República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0617391-8 A2**

(22) Data de Depósito: 13/10/2006
(43) Data da Publicação: 26/07/2011
(RPI 2116)

(51) Int.Cl.:
C07H 17/08 2006.01
A61K 31/7048 2006.01
A61P 1/04 2006.01
A61P 29/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA, INFLAMATÓRIA, USO DE UM COMPOSTO, E, EMBALAGEM COMERCIAL**

(30) Prioridade Unionista: 14/10/2005 JP 2005-301070

(73) Titular(es): Aphoenix, Inc., The Kitasato Institute

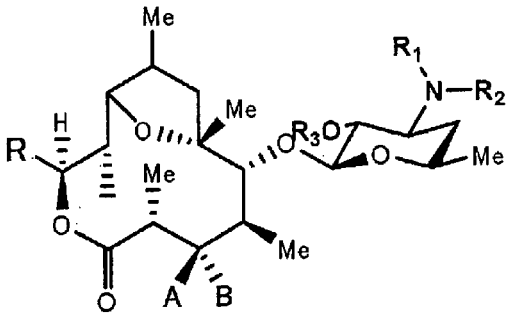
(72) Inventor(es): Haruko Yamabe, Hideaki Shima, Kenichiro Nagai, Satoshi Omura, Toshiaki Sunazuka

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006320888 de 13/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/043710de 19/04/2007

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA, USO DE UM COMPOSTO, E, EMBALAGEM COMERCIAL. A invenção refere-se a compostos representados pela fórmula geral (I) (em que cada símbolo é definido na descrição) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e composições farmacêuticas contendo os compostos ou os sais como ingrediente ativo.



[I]

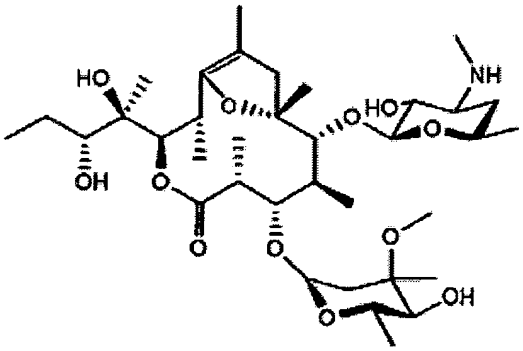
"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA, USO DE UM COMPOSTO, E, EMBALAGEM COMERCIAL"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um novo derivado de diidropseudoeritromicina. Particularmente, a presente invenção se refere a um novo derivado de diidropseudoeritromicina, que é superior na ação antiinflamatória e estável.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Eritromicina (macrolídeo de anel com 14 membros) é difícil de ser usada como um agente antiinflamatório, pois ele tem, simultaneamente, uma ação antiinflamatória e uma ação antibacteriana. Para resolver este problema, um derivado de pseudoeritromicina (anel com 12 membros, ver THE KITASATO INSTITUTE, série EM700, WO2002/14338 e WO2004/39823) tendo uma ação antiinflamatória, mas livre de ação bacteriana tem sido relatado. Um composto representante é EM703 mostrado pela seguinte fórmula:



O derivado de pseudoeritromicina mencionado acima tem um problema em que sua ação farmacológica não pode ser suficientemente exibida por administração oral, pois o derivado é parcialmente decomposto por um ácido e se torna comparativamente estável.

Uma forma diidro obtida por redução para resolver o problema é estável ao ácido e mostra boa ação farmacológica por administração oral.

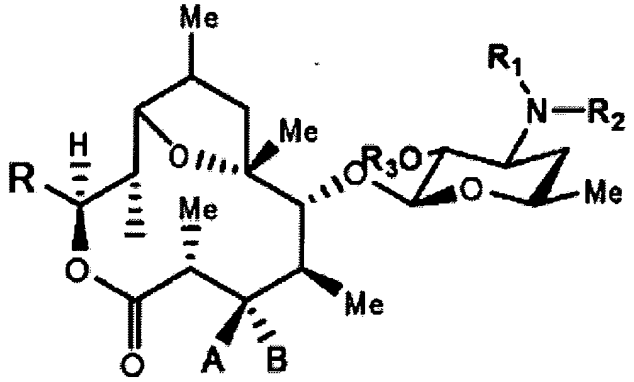
Embora Faghih R, Nellans HN, Lartey PA, Petersen A, Marsh K, Bennani YL, Plattner JJ. Preparation of 9-deoxo-4"-deoxy-6,9-epoxyerithromycin lactams "motilactides": potent and orally active active prokinetic agents. Bioorg Med Chem Lett. 1998, 8(7): 805-10 descreve derivados de diidropseudoeritromicina, todos são "formas 4"-desidroxi de cladinose (açúcar na posição 3). O documento descreve que os derivados de diidropseudoeritromicina mostram uma atividade promotora de motilidade gastrintestinal, mas não descreve uma ação antiinflamatória.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A presente invenção pretende evitar a ação antibactericida de eritromicina e desenvolver um composto tendo uma ação antiinflamatória sozinha, particularmente, para desenvolver um derivado de pseudoeritromicina estável.

Os presentes inventores têm feito estudos intensos na tentativa de resolver o problema mencionado acima e tiveram sucesso em evitar a ação antibactericida usando um anel de 12 membros e também reduzindo o composto para dar uma forma diidro, desta forma melhorando aa estabilidadae a um ácido, que resultou no término da presente invenção. Com isso, a presente invenção fornece o seguinte.

(1) Um composto representado pela seguinte fórmula (1)



[I]

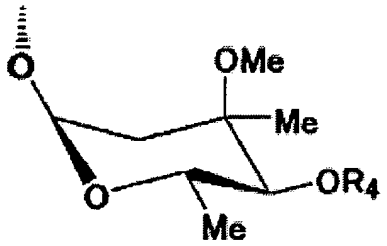
em que Me é um grupo metila,

R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil, um grupo acil, um grupo sulfonil, um grupo alquil

substituído com aril substituído ou não-substituído, um grupo alquiloxicarbonil substituído com arila, um grupo alquenil ou um grupo alquinil, ou R_1 e R_2 em combinação formam, juntamente com o nitrogênio adjacente, um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído,

R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo acil substituído ou não-substituído ou um grupo alquiloxicarbonil substituído com aril,

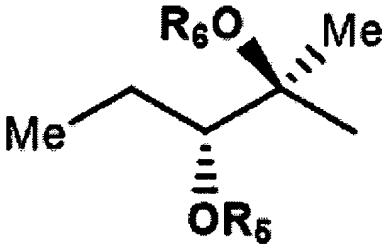
A é um átomo de hidrogênio, B é um grupo hidroxila ou um grupo representado pela seguinte fórmula (II)



[II]

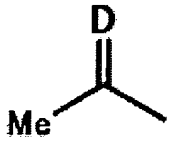
em que Me é um grupo metil e R_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo acila, ou A e B, em combinação, mostram =O,

R é um grupo representado pela seguinte fórmula (III)



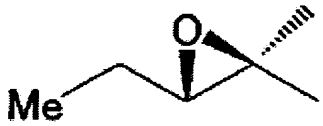
[III]

em que Me é um grupo metil, R_5 e R_6 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou R_5 e R_6 em combinação mostram um grupo carbonila ou um grupo alquileno substituído ou não-substituído, um substituinte representado pela seguinte fórmula (IV)



[IV]

em que Me é um grupo metila, D é O ou N-OH, ou D é um átomo de hidrogênio e um grupo hidroxila (-H, -OH), ou um substituinte representado pela seguinte fórmula (V)

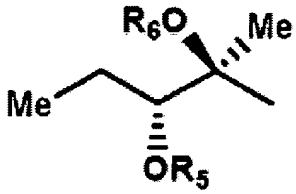


[V]

em que Me é um grupo metil,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(2) O composto de (1) mencionado acima, em que R é um grupo representado pela seguinte fórmula (III)



[III]

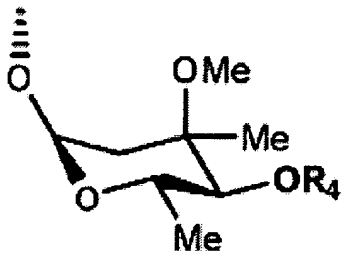
em que:

M é um grupo metil, R_5 e R_6 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou R_5 e R_6, em combinação, mostram um grupo carbonila ou um grupo alquileno substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(3) O composto de (1) ou (2) mencionado acima, em que A e B, em combinação, mostram =O, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(4) O composto de (1) ou (2) mencionado acima, em que A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo hidroxila, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(5) O composto de (1) ou (2) mencionado acima, em que A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo representado pela seguinte fórmula (II)



[II]

em que Me é um grupo metil e R_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo acila, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(6) O composto de (5) mencionado acima, em que R_4 é um átomo de hidrogênio, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(7) O composto de qualquer um dos compostos (1) a (6), em que R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil, um grupo benzil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, ou R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, formam um grupo heterocíclico substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(8) O composto de (7) mencionado acima, em que R_1 e R_2 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil inferior tendo de 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo benzil substituído com halogênio, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(9) O composto de (7) mencionado acima, em que o grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído formado por R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, é um anel de morfolina, um anel piperidina, um anel piperazina ou um anel pirrolidina substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(10) O composto de qualquer um dos compostos (1) a (9), em que R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo acetil, um grupo benzoil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(11) O composto de (10) mencionado acima, em que R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo acetil ou um grupo benzoil substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(12) O seguinte composto:

(1) 9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(2) de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(3) de (3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(4) bis-de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9 epóxido,

(5) bis-de (3'-N-metil)-bis-(3'-N-benzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(6) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(7) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-oxopseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(8) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-hidroxioximapseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(9) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-pseudoeritromicina A 6, 9-epóxido

(10) 12,13-epoxi-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(11) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9epóxido

(12) 4",13-O-diacetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,935 epóxido

(13) 2'-O-acetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(14) de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(15) 2'-O-acetil-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(16) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(17) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(18) 2'-O-acetil-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(19) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(20) de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de (3-Ocladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(21) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(22) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-de (3'-dimetilamino)-3'morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(23) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal ou

(24) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

O seguinte composto:

(1) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(2) de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido ou

(3) de (3' -N- metil) -3' -N- (p-clorobenzil) -de (3-O-cladinosil) - 35 9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

(14) Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de qualquer um de (1) a (13) mencionados acima ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo.

(15) A composição farmacêutica de (14) mencionado acima, que é usado para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.

(16) A composição farmacêutica de (14) mencionado acima, em que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

(17) Um método para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória, que compreende a administração de uma quantidade

eficaz de um composto de qualquer um de (1) a (13) mencionados acima ou um seu sal farmaceuticamente aceitável a um paciente em sua necessidade.

(18) O método do (17) mencionado acima, em que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

(19) Uso de um composto de qualquer um de (1) a (13) mencionados acima ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável para a produção de um agente para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.

(20) Uso de (19) mencionado acima, em que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

(21) Uma embalagem comercial compreendendo um agente para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória, que compreende um composto de qualquer um de (1) a (13) mencionados acima ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo, e uma matéria escrita estabelecendo que o agente pode ou deve ser usado para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

No composto representado pela fórmula (I) mencionada acima, as estruturas estéricas na posição 8 e na posição 9 não são particularmente limitadas. O composto da presente invenção engloba todos os estereoisômeros nas posições 8 e 9.

No presente relatório, o "grupo alquil" é um grupo alquil de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo alquil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos destes incluem um grupo metil, um grupo etil, um grupo n-propil, um grupo n-butil, um grupo n-pentil, um grupo n-hexil, um grupo n-heptil, um grupo n-octil, um grupo n-nonil, um grupo n-decil, um grupo n-undecil, um grupo n-dodecil, um grupo isopropil, um grupo isobutil, um grupo sec-butil, um grupo terc-butil, um grupo isopentil, um grupo terc-pentil, um grupo neopentil, um grupo

2-pentil, um grupo 3-pentil, um grupo 2-hexil, um grupo terc-octil, um grupo ciclopropil, um grupo ciclobutil, um grupo ciclopentil, um grupo ciclo-hexil, um grupo 1-adamantil e semelhantes, com preferência sendo dada para um grupo alquil inferior tendo de 1 a 3 átomos de carbono (grupo metil, etil, n-propil etc.).

No presente relatório, o "grupo acil" é um grupo formil, um grupo acil tendo um grupo alquil de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo alquil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono, um grupo acil tendo um grupo alquenil de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono ou um grupo alquenil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono, ou um grupo acil tendo um grupo aril tendo de 6 a 14 átomos de carbono. Como usado aqui, o grupo aril é um grupo hidrocarboneto aromático monocíclico - tricíclico tendo de 6 a 14 átomos de carbono. Exemplos destes incluem um grupo fenil, um grupo bifenil, um grupo naftil, um grupo antril, um grupo fenantril e semelhantes. Exemplos do grupo acil incluem um grupo formil, um grupo acetil, um grupo propionil, um grupo butiril, um grupo isobutiril, um grupo valeril, um grupo isovaleril, um grupo pivaloil, um grupo hexanoil, um grupo acrilolil, um grupo metacrilolil, um grupo crotonoil, um grupo isocrotonoil, um grupo benzoil, um grupo naftoil e semelhantes, com preferência sendo dada para um grupo acetil e um grupo benzoil.

No presente relatório, o "grupo acil substituído ou não-substituído" significa um grupo acil não substituído (como definido acima) ou um grupo acil substituído. Exemplos dos substituintes incluem um halogênio (iodo, bromo, cloro, flúor), um grupo alquil (como definido acima), um grupo alcoxi, um grupo hidroxila, um grupo alquil substituído com halogênio, um grupo alcoxi substituído com halogênio, e semelhantes, com preferência sendo dada para um halogênio. Como usado aqui, o grupo alcoxi é um grupo alcoxi tendo um grupo alquil de cadeia reta ou ramificada

tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo alquil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono. Exemplos destes incluem um grupo metoxi, um grupo etoxi, um grupo propoxi, um grupo 1-metiletoxi, um grupo butoxi, um grupo 2-metilpropoxi, um grupo 1,1-dimetiletoxi, um grupo pentoxi, um grupo 3-metilbutoxi, um grupo hexoxi, um grupo 4-metilpentoxi, um grupo ciclopropiloxi, um grupo ciclobutiloxi, um grupo ciclopentiloxi, um grupo cicloexiloxi e semelhantes. O grupo alquil substituído com halogênio e o grupo alcoxi substituído com halogênio são um grupo alquil (como definido acima) e um grupo alcoxi (como definido acima), que são, cada um, substituídos com um ou vários halogênios (como definidos acima).

No presente relatório, o "grupo alquil substituído com aril substituído ou não-substituído" significa um grupo alquil substituído com aril não substituído ou um grupo alquil substituído com aril substituído. O "grupo alquil substituído com aril" é um grupo alquil (como definido acima) substituído com um grupo aril (como definido acima), tal como um grupo fenilmetil (grupo benzil), um grupo difenilmetil, um grupo trifenilmetil (grupo tritil), um grupo feniletil (grupo fenetil), um grupo 3-fenilpropil, um grupo 2-fenilpropil, um grupo 4-fenilbutil, um grupo bifenilmetil, um grupo naftilmetil e semelhantes, com preferência dada para um grupo benzil. Exemplos do substituinte do grupo alquil substituído com aril incluem um grupo alcoxi (como definido acima), um halogênio (como definido acima), um grupo alquil (como definido acima), um grupo hidroxila, um grupo alquil substituído com halogênio (como definido acima), um grupo alcoxi substituído com halogênio (como definido acima), e semelhantes, com preferência sendo dada para um halogênio.

A não ser que de outra forma especificado, as posições e os números destes substituintes são opcionais e não são particularmente limitados. Quando substituídos por um ou mais substituintes, os substituintes podem ser iguais ou diferentes.

No presente relatório, o "grupo alquiloxicarbonil substituído com aril" significa um grupo alquiloxicarbonil tendo um grupo de cadeia reta ou ramificada tendo de 1 a 12 átomos de carbono ou um grupo alquil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono, que é substituído por um grupo aril (como definido acima). Exemplos destes incluem um grupo benziloxicarbonil, um grupo tritiloxicarbonil, um grupo difenilmetiloxicarbonil, um grupo fenetiloxicarbonil e semelhantes, com preferência sendo dada para um grupo benziloxicarbonil.

No presente relatório, o "grupo alquenil" significa um grupo alquenil de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono, ou um grupo alquenil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono e uma ligação insaturada (ligação dupla). Exemplos destes incluem um grupo alil, um grupo propenil, um grupo butenil, um grupo cicloexil e semelhantes. O grupo alil é preferido.

No presente relatório, o "grupo alquinil" significa um grupo alquinil de cadeia reta ou ramificada tendo de 2 a 12 átomos de carbono, ou um grupo alquinil cíclico tendo de 3 a 10 átomos de carbono e uma ligação insaturada (ligação tripla). Exemplos destes incluem um grupo propargil e um grupo 1-pentinil.

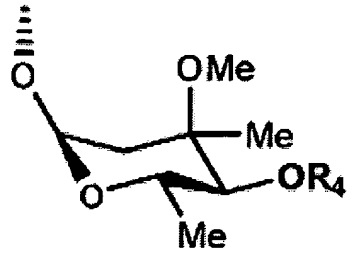
No presente relatório, o "grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído" significa um grupo heterocíclico alicíclico não substituído ou um grupo heterocíclico alicíclico substituído. O "heterociclo alicíclico" é um monociclo livre de ligações duplas conjugadas no número máximo, que é formado pela ligação de átomo de carbono com pelo menos um heteroátomo, tal como um átomo de oxigênio, um átomo de nitrogênio, um átomo de enxofre e semelhantes. Exemplos específicos destes incluem um anel pirrolina, um anel pirrolidina, um anel imidazolina, um anel imidazolidina, um anel pirazolina, um anel pirazolidina, um anel piperidina, um anel piperazina, um anel morfolina e semelhantes. Preferidos são um anel

morfolina, um anel piperidina, um anel piperazina e um anel pirrolidina, e particularmente preferidos são um anel morfolina e um anel piperazina. Exemplos do substituinte do grupo heterocíclico alicíclico incluem um grupo alquil (como definido acima), um grupo aril (como definido acima), um grupo carbonil (e.g., o grupo alquiloxicarbonil substituído com aril mencionado acima) e semelhantes.

R_1 e R_2 são preferivelmente iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil, um grupo benzil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, ou R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, formam um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído. Mais preferivelmente, R_1 e R_2 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil inferior tendo de 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo benzil substituído com halogênio, ou R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, formam um anel morfolina substituído ou não-substituído, um anel piperidina, um anel piperazina ou um anel pirrolidina (preferivelmente um anel morfolina ou um anel piperazina). Exemplos do substituinte do grupo heterocíclico alicíclico incluem um grupo alquil (como definido acima), um grupo aril (como definido acima), um grupo carbonil (como definido acima), e semelhantes. Preferido é um grupo alquiloxicarbonil substituído com aril, e mais preferido é um grupo benziloxicarbonil.

R_3 é preferivelmente um átomo de hidrogênio, um grupo acetil, um grupo benzoil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, mais preferivelmente, um átomo de hidrogênio ou um grupo acetil.

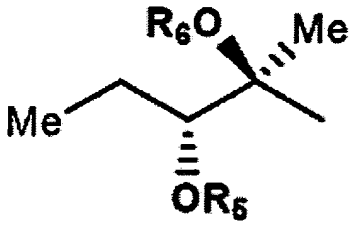
A é um átomo de hidrogênio, B é um grupo hidroxila ou um grupo representado pela seguinte fórmula (II)



[II]

em que Me é um grupo metil, e R_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou A e B, em combinação, preferivelmente mostram =O. R_4 é particularmente preferivelmente um átomo de hidrogênio.

R é preferivelmente um grupo representado pela seguinte fórmula (III)



[III]

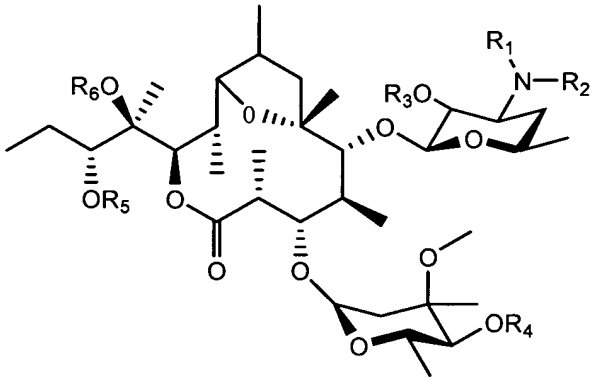
em que Me é um grupo metil, R_5 e R_6 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou R_5 e R_6, em combinação, mostram um grupo carbonila ou um grupo alquileno substituído ou não-substituído.

Exemplos específicos de compostos preferíveis da presente invenção são mostrados nas seguintes tabelas; contudo, o composto da presente invenção não está limitado a elas. A definição de cada símbolo no presente relatório é a seguinte.

Me: grupo metil, Et: grupo etil, iPr: grupo isopropil, mHex: grupo n-hexil, Ac: grupo acetil, Bzl: grupo benzil, pCl-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo cloro na posição *para*, pBr-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo bromo na posição *para*, pF-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo flúor na posição *para*, pI-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo iodo na posição *para*, oCl-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo cloro na posição *orto*, mCl-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo cloro na posição *meta*, pCF_3-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo trifluorometil na posição *para*, pOMe-Bzl: um grupo

benzil substituído com um grupo metoxi na posição *para*, CBz: um grupo benziloxicarbonil, pBr-Bz: um grupo benzoil substituído com um grupo bromo na posição *para*, pMe-Bzl: um grupo benzil substituído com um grupo metil na posição *para*.

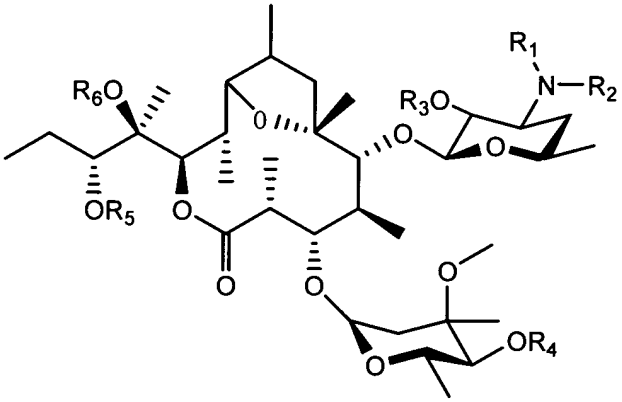
Tabela 1



Composto No. (EM) (Exemplo No.)	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
903 (Exemplo 4)	H	H	H	H	H	H
901 (Exemplo 2)	H	Me	H	H	H	H
912 (Exemplo 13)	H	Bzl	H	H	H	H
928 (Exemplo 29)	H	pCl-Bzl	H	H	H	H
900 (Exemplo 1)	Me	Me	H	H	H	H
933 (Exemplo 34)	Me	Et	H	H	H	H
940 (Exemplo 41)	Me	iPr	H	H	H	H
962 (Exemplo 62)	Me	nHex	H	H	H	H
902 (Exemplo 3)	Me	Bzl	H	H	H	H
904 (Exemplo 5)	Bzl	Bzl	H	H	H	H
905 (Exemplo 6)	Me	pCl-Bzl	H	H	H	H
919 (Exemplo 20)	Me	pCF_3-Bzl	H	H	H	H
920 (Exemplo 21)	Me	pBr-Bzl	H	H	H	H
921 (Exemplo 22)	Me	pF-Bzl	H	H	H	H
922 (Exemplo 23)	Me	oCl-Bzl	H	H	H	H
923 (Exemplo 24)	Me	mCl-Bzl	H	H	H	H
924 (Exemplo 25)	Me	pI-Bzl	H	H	H	H
959 (Exemplo 59)	Me	pOMe-Bzl	H	H	H	H
957 (Exemplo 57)	Me	alila	H	H	H	H
929 (Exemplo 30)	Me	propinila	H	H	H	H

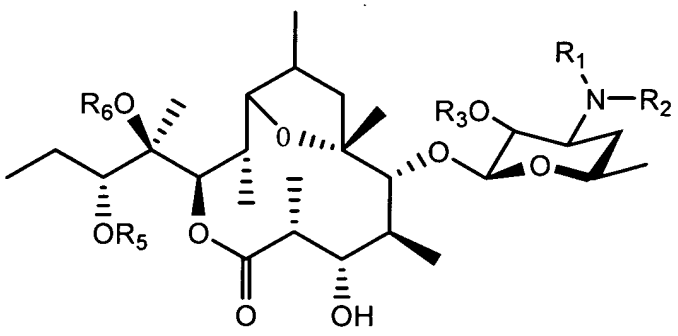
958 (Exemplo 58)	Me	pMe-Bzl	H	H	H	H
961 (Exemplo 61)	Me	SO_2Me	H	H	H	H
960 (Exemplo 60)	Me	Ac	H	H	H	H

Tabela 2



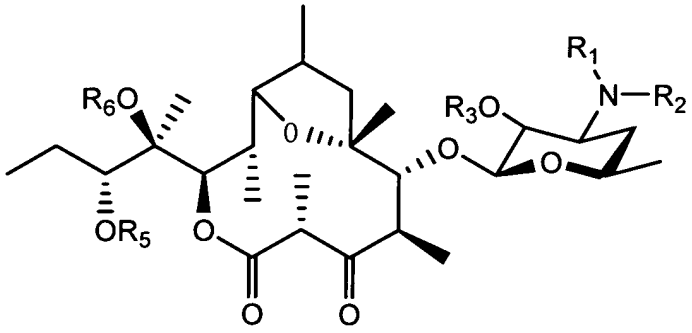
Composto No. (EM) (Exemplo No.)	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
911 (Exemplo 12)	Me	Me	H	Ac	Ac	H
913 (Exemplo 14)	Me	Me	Ac	H	H	H
927 (Exemplo 28)	Me	Me	pBr-Bz	H	H	H
930 (Exemplo 31)	Me	Cbz	Cbz	H	H	H
914 (Exemplo 15)	morfolina		H	H	H	H
955 (Exemplo 55)	Piperidina		H	H	H	H
956 (Exemplo 56)	Pirrolidina		H	H	H	H
965 (Exemplo 63)	N-Cbz-piperazina		H	H	H	H
966 (Exemplo 64)	Piperazina		H	H	H	H

Tabela 3



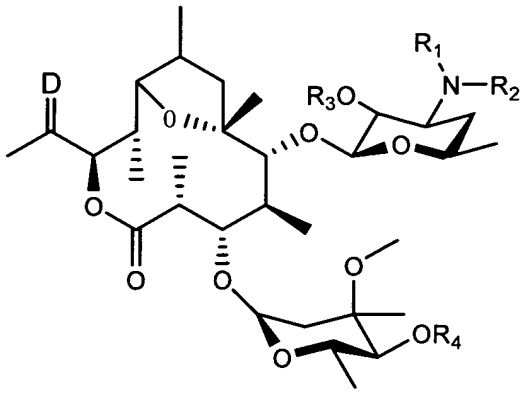
Composto No. (EM) (Exemplo No.)	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6
910 (Exemplo 11)	Me	Me	H	H	H
934 (Exemplo 35)	Me	H	H	H	H
941 (Exemplo 42)	H	H	H	H	H
915 (Exemplo 16)	Me	Me	Ac	H	H
916 (Exemplo 17)	Me	Me	Ac	C=O	
925 (Exemplo 26)	Me	pCl-Bzl	H	H	H
926 (Exemplo 27)	morfolina		H	H	H
946 (Exemplo 46)	morfolina		H	C=O	
948 (Exemplo 4 8)	morfolina		Ac	C=O	
931 (Exemplo 32)	Me	Cbz	Cbz	H	H
936 (Exemplo 37)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
942 (Exemplo 43)	Me	Cbz	Cbz	$C(CH_3)_2$	
950 (Exemplo 50)	morfolina		H	$C(CH_3)_2$	
951 (Exemplo 51)	morfolina		Ac	$C(CH_3)_2$	

Tabela 4

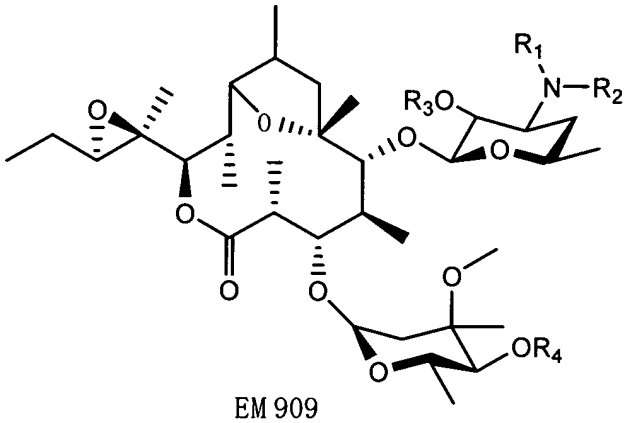


Composto No. (EM) (Exemplo No.)	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6
918 (Exemplo 19)	Me	Me	H	C=O	
917 (Exemplo 18)	Me	Me	Ac	C=O	
938 (Exemplo 39)	Me	H	H	C=O	
944 (Exemplo 45)	Me	H	H	$C(CH_3)_2$	
949 (Exemplo 49)	Me	pCl-Bzl	H	H	H
939 (Exemplo 40)	Me	pCl-Bzl	H	C=O	
947 (Exemplo 47)	Me	pCl-Bzl	H	$C(CH_3)_2$	
937 (Exemplo 38)	Me	Cbz	Cbz	C=O	
943 (Exemplo 44)	Me	Cbz	Cbz	$C(CH_3)_2$	
935 (Exemplo 36)	morfolina		H	C=O	
932 (Exemplo 33)	morfolina		Ac	C=O	
953 (Exemplo 53)	morfolina		H	$C(CH_3)_2$	
952 (Exemplo 52)	morfolina		Ac	$C(CH_3)_2$	
954 (Exemplo 54)	morfolina		H	H	H

Tabela 5



EM 906~908



EM 909

Composto No. (EM) (Exemplo No.)	R_1	R_2	R_3	R_4	D
906 (Exemplo 7)	Me	Me	H	H	O
907 (Exemplo 8)	Me	Me	H	H	N-OH
908 (Exemplo 9)	Me	Me	H	H	H, OH
909 (Exemplo 10)	Me	Me	H	H	

Os compostos particularmente preferidos são 9-diidros pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (2) de (3'-N-metil)-9diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (3) de (3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (4) bis-de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (5) bis-de (3'-N-metil)-bis-(3'-N-benzil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6, 9-epóxido, (6) de (3' -N-metil) -3' -N-(pclorobenzil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (7) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-oxo-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (8) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-hidroxioxima-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (9) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (10) 12,13-epoxi-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (11) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (12) 4",13-O-diacetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (13) 2'-O-acetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (14) de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-

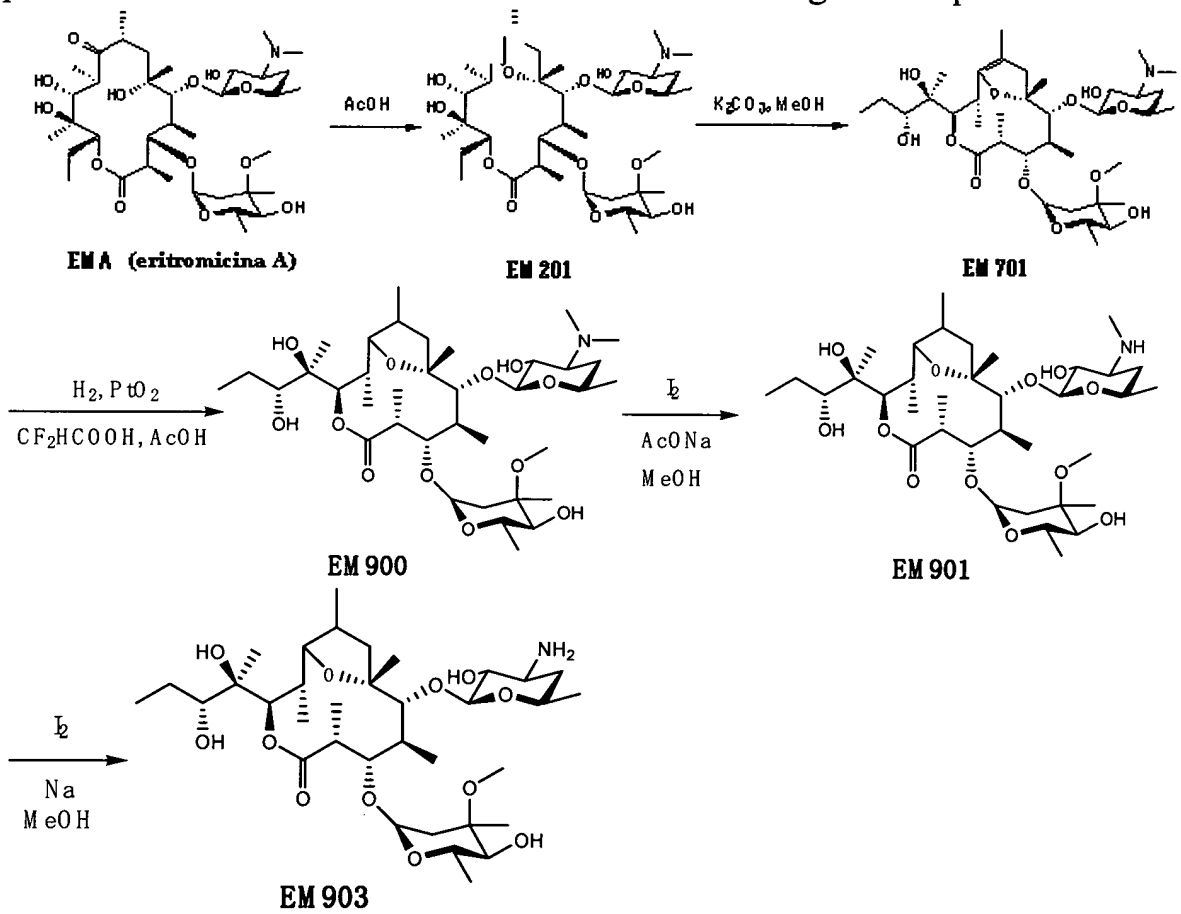
9diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (15) 2'-O-acetil de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (16) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (17) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, (18) 2'-O-acetil de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (19) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (20) de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de (3-Ocladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (21) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (22) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato, (23) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal, e (24) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-cetopseudoeritromicina A 6,9-epóxido.

Outros compostos preferíveis são de (3'-N-metil)-3'-N-(pclorobenzil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido, de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido, e de (3'-N-metil)-3'-N-(pclorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-cetopseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato.

O método de produção do composto da presente invenção não é particularmente limitado e, por exemplo, ele pode ser produzido de acordo com os seguintes métodos e semelhantes. Em adição, os Exemplos do presente relatório mostram, mais concretamente, os métodos de produção dos compostos preferíveis da presente invenção. Aqueles versados na técnica podem produzir qualquer composto da presente invenção com referência às

seguintes explicações gerais e explicações específicas dos Exemplos, e apropriadamente modificando ou mudando os materiais iniciais, as condições de reação, os reagentes de reação e semelhantes, quando necessário.

Por exemplo, os compostos representados pela fórmula mencionada acima (I), um composto em que A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo representado pela fórmula (II) mencionada acima que pode ser produzido de acordo com um método mostrado no seguinte esquema.



Isto é, de acordo com as referências (a) I.O. Kibwage, R. Busson, G. Janssen, J. Hoogmartens, H. Vanderhaeghe, Translactonization of Erythromycins, J. Org. Chem., 52, 990-996, 1987, (b) H.A. Kirst, J.A. Wind, J.W. Paschal, Synthesis of Ring-Consjracted Derivatives of Erythromycin, J. Org. Chem. 52, 4359-4362, 1987, eritromicina A foi tratada com ácido acético glacial para dar 8,9-anidroeritromicina A 6,9-hemicetal (EM201). Com sucesso, o composto foi aquecido sob refluxo na presença de carbonato de potássio em metanol para dar 8,9-pseudoeritromicina A 6,9-hemicetal

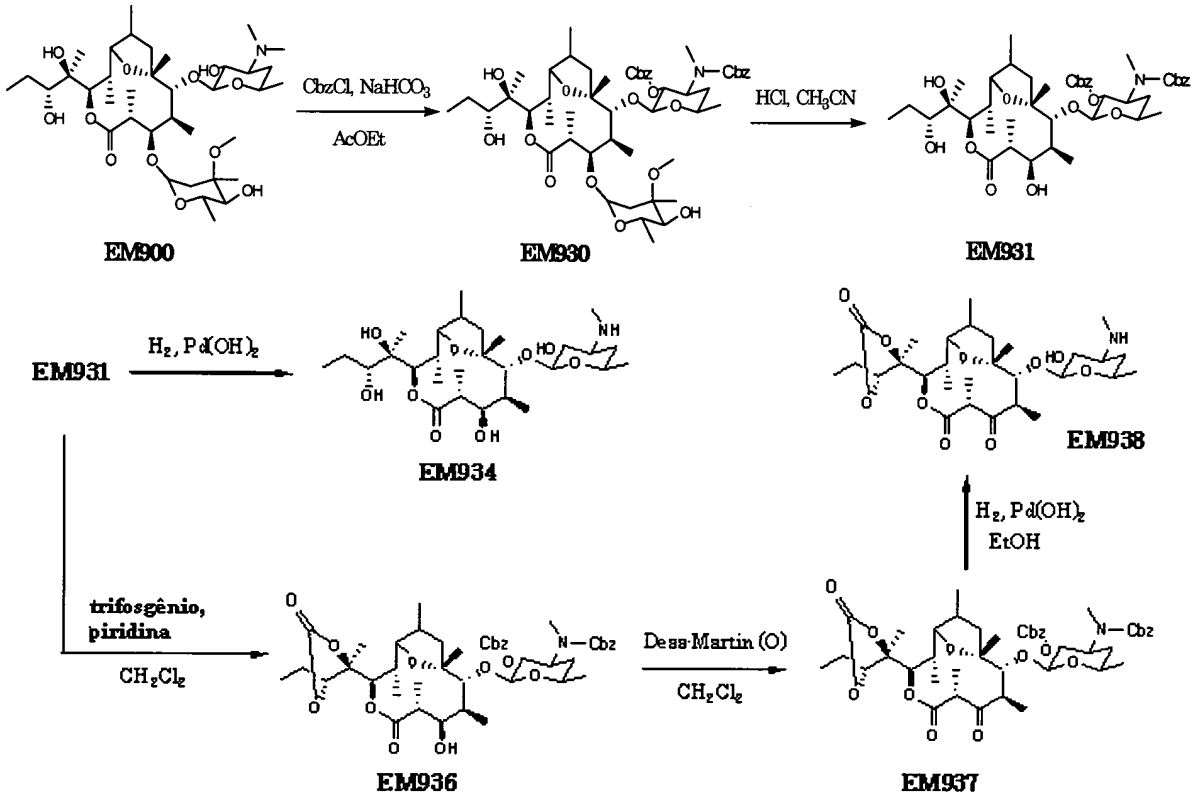
(EM701).

Então, uma hidrogenação catalítica foi realizada usando óxido de platina e ácido difluoroacético em ácido acético para sintetizar 9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900).

Então, o composto foi tratado com iodo e acetato de sódio para dar de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM901), que foi também tratado com iodo e metóxido de sódio para dar bis-de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM903).

Usando-se o EM901 ou EM903 mencionado acima, vários derivados, que são os compostos da presente invenção, tais como (3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM902), podem ser sintetizados por várias alquilações, acilações e semelhantes.

Por outro lado, dos compostos representados pela fórmula (I) mencionada acima, um composto em que A e B, em combinação, mostram =O, ou A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo hidroxila pode ser produzidos, por exemplo, de acordo com um método mostrado no seguinte esquema.



Para ser específico, o 9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900), como um material inicial, é tratado com cloreto de benziloxicarbonil para dar de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM930), que é então tratado com ácido clorídrico em acetonitrila para dar de (3'N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM931). O EM931 mencionado acima é submetido a uma hidrogenação catalítica usando um catalisador de hidróxido de paládio para sintetizar de (3-Ocladinosil)-de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM934). EM931 é tratado com trifosgênio em piridina para dar de (3' -N-metil) -2' -O-3' -Nbis(benziloxicarbonil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM936), que é então oxidado com um reagente de Dess-Martin para dar de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM937), que é também submetido à hidrogenação catalítica usando catalisador de hidróxido de paládio para sintetizar o (3-O-cladinosil)-de (3'-N-metil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM938).

Usando o EM934, EM938 ou semelhante mencionado acima, várias alquilações, acilações e semelhantes são realizadas para sintetizar vários derivados, que são os compostos da presente invenção, tais como (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)- de (3-O-cladinosil)- 9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM925).

Exemplos do sal farmaceuticamente aceitável que pode ser formado pelo composto da presente invenção incluem sais de ácido inorgânico, tais como hidrocloreto, hidrobrometo, hidroiodeto, sulfato, nitrato, fosfato e semelhantes, sais de ácido orgânico, tais como succinato, fumarato, acetato, metanosulfonato, toluenosulfonato e semelhantes, sais de metal alcalino, tais como sal de sódio, sal de potássio e semelhantes, sais de

metal alcalino terroso, tais como sal de magnésio, sal de cálcio e semelhantes, sais de amônio, tais como sal de amônio, sal de alquilamônio, etc. e semelhantes.

Em adição, os solvatos do composto mencionado acima ou seu sal farmaceuticamente aceitável são também englobados na presente invenção. Exemplos do solvente incluem água, metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetato de etila e semelhantes.

Como o composto da presente invenção e um seu sal farmaceuticamente aceitável mostram uma ação antiinflamatória superior em mamíferos incluindo homem, tais como bovino, cavalo, cão, rato, camundongo e semelhantes, eles podem ser preferivelmente usados para a profilaxia ou tratamento de doenças inflamatórias. Exemplos das doenças aplicáveis incluem Doenças de Intestino Inflamatórias (IBD), tais como doença de Chron, colite ulcerativa e semelhantes, doenças pulmonares obliterativas crônicas (COPD), bronquite crônica, doença respiratória, fibrose cística, panbronquiolite difusa (DPB), penumonia, fibrose pulmonar, sinusite, bronquiectase, síndrome sinobronquial, pneumonia intersticial (Pneumonite), meio de otite exudativa, psoríase, polaquiuria, cistite intersticial e semelhantes.

Como o ingrediente ativo do agente farmacêutico da presente invenção, uma ou mais substâncias selecionadas dos compostos mencionados acima e seus sais, bem como seus hidratos e solvatos podem ser usados. A via de administração do agente farmacêutico da presente invenção não é particularmente limitada, e o agente pode ser administrado oralmente ou parenteralmente. Como o agente farmacêutico da presente invenção, a substância mencionada acima pode ser diretamente administrada aos pacientes. Preferivelmente, contudo, ela deve ser administrada como uma preparação na forma de uma composição farmacêutica contendo um ingrediente ativo e um aditivo farmaceuticamente e farmacologicamente

aceitável. Como o aditivo farmaceuticamente e farmacologicamente aceitável, por exemlo, excipiente, desintegrante ou auxiliar de desintegrante, aglutinante, agente de revestimento, corante, diluente, base, solubilizante ou auxiliar de solubilizante, agente de isotonicidade, regulador de pH, estabilizante, propelente, adesivo e semelhantes podem ser usados. Exemplos de uma preparação adequada para administração oral incluem tablete, cápsula, pó, grânulo fino, grânulo, líquido, xarope e semelhantes, e exemplos de uma preparação adequada para administração parenteral incluem injeção, fluido intravenoso, ungüento, creme, absorvedor percutâneo, gota para o olho, gora para o ouvido, inalante, supositório, e semelhantes. Contudo, a forma da preparação não está limitada a estas.

Uma preparação adequada para administração oral pode conter, como um aditivo, por exemplo, excipiente tal como glucose, lactose, D-manitol, amido, celulose cristalina e semlhantes; desintegrante ou auxiliar de desintegrante, tal como carboximetilcelulose, amido, carboximetilcelulose de cálcio e semelhantes; aglutinante, tal como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinilpirrolidona, gelatina e semelhantes; lubrificante, tal como estearato de magnésio, talco e semelhantes; base, tal como hidroxipropilmetilcelulose, sacarose, polietileno glicol, gelatina, caulim, glicerol, água purificada, gordura dura, e semelhantes. Uma preparação adequada para injeção ou fluido intravenoso pode conter aditivos para preparação, tais como solubilizante ou auxiliar de solubilizante, capazes de constituir uma injeção aquosa ou uma injeção para ser dissolvida quando em uso (e.g., água destilada para injeção, solução salina, propileno glicol, e semelhantes); agente de isotonicidade (e.g., glucose, cloreto de sódio, D-manitol, glicerol, e semelhantes); regulador de pH (e.g., ácido inorgânico, ácido orgânico, base inorgânica ou orgânica, etc.); e semelhantes.

Embora a dose do agente farmacêutico da presente invenção

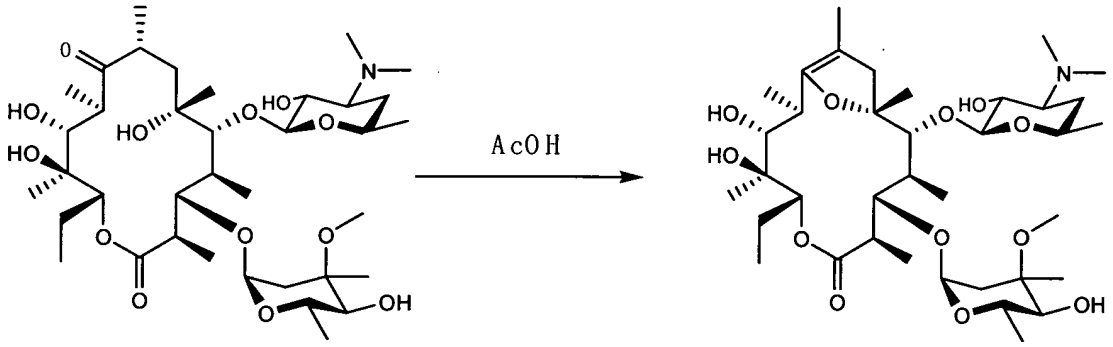
deva ser variada dependendo do tipo de doença a ser aplicado a, obtido da profilaxia ou tratamento, condições de pacientes, tais como idade, peso corporal, sintoma, e semelhante, a dose diária para um adulto é geralmente de cerca de 0,05 - 500 mg do ingrediente ativo por administração oral. Em geral, a dose mencionada acima pode ser administrada em de uma a várias porções por dia, ou pode ser administrada a cada poucos dias. Quando dois ou mais tipos dos ingredientes ativos estiverem envolvidos, a quantidade total é ajustada para estar dentro desta faixa.

EXEMPLOS

A presente invenção é explicada em mais detalhes a seguir com referência aos Exemplos de Síntese de Material Inicial, Exemplos, Exemplos Experimentais e Exemplos de Formulação, que não devem ser construídos como limitantes. Todas as publicações citadas na presente invenção são incorporadas por completo aqui por referência. A não ser que de outra forma especificado, os reagentes, aparelhos e materiais a serem usados na presente invenção são comercialmente disponibilizados.

Exemplo de Síntese de Material Inicial 1

Síntese de 8,9-anidroeritromicina A 6,9-hemicetal (EM201)



Uma solução (710,0 mL) de EMA (eritromicina A; 104,4 g, 16,90 mmol) em ácido acético glacial foi agitada à temperatura ambiente por 2 h, e aquosa $NaHCO_3$ solução foi vagarosamente adicionada para neutralizar a solução. A mistura de reação foi extraída com $CHCl_3$, e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para

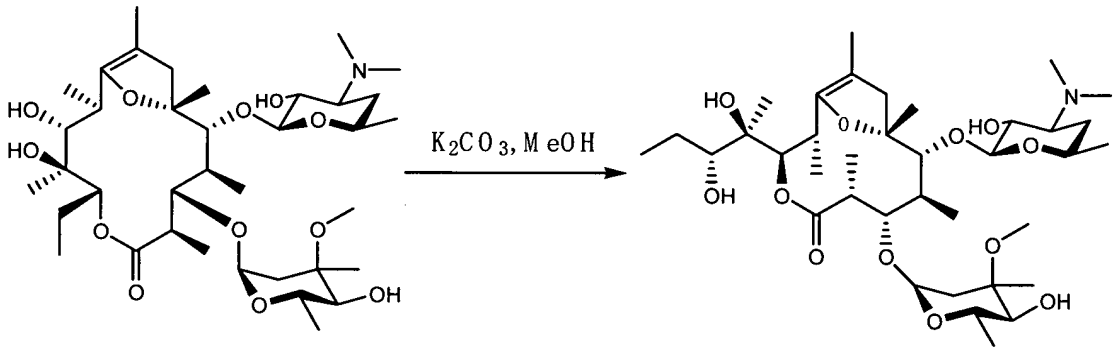
dar um produto bruto (99,30 g). O produto bruto obtido foi dissolvido em $CHCl_3$ (250 mL), e a solução foi recristalizada pela adição de hexano (50 mL) para dar EM201 (74,50 g, 71%) como um pó branco.

EM201

Rf=0,63 ($CHCl_3$: MeOH: NH_4OH aq=15:1:0,2)

Exemplo de síntese de material inicial 2

Síntese de 8,9-anidropseudoeritromicina A 6,9-hemicetal

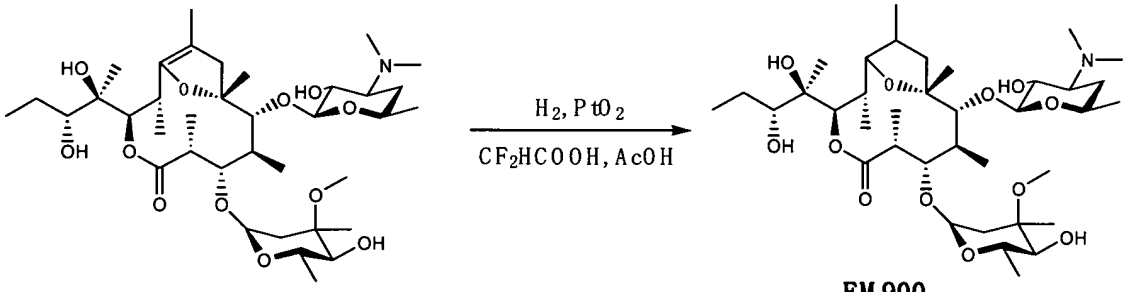


A uma solução (150,0 mL) de EM201 (7,600 g, 10,60 mmol) em MeOH foi adicionada K_2CO_3 (1,400 g, 10,60 mmol), e a mistura foi aquecida Sob refluxo por 2 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, e o resíduo foi dissolvido em solução aquosa de $NaHCO_3$. A mistura de reação extraída com $CHCl_3$, e a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (9,300 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,02-30:1:0,02) para dar EM900 (767,7 mg, 76%) como um pó branco.

Rf=0, 4 7 ($CHCl_3$: MeOH : NH_4OH aq=15:1:0,2)

Exemplo 1

Síntese de 9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM900)



EM 701 EM 900

A ácido acético (AcOH; 7,000 mL) foram adicionados PtO_2 (476,2 mg, 2,100 mmol) e CF_2HCOOH (299,0 μl, 4,750 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 a 5 atm e à temperatura ambiente por 1 h. Uma solução (7,000 mL) de EM701 (1,000 g, 1,400 mmol) em AcOH foi adicionada, e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 a 5 atm e à temperatura ambiente por 4 h.

Depois, $CH_3CO_2NH_4$ (7,000 g) foi adicionada, a mistura foi agitada e filtrada, e o filtrado foi concentrado. A solução concentrada foi extraída com $CHCl_3$, e o extrato foi lavado com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$ e salmoura. A camada orgânica lavada foi seca sobre Na_2SO_4, o resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (968,4 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,02-30:1:0,02) para dar EM900 (767,7 mg, 76%) como um pó branco.

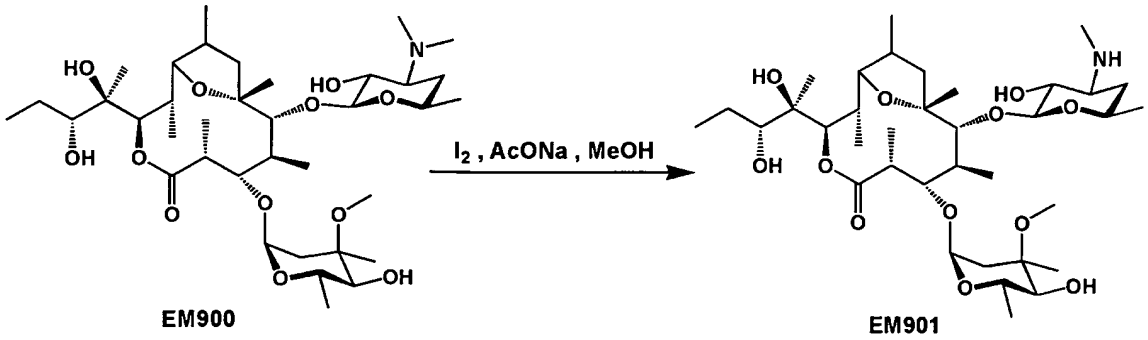
EM900

Rf=0,53($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=15:1:0,2);

HR-MS m/z:718,4767 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{37}H_{68}NO_{12}$: 718,4742 [M+H]

Exemplo 2

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina 6,9-epóxido (EM901)



A uma solução de EM900 (706,3 mg, 0,984 mmol) em metanol (MeOH) (9,840 mL) foram adicionados acetato de sódio (AcONa; 403,6 mg, 4,920 mmol), I_2 (499,5 mg, 1,968 mmol) e $NaHCO_3$ saturado e a mistura foi confirmada ser básica com um indicador universal, e agitada a 50°C por 20 min. Após agitação, $Na_2S_2O_3$ (400,0 mg) foi adicionado, e a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com uma solução misturada de salmoura e NH_4OH aq, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (700,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM901 546,5 mg, 79%) como um pó branco.

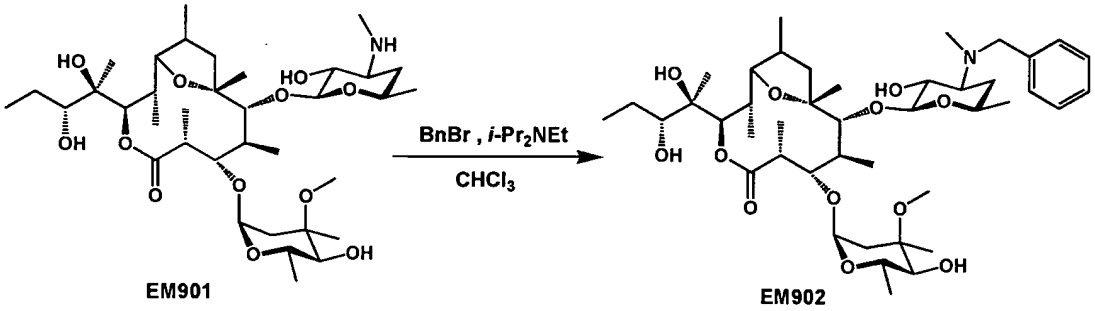
EM901

Rf=0,53($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=10:1:0,2)

HR-MS m/z:704,4615 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{36}H_{66}NO_{12}$: 704,4585 [M+H]

Exemplo 3

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM902)



A uma solução (850,0 μl) de EM901 (60,00 mg, 0,0852 mmol)

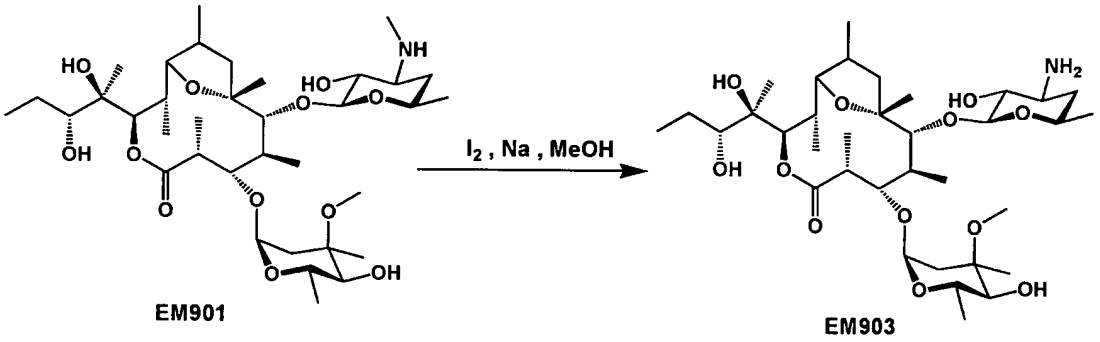
$CHCl_3$ foram adicionados diisopropiletilamina (i-Pr_2NEt; 74,00 µl, 0,426 mmol) e brometo de benzil (BnBr; 51,00 µl, 0,426 mmol), s e a mistura foi agitada sob Atmosfera de Ar à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução aquosa saturada NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (70,10 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM902 (62,30 mg, 92%) como um pó branco.

EM902

HR-MS m/z: 794, 5073 $[M+H]^+$, Calcd para $C43H72NO_{12}$: 794, 5055 [M+H]

Exemplo 4

Síntese de bis-de(3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM903)



Uma solução (15,80 mL) de Na (21,80 mg, 0,9480 mmol) em MeOH foi resfriada até 0°C, EM901 (111,5 mg, 0,1580 mmol) e I_2 (200,5 mg, 0, 7900 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada sob atmosfera de Ar a 0°C por 40 min. Após a agitação, $Na_2S_2O_3$ (100,0 mg) foi adicionado, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com uma solução misturada de salmoura e NH_4OH aq, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (100,0 mg).

O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM903 (98,40 mg, 90%) como um pó branco.

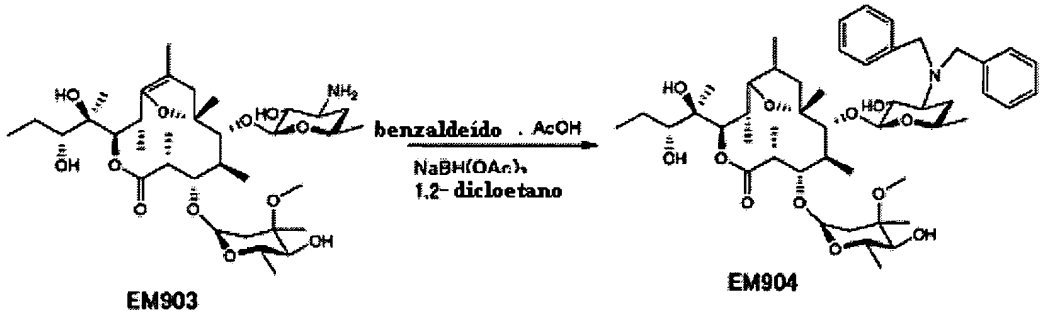
EM903

Rf=0,43($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=10:1:0,2)

HR-MS m/z: 690, 4431 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{35}H_{64}NO_{12}$: 690,4429 [M+H]

Exemplo 5

Síntese de bis-de(3'-N-metil)-bis-(3'-N-benzil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM904)



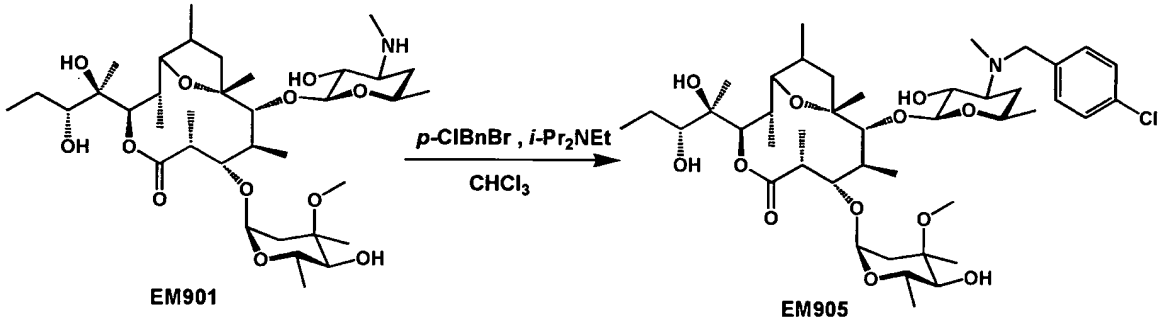
Sob atmosfera de Ar, uma solução (580,0 µl) de EM903 (20,00 mg, 0,0290 mmol) em 1,2-dicloroetano foi resfriada até 0°C, benzaldeído (3,100 µl, 0,0300 mmol), AcOH (2,500 µl, 0,0440 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (9,300 mg, 0,0440 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 0°C por 2,5 h. Após a agitação, benzaldeído (14,80 µl, 0,1430 mmol), AcOH (8,300 µl, 0,1460 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (31,00 mg, 0,1460 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente, e agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (7,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$, Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (23,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM904 (15,80 mg, 63%) como um pó branco.

EM904

HR-MS m/z: 870,5385 (M+H]+, Calcd para $C_{49}H_{76}NO_{12}$: 870,5368 [M+H]

Exemplo 6

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidroio pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM905)



A uma solução (280,0 μl) de EM901 (20,00 mg, 0,0280 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (24,40 μl, 0,14 mmol) e p-ClBnBr (brometo de p-clorobenzil: 28,80 mg, 0,1400 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (7,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (24,10 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM905 (21,60 mg, 93%) como um pó branco.

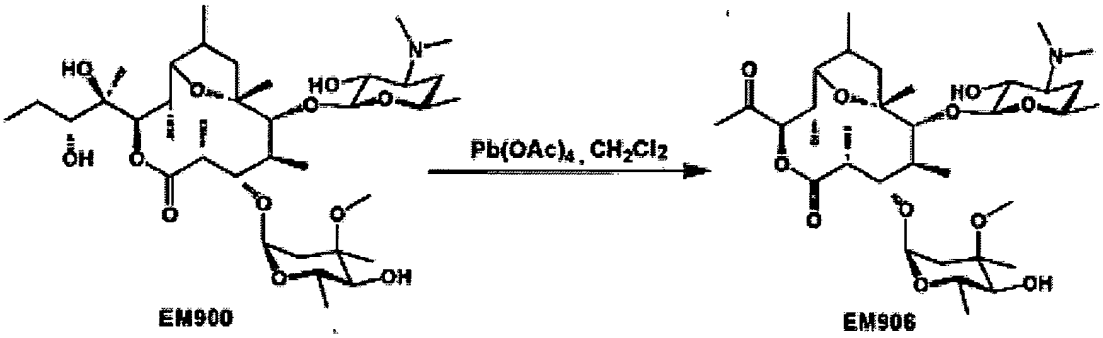
EM905

Rf=0,59($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,2)

HR-MS m/z:828,4657 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}NO_{12}Cl$: 828,4665 [M+H]

Exemplo 7

Síntese de de[12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-oxopseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM906)



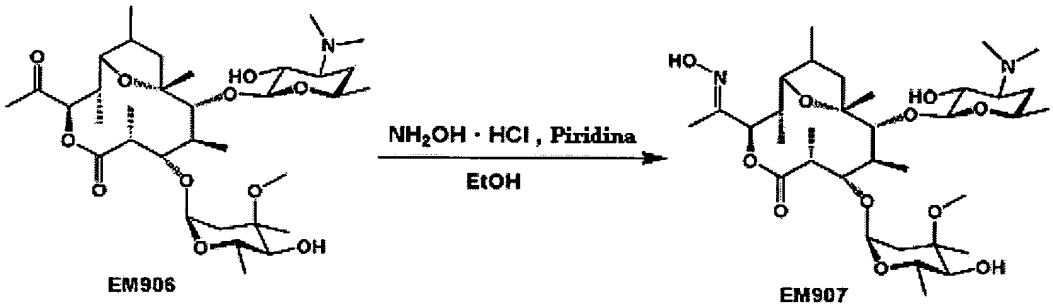
Sob atmosfera de N_2, uma solução (14,00 mL) de EM900 (301,4 mg, 0,420 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até 0°C, Pb $(OAc)_4$ (300,0 mg, 0,6720 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 0°C por 3 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (25,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (305,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM906 (154,7 mg, 56%) como um pó branco.

EM906

HR-MS m/z: 658,4172 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{60}NO_{11}$: 658,4166 [M+H]

Exemplo 8

Síntese de de[12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-hidroxioxima-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM907)



Sob atmosfera de N_2, uma solução (1,100 mL) de EM906 (147,6 mg, 0,2250 mmol) em EtOH foi resfriada até 0°C, $NH_2OH.HCl$ (48,00 mg, 0,6750 mmol) foi adicionada, piridina (1,1 mL, 13,60 mmol) foi adicionada em gotas, e a mistura foi agitada a 0°C por 4 h. Após a agitação,

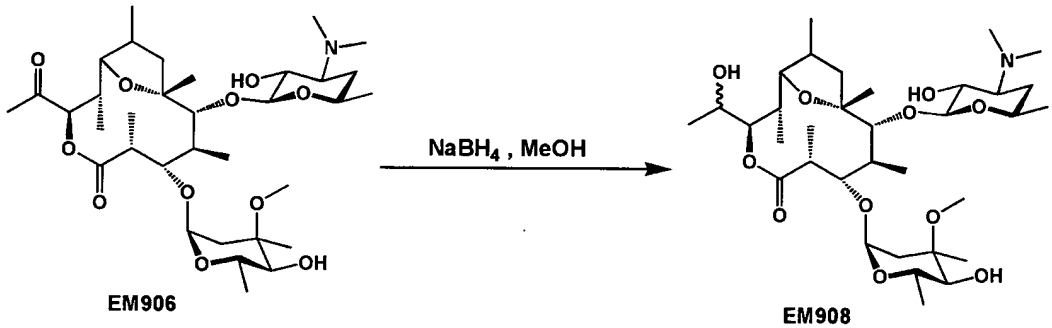
solução saturada de $NaHCO_3$ (5 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (162,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM907 (140,4 mg, 93%) como um pó branco.

EM907

HR-MS m/z: 673, 4256 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{61}N_2O_{11}$: 673, 4275 [M+H]

Exemplo 9

Síntese de de[12-(1-hidroxipropil)]-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM908)



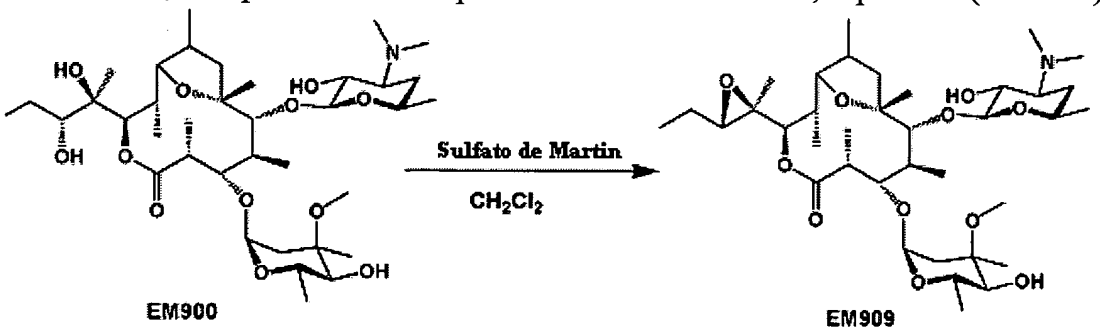
Sob atmosfera de N_2, uma solução (3,000 mL) de EM906 (39,00 mg, 0,0593 mmol) em MeOH foi resfriada até -78°C, $NaBH_4$ (22,40 mg, 0,5930 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada a -78°C por 1,5 h. Após a agitação, a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e diluída com $CHCl_3$, salmoura (30,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com água, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (40,30 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq = 30:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM908 (30,80 mg, 79%) como um pó branco.

EM908

HR-MS m/z: 669,4319 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{62}NO_{11}$: 660,4323 [M+H]

Exemplo 10

Síntese de 12,13-epoxi-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9epóxido (EM909)



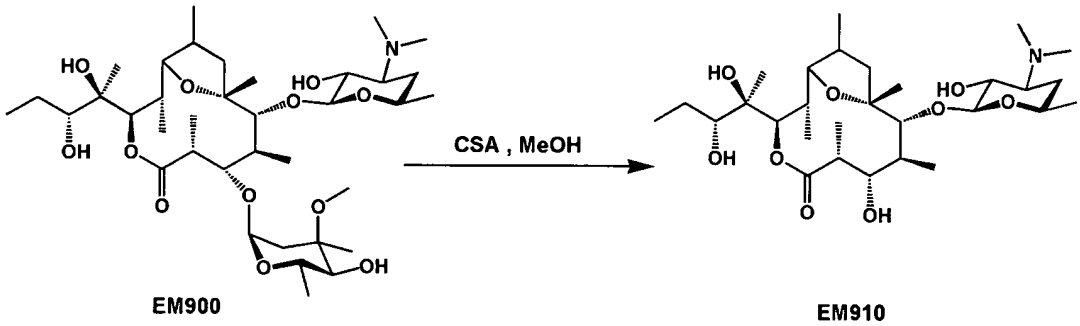
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (1,500 mL) de EM900 0,1490 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado sulfato de Martin (250,0 mg, 0,3720 mmol), e a mistura foi agitada por 1,0 h. Sulfato de Martin (50,00 mg, 0,0740 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 0,5 h. Após agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (5,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (110,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=40:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM909 (34,60 mg, 33%) como um pó branco.

EM909

HR-MS m/z:700,4655$[M+H]^+$, Calcd para $C_{37}H_{66}NO_{11}$: 700, 4636 [M+H]

Exemplo 11

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM910)



A uma solução (1,390 mL) de EM900 (100,0 mg, 0,1390

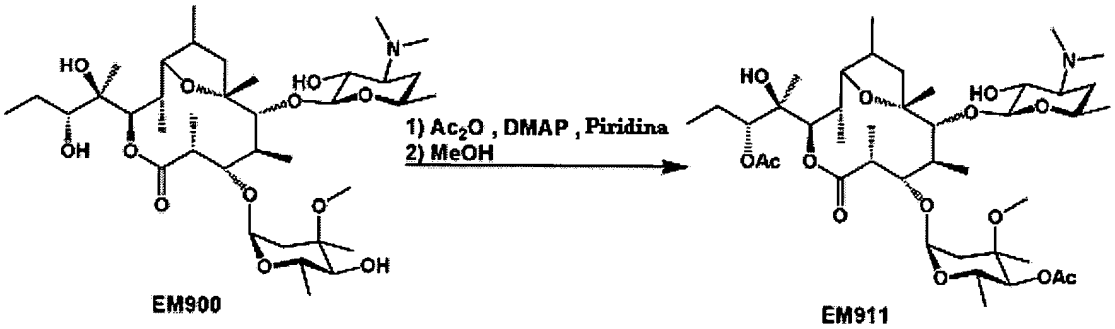
mmol) em MeOH foi adicionada CSA (ácido canforsulfônico: 48,60 mg, 0,2090 mmol), e a mistura foi agitada por 3 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (99,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1,:0,1-10:1:0,1) para dar EM910 (18,70 mg, 24%) como um pó branco.

EM910

HR-MS m/z: 560, 3813 [M+H] +, Calcd para $C_{29}H_{54}NO_9$: 560, 3799 [M+H]

Exemplo 12

Síntese de 4",13-O-diacetil-9-di.hidro-pseudoeritromicina A 6, 9-epóxido (EM911)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (1,390 mL) de EM900 (100,0 mg, 0,1390 mmol) em piridina foram adicionados DMAP (4-(N,Ndimetilamino)piridina: 1,698 mg, 0,0139 mmol) e Ac_2O (78,69 µl, 0,8340 mmol), e a mistura foi agitada por 1 h. Após a agitação, DMAP (1,698 mg, 0,0139 mmol) e Ac_2O (78,69 µl, 0,8340 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 2 h. Após a agitação, solução de 10% de ácido cítrico (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com AcOEt. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (120,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH

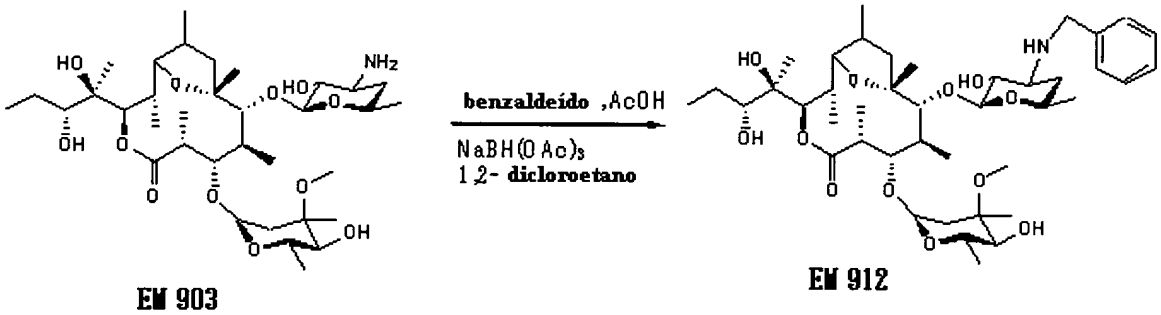
aq=50:1:0,1) para dar um produto resultante (116,0 mg) como um pó branco. Uma solução (1,390 mL) deste produto resultante (116,0 mg) em MeOH foi agitada a 50°C por 12 h. Após a agitação, a solução foi concentrada para dar um produto bruto (117,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM911 (104,5 mg, 94%) como um pó branco.

EM911

HR-MS m/z:802, 4973 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{41}H_{72}N0_{14}$: 802,4953 [M+H]

Exemplo 13

Síntese de bis-de(3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM912)



Sob Atmosfera de Ar, uma solução (580,0 μl) de EM903 (20,00 mg, 0,0290 mmol) em 1,2-dicloroetano foi resfriada até 0°C, benzaldeído (3,100 μl, 0,0300 mmol), AcOH (2,500 μl, 0,0440 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (9,300 mg, 0,0440 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 0°C por 2,5 h. Após a agitação, benzaldeído (14,80 μl, 0,1430 mmol), AcOH (8,300 μl, 0,1460 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (31,00 mg, 0,1460 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (7,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (23,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e

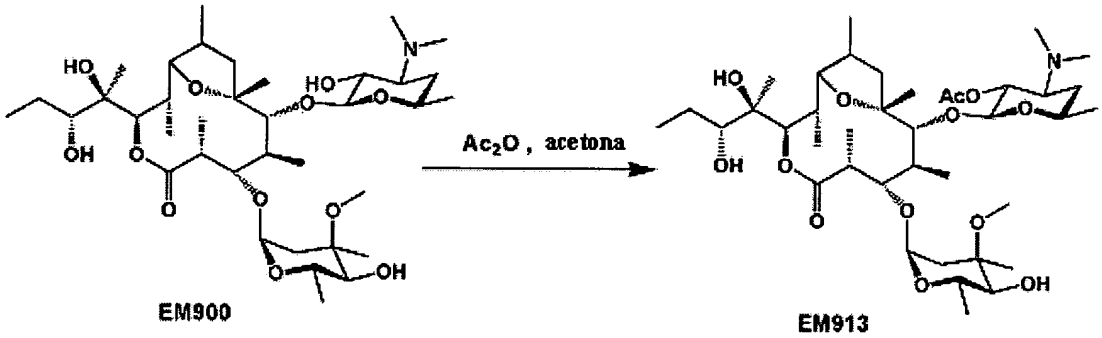
purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM912 (6,900 mg, 31%) como um pó branco.

EM912

HR-MS m/z:780,4900 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{42}H_{70}NO_{12}$:780, 4898 [M+H]

Exemplo 14

Síntese de 2'-O-acetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9s epóxido (EM913)



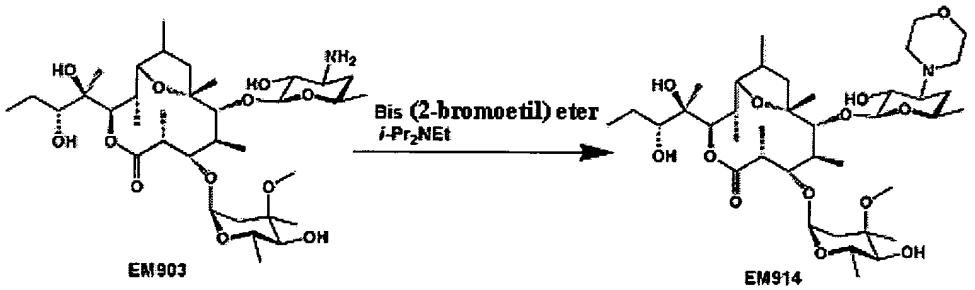
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (8,950 mL) de EM900 (641,9 mg, 0,8950 mmol) em acetona foi adicionada Ac_2O (506,7 µl, 5,370 mmol), e a mistura foi agitada por 0,5 h. Após a agitação, uma solução saturada de $NaHCO_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (670,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-20:1:0,1) para dar EM913 (602,3 mg, 89%) como um pó branco.

EM913

HR-MS m/z:760,4879 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{39}H_{70}NO_{13}$:760,4847 [M+H]

Exemplo 15

Síntese de de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM914)



Sob atmosfera de Ar, a uma solução (7,000 mL) de EM903 (24,20 mg, 0,0350 mmol) em CH_3CN foram adicionados i-Pr_2NEt (61,00 µl, 0,3500 mmol) e bis(2-bromoetil)éter (44,00 µl, 0,3500 mmol), and a mistura foi agitada a 80°C por 20 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (61,00 µl, 0,3500 mmol) e bis (2-bromoetil)éter (44,00 µl, 0,3500 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C por 6 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (7,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (36,50 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM914 (23,60 15 mg, 89%) como um pó branco.

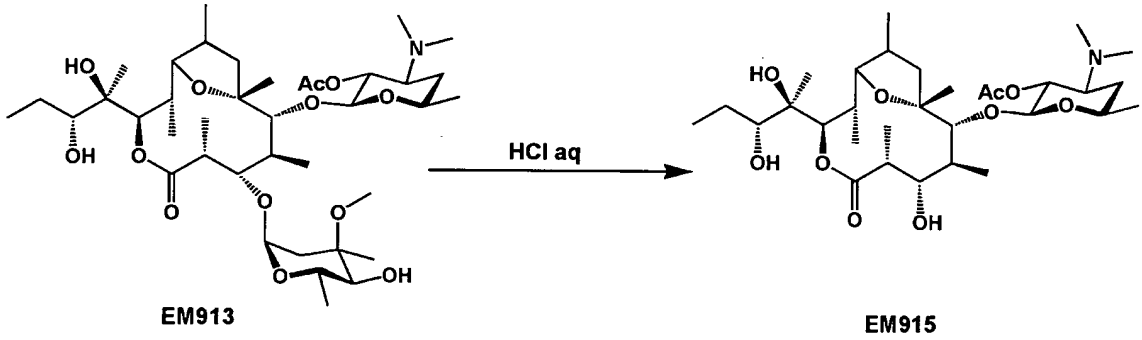
EM914

Rf=0,44($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,2)

HR-MS m/z: 760,4885 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{39}H_{70}NO_{13}$: 760,4847 [M+H]

Exemplo 16

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM915)



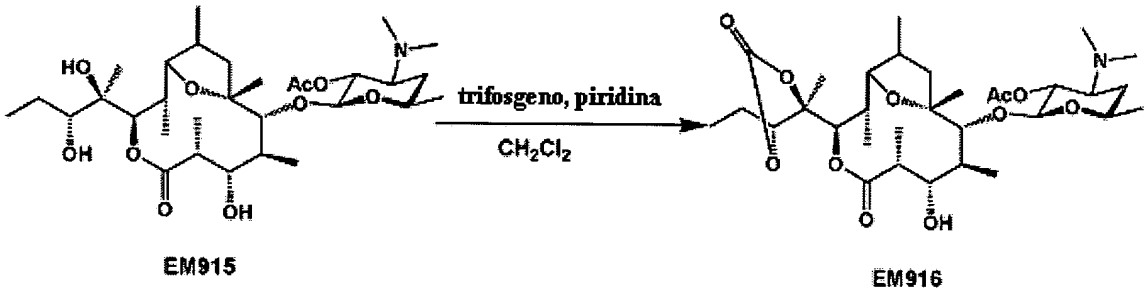
A EM913 (104,5 mg, 0,1380 mmol) foi adicionado HCl aq 1,0N (1,380 mL), e a mistura foi agitada por 5 h. Após a agitação, uma solução saturada de $NaHCO_3$ (20,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (91,10 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-20:1:0,1) para dar EM915 (37,60 mg, 46%) como um pó branco.

EM915

HR-MS m/z: 602,3899 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{31}H_{56}NO_{10}$: 602,3904 [M+H]

Exemplo 17

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM916)



Sob atmosfera de N_2, uma solução (1,100 mL) de EM915 (32,90 mg, 0,0547 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até -78°C, piridina (79,10 µl, 0,6560 mmol) foi adicionada, uma solução (2,200 mL) de trifosgênio (32,30 mg, 0,1090 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas, e a mistura foi

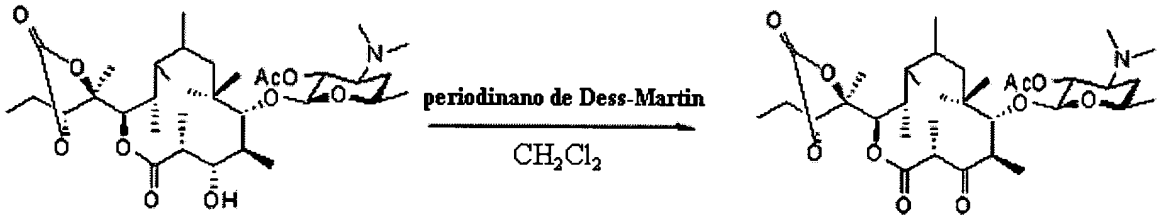
agitada a -78°C por 2 h. Após a agitação, piridina (106,2 μl, 1,312 mmol) foi adicionada, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 0,5 h. Após a agitação, solução saturada de NH_4Cl (15,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4.O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (35,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM916 (25,00 mg, 73%) como um pó branco.

EM916

HR-MS m/z:628,3697$[M+H]^+$, Calcd para $C_{32}H_{54}NO_{11}$: 628, 3697 [M+H]

Exemplo 18

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-cetopseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM917)



EM 916 **EM 917**

Sob atmosfera de N_2, a uma solução (782,0 μl) de EM916 (24,50 mg, 0,0391 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado periodinano de Dess-Martin (165,8 mg, 0,3910 mmol), e a mistura foi agitada por 2 h. Após a agitação, periodinano de Dess-Martin (165,8 mg, 0,3910 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 41 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (15,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com EtOAc. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (31,00 mg). O

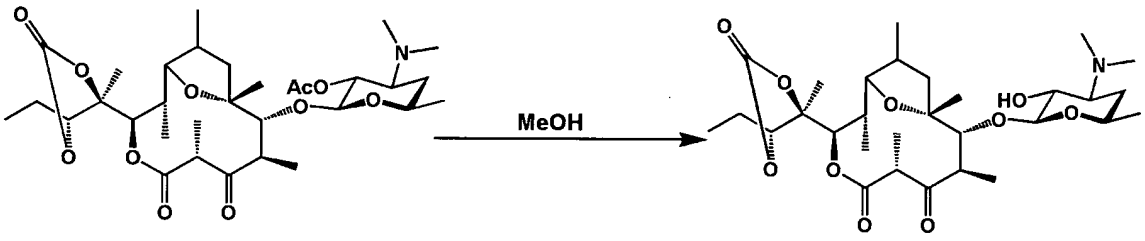
produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM917 (19,50 mg, 80%) como um pó branco.

EM917

MS m/z:626$[M+H]^+$

Exemplo 19

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM918)



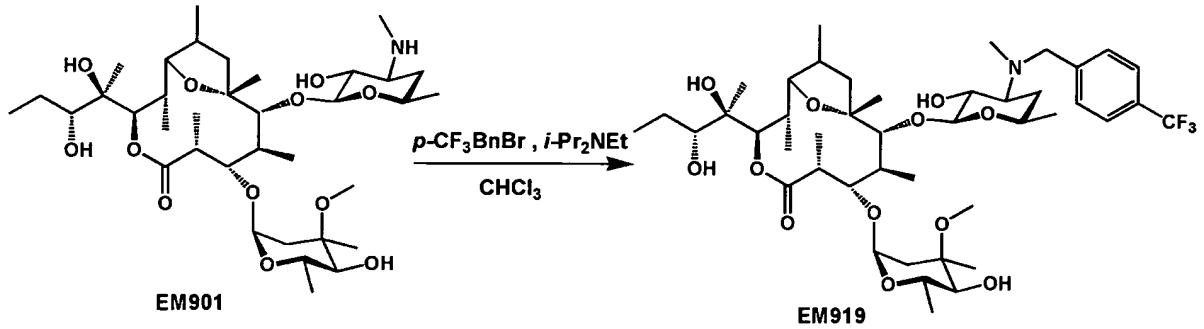
Uma solução (225,0 μl) de EM917 (14,10 mg, 0,0225 mmol) em MeOH foi aquecida até 50°C, e a mistura foi agitada por 30 h. Após a agitação, a mistura foi concentrada para dar um produto bruto (14,20 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,1) para dar EM918 (12,20 mg, 92%) como um pó branco.

EM918

HR-MS m/z: 584,3452 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{30}H_{50}NO_{10}$: 584,3435 [M+H]

Exemplo 20

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-(ptrifluorometilbenzil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM919)



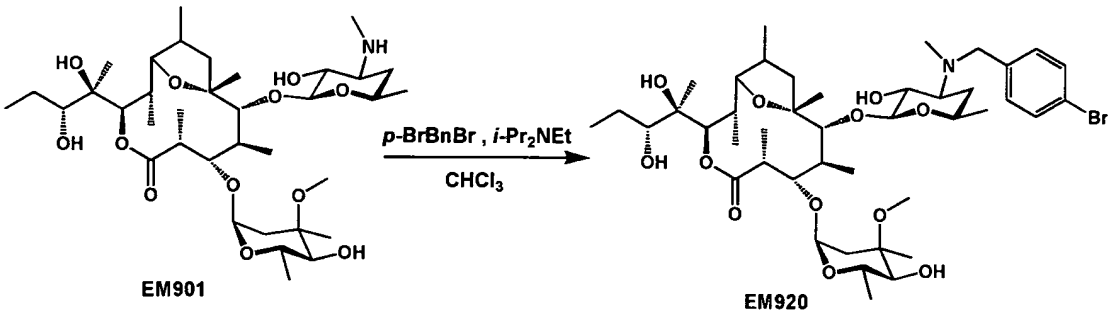
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (520,0 µl) de EM901 (36,70 mg, 0,0522 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (45,50 µl, 0,2610 mmol) e p-CF3BnBr (brometo de p-trifluorometibenzil: 62,40 mg, 0,2610 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (45,50 µl, 0,2610 mmol) e p-CF_3BnBr (62,40 mg, 0,2610 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM919 (33,30 mg, 74%) como um pó branco.

EM919

HR-MS m/z: 862,4966$[M+H]^+$, Calcd para $C_{44}H_{71}NO_{12}F3$: 862,4928[M+H]

Exemplo 21

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-bromobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM920)



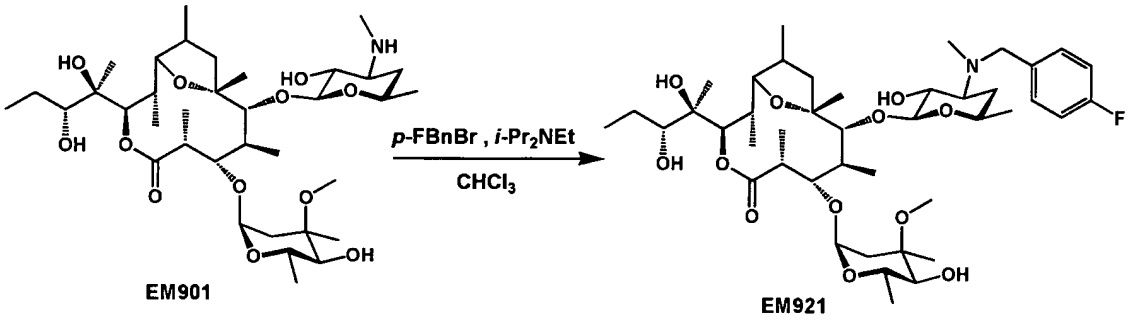
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (574,0 µl) de EM901 (40,40 mg, 0,0574 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (50,00 µl, 0,2870 mmol) e p-BrBnBr (brometo de p-bromobenzil: 71,70 mg, 0,2870 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (50,00 µl, 0,2870 mmol) e p-BrBnBr (71,70 mg, 0,2870 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (50,00 mL) foi adicionada, e a mistura io foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (53,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM920 (33,30 mg, 67%) como um pó branco.

EM920

HR-MS m/z:872,4158 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}NO_{12}Br$: 872,4160 [M+H]

Exemplo 22

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-fluorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM921)



sob atmosfera de N_2, a uma solução (607,0 µl) de EM901 (42,70 mg, 0,0607 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (53,00 µl, 0,3040 mmol) e p-FBnBr (brometo de p-fluorobenzil: 37,90 µl, 0,3040 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a

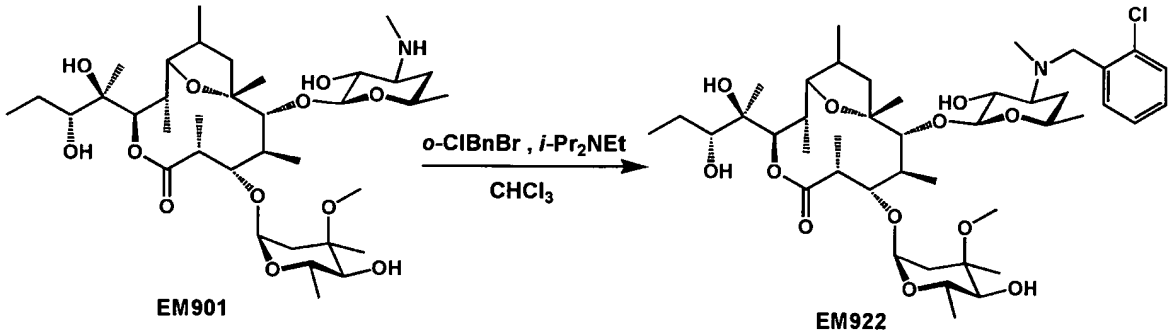
agitação, i-Pr_2NEt (53,00 µl, 0,3040 mmol) e p-FBnBr (37,90 µl, 0,3040 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM921(42,40 mg, 86%) como um pó branco.

EM921

HR-MS m/z: 812,4985 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}FNO_{12}$: 812,4960 [M+H]

Exemplo 23

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(o-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM922)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (597,0 µl) de EM901 (42,00 mg, 0,0597 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (77,50 µl, 0,8960 mmol) e *o*-ClBnBr (104,0 µl, 0,5970 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (38,80 µl, 0,2990 mmol) e *o*-ClBnBr (52,00 µl, 0,2990 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40_00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada

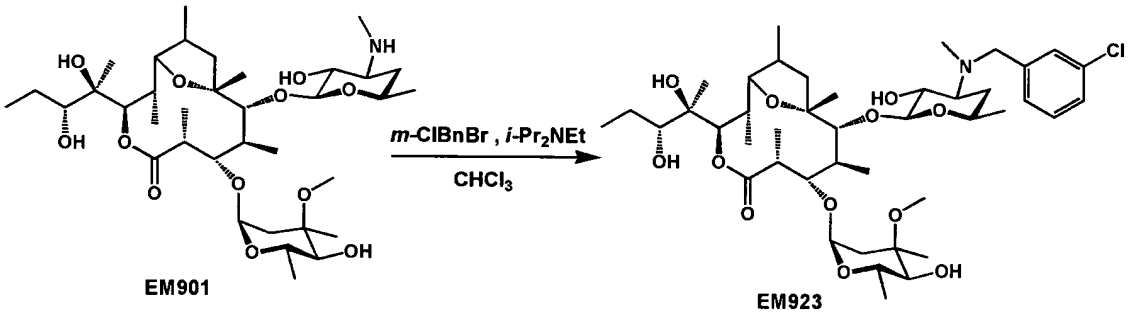
de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM922 (48,60 mg, 98%) como um pó branco.

EM922

HR-MS m/z: 828,4646 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}ClNO_{12}$: 828,4665 [M+H]

Exemplo 24

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(m-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM923)



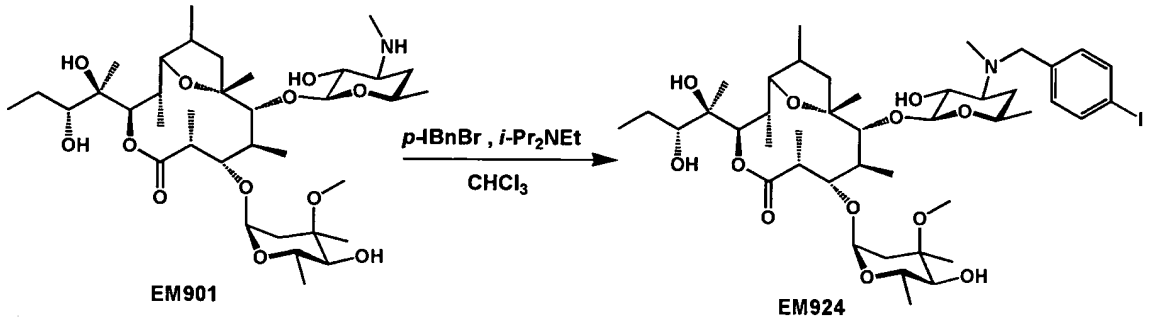
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (634,0 μl) de EM901 (44,60 mg, 0,0634 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados 1-Pr_2NEt (55,20 μl, 0,3170 mmol) e m-ClBnBr (41,60 μl, 0,3170 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (55,20 μl, 0,3170 mmol) e m-ClBnBr (41,60 μl, 0,3170 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (55,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM923 (45,10 mg, 86%) como um pó branco.

EM923

HR-MS m/z: 828,4689 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}ClNO_{12}$: 828,4665 [M+H]

Exemplo 25

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-(p-iodobenzil)pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM924)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (580,0 μl) de EM901 (40,80 mg, 0,0580 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (50,50 μl, 0,2900 mmol) e p-IBnBr (p-iodobrometo de benzil: 86,10 mg, 0,2900 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (50,50 μl, 0,2900 mmol) e p-IBnBr (86,10 mg, 0,2900 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (55,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM924 (48,20 mg, 90%) como um pó branco.

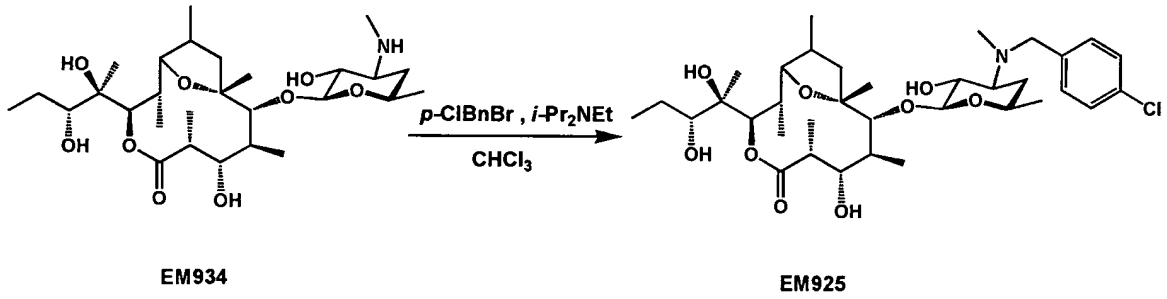
EM924

HR-MS m/z: 920, 4011 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{43}H_{71}NO_{12}I$: 920,4021 [M+H]

Exemplo 26

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de(3-

0cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM925)



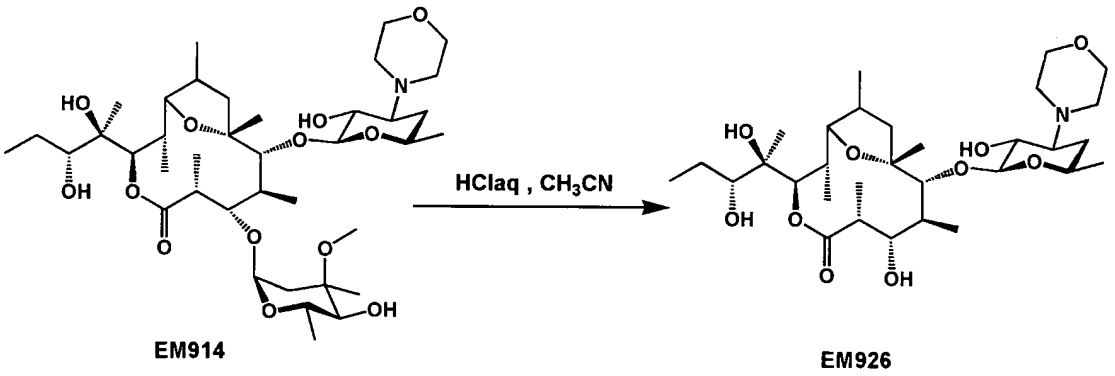
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (689,0 μl) de EM934 (37,60 mg, 0,0689 mmol) obtido no Exemplo 35 mencionado abaixo em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (120,0 μl, 0,6890 mmol) e p-ClBnBr (141,6 mg, 0,6890 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$, Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM925 (33,00 mg, 72%) como um pó branco.

EM925

HR-MS m/z: 670, 3705 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{35}H_{57}ClNO_9$: 670,3722 [M+H]

Exemplo 27

Síntese de de(3-O-cladinosil)-de(3'-dimetilamino)-3'morfolino-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM926)



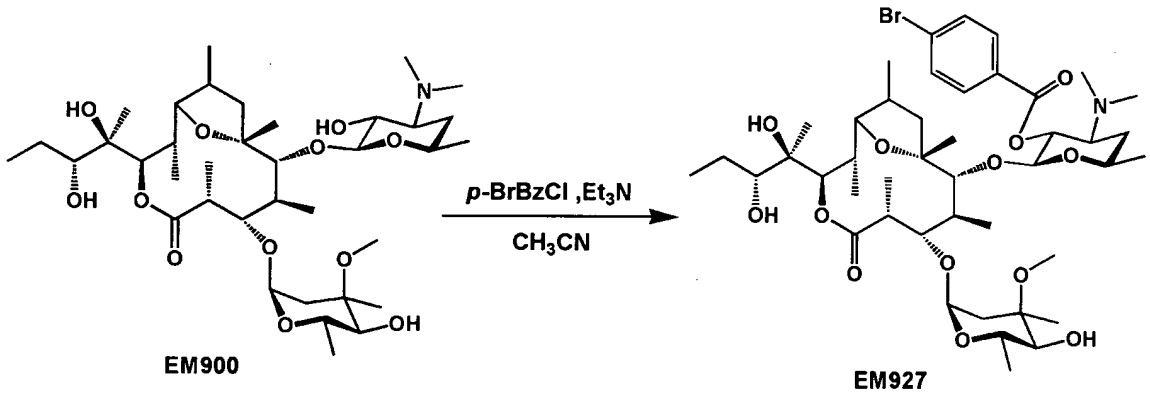
A uma solução (937,0 μl) de EM914 (71,20 mg, 0,0937 mmol) em CH_3CN foi adicionado HCl aq 1,0N (937,0 μl), e a mistura foi agitada por 0,5 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (50,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (60,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-30:1:0,1,) para dar EM926 (25,30 mg, 44%) como um pó branco.

EM926

HR-MS m/z:602,3884 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{31}H_{56}NO_{10}$: 602,3904 [M+H]

Exemplo 28

Síntese de 2'-O-(p-bromobenzoil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM927)



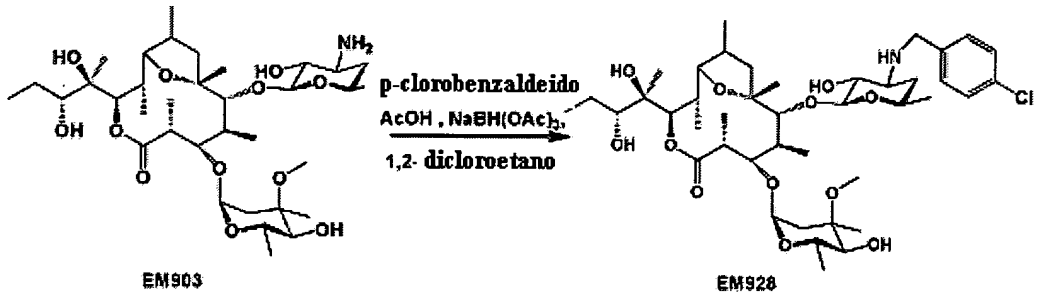
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (4,200 mL) de EM900 (100,8 mg, 0,1400 mmol) em CH_3CN foram adicionados Et_3N (58,30 μl, 0,4200 mmol) e p-BrBzCl (cloreto de p-bromobenzoil: 30,70 mg, 0,1400 mmol), e a mistura foi agitada por 1,0 h. Após a agitação, solução aquosa de NH_3 (6,000 mL) foi adicionada, e a mistura foi concentrada para dar um produto bruto (126,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM927 (107,4 mg, 85%) como um pó branco.

EM927

HR-MS m/z: 900,4091 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{44}H_{71}NO_{13}Br$: 900,4109 [M+H]

Exemplo 29

Síntese de bis-de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidro-pseüdoeritromicina A 6,9-epóxido (EM928)



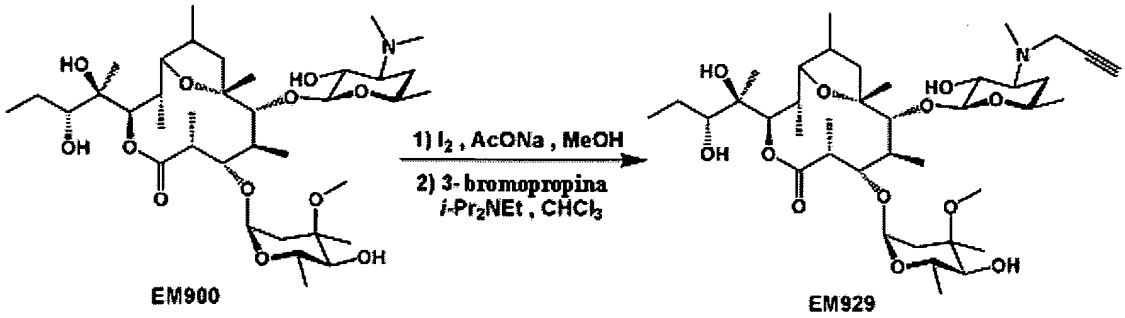
Sob atmosfera de N_2, uma solução (1,440 mL) de EM903 (49,60 mg, 0,0719 mmol) em 1,2-dicloroetano foi resfriada até 0°C, p-clorobenzaldeído (10,60 mg, 0,0755 mmol), AcOH (6,180 µl, 0,1080 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (22,90 mg, 0,1080 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 0°C por 2,5 h, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (50,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (62,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM928 (32,30 mg, 55%) como um pó branco.

EM928

HR-MS m/z:814,4515 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{42}H_{69}ClNO_{12}$: 814,4508 [M+H]

Exemplo 30

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-propargil-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM929)



A uma solução (12,67 mL) de EM900 (909,3 mg, 1,267 mmol) em MeOH foram adicionados AcONa (519,7 mg, 6,335 mmol), I_2 (643,2 mg, 2,534 mmol) e solução saturada de $NaHCO_3$, e a mistura foi confirmada como sendo básica usando um indicador universal e agitada a 50°C por 20 min. Após a agitação, $Na_2S_2O_3$ (400,0 mg) foi adicionado, e a mistura foi resfriada até temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com uma solução misturada de salmoura e NH_4OH, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto. Sob atmosfera de N_2, i-Pr_2NEt (1,100 mL, 6,335 mmol) e 3-bromopropino (471,9 μl, 6,335 mmol) foram adicionados a uma solução (12,67 mL) do produto bruto obtido (892,0 mg, 1,267 mmol) em $CHCl_3$, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (1,100 mL, 6,335 mmol) e 3-bromopropino (471,9 μl, 6,335 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (200,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (940,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM929 (600,1 mg, 64%) como um pó branco.

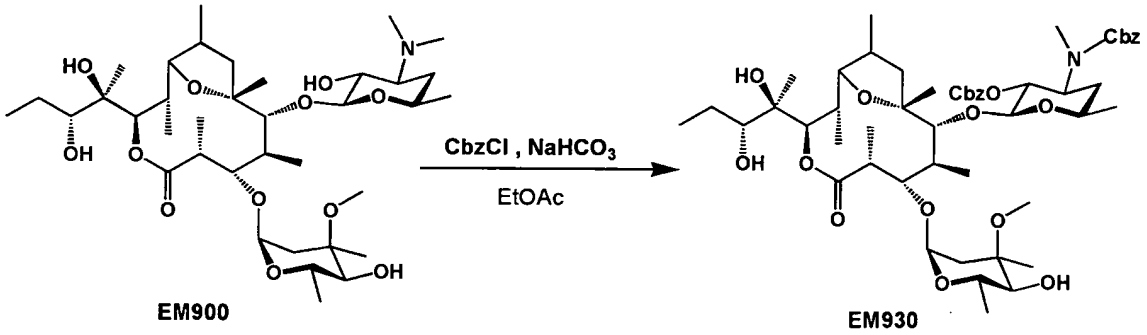
EM929

HR-MS m/z:742,4730 $[M+H]^+$; Calcd para $C_{39}H_{18}NO_{12}$:

742,4742 [M+H]

Exemplo 31

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM930)



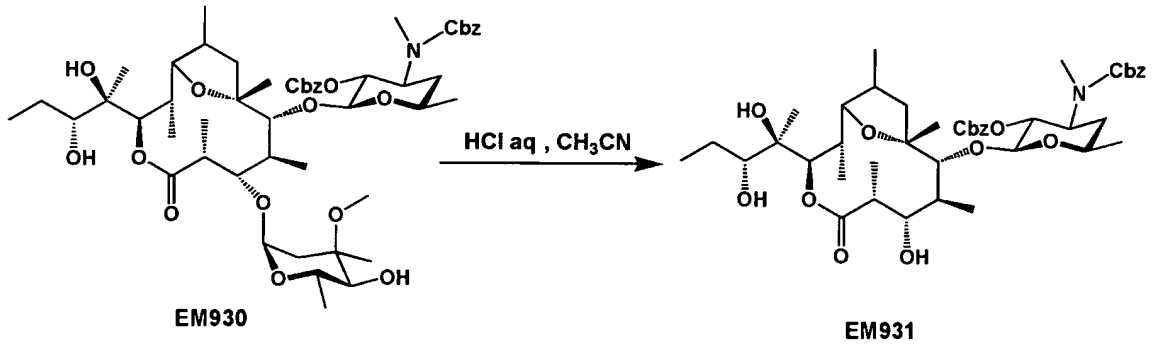
A uma solução (69,80 mL) de EM900 (5,004 g, 6,975 mmol) em EtOAc foi adicionado $NaHCO_3$ (8,790 g, 104,6 mmol), CbzCl (cloreto de benziloxicarbonil: 14,93 mL, 104,6 mmol) foi adicionado em gotas, e a mistura foi aquecida até 70°C e agitada por 2 h. Após a agitação, Et_3N foi adicionado, e a mistura foi resfriada até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com EtOAc. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (7,000 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM930 (6,365 g, 94%) como um pó branco.

EM930

HR-MS m/z: 994,5170 $[M+Na]^+$, Calcd para $C_{52}H_{77}NO_{16}Na$: 994, 5140 [M+Na]

Exemplo 32

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM931)



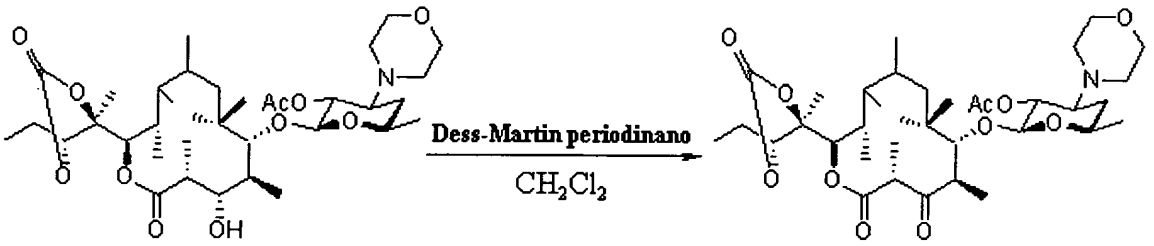
A uma solução (104,6 mL) de EM930 (5,081 g, 5,230 mmol) em CH_3CN foi adicionada HCl aq 1,0N (52,30 mL), e a mistura foi agitada por 4 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (400,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (4,312 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM931 (4,028 g, 95%) como um pó branco.

EM931

HR-MS m/z:814,4384 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{44}H_{64}NO_{13}$: 814,4378 [M+H]

Exemplo 33

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM932)



EM 948 EM 932

Sob atmosfera de N_2, a uma solução (4,560 mL) de EM948 (152,5 mg, 0,228 mmol) obtido no Exemplo 48 mencionado abaixo em CH_2Cl_2 foi adicionado periodinano de Dess-Martin (165,8 mg, 0,391 mmol),

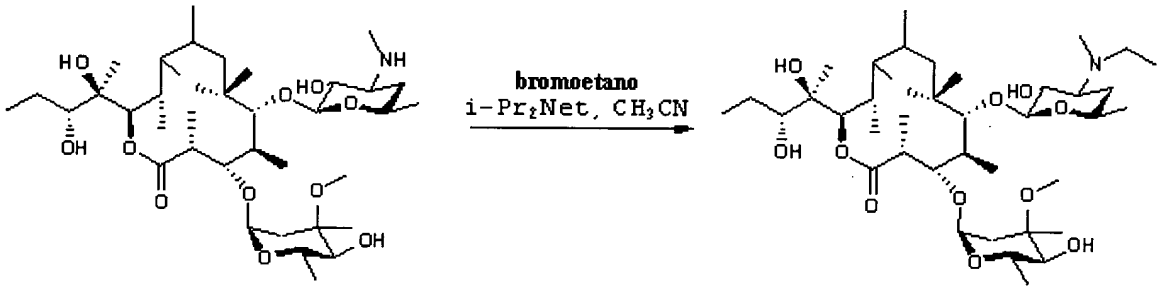
e a mistura foi agitada por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (50,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (160,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM932 (151,1 mg, 90%) como um pó branco.

EM932

HR-MS m/z:668,3642$[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{54}NO_{12}$: 668,3646 [M+H]

Exemplo 34

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-etil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM933)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (586,0 μl) de EM901 (41,20 mg, 0,0586 mmol) em CH_3CN foram adicionados i-Pr_2NEt (102,1 μl, 0,5860 mmol) e bromoetano (43,70 μl, 0,5860 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 22 h. Após a agitação, a mistura foi aquecida até 50°C e agitada por 134 h. Além disso, i-Pr_2NEt (102,1 μl, 0,5860 mmol) e bromoetano (43,70 μl, 0,5860 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada to a 50°C por 14 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (40,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, O resíduo foi filtrado, e o

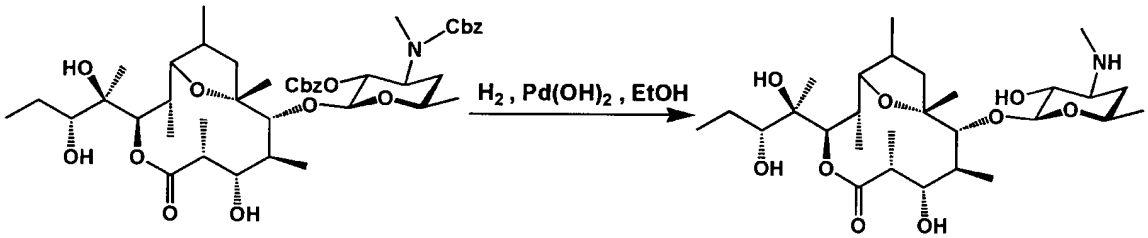
filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM933 (42,40 mg, 86%) como um pó branco.

EM933

HR-MS m/z:732,4911 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{38}H_{70}NO_{12}$: 732, 4898 [M+H]

Exemplo 35

Síntese de de(3-O-cladinosil)-de(3'-N-metil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM934)



EM931 EM934

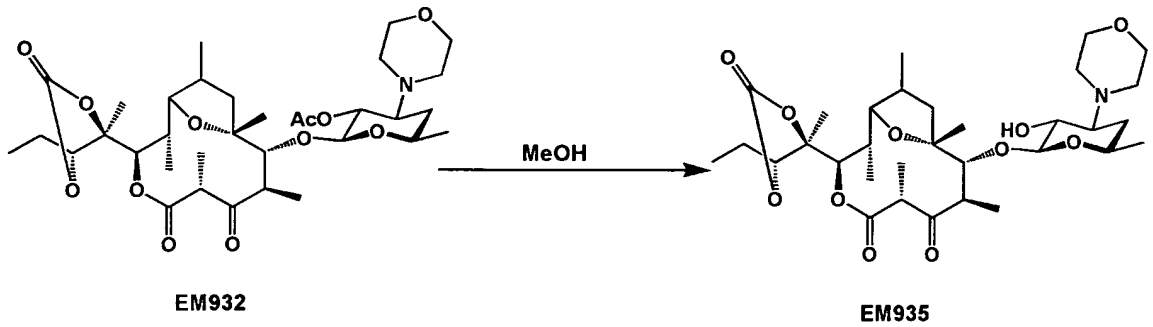
Sob atmosfera de N_2, a EM931 (108,4 mg, 0,1330 mmol) foram adicionados $Pd(OH)_2$ (21,70 mg) e EtOH (2,660 mL), e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 1 h. Após a agitação, a mistura foi filtrada, o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (150,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM934 (70,30 mg, 97%) como um pó branco.

EM934

HR-MS m/z:546,3622 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{28}H_{54}NO_9$: 546,3642 [M+H]

Exemplo 36

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM935)



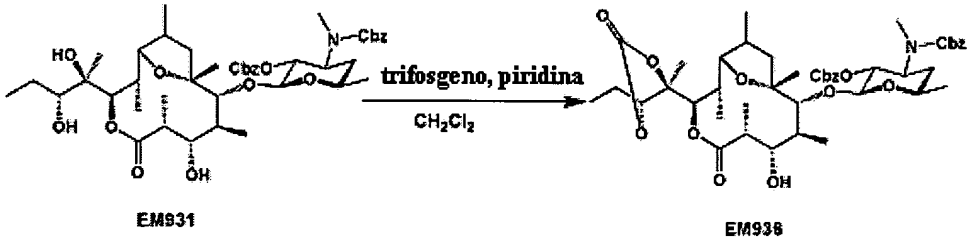
Uma solução (6,280 mL) de EM932 (104,6 mg, 0,157 mmol) em MeOH foi aquecida até 50°C e agitada por 68 h. Após a agitação, a mistura foi concentrada para dar um produto bruto (101,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM935 (98,00 mg, 100) como um pó branco.

EM935

HR-MS m/z: 626, 3533 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{32}H_{52}NO_{11}$: 626, 3540 [M+H]

Exemplo 37

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM936)



Sob atmosfera de N_2, uma solução (49,80 mL) de EM931 (2,027 g, 2,492 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até -78°C, piridina (2,420 mL, 29,90 mmol) foi adicionada, uma solução (99,70 mL) de trifosgênio (1,479 g, 4,984 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas, e a mistura foi aquecida de -78°C até a temperatura ambiente e agitada por 0,5 h. Após a agitação, solução saturada de NH_4Cl (400,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a

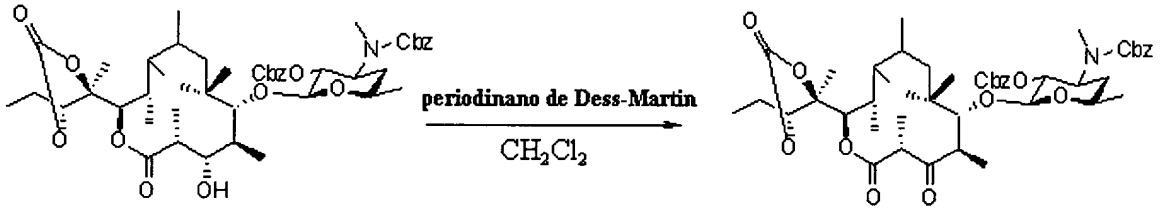
camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (1,900 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM936 (1,882 g, 90%) como um pó branco.

EM936

HR-MS m/z:862,4000 $[M+Na]^+$, Calcd para $C_{45}H_{61}NO_{14}Na$: 862,3990 [M+Na]

Exemplo 38

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM937)



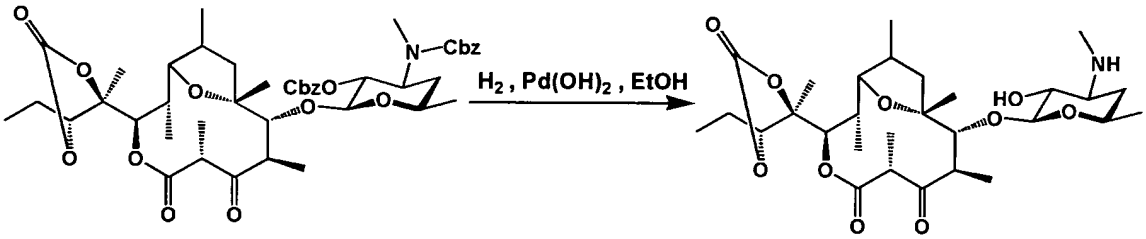
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (40,80 mL) de EM936 (1,718 g, 2,047 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado periodinano de Dess-Martin (4,343 g, 10,24 mmol), e a mistura foi agitada por 1,5 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (300,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (1,700 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM937 (1,668 g, 97%) como um pó branco.

EM937

HR-MS m/z:838,4012 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{45}H_{60}NO_{14}$: 838,4014 [M+H]

Exemplo 39

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'-N-metil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM938)



EM937 EM938

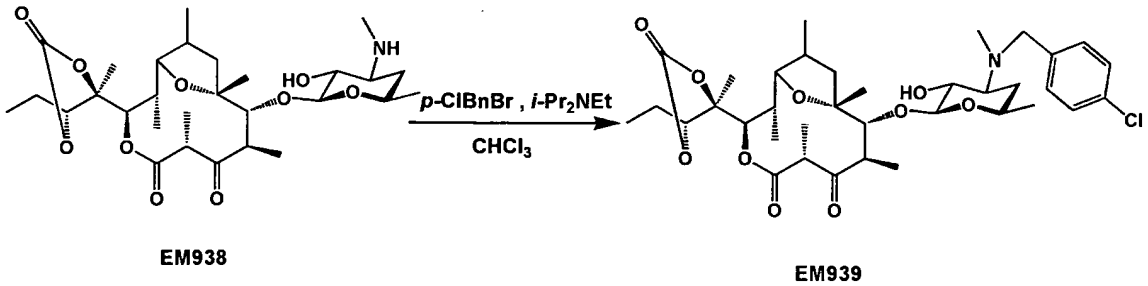
Sob atmosfera de N_2, a EM937 (1,461 g, 1,745 mmol) foram adicionados $Pd(OH)_2$ (292,2 mg) e EtOH (34,90 mL), e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 3 h. Após a agitação, $Pd(OH)_2$ (292,2 mg) foi adicionada sob atmosfera de N_2, e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 2,5 h. Além disso, após a agitação, $Pd(OH)_2$ (146,1 mg) foi adicionada sob atmosfera de N_2, e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 1 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (1,302 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM938 (967,3 mg, 97%) como um pó branco.

EM938

HR-MS m/z:570,3307 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{29}H_{48}NO_{10}$: 570,3278 [M+H]

Exemplo 40

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de(3-Ocladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM939)



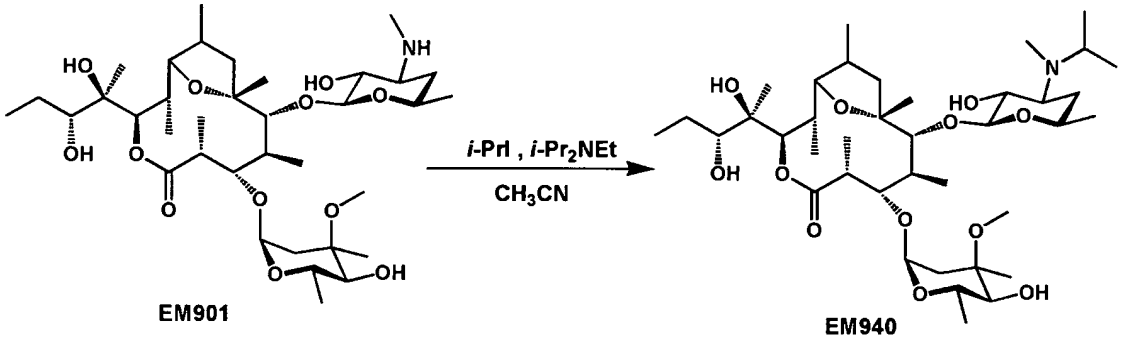
A uma solução (5,330 mL) de EM938 (303,4 mg, 0,533 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (928,4 µl, 5,330 mmol) e p-ClBnBr (1,095 g, 5,330 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (50,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (350,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM939 (342,5 mg, 93%) como um pó branco.

EM939

HR-MS m/z: 694, 3353 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{36}H_{53}NO_{10}Cl$: 694,3358 [M+H]

Exemplo 41

Síntese de 9-diidro-de(3'-N-metil)-3'-N-i-propilpseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM940)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (564,0 µl) de EM901 (39,70 mg, 0,0564 mmol) em CH_3CN foram adicionados i-Pr_2NEt (98,20 µl, 0,5840 mmol) e i-PrI (2-iodopropano: 56,30 µl, 0,5640 mmol), e a mistura foi

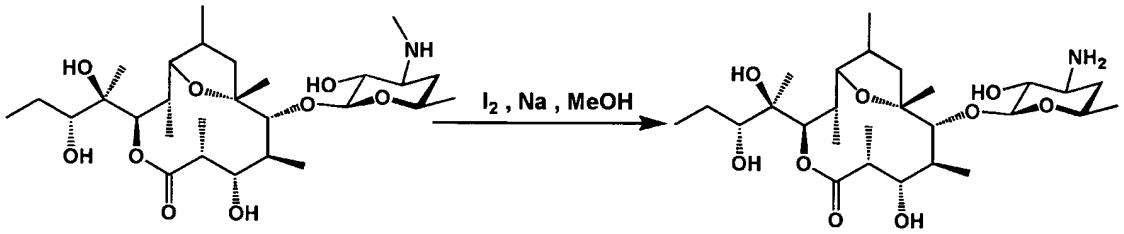
agitada a 50°C por 134 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (98,20 μl, 0,5840 mmol) e i-PrI (56,30 μl, 0,5640 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C por 26,5 h. Além disso, i-Pr_2NEt (196,4 μl, 1,128 mmol) e i-PrI (112,6 μl, 1,128 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 50°C por 97,5 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (30,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (50,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM940 (16,10 mg, 38%) como um pó branco.

EM940

HR-MS m/z:746, 5043 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{39}H_{72}NO_{12}$: 746,5055 [M+H]

Exemplo 42

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-bis-de(3'-N-metil)pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM941)



EM934 EM941

Uma solução (161,1 mL) de Na (222,2 mg, 9,666 mmol) em MeOH foi resfriada até 0°C, EM934 (878,6 mg, 1,611 mmol) e I_2 (2,044 g, 8,055 mmol) foram adicionados sob atmosfera de N_2, e a mistura foi agitada a 0°C por 1 h. Após a agitação, $Na_2S_2O_3$ (6,000 g) foi adicionado, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução misturada de salmoura e NH_4OH, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi

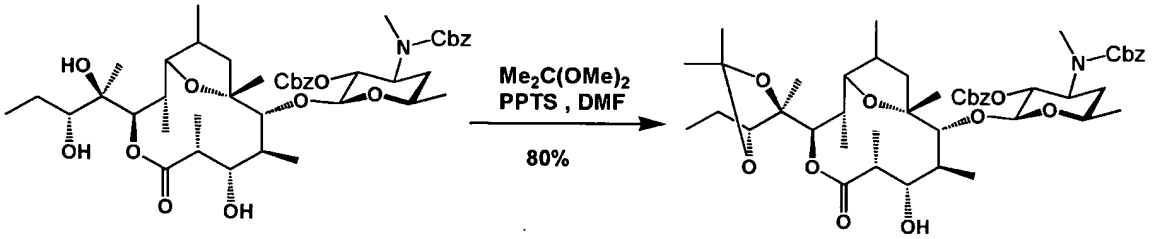
concentrado para dar um produto bruto (870,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=30:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM941 (549,7 mg, 64%) como um pó branco.

EM941

HR-MS m/z:532,3509 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{27}H_{50}NO_9$: 532,3486 [M+H]

Exemplo 43

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM942)



EM931 EM942

A uma solução (8,434 mL) de EM931 (686,5 mg, 0,843 mmol) em DMF (dimetilformamida) foram adicionados PPTS (p-toluenosulfonato de piridínio: 2,120 g, 8,434 mmol), $Me_2C(OMe)_2$ (acetona dimetil acetal: 5,497 mL, 44,70 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por 21 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com H_2O, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4, o resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O concentrado foi dissolvido em hexano:ACOEt=1:1, e a solução foi lavada com H_2O. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (700,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM942 (697,6 mg, 97%) como um pó branco.

HR-MS m/z: 876,4503[M+Na]$^+$, Calcd para $C_{47}H_{67}NO_{13}Na$: 876, 4510 [M+Na]

Exemplo 44

Síntese de de(3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal **(EM943)**

EM942 EM943

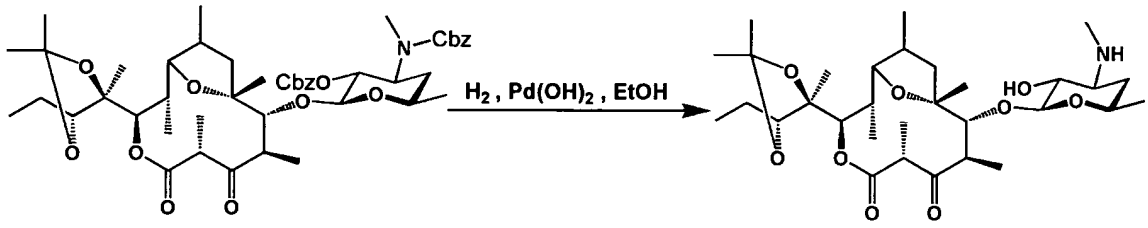
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (11,30 mL) de EM942 (482,6 mg, 0,565 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado periodinano de Dess-Martin (479,3 mg, 1,130 mmol), e a mistura foi agitada por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (1,700 g). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM943 (480,0 mg, 100%) como um pó branco.

EM943

HR-MS m/z: 874, 4383 [M+Na]$^+$, Calcd para $C_{47}H_{65}NO_{13}Na$: 874,4354 [M+Na]

Exemplo 45

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'-Nmetil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM944)



EM943 EM944

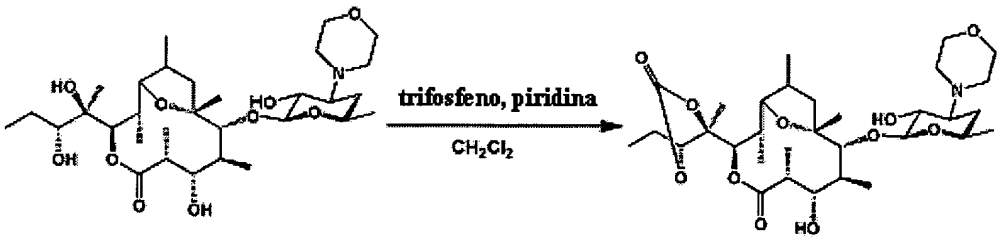
Sob atmosfera de N_2, a EM943 (406,8 mg, 0,478 mmol) foram adicionados $Pd(OH)_2$ (81,4 mg) e EtOH (9,56 mL), e a mistura foi agitada sob atmosfera de H_2 à temperatura ambiente por 2 h. A mistura foi filtrada, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (300,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM944 (275,6 99%) como um pó branco.

EM944

HR-MS m/z: 584,3795 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{31}H_{54}NO_9$: 584,3799 [M+H]

Exemplo 46

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM946)



EM926 EM946

Sob atmosfera de N_2, uma solução (8,620 mL) de EM926 (259,3 mg, 0,431 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até -78°C, piridina (418,3 µl, 5,172 mmol) foi adicionada, uma solução (17,24 mL) de trifosgênio (255,8 mg, 0,862 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionada em gotas, e a mistura foi aquecida de -78°C até a temperatura ambiente e agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de NH_4Cl (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e

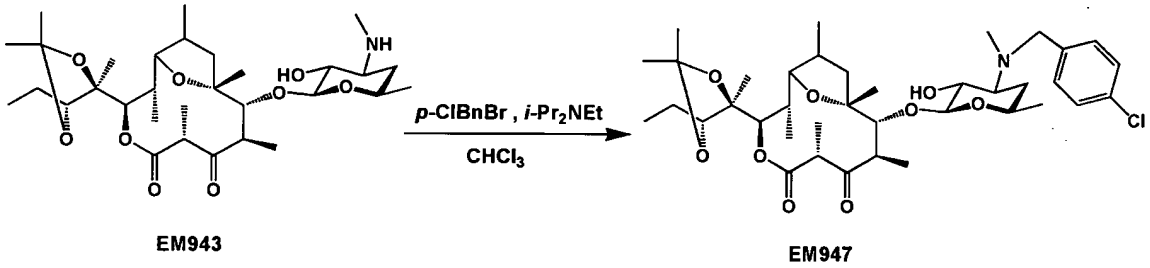
salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (285,3 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM946 (265,7 mg, 98%) como um pó branco.

EM946

HR-MS m/z: 628,3669 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{32}H_{54}NO_{11}$: 628,3697 [M+H]

Exemplo 47

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM947)



A uma solução (3,960 mL) de EM943 (230,9 mg, 0,396 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (689,8 µl, 3,960 mmol) e p-ClBnBr (813,7 mg, 3,960 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por 2 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (30,00 mL) foi adicionada, a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (279,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM947 (250,0 mg, 89%) como um pó branco.

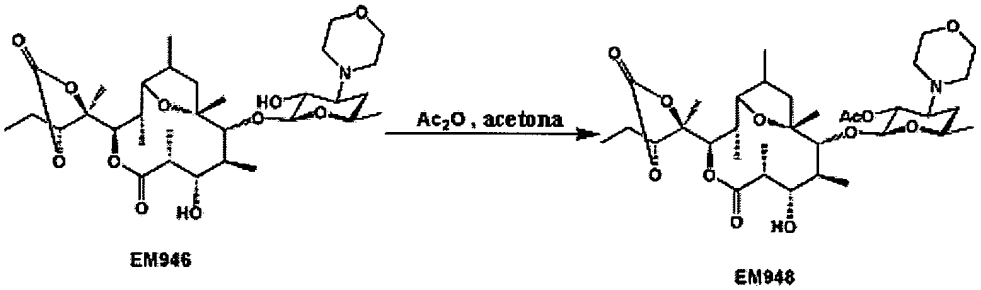
EM947

HR-MS m/z: 708,3847 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{38}H_{59}NO_9Cl$:

708,3878 [M+H]

Exemplo 48

Síntese de 2'-O-acetal-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato (EM948)

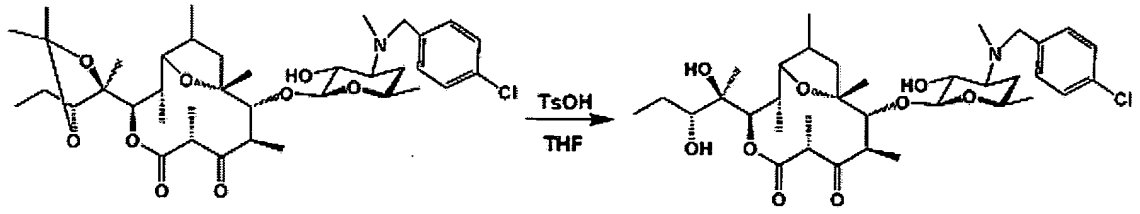


Sob atmosfera de N_2, a uma solução (3,340 mL) de EM946 (209,7 mg, 0,334 mmol) em acetona foi adicionado Ac_2O (189,0 µl, 2,004 mmol), e a mistura foi agitada por 2 h. Além disso, após a agitação, Ac_2O (189,0 µl, 2,004 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 4 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo io foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (210,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM948 (202,9 mg, 91%) como um pó branco.

HR-MS m/z: 670,3809 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{56}NO_{12}$: 670,3803 [M+H]

Exemplo 49

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM949)



EM947 EM949

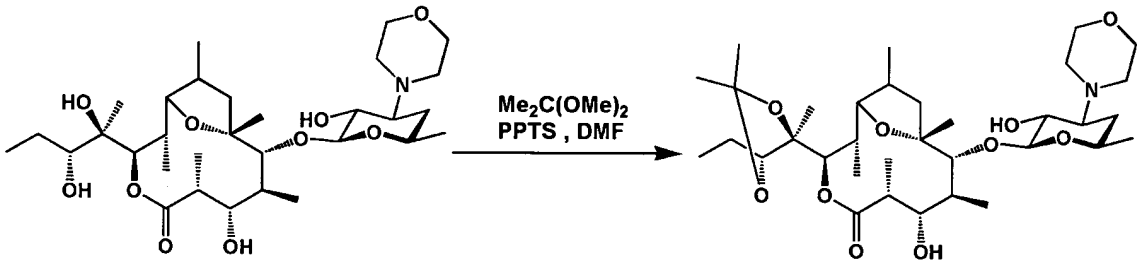
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (2,120 mL) de EM947 (75,3 mg, 0,106 mmol) em THF (tetraidrofurano) foi adicionado TsOH (ácido p-toluenosulfônico: 41,30 mg, 0,217 mmol), e a mistura foi agitada por 1 h. Após a agitação, TsOH (41,30 mg, 0,217 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 4 h. Além disso, TsOH (201,4 mg, 1,059 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 12 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (20,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (80,12 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM949 (43,2 mg, 61%) como um pó branco.

EM949

HR-MS m/z: 690,3353 $[M+Na]^+$, Calcd para $C_{35}H_{54}NO_9ClNa$: 690,3385 [M+Na]

Exemplo 50

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM950)



EM926 EM950

A uma solução (3,910 mL) de EM926 (235,3 mg, 0,391 mmol)

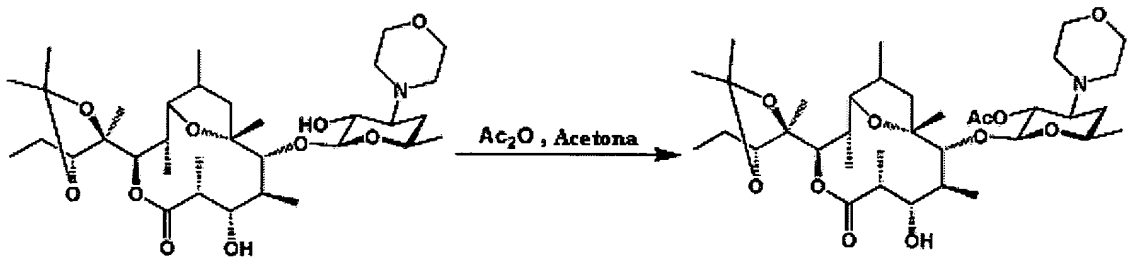
em DMF foram adicionados PPTS (982,0 mg, 3,910 mmol) e $Me_2C(OMe)_2$ (2,550 mL, 20,72 mmol), e a mistura foi agitada sob atmosfera de N_2 à temperatura ambiente por 5 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (30,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. A camada orgânica foi seca foi concentrada. O concentrado foi dissolvido em hexano:AcOEt=1:l, e a solução foi lavada com H_2O. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (250,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM950 (236,6 mg, 94%) como um pó branco.

EM950

HR-MS m/z: 642, 4221 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{60}NO_{10}$: 642,4217 [M+Na]

Exemplo 51

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM951)



EM950 EM951

Sob atmosfera de N_2, a uma solução (2,820 mL) de EM950 (181,1 mg, 0,282 mmol) em acetona foi adicionado Ac_2O (79,80 μl, 0,846 mmol), e a mistura foi agitada por 2 h. Além disso, Ac_2O (425,6 μl, 4,512 mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (25,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar

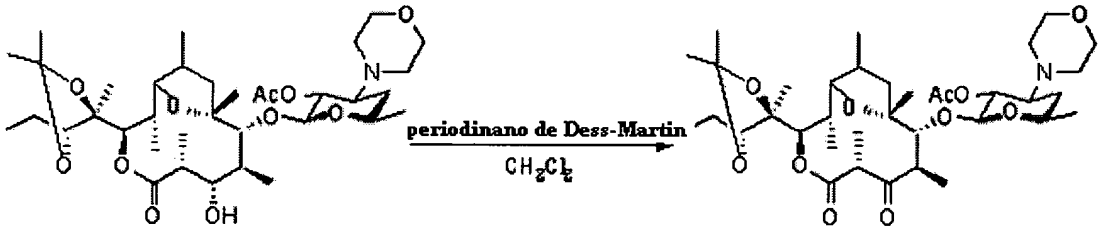
um produto bruto (210,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM951 (192,0 mg, 100) como um pó branco.

EM951

HR-MS m/z: 684,4318 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{36}H_{62}NO_{11}$: 684,4323 [M+H]

Exemplo 52

Síntese de 2'-O-acetil-de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM952)



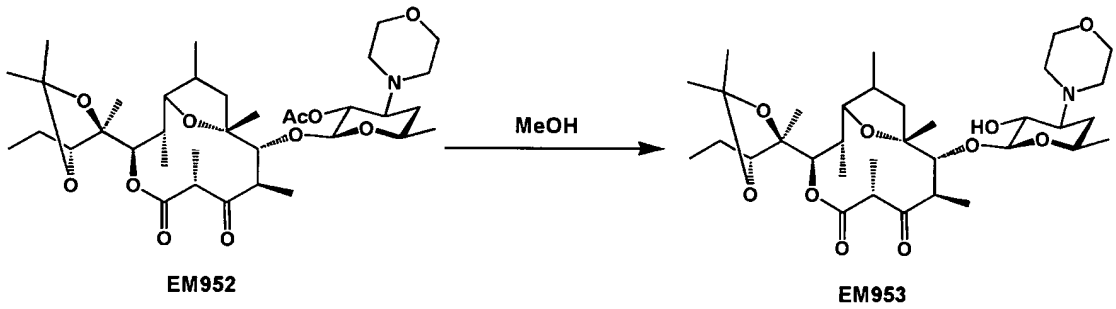
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (3,900 mL) de EM951 (132,3 mg, 0,194 mmol) em CH_2Cl_2 foi adicionado periodinano Dess-Martin (164,4 mg, 0,388 mmol), e a mistura foi agitada por 1 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (25,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (151,0 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM952 (121,6 mg, 92%) como um pó branco.

EM952

HR-MS m/z: 682,4163 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{36}H_{60}NO_{11}$: 682,4166 [M+H]

Exemplo 53

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal (EM953)



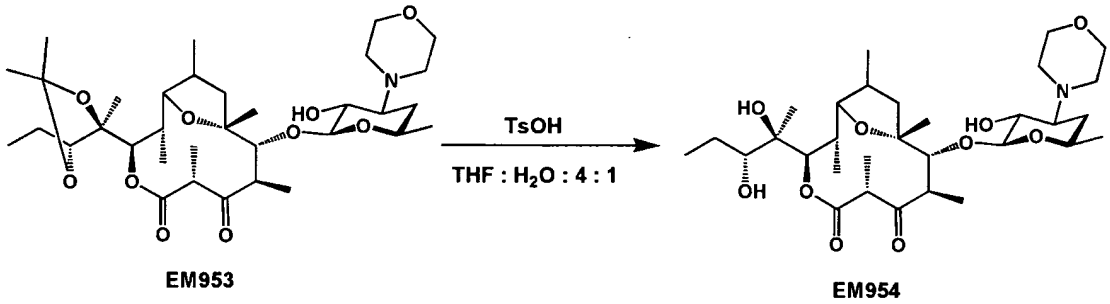
Uma solução (5,440 mL) de EM952 (92,4 mg, 0,136 mmol) em MeOH foi aquecida até 50°C e agitada por 36 h. Após a agitação, a solução foi concentrado para dar um produto bruto (101,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-50:1:0,1) para dar EM953 (85,50 mg, 98%) como um pó branco.

EM953

HR-MS m/z: 640, 4053 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{34}H_{58}NO_{10}$: 640, 4061 [M+H]

Exemplo 54

Síntese de de(3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de(3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM954)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução misturada (1,770 mL) de EM953 (56,6 mg, 0,0885 mmol) em THF e H_2O (4:1) foi adicionado TsOH (33,70 mg, 0,177 mmol), e a mistura foi agitada por 28 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi

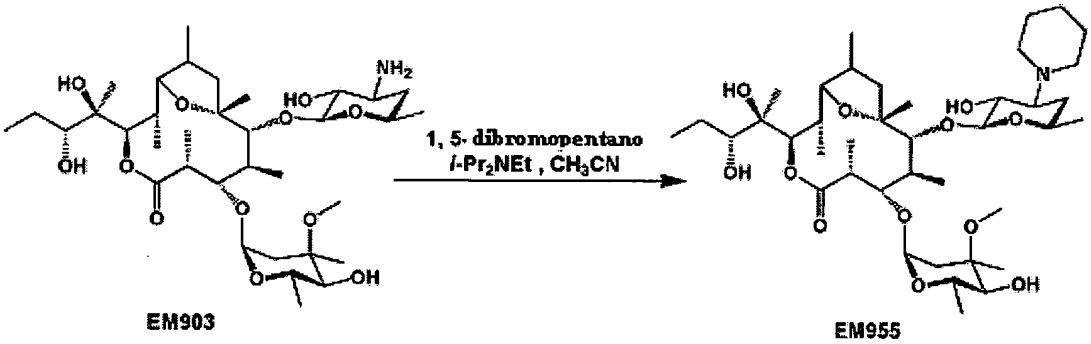
seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (60,12 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM954 (44,9 mg, 85%) como um pó branco.

EM954

HR-MS m/z: 600,3749 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{31}H_{54}NO_{10}$: 600,3748 [M+Na]

Exemplo 55

Síntese de de(3'-dimetilamino)-3'-piperidino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM955)



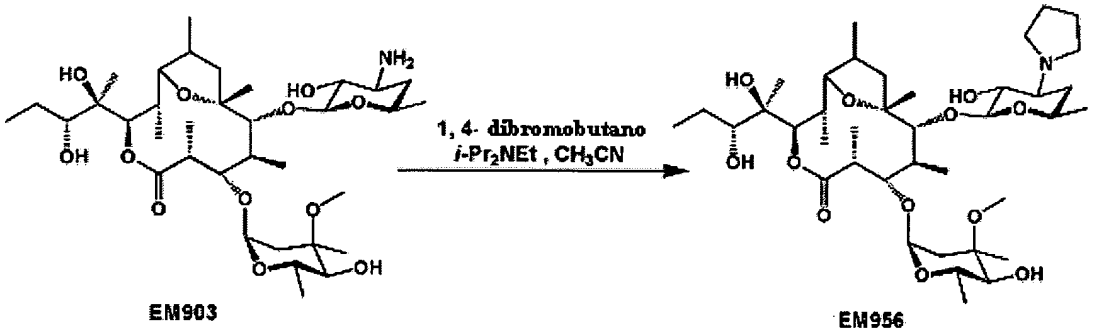
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (31,80 mL) de EM903 (109,5 mg, 0,159 mmol) em CH_3CN foram adicionados i-Pr_2NEt (554,0 μl, 3,180 mmol) e 1,5-dibromopentano (433,0 μl, 3,180 mmol), e a mistura foi agitada a 80°C por 0,5 h. Após a agitação, iPr_2NEt (1,300 mL, 9,540 mmol) e 1,5-dibromopentano (1,660 mL, 9,540 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C por 21 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (102,7 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM955 (98,20 mg, 82%) como um pó branco.

EM955

HR-MS m/z:758,5054 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{40}H_{72}NO_{12}$:758,5055 [M+H]

Exemplo 56

Síntese de de(3'-dimetilamino)-3'-pirroridino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM956)



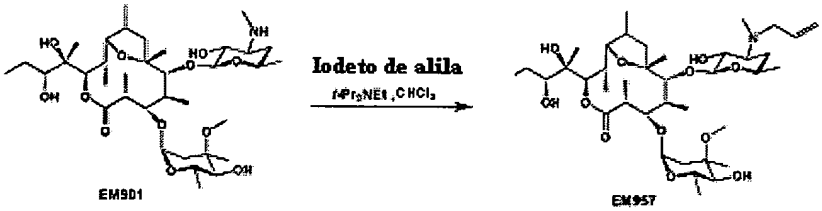
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (32,80 mL) de EM903 (112,9 mg, 0,164 mmol) em CH_3CN foram adicionados i-Pr_2NEt (571,3 µl, 3,280 mmol) e 1,4-dibromobutano (388,7 µl, 3,280 mmol), e a mistura foi agitada a 80°C por 2 h. Após a agitação, iPr_2NEt (1,710 mL, 9,840 mmol) e 1,4-dibromobutano (1,170 mL, 9,840 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 80°C por 22 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (100,0 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (100,7 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM956 (75,10 mg, 62%) como um pó branco.

EM956

HR-MS m/z:744,4893 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{39}H_{70}NO_{12}$: 744,4898 [M+H]

Exemplo 57

Síntese de de(3'-N-metil)-3'-N-alil-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM957)



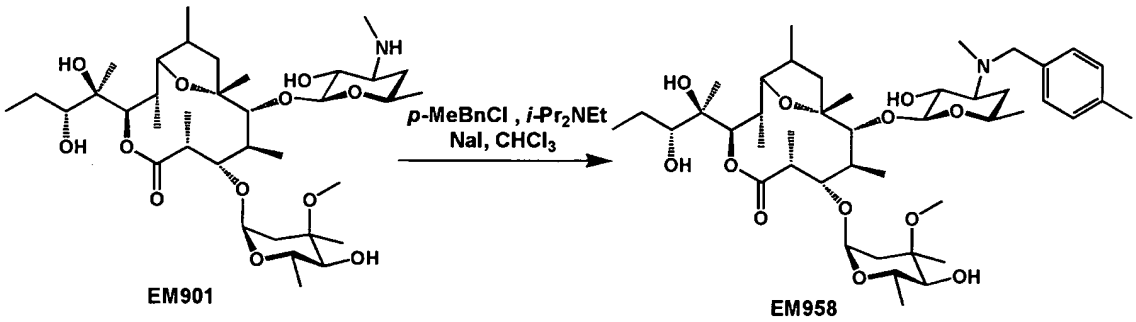
Sob atmosfera de N_2, a uma solução (1,510 ml) de EM901 (106,4 mg, 0,151 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (263,0 µl, 1,510 mmol) e iodeto de alil (137,1 µl, 1,510 mmol), e a mistura foi agitada por 3 h. Após a agitação, i-Pr_2NEt (263,0 25 µl, 1,510 mmol) e iodeto de alil (137,1 µl, 1,510 mmol) foram adicionados, e a mistura foi agitada por 3 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (80,50 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1-30:1:0,1) para dar EM957 (60,50 mg, 54%) como um pó branco.

EM957

HR-MS m/z: 744,4911 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{39}H_{70}NO_{12}$: 744,4898 [M+H]

Exemplo 58

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-(p-metilbenzil)-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM958)



Sob atmosfera de N_2, a uma solução (680,0 µl) de EM901 (47,80 mg, 0,0680 mmol) em $CHCl_3$ foram adicionados i-Pr_2NEt (236,9 µl, 1,360 mmol) e p-MeBnCl (178,7 µl, 1,360 mmol), e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 0,5 h. Após a agitação, NaI (203,9 mg, 1,360

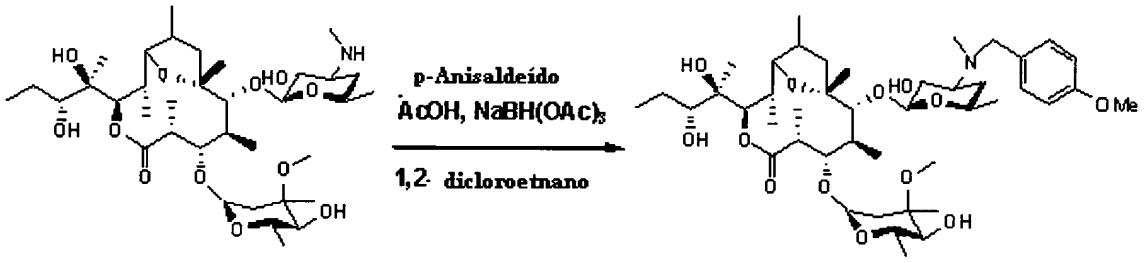
mmol) foi adicionado, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente por 22 h. Após a agitação, solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (15,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $Na_2S_2O_3$, solução saturada de NH_4Cl e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (40,30 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1) para dar EM958 (24,20 mg, 45%) como um pó branco.

EM958

HR-MS m/z:808,5217 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{44}H_{74}NO_{12}$:808,5211 [M+H]

Exemplo 59

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-(p-metoxibenzil)pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM959)



Sob atmosfera de N_2, uma solução (3,180 mL) de EM901 (112,1 mg, 0,159 mmol) em 1,2-dicloroetano foi resfriada até 0°C, p-anisaldeído (39,50 µl, 0,326 mmol), AcOH (27,30 µl, 0,477 mmol) e $NaBH(OAc)_3$ (101,1 mg, 0,477 mmol) foram adicionados, e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 2,5 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (20,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com solução saturada de $NaHCO_3$ e salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (100,00 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=100:1:0,1-10:1:0,1) para dar EM959

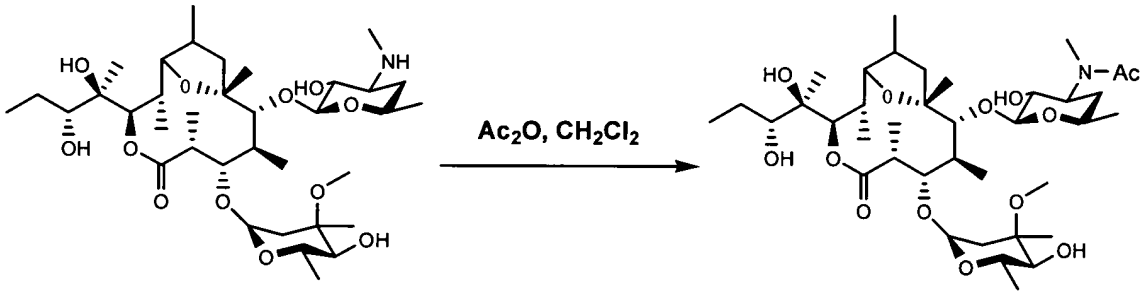
(63,40 mg, 48%) como um pó branco.

EM959

HR-MS m/z: 824,5173 $[M+H]^+$, Calcd para $C_{44}H_{74}NO_{13}$: 824,5160 [M+H]

Exemplo 60

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-acetil-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM960)



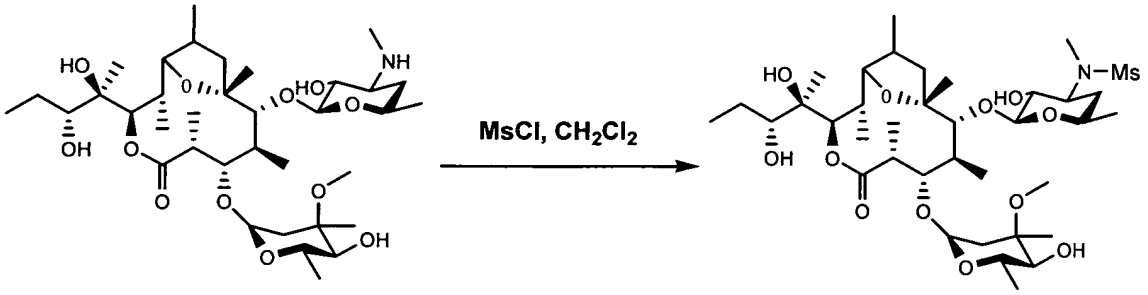
EM901 **EM960**

Sob atmosfera de N_2, uma solução (3,540 mL) de EM901 (124,9 mg, 0,177 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até 0°C, Ac_2O (25,10 µl, 0,266 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 10 min, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 0,5 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (10,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (140,2 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM960 (132,0 mg, 100) como um pó branco. EM960

HR-MS m/z: 768,4538 $[M+Na]^+$, Calcd para $C_{38}H_{67}NO_{13}Na$: 768, 4510 [M+Na]

Exemplo 61

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-metanosulfonilpseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM961)



EM901 **EM961**

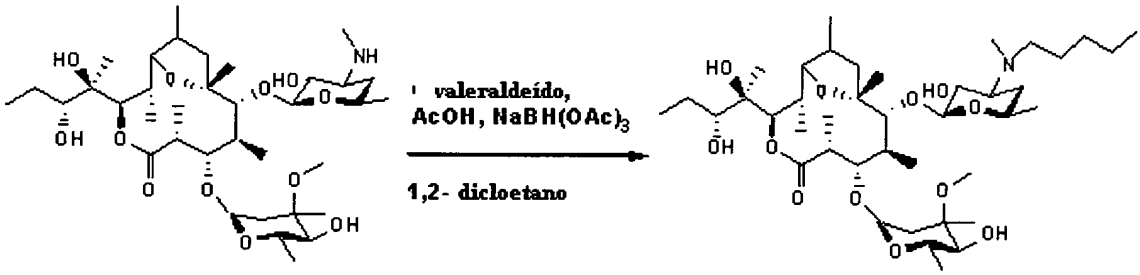
Sob atmosfera de N_2, uma solução (3,040 mL) de EM901 (107,0 mg, 0,152 mmol) em CH_2Cl_2 foi resfriada até 0°C, MsCl (23,50 µl, 0,304 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 0,5 h, aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 1,5 h. Após a agitação, MsCl (47,00 µl, 0,608 mmol) foi adicionada, e a mistura foi agitada por 4 h. Após a agitação, solução saturada de $NaHCO_3$ (20,00 mL) foi adicionada, e a mistura foi extraída com $CHCl_3$. Após a lavagem com salmoura, a camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4. O resíduo foi filtrado, e o filtrado foi concentrado para dar um produto bruto (111,1 mg). O produto bruto obtido foi separado e purificado por cromatografia de vaporização em coluna ($CHCl_3$:MeOH:NH_4OH aq=50:1:0,1) para dar EM961 (75,80 mg, 64%) como um pó branco.

EM961

HR-MS m/z: 804,4183 $[M+Na]^+$, Calcd para $C_{37}H_{67}NO_{14}SNa$: 804,4180 [M+Na]

Exemplo 62

Síntese de de(3'-N-metil)-9-diidro-3'-N-n-pentilpseudoeritromicina A 6,9-epóxido (EM962)

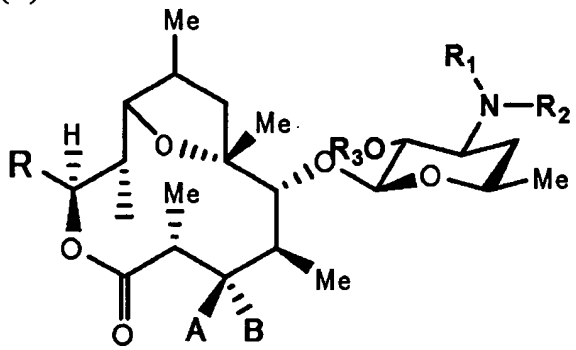


EM901 **EM962**

Sob atmosfera de N_2, uma solução (3,780 mL) de EM901

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula (1)



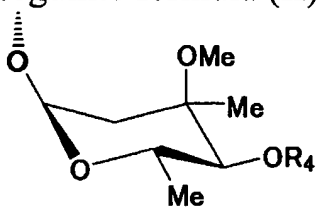
[I]

em que Me é um grupo metila,

R_1 e R_2 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil, um grupo acil, um grupo sulfonil, um grupo alquil substituído com aril substituído ou não-substituído, um grupo alquiloxicarbonil substituído com arila, um grupo alquenil ou um grupo alquinil, ou R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, formam um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído,

R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo acil substituído ou não-substituído ou um grupo alquiloxicarbonil substituído com aril,

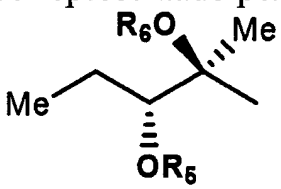
A é um átomo de hidrogênio, B é um grupo hidroxila ou um grupo representado pela seguinte fórmula (II)



[II]

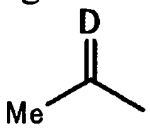
em que Me é um grupo metil e R_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo acila, ou A e B, em combinação, mostram =O,

R é um grupo representado pela seguinte fórmula (III)



[III]

em que Me é um grupo metil, R_5 e R_6 são iguais ou diferentes e cada um é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou R_5 e R_6, em combinação, mostram um grupo carbonila ou um grupo alquileno substituído ou não-substituído, um substituinte representado pela seguinte fórmula (IV)



[IV]

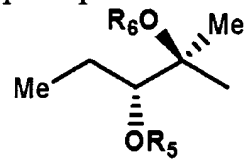
em que Me é um grupo metila, D é O ou N-OH, ou D é um átomo de hidrogênio e um grupo hidroxila (-H, -OH), ou um substituinte representado pela seguinte fórmula (V)

[V]

em que Me é um grupo metil,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é um grupo representado pela seguinte fórmula (III)



[III]

em que:

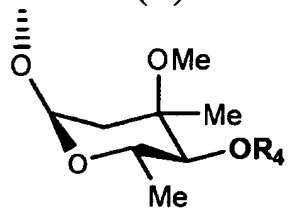
Me é um grupo metil, R_5 e R_6 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio ou um grupo acil, ou R_5 e R_6, em combinação, mostram um grupo carbonila ou um grupo alquileno substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A e B, em combinação, mostram =O, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo hidroxila, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que A é um átomo de hidrogênio e B é um grupo

representado pela seguinte fórmula (II)



[II]

em que Me é um grupo metil, e R_4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo acila, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que R_4 é um átomo de hidrogênio, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R_1 e R_2 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil, um grupo benzil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, ou R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, formam um grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R_1 e R_2 são iguais ou diferentes, e cada um é um átomo de hidrogênio, um grupo alquil inferior tendo de 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo benzil substituído com halogênio, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

9. Composto de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o grupo heterocíclico alicíclico substituído ou não-substituído formado por R_1 e R_2, em combinação, juntamente com o nitrogênio adjacente, é um anel de morfolina, anel de piperidina, anel de piperazina ou anel de pirrolidina substituído ou não-substituído, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo

acetil, um grupo benzoil substituído ou não-substituído ou um grupo benziloxicarbonil, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R_3 é um átomo de hidrogênio, um grupo acetil substituído ou não-substituído ou um grupo benzoil, ou um eu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Composto, caracterizado pelo fato de ser um dos seguintes:

(1) 9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(2) de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(3) de (3'-N-metil)-3'-N-benzil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(4) bis-de (3'-N-metil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9 epóxido,

(5) bis-de (3'-N-metil)-bis-(3'-N-benzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(6) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(7) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-oxopseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(8) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-12-hidroxioximapseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(9) de [12-(1-hidroxipropil)]-9-diidro-pseudoeritromicina A 6, 9-epóxido

(10) 12,13-epoxi-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(11) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9epóxido

(12) 4",13-O-diacetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,935 epóxido

(13) 2'-O-acetil-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(14) de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(15) 2'-O-acetil-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(16) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(17) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(18) 2'-O-acetil-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(19) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(20) de (3'-N-metil)-2'-O-3'-N-bis(benziloxicarbonil)-de (3-Ocladinosil)-9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(21) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(22) de (3-O-cladinosil)-9-diidro-de (3'-dimetilamino)-3'morfolino-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato

(23) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-isopropilideno acetal ou

(24) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-de (3-O-cladinosil)-9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

13. Composto, caracterizado pelo fato de ser um dos seguintes:

(1) 9-diidro-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(2) de (3'-N-metil)-3'-N-(p-clorobenzil)-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido

(3) de (3'-dimetilamino)-3'-morfolino-9-diidropseudoeritromicina A 6,9-epóxido ou

(4) de (3' -N- metil) -3' -N- (p-clorobenzil) -de (3-O-cladinosil) - 9-diidro-3-ceto-pseudoeritromicina A 6,9-epóxido 12,13-carbonato,

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

14. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como ingrediente ativo.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de ser para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.

16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

17. Método para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável a um paciente em sua necessidade.

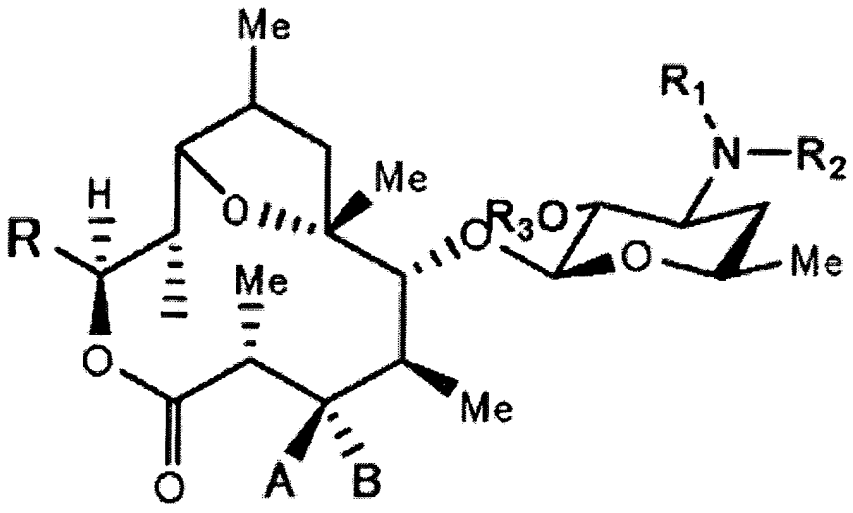
18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

19. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para a produção de um agente farmacêutico

para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a doença inflamatória é uma doença de intestino inflamatória.

21. Embalagem comercial, caracterizada pelo fato de que compreende um agente para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória, que compreende um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável como um ingrediente ativo, e uma matéria escrita estabelecendo que o agente pode ou deve ser usado para a profilaxia ou tratamento de uma doença inflamatória.



[I]

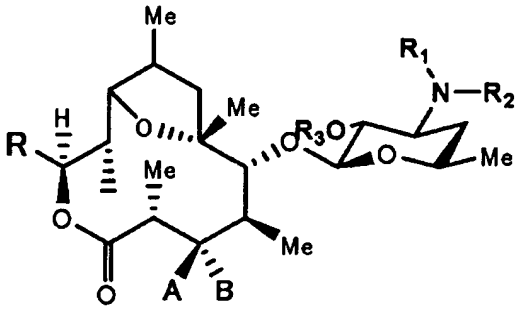
PI0617391-8

B0612391-8

RESUMO

"COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA A PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA DOENÇA INFLAMATÓRIA, USO DE UM COMPOSTO, E, EMBALAGEM COMERCIAL"

A invenção refere-se a compostos representados pela fórmula geral (I)



[I]

(em que cada símbolo é definido na descrição) ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis; e composições farmacêuticas contendo os compostos ou os sais como ingrediente ativo.