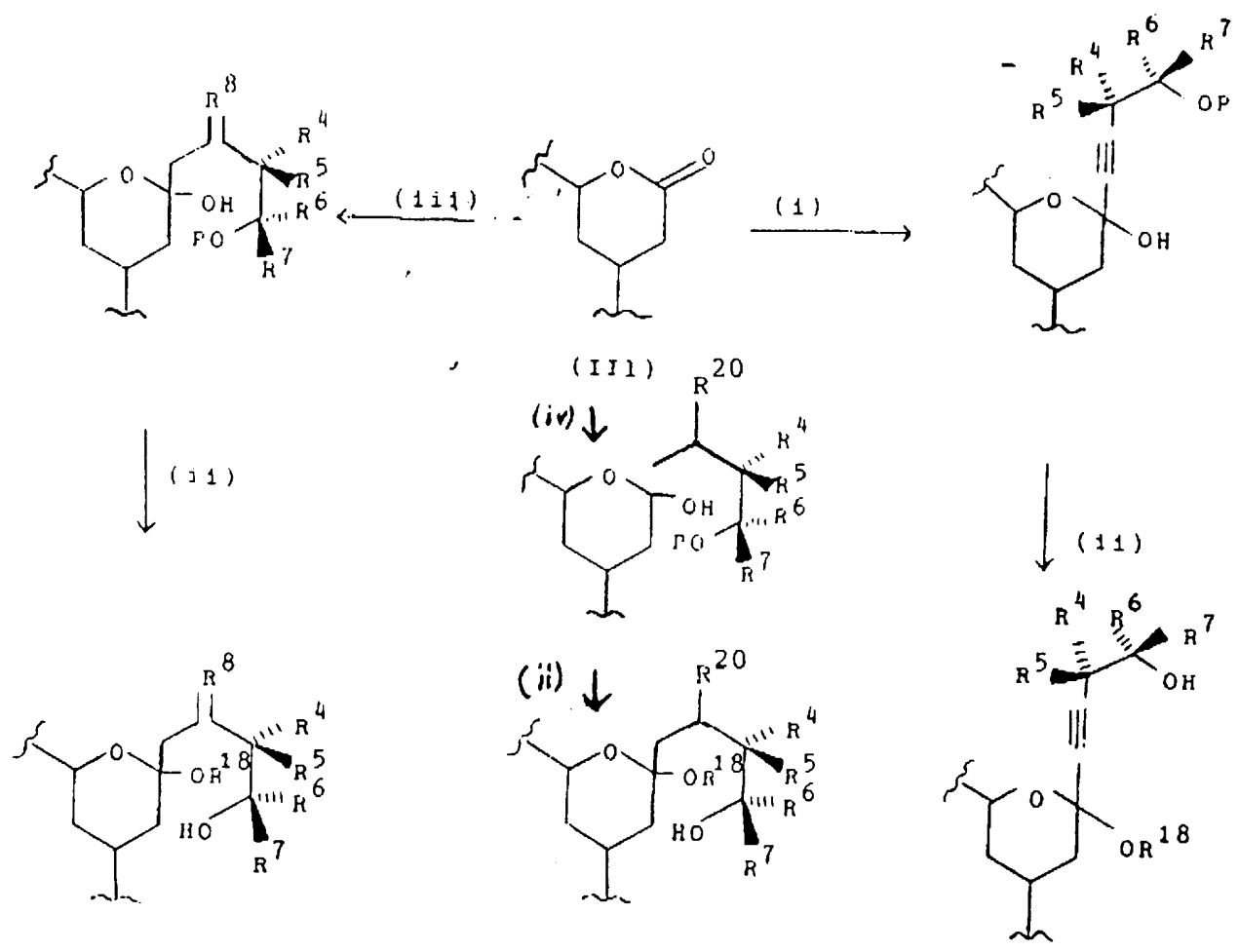
Deve ser tomado em consideração que a configuração em C21 do composto com a fórmula (I) será submetida a controle termodinâmico (tal como é discutido por exemplo por P. Deslongchamps et al, Canadian J. Chem. [1981] 59, 1105): pensa-se que o epímero em que a configuração em C21 se encontra tal como nos compostos que ocorrem naturalmente com as fórmulas (A), (B) e (C) é normalmente favorecido térmicamente.

Compostos com as fórmulas (II), (IV) e (V) podem ser obtidos a partir de compostos com a fórmula (III):



(III)

em que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> são tal como foram definidos anteriormente, por meio de vias indicadas no Esquema I a seguir:



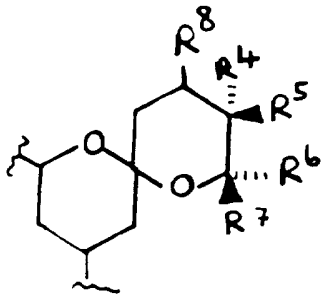
Notas

(i)  $MC\equiv C.R^4R^5.CR^6R^7OP$  onde M é um agente de metalação tal como Li ou BrMg e P é um grupo protector por exemplo um grupo protector de ácido lábil tal como THP (tetrahidropiranilo).

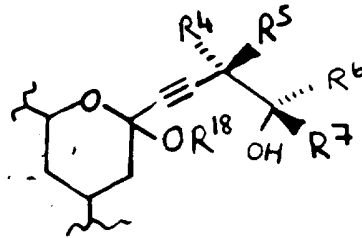
- (ii)  $R^{18}OH/H+$
- (iii)  $MCH_2CR^{\theta}.CR^4R^5.CR^6R^7OP$
- (iv)  $MCH_2C(OP)_2.CR^4R^5.CR^6R^7OP$

Podem ser preparados compostos com a fórmula (III) tal como foi descrito em EP-A-0 319 142 (USSN 265.509) por clivagem da ligação carbono-carbono 21-22 de um precursor tendo um substituinte hidroxí em C22, tal como compostos com as fórmulas (A), (B), (C) e (D).

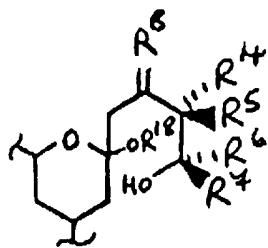
Os especialistas nesta técnica tomarão em consideração o facto do processo do invento poder ser aplicado a essencialmente qualquer milbemicina ou avermectina tendo um grupo hidroxí (ou oxo ou oxima) protegido facultativamente presente na posição C22. Além disso, os compostos com as fórmulas (I) e (III) podem ser ainda modificadas usando técnicas que são por elas mesmas bem conhecidas nesta especialidade e que são descritas em, por exemplo, Natural Products Reports 3 (2) [1986]87 et seq. e Macrolide Antibiotics [1984] Ch. 14, 553 et seq. Assim, um amplo aspecto do invento proporciona qualquer milbemicina ou avermectina com a fórmula parcial (i) aqui a seguir indicada, assim como um processo para a sua preparação que compreende (hidratação e) ciclização de uma milbemicina ou avermectina com a fórmula parcial (ii), (iii) ou (iv) aqui a seguir indicada:



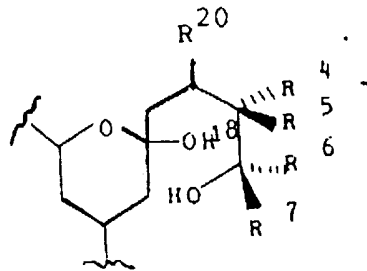
(i)



(ii)



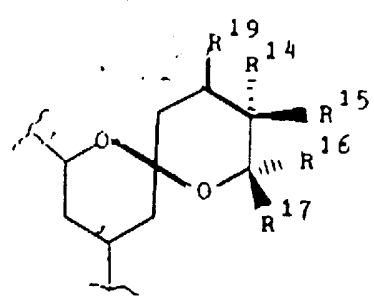
(iii)



(iv)

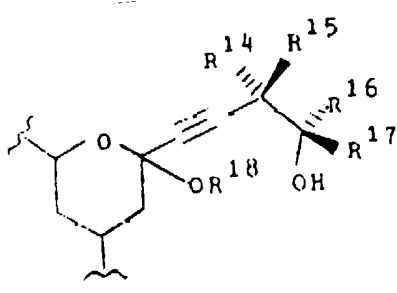
em que R<sup>4</sup> a R<sup>8</sup> e R<sup>18</sup> têm os valores indicados anteriormente; e/ou, facultativamente, convertendo um composto com a fórmula (i) num composto diferente com a fórmula (i) tal como foi aqui anteriormente indicado.

Um outro aspecto amplo do invento proporciona um novo processo para a preparação de milbemicinas e avermectinas com a fórmula parcial (v):

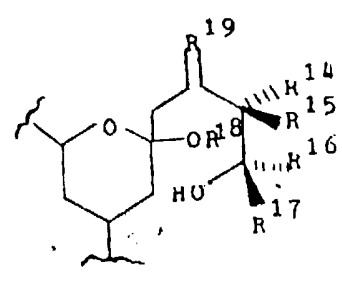


(v)

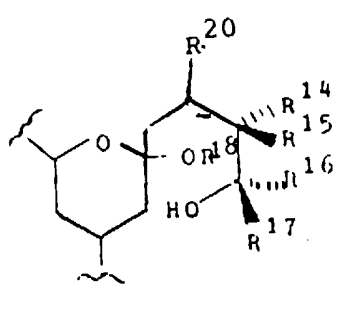
em que R<sup>4</sup> a R<sup>17</sup> são iguais ou diferentes e cada um deles é seleccionado de entre hidrogénio e um radical orgânico; e R<sup>19</sup> é um hidroxí facultativamente protegido, oxo, ou um grupo amino ou imino substituído facultativamente tal como oxiimino facultativamente substituído em O, ou hidrazona ou semicarbazona facultativamente substituída em N, processo esse que compreende (hidratação e) ciclização de uma correspondente milbemicina ou avermectina com a fórmula parcial (vi), (vii) ou (viii):



(vi)



(vii)



(viii)

em que  $R^{14}$  a  $R^{19}$  têm os valores indicados anteriormente; e/ou, facultativamente, conversão de um composto com a fórmula (v) num composto diferente com a fórmula (v) tal como foi indicado aqui anteriormente.

Os precursores acetilénicos com a estrutura  $HC\equiv C.CR^4R^5CR^6R^7OP$  podem ser preparados usando os processos descritos em EP-A-0 353 959 (USSN 387.351).

Os precursores com a estrutura  $MCH_2CR^8.CR^4R^5CR^6R^7OP$  podem ser preparados por tratamento de um composto com a fórmula  $CH_3CR^8.CR^4R^5CR^6R^7OP$  com um agente de metalização apropriado tal como *n*-butillítio num solvente inerte tal como THF a baixas temperaturas por exemplo a cerca de  $-70^\circ C$ .

Os precursores com a estrutura  $MCH_2C(OP)_2.CR^4R^5CR^6R^7OP$  podem ser preparados usando processos análogos aos descritos em EP-A-0 353 959.





solução de óxido mercúrico (7 mg, =,03 mmol) numa mistura de ácido sulfúrico concentrado (0,1 ml) e água (3 ml). A mistura da reacção foi agitada à T.A. (3 h.), tratada com água (50 ml) sendo então extraída com diclorometano (3 x 20 ml).

Os extractos de diclorometano combinados foram secos ( $MgSO_4$ ) e evaporados. O resíduo foi fraccionado por cromatografia de coluna em gel de sílica com petróleo ligeiro (p.e. 40-60°C)-acetato de etilo, 2:1 como eluente dando origem a (24R,25S)-24-metil-23-oxo-25-fenil-milbemicina X (125 mg).  $^{13}C$  r.m.n. (270 MHz;  $CDCl_3$ ) incluiu  $\delta$  205,70, 139,20, 128,53, 128,35, 127,50, 40,-45, e 9,29 ppm.

#### Exemplo 2

#### (24S, 25S)-24-metil-23-metoxiimino-25-fenilmilbemicina X.




(24R, 25S)-24-metil-23-oxo-25-fenil-milbemicina X (203 mg, 0,34 mmol) foi dissolvida em metanol (20 ml). Adicionou-se uma solução de clorohidreto de metoxilamina (204 mg, 2,43 mmol) em água (4 ml) e a mistura foi agitada à T.A. (4 horas). A massa do metanol foi evaporada e o resíduo foi tratado com água (50 ml) sendo então extraído com diclorometano (3 x 20 ml). Os extractos de diclorometano combinados foram secos ( $MgSO_4$ ) e evaporados. O resíduo foi fraccionado por cromatografia de coluna em gel de sílica com petróleo ligeiro (p.e. 40-60°C)-acetato de etilo, 2:1 como eluente dando origem a (24S, 25S)-24-metil-23-metoxiimino-25-fenil-milbemicina X como um isómero simples.  $^{13}C$  r.m.n. (270 MHz;  $CDCl_3$ ) incluiu  $\delta$  155,43, 139,37, 128,32, 128,26, 127,61, 61,40, 40,63, e 11,01 ppm.

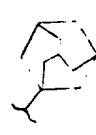

Os compostos que se seguem com a fórmula (I), em que  $R_1=R_3=H$ , foram preparados usando os métodos dos Exemplos 1 e 2. Através dos Exemplos, os precursores acetilénicos com a fórmula  $HC\equiv C.CR^4R^5CR^6R^7OP$  foram preparados usando as vias descritas em EP-A-0 353 959 (USSN 387.351):

Exemplo 2 A

O tratamento de uma solução metanólica do composto com HCl 2M durante 16 h deu uma pequena quantidade do isómero Z que foi separado do isómero E por TLC prep. ( $SiO_2$  hexano/acetato de etilo (2:1)).

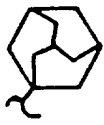
TABELA V

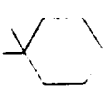
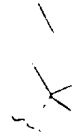
Ex. No	Prep. as per Ex. No	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
1	1	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	=O	TBDMS	A E B
2	2	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{E isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A E B
3	VER ABAIXO	OH	$\underline{\text{t-C}_4\text{H}_9}$	H	H	H	=O	TES TBDMS	A E B
4	1	OCH <sub>3</sub>			H	H	=O	TBDMS	B
5	1	OH			H	H	=O	TBDMS	B
6	VER ABAIXO	OH	$\underline{\text{t-C}_4\text{H}_9}$	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{dois isomeros} \end{matrix}$	TBDMS	A E B
7	2	OH			H	H	$\begin{matrix} \text{OMe} \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{isomero E} \end{matrix}$	TBDMS	B

Ex. No	Prep. as per Ex. No	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>8</sup>	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
8	1	OH	Ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	=O	TBDMS	A
9	1	OH	H	H	tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	=O	TBDMS	A añd B
10	2	OH	Cyclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomero} \end{matrix}$	TBDMS	A
11	2	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomero} \end{matrix}$	TBDMS	A
12	1	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	=O	TMS	A
13	1	OH		H	H	H	=O	TES	A
14	6	OH		H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomero} \end{matrix}$	TES	A



Handwritten signature or initials.

Handwritten signature or initials.

Ex. No	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
15	6	OH		H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{Z isomer} \end{matrix}$	TES	A
16	2	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{NH} \\   \\ \text{CONH}_2 \\   \\ \text{E isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A e B
17	2	OH	C clo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A
18	2	OH	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\text{p-C}_4\text{H}_9$	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A
19	1	OH	4-CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	=O	TBDMS	A
20	6	OH	4-CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{E isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A
21	6	OH	4-CH <sub>3</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\   \\ \text{=N} \\   \\ \text{Z isomer} \end{matrix}$	TBDMS	A



Ex. No	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P. PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
22	2	OH	H	H	Ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	CH <sub>3</sub>	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E isomer o} \end{matrix}$	TBDMS	B
23	1	OH	H	H	H	H	$\text{=O}$	TBDMS	COMPOSTO COMERCIAL
24	1	OH	Ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	$\text{=O}$	TBDMS	A
25	6	OH	Ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E isomer o} \end{matrix}$	TBDMS	A
26	6	OH	Ciclo-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{Z isomer o} \end{matrix}$	TBDMS	A
27	1	OH		H	H	H	$\text{=O}$	TES	A
28	6	OH		H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E isomer o} \end{matrix}$	TES	A

11

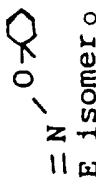
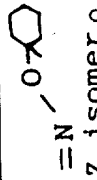
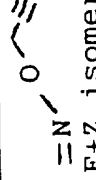
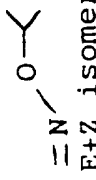
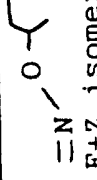
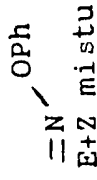
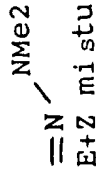
Ex. No	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
29	2	OH	H	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E:Z 1:1} \\ \text{mixture} \end{array}$	TBDMS	Composto Comercial
30	1	OH		H	H	H	=O	TES	A
31	6	OH		H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{Z isomero} \end{array}$	TES	A
32	6	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E isomero} \end{array}$	TES	B
33	6	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{Z isomero} \end{array}$	TES	B
34	6	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{E isomero} \end{array}$	TES	B
35	6	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{=N} \\ \text{Z isomero} \end{array}$	TES	B

11


11

Ex. No	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
36	vér abaixo	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OC}_4\text{H}_9-\underline{t} \\ \text{=N} \\ \text{E isomer} \circ \end{matrix}$	TES	B
37	ver abaixo	OH	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OC}_4\text{H}_9-\underline{t} \\ \text{=N} \\ \text{Z isomer} \circ \end{matrix}$	TES	B
38	6	OH		H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{=N} \\ \text{E+Z isomer} \circ \end{matrix}$	TES	A
39	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>t</u>	CH <sub>3</sub>	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{=N} \\ \text{E+Z isomer} \circ \end{matrix}$	TMS	A
40	6	OH	<u>n</u> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{=N} \\ \text{E isomer} \circ \end{matrix}$	TBDMS	A
41	6	OH	<u>n</u> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{=N} \\ \text{Z isomer} \circ \end{matrix}$	TBDMS	A
42	2	OH			H	H	$\begin{matrix} \text{OCH}_3 \\ \text{=N} \\ \text{E isomer} \circ \end{matrix}$	TES	B
43	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>t</u>	H	H	H	$\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{=N} \\ \text{E+Z isomer} \circ \end{matrix}$	TES	B

11

Ex. NO	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
44	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E isomero	TES	B
45	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 Z isomero	TES	B
46	ver abaixo	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	-OH dois epimeros	-	-
47	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E+Z isomeros	TES	B
48	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E+Z isomeros	TES	B
49	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E+Z isomeros	TES	B
50	2	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E+Z mistura	TES	B
51	2	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -t	H	H	H	 E+Z mistura	TES	B

11

Ex. No	Prep. as per Ex. No	R2	R7	R4	R6	R5	R8	PRECURSOR ACETILENICO	
								GRUPO P PROTECTOR	VIA DE PREPARAÇÃO
52	6	OH			H	H	=O	TES	B
53	54	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - $\bar{t}$	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OC-NHC}_6\text{H}_5 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{=N} \quad \text{O} \\ \text{E + Z isomero} \\ \text{mixture} \end{array}$	TES	B
54	VER ABAIXO	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - $\bar{t}$	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{OCH}_2\text{OCH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{=N} \quad \text{O} \\ \text{E + Z isomeros} \end{array}$	TES	B
55	6	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - $\bar{t}$	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{O C(C}_2\text{H}_5)_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{=N} \quad \text{O} \\ \text{E+Z isomeros} \end{array}$	TES	B
56	VER ABAIXO	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - $\bar{t}$	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{=N-CH}_2\text{C(CH}_3)_3 \\ \text{E+Z isomeros} \end{array}$	TES	B
57	VER ABAIXO	OH	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - $\bar{t}$	H	H	H	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{-N-CH}_2\text{C(CH}_3)_3 \\ \text{dois Epimeros} \end{array}$	TES	B

Exemplo 323 Dxo-25(S)-t-butil milbemicina x

A uma solução de (4S)-5,5-dimetil-4-trietilsililoxi-1-hexino (8,3 g, 33 mmol) em THF (100 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  sob uma atmosfera de azoto adicionou-se butillítio (1,6 M em hexano, 18,9 ml, 30 mmol) gota a gota durante um período de tempo de 5 minutos e a mistura foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante mais 3 horas. Uma solução de VS 48927 (4,8 g, 8,6 mmol) em THF (20 ml) foi adicionada à mistura que foi agitada a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante mais 15 minutos. A reacção foi arrefecida bruscamente com uma solução fria ( $\sim -20^{\circ}\text{C}$ ) de ácido acético glacial (10 ml) em THF (10 ml) e a mistura foi então deixada aquecer até  $0^{\circ}\text{C}$ . Adicionou-se solução salina (100 ml) e a mistura foi extraída com éter (3 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados até um volume aproximado de 50 ml. Adicionou-se metanol (50 ml) e a solução foi novamente evaporada até um volume aproximado de 50 ml. Adicionou-se ácido 4-toluenessulfónico (1 g) e a mistura foi agitada a  $20^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora.

Adicionou-se bicarbonato de sódio (100 ml) à mistura e o todo foi extraído com diclorometano (3 x 100 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com solução salina (100 ml), secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica eluída inicialmente com diclorometano e subsequentemente gradiente de eluição com 10-60% de acetato de etilo em hexano) para proporcionar o metilacetal (3,35 g, 66%).

Este produto (3,35 g, 5,7 mmol) foi dissolvido em metanol (25 ml) e adicionou-se gota a gota a  $20^{\circ}\text{C}$  uma solução de

óxido mercúrico (56 mg, 0,26 mmol) água (3,5 ml) e ácido sulfúrico concentrado (0,75 ml, 14 mmol). A mistura foi agitada a 20°C durante 2 horas, adicionou-se água e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de bicarbonato de sódio (100 ml), secas (MgSO<sub>4</sub>) e evaporadas para dar origem à cetona do título (3,2 g) pura por r.m.n. + c.p.d.

#### Exemplo 3A

#### 23-Oxo-25(s)-t-butil milbemicina X dimetil acetal

O tratamento da cetona do exemplo 3 com metanol e ácido 4-toluenosulfónico durante 24 h deu o composto em título.

#### Exemplo 6

23-Oxo-25(s)-t-butil milbemicina X (50 mg, 0,09 mmol) foi dissolvida em metanol (5 ml). Adicionou-se uma solução de clorohidreto de metoxilamina (50 mg, 0,60 mmol) em água (2 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente (1 hora). A mistura da reacção foi concentrada e depois tratada com água (30 ml) e extraída com éter (3 x 15 ml). Os extractos etéreos combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados. A mistura\* 1:1 de oximas Z e E foi separada por meio de cromatografia de placa delgada preparativa em gel de sílica com hexano-acetato de etilo, 1:1 como eluente.

A 23(Z)-metoxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X foi obtida sob a forma de um sólido branco (rendimento 16 mg).  $M/z$  (FAB  $Na^+/Noba$ ) 622  $[MNA]^+$  50% (intensidade relativa). Tempo de retenção da cromatografia líquida de elevada performance = 7,7 min.

A 23(E)-metoxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X foi obtida sob a forma de um sólido branco (rendimento 16 mg).  $M/z$  (FAB  $Na^+/Noba$ ) 622  $[MNA]^+$  25% (intensidade relativa). Tempo de retenção de cromatografia líquida de elevada performance = 7,9 min.

Condições da cromatografia líquida de elevada performance: Coluna Dynamax C18 (25 cm x 4,6 mm id) eluída com metanol - água, 9 : 1 a 1 ml/min monitorizada a 245 nm.

\* A relação depende do pH da mistura da reacção.

Exemplos 36 e 37

23 (E e Z)- t-butiloxiimino -25 (S)-t-butil milbemicina X

Adicionou-se clorohidreto de O-t-butilhidroxilamina (50 mg, 0,4 mmol) a uma solução de 23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X (60 mg, 0,1 mmol) e acetato de sódio (300 mg, 2,2 mmol) em metanol (3 ml). A mistura foi agitada a 20°C durante 1 hora, adicionou-se água (10 ml) e a totalidade da mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água, secos ( $MgSO_4$ ) e evaporados até à secura. A purificação por cromatografia de placa delgada preparativa (placa alongada de sílica (Analtech<sup>R</sup>) eluída com acetato de etilo/hexano 2:5) proporcionou as oximas do título sob a forma de uma mistura 4:1 de isómeros de oxima E:Z (54 mg). O tratamento de uma porção desta mistura (30 mg) com metanol (2 ml) e ácido clorídrico (1M, 0,2 ml) deu origem a uma relação E:Z 1:1 entre os isómeros da oxima. Os dois isómeros foram separados por meio de cromatografia de placa delgada preparativa (placa alongada de sílica eluída quatro vezes com clorofórmio).

23(Z)-t-butiloxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X:  
cromatografia de placa delgada  $R_f = 0,5$  (sílica eluída três vezes com 1,5% de etanol contendo clorofórmio) m/z (FAB  $Na^+$ /Noba) intensidade relativa) 664  $[MNa]^+$  (95%).

23(E)-t-butiloxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X:  
cromatografia de placa delgada  $R_f = 0,45$  (sílica eluída três vezes com 1,5% de etanol contendo clorofórmio) m/z (FAB  $Na^+$ /Noba) (intensidade relativa) 664  $[MNa]^+$  (95%).

Tempos de retenção de cromatografia líquida de elevada performance: coluna de sílica Dynamax 60A (25 cm x 4,6 mm id) eluída com cloroformio/metanol 99:1 a 1 ml/min monitorizada a 245 nm.

Tempo de retenção do isómero 23-Z = 14,2 min.

Tempo de retenção do isómero 23-E = 15,4 min.

#### Exemplo 46

#### 23(R)-hidroxi-25(S)-t-butil-milbemicina X e epímero 23(S)

A uma solução de 5-O-triisopropilsilil-23-oxo-25(S)-t-butil milbemicina X (50 mg, 0,069 mmol) (que se pode obter a partir do composto do Exemplo 3) em metanol (5 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (10 mg, 0,26 mmol) e a mistura foi agitada a 20°C durante 30 minutos. Adicionou-se solução salina (25 ml) e a mistura foi extraída com éter (3 x 10 ml). Os extractos de éter combinados foram lavados com água, secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados até à secura. O resíduo foi dissolvido em metanol (3 ml), adicionou-se ácido 4-toluenessulfónico (5 mg) e a mistura foi agitada a 20°C durante 16 horas. Adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio (10 ml) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 10 ml). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com água (10 ml), secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados para dar origem aos alcoóis R e S crus. Os dois produtos foram separados e purificados usando placas alongadas para cromatografia de placa delgada preparativa. (Sílica eluída com acetato de etilo/hexano 2:5)

1) 23(R)-hidroxi-25(S)-t-butil-milbemicina X (20 mg)  
cromatografia de placa delgada  $R_f = 0,45$  ( $\text{SiO}_2$ /acetato de etilo/hexano 1:1); m/z (FAB  $\text{Na}^+$ /Noba) (intensidade relativa) 595  $[\text{MNa}]^+$  (15%).

2) 23(S)-hidroxi-25(S)-t-butil-milbemicina X (9 mg)  
cromatografia de placa delgada  $R_f = 0,35$  ( $\text{SiO}_2$ /Acetato de etilo/hexano 1:1); m/z (FAB  $\text{Na}^+$ /Noba) (intensidade relativa) 595  $[\text{MNa}]^+$  (10%).

#### Exemplo 54

(a) 5-Acetoxi-23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X

23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X foi acetilada com anidrido acético em piridina do modo habitual. A 5-acetoxi-23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X resultante foi purificada por cromatografia de coluna de gel de sílica com hexano-acetato de etilo 2:1 como eluente.

b) 5-Acetoxi-23-hidroxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X

Uma solução de clorohidreto de hidroxilamina (0,34 g, 4,9 mmol) em água (5 ml) foi adicionada a uma mistura de 5-acetoxi-23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X (1,0 g, 1,6 mmol), acetato de sódio (0,78 g, 5,7 mmol) e metanol (30 ml). A mistura foi agitada à T.A. (45 minutos): Adicionou-se água (100 ml) e a mistura foi extraída com éter (3 x 70 ml). Os extractos etéreos combinados foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporados dando origem a

5-acetoxi-23-hidroxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X (0,9 g; 88%).

(c) 23-(E e Z)-Metoximetoxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X

Iodeto de magnésio e metilo-3M (0,4 ml, 1,2 mmol) foi adicionado gota a gota a uma solução agitada de 5-acetoxi-23-gidroxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X (368 mg, 0,6 mmol) em HFMA (10 ml) sob uma atmosfera de azoto. Após 5 minutos, adicionou-se éter bromometil metílico (0,07 ml, 0,8 mmol) e a mistura foi agitada à T.A. (1 hora). Adicionou-se éter (40 ml) e ácido clorídrico 0,5 M (50 ml) à mistura da reacção. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico 0,5 M, água, solução saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada. O resíduo, metanol (10 ml) e hidróxido de sódio 1M (0,5 ml) foram agitados em gelo (2 horas). Adicionou-se acetato de etilo (40 ml) e a mistura foi lavada com ácido clorídrico 0,5M, água, seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada. A purificação com cromatografia de coluna de gel de sílica proporcionou uma mistura de 23-(E e Z)-metoximetoxiimino-25(S)-t-butil milbemicina X. Os isómeros E e Z foram separados por cromatografia de placa delgada preparativa com hexano - acetato de etilo, 1:1 como eluente.

Exemplo 5623-(2,2-dimetilpropilimino)-25(S)-t-butil milbemicina X

Uma solução de 23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X (60 mg, 0,1 mmol) e 2,2-dimetilpropilamina (0,2 ml) em tetrahidrofurano seco (5 ml) foi agitada a 70°C na presença de ácido p-toluenessulfônico monohidrato (vestígio) e crivos moleculares 4A durante 16 horas. A solução arrefecida foi filtrada e concentrada até se obter um sólido castanho. A separação por cromatografia de coluna em sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo:hexano (1:1 v/v) deu origem ao composto do título sob a forma de um sólido. Espectro de massa FAB (NoBA/Na) m/z 662 (MNa<sup>+</sup>).

Exemplo 5723-(2,2-dimetilpropilamino)25(S)-t-butil milbemicina X

A uma solução de 23-ceto-25(S)-t-butil milbemicina X (63 mg, 0,11 mmol) e 2,2-dimetilpropilamina (0,2 ml) em metanol (2 ml) à temperatura ambiente adicionou-se cianoborohidreto de sódio (7 mg, 0,11 mmol) e ácido clorídrico aquoso 2N (0,1 ml). A solução foi agitada durante 18 horas, vertida para água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca (MgSO<sub>4</sub>) e evaporada até se obter um sólido branco. Separação por cromatografia de placa delgada em sílica fazendo-se a eluição com acetato de etilo:hexano (v/v 7:3) deu origem a ambos os produtos

23(R)- e 23(S)-. Espectro de massa FAB (NoBA-Na) m/z 664 (MNa<sup>+</sup>) para ambos os produtos.

Exemplo de referência (preparação de precursor acetilénico para Exemplo 3)

5,5-dimetil-1-hexin-4-ol

3,3-Dimetil-1,2-epoxibutano (10 g, 100 mmol) foi adicionado lentamente (durante 30 minutos) a uma mistura agitada de complexo acetileno de lítio etileno diamina (90%, 15,3 g, 150 mmol) e DMSO seco (40 ml) sob uma atmosfera de azoto. A temperatura foi mantida a 10-15°C ao longo da adição e a reacção foi agitada a aproximadamente 15°C durante mais 3 horas. A mistura foi arrefecida em gelo e tratada cuidadosamente com água arrefecida pelo gelo (200 ml). A solução de cor escura foi extraída com éter (3 x 50 ml) e os extractos de éter foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica eluída com PE/éter 9:1 a 40-60°) para proporcionar o álcool (8,9 g, 71%).

Separação de 5,5-dimetil-1-hexin-4-ol

(a) Preparação de (S)-O-acetilmandelato

Uma solução de (R,S)-5,5-dimetil-1-hexin-4-ol (15 g, 119 mmol), ácido (S)-O-acetilmandélico (23 g, 119 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,45 g, 11,9 mmol) em diclorometano (300 ml)

foi arrefecida em gelo e adicionou-se DDC (25,4 g, 119 mmole) durante um período de 45 minutos. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Cromatografia de placa delgada (sílica eluída com 20% de éter em hexano) revelou que a reacção se encontrava completa. A mistura foi filtrada e o filtrado foi lavado sucessivamente com ácido clorídrico diluído, solução diluída de bicarbonato de sódio e solução salina. O extracto foi seco ( $MgSO_4$ ) e evaporado. O óleo resultante foi dissolvido em hexano (50 ml) e deixado cristalizar. Os cristais do éster (S)-O-acetilmandelato de (S)-5,5-dimetil-1-hexin-4-ol (13 g, 72%) foram recuperados por filtração e lavados com um pequeno volume de hexano.

(b) Hidrólise de (S)-O-acetilmandelato

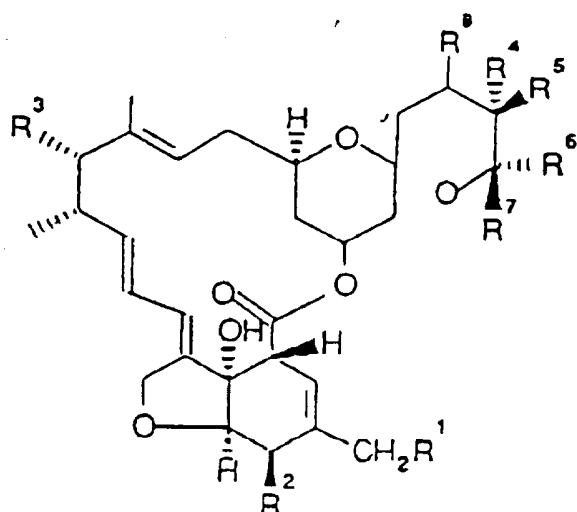
O éster de (S)-O-acetilmandelato (13 g) foi dissolvido em metanol (200 ml) e tratado com uma solução de carbonato de potássio (30 g) em água (50 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 5 dias e após esse período de tempo a cromatografia de placa delgada (sílica eluída com 20% de éter em hexano) indicou que a reacção se apresentava completa. O extracto de hexano foi lavado com água e evaporado cuidadosamente a fim de remover a maior parte do hexano. A purificação do resíduo por cromatografia de coluna (sílica eluída com Petrol (40-60°)/éter (5:1) proporcionou o (S)-alcoól puro (5,2 g, 96%).

(S)-5,5-dimetil-4-(trietilsililoxi)-1-hexino

Uma mistura de (S)-5,5-dimetil-1-hexin-4-ol (1,96 g, 16 mmol), trietilamina (4,5 ml, 32 mmol) e diclorometano seco (30 ml) foi arrefecida até 0°C sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se lentamente trifluorometanessulfonato de trietilsililo (5,4 ml, 24 mmol) e a mistura foi agitada a 0°C durante mais 40 minutos. A mistura foi tratada com solução saturada de bicarbonato de sódio (60 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 ml) e os extractos de diclorometano combinados foram secos (MgSO<sub>4</sub>) e evaporados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (sílica eluída com éter de Petróleo a 40-60°C) para proporcionar o composto do título 3,55 g (95%).

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I):



(I)

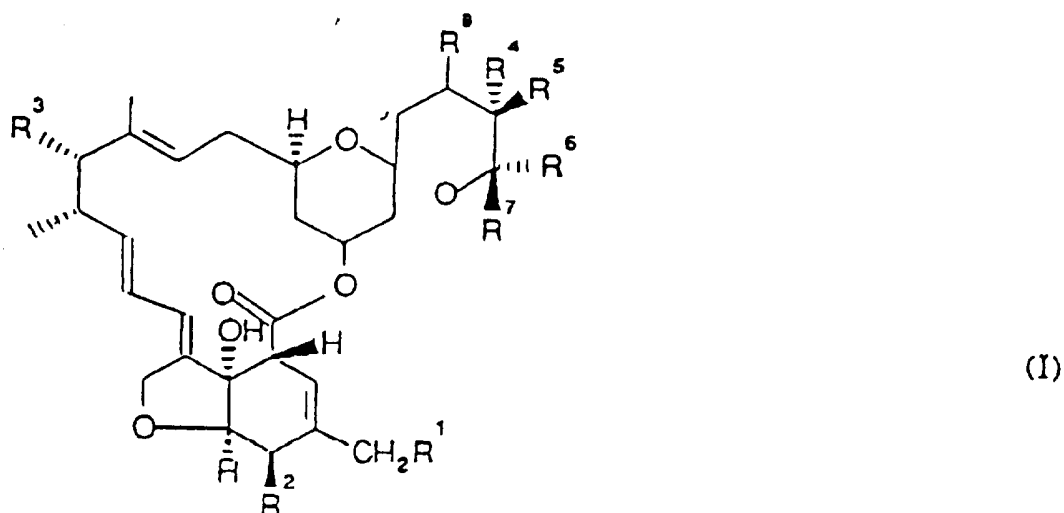
em que R<sup>1</sup> é hidrogénio ou hidroxi protegido facultativamente; R<sup>2</sup> é alcoxi, hidroxi protegido facultativamente, oxo ou oximino facultativamente substituído em O; R<sup>3</sup> é hidrogénio, hidroxi protegido facultativamente, ou um grupo 4'-( $\alpha$ -L-oleandrosil)- $\alpha$ -L-oleandrosiloxi ou  $\alpha$ -L-oleandrosiloxi em que o grupo hidroxi terminal é protegido facultativamente; R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um radical orgânico; e R<sup>8</sup> é amino ou imino substituídos facultativamente, hidroxi protegido facultativamente ou oxo,

caracterizado por compreender a (hidratação e) ciclização de um composto com a fórmula (II); (IV) ou (V):



em que  $R^{18}$  é hidrogénio ou alquilo inferior e  $R^{20}$  é cetona protegida facultativamente.

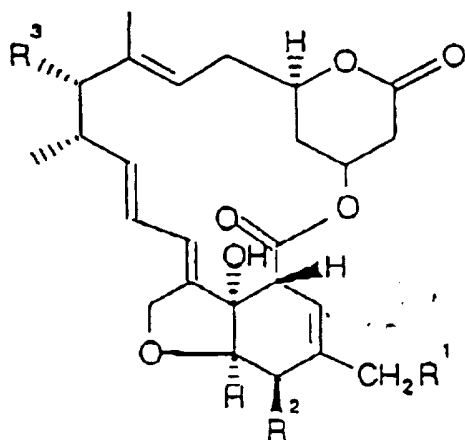
2. Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I):



em que  $R^1$  é hidrogénio ou hidroxi protegido facultativamente;  $R^2$  é alcoxi, hidroxi protegido facultativamente, oxo ou oximino facultativamente substituído em O;  $R^3$  é hidrogénio, hidroxi protegido facultativamente, ou um grupo 4'-( $\alpha$ -L-oleandrosil)- $\alpha$ -L-oleandrosiloxi ou  $\alpha$ -L-oleandrosiloxi em que o grupo hidroxi terminal é protegido facultativamente;  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  e  $R^7$  são iguais ou diferentes e cada um deles é hidrogénio ou um radical orgânico; e  $R^8$  é amino ou imino substituídos facultativamente, hidroxi protegido facultativamente ou oxo,

caracterizado por compreender:

- (a) o tratamento de um composto de fórmula (III)



(III)

com um composto de fórmula  $MC\equiv C.CR^4R^5.CR^6R^7OP$  ou  $MCH_2CR^8.CR^4R^5.CR^6R^7OP$  ou  $MCH_2CR^{20}.CR^4R^5.CR^6R^7OP$ , em que M é um agente de metalização, P é um grupo de protecção e R<sup>20</sup> é cetona protegida facultativamente,

(b) o tratamento do composto obtido com ácido aquoso/R<sup>18</sup>OH de modo a obter um composto de fórmula (II), (IV) ou (V), como definido na reivindicação 1,

(c) a realização da ciclização do composto de fórmula (II), catalisada por ácido.

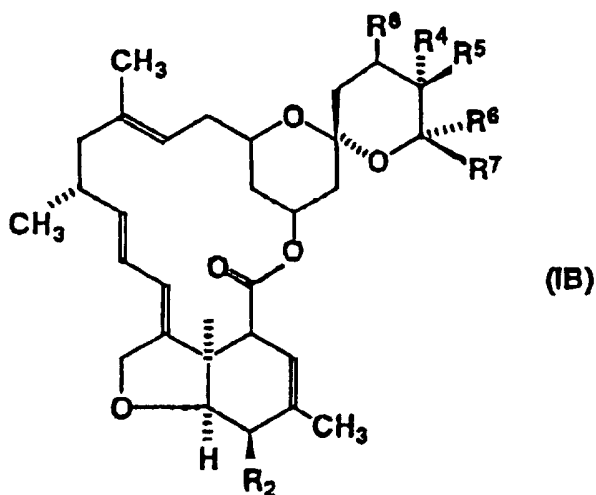
2ª. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula (I) tal como foi definido na reivindicação 1, caracterizado por compreender (a) a ciclização de um composto com a fórmula (IV) tal como foi definido na reivindicação 1 ou (b) o tratamento de um composto correspondente com a fórmula (I) em que R<sup>8</sup> é oxo com um composto contendo amino, e, facultativamente, a conversão do composto com a fórmula (I) obtido num composto diferente com a fórmula (I).

3. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por

se preparar um composto de fórmula (I) em que  $R^1$  e  $R^3$  são hidrogénio e  $R^2$  é hidroxi.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) em que  $R^1$  e  $R^3$  são hidrogénio e  $R^2$  e  $R^4$  a  $R^8$  são seleccionados a partir dos valores apresentados anteriormente na Tabela V.

5. Composto, caracterizado por apresentar a fórmula (IB):



em que

$R^2$  é OH ou  $OCH_3$ ;

$R^4$ , quando considerado independentemente, é H,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $n-C_4H_9$ ;

$R^5$  é H ou  $CH_3$ ;

$R^6$  é H,  $t-C_4H_9$  ou ciclo-hexilo;

$R^7$ , quando considerado independentemente, é H, Ph,  $t-C_4H_9$ , ciclo-hexilo, adamant-1-ilo, p-tolilo, 1-metilciclo-hex-1-ilo, 2-metilpent-2-ilo ou  $n$ -hexilo;

ou  $R^4$  e  $R^7$ , quando considerados em conjunto, representam propileno ou



e  $R^8$  é E-metoxi-imino, Z-metoxi-imino, metoxi-imino, E-etoxi-imino, Z-etoxi-imino, E-t-butiloxi-imino, Z-t-butiloxi-imino, oximino, E-1-metilciclo-hex-1-iloxi-imino, Z-1-metilciclo-hex-1-iloxi-imino, propargiloxi-imino, isopropoxi-imino, s-butiloxi-imino, fenoxi-imino, metoximetoxi-imino ou 1,1-dietil-n-propiloxi-imino.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por :

(i)  $R^2$  ser OH,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  serem H,  $R^7$  ser t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> e  $R_8$  ser metoxi-imino;

ou (ii)  $R^2$  ser OH,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  serem H,  $R^7$  ser t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> e  $R_8$  ser E-t-butiloxi-imino;

ou (iii)  $R^2$  ser OH,  $R^4$ ,  $R^5$  e  $R^6$  serem H,  $R^7$  ser t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> e  $R_8$  ser Z-t-butiloxi-imino.

7. Composição farmacêutica ou veterinária, caracterizada por compreender um composto de acordo com a reivindicação 5 ou reivindicação 6, ou um seu derivado farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável, e um veículo ou excipiente farmacêuticamente ou veterinariamente aceitável.

8. Composto de acordo com a reivindicação 5 ou 6, ou uma sua composição farmacêutica ou veterinária de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por se destinar à utilização como medicamento.

9. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 5 ou 6, ou de uma sua composição farmacêutica ou veterinária de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por o referido composto ou composição ser empregue na preparação de um agente antiparasítico.

Lisboa, 17 de Maio de 1990



JORGE CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 14  
1200 LISBOA