



(11) *Número de Publicação:* PT 646117 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D491/052 A C07D213/64 B
C07D491/22 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1993.04.23	(73) <i>Titular(es):</i> NORTH CAROLINA STATE UNIVERSITY 103 HOLLADAY HALL, CAMPUS BOX 7003 RALEIGH, NC 27695-7003 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1992.06.18 US 900650	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1993.12.23	(72) <i>Inventor(es):</i> MATTHEW BAEVSKY US DANIEL L. COMINS US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.10.02	(74) <i>Mandatário(s):</i> ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VITOR CORDON, Nº 14 - 3º 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* MÉTODO E INTERMEDIÁRIOS PARA SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE CAMPTOTECINA E ANÁLOGOS DE CAMPTOTECINA

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO

"MÉTODOS E INTERMEDIÁRIOS PARA A SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE CAMPTOTECINA E ANÁLOGOS DE CAMPTOTECINA"

Área da Invenção

A presente invenção proporciona uma síntese paralela de camptotecina e análogos de camptotecina através de novos intermediários com rendimentos elevados.

Antecedentes da Invenção

A camptotecina (*Chem. Abstracts Registry* Nº 7689-03-4) é um composto natural que se encontra na *Camptoteca acuminata* (Nissaceia) e que tem propriedades antileucémicas e antitumorais. São conhecidos numerosos análogos de camptotecina com propriedades semelhantes, estando exemplos destes descritos no Pedido U. S. Nº 4894456 de Wall *et al.* e no Pedido de Patente Europeia Nº 0325247 de Yaegashi *et al.*

Conhece-se um certo número de sínteses para a camptotecina. Várias vias são apresentadas em *Natural Products Chemistry*, Vol. 2, 358-361 (k. Nakanishi, T. Goto, S. Itô, S. Natori e S. Nozoe eds.) e em J. Cai e C. Hutchison, Camptotecin, em *The Alkaloids*, Vol. XXI, 101-137 (*Academic Press* 1983). A biossíntese da camptotecina está descrita em *Natural Products Chemistry*, Vol. 3, 573-574 (k. Nakanishi *et al.* Eds.). Uma via sintética recente está descrita no Pedido U.S. Nº 4894456 para Wall *et al.* (veja-se também as referências aqui citadas).

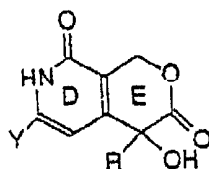
Um problema com os métodos anteriores de síntese da camptotecina é que são em grande parte sínteses lineares. Estas sínteses originavam baixos rendimentos do produto final devido à perda sequencial de produto durante cada passo da síntese total. Sínteses paralelas (i.e., uma estratégia em que são seguidas separadamente duas vias sintéticas e os respectivos produtos se combinam para formar o produto final) proporcionam rendimentos mais altos, mas poucas destas sínteses têm estado disponíveis para a camptotecina.

Um método como este de síntese paralela para a camptotecina está descrito no Pedido PCT N° WO92/11263 depositado em 18 de Dezembro de 1991, publicado em 9 de Julho 1992).

Em conformidade, um objecto da presente invenção é proporcionar um método sintético paralelo para fabricar camptotecina e os seus análogos.

Sumário da Invenção

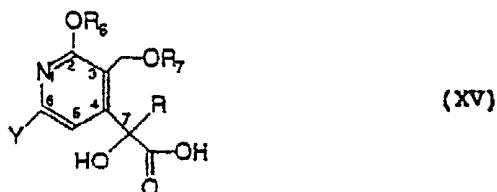
A presente invenção proporciona um processo para produção de um composto de fórmula



(III)

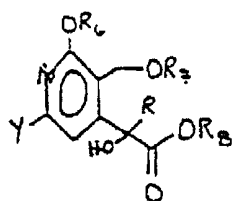
em que R é C₁-C₈ alquilo, e Y é H, F ou Cl, compreendendo os passos de:

ciclicizar um composto de fórmula

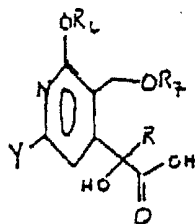


em que R_6 é C_1-C_8 alquilo, R_7 é C_1-C_8 alquilo, R é C_1-C_8 alquilo e Y é H, F ou Cl com um halogenotrialkilsilano na presença de um aril ou alquilamina para formar um intermediário, hidrolizando então o intermediário em ácido aquoso.

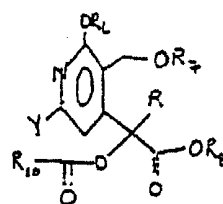
A presente invenção também proporciona um processo para a produção de compostos de fórmulas XIV, XV, e XVII a seguir:



XIV

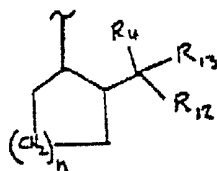


XV



XVII

em que R_6 é C_1-C_8 alquilo, R_7 é C_1-C_8 alquilo, R é C_1-C_8 alquilo, Y é H, F ou Cl, R_8 é um composto de fórmula XVIII.



(XVIII)

em que n é 1, 2, ou 3, R_{11} é C_1-C_4 alquilo e R_{12} é igual a R_{11} , ou R_{11} e R_{12} conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R_{13} é:

Alberto C. Silva

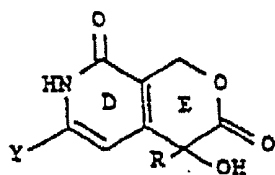
(a) fenilo substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário, ou

(b) seleccionado do grupo que consiste em naftilo, antrilo, e fenantrilo substituído opcionalmente desde 1 até 5 vezes por C₃-C₇ alquilo secundário ou pelo C₄-C₇ alquilo terciário,

R₁₀ é C₆-C₁₀ alquilo, arilo ou alquil arilo,

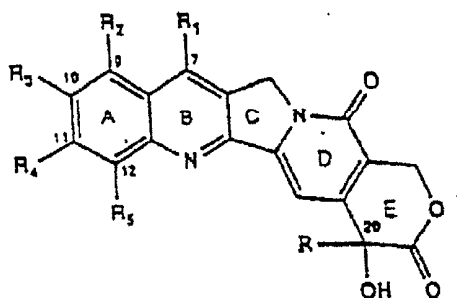
e Y é H, F ou Cl.

Estes compostos são úteis na produção de compostos de Fórmula III,



(III)

em que R e Y são como definidos acima, que por sua vez é útil na produção de compostos de fórmula I.



(I)

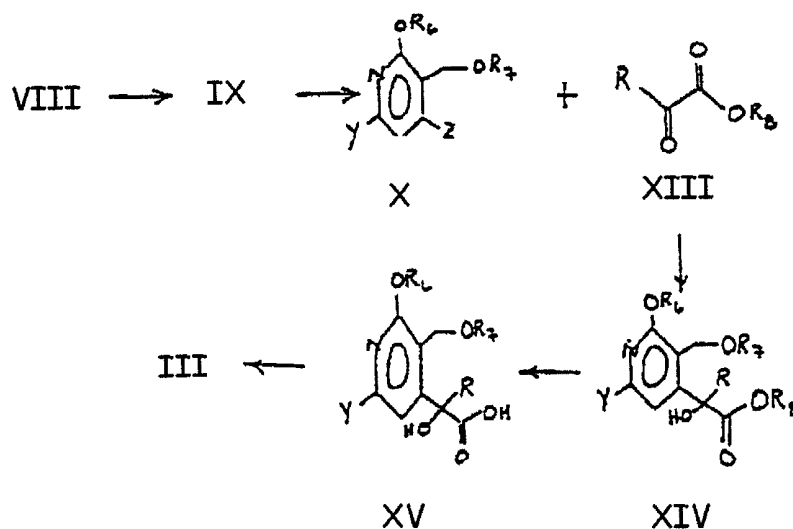
em que

R pode ser C₁-C₈ alquilo,

R₁ pode ser H, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alcoxi, ou halogéneo, R₂, R₃, R₄, e R₅ pode cada um independentemente ser H, amino, hidroxilo, C₁-C₈ alquilo, C₁-C₈ alcoxi, C₁-C₈ alquiltio, di(C₁-C₈alquil)amino, ciano, metilenodioxio, formilo, nitro, halogéneo, trifluorometilo, aminometilo, azido, amido, hidrazino, ou qualquer dos vinte aminoácidos correntes ligados ao anel A através do átomo de azoto de amino (a numeração na Fórmula I corresponde ao sistema de numeração de Le Men-Taylor e os anéis são assinalados com letras do modo convencional. Veja-se J. Cai e C. Huchinson, *supra* em 102).

Numa representação ilustrada pelo esquema D,

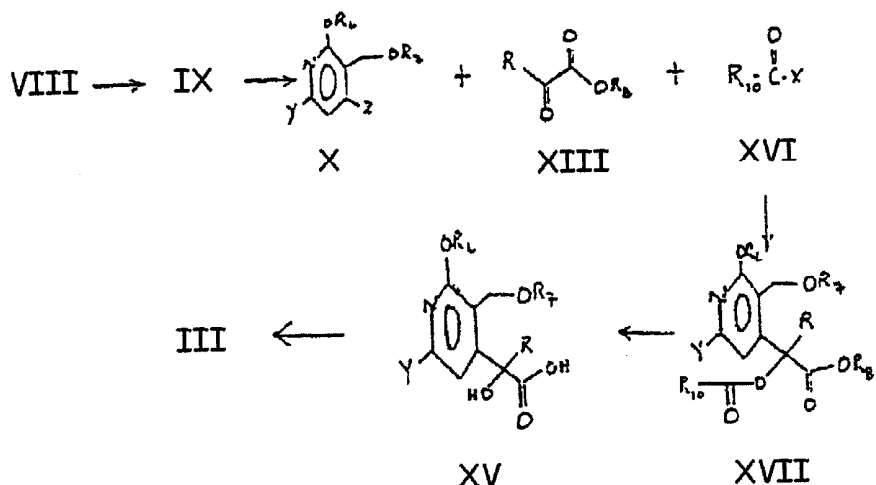
Esquema D



R₈ é opticamente puro, o que pode conduzir a um composto XIV diastereomericamente melhorado e aos compostos XV, III, e I opticamente melhorados. Noutra forma de realização ilustrada pelo esquema E,

Alberto C. Silva

Esquema E



A utilização de R_8 opticamente puro pode conduzir a um composto XVII diastereomericamente puro, que por sua vez pode ser utilizado para produzir formas estereomericamente puras do composto XV e formas opticamente puras dos compostos III e I.

Descrição Pormenorizada da Invenção

Tal como utilizado aqui, o termo "alquilo inferior" significa um grupo alquilo linear ou ramificado com desde 1 até 8, preferencialmente desde 1 até 4, átomos de carbono, tais como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo, hexilo, e octilo. Esta definição também se aplica a uma porção alquilo inferior nos grupos alcoxi inferior, alquiltio inferior, e di(alquilo)amino inferior. Assim, exemplos de grupos alcoxi inferiores são metoxi, etoxi, propoxi, sec-butoxi, e isohexoxi; e exemplos de grupos di(alquilo)amino inferiores são dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, di(n-butil)amino, e dipentilamino.

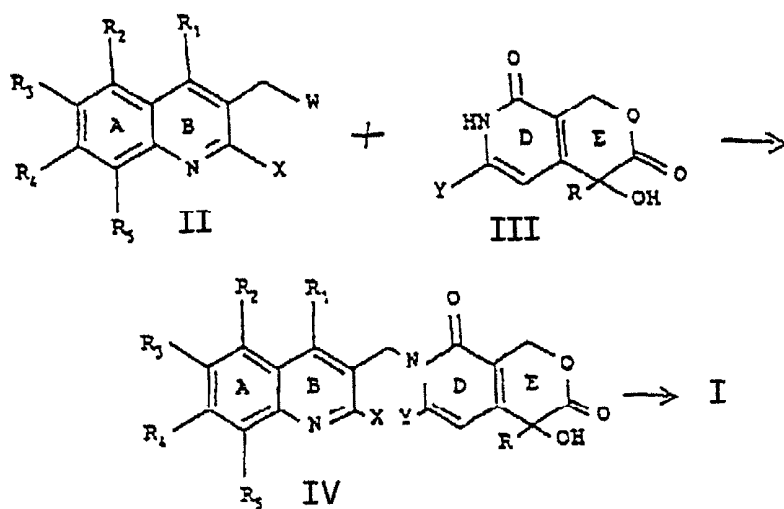
Os termos "halogeno" e "halogéneo" como utilizados aqui referem-se a um substituinte que pode ser flúor, cloro, bromo, ou iodo.

Os substituintes no anel "A" dos compostos apresentados aqui podem ser ligados conjuntamente para formar um substituinte bifuncional tal como o grupo metilenodioxi. Os substituintes metilenodioxi podem estar ligados a quaisquer duas posições consecutivas no anel A, por exemplo, às posições 9, 10, às 10, 11 ou às 11, 12.

Os substituintes que são aminoácidos correntes podem ser quaisquer dos vinte aminoácidos de ocorrência natural geralmente encontrados em proteínas que ocorrem naturalmente, e são bem conhecidos na arte. Estes originam um substituinte com a fórmula $-N-CH(R)COOH$, sendo R a cadeia lateral de qualquer dos vinte aminoácidos correntes. Os aminoácidos podem ter qualquer configuração, mas têm preferencialmente uma configuração (L).

Um composto de fórmula I é produzido de acordo com o Esquema de Referência A a seguir por alquilação de uma piridona de fórmula III com uma clorometilquinolina de Fórmula II para produzir um composto de Fórmula IV, e então ciclizar o composto de Fórmula IV para originar o composto de fórmula I.

Esquema de Referência A



No Esquema de Referência A: Y é H; R e R₁ até R₅ são como definidos em ligação com a Fórmula I anterior; X é halogéneo, preferencialmente bromo ou iodo; e W é halogéneo, preferencialmente cloro.

Os materiais de partida do esquema A, os compostos de fórmula II e III, são preparados de acordo com os Esquemas B e C, D, ou E a seguir.

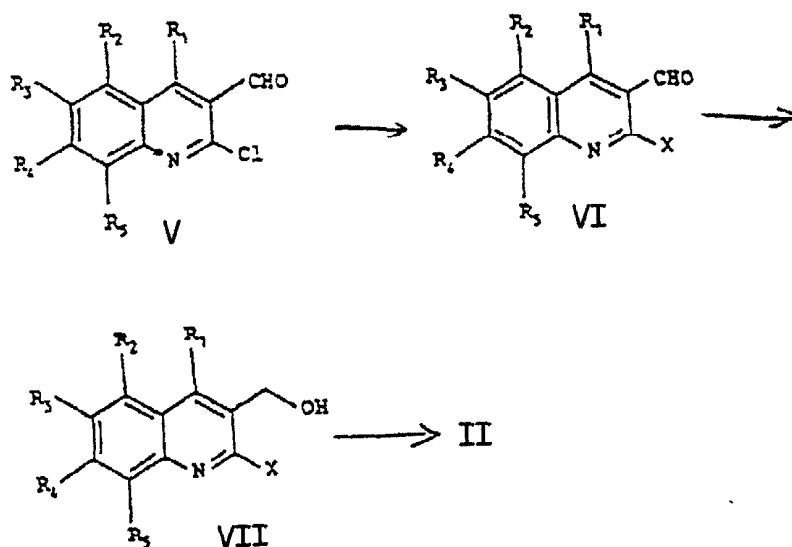
A piridona de Fórmula III pode ser alquilada com uma halogenometilquinolina de Fórmula II num solvente adequado, tal como um solvente prótico polar (e.g. álcool isopropílico, etanol, metanol), um solvente aprótico (e.g. 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, tolueno, acetonitrilo, ou dimetilformamida), ou alternativamente numa solução aquosa na presença de um catalisador de transferência de fase. A reacção é preferencialmente conduzida em condições levemente básicas, para minimizar o ataque sobre o oxigénio do anel de piridona. A reacção pode ser realizada num único passo, ou pode ser convenientemente realizada em dois passos, primeiro, por formação do anião da piridona por adição de um sal alcalino-terroso (e.g., terc-butóxido de potássio) a uma temperatura cerca da temperatura ambiente, e então adicionando a halogenometilquinolina à solução reaccional e aquecendo a solução entre cerca de 60°C até cerca de 100°C durante 4-24 horas.

O composto de Fórmula IV pode ser ciclizado para dar o composto de Fórmula I por uma reacção intramolecular de Heck. A reacção é realizada na presença de um catalisador de paládio (e.g., acetato de paládio) em condições básicas num solvente polar aprótico tal como acetonitrilo ou dimetilformamida. Inclui-se preferencialmente um catalisador de transferência de fase tal como um sal halogeneto de tetraalquilamónio. A reacção deve realizar-se numa atmosfera inerte, tal como sob argon. A mistura reaccional pode ser aquecida a uma

temperatura desde cerca de 50°C até cerca de 100°C durante cerca de 1 até 24 horas. Variações destas condições encontram-se na literatura sobre a reacção de Heck. Ver, *e.g.*, Grigg *et al.* *Tetrahedron* **46**, 4003-4008 (1990).

Os compostos de fórmula II podem ser preparados de acordo com o Esquema de Referência B a seguir, em que R₁ até R₅ são tal como definidos em ligação com a Fórmula I anterior, e X é bromo ou iodo, preferencialmente iodo.

Esquema de Referência B



Os materiais de partida no Esquema de Referência B, compostos de Fórmula V, são produzidos por técnicas conhecidas, tais como por cloração da quinolina. Veja-se, *e.g.*, *Progress in Heterocyclic Chemistry* **2**, 180 (H. Suschitzky e E. Scriven eds. 1990). Em alternativa, os compostos de Fórmula V podem ser preparados a partir de acetanilida substituída tal como descrito por O. Meth-Coyn *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. I* 1981, 1520.

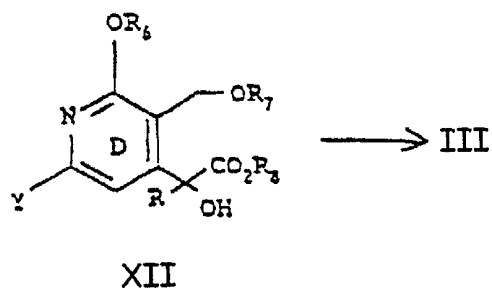
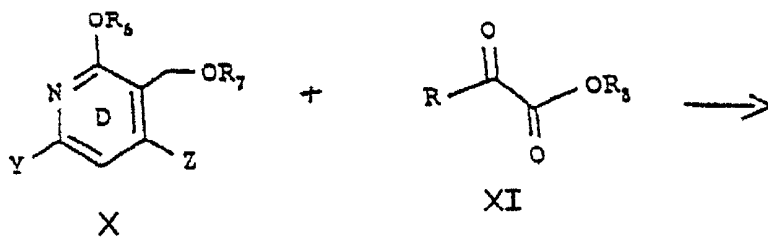
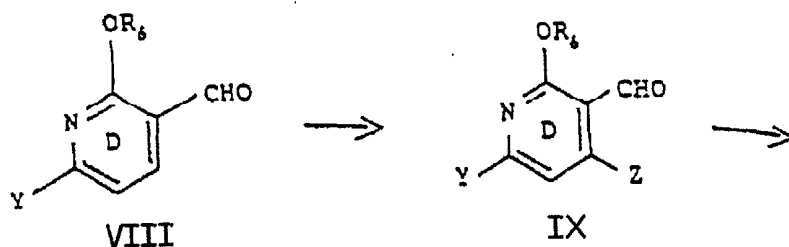
O grupo halogéneo no carboxaldeído de Fórmula V é permutado com iodo ou bromo (preferencialmente iodo) para produzir o carboxaldeído de Fórmula VI. A reacção de permuta pode ser realizada em acetonitrilo na presença de uma quantidade catalítica de um ácido forte, tal como HCl, por aquecimento da mistura reaccional desde cerca de 70°C até cerca de 90°C durante pelo menos 4 horas.

O carboxaldeído de Fórmula VI é então reduzido para produzir a hidroximetilquinolina de Fórmula VII. A reacção é realizada com um agente redutor suave para evitar a redução do anel de quinolina, a uma temperatura desde cerca de 0°C até cerca de 25°C, num solvente alcoólico. Uma via alternativa para produzir um composto de Fórmula VII é apresentada em N. Narasimham *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1368-1369.

Um composto de Fórmula II é produzido a partir da hidroximetilquinolina de Fórmula VII de acordo com processos convencionais num solvente em que os reagentes são solúveis, tal como a dimetilformamida. A reacção é preferencialmente realizada a temperaturas baixas para originar um rendimento mais elevado.

Os compostos de Fórmula III acima podem ser preparados de acordo com WO-A-92 11263 (Esquema de Referência C acima), em que R é tal como definido em ligação com a Fórmula I acima referida, R₆ e R₇ são alquilo inferior, preferencialmente metilo, R₈ é alquilo inferior, preferencialmente etilo, Y é Cl ou H, e Z é halogéneo, preferencialmente bromo ou iodo.

Esquema de Referência C



Os materiais de partida para o Esquema de Referência C, os compostos de Fórmula VIII, podem ser preparados de acordo com técnicas conhecidas. Por exemplo, a síntese de 2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído é apresentada em D. Comins e M. Killpack, *J. Org. Chem.* **55**, 69-73 (1990).

Alc. C.

No esquema de Referência C, o carboxaldeído de Fórmula VIII é halogenado para produzir o 4-halogeno-3-piridinocarboxaldeído de Fórmula IX. A halogenação na posição-4 pode ser realizada por reacção do carboxaldeído de Fórmula VIII com uma diamina litiada, tal como N,N,N'-trimetiletilenodiamina de lítio, em dimetoxietano ou tetrahydrofurano para proteger o aldeído e dirigir a subsequente litiação para C-4, e então por litiação da posição C-4 da piridina com um reagente de litiação adequado, tal como n-butilítio. Veja-se D. Comins e M. Killpack, *supra*. O intermediário piridina litiada em C-4 é preferencialmente halogenado por adição do intermediário à solução de iodo ou bromo num solvente orgânico polar ou não-polar, preferencialmente a uma temperatura pelo menos tão baixa como -70°C.

O composto de Fórmula IX é reduzido num meio alcoólico ácido na presença de um trialquilsilano para originar a alcoximetilpiridina de Fórmula X. O ácido deve ser um ácido forte, tal como ácido sulfúrico ou trifluoracético. Deve utilizar-se pelo menos cerca de dois equivalentes molares de um álcool adequado (e.g., metanol, etanol, terc-butanol) para converter o aldeído em éter. Podem encontrar-se referências na literatura sobre redução de aldeídos a silanos para condições e variantes desta reacção. Veja-se, e.g., M. Doyle *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 94:10, 3659-3661 (1972).

O composto de Fórmula X é litiado na posição C-4 com um agente litiante tal como n-butilítio, e então efectuada a reacção com um composto de Fórmula XI tal como um α -cetobutirato de alquilo (e.g., α -cetobutirato de metilo, α -cetobutirato de etilo, α -cetobutirato de terc-butilo) para produzir o composto de Fórmula XII do modo essencialmente descrito por R. Lyle *et al.*, *J. Org. Chem.* 38, 3268-3271 (1973). A reacção pode ser realizada num solvente tetrahydrofurano ou éter a uma temperatura tão baixa como pelo menos cerca de

50°C, sendo o α -cetobutirato de alquilo adicionado à solução reacçãoal como uma única alíquota.

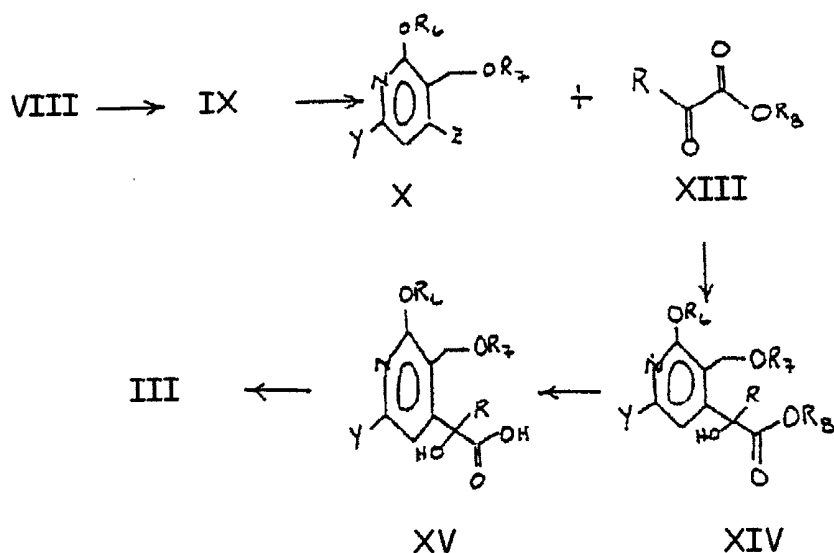
O composto de Fórmula XII é então ciclizado para originar o composto de fórmula III. A ciclização pode ser realizada por reacção do composto de Fórmula XII com bromo- ou iodotrimetilsilano (preferencialmente iodotrimetilsilano) num solvente aprótico neutro ou polar tal como acetonitrilo, seguida por reacção com uma solução ácida forte para clivar os éteres e originar o composto de fórmula III (formando-se espontaneamente o anel após a clivagem dos éteres). O bromo ou iodotrimetilsilano é produzido preferencialmente *in situ* de acordo com técnicas conhecidas, tais como pela reacção de clorotrimetilsilano com um sal de halogéneo ou um halogéneo elementar. Veja-se A.Schmidt, *Aldrichimica Acta* **14**, 31-38 (1981).

Quando Y é halogéneo no composto de Fórmula III, o composto pode ser hidrogenado por qualquer técnica adequada, preferencialmente por hidrogenação catalítica na presença de um catalisador de paládio numa atmosfera de hidrogénio sob pressão (e.g., pelo menos três atmosferas). Veja-se genericamente J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 510-511 (3ª Ed. 1985).

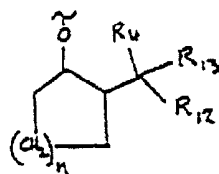
Como alternativas ao Esquema de Referência C, um composto de Fórmula III, em que Y é H, pode ser preparado do modo descrito em D. Comins, Ph. D. Thesis, University of New Hampshire, Durham, NH, 25-29 (1977), e como descrito em Lyle *et al.*, *J. Org. Chem.* **38**, 3268-3271 (1973).

Outra alternativa ao Esquema de Referência C é o Esquema D, apresentado a seguir,

Esquema D



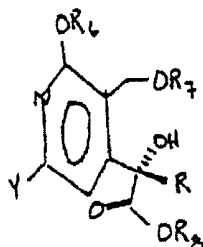
em que R, R₆, R₇, Y, e Z estão tal como definidos em ligação com a Fórmula III anterior. R₃ é a porção quiral de Fórmula XVIII que, devido à sua configuração geométrica, dirige a substituição nucleófila do composto XIII pelo composto X para formar preferencialmente o álcool terciário do composto XIV numa orientação estereoquímica sobre a sua orientação estereoquímica oposta. R₆ força uma orientação preferencial do composto XIV impedindo estereoquimicamente a formação do diastereómero não-preferido. Exemplos de compostos quirais adequados para utilização no processo incluem compostos arilo e arilalquilo opcionalmente substituídos desde 1 até 5 vezes com grupos C₁-C₄ alquilo, 4-fenilmetil-2-oxazolidina, 3-(1-naftil)-4,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]heptano, trans-2,5-bis(metoximetoxi metil)pirrolidina, 2,10-canforsulfamida, N,N-diciclohexil-10-canforsulfamida, éster benzílico de proline, pantolactona, e 4-benzil-Z-oxazolidinona. Os auxiliares quirais são compostos de Fórmula XVIII



(XVIII)

em que n é 1, 2, ou 3, R_{11} é C_1 - C_4 alquilo, R_{12} é o mesmo grupo C_1 - C_4 alquilo e R_{11} , ou R_{11} e R_{12} conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R_{13} é seleccionado do grupo que consiste em fenilo, naftilo, antrilo, ou fenantrilo opcionalmente substituído desde 1 até 5 vezes com grupos C_3 - C_7 alquilo secundário ou C_4 - C_7 alquilo terciário. A posição dos substituintes alquilo no grupo arilo não é crítica; por exemplo, o fenilo pode ser substituído nas posições 1-6, o naftilo nas posições 1-8, o antrilo nas posições 1-10, e o fenantrilo nas posições 1-10 substituídos desde 1 até 5 vezes com grupos C_1 - C_4 alquilo. Sabe-se que o átomo de oxigénio ilustrado em XVIII liga o auxiliar quiral ao carbono do carbonilo do composto XIII e está incluído na Fórmula XVIII para indicar a posição preferencial de ligação do grupo alquilo cíclico do carbono do carbonilo. Num auxiliar quiral mais preferido, R_{11} e R_{12} são ambos metilo ou etilo, e R_{13} é fenilo.

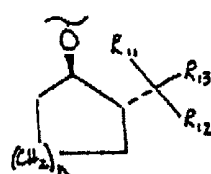
Em muitos casos será desejável que o composto XIV tenha a orientação estereoquímica de Fórmula (XIVa).



(XIVa)

Nestes casos, R_8 deve ser um auxiliar quiral opticamente puro que

permita unicamente a formação de diastereómeros do composto XIV com esta orientação. Tal como utilizado aqui, um composto "opticamente puro" é o que contém pelo menos 99 por cento de um enantiómero desse composto. Os auxiliares quirais preferidos para formar os diastereómeros de Fórmula XIVa são tal como ilustrado na Fórmula XVIIIa



(XVIIIa)

em que, R, R₁₁, R₁₂, e R₁₃ são como definidos para a Fórmula VIII. Tal como acima, o átomo de oxigénio do composto XVIIIa está incluído para mostrar a posição de ligação no grupo alquilo cíclico e a orientação stereoquímica dos seus substituintes.

O Esquema D prossegue do mesmo modo que o Esquema da Referência C através da síntese do composto X. Nesse ponto o composto X é desalogenado com uma base da fórmula A⁺B⁻, em que A⁺ é um catião inorgânico, e B⁻ é um anião orgânico, para formar um intermediário reagindo então esse intermediário com um α-cetoéster de Fórmula XIII para formar um composto de Fórmula XIV.

A base A⁺B⁻ pode ser qualquer combinação de um catião inorgânico e de um anião orgânico que removerá Z do composto X para formar um intermediário carbanião reactivo. Exemplos de catiões inorgânicos incluem sódio, potássio, e lítio, sendo o lítio o mais preferido. O anião orgânico pode ser qualquer anião que seja suficientemente básico para remover o substituinte Z do composto X mas que seja insuficientemente forte para remover o substituinte Y

do composto X. Exemplos de aniões orgânicos incluem propilo, n-butilo, t-butilo, fenilo, e n-pentilo, sendo preferido n-butilo.

O passo da reacção em que Z é removido do composto X pode ser realizado através da utilização de condições correntes para remover halogéneos dos compostos aromáticos. Preferencialmente, este passo é realizado numa atmosfera inerte, tal como árgon ou azoto, e num solvente aprótico, tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, e tolueno, sendo preferido tetrahydrofurano. A reacção é preferencialmente realizada a uma temperatura reduzida, e mais preferencialmente é realizada abaixo de 0°C.

A combinação do intermediário produzido pela reacção com a base A^+B^- e o α -cetoéster de fórmula XIV pode ser realizada através da utilização de condições correntes para o ataque nucleófilo de um carbanião num carbono α -carbonílico. Preferencialmente, a reacção realiza-se num solvente aprótico, tal como os listados acima, sendo preferido o tetrahydrofurano, e é realizada a uma temperatura baixa, preferencialmente abaixo de 0°C. Numa forma de realização mais preferida do processo, o passo reaccional e o passo de combinação são realizados no mesmo recipiente da reacção, i.e. *in situ*.

Prosseguindo passo a passo através do esquema D, um composto de Fórmula XV pode então ser preparado por saponificação de um composto de Fórmula XIV com uma base para formar um intermediário, então protonando o intermediário com ácido aquoso.

O passo de saponificação pode ser realizado em quaisquer das condições que são conhecidas para a saponificação dos ésteres de ácidos carboxílicos. Preferencialmente, a base utilizada na saponificação é uma mistura de uma base inorgânica, tal como o hidróxido de sódio ou o hidróxido de

potássio, e um solvente orgânico relativamente polar, tal como o etanol. O passo de protonação, pode ser realizado com qualquer solução ácida aquosa, tal como ácido clorídrico ou sulfúrico, que protonará o anião carboxilato resultante da saponificação da ligação do éster no composto XIV.

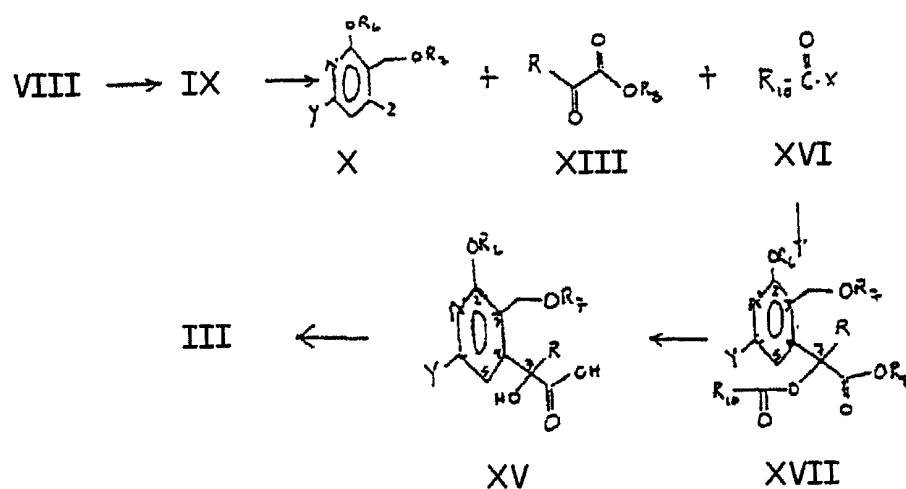
Preferencialmente, o processo é realizado de tal modo que depois do passo de saponificação, mas antes do passo de acidificação, o auxiliar quiral (R_8) possa ser recuperado com bom rendimento para reutilização. Isto pode ser feito por qualquer método de recuperação conhecido por ser adequado a compostos deste tipo. Preferencialmente, a solução básica remanescente da saponificação é lavada com um solvente não polar, aprótico, tal como éter dimetílico, que extrai o auxiliar quiral R_8 da solução.

O passo final do esquema D é a formação do Composto III a partir de um composto de Fórmula XV. Este processo compreende os passos de reacção do composto de Fórmula XV com um halogenotrialkilsilano na presença de uma alkil ou aril amina para formar um intermediário, então ciclar o intermediário por hidrólise do produto da reacção em ácido aquoso para clivar a ligação do éter com R_6 e R_7 , formando-se espontaneamente o anel após a clivagem do éter. Um halogenotrialkilsilano preferido é o iodotrimetilsilano. Exemplos de aminas são as aminas secundárias e terciárias, sendo preferida a 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Os éteres podem ser clivados por métodos convencionais, tais como os descritos acima no Esquema C para produzir o composto III do composto XII. O processo é realizado preferencialmente num solvente aprótico, tal como acetonitrilo, tetrahydrofurano, ou éter dietílico. O processo também é preferencialmente conduzido de tal modo que o passo de reacção e o passo de ciclicação se realizem no mesmo recipiente, i.e., *in situ*.

Em alternativa, um composto com a Fórmula XV pode ser

preparado pelo Esquema E a partir de um composto de Fórmula X. O esquema E está ilustrado a seguir.

Esquema E



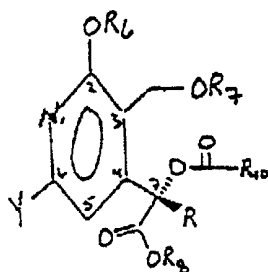
R , R_6 , R_7 , e R_8 são como definidos acima para o Esquema D. R_{10} pode ser qualquer grupo arilo, alquilo, ou arilalquilo que causará a recristalização do composto de Fórmula XVII e a separação do diastéomero minoritário indesejado. R_{10} é preferencialmente seleccionado do grupo que consiste em bifenilo, antrilo, fenantrilo, e fenilo, qualquer dos quais pode ser substituído desde 1 até 5 vezes com grupos C_1 - C_4 alquilo. A posição dos substituintes alquilo no grupo arilo não é crítica; por exemplo, o fenilo pode ser substituído das posições 1-6, o naftilo das posições 1-8, o antrilo das posições 1-10, e o fenantrilo das posições 1-10 substituído desde 1 até 5 vezes com grupos C_1 - C_4 alquilo. Mais preferencialmente, R_{10} é bifenilo. X é seleccionado do grupo que consiste em cloro, bromo, e iodo.

O Esquema E representa um processo compreendendo os passos de reacção de um composto de Fórmula X com uma base A^+B^- para formar primeiro o intermediário, combinar o intermediário com um α -cetoéster contendo um auxiliar quiral de Fórmula XIII para formar um segundo intermediário, o alcóxido do composto XIV, então acilando este segundo intermediário com um composto de Fórmula XVI para formar um composto de Fórmula XVII.

Este esquema difere do Esquema D só em que é incluído um outro passo de acilação para a formação de uma ligação éster adicional no grupo hidroxilo ligado ao carbono quiral na posição 7. O objectivo do substituinte adicional R_{10} é formar um composto que pode ser separado facilmente da solução por recristalização. Sem este passo, pode ser difícil separar o composto de fórmula XIV de um diastereómero minoritário que é um produto secundário da reacção; isto é problemático se, como é muitas vezes o caso quando os auxiliares quirais são utilizados em reacções sintéticas, se deseja um produto diastereomericamente ou opticamente puro. Por inclusão no composto XVII de R_{10} formador de uma ligação de éster ao composto XIV, o produto da reacção XVII pode ser purificado por métodos de recristalização corrente, tais como precipitação de um solvente orgânico, para produzir um composto XVII diastereomericamente puro. Tal como utilizado aqui, "diastereomericamente puro" significa que uma amostra de composto compreende pelo menos 99 por cento de um de pelo menos dois diastereómeros possíveis. Este composto XVII diastereomericamente puro pode por sua vez ser utilizado para produzir um composto XV opticamente puro, que por seu lado pode ser utilizado para produzir um composto III opticamente puro.

O Esquema E processa-se no modo descrito acima no Esquema D para a preparação do Composto XIV. Uma vez preparado o composto XIV, o passo de acilação pode ser realizado de qualquer modo conhecido para acilar

álcoois terciários com halogenetos de acilo. Numa forma de realização preferida, R_{10} é adicionado à mistura reaccional em que o composto XIV foi preparado na sua forma de alcóxido, de tal forma que a reacção se realize *in situ*. O solvente deve ser um solvente aprótico, tal como tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetoxietano, ou tolueno, sendo preferido o tetrahydrofurano. A reacção ocorre preferencialmente numa atmosfera inerte, tal como sob árgon ou azoto. O produto da reacção é separado da mistura reaccional, preferencialmente por recristalização, para utilização em passos subsequentes. Se for utilizado um auxiliar quiral opticamente puro R_8 , o composto XVII recristalizado conterá só um diastereómero, diastereómero *csc* com uma orientação estereoquímica dos substituintes do carbono quiral 7 do composto XVII dirigido pelo auxiliar quiral. Uma orientação preferida no átomo de carbono quiral 7 está ilustrada na Fórmula XVIIa.



(XVIIa)

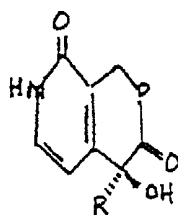
que pode ser produzida pela utilização de um composto opticamente puro de Fórmula XIIIa. Qualquer processo sintético adicional que inclua o composto XVIIa produzirá então produtos da reacção com a mesma orientação estereoquímica do carbono quiral 7.

A partir deste ponto, o Esquema E é paralelo ao Esquema D. O composto XVII é saponificado com uma base para formar um intermediário, o intermediário é então protonado para formar um composto de fórmula XV. Tal

como se verificou para o passo de saponificação do Esquema D, este passo do Esquema E pode ser realizado com qualquer base capaz de clivar as ligações do éster com R_8 e R_{10} do composto XVII.

Preferencialmente, a base é uma mistura de um solvente orgânico relativamente polar, tal como o etanol, e uma base inorgânica aquosa, tal como o hidróxido de sódio. Depois de a base saponificadora clivar ambas as ligações éster presentes no composto XVII para formar a forma carboxilato e alcóxido do composto, o ácido protona então estes grupos funcionais para formar um composto de Fórmula XV. Como no Esquema D, o auxiliar quiral pode ser recuperado depois da saponificação para reutilização através de lavagem com um solvente não polar ou qualquer outra técnica adequada.

O passo final do Esquema E é a ciclização do composto XV ao composto III. As mesmas condições de reacção listadas acima para o Esquema D são aqui adequadas. Tal como indicado acima, o composto pode ser produzido numa forma opticamente pura utilizando um auxiliar quiral opticamente puro R_8 no Esquema E; uma orientação estereoquímica preferida está ilustrada na Fórmula IIIa,



(IIIa)

que pode ser obtida a partir da forma estereomericamente pura do composto XVIIa depois da saponificação de uma forma opticamente pura do composto XVa.

Exemplos específicos de compostos que podem ser preparados pelo método da presente invenção incluem 9-metoxi-camptotecina, 9-hidroxi-camptotecina, p-nitro-camptotecina, 9-amino-camptotecina, 10-hidroxi-camptotecina, 10-nitro-camptotecina, 10-amino-camptotecina, 10-cloro-camptotecina, 10-metil-camptotecina, 11-metoxi-camptotecina, 11-hidroxi-camptotecina, 11-nitro-camptotecina, 11-amino-camptotecina, 11-formil-camptotecina, 11-amino-camptotecina, 11-formil-camptotecina, 11-ciano-camptotecina, 12-metoxi-camptotecina, 12-hidroxi-camptotecina, 12-nitro-camptotecina, 10,11-dihidroxi-camptotecina, 10,11-dimetoxi-camptotecina, 7-metil-10-fluoro-camptotecina, 7-metil-10-cloro-camptotecina, 7-metil-9,12-dimetoxi-camptotecina, 9,10,11-trimetoxi-camptotecina, 10,11-metilenodioxo-camptotecina e 9,10,11,12-tetrametil-camptotecina.

Os compostos de Fórmula I têm actividades antitumorais e antileucémicas. Adicionalmente, os compostos de Fórmula I em que R_1 é halogénio são úteis como intermediários para, entre outros, a produção de compostos de fórmula I em que R_1 é alquilo inferior.

Os especialistas na arte compreenderão que podem ser feitas modificações adicionais nos compostos de Fórmula I (veja-se, por exemplo, J. Cai e C. Hutchinson, *supra*), modificações essas que não afectarão adversamente o novo processo aqui apresentado.

Nos exemplos que se seguem, "mg" significa miligramas, "g" significa gramas, "M" significa Molar, mL significa mililitro(s), "mmol" significa milimole(s), "BU" significa butilo, "THF" significa tetrahydrofurano, "h" significa horas, "min" significa minutos, "C" significa Centígrado, "p.s.i." significa libras por polegadas ao quadrado, "DMF" significa dimetilformamida, "TLC" significa cromatografia em camada fina, e "PLC" significa cromatografia em camada fina preparativa.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

6-Cloro-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído

A uma solução de terc-butilíto (1,7 M em pentano, 48,5 mL, 83,0 mmol) em 150 mL de THF a -78°C foi adicionado 6-cloro-2-metoxipiridina (8,94 mL, 75,0 mmol) durante 5 min. A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 1 h, então foi adicionada dimetilformamida (7,55 mL, 97 mmol) e a mistura foi agitada a esta temperatura durante 1,5 h. Depois da adição de ácido acético glacial (8,6 mL, 150 mmol), a mistura reaccional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente durante um período de 30 min, então diluiu-se com éter (200 mL). A fase orgânica foi lavada com NaHCO₃ aquoso saturado (100 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (100 mL), e foi seca sobre MgSO₄. A concentração deu o produto em bruto como sólido amarelo claro que foi recristalizado de hexanos para dar 9,6 g (75%) de 6-cloro-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído como um sólido branco: p.f. 80-81°C (p.f. 62-64°C) (veja-se Daintier, R.S.; Suschitzky, H.; Wakefield, B.J. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5693.). ¹H NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 10,31 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, J=9 Hz), 7,03 (d, 1H, J=9 Hz), 4,09 (s, 3H); IV (nujol) 1685, 1580, 1565, 1270, 1140, 1090, 1005, 905, 820, 755 cm⁻¹.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

6-Cloro-4-iodo-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído

A uma solução de N,N,N'-trimetil-etilenodiamina (2,46 mL, 19,23 mmol) em 15 mL de 1,2-dimetoxietano a -23°C foi adicionado n-BuLi (9,22 mL, 19,23 mmol), e a solução foi agitada a -23°C durante 20 min. A mistura foi transferida utilizando uma agulha de ponta dupla para uma solução de 6-cloro-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído (3,0 g, 17,5 mmol) em 40 mL de 1,2-

dimetoxietano a -23°C . Depois de agitar durante 15 min, foi adicionado n-BuLi (12,6 mL, 26,2 mmol) e a mistura escura foi agitada durante mais 2 h a -23°C . A solução foi transferida utilizando uma agulha de ponta dupla para uma solução de iodo (8,04 g, 31,7 mmol) em 40 mL de 1,2 –dimetoxietano a -78°C . Depois de agitar a -78°C durante 30 min, o banho de arrefecimento foi retirado e a mistura reaccional foi deixada a aquecer durante 20 min, depois desactivada com água. A mistura foi extraída com éter (2x30 ml) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas sucessivamente com porções de 30 mL de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, água e solução saturada de cloreto de sódio, e secas sobre MgSO_4 . A concentração deu 4,62 g (89%) de produto em bruto ao qual foi adicionado 50 mL de hexanos. A mistura foi agitada e deixada em repouso a 5°C de um dia para o outro. A filtração deu 2,67 g de 6-cloro-4-iodo-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído como um sólido amarelo: p.f. $120-124^{\circ}\text{C}$. A concentração das lavagens com hexano e a purificação do resíduo por cromatografia em camada fina preparativa radial (sílica gel, acetato de etilo/hexanos (5%)) deu 1,41 g adicionais de produto (p.f. $120-124^{\circ}\text{C}$), aumentando o rendimento total do composto para 78%. A recristalização de hexanos deu uma amostra analítica como um sólido amarelo brilhante: p.f. $129-130^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,16 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 4,07 (s, 1H); IV (nujol) 1690, 1350, 1260, 1095, 1010, 900, 840 cm^{-1} .

ESQUEMA DE REFERÊNCIA 3

2-Cloro-4-iodo-6-metoxi-5-(metoximetil)piridina

A uma mistura de 6-cloro-4-iodo-2-metoxi-3-piridinocarboxaldeído (1,07 g, 3,60 mmol), trietilsilano (0,86 mL, 5,40 mmol) e metanol (0,43 mL, 10,6 mmol) a 0°C foi adicionado ácido trifluoroacético (2,2 mL, 28,6 mmol), e a solução resultante foi agitada a 25°C durante 14 h. Depois da diluição com éter (30 mL), adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 até a fase aquosa se tornar básica. A camada aquosa foi extraída com éter (10 mL), e as camadas de etéreas

combinadas foram lavadas com água (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), e secas (Na_2SO_4). A concentração deu o produto em bruto que foi purificado por PLC radial (sílica gel, acetato de etilo/hexanos (5%)) para dar 2-cloro-4-iodo-6-metoxi-5-(metoximetil)piridina como um sólido branco (1,05 g, 93%); p.f. 69-72°C. A recristalização de hexanos deu uma amostra analítica: p.f. 74-75°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,42 (s, 3H); IV (nujol) 1550, 1300, 1115, 1090, 1020, 940, 905, 830, 720 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 4

Butirato de etil 2-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo)

A uma solução de 2-cloro-4-iodo-6-metoxi-5-(metoximetil)piridina (2,28 g, 7,30 mmol) em 50 mL de THF a -90°C foi adicionado n-BuLi (3,46 mL, 8,03 mmol) durante 5 min e a solução resultante foi agitada a -90°C durante 30 min. Adicionou-se α -cetobutirato de etilo (1,25 mL, 9,45 mmol), agitou-se a mistura reaccional a -90°C durante 30 min, deixou-se então a aquecer até à temperatura ambiente durante 20 min, e desactivou-se com solução saturada de NH_4Cl . Depois da remoção da maior parte do solvente sob pressão reduzida, o resíduo foi retomado em 40 mL de éter, lavado com NaHCO_3 (15 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (15 mL), e seco sobre MgSO_4 . A evaporação do solvente sob vácuo e a purificação do resíduo por PLC radial (acetona/hexanos (10%)) deu butirato de etil-2-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo) (1,53 g, 66%) como um óleo viscoso, amarelo claro. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (s, 1H), 4,75 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 4,47 (d, 1H, $J=12\text{Hz}$), 4,24 (q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 4,17 (q, 1H, $J=6\text{Hz}$), 3,96 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,24 (t, 3H, $J=6\text{Hz}$); IV (filme) 3400, 1735, 1580, 1555, 1305, 1235, 1130, 1090, 1020, 905, 830, 730 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 5

9-Cloro-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano

A uma mistura com agitação do hidroxi éster preparado no Exemplo 4 acima (1,53 g, 4,82 mmol) e iodeto de sódio (2,89 g, 19,3 mmol) em CH₃CN seco (35 mL) a 25°C foi adicionada gota a gota clorotrimetilsilano (2,45 mL, 19,3 mmol). A solução resultante foi aquecida a refluxo durante 4 h, o solvente foi removido a pressão reduzida, e foram adicionados 100 mL de HCl 5N ao resíduo. Depois de aquecer a refluxo suave durante 4 h, a mistura foi agitada a 25°C de um dia para o outro, depois extraída com seis porções de 30 mL de CHCl₃ contendo CH₃OH (5%). Os extractos orgânicos combinados foram lavados com 40 mL de NaCl semi-saturado contendo Na₂S₂O₃, seguido por 40 mL de NaCl saturado. Depois de secagem sobre Na₂SO₄, o solvente foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por PLC radial (sílica gel, CH₃OH/CHCl₃ (5%)) para dar 9-cloro-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano (743 mg, 63%) como um sólido esbranquiçado: p.f. 205-207°C. A recristalização de CHCl₃/CH₃OH deu uma amostra analiticamente pura como um sólido branco: p.f. 207-208°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃ DMSO-d₆) δ 6,79 (s, 1H), 5,49 (d, 1H, J = 15 Hz), 5,13 (d, 1H, J = 15 Hz), 1,78 (q, 2H, J = 6 Hz), 0,93 (t, 3H, J = 9 Hz), IV (nujol) 3450, 1740, 1640, 1600, 1560, 1320, 1225, 1140, 1035, 995, 940 cm⁻¹.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 6

7-Oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano

Uma mistura da cloropiridona preparada no Exemplo 5 acima (400 mg, 1,64 mmol) e acetato de sódio (400 mg, 4,86 mmol) em 25 mL de etanol foi hidrogenada sobre Pd/c (10%) (100 mg) a psi 42 durante 4 h. A mistura foi

filtrada através de celite e os sólidos foram lavados com CH_3OH . O filtrado foi concentrado e o resíduo foi purificado por PLC radial (sílica gel, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (5%)) para dar o produto puro (256 mg, 75%) como um sólido branco: p.f. 230-232°C (dec.).

A recristalização de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ originou uma amostra analítica: p.f. 232°C (dec.). ^1H NMR (300 MHz, $\text{CHCl}_3/\text{DMSO}-d_6$) δ 7,30 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 5,42 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 5,12 (d, 1H, $J = 18$ Hz), 1,79 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, $J = 6$ Hz); IV (nujol) 3300, 1750, 1640, 1620, 1555, 1065, 1030, 995, 805 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 7

2-cloro-3-quinolinocarboxaldeído

A uma solução de 0,46 mL (3,30 mmol) de diisopropilamina em 8 mL de THF a 0°C foram adicionados 1,53 mL (3,30 mmol) de n-BuLi gota a gota. Passados 20 min a solução foi arrefecida até -78°C e foi adicionada 2-cloroquinolina pura (491 mg, 3,0 mmol) pura. A mistura foi agitada a -78°C durante 30 min, adicionou-se então gota a gota dimetilformamida (0,39 mL, 5,04 mmol) e a mistura reaccional foi agitada durante mais 30 min a esta temperatura. Depois de ser desactivada a -78°C com ácido acético glacial (1 mL), a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente e diluída com éter (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 (10 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (10 mL), e foi seca sobre MgSO_4 . A concentração deu 2-cloro-3-quinolinocarboxaldeído (530 mg, 92%) como um sólido amarelo claro (p.f. 145-149°C), que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação adicional. A recristalização do acetato de etilo originou o composto puro como agulhas amarelas claras: p.f. 149-150°C (p.f. 148-149°C referido em Meth-Cohn, O.; Narhe, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1520.). ^1H

NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,57 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 8,0 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,90 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,67 (t, 1H, $J = 9$ Hz); IV (nujol) 1685, 1575, 1045, 760, 745 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 8

Preparação de 2-Cloro-3-quinolina-carboxaldeído a partir de acetanilida

Seguindo um processo descrito na literatura (ver Meth-Cohn O.; Narhe, B.; Tarnowski, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1520), adicionou-se gota a gota oxiclreto de fósforo (24,0 mL, 260 mmol) a uma solução gelada de dimetilformamida (7,20 mL, 93,0 mmol) e a solução vermelha escura foi agitada a 0°C durante 30 min. Adicionou-se acetanilida pura (5,0 g, 37,0 mmol) e a mistura foi agitada a 0°C durante 30 min., então aquecida a 75°C durante 16 h. A mistura arrefecida foi vertida sobre 250 mL de água gelada e agitada a 0-5°C durante 30 min. O produto foi filtrado, lavado com água, e recristalizado de acetato de etilo para dar 5,2 g (74%) de 2-cloro-3-quinolina-carboxaldeído como um sólido amarelo claro: p.f. 147-149°C.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 9

2-Iodo-3-quinolinocarboxaldeído

Uma mistura do aldeído preparado de acordo com o Exemplo 7 ou 8 acima (5,0 g, 26,2 mmol), iodeto de sódio (10,0 g, 66,7 mmol) e HCl concentrado (1 mL) em 100 mL de CH_3CN foi aquecida a refluxo durante 4,5 h. Depois da remoção da maior parte do solvente sob vácuo, adicionou-se Na_2CO_3 aquoso até a mistura ficar básica, e o produto foi recristalizado de etanol a 95% para dar 6,51 g (88%) de 2-iodo-3-quinolinocarboxaldeído como agulhas leves esbranquiçadas: p.f. 156-157°C (p.f. 150-152°C referido em Meth-Cohn, O., Narhe, B.; Tranowski, B.; Hayes, R.; Keyzad, A., Rhavati, S.; Robinson, A., *J.*

Allyl Carbamate

Chem. Soc. Perkin Trans. I 1981, 2509). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,29 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,98 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,88 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,68 (t, 1H, $J = 9$ Hz); IV (nujol) 1680, 1610, 1570, 1555, 1315, 1020, 1005, 750, 740 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 10

3-Hidroximetil-2-iodoquinolina

A uma solução com agitação de 2-iodo-3-quinolinocarboxaldeído (595 mg, 2,10 mmol) em 40 mL de CH_3OH a 0°C adicionou-se NaBH_4 (86 mg, 2,31 mmol), e a mistura foi agitada a 0°C durante 30 min. Depois de se concentrar a mistura até aproximadamente metade do seu volume original, adicionou-se água (30 mL) e a mistura foi deixada em repouso a 5°C de um dia para o outro. A parte sólida foi filtrada e o produto em bruto (570 mg, 95%) foi recristalizado de metanol para dar 3-hidroximetil-2-iodoquinolina (505 mg, 84%) como agulhas incolores: p.f. $189-190^\circ\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,68 (m, 1H), 7,58 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 5,45 (t, 1H, $J = 6$ Hz), 4,66 (d, 2H, $J = 6$ Hz); IV (nujol) 3350, 1580, 1320, 1125, 1060, 995, 755, 720, cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 11

3-Clorometil-2-iodoquinolina

A uma mistura com agitação de 3-hidroximetil-2-iodoquinolina preparada de acordo com o Exemplo 10 acima (350 mg, 1,23 mmol) e trifenilfosfina (483 mg, 1,84 mmol) em 10 mL de DMF seca a -23°C foi adicionada N-clorossuccinimida (246 mg, 1,84 mmol), e a mistura foi agitada durante 1 h a -23°C . Depois da adição de 40 mL de NaHCO_3 aquoso diluído, a mistura foi

Alberto C...

extraída com acetato de etilo (20 mL) e depois com éter (2x15 mL). Os extractos orgânicos combinados foram lavados sucessivamente com porções de 20 mL de NaHCO_3 diluído, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e foram secos sobre MgSO_4 . A concentração e a purificação do resíduo por PLC radial (sílica gel, acetato de etilo /hexanos(10%)) deu 312 mg (84%) de 3-clorometil-2-iodoquinolina como um sólido cristalino branco: p.f. 138-140°C. A recristalização de hexanos deu uma amostra analítica como agulhas incolores: p.f. 139-140°C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,75 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 9$ Hz), 4,80 (s, 1H); IV (nujol) 1585, 1555, 1260, 1010, 780, 755, 710 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 12

8-(2'-Iodo-3'-quinolilmetil)-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo- -3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano

A uma solução contendo 45 mg (0,40 mmol) de terc-butóxido de potássio em 4 mL de álcool isopropílico seco a 25°C foram adicionados 55 mg (0,26 mmol) de 7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano preparado de acordo com o Exemplo 6 acima e a mistura foi agitada a 25°C durante 30 min. Uma solução de 3-clorometil-2-iodoquinolina preparada de acordo com o Exemplo 11 acima (104 mg, 0,35 mmol) em 1 mL de CH_3OH foi adicionada gota a gota à suspensão branca, e a solução resultante foi aquecida a 75°C durante 24 h. Depois de se desactivar a mistura reaccional com NH_4Cl saturado, os solventes foram removidos a pressão reduzida, e o resíduo foi retomado em CH_2Cl_2 (20 mL) e lavado com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (2x10 mL).

A concentração e a purificação do resíduo por PLC radial ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (2%)) deu o produto (99 mg, 80%) como um sólido branco: p.f.

171-174°C (dec.). A recristalização de acetato de etilo/hexanos deu uma amostra analítica: p.f. 174°C (dec.). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 7,70-7,80 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 5,63 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 15$ Hz), (d, 1H, $J = 15$ Hz), 5,27 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 5,22 (d, 1H, $J = 9$ Hz); IV (nujol) 3350, 1750, 1650, 1590, 1565, 1160, 1140, 1000, 750 cm^{-1} .

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 13

(±)-Camptotecina

Uma mistura de 8-(2'-iodo-3'-quinolilmetil)-7-oxopirido[5,4-c]-2-oxo-3-etil-3-hidroxi-3,6-dihidropirano preparada de acordo com o Exemplo 12 acima (76 mg, 0,016 mmol), K_2CO_3 (44 mg, 0,32 mmol), brometo de tetrabutilamônio (52 mg, 0,16 mmol) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,6 mg, 0,016 mmol) em 15 mL de acetonitrilo seco sob árgon foi aquecida a 90°C durante 5 h. A análise por TLC da mistura reaccional mostrou uma única mancha que era muito activa à U.V. A mistura foi arrefecida, concentrada, e o resíduo retomado em 30 mL de CHCl_3 contendo CH_3OH (10%). Lavou-se com duas porções de 10 mL de NH_4Cl aquoso saturado. A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada. O resíduo escuro foi sujeito a PLC radial (sílica gel, 4% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$), para dar 17 mg de um sólido cor de laranja que a análise por NMR revelou ser uma mistura de (+)-camptotecina e de brometo de tetrabutilamônio. As lavagens aquosas foram filtradas para dar um sólido amarelo que foi purificado por PLC radial (sílica gel, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ (4%)) para dar (±)-camptotecina (26 mg, 47%) como um sólido amarelo: p.f. 275-277°C (p.f. 275-277°C referido em Volman, R.; Danishefsky, S.; Egger, J.; Soloman, D.M., J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 4074.).

EXEMPLO 14

Síntese de butirato de (1R,4S,5R)-8-fenilmentil-(S)-2-(4-fenilbenzoiloxi)-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo)

Adicionou-se n-BuLi (1,86 M, 2,72 mL, 5,05 mmol) a uma solução com agitação vigorosa de 6-cloro-4-iodo-3-metoximetil-2-metoxipiridina (1,51 g, 4,81 mmol) em 30 mL de THF a -78°C sob Ar, e a mistura foi agitada durante 1 min. Adicionou-se uma solução de 2-cetobutirato de (-)-8-fenilmentilo (1,60 g, 5,29 mmol) em 3 mL de THF. A mistura reaccional foi agitada a -78°C durante 1 h após o que foi adicionada uma solução de cloreto de 4-bifenilcarbonilo (1,34 g, 7,22 mmol) em 3 mL de THF. Retirou-se o banho de arrefecimento e a mistura reaccional foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente. Continuou-se a agitação à temperatura ambiente durante 36 h. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi dissolvido em 125 mL de CH₂Cl₂. A mistura foi lavada com porções de 40 mL de NaHCO₃ aquoso a 10%, água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi seca sobre MgSO₄ e concentrada. O resíduo foi dissolvido em 50 mL de éter e filtrado através de uma camada curta em sílica gel. A concentração produziu um sólido amarelo claro que foi dissolvido em 30 mL de éter de petróleo (p.e. 37-55°C). O produto precipitado foi deixado em repouso à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de arrefecer até 0°C durante várias horas, o produto foi filtrado e lavado com um mínimo de éter de petróleo para produzir 1,97 g (rendimento de 60%) de butirato de (1R, 4S, 5R)-8-fenilmentil-(S)-2-(4-fenilbenzoiloxi)-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo) como um sólido branco (p.f. 100-103°C). ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ 8,22 (d, 2H, J = 7 Hz), 7,05-7,80 (m, 13 H), 4,85 (m, 1 H), 4,50 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 2,61 (m, 1H) 0,55-2,35 (m, 21 H); ¹H NMR: butirato de (1R, 4S, 5R)-8-fenilmentil (R)-2-(4-fenilbenzoiloxi)-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo) (diastereómero minoritário): (300 MHz, CDCl₃), δ 8,22 (d, 2 H, J = 7 Hz) 7,05-7,80 (m,13 H), 4,85 (m, 1 H), 4,62 (d, 1

Alberto C. Mendes

H, J = 9 Hz), 4,35 (d, 1 H, J 0 9 Hz), 3,90 (s, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 0,6-2,10 (m, 21 H).

EXEMPLO 15

Síntese de ácido (S)-2-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'piridil)butírico por Saponificação de butirato de (1R,4S,5R)-8-fenilmentil (S)-2-(4-fenilbenzoiloxi)-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo)

Uma solução de butirato de (1R,4S,5R)-8-fenilmentil-(S)-2-(4-fenilbenzoiloxi)-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'-piridilo) (201 mg, 0,294 mmol) em 6 mL de etanol /NaOH 2N (1:1) foi aquecida a 85-90°C durante 12 h. A maior parte do etanol foi removido a pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (3 mL) e extraído com éter (3x4-mL). É de realçar que o auxiliar quiral ((-)-8-fenilmentol) foi recuperado com rendimento quantitativo depois da evaporação dos extractos de etéreos. A camada aquosa foi acidificada até pH 1 com HCl a 20% e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 5 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (5 mL) e foram secas sobre Na₂SO₄ anidro. A concentração produziu 142 mg de produto em bruto que depois de análise por ¹H NMR se determinou ser uma mistura (1:1) de ácido (S)-2-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'piridil)butírico e ácido 4-bifenilcarboxílico. A este produto em bruto foram adicionados 20 mL de hexanos, e, depois levando a solução até à ebulição,, adicionou-se gota a gota acetato de etilo até resultar uma solução homogênea clara. Depois de ser deixada em repouso a 25°C de um dia para o outro, a mistura foi filtrada, os sólidos foram rejeitados, e o filtrado foi concentrado para originar um semi-sólido incolor. Este processo foi repetido utilizando 5 mL de hexanos e 2-3 gotas de acetato de etilo para remover o ácido 4-bifenilcarboxílico. Depois da concentração do filtrado, obteve-se 45 mg de ácido (S)-2-hidroxi-2-(6'-cloro-2'-metoxi-3'-metoximetil-4'piridil)butírico (rendimento de 76%) como óleo viscoso

incolor. ^1H NMR 300 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (s, 1 H), 4,81 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 4,55 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,01 (t, 3 H, $J = 7$ Hz). Este material era utilizável sem purificação adicional em passos sintéticos subsequentes que requeriam um composto opticamente puro.

Os exemplos anteriores são ilustrativos da presente invenção, e não devem ser encarados como limitativos. A invenção é definida pelas reivindicações anexas.

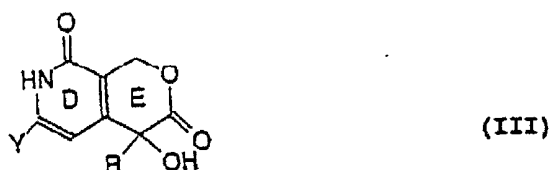
Lisboa, 11 de Outubro de 2001



ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

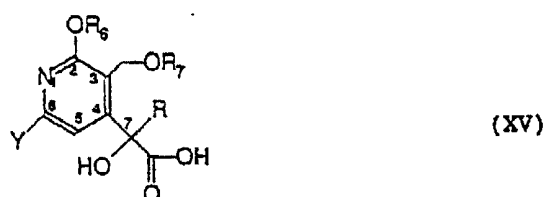
REIVINDICAÇÕES

- Um processo para a produção de um composto de fórmula



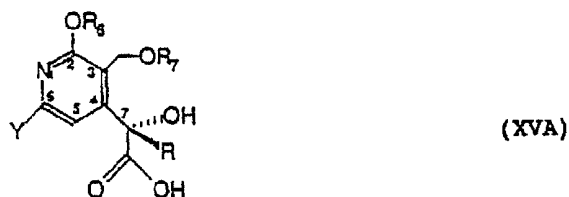
em que R é C₁-C₈ alquilo, e Y é H, F ou Cl, compreendendo os passos de:

ciclização de um composto de fórmula



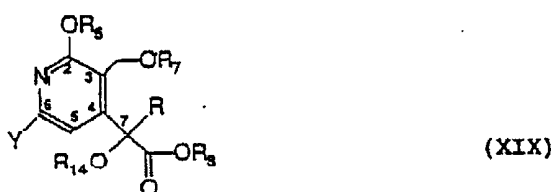
em que R₆ é C₁-C₈ alquilo, R₇ é C₁-C₈ alquilo, R é C₁-C₈ alquilo e Y é H, F ou Cl com um halogenotrialkylsilano na presença de uma aril ou alquilamina para formar um intermediário, hidrolizando então o intermediário em ácido aquoso.

- Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XV tem a orientação estereoquímica de Fórmula XVa



3. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que R é metilo.

4. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XV é obtido por saponificação de um composto de Fórmula



em que R₆ é C₁-C₈ alquilo, R₇ é C₁-C₈ alquilo, R é C₁-C₈ alquilo, Y é H, F ou Cl, e R₈ é uma porção de Fórmula XVIII



em que n é 1, 2, ou 3, R₁₁ é um grupo C₁-C₄ alquilo e R₁₂ é igual a R₁₁, ou R₁₁ e R₁₂ conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R₁₃ é:

(a) fenilo substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário, ou

(b) seleccionado do grupo consistindo em naftilo, antrilo, e fenantrilo opcionalmente substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário,

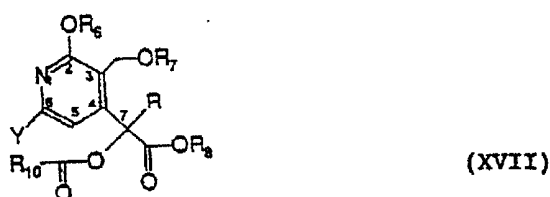
R_{14} é hidrogénio, C_6-C_{10} alquil-carbonilo, aril-carbonilo, ou alquil-aril-carbonilo,

com uma base para formar um intermediário de reacção;

então

protonando o intermediário de reacção com ácido aquoso.

5. Um processo de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de Fórmula XV é obtido partir de um composto de Fórmula (XVII)



em que R_6 é C_1-C_8 alquilo, R_7 é C_1-C_8 alquilo, R é C_1-C_8 alquilo, Y é H, F ou Cl, e R_8 é uma porção de Fórmula XVIII



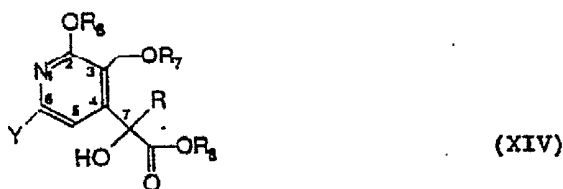
em que n é 1, 2, ou 3, R_{11} é um grupo C_1-C_4 alquilo e R_{12} é igual a R_{11} , ou R_{11} e R_{12} conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R_{13} é:

(a) fenilo substituído desde 1 até 5 vezes com C_3-C_7 alquilo secundário ou C_4-C_7 alquilo terciário, ou

(b) seleccionado do grupo consistindo em naftilo, antrilo, e fenantrilo opcionalmente substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário; e R₁₀ é C₆-C₁₀ alquilo, arilo, ou alquil-arilo,

em que o composto de fórmula XVII é obtido por:

acilação de um composto de Fórmula



com um halogeneto de acilo de fórmula XVI



em que X é Cl, I, ou Br.

6. Um processo de acordo com a reivindicação 5, em que o composto de Fórmula XIV é obtido por:

reacção de um composto de fórmula

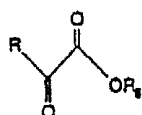


em que R_6 é C_1-C_8 alquilo, R_7 é C_1-C_8 alquilo, Y é H, F ou Cl, e Z é Br ou I, com uma base de fórmula



em que A^+ é um catião inorgânico e B^- é um anião orgânico, para formar um intermediário,

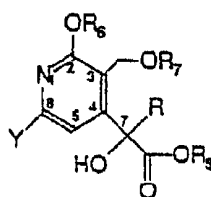
adicionando então estereoespecificamente ao intermediário um α -ceto-éster de fórmula



(XIII)

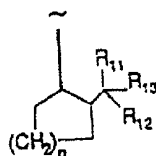
em que R é C_1-C_8 alquilo, e R_8 é tal como definido na reivindicação 5.

7. Um composto de fórmula



(XIV)

em que R_6 é C_1-C_8 alquilo, R_7 é C_1-C_8 alquilo, R é C_1-C_8 alquilo, R_8 é uma porção de Fórmula XVIII



(XVIII)

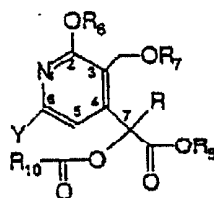
em que n é 1, 2, ou 3, R_{11} é um grupo C_1 - C_4 alquilo e R_{12} é igual a R_{11} , ou R_{11} e R_{12} conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R_{13} é:

(a) fenilo substituído desde 1 até 5 vezes com C_3 - C_7 alquilo secundário ou C_4 - C_7 alquilo terciário, ou

(b) seleccionado do grupo consistindo em naftilo, antrilo, e fenantrilo opcionalmente substituído de 1 até 5 vezes por grupos C_3 - C_7 alquilo secundário ou C_4 - C_7 alquilo terciário,

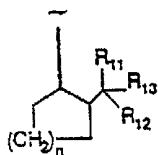
e Y é H, F ou Cl.

8. Um composto de fórmula



(XVII)

em que R_6 é C_1 - C_6 alquilo, R_7 é C_1 - C_8 alquilo, R_{10} é arilo ou alquil arilo, R_6 é uma porção de Fórmula XVIII



(XVIII)

em que n é 1, 2, ou 3, R_{11} é um grupo C_1 - C_4 alquilo e R_{12} é igual a R_{11} , ou R_{11} e R_{12} conjuntamente formam ciclopentano ou ciclohexano, e R_{13} é:

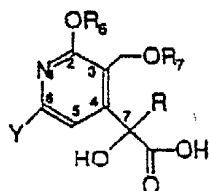
(a) fenilo substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário, ou

(b) seleccionado do grupo consistindo em naftilo, antrilo, e fenantrilo opcionalmente substituído desde 1 até 5 vezes com C₃-C₇ alquilo secundário ou C₄-C₇ alquilo terciário,

R é C₁-C₈ alquilo,

e Y é H, F ou Cl.

9. Um composto de fórmula



(XV)

em que R₆ é C₁-C₈ alquilo, R₇ é C₁-C₈ alquilo, R é C₁-C₈ alquilo, e Y é H, F ou Cl.

Lisboa, 11 de Outubro de 2001

Alberto Canelas

ALBERTO CANELAS
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA