(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 90958 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
C07D309/30 A C07C069/757 B
A61K031/365 B A61K031/22 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.06.23

(30) *Prioridade:* 1988.06.29 US 213010
1988.09.29 US 250646
1989.03.13 US 322398

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.12.29

(45) *Data e BPI da concessão:*
05/94 1994.05.19

(73) *Titular(es):*
MERCK & CO., INC.
RAHWAY NEW JERSEY 07065-0906 US

(72) *Inventor(es):*
MARK E. DUGGAN US

(74) *Mandatário(s):*
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TETRA-HIDROPIRANONA E SEUS ANÁLOGOS DE ANEL ABERTO, ÚTEIS COMO INIBIDORES DA REDUCTASE HMG-COA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

90.959

MEMÓRIA DESCRITIVA

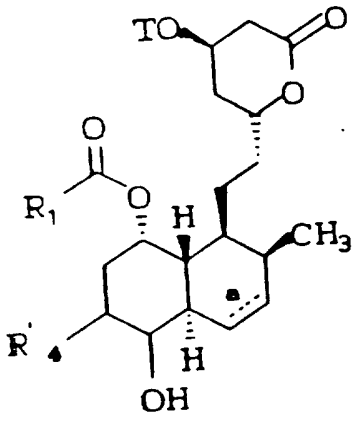
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos inibidores da reductase HMG-GoA, os quais são úteis como agentes anti-hipercolesterolénicos e apresentam, por exemplo, a fórmula (1-6):

==========

MERCK & CO., INC.

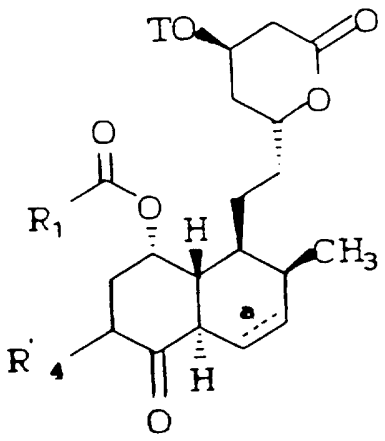
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TETRA-HIDROPIRANONA E DE SEUS ANÁLOGOS DE ANEL ABERTO, ÚTEIS COMO INIBIDORES DA REDUCTASE HMG-CoA"



(1-6)

em que a posição 5 do anel de poli-hidronaftilo está ligada por uma ligação simples ou dupla ao oxigénio ou está incorporada num anel carboxílico C_{3-7}. Nesta fórmula R_1 é, por exemplo alquilo C_{1-10}; R_4 é, por exemplo, hidrogénio ou alquilo C_{1-10}; e T é, por exemplo, hidrogénio ou terc-butildimetilsililo.

O processo de preparação consiste em se tratar um composto de fórmula (1-5):



(1-5)

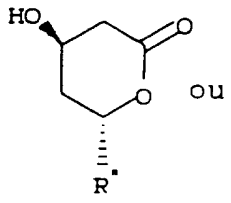
com boro-hidreto de sódio; e, facultativamente, quando T não é H, se remover o grupo protector de hidroxilo.

ANTECEDENTES DO INVENTO

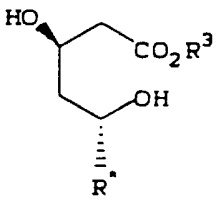
Sabe-se que o hiper-colesterolemia é um dos principais factores de risco para a doença cardiovascular isquémica, como a arteriosclerose. Têm sido utilizados sequestradores do ácido biliático para tratar estas situações; parecem ser razoavelmente eficientes, mas têm que ser consumidos em grandes quantidades, i.e., várias gramas de cada vez e não são muito saborosos.

MEVACOR(R) (lovastatino), actualmente disponível no mercado, pertence a um grupo de agentes anti-hipercolesterolemicas muito activas que actuam por limitação da bio-síntese do colesterol inibindo a enzima reductase HMG-CoA. Para além dos produtos de fermentação natural, mevastatino e lovastatino, existe uma variedade de produtos análogos semi-sintéticos ou totalmente sintéticos.

Os produtos naturais e os seus semi-sintéticos análogos têm as seguintes fórmulas estruturais gerais

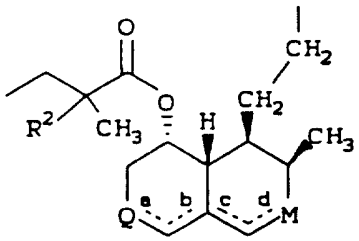


ou



em que
R^3 é hidrogénio, alquilo C_{1-5} ou alquilo C_{1-5} substituído com um membro do grupo formado por fenilo, dimetilamino ou acetil-

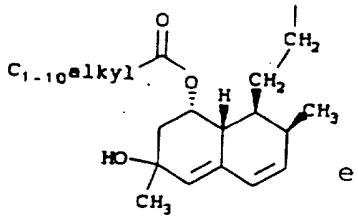
amino;
e R^* é



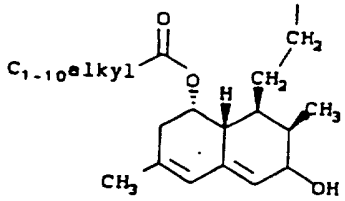
em que Q é $R^5-\overset{|}{C}-$ ou $R^5-\underset{\underset{CH_3}{|}}{\overset{|}{C}}H$; R^5 é H ou OH; M é $-\overset{|}{C}HR^6$, R^6 é hidrogénio ou hidróxido; R^2 é hidrogénio ou metilo; e a, b, c e d representam ligações simples, uma de entre a, b, e ou d representa uma ligação dupla ou ambas a e c ou b e d representam ligações duplas desde que quando a têm uma ligação dupla, Q é $-\underset{\underset{CH_3}{|}}{C}=$ ou

$\underset{\underset{H}{|}}{\overset{|}{C}}=$ e quando d tem uma ligação dupla M é $=\underset{\underset{H}{|}}{\overset{|}{C}}$.

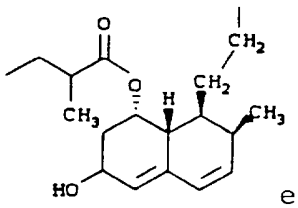
A U.S. Patent 4.517.373 revela hidróxidos semi-sintéticos contendo compostos representados pela fórmula geral anterior em que R^* é



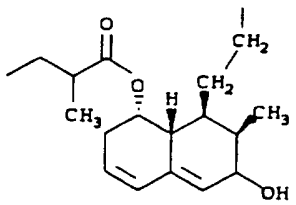
e



A U.S. Patent 4.537.859 e a U.S. Patent 4.448.979 também revelam hidróxidos semi-sintéticos contendo compostos representados pela fórmula geral anterior em que R^* é

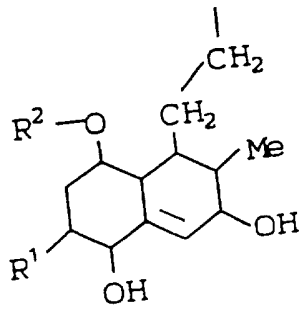


e



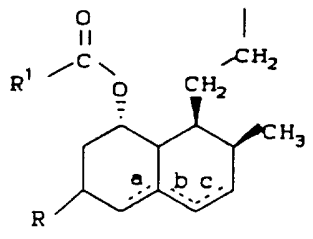
Estes compostos preparam-se pela acção de certas micro-organismos sobre os correspondentes substractos não hidroxilados. Um desses organismos que está descrito na U.S. 4.537.859 é do genero Nocardia.

A U.K. Patent 2.075.013 revela hidróxidos semi-sintéticos contendo compostos representados pela fórmula geral anterior em que R^* é:



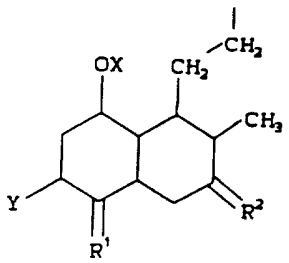
em que R^1 é H ou Me, e R^2 é H ou acilo.

O pedido de Patente U.S., Série nº 048.136. de 15 de Maio de 1987 revela compostos 6-substituídos, da fórmula geral anterior, em que R^* é:



em que R é CH_2OH, $CHO\overset{O}{\overset{\|}{C}}R^4$, CO_2R^7 ou $\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR^8R^9$; e R^1, R^4, R^7, R^8 e R^9 são genericamente definidos como as partes orgânicas.

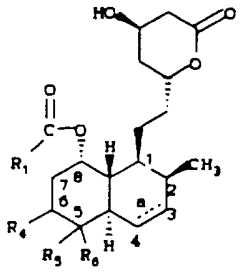
As U.S. Patent 4.604.472 e 4.733.003 revelam compostos da fórmula anterior em que R^* é:



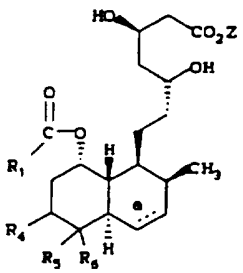
em que X representa um átomo de hidrogénio ou um grupo 2-metilbutirilo, Y representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo e R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e representa, cada um, um átomo de oxigénio ou um grupo de fórmula $=N-OR^3$ em que R^3 é um hidrogénio ou uma parte alquilo.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Este invento diz respeito a inibidores da reductase HMG-CoA de fórmula (I) e (II)



(I)



(II)

(A numeração diz respeito às posições no anel tetra-hidronaftilo).

em que

R_1 é seleccionado de entre:

(1) alquilo C_{1-10}

(2) alquilo C_{1-10} substituído em que um ou mais substituintes é seleccionado de entre

(a) halogénio,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi C_{1-10}

(d) alcoxi-C_{1-5}-carbonilo,

(e) aciloxi C_{1-5}

(f) ciclo-alquilo C_{3-8}

(g) fenilo

(h) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y,

(i) alquilS(O)$_n$ C_{1-10} em que n é 0, 1 ou 2,

(j) ciclo-alquilS(O)$_n$ C_{3-8},

(k) fenilS(O)$_n$

(l) fenilS(O)$_n$ substituido em que os substituintes são X e Y, e

(m) oxo;

(3) alcoxi C_{1-10}

(4) alcenilo C_{2-10}

(5) ciclo-alquilo C_{3-8}

(6) ciclo-alquilo C_{3-8} substituído em que um substituinte é seleccionado de entre

(a) alquilo C_{1-10}

(b) alquilo C_{1-10} substituído em que o substituinte é seleccionado de entre

(I) halogéneo,

(II) hidróxi,

(III) alcóxido C_{1-10}

(IV) alcóxi C_{1-5}-carbonilo

(V) aciloxi C_{1-5}

(VI) fenilo

(VII) fenilo substituido em que os substituintes são X e Y

(VIII) alquilS(O)$_n$ C_{1-10}

(IX) ciclo-alquil C_{3-8}-S(O)$_n$

(X) fenilS(O)$_n$

(XI) fenilS(O)$_n$ substituído em que os

substituintes são X e Y, e

(XII) oxo,

(c) alquil$S(O)_n$ C_{1-10}

(d) ciclo-alquil-$C_{3-8}S(O)_n$

(e) fenil$S(O)_n$,

(f) fenil$S(O)_n$ substituído em que os substituintes são X e Y,

(g) halogéneo

(h) hidróxi

(i) alcoxi C_{1-10}

(j) alcoxi C_{1-5}-carbonilo

(K) aciloxi C_{1-5}

(l) fenilo, e

(m) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

(7) fenilo;

(8) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

(9) amino

(10) alquil C_{1-5}-amino

(11) di(alquil C_{1-5})-amino

(12) fenilamino

(13) fenilamino substituído em que os substituintes são X e Y;

(14) fenil-alquil C_{1-10}-amino

(15) fenil-alquil C_{1-10}-amino substituído em que os substituintes são X e Y;

(16) um membro escolhido de entre

(a) piperidinilo,

(b) pirrolidinilo,

(c) piperazinilo,

(d) morfolinilo, e

(e) tiomorfolinilo; e

(17) $R_{10}S$ em que R_{10} é escolhido de entre

(a) alquilo C_{1-10}

(b) fenilo, e

(c) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

R_4 é

(1) hidrogénio

(2) alquilo C_{1-10}; e

(3) alquilo C_{1-10} substituido em que um ou mais substituintes é escolhido de entre

(a) halogénio

(b) hidróxi

(c) alcóxi C_{1-10}

(d) alcóxi C_{1-5}-carbonilo

(e) alquil C_{1-5}-aciloxi

(f) fenilaciloxi

(g) fenoxi carbonilo

(h) fenilalquiloxi C_{1-5}

(i) fenil-alcóxi C_{1-5}

(j) amino

(k) alquil C_{1-5}-amino

(l) di(alquil C_{1-5}) amino

(m) fenilamino

(n) fenilamino substituído em que os substituintes são X e Y;

(o) fenil-alquil-C_{1-5}-amino

(p) fenil-alquil-C_{1-5}-amino substituído em que os substituintes são X e Y,

(q) ciclo-alquil C_{3-8}

(r) fenilo

(s) fenilo, substituído em que os substituintes são X e Y,

(t) fenil$S(O)_n$,

(u) fenil$S(O)_n$ substituído em que os substituintes são X e Y,

(v) fenil-alquil $C_{1-5}S(O)_n$,

(w) alquil $C_{1-5}S(O)_n$,

(x) fenilaminoaciloxi,

(y) alquil C_{1-5}-amino-aciloxi,

(z) alquil C_{1-5}-acilamino,

(aa) di(fenilalquil C_{1-5})fosfonilo

(bb) di(alquil C_{1-5})fosfonilo

(4) R_4 em conjunto com o átomo de carbono ao qual está ligado representa um anel carboxílico C_{3-8};

R_5 e R_6 são, independentemente H, OH, OR_7, ou R_5 e R_6, reunidos ao átomo de carbono a que estão ligados, representam C=O ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados representam um anel carboxílico de 3 a 7 átomos; desde que quando R_5 fôr H, R_6 seja OH ou OR_7, e R_5 fôr OH, R_6 seja H, e quando R_5 fôr OR_7, R_6 seja H;

R_7 é $-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-R_8R_9$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_8R_9$ ou $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_8$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OR_8$, fenil-alquilo C_{1-3}, alquilo C_{1-5};

R_8 e R_9 são independentemente, H, alquilo C_{1-3}, fenil-alquilo C_{1-3} ou arilo em que arilo é fenilnaftilo, piridilo, furanilo, tienilo ou fenilo, naftilo, piridilo, furanilo ou tienilo substituído com grupos X e Y desde que quando R_7 têm

$-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R_8$, R_8 não seja H e quando R_7 fôr $-\overset{O}{\overset{\|}{P}}-R_8R_9$ nem R_8 nem R_9 sejam H;

X e Y são independentemente escolhidos de entre

a) OH,

b) halogénio,

c) trifluorometilo,

d) alcoxi C_{1-3},

e) alquil C_{1-3}-carboniloxi,

f) fenilcarboniloxi,

g) alcóxi-C_{1-3}-carbonilo,

h) feniloxicarbonilo,

i) hidrogénio;

j) alquilo C_{1-5};

Z é escolhido entre

(1) hidrogénio;

(2) alquilo C_{1-5};

(3) alquilo C_{1-5} substituído em que o substituinte é escolhido de

(a) fenilo

(b) dimetilamino, e

(c) acetilamino, e

(4) 2,3 hidroxi-propilo;

halogéneo é Cl ou F;

a é uma ligação simples ou dupla; desde que quando a fôr uma ligação dupla e R_5 ou R_6 seja OH, a configuração da posição 5 do anel naftilo é 5(R); ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

Excepto onde especificamente se referir o contrário, os termos "alquilo", "alcenilo", "acilo", "ariloxi" e "alcoxi" incluem tanto as variedades de cadeia linear como as de cadeia ramificada do termo respectivo.

Uma incorporação deste invento é o grupo de compostos de fórmula (I) e (II) em que:

R_1 é seleccionado de entre:

(1) alquilo C_{1-10}

(2) alquilo C_{1-10} substituido em que, um ou mais substituintes é seleccionado de entre

(a) halogénio,

(b) hidróxi,

(c) alcóxi C_{1-10},

(d) alcóxi C_{1-5}-carbonilo

(e) aciloxi C_{1-5},

(f) cicloalquilo C_{3-8},

(g) fenilo,

(h) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y, e

(i) oxo;

(3) cicloalquilo C_{3-8}

(4) cicloalquilo substituído C_{3-8} em que um dos substituintes é seleccionado de entre

(a) alquilo C_{1-10}

(b) alquilo C_{1-10} substituído em que o substituinte é seleccionado de entre

(I) halogénec,

(II) hidróxi,

(III) alcoxi C_{1-10},

(IV) aciloxi C_{1-10},

(V) alcoxi C_{1-5}-carbonilo,

(VI) fenilo,

(VII) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y, e

(VIII) oxo,

(c) halogéneo,

(d) hidroxi,

(e) alcoxi C_{1-10},

(f) alcóxi C_{1-5}-carbonilo

(g) aciloxi C_{1-5}

(h) fenilo

(i) fenilo substituído em que os substituintes X e Y;

(5) fenilamino

(6) fenilamino substituído em que os substituintes são X e Y;

(7) fenilalquil C_{1-10}-amino;

(8) fenilalquil C_{1-10}-amino substituído em que os substituintes são X e Y;

R_4 é

(1) hidrogénio;

(2) alquilo C_{1-10};

(3) alquilo C_{1-10} substituído em que um ou mais substituintes são seleccionados de entre:

(a) halogéneo,

(b) hidroxi,

(c) amino,

(4) CH_2R_{12} em que R_{12} é escolhido de entre:

(a) alcoxi C_{1-5},

(b) alcoxi C_{1-5}-carbonilo,

(c) alquilo C_{1-5}-aciloxi,

(d) fenilaciloxi,

(e) fenóxi-carbonilo,

(f) fenilalquilo C_{1-5},

(g) fenilalcóxido C_{1-5},

(h) alquil C_{1-5}-amino,

(i) di (alquil C_{1-5})amino,

(j) fenilamino,

(k) fenilamino substituído em que os substituintes são X e Y,

(l) fenilalquil C_{1-5}-amino,

(m) fenilalquil C_{1-5}-amino substituído em que os substituintes são X e Y,

(n) ciclo-alquilo C_{3-8},

(o) fenilo,

(p) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y,

(q) fenil$S(O)_n$,

(r) fenil$S(O)_n$ substituído em que os substituintes são X e Y,

(s) fenilalquil$S(O)_n C_{1-5}$,

(t) alquil$S(O)_n$ C_{1-5},

(u) fenilaminoaciloxi,

(v) alquil C_{1-5}-aminoaciloxi,

(w) alquil C_{1-5}-acilamino

(x) di(fenilalquilo C_{1-5})fosfonilo

(y) di(alquil C_{1-5}) fosfonilo

(5) R_4 em conjunto com o átomo de carbono ao qual está ligado representa um anel ciclopropano;

R_5 e R_6 são, independentemente, H, OH, OR_7, ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados representam C=O ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de carbono a que estão

ligados representam um anel ciclopropano; desde que quando R_5 for H, R_6 seja OH ou OR_7, e quando R_5 for OH, R_6 seja H e quando R_5 for OR_7, R_6 seja H;

R_7 é $-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-R_8R_9$, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NR_8R_9$ $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-R_8$, $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-R_8$, -fenilalquilo C_{1-3}, alquilo;

R_8 e R_9 são, independentemente, H, alquilo C_{1-3}, fenilalquilo C_{1-3} ou arilo em que arilo é fenilnaftilo, piridilo, furanilo, ou tienilo com grupos X e Y desde que quando R_7;

for $-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-O-R_8$, R_8 não seja H e quando R_7 for $-\overset{\overset{O}{\|}}{P}-R_8R_9$ nem R_8 nem R_9 sejam H;

X e Y são seleccionados, independentemente de entre;

(a) OH,

(b) F,

(c) trifluorometilo,

(d) alcoxi C_{1-3}

(e) hidrogénio

(f) alquilo C_{1-5}

Numa sub-classe encontram-se os compostos de fórmula (I) e (II) em que

R_1 é alquilo C_{1-10}; e
R_4 é CH_3, H, ou CH_2 fenilo.

Exemplos desta sub-classe são os compostos de fórmulas (I) e (II) em que:

R_7 é $-PR_8R_9$, $-CNR_8R_9$ $-C-O-R_8$, alquilo C_{1-5} ou fenilaquilo C_{1-3};

R_8 e R_9 são, independentemente, H, alquilo C_{1-3}, fenilalquilo C_{1-3} ou arilo em que arilo é fenilo ou naftilo ou fenilo ou naftilo substituidos com X;

Outros exemplos desta sub-classe são aqueles compostos em que:

R_1 é 2-butilo ou 2-metilo-2-butilo;

R_4 é CH_3.

Para exemplificar esta sub-classe refiram-se os seguintes compostos:

6(R)-[2-[8-(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-hidróxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R), 5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-8(S)-(2,2-dimetilbutirilóxi-2(S)-metil-5(R)-benzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R)-5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-nafitil-1(S)]etil]-4(R)-hidróxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)2(S)-metil-5-(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R)-5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),-5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-dibenzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,88a(R)--deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra--hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-R-hidroxi--6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,88a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(S)-hidroxi-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,88a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4-(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-{2-{8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nona-hidro-naftil-1(S)}etil}-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-{2-{8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)metil-5-oxo-6(S)--metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nona-hidro-naftil-1(S)}etil}--4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-hidroxi-6(R)metil-1,2,4a(R),5,6,7,88aR-octo-hidro-naftil-1(S)]etil]--4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona; e os di-hidroxiácidos correspondentes, de cadeia aberta, e os seus ésteres.

Numa segunda sub-classe encontramos os compostos de fórmula (I) e fórmula (II) em que:

R_1 é alquilo C_{1-10}; e
R_4 é CH_2OH ou metilfenilaciloxi.

Exemplos desta sub-classe são os compostos de fórmulas (I) e (II) em que:

R_7 é $-\overset{O}{\overset{\|}{P}}R_8R_9$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}NR_8R_9$, alquilo C_{1-5} ou fenil-alquilo C_{1-3};

R_8 e R_9 são, independentemente, H, alquilo C_{1-3}, fenilalquilo C_{1-3} ou arilo em que arilo é fenilo ou naftilo ou fenilo ou naftilo substituídos com X;

Outros exemplos desta sub-classe são os compostos em que:

R_1 é 2-butilo ou 2-metil-2-butilo;

R_4 é CH_2OH.

Exemplos desta sub-classe são os seguintes compostos.

6(R)-[2-[8-(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-hidroxi-6(R)-hidroxi-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-benzilaminocarboniloxi-6(R)-hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2H-piran-2-ona;

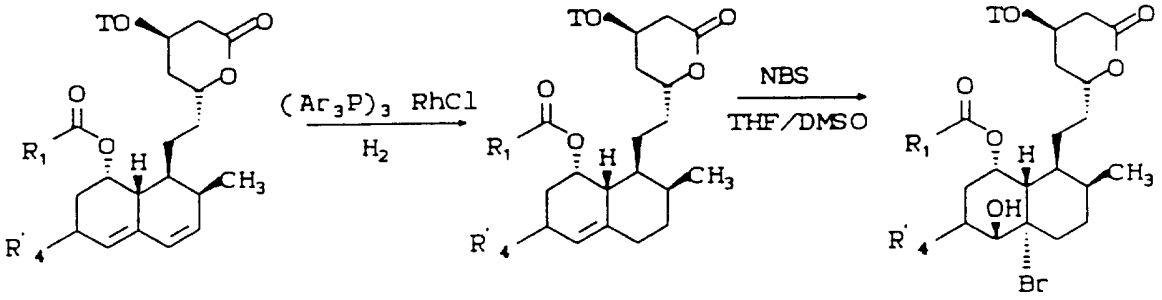
6(R)-[2-[8(S)(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-dibenzilaminocarboniloxi-6(R)-hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidronaftil-1(S)]-etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona;

6(R)-[2[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-hidroxi--6(S)-hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro--naftil-1(S)]etil-4(R)hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2--ona;

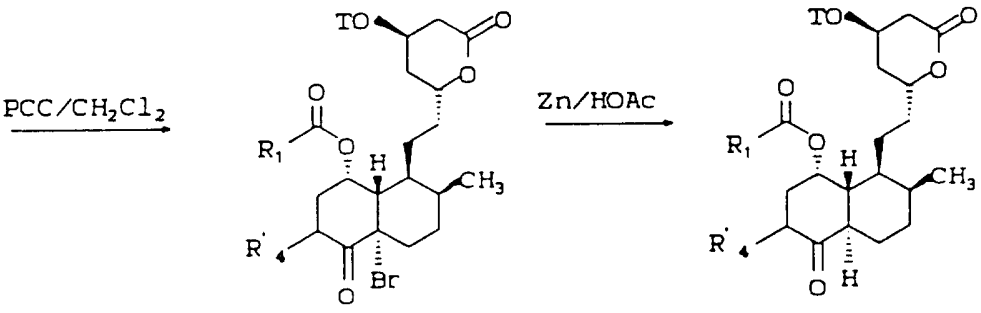
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-(S)-hidroxi-6(S)-hidroximetil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piram--2-ona; e os di-hidroxiácidos correspondentes de anel aberto e os seus ésteres.

Os compostos de fórmula (I) preparam-se a partir de lovastatina ou mevastatina ou de um seu análogo 6-desmetil-6-hidroximetilo ou 8-aciloxi seguindo os esquemas 1 e 2 a seguir delineados.

ESQUEMA I

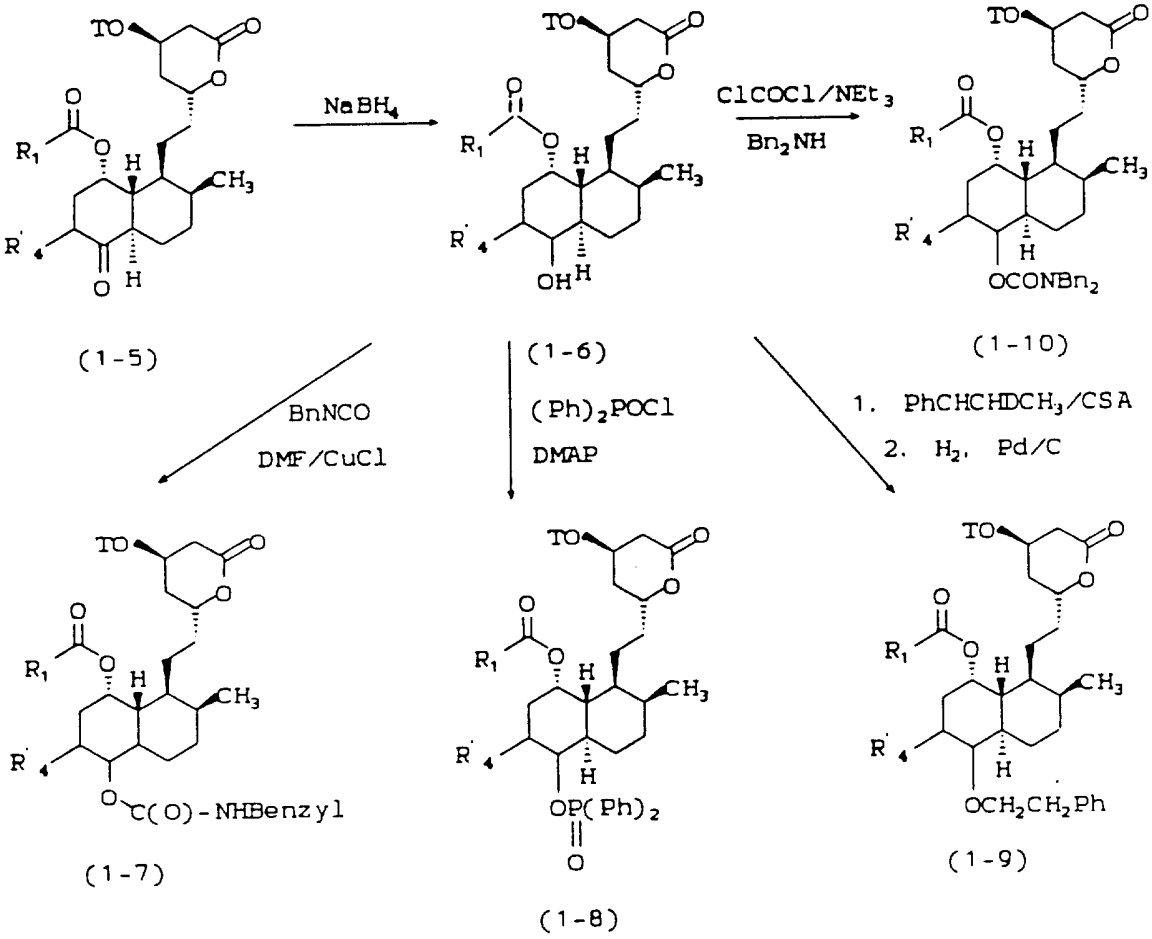


(1-1) (1-2) (1-3)



(1-4) (1-5)

ESQUEMA I (continuação)



R'_4 = CH_3 ou $CH_2OSi(Me)_2C_4H_9$-t, ou H,
T é um grupo protector de hidroxido como terc-butildimetilsililo, tert-butildifenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo ou tetra-hidropiranilo.

O composto (1-2) prepara-se a partir de lovastatina para redução da dupla ligação 3,4, seguindo o procedimento detalhado no pedido de patente N 092.804 copendente de 3 de Setembro de 1987. O hidroxilo de lactona pode ser protegido ou desprotegido durante esta. Nas situações em que R_4 for 6-hidroxi-metilo ou um hidroximetilo protegido, a conversão de 6-metilo, 6-hidroximetilo pode ser levada a cabo seguindo o procedimento apresentado em S.N. 254.525, de 6-de Outubro de 1988. O grupo hidroxilo no anel de lactona e na posição-6 do anel poli-hidronaftilo pode ser protegido (TO) utilizando um grupo protector sililo como terc-butil-dimetilsililo, seguindo o método apresentado na U.S. Patent 4.444.784. Nas situações em que a parte acilo não for 2-metil-butirilo, o grupo acilo do lovastatino pode ser hidrolisado e o grupo hidroxilo reesterificado com um haleto de alcanoílo apropriado, seguindo o procedimento apresentado na U.S. Patent 4.444.784. O haleto de alcanoílo pode formar-se por transformações standard com a substituição, com uma parte alquilo ou outro electrofilo apropriado, numa função ácida C-H duma substância de partida apropriada.

O monoemo (1-2) converte-se em bromo-hideina (1-3) utilizando NBS(N-bromo-sucimida)/THF/DMSO. O bromo-hidrino (1-3) é oxidado para dar o bromo-cetona intermédia (1-4) com clorocromato de piridinio (PCC) seguida por desbrominação redutiva em THF/ácido acético, na presença de zinco para produzir, para produzir cetona (1-5). A redução da cetona (1-5) com $NaBH_4$ em THF/H_2O deu os derivados 5-hidroxi epiménicos (1-6). Esta redução pode ser levada a cabo na cetona protegida com hidroxilo (1-5) ou na cetona não protegida em que T é H, sendo preferida a via em que a cetona é protegida em que T não seja H. O metano de benzilo (1-7) prepara-

-se por tratamento do álcool (1-6) com isocianato de benzilo em DMF na presença de CuCl. O álcool (1-6) também pode ser tratado com β-metoxi de estireno em CH_2Cl_2 na presença de ácido canforsulfónico (CSA) para produzir um éter Z-enólico que é reduzido com H_2 sobre Pd/C 10% em acetato de etilo para originar o éter fenetílico (1-9). O fosfinato (1-8) prepara-se a partir do álcool (1-6) por tratamento com cloreto difenilfosfínico e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) em CH_2Cl_2. Os di-benziluretanos (1-10) formam-se a partir do tratamento inicial do álcool (1-6) com fosgénio seguido pela reacção com dibenzilamina. A parte 5-álcool do composto (1-6) também pode ser convertida nas funções éster, carbonato e éter por transformações químicas padrão.

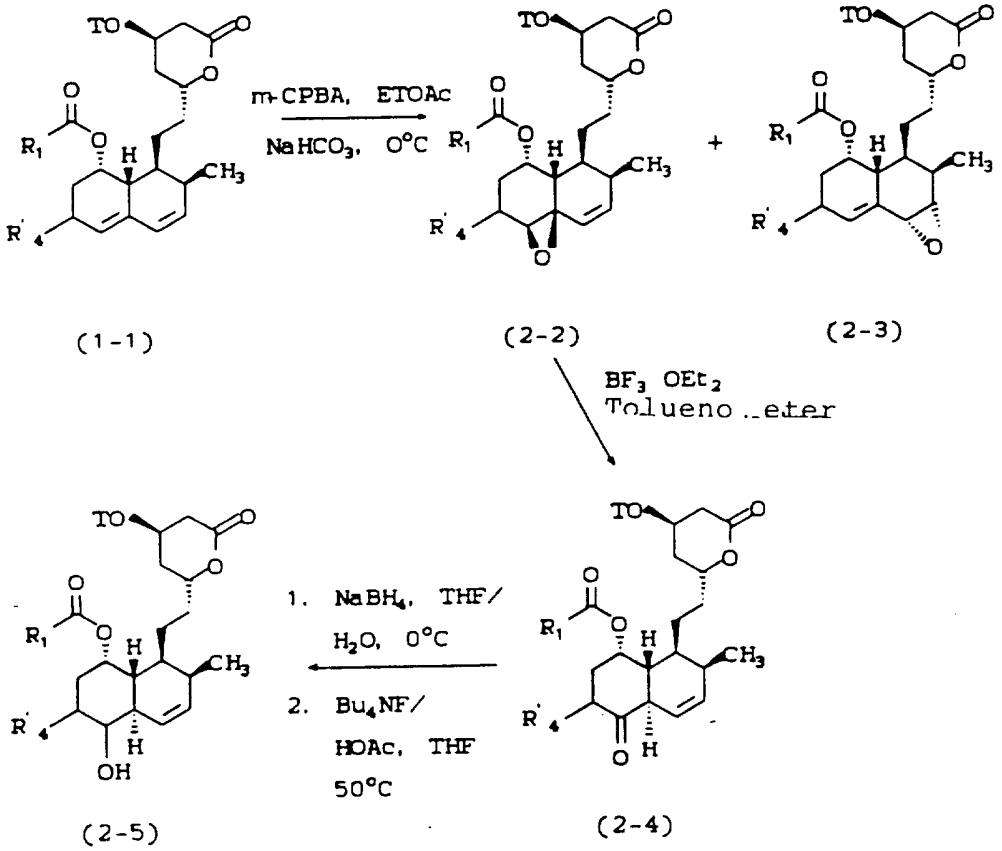
A parte 6-hidroximetilo é convertido em 6-iodometilo por iodonação do hidroxilo (p.e. iodo, trifenilfosfina, imidazole) seguida por substituíção ou por ligação intermédia de radical com um alquilo ou uma parte heteroatómica que resulta na passagem de CH_2I a R_4. Um exemplo desta metodologia é a reacção de ligação cruzada entre um haleto de alquilo e um reagente organometálico (p.e. iodetos de alquilo com cobre-Posner dialquilo litio, Org. React. 22, 253--400 (1975)).

O pedido de patente U.S. SN 254.525, de 6 de Outubro de 1988 revela um método para preparar o derivado de lavastatino 6-α-desmetil 6-β-metilo que pode ser utilizado como produto de partida no esquema anterior. Em alternativa a remoção do T protector do sililo da 6-α-metil cetona (1-5), seguida por tratamento com 1,8-diazabiciclo[5,4,0]--undec-7-eno (DBU) produz a 6-β-metil cetona (1-5) que, após reprotecção do grupo hidróxido de lactona e tratamento com $NaBH_4$ origina uma mistura do composto 6-β-metil-5(S)-hidroxi (1-6) do composto 6-β-metil-5(R)-hidroxi (1-6).

A metodologia do esquema 2 pode ser utilizada quando os compostos de fórmula (I) contêm uma

dupla ligação na posição 3, 4.

ESQUEMA 2



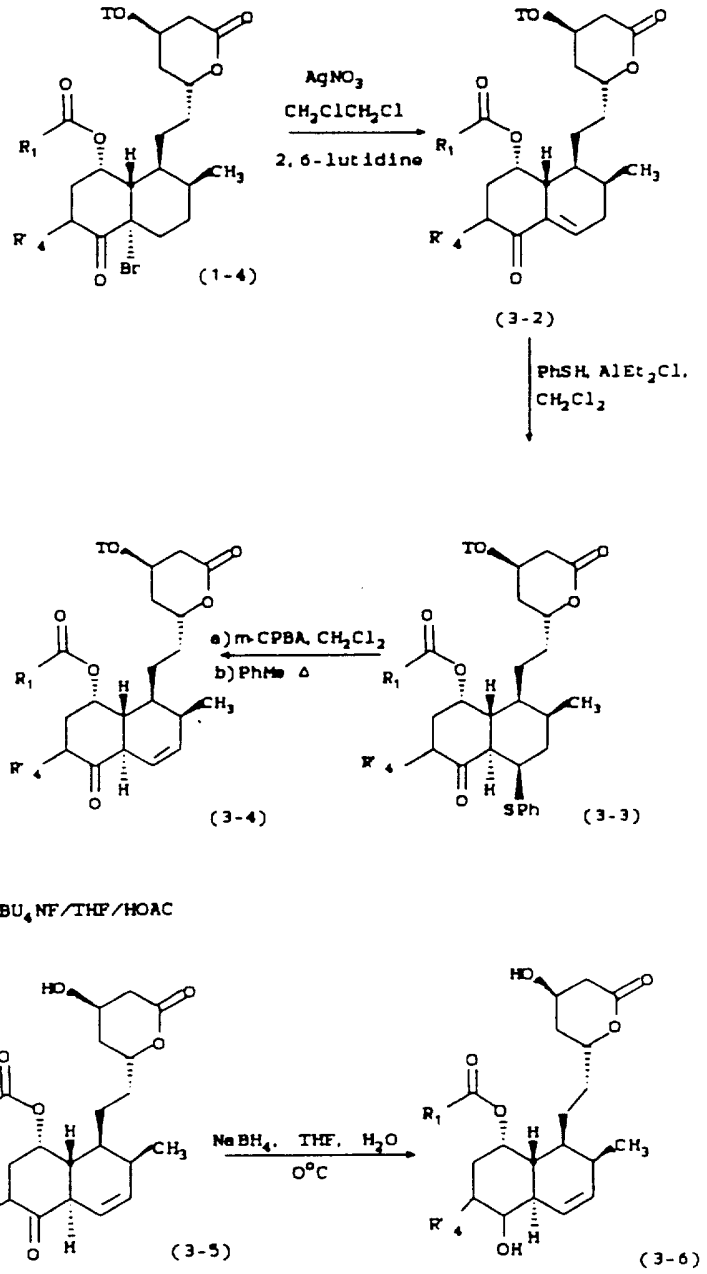
O dieno protegido (1-1) é convertido em epóxidos (2-2) e (2-3) por tratamento com ácido m-cloro-peroxibenzóico a cerca de 0ºC. O epóxido (2-2) é então tratado com eterato de trifluoreto de boro para formar a enona (2-4). A parte cetona é reduzida com $NaBH_4$ e a hidroxil lactona desprotegida utilizando fluoreto de tetrabutilamónio para formar álcool (2-5). Como se descreveu anteriormente a redução com $NaBH_4$ pode ser levada a cabo sobre a cetona protegida ou desprotegida (T=H). A parte 5-álcool do composto (2-5) pode ser, para além disso, tratado para formar as partes OR_7, como se descrevem no esquema 1.

Em alternativa a dupla ligação pode ser inserida seguindo a metodologia do esquema 3.

A bromocetona (1-4), formada como intermediário no esquema 1, é isolada e des-hidrobrominada com piridina a cerca de 60ºC para formar a eneona (3-2). Adiciona-se tiofenol à olefina de (3-2) para formar o composto (3-3), que é então submetido a uma eliminação oxidativa com ácido m-cloroperoxibenzóico para formar o composto (3-4). A cetona (3-4) pode ser desprotegida (3-5) e reduzida a álcool (3-6) que, por métodos padrão em química, pode ser convertido em qualquer das pontes OR_7 anteriormente descritas.

Nos casos em que as condições de reacção das transformações químicas anteriormente referidas forem prejudiciais aos substituintes na parte 8-aciloxi, o grupo metoxi pode ser utilizado como grupo protector que, após a formação da posição-5 pode ser removido por hidrólise para dar o derivado 8-hidroxi, que pode então ser acilado de acordo com o procedimento geral descrito na U.S. Patent 4.661.483.

ESQUEMA 3



T é um grupo protector de hidroxilo com o tert-butildimetil-sililo.

Nos casos em que o produto formado nos processos sintéticos anteriormente descritas não está na forma desejada para esse composto, o produto pode ser sujeito a uma ou mais reacções suplementares como a hidrólise, a distilação, a salificação, a esterificação, a nerlação, a amonólise ou a lactanização por processo convencionais.

Os sais de metais preferidos são os sais de metais alcalinos como o sódio ou o potássio, sais de metais alcalino-terrosos como o cálcio ou sais de outros metais como o magnésio, o alumínio, o zinco; o ferro, o cobre, o níquel ou o cobalto, das quais se preferem os sais de metais alcalinos, de metais alcalino-terrosos, de magnésio e de alumínio, sendo dada maior preferência aos sais de sódio, de cálcio e de alumínio.

Os amino-ácidos preferidos para formar sais de amino-ácidos são as aminoácidos básicos como arginina, lisina, o ácido α,B-diaminobutírico ou ornitina.

As aminas preferidas para formar sais de amina incluem a t-oetilamina, a dibenzilamina, a etilenodiamina, a morfólina e a tris-(hidroximetil)aminometano. Também se dá preferência à amónia para formar o sal de amónio.

Os ésteres preferidos são os ésteres de alquilo como os ésteres de metilo, de propilo, de isopropilo, de butilo, de isobutilo, ou de pentilo, sendo dada maior preferência no éster de metilo. Contudo, podem ser utilizados outros ésteres como os de fenil-alquilo C_{1-5}, dimetilamino-alquilo C_{1-5}, ou acetilamino-alquilo C_{1-5}, se se pretender.

Os sais metálicos dos ácidos carboxílicos de fórmula (II) podem obter-se colocando em contacto um solvente hidróxido, carbonato ou similar com o ácido carboxílico de fórmula (II). O solvente aquoso utilizado é

preferencialmente água ou pode ser de água com um solvente orgânico, de preferência um álcool (como metanol ou etanol), uma cetona (como a acetona), ou um carboneto alifático (com o hexano) ou um éster (como o acetato de etilo). Prefere-se utilizar uma mistura de um solvente orgânico hidrofílico com água. Estas reacções são, habitualmente, levadas a cabo à temperatura ambiente, mas podem, se se pretender, ser realizadas com aquecimento ou arrefecimento.

Os sais de amina dos ácidos carboxílicos de fórmula (II) podem ser obtidos por reunião de uma amina em solução aquosa com o ácido carboxílico de fórmula (II). Solventes aquosas adequadas incluem água e misturas de água com álcoois (como o metanol e o etanol), éteres (como éter dietílico e tetra-hidrofurano), nitrilos (como o acetonitrilo) ou cetonas (como a cetona); prefere-se utilizar acetona aquosa como solvente para esta reacção. A reacção é preferencialmente levada a cabo à temperatura ambiente ou abaixo com maior preferência a uma temperatura de 5ºC a 10ºC. A reacção completa-se imediatamente. Em alternativa, um sal metálico de um ácido carboxílico de fórmula (II) (que pode ter sido obtido como se descreveu anteriormente) pode ser dissolvido num solvente aquoso, sendo em seguida adicionado o sal do ácido mineral (por exemplo o hidrocloreto) da amina desejada, utilizando as mesmas condições de reacção que para a reacção da amina com o ácido carboxílico de fórmula (II) e o produto desejado é então obtido por metatese.

Os sais de amino-ácidos de ácidos carboxílicos de fórmula (II) podem obter-se por adição do ácido carboxílico de fórmula (II), a uma solução aquosa do amino ácido. Nos solventes aquosas adequados incluem-se água e misturas de água com alcoóis (como metanol ou etanol) ou éteres (como tetra-hidrofurano).

Os ésteres de preferência os ésteres de alquilo, dos ácidos carboxílicos de fórmula (II) po-

dem obter-se por reunião do ácido carboxílico de fórmula (II) ao álcool apropriado, de preferência na presença de um catalisador ácido, por exemplo um ácido mineral (como o ácido clorídrico ou o ácido sulfúrico), um ácido de Lewis (por exemplo o trifluoreto de boro) ou uma resina de fermento iónico com características ácidas. O solvente utilizado para esta reacção não é critico, desde que não a afecte desfavoravelmente; os solventes adequados incluem o próprio álcool, o benzeno, o clorofórmio, os éteres e afins. Em alternativa, o produto desejado pode obter-se por reunião do ácido carboxílico de fórmula (II) com um diazoalcano em que a ponte alcano pode ser substituído ou não substituída. Esta reacção efectua-se habitualmente por reunião do ácido a uma solução etérea de diazoaleano. Como alternativa suplementar os éster pode ser obtido por contacto do sal metálico do ácido carboxílico de fórmula (II) com o haleto, de preferência um haleto de alquilo, num solvente adequado; os solventes preferidos incluem dimetilformamida, tetra-hidrofurano, dimetilsulfóxido e acetona. Finalmente os ésteres também podem ser obtidos a partir da lactona de fórmula (I) por reacção com um alcóxido apropriado num alcanol obsoluto. Todas as reacções para a produção de ésteres são preferencialmente levadas a cabo a temperaturas próximas do ambiente, mas, se for requerido pela natureza do sistema as reacções podem ser levadas a cabo com aquecimento ou arrefecimento.

As lactonas dos ácidos carboxílicos de fórmula (I) podem obter-se por lactonização dos ácidos carboxílicos de fórmula (II) sob condições normais e conhecidas pelos peritos na arte.

A actividade intrínseca de inibição da reductase HMG-COA dos compostos reivindicados mede-se por meio do protocolo in vitro publicado em J. Med. Chem, 28, p. 347-358 (1985).

Para estimativa das potências de de inibição relativas, atribui-se o valor 100 ao compactino (i.e. mevastatino) e o valor de IC_{50} do composto a testar foi comfonado com o comfactino determinado simultaneamente no protocolo in vitro publicado.

Valores representativos da actividade intrínseca de inibidores da reductase HMG-COA dos compostas reivindicados são as seguintes potências relativas de compostos de fórmula (I):

Composto	Potência Relativa
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)--deca-hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi--3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	300
6(R)-[2-[8-(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-benzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)--deca-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi--3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	360
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-metil--1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca-hidro--naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6--tetra-hidro-2H-piran-2-ona	300

Composto	Potência Relativa
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-dibenzilaminocarboniloxi--6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)--deca-hidronaftil-1(S)]etil-4(R)-hidroxi--3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	94
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiloxi)-2(S)metil-5,(R)-hidroxi-6(R)-metil--1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca--hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi--3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	50
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutinloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(S)-metil--1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca--hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi--3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	99,6
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(S)-hidroxi-6(S)-metil--1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-deca--hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	11,1
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nona-hidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona	125
6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-octa-hidro-naftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6--tetra-hidro-2H-piran-2-ona	100

Os compostos deste invento são úteis como agentes anti-hipercolesterolemia para o tratamento de arteriosclerose, hiperlipidemia, hiper-colesterolemia familiar e doenças humanas semelhantes. Podem ser administradas oralmente ou parentericamente na forma de cápsula, comprimido, preparação injectável ou equivalente. A via oral é habitualmente a desejável. As doses podem ser variadas, dependendo da idade, gravidade, peso do corpo e outras condições respeitantes aos doentes, mas a dose diária para adultos encontra-se no intervalo de cerca de 10 mg a 200 mg (de preferência 10 a 100 mg) que pode ser dada dividida em doses que podem variar de duas a quatro.

Os compostos deste, invento também podem ser coadministrados com polímeros catiónicos não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis, capazes de ligarem os ácidos biliares numa forma não-reabsorbível no trajecto gastrointestinal. Exemplos desses polímeros incluem colestiramina coletipol e poli/metil-(3-trimetil-aminopropil)imino-trimetileno di-haleto/.

As proporções entre os compostos deste invento e estes polímeros encontram-se entre 1:100 e 1:15000.

Incluindo no domínio deste invento encontra-se o método para tratar arteriosclerose, hipercolesterolemia familiar ou hiperlipedemia que consiste na administração, ao sujeito com necessidade de tratamento, de uma quantidade terapêuticamente efectiva e não-tóxica dos compostos de fórmulas (I) e (II) ou de composições farmacêuticas suas.

Também está incluido no domínio deste invento um processo para a formação do composto 5-hidroxi em que a é uma ligação simples ou dupla. Ainda incluídos no domínio deste invento estão os compostos intermediários

(1-4) e (3-2).

Os exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos de fórmulas (I) e (II) e a sua incorporação em composições farmacêuticas e não deverão ser considerados como limites do invento que está definido nas reivindicações juntas:

EXEMPLO 1

Preparação da 6(R)-[2-]8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)[etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H--piran-2-ona (I-6)

Passo 1: Preparação da 6(R)-[2-(8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-6(R)-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a(S)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro--2H-piran-2-ona (1)

Borbulhou-se azoto através de uma solução de 50% de tolueno em etanol absoluto (300 ml) durante 5 minutos. Juntou-se catalizador de Wilkinson (5,0 g, 33% em peso) ao solvente e reduziu-se a mistura à temperatura ambiente sob H_2 a 50psi durante 1 hora. Juntou-se simvastatin (15 g 36 mmol) e a mistura amarelo pálido resultante reduziu à temperatura ambiente sob H_2 (60 psi) durante 40 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo aquecido em tolueno (700 ml) a 60ºC na presença de tiorreia (5,0 g, 64 mmol) durante 1,5 horas. A mistura foi arrefecida a 0ºC (banho de gelo), filtrada

e concentrada. O resíduo foi diluído com 50% EtOAc/hexano e passado por um filtrp de sílica (250 cc) dando 2 como um sólido beige; p.f. = 128-129ºC; ^{1}H RMN* ($CDCl_3$) δ 5,36 (bs, 1H), 5,30 (m,1H), 4,58 (m,1H), 4,33 (m,1H), 2,68 (dd,J = 17 e 5Hz,1H), 2,68 (m,1H), 2,59 (dd, J = 17 e 4Hz,1H), 2,30-1,20 (m), 1,13 (s,3H), 1,12 (s,3H), 1,05 (d, J = 7Hz,3H), 0,87 (d, J = 7Hz,3H), 0,82 (t, J = 7Hz,3H).

Passo 2: Preparação da 6(R)-[2-]8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S), 6(R)-dimetil-1,2,3,4,6,7,8,8a(R)-octahidronaftil-1(S)[etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (2)

A uma solução agitada de álcool 1 (5,0 g, 11,9 mmol), imidazol (1,8 g, 26,2 mmol) e DMF (30 ml) a 25ºC juntou-se cloreto de tert-butildimetilsililo (2,0 g, 13,0 mmol). Passadas 4 horas a mistura de reacção foi diluida com éter de petróleo, lavada com H_2O (2 x) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada dando o éter de sililo 2 como um óleo incolor; TLC rf = 0,70 (50% éter/éter de petróleo); ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 5,39 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,27 (m,1H), 2,57 (m, 2H), 2,20-1,20 (m), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s,3H) 1,07 (d, J = 7Hz, 3H), 0,86 (d, J = 7Hz, 3H), 0,82 (t, J = 7Hz, 3H).

Passo 3: Preparação de 6(R)-[2-]8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-4a(S)-bromo-5(S)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,5,6,7,8,8a-(R)-nonahidronaftil-1(S)]-etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (3)

* o espectro de RMN foi medido num espectrómetro Varian XL-300

A uma solução agitada de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutitiloxi)-2(S)-metil-6(R)-metil-1,2,3,4,7,8,8a(R)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (95 mg, 0,23 mmol), DMSO (1,0 ml), THF (0,5 ml), e H_2O (12 µl, 0,7 mmol) a 5ºC juntou-se N-bromosucinimida (NBS) (61 mg, 0,33 mmol). Passada 1 hora a mistura de reacção amarela foi diluida com éter, lavada com H_2O, saturada com $NaHCO_3$ e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia de flash (sílica, 30% EtOAc/hexano) deu a bromohidrina como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,08(m, 1H), 4,54(m, 1H), 4,26(m, 1H), 4,13(d, J=3 Hz,1H), 2,63-2,48(m, 2H), 2,35-1.1(m), 1,31(d, J=6 Hz, 3H), 1,13(s, 3H), 1,12(s, 3H), 0,87(s, 9H), 0,8(m, 6H) 0,05(s, 3H), 0,04(s,3H).

Passo 4: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)--2(S)-metil-4a(S)-bromo-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a(R)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butil--dimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (4)

A uma mistura agitada do composto 3 (2,4 g, 3,8 mmol), partículas 4A (2,5 mg) e CH_2Cl_2 seco (19 ml) a 0ºC juntou-se clorocromato de piridínio (CCP) (3,2g, 14,8 mmol). Após agitar durante 30 minutos o banho de gelo foi retirado e a agitação continuou durante 30 minutos. A mistura de reacção foi diluida com éter e filtrada através de filtro celite para um frasco de filtragem contendo ácido acético (0,8 ml, 14,0 mmol). A concentração a 10ºC deu a bromocetona 4 em bruto. Cromatografia de flash (sílica, 15% EtOAc/he

xano)deu o composto 4 como um sólido (p.f. 85-87ºC).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,24(m,1H), 4,60(m,1H), 4,32 (m,1H), 2,75(m,1H), 2,62(m,2H), 2,40-1,20(m), 1,24(d,J=7Hz,3H), 1,21(s,3H), 1,19(s,3H),0,91(s,9H), 0,89(m,6H), 0.11(s,3H),0,10(s,3H).

Passo 5: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nonahidronaftil-1(S)] etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (5)

A bromocetona 4 em bruto (2,6 g, 3,8 mmol) foi dissolvida em THF/HOAc (38 ml) seguindo-se o tratamento com zinco (0,74 g, 11,4 mmol) à temperatura ambiente. Passada 1 hora de agitação vigorosa, a mistura de reacção foi diluida com éter e o zinco em excesso retirado por filtração. O filtrado foi lavado com H_2O e salmoura, seco ($MgSO_4$) e concentrado. Cromatografia de flash (sílica, 15% EtOAc/hexano) deu o composto 5 como um sólido (p.f. 147-148ºC).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,31(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,29(m,1H), 2,58(m,2H), 2,24-1,20(m), 1,24(d, J=7Hz,3H, 1,88(s, 3H), 1,17(s,3H), 0,89(s,9H), 0,87(d, J=7Hz, 3H), 0,83(t, J=7Hz,3H), 0,06(s, 6H).

Passo 6: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (6)

A uma solução agitada do composto 5 (320 mg, 0,58 mmol), THF (2,6 ml) e H_2O (0,3 ml) a 0ºC juntou-se $NaBH_4$ (66 mg, 1,7 mmol). Passados 35 minutos a mistura de reacção foi diluida com acetato de etilo, lavada com H_2O (2 x) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia de flash (sílica, 20% acetato de etilo/hexano) deu o composto 6 como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,06(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,14(m, 1H), 3,45(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,56(m, 2H), 2,15-1.15(m), 1,17(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1,07(d, J=7Hz, 3H), 0,88(s, 9H), 0,88(t, J=7Hz, 3H), 0,86(d, J=7Hz, 3H), 0,08(s, 3H), 0,08(s, 3H).

Passo 7: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)--2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (I-6)

A uma solução agitada do composto 6 (98 mg, 0,18 mmol), THF (530 µl) é HOAc (41 µl, 0,71 mmol) juntou-se fluoreto de tetrabutilamónio (1M THF, 530 µl, 0,53 mmol) à temperatura ambiente. Passadas 2 horas a mistura de reacção foi diluida com acetato de etilo, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia de flash

(silica, 60% EtOAc/hexano) deu o composto (I-6) como um sólido cristalino. P.f. = 142-143ºC

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,05(m, 1H), 4,54(m, 1H), 4,31(m, 1H), 3,42(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,69(dd, J=17 and 5Hz, 1H), 2,57(dd, J=17 and 4Hz, 1H), 2,12-1,10(m), 1,17(s, 3H), 1,16(s, 3H), 1,06(d, J=7Hz, 3H), 0,82(t, J=7Hz, 3H), 0,79(d, J=7Hz, 3H).

Análise Elementar $C_{25}H_{42}O_6 \cdot 0.5H_2O$:

Calculado: C, 67,08; H, 9,68

Obtido: C, 66,84, H, 9,31

EXEMPLO 2

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-benzilaminocarboxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (I-7)

Passo 1: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-4a(S)-bromo-5(S)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,5,6,7,8,8a(R)-nonahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (3)

A uma solução agitada de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-6(R)-metil-1,2,3,4,6,7,8,8a(R)-ocatahidronaftil-1(S)]etil-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (95 mg, 0,23 mmol), DMSO (1,0 ml), THF (0,5 ml) e H_2O (12 µl, 0,7 mmol) a 5ºC juntou-se N-bromosucinimida (NBS) (61 mg, 0,33 mmol). Passada 1 hora a mistura de reacção amarela foi diluída com éter, lavada com H_2O, saturada com $NaHCO_3$ e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. Cromatografia de flash (silica, 30% EtOAc/hexano) deu a bromohidrina como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.08(m, 1H), 4.54(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.13(d, J=3 Hz,1H), 2.63-2.48(m, 2H), 2.35-1.1(m), 1.31(d, J=6 Hz, 3H), 1.13(s, 3H), 1.12(s, 3H), 0.87(s, 9H), 0.8(m, 6H), 0.05(s, 3H), 0.04(s,3H).

Passo 2: Preparação de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetilbutiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nonahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (5)

A uma mistura agitada do composto 3 (2,4 g, 3,8 mmol), de partículas 4A (2,5 g) e de CH_2Cl_2 seco (19 ml) a 0ºC, juntou-se clorocromato de piridinio (CCP) (3,2 g, 5,2 mmol). Depois de agitada durante 30 minutos retirou-se o banho de gelo e a agitação prosseguiu durante 30 minutos. A mistura de reacção foi diluída com éter e filtrada através de um filtro celite para um frasco de filtração contendo ácido acético (0,8 ml, 14,0 mmol). A concentração a 10ºC deu a bromocetona em bruto que foi imediatamente reduzida. A

bromocetona em bruto foi dissolvida em THF/HOAc (38 ml) seguida de tratamento com zinco (0,74 g, 11,4 mmol) à temperatura ambiente. Após 1 hora de agitação intensa, a mistura de reacção foi diluída com éter e o zinco em excesso removido por filtração. O filtrado foi lavado com H_2O e salmoura, seco ($MgSO_4$) e concentrado. A cromatografia de flash (sílica, 15% EtOAc/hexano) deu o composto 5 como um sólido. (p. f. 147--148ºC)

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,31(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,29(m, 1H), 2,58(m, 2H), 2,24-1,20(m), 1,24(d, J=7Hz, 3H), 1,88(s, 3H), 1,17(s, 3H), 0,89(s, 9H), 0,87(d, J=7Hz, 3H), 0,83(t, J=7Hz, 3H), 0,06(s, 6H).

Passo 3: Preparação da 6(R)-2[-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R), 5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert--butildimetil sililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran--2-ona (6)

A uma solução agitada do composto 5 (320 mg, 0,58 mmol) de THF (2,6 ml) e de H_2O (0,3 ml) a 0ºC juntou-se $NaBH_4$ (66 mg, 1,7 mmol). Após 35 minutos, a mistura de reacção foi diluida com acetato de etilo, lavada com H_2O (2X) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 20% acetato de etilo/hexano) deu o composto 6 como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,06(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,14(m, 1H), 3,45(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,56(m, 2H), 2,15-1,15(m), 1,17(s, 3H), 1.16(s, 3H), 1,07(d, J=7Hz, 3H), 0,88(s, 9H), 0,88(t, J=7Hz, 3H), 0,86(d, J=7Hz, 3H), 0,08(s, 3H), 0,08(s, 3H).

Passo 4: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-5(R)-benzilamino-carboniloxi-6(R)-metil--1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]-etil]-4-(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,7-tetra-hidro-2H-piran-2-ona (7)

A uma mistura do composto 6 (227 mg, 0,41 ml), de DMF desgasificado (2,0 ml) e de CuCl (41 mg, 0,41 mmol) a 25ºC juntou-se isocianato de benzilo (82 mg, 0,62 mmol). Após 1 hora, a mistura verde escura foi diluida com éter, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 20% EtOAc/hexano) deu o composto 7 como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,30(m, 5H), 5,06(m, 1H), 4,93(m, 1H), 4,61(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 4,37(d, J=6Hz, 2H), 4,25(m, 1H), 2,55(m, 2H), 2,27(m, 1H), 2,00-1,10(m), 1.14(s, 3H,), 1.13(s, 3H), 0,86(s, 9H), 0.80(m, 9H), 0.06(s, 6H).

Passo 5: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-benzilamina-carboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]-etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (I-7)

Utilizando o mesmo procedimento do Exèmplo 1, passo 7, o composto 7 (80 mg, 0,11 mmol) foi convertido no composto desejado (I-7) que é um sólido amorfo.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,30(m, 5H), 5,08(m, 1H), 5,02(t, J=6Hz, 1H), 4,59(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 4,54(m, 1H), 4,34(d, J=6Hz, 2H), 4,30(m, 1H), 3,03(bs, 1H), 2,69(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,58(dd, J=18 and 4Hz, 1H), 2,26(m, 1H), 2,00-1,10(m), 1,14(s, 3H), 1,13(s, 3H), 0,82(t, J=7Hz, 3H), 0,78(d, J=7Hz, 3H).

Análise Elementar: $C_{33}H_{49}O_7N \cdot 1,5H_2O$

Calculado: C, 66,20; H, 8,75; N, 2,34

Obtido: C, 65,86; H, 8,99; N, 2,03

EXEMPLO 3

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (14)

e da

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(S)-hidroxi-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (15)

Repetiram-se os passos 1-5 do Exemplo 1 mas substituindo o tert-butildifenilsilo como grupo protector hidroxilo.

Passo 6: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi) 2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a (R)-nonahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (12)

A uma solução agitada de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nonahidronaftil-1(S)]-etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (345 mg, 0,63 mmol) e de CH_2Cl_2 (3,1 ml) a 0ºC juntou-se piridina. FH (016 g). Após 1 hora, a mistura de reacção foi diluida com acetato de etilo, lavada cuidadosamente com $NaHCO_3$ saturado e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 50% acetato de etilo/hexano) deu o composto 12 como um sólido incolor.

p.f. = 159-160ºC

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,36(m, 1H), 4,63(m, 1H), 4.40(m, 1H), 2,78(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,60(m, 2H), 2,20(m, 1H), 2,05-1.15(m), 1,26(d, J=7Hz, 3H), 1,21(s, 3H), 1,20(s, 3H), 0,88(t, J=7Hz, 3H), 0,85(d, J=7Hz, 3H).

Passo 7: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-5-oxo-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-nonahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (13)

Uma solução agitada do composto 12 (150 mg, 0,34 mmol), 1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno (DBU) (52 µl, 0,34 mmol) e de tolueno seco, foi aquecida a 80ºC durante 3 horas. A mistura de reacção arrefecida foi concentrada e o resíduo foi submetido a cromatografia de flash (sílica 50% acetato de etilo/hexano)dando o composto desejado 13 como um sólido cristalino, (p.f. 133-134ºC).

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5,28(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,48(m, 1H), 2,74(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,62(m, 2H), 2,47(ddd, J=9, 9, and 3Hz, 1H), 2,33(m, 1H), 2,00-1,10(m), 1,23(s, 3H), 1,22(s, 3H), 0,98(d, J=7Hz, 3H), 0,87(t, J=7Hz, 3H), 0,80(d, J=7Hz, 3H).

Passo 8: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (14)

e da

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi-2(S)-metil-5(S)hidroxi-6(S)-metil-1,2,3,4,4a(R),6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahi - dro-2H-piran-2-ona (15)

A uma solução agitada do composto 13 (68 mg, 0,15 mmol), de THF (1,2 ml) e de H_2O(0,15 ml) a 0ºC juntou-se $NaBH_4$ (11 mg, 0,30 mmol). Após 15 minutos a mistura de reacção foi diluida com acetato de etilo, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 15% acetona/benzeno) deu o composto 14, de movimento mais lento, como sólidos amorfos.

^1H NMR do composto (14) ($CDCl_3$) δ 5,08(m, 1H), 4,57(m, 1H), 4,36(m, 1H), 2,86(ddd, J=10, 5, and 5Hz, 1H), 2,74(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,61(m, 1H), 2,05-1,15(m), 1.17(s, 6H), 1,00(d, J=7Hz, 3H), 0,85(t, J=7Hz, 3H), 0,83(d, J=7Hz, 3H).

Análise elementar: $C_{25}H_{42}O_6$

Calculado: C, 68,46; H, 9,65

Obtido: C, 68,17; H, 9,50

^1H NMR ($CDCl_3$) do composto(15) δ 5,14(m, 1H), 4,59(m, 1H), 4,36(m, 1H), 3,53(bs, 1H), 2,74(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,60(m, 1H), 2,20(d, J=3Hz, 1H), 2,00-1,20(m), 1.17(s, 3H), 1,16(s, 3H), 0,95(d, J=7Hz, 3H), 0,85(t, J=7Hz, 3H), 0,84(d, J=7Hz, 3H).

Análise elementar: $C_{25}H_{42}O_6$

Calculado: C, 68,46; H, 9,65

Obtido: C, 68,09; H, 9,18

EXEMPLO 4

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (18)

Repetiram-se os passos 1-6 do Exemplo 1 mas substituindo o tert-butildifenilsililo como grupo protector hidroxi.

Passo 7: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-(1-feniletilen-2-oxi)-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (16)

A uma solução agitada de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (270 mg, 0,40 mmol), de β-metoxiestireno (165 µl, 1,2 mmol) e de CH_2Cl_2 seco (4 ml) a 0ºC juntou-se ácido (±) canforsulfónico (23 mg, 0,10 mmol). Após 15 minutos o banho de arrefecimento foi retirado e a agitação prossegiu durante 3 horas. A reacção foi temperada com NEt_3 (195 µl, 1,2 mmol), concentrada, e o resíduo submetido a cromatografia de flash, (sílica, 15% EtOAc/hexano), dando o composto 16 como uma espuma incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,68-7,20(m, 15H), 6,23(d, J=7Hz, 1H), 5,20(d, J=7Hz, 1H), 5,09(m, 1H), 4,67(m, 1H), 4,27(m, 1H), 3,56(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,57(m, 1H), 2,43(dd, J=18 and 4Hz, 1H), 2,26(m, 1H), 2,10-1.10(m), 1,17(s, 3H), 1,16(s, 3H), 1,08(s, 9H), 0,86(t, J=7Hz, 3H), 0,84(d, J=7Hz, 3H).

Passo 8: Preparação da 6(R)-[2-[8-(S)-(2,2-dimetil-butiloxi)-2(S)-metil-5(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tetrabutilfenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (17)

Uma mistura do composto 16 (150 mg, 0,19 mmol), de 10% Pd/c (30 mg) e de acetato de etilo (5,0 ml) foi agitada a 25ºC sob atmosfera de hidrogénio (1 atm) durante 8,0 horas. A mistura de reacção foi filtrada através de um filtro celite e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 15% acetato de etilo/hexano) deu o composto 17 como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,65-7,20(m, 15H), 5,00(m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,23(m, 1H), 3,78(m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,02(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,88(ddd, J=7,7, and 3Hz, 2H), 2,56(m, 1H), 2,41(dd, J=18 and 4Hz, 1H), 2,22(m, 1H), 2,05-1,10(m), 1,14(s, 3H), 1,08(s,9H), 0,98(d, J=7Hz, 3H), 0,82(t, J=7Hz, 3H), 0,79(d, J=7Hz, 3H).

Passo 9: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-(1-feniletil-2-oxi)-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (18).

Utilizando o procedimento do Exemplo 1, passo 7, converteu-se o composto 17 (39 mg, 50 mmol) no composto 18 desejado, que é um óleo incolor.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7,25(m, 5H), 5,05(m, 1H), 4,55(m, 1H), 4,32(m, 1H), 3,73(m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,01(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,71(dd, J=18 and 5Hz, 1H), 2,59 (dd, J=18 and 4Hz, 1H), 2,22(m, 2H), 2,00-1,10(m), 1,14(s, 3H), 1,13(s, 3H), 0,99 (d, J=7Hz, 3H), 0,82(t, J=7Hz, 3H), 0,78(d, J=7Hz,3H).

Análise elementar: $C_{33}H_{50}O_6$ 0,25 H_2O

Calculado: C, 72,43; H, 9,32

Obtido: C, 72,53; H, 9,32

EXEMPLO 5

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-dibenzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (20)

Repetiram-se os passos 1-6 do Exemplo 1 mas substituindo o tert-butildifenilsililo como grupo protector hidroxi.

Passo 7: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-dibenzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetra-hidro-2H-piran-2-ona (19)

Uma solução de 6(R)-[2,[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (25 mg. 37 mmol) de trietilamina (21 µl, 0,15 mmol) e de CH_2Cl_2 seco (200 µl) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de fosgénio (20% em tolueno, 67 µl, 0,15 mmol) e de CH_2Cl_2 (600 µl) a 0ºC. Após 5 minutos o banho de arrefecimento foi retirado e a mistura de reacção foi agitada durante 20 minutos. A concentração in situ seguida de adição sequencial de CH_2Cl_2 (400 µl) e de dibenzilamina (8 µl, 41 mmol) à temperatura ambiente, resultou numa mistura heterogenea. Após 15 minutos a mistura de reacção foi diluida com éter, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 15-20% acetato de etilo/hexano)deu o composto 19 como um óleo.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,63-7,26(m, 20H), 5,12(m, 1H), 4,75(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 4,60(m, 1H), 4,40 (m, 2H), 4.33(m, 1H), 2,60(m, 2H), 2,20-1,10(m), 1,17(s, 3H), 1,16(s, 3H), 1,07(s, 9H), 1,00 (d, J=7Hz, 3H), 0,80(m, 6H).

Passo 8: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-dibenzilaminocarboniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]-etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (20)

Dissolveu-se o composto 19 (72 mg, 79 mmol) numa solução pré-misturada de fluoreto de tetrabutilamónio (1M em THF, 300 µl, 0,3 mmol), HOAc (20 ml, 0,3 mmol) e THF (300 µl), seguindo-se aquecimento a 50ºC durante 1,0 hora. A mistura de reacção arrefecida foi diluída com éter, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 60% EtOAc/hexano) deu o composto 20 como uma espuma incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,37-7,18(m, 10H), 5,11(m, 1H), 4,75(dd, J=10 and 5Hz, 1H), 4,59(m, 1H), 4,47 (m, 3H), 4,34(m, 1H), 2,72(dd, J=18 and 5Hz, 1H),2,61(dd, J=18 and 3Hz, 1H), 2,32(m, 1H), 2,00-1,10(m), 1,16(s, 3H), 1,15(s, 3H), 1,00(d, J=7Hz, 3H), 0,84(t, J=7Hz, 3H), 0,83(d, J=7Hz, 3H).

Análise Elementar: $C_{40}H_{55}O_7N \cdot 0,5\ H_2O$

Calculado: C, 71,61; H, 8,41; N, 2,09

Obtido: C, 71,66; H, 8,31; N, 2,04

EXEMPLO 6

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (22)

Repetiram-se os passos 1-6 do Exemplo 1 mas substituindo o tert-butildefenilsililo como grupo protector hidroxilo.

Passo 7: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)-metil-1,2,3,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (21)

A uma solução agitada de 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,3,4,4a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (59 mg, 87 µmol), de aminopiridina de N,N-dimetilo (APDM) (43 mg, 0,35 mmol) e de CH_2Cl_2 (0,44 ml) à temperatura ambiente juntou-se cloreto de difenilo fosfofínico (33 µl, 0,17 mmol). Após 20 minutos a mistura de reacção foi diluida com éter, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 45% EtOAc/hexano) deu o composto 21 como um óleo.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,85-7,25(m, 20H), 4,98(m, 1H), 4,64(m, 1H), 4,28(m, 2H), 2,55(m, 1H), 2,39(dd, J=18 and 4Hz, 1H), 2,05-1,10(m), 1,14(s, 3H), 1,13(s, 3H), 1,12(d, J=7Hz, 3H), 1,03(s, 9H), 0,81(t, J=7Hz, 3H), 0,73(d, J=7HZ, 3H).

Passo 8: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-5(R)-difenilfosfiniloxi-6(R)-metil-1,2,3 4,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-decahidronaftil-1(S)]etil]-4-(R)-hidroxi-3,4,5-tetrahidro-2H-piran-2-ona (22)

A uma solução agitada do composto 21 (64 mg, 73 umol), de THF (0,3 ml) e de HOAc (17 ul, 0,3 mmol) juntou-se fluoreto de tetrabutilamónio (1M em THF, 300 ul, 0,3 mmol) seguido de aquecimento a 50ºC. Após 3 horas a mistura de reacção arrefecida foi diluida com éter, lavada com H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 80% acetato de etilo/hexano) deu o composto 22 como um óleo incolor.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,80(m, 4H), 7,46(m, 6H), 5,01(m,1H), 4,54(m, 1H), 4,30(m, 1H), 4,27(m, 1H), 2,62(m, 3H), 2,10-1,10(m), 1,14(s, 3H), 1,13(s, 3H), 1,12 (d, J=7Hz, 3H), 0,82(t, J=7Hz, 3H), 0,73(d, J=7Hz, 3H).

Análise Elementar: $C_{37}H_{51}O_7P.0,5\ H_2O$

Calculado: C, 68,60; H, 8,09

Obtido: C, 68,69; H, 8,03

EXEMPLO 7

6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5-(R)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona e os correspondentes ácidos dihidroxi de anel aberto e esteres desta.

Passo 1: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi-2(S)-metil-6(R)-metil-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (23).

A uma solução agitada de Simvastatin (20,0 g, 48 mmol), imidazol (8,2 g, 0,12 mol) e DMF seco (100 ml) a 25ºC juntou-se cloreto de tert-butildifenilsililo (13,0 ml, 50 mmol). Após agitação a 25ºC durante 18 horas a mistura de reacção foi diluida com, éter, lavada com H_2O (2X) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada, dando (23) como um óleo incolor.

TLC R_f = 0,75 (sílica, 30% acetato de etilo/hexanos);

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,63 (m, 4H), 7,42 (m, 6H), 6,00 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10 and 6 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,63-2.23 (m), 2,08-1,20 (m), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,14 (d, J = 7Hz, 3H), 1,09 (s, 9H), 0,91 (d, J = 7Hz, 3H), 0,84 (t, J = 7Hz, 3H).

Passo 2: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)--2(S)-metil-4a(R),5(S)-epoxi-6(R)-metil-1,2,6,7,8,8a(R)-hexahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (24)

A uma mistura agitada de (23) (47,0 g, 72 mmol), $NaHCO_3$ (12,0 g, 0,14 mmol) e EtOAc (600 ml) à 0ºC, juntou-se ácido meta-cloroperbenzoíco a 55% (27,0 g, 86 mmol). Após 1 hora a 0ºC a mistura de reacção foi diluída com EtOAc, lavada sequencialmente com Na_2SO_3 a 10%, H_2O e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 10% acetato de etilo/hexano p/2% trietilamina)deu (24) como um óleo.

TLC R_f = 0,51 (sílica, 30% acetato de etilo/hexano);

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,60 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 6,21 (dd, J = 10 and 6Hz, 1H), 5,12 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,60-2,28 (m, 5H), 2,01 (dd, J = 12 and 4Hz, 1H), 1,90-1,20 (m), 1,16 (d, J = 7Hz, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H) 1,04 (s, 9H), 0,96 (d, J = 7Hz, 3H), 0,80 (t, J = 7Hz, 3H).

Passo 3: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,4a(R),6,7,8,8a(R)-heptahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (25)

Uma solução agitada de (24) (20,0 g, 30,0 mmol), tolueno (150 ml) é eter (150 ml) a -15ºC foi tratada gota a gota com eterato de trifluoreto de boro (3,0 ml, 24,4 mmol) durante um periodo superior a 5 minutos. Depois de agitada durante 20 minutos a mistura de reacção foi diluida com éter, lavada com $NaHCO_3$ saturado, H_2O é salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 12% acetato de etilo/hexano) deu o (25) em bruto como um óleo.

TLC R_f = 0,42 (silica, 30% acetato de etilo/hexanos);

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,62 (m, 4H) 7,40 (m, 6H), 5,98 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,48 (bd, J = 10 Hz, 1H), 2,63-2,23 (m, 3H), 1,95-1,10 (m), 1,25 (d, J = 7Hz, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,88 (t, J = 7Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7Hz, 3H).

Passo 4: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(S)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,4a(R)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-tert-butildifenilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (26)

A uma solução agitada de (25) (6,4 g, 9,5 mmol) THF (90 ml) e H_2O (5 ml) a 0ºC juntou-se 0,36 g (0,95 mmol) de $NaBH_4$ numa porção. Após 20 minutos a 0ºC a mistura de reacção foi diluida com éter, lavada com H_2O (2 x) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromato -

grafia de flash (sílica, 20% acetato de etilo/hexano) deu o (26) como um óleo incolor.

TLC R_f = 0,30 (sílica, 35% acetato de etilo/hexanos);

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,62 (m, 4H), 7,45 (m, 6H), 5,96 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 2,62-2,10 (m, 5H), 1,85-1,20 (m), 1,16 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,10 (d, J = 7Hz, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,85 (t, J = 7Hz, 3H), 0,85 (t, J = 7Hz, 3H).

Passo 5: Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)-metil-5(S)-hidroxi-6(R)-metil-1,2,4a(R),5,6,7,8,8a(R)-octahidronaftil-1(S)]etil]-4(R)-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-2-ona (I-27)

Uma solução pré-misturada de função de tetrabutilamónio (1M em THF, 16 ml, 16,0 mmol) e HOAc (0,92 ml, 16,0 mmol) foi adicionada numa porção a uma solução agitada de (26) (3,6 g, 5,3 mmol) em THF (32 ml), seguida de aquecimento a 50ºC durante 3,0 horas. A mistura de reacção arrefecida foi diluida com éter, lavada com H_2O (2 x) e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (sílica, 70% acetato de etilo/hexano)deu o (I-27) como um sólido. A recristalização (acetato de etilo/hexano) deu o (I-27) como agulhas incolores, p.f. = 130-132ºC.

TLC R_f = 0,39 (sílica, acetato de etilo);

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 5,95 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,49 (dt, J = 11 and 6 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 17 and 5Hz, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,05-1,20 (m), 1.17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7Hz, 3H), 0,86 (t, J = 7Hz, 3H), 0,85 (d, J = 7Hz, 3H).

EXEMPLO 8

Preparação da 6(R)-[2-[8(S)-(2,2-dimetil-butiriloxi)-2(S)--metil-5-oxo-6(R)-metil-1,2,3,6,7,8,8a(R)-heptahidronaftil--1(S)]etil]-4(R)-tert-butildimetilsililoxi-3,4,5,6-tetrahidro--2H-piran-2-ona (11)

Uma mistura da bromocetona 4, (50 mg, 79 μmol) do Exemplo 1, passo 4, 1,2-dicloroctano (1,0 ml) e 2,6-lutidina (17 μl, 150 mmol) a 25ºC, foi tratada com $AgNO_3$ (25 mg, 150 mmol). Após 2,0 horas a mistura heterogenea foi diluida com éter, lavada com H_2S e salmoura, seca ($MgSO_4$) e concentrada. A cromatografia de flash (silica, 15% EtOAc/hexano) deu o composto 11 como um óleo.

'H NMR ($CDCl_3$) δ 6,77 (m,1H), 5,40(m,1H), 4,62 (m,1H), 4,31(m,1H) 2,75-1,10(m), 1,15 (d,J=7Hz, 3H), 1,13(s,3H), 0,91(s,9H), 0,81(t,J=7Hz, 3H), 0,79 (d,J=7Hz,3H), 0.10(s,6H).

EXEMPLOS 9-40

Utilizando os procedimentos gerais dos Exemplos 1-8, os seguintes compostos de fórmula (I) são preparados apartir dos materiais de partida apropriadamente substituídos.

Composto No.	R_4	R_5	R_6	a
28	CH_3	H	O_2COCH_3	-
29	CH_3	O_2COCH_3	H	-

Composto No.	R_4	R_5	R_6	a
30	CH_3	H	O_2CCH_3	-
31	CH_3	O_2CCH_3	H	-
32	H	OH	H	-
33	H	H	OH	-
34	CH_2OH	OH	H	-
35	CH_2OH	H	OH	-
36	CH_2Ph	OH	H	-
37	CH_2Ph	H	OH	-
38	CH_2O_2CPh	H	OH	-
39	CH_2O_2CPh	OH	H	-
40	CH_2OH	O	O	-
41	CH_2Ph	O	O	-
42	H	O	O	-
43	CH_2OH	OCH_2Ph	H	-
44	CH_2OH	H	OCH_2Ph	-
45	CH_3	OCH_2CH_3	H	-
46	CH_3	H	OCH_2CH_3	-
47	$(CH_2)_2$	OH	H	-
48	$(CH_2)_2$	H	OH	-
49	CH_3	$(CH_2)_2$		-
50	CH_2OH	OH	H	db
51	CH_2OH	H	OH	db
52	H	OH	H	db
53	H	H	OH	db
54	CH_2Ph	OH	H	db
55	CH_2Ph	H	OH	db
56	CH_3	OCH_2CH_3	H	db
57	CH_3	H	OCH_2CH_3	db
58	CH_3	H	O_2COCH_3	db

- = Ligação simples

db = Ligação dupla

$R_5 = R_6 = O$ significa C=O

EXEMPLO 41

Preparação dos sais de amónio dos compostos II

A lactona (1,0 mmol) do Exemplo 1, passo 7 é dissolvida, com agitação, em NaOH 0,1N (1,1 mmol) à temperatura ambiente. A solução resultante é arrefecida r acidificada por adição gota a gota de HCl 1N. A mistura resultante é extraída com éter dietilo e o extracto é lavado com salmoura e seco ($MgSO_4$). O $MgSO_4$ é retirado por filtração e o filtrado é saturado com amónio (gás) para dar o sal de amónio.

EXEMPLO 42

Preparação dos sais alcalinos e alcalino-terrosos dos Compostos II

A uma solução de 44 mg da lactona do Exemplo 1, passo 7, em 2 ml de etanol, junta-se 1 ml de NaOH 0,1N aquoso. Após uma hora à temperatura ambiente, a mistura é seca sob vácuo, dando o sal de sódio desejado.

De forma idêntica, o sal de potássio é preparado utilizando um equivalente de hidróxido de potassio, e o sal de cálcio, utilizando um equivalente de CaO.

EXEMPLO 43

Preparação dos Sais de etileno diamina dos compostos II

A uma solução de 0,50 g de sal de amónio do Exemplo 41 em 10 ml de etanol, junta-se 0,04 ml de etilenodiamina. O metanol é extraído sob vácuo, obtendo-se o sal de etilenodiamina desejado.

EXEMPLO 44

Preparação dos Sais de tris(hidroximetil)aminometano dos compostos II

A uma solução de 202 mg do sal de amónio do Exemplo 41, em 5 ml de metanol, junta-se uma solução de 50 mg de tris(hidroximetil)aminometano em 5 ml de metanol. O solvente é retirado sob vácuo, dando o sal de tris (hidroximetil)aminometano desejado.

EXEMPLO 45

Preparação dos sais de L-Lisina dos compostos II

Uma solução de 0,001 mole de L--lisina e 0,0011 mole do sal de amónio do Exemplo 41 em 15 ml de etanol a 85% é concentrada até à secagem sob vácuo, dando o sal de L-lisina desejado.

De forma semelhante prepararam--se os sais de L-arginina, L-ornitina e N-metiglucamina.

EXEMPLO 46

Preparação dos sais de tetrametilamónio dos compostos II

Uma mistura de 68 mg do sal de amónio do Exemplo 41 em 2 ml de cloreto de metileno e 0,08 ml de hidroxido de tetrametilamónio a 24% em metanol é diluida com éter dando o sal de tetrametilamónio desejado.

EXEMPLO 47

Preparação dos ésteres de metilo dos compostos II

A uma solução de 400 mg da lactona do Exemplo 1, Passo 7 em 100 ml de metanol absoluto, junta-se 10 ml de metóxido de sódio 0,1M em metanol absoluto. Esta solução é deixada à temperatura ambiente durante 1 hora, depois é diluída com água e extraída duas vezes com acetato de etilo. A fase orgânica é separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada sob vácuo dando o éster de metilo desejado.

De forma semelhante, com utilização de quantidades equivalente de alcóxidos derivados do propanol, butanol, isobutanol, t-butanol, alcool amílico, álcool isoamílico, 2-dimetilaminoetanol, alcool benzilico, fenetanolm 2-acetamidoetanol e afins e utilizando o álcool correspondente como solvente, obtêm-se os ésteres correspondentes.

EXEMPLO 48

Preparação dos ácidos dihidroxi livres

O sal de sódio do composto II do Exemplo 42 é dissolvido em 2 ml de etanol-água (1:1; V:V) e adicionado a 10 ml de ácido clorídrico 1N, apartir do qual o ácido dihidroxi é extraído com acetato de etilo. O extracto orgânico é lavado uma vez com água, seco (Na_2SO_4) e evaporado sob vácuo com uma temperatura de banho não superior a 30ºC.

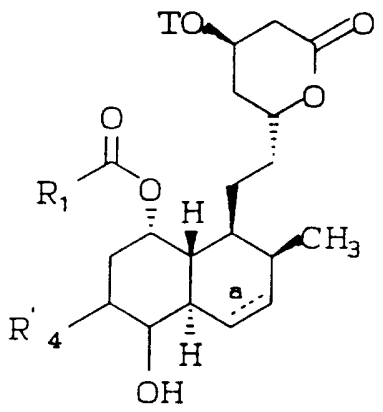
O ácido dihidroxi derivado, deriva lentamente, reverte na lactona correspondente por repouso à temperatura ambiente. A forma de ácidos dihidroxi pode ser mantida fazendo subir o pH acima de 7,0.

EXEMPLO 49

Como aplicação específica de uma composição deste invento, 20 mg da lactona do Exemplo 1, Passo 7 é formulada com uma quantidade suficiente de lactose finamente dividida, dando uma quantidade total de 580 a 590 mg para encher uma cápsula de gelatina dura, de tamanho 0.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

1ª. - Processo para a preparação de um composto (1-6):



(1-6)

em que R_1 é seleccionado de entre:

(1) alquilo C_{1-10}

(2) alquilo C_{1-10} substituído em que um ou mais substituintes são escolhidos de entre:

(a) halogénio,

(b) hidroxi,

(c) alcoxi,

(d) alcoxi (C_1C_5)-carbonilo

(e) aciloxi C_{1-5},

(f) cicloalquilo C_{3-8},

(g) fenilo,

(h) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y,

(i) alquilo C_{1-10}-$S(O)_n$ em que n é 0, 1 ou 2,

(j) ciclo-alquilo C_{3-8}-$S(O)_n$,

(k) fenil-$S(O)_n$,

(l) fenil-$S(O)_n$ substituído em que os substituintes são X e Y e

(m) oxo;

(3) alcoxi C_{1-10};

(4) alcenilo C_{2-10};

(5) cicloalquilo C_{3-8};

(6) cicloalquilo C_{3-8} substituído em que um dos substituintes é seleccionado de entre:

(a) alquilo C_{1-10};

(b) alquilo C_{1-10} substituído em que o substituinte é seleccionado de entre:

(I) halogénio,

(II) hidroxi,

(III) alcoxi C_{1-10},

(IV) alcoxi C_{1-5}-carbonilo

(V) aciloxi C_{1-5},

(VI) denilo,

(VII) fenilo substituído em que os

substituintes são X e Y

(VIII) alquilo C_{1-10}-$S(O)_n$

(IX) cicloalquilo C_{3-8}-$S(O)_n$,

(X) fenil-$S(O)_n$

(XI) fenil substituído-$S(O)_n$, em que os substituintes são X e Y, e

(XII) oxo,

(c) alquil C_{1-10}-$S(O)_n$,

(d) cicloalquilo C_{3-8}-$S(O)_n$,

(e) fenil-$S(O)_n$,

(f) fenilo substituído-$S(O)_n$, em que os substituintes são X e Y,

(g) halogénio,

(h) hidroxi,

(i) alcoxi C_{1-10},

(j) alcoxi C_{1-5}-carbonilo,

(k) aciloxi C_{1-5},

(l) fenilo, e

(m) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

(7) fenilo;

(8) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

(9) amino;

(10) alquil (C_{1-5})amino;

(11) di(alquil C_{1-5})amino;

(12) fenilamino;

(13) fenil substituído-amino em que os substituintes são X e Y;

(14) fenil-alquil C_{1-10R}-amino;

(15) fenilo substituído-alquil C_{1-10}-amino, em que os substituintes são X e Y;

(16) um membro seleccionado de entre:

(a) piperidinilo,

(b) pirrolidinilo,

(c) piperazinilo,

(d) morfolinilo, e

(e) tiomorfolinilo; e

(17) R_{10} em que R_{10} é escolhido de entre:

(a) alquilo C_{1-10},

(b) fenilo, e

(c) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

R'_4 é:

(1) hidrogénio

(2) alquilo C_{1-10}; e

(3) alquilo C_{1-10} substituído em que um ou mais substituintes se seleccionam de entre:

(a) halogénio,

(b) OT,

(c) alcoxi C_{1-10},

(d) alcoxi C_{1-5}-carbonilo,

(e) alquil C_{1-5}-aciloxi,

(f) fenilaciloxi,

(g) fenoxicarbonilo,

(h) fenil-alquil C_{1-5}-aciloxi,

(i) fenil-alcoxi C_{1-5}

(j) amino,

(k) alquil C_{1-5}-amino,

(l) di(alquil C_{1-5})amino,

(m) fenilamino,

(n) fenil substituído-amino em que os substituintes são X e Y,

(o) fenil-alquil C_{1-5}-amino,

(p) fenilalquilamino C_{1-5} substituído em que os substituintes são X e Y,

(q) cicloalquil C_{3-8},

(r) fenilo,

(s) fenilo substituído em que os substituintes são X e Y;

(t) fenil-$s(O)_n$,

(u) fenil substituído $-S(O)_n$, em que os substituintes são X e Y,

(v) fenilalquil C_{1-5}-$S(O)_n$,

(w) alquil C_{1-5}-$S(O)_n$,

(x) fenilamino-aciloxi,

(y) alquil C_{1-5} aminoaciloxi

(z) alquil C_{1-5}-acilamino,

(aa) di(fenilaalquil C_{1-3})fosfonilo

(bb) di(alquil C_{1-5})fosfonilo,

(4) R'_4 em conjunto como o átomo de carbono ao qual está ligado, representa um anel carbocíclico C_{3-8};

x e Y são seleccionados independentemente de entre:

(a) OH,

(b) halogénio,

(c) trifluorometilo,

(d) alcoxi C_{1-3},

(e) alquil C_{1-3}-carboniloxi,

(f) fenilcarboniloxi,

(g) alcoxi C_{1-3}-carbonilo,

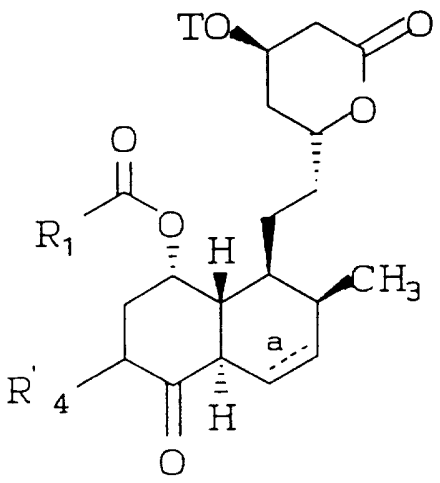
(h) feniloxicarbonilo,

(i) hidrogénio,

(j) alquilo C_{1-5},

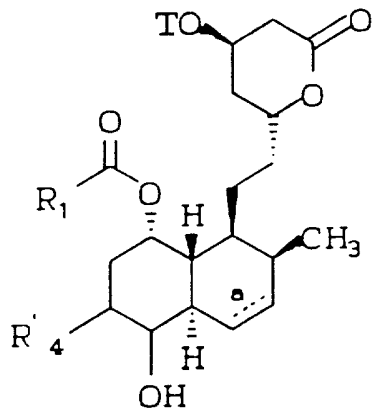
T é H, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, tri-isopropilsililo, ou tetra-hidropiranilo;

Halogénio é Cl ou F;
a é um ligação simples ou dupla;
caracterizado por compreender o tratamento de um composto (1-5)



(1-5)

com boro-hidreto de sódio para formar o composto (1-6); e, facultativamente, quando T não for H, a remoção do grupo protector do hidróxilo por tratamento com fluoreto de tetrabutilamónio e ácido acético para formar um composto (1-6)



(1-6)

em que R_4 é R'_4 quando T for H.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto (1-6) em que:
R'_4 é;

(1) hidrogénio,

(2) alquilo C_{1-10},

(3) alquilo C_{1-10R} substituído em que um ou mais substituintes é seleccionado de entre:

(a) halogénio,

(b) OT

(c) amino,

(4) CH_2R_{12} em que R_{12} é seleccionado de entre:

(a) alcoxi C_{1-5},

(b) alcoxi C_{1-5} carbonilo,

(c) alquil C_{1-5}-aciloxi,

(d) fenilaciloxi,

(e) fenoxicarbonilo,

(f) fenilalquilo C_{1-5},

(g) fenilalcoxi C_{1-5},

(h) alquil C_{1-5}-amino,

(i) di(alquil C_{1-5})amino,

(j) fenilamino,

(k) fenil substituído-amino em que os substituintes são X e Y,

(l) fenilalquil C_{1-5}-amino,

(m) fenilalquil C_{1-5}-amino substituído em que os substituintes são X e Y,

(n) cicloalquilo C_{3-8},

(o) fenilo,

(p) fenilo substituído em que os substituíntes são X e Y,

(q) fenil-$S(O)_n$,

(r) fenil substituído -$S(O)_n$, em que os substituintes são X e Y,

(s) fenil alquil C_{1-5}-$S(O)_n$,

(t) alquil C_{1-5}-$S(O)_n$,

(u) fenilaminoaciloxi,

(v) alquil C_{1-5}-amino-aciloxi,

(w) alquil C_{1-5}-acilamino,

(x) di(fenilalquil C_{1-5})fosfonilo,

(y) di(alquil C_{1-5})fosfonilo,

(5) R'_4 em conjunto com o átomo de carbono ao qual está ligado representa um anel de ciclopropano;

X e Y são, independentemente, seleccionados de entre:

(a) OH,

(b) F,

(c) trifluorometilo,

(d) alcoxi C_{1-3},

(e) hidrogénio,

(f) alquilo C_{1-5}.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2 caracterizado por se preparar um composto (1-6) com que:

R_1 é alquilo C_{1-10}; e

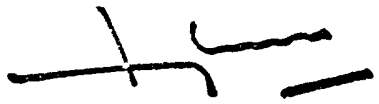
R'_4 é CH_3, H, $-CH_2$fenil, ou CH_2CT.

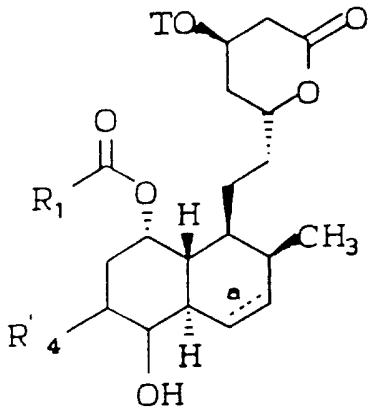
4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto (1-6) em que:

R_1 é 2-butilo ou 2-metil-2-butilo;

R'_4 é CH_3.

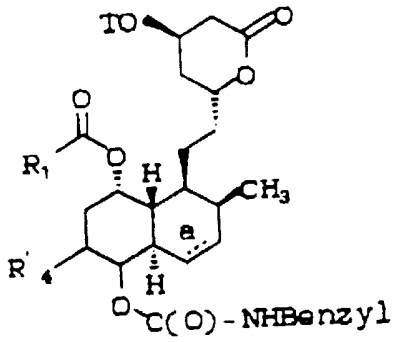
5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender também o tratamento do composto (1-6):





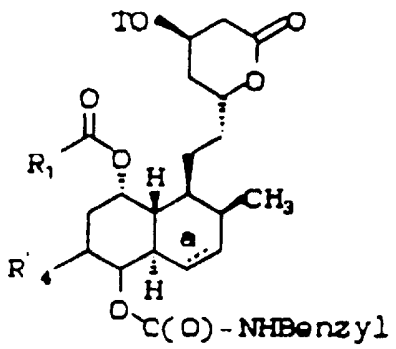
(1-6)

com isocianato de benzilo, para formar o composto (1-7)



(1-7)

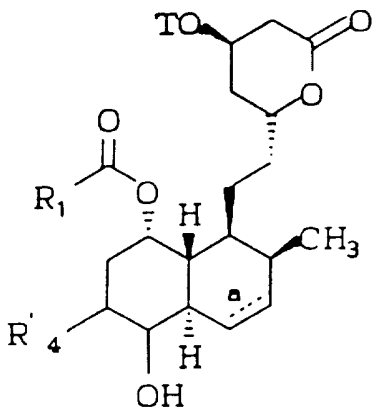
e, facultativamente, quando T não é H, a remoção do grupo protector do hidroxilo por tratamento com fluoreto de tetra-butil-amónio e ácido acético para formar o composto (1-7):



(1-7)

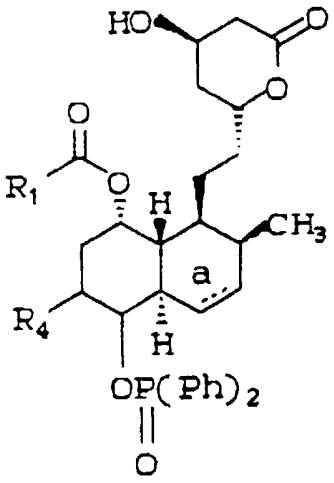
em que R_4 é R'_4 quando T é H.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender também o tratamento do composto (1-6):



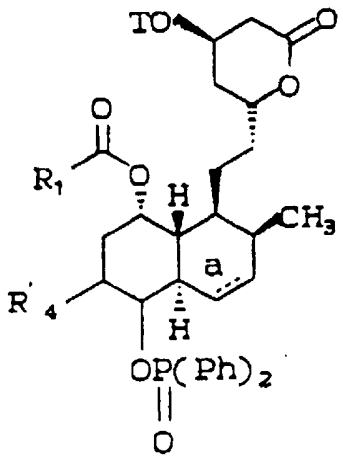
(1-6)

com cloreto difenilfosfínico $(Ph)_2POCl$ para formar um composto (1-8)



(I-8)

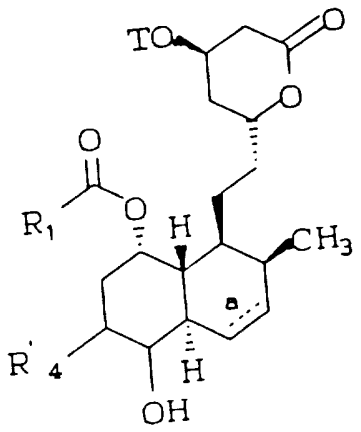
e, facultativamente, quando T não é H, a remoção do grupo protector do hidroxilo por tratamento com fluoreto de tetra-butil-amónio e ácido acético para formar o composto (1-8):



(1-8)

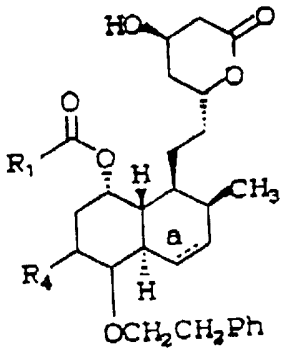
em que R_4 é R'_4 quando T é H.

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender também o tratamento do composto (1-6):



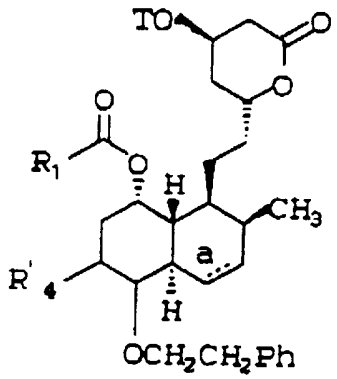
(1-6)

com β-metoxiestireno, seguido de hidrogenação para formar um composto (1-9):



(I-9)

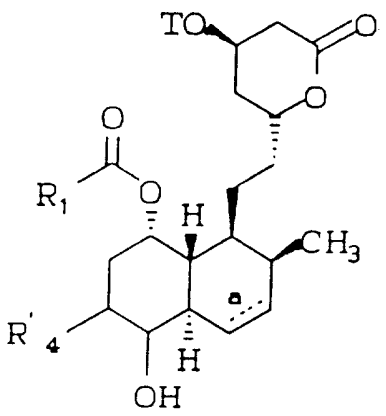
e, facultativamente, quando T não é H, a remoção do grupo protector do hidroxi por tratamento com fluoreto de tetrabutil-amónio e ácido acético para formar um composto (I-9):



(1-9)

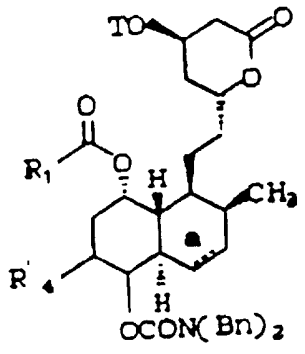
em que R_4 é R'_4 quando T é H.

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender também o tratamento do composto (1-6):



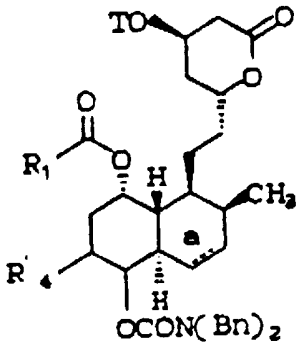
(1-6)

com fosgénio, seguido de dibenzil amina para formar um composto (1-10):



(1-10)

e, facultativamente, quando T não é H, a remoção de grupos protector do hidroxilo por tratamento com fluoreto de tetra-butil-amónio e ácido acético para formar um composto (1-10):



(1-10)

em que R_4 e R'_4 quando T é H.

Lisboa, 23 de Junho de 1989

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