

(11) Número de Publicação: PT 90659 B

(51) Classificação Internacional: (Ed. 5)

C07K005/06 A	A61K037/64 B
C07D233/64 B	A61K031/45 B
C07K001/00 B	

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1989.05.24 (30) Prioridade: 1988.05.27 US 199990 1989.03.15 US 321638	(73) Titular(es): WARNER-LAMBERT COMPANY 201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS NEW JERSEY 07950 US
(43) Data de publicação do pedido: 1989.11.30	(72) Inventor(es): WILLIAM CHESTER PATT US JOHN COOKE HODGES US RICHARD HIMMELSBACH US JOSEPH THOMAS REPINE US JAMES STANLEY KALTENBROUN US
(45) Data e BPI da concessão: 04/94 1994.04.07	(74) Mandatário(s): JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT
(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE RENINA CONTENDO DIOIS	

(57) Resumo:

[Fig.]



Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Richard Himmelsbach, William Chester Patt John Cooke Hodges, Joseph Thomas Repine, James Stanley Kaltenbroum e Ila Sircar, residentes nos E.U.A.), para : "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE RENINA CONTENDO DIOIS".

D E S C R I Ç Ã O

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

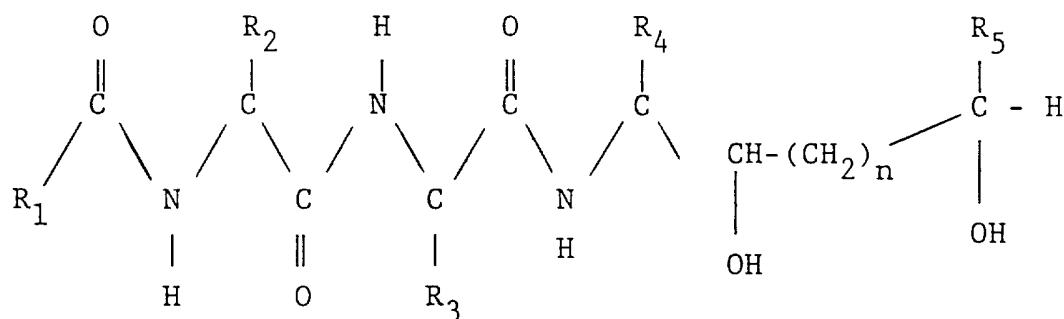
A renina é uma enzima natural libertada pelos rins no sangue. Ela cliva o seu substrato natural, o angiotensinogéneo, libertando o decapeptido angiotensina I. Por sua vez esta é clivada no pulmão, rins e em outros tecidos pela enzima de conversão que proporciona um octapeptido, a angiotensina II.

A angiotensina II faz aumentar a pressão sanguínea quer directamente provocando constrição arteriolar

~~H D~~

quer indirectamente por estimulação da libertação da hormona aldosterona retentora de sódio, a partir da glândula adrenal, provocando um aumento do volume de fluido extracelular. Tem sido feita investigação de inibidores de renina como agentes para controlar a hipertensão, o colapso cardíaco congestivo e hiperaldosteronismo.

O pedido de Patente Europeia número 86/106458 abrange diversos inibidores de renina, N-(acil-dipeptidil)-amino-glicóis, da fórmula

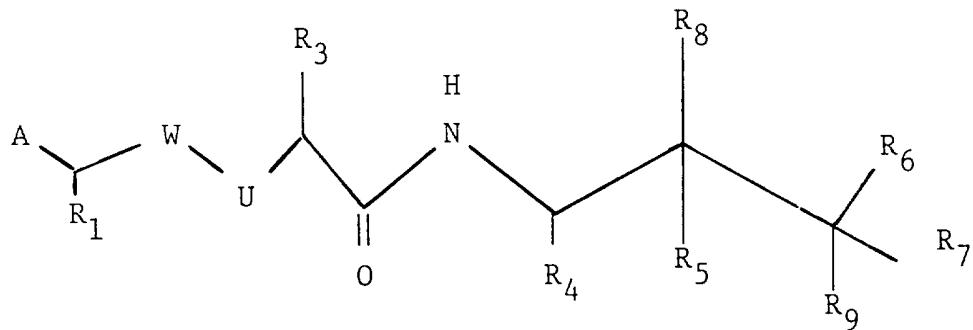
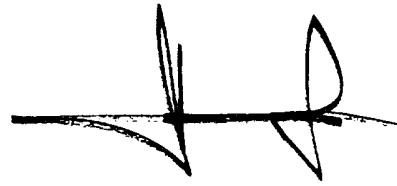


em que

- R₁ representa alcoxi contendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou alquilo inferior contendo entre 1 e 6 átomos de carbono;
- R₂ representa um grupo benzilo ou naftil-metilo,
- R₃ representa um grupo alquilo inferior contendo entre 1 e 6 átomos de carbono ou um grupo imidazol-metilo;
- R₄ representa o grupo benzilo,
- R₅ representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior e
- n representa 0.

Estes compostos são úteis como inibidores de renina.

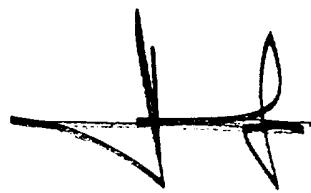
O pedido de Patente Europeia número 87/100424 abrange os inibidores de renina peptidil-amino-dióis de fórmula



em que

- A representa um substituinte;
- W representa C=O ou CHOH;
- U representa CH₂ ou NR₂;
- R₁ representa alquilo inferior, cicloalquil-metilo, benzilo, 4-metoxi-benzilo, halo-benzilo, (1-naftilo)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazoil)metilo, α , α -dimetilbenzilo, 1-benzil-oxi-etilo, fenetilo, fenoxy, tio-fenoxy ou anilino;
- R₃ representa alquilo inferior [(alcoxi)alcoxi]alquilo, (tio-alcoxi)alquilo, alquenilo inferior, benzilo ou um anel heterocíclico substituído por metilo;
- R₄ representa alquilo inferior, cicloalquil-metilo ou benzilo;
- R₅ representa vinilo, formilo, hidroxi-metilo ou hidrogénio;
- R₇ representa hidrogénio ou alquilo inferior;
- R₈ e R₉ seleccionam-se independentemente entre OH e NH₂; e
- R₆ representa hidrogénio, alquilo inferior, vinilo ou aril-alquilo.

Estruturalmente é possível designar as posições dos diversos aminoácidos dos compostos da presente invenção tomando como referência o octapeptido, o qual constitui a sequência mínima de angiotensinogéneo clivada pela renina, especificamente:



HIS⁶ - PRO⁷ - PHE⁸ - HIS⁹ - LEU¹⁰ - VAL¹¹ - VAL¹² - TYR¹³

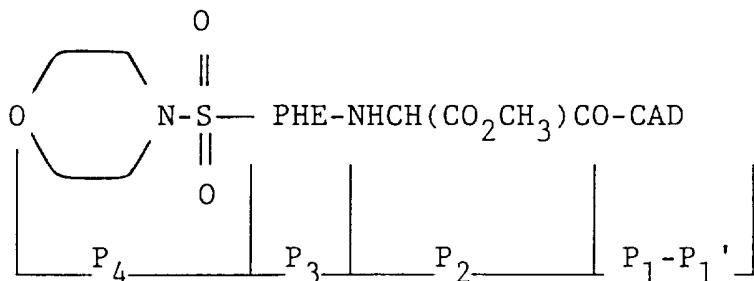


scissile bond

P₅ — P₄ — P₃ — P₂ — P₁ — P_{1'} — P_{2'} — P_{3'}

Seguidamente ilustra-se a designação para os compostos da presente invenção. Considera-se que CAD ocupa as posições P₁-P_{1'}.

Por exemplo



A presente invenção refere-se a novos peptídos que inibem a renina. Também se refere às composições farmacêuticas que incorporam esses novos peptídos, aos métodos para o tratamento da hipertensão associada, colapso cardíaco congestivo e hiperaldosteronismo associados à renina, e bem assim à utilização desses peptídos como instrumentos de diagnóstico, e aos processos para a preparação desses peptídos.

Uma vez que a HIV protease, tal como a renina, é uma aspartil-protease, também é possível utilizar estes compostos para tratar doenças provocadas pelos retrovírus, incluindo HTLV-1 -III.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos peptídos da fórmula

A X Y W

(I)

e aos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis em que

A, X, Y e W possuem as significações adiante descritas.

A presente invenção engloba também composições farmacêuticas constituídas por uma quantidade eficaz do peptido anterior de fórmula I em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável e refere-se a um método para o tratamento de hipertensão associada à renina num paciente que sofra desta doença, o qual consiste em administrar ao referido paciente uma forma de dosagem unitária da composição farmacêutica anteriormente referida.

Adicionalmente a presente invenção engloba uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade eficaz de um peptido da fórmula I anterior em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e engloba também um método para o tratamento de hiperaldosteronismo num paciente que sofra desta doença, o qual consiste em administrar ao referido paciente uma forma de dosagem unitária da composição anteriormente referida.

Além disso a presente invenção engloba uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade eficaz de um peptido de fórmula I em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e refere-se também a um método para o tratamento do colapso cardíaco congestivo num paciente que sofra dessa doença, o qual consiste em administrar ao referido paciente uma forma de dosagem unitária da composição farmacêutica anteriormente referida.

A presente invenção abrange também a utilização do peptido de fórmula I anterior como instrumentos de diagnóstico para a identificação dos casos de hipertensão provocados por excesso de renina.

A presente invenção abrange também a utilização dos peptidos de fórmula I para tratar doenças provocadas por retrovírus.



Adicionalmente a invenção engloba métodos para a preparação dos peptidos de fórmula I anterior.

Descrição Pormenorizada

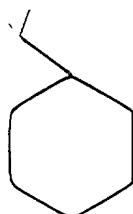
A tabela seguinte proporciona um dicionário dos termos utilizados na descrição da presente invenção.

TABELA I

<u>Designação</u>	<u>Aminoácido</u>
<u>Abreviada</u>	
PHE	L-fenil-alanina
HOMOPHE	Homofenil-alanina
LYS	L-lisina
NAPHTHYLALA	1-NAFTIL-ALANINA
CICLOHEXILALA	ciclo-hexil-alanina
TYR(OMe)	O-metil-L-tirosina
TYR	L-tirosina
TZA	4-tiazolil-alanina
HIS	L-histidina
ASN	L-asparagina

Grupo C-terminal

CAD -HNCHCH(OH)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂



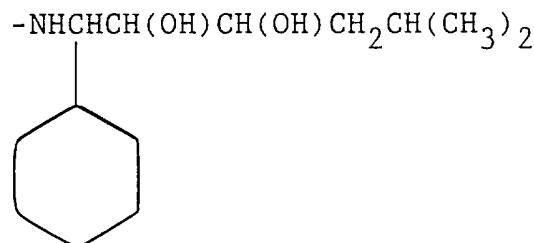


QUADRO I (Continuação)

Designação
abreviada

Grupo C-Terminal

CAH



Grupo de protecção

Z

Benzil-oxi-carbonilo

BOC

Terc-butil-oxi-carbonilo

TRT

Trifenil-metilo

Acilos

IVA

Isovalerilo

BNMA

Bis-(1-naftil-metil)acetilo

BBSP

2-benzil-3-(t-butil-sulfonil)-
propionilo

Z-BMA

3-(benzil-oxi-carbonil-amino)-
-3-metil-butanoilo

BMA

3-amino-3-metil-butanoilo

Esteres com

-OCH₃

Metanol

-OC₂H₅

Etanol

-OCH(CH₃)₂

2-Propanol

• -OC(CH₃)₃

terc-butanol

QUADRO I (Continuação)

<u>Designação abreviada</u>	<u>Solventes e Reagentes</u>
CHCl ₃	Clorofórmio
DMF	N,N-dimetil-formamida
DMSO	Dimetil-sulfóxido
HOBT	Hidroxi-benzotriazol
DCC	N,N'-diciclo-hexil-carbo- -di-imida
HOAc	Ácido acético
Et ₃ N	Trietil-amina
THF	Tetra-hidrofurano
CH ₂ Cl ₂	Dicloro-metano
MeOH	Metanol
EtOAc	Acetato de etilo

Os peptidos da presente invenção são re
presentados pela fórmula



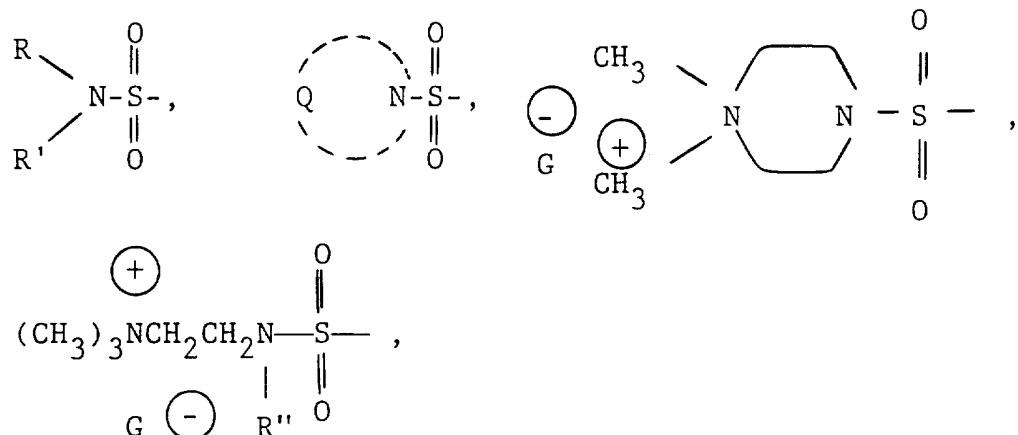
I

ou por um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente acei-
tável, em que

•
•
•

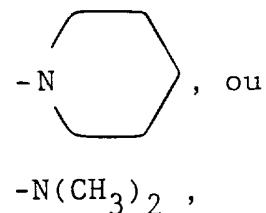
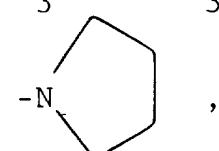
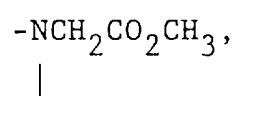
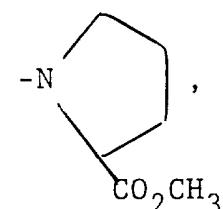
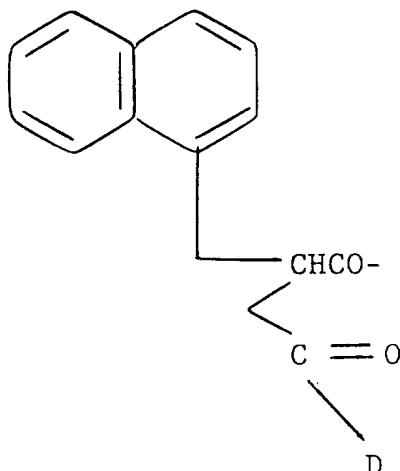
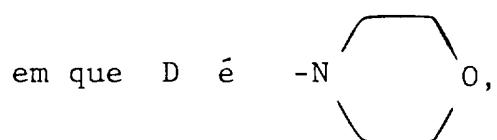


A representa BOC, IVA, NVA, BNMA, BMA, BBSP, Z,



em que

G representa um grupo hidroxilo ou um halogeneto,



~~H D~~

em que

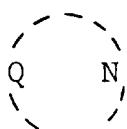
R e R' representa individual e independentemente hidrogénio, alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, ou

R e R' representam $P-\text{CH}_2\text{CH}_2$, em que

P pode ser OR'', SR'', NR''R''' ou

NR''COR'' em que R'' e R''' podem representar hidrogénio ou alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, ou

P representa NR''R''' se formar um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono ou contendo um ou vários átomos seleccionados entre S, O, ou NR''.



representa um anel saturado contendo entre 1 e 5 átomos de carbono, em que

Q representa CH_2 , O, S, ou NR;

X está ausente, ou representa

PHE,

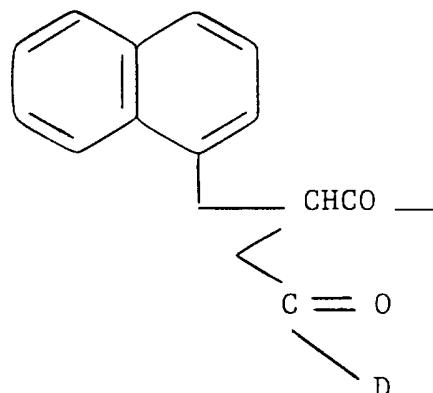
HOMOPHE,

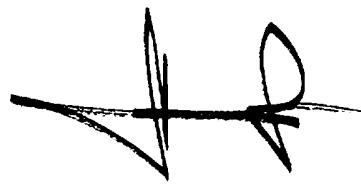
NAPHTHYLALA,

CYCLOHEXYLALA,

TYR, ou TYR (OMe), com a condição de quando A representar BNMA, BBSP,

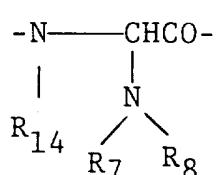
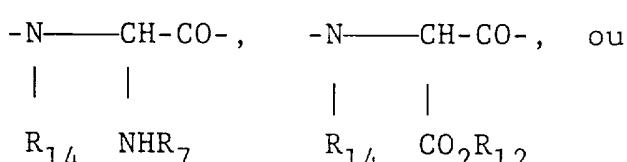
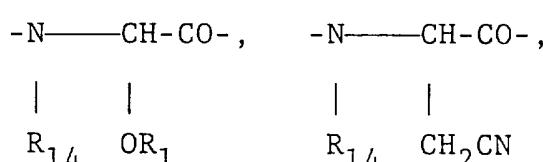
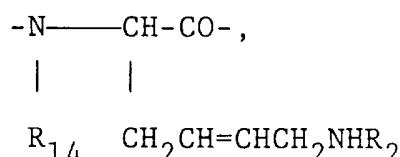
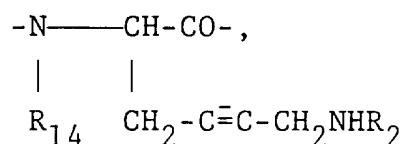
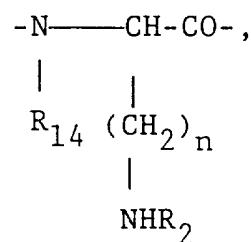
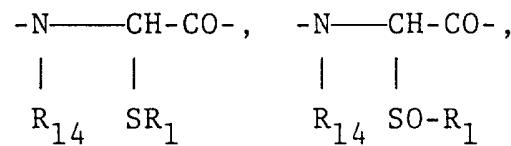
ou





X estar ausente;

Y representa GLY,



(Handwritten signature)

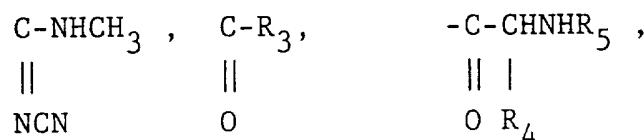
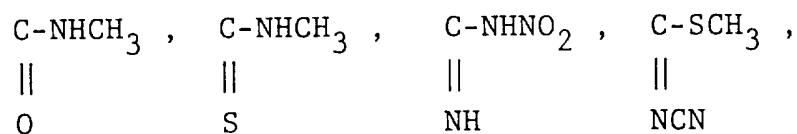
em que

R_1 representa alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $(CH_2)_n-NHR_2$,

em que

n representa um inteiro compreendido entre 2 e 4,
e

R_2 representa



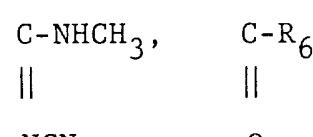
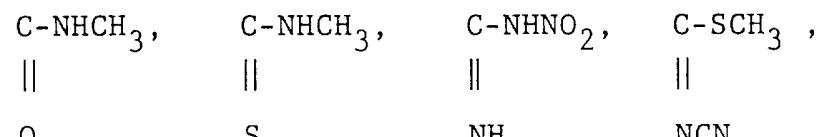
$C-CH_2CH_2NHC-R_5$, em que



R_3 representa hidrogénio, alquilo inferior, ou arilo,

R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo,

R_5 representa



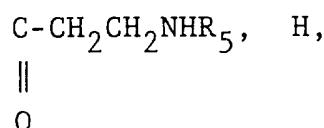
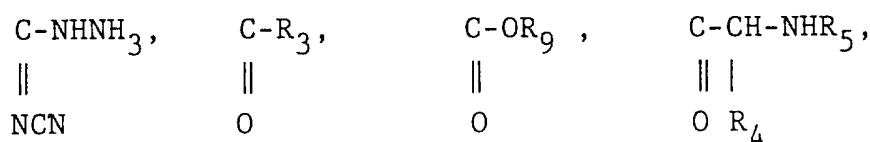
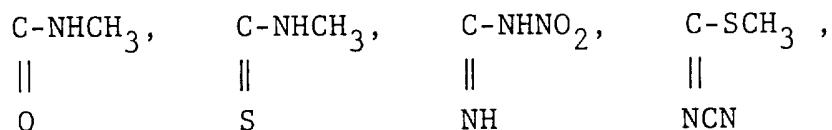
em que

•
•
•

~~CONFIDENTIAL~~

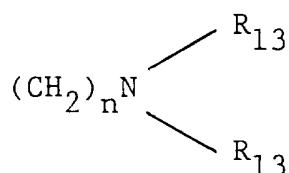
R₆ representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,
em que

R₇ representa R₁,



em que

R₁₂ representa hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, aralquilo, ou



em que

R₈ representa alquilo inferior, ou em conjunto com R₇ quando R₇ representar alquilo inferior, forma um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono, contendo opcionalmente um ou vários átomos de enxofre, oxigénio, ou grupos NR;

R₉ representa alquilo ou aralquilo;

R₁₃ representa hidrogénio ou alquilo inferior;

R₁₄ representa hidrogénio ou CH₃, e

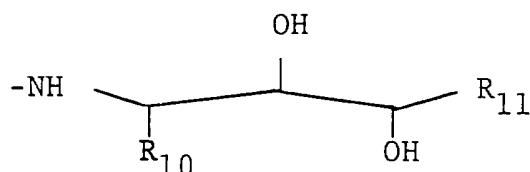
Y representa também HIS ou TZA com a condição de quando Y representar HIS ou TZA,

•
•
•



A representar BBSO;

W representa



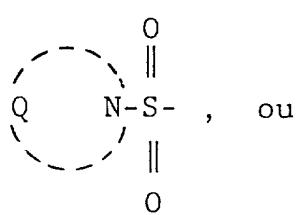
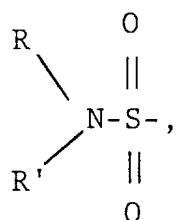
em que

R₁₀ é alquilo inferior, ciclo-alquilo, ciclo-alquil-metilo ou benzilo e

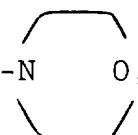
R₁₁ representa alquilo inferior.

Os compostos preferidos da presente invenção são os de fórmula I
em que

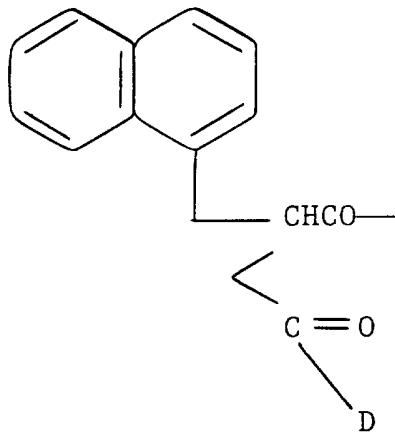
A representa BOC, BNMA, BBSP, BMA,



em que D representa $-\text{N}(\text{---})\text{O}$;

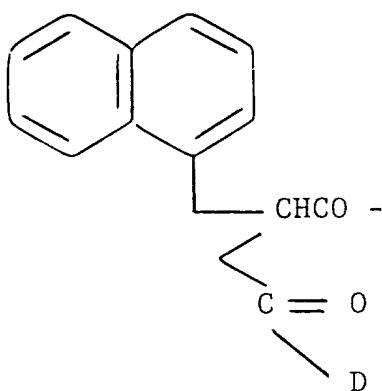


~~15~~

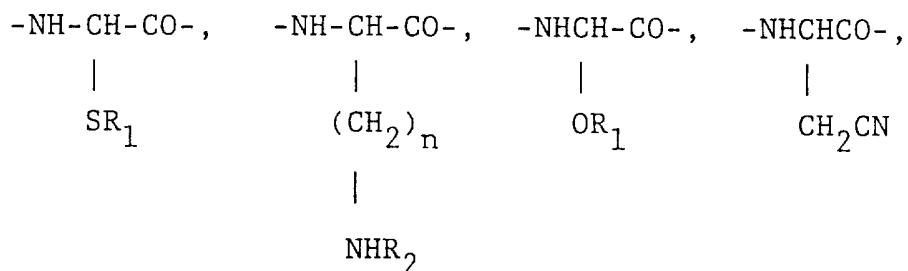


X está ausente ou representa PHE, NAPHTHYLALA,
TYR(OMe) com a condição de quando
A representar BNMA, BBSP, ou

X estar ausente;

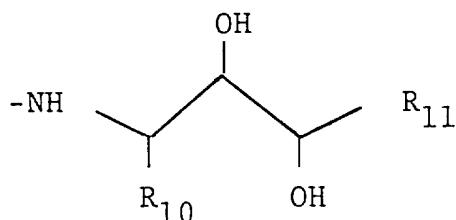


Y representa



$$\begin{array}{c}
 -\text{NHCHCO}- , \quad \text{ou} \quad -\text{NHCH}-\text{CO}- ; \quad \text{e} \\
 | \qquad \qquad \qquad | \\
 \text{CH}_2 \qquad \qquad \qquad \text{CO}_2^{\text{R}} \text{I}_2 \\
 | \\
 \text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{NHR}_2
 \end{array}$$

W represents



em que

R_{10} representa ciclo-alquilo ou ciclo-alquil-metilo.

Os compostos mais preferenciais da presente invenção são os de fórmula I

em que

em que

R_1 , representa hidrogénio, ou alquilo inferior.

Outros compostos mais preferenciados da presente invenção são os de fórmula I

em que

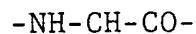
$$X \text{ represents} \quad -\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$$

|

SR_1

ou

•

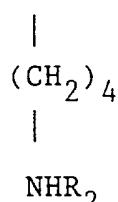


em que

R_1 representa alquilo inferior, alquenilo ou alquinilo.

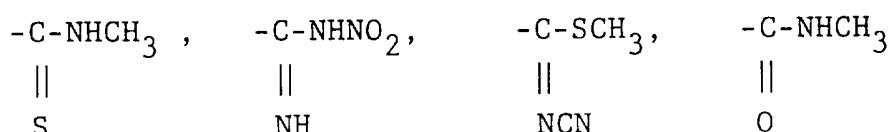
Outros compostos mais preferenciais da presente invenção são os de fórmula I
em que

Y representa $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$,

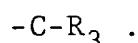


em que

R_2 representa



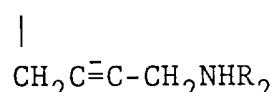
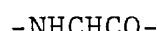
ou



Outros compostos mais preferenciais da presente invenção são os de fórmula I

em que

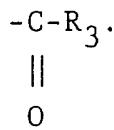
Y representa



em que

AD

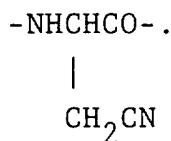
R₂ representa



Outros compostos mais preferenciais da presente invenção são os de fórmula I

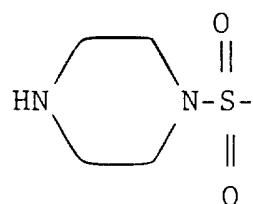
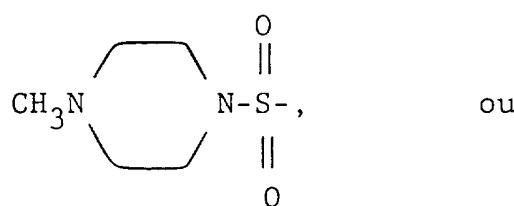
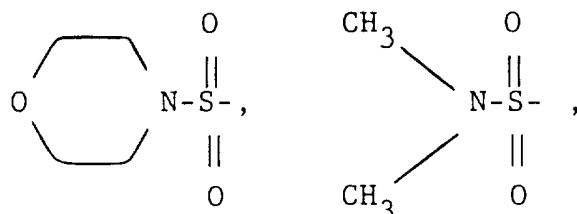
em que

Y representa



Há ainda outros compostos preferenciais da presente invenção representados pela fórmula I
em que

A representa



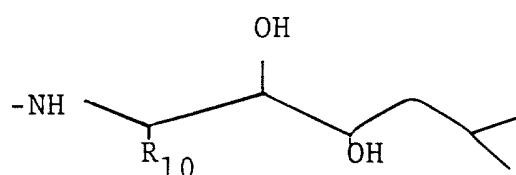
e

X é PHE, NAPHTHYLALA ou TYR(OMe)

H

São ainda compostos preferenciais da presente invenção os de fórmula I
em que

W representa



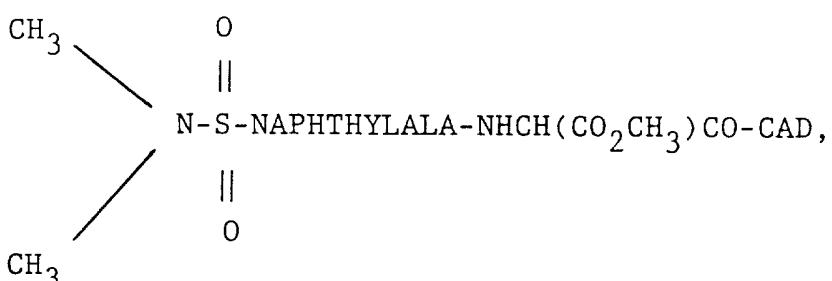
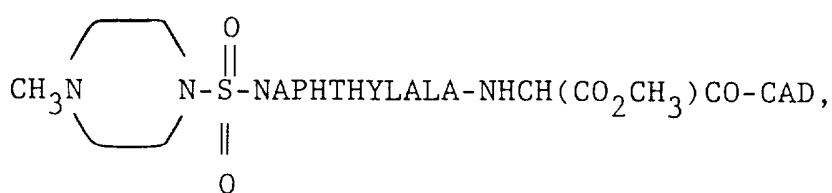
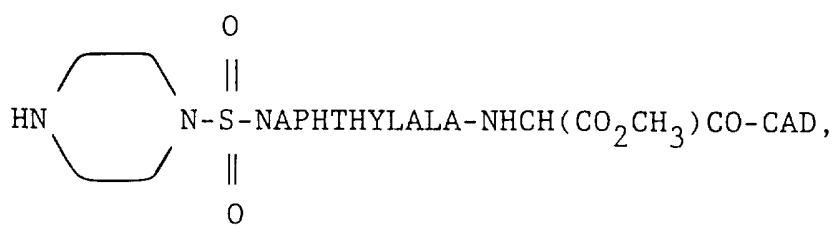
em que

R₁₀ representa ciclo-hexilo ou ciclo-hexil-metilo.

Os compostos particularmente preferidos abrangidos no âmbito da presente invenção englobam os compostos indicados a seguir, os seus isómeros e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

BOC-PHE-NHCH(VO₂CH₃)CO-CAD,

BMA-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

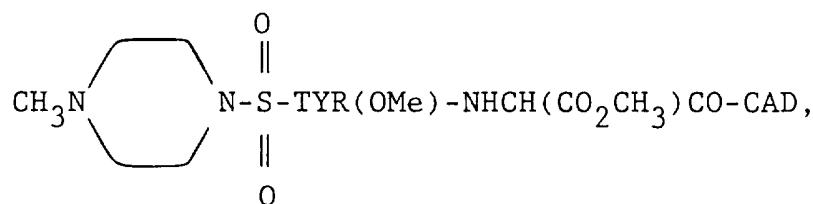
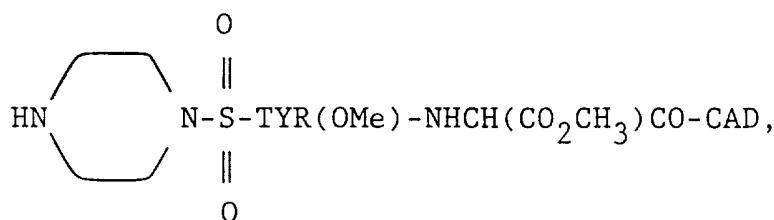


[Handwritten signature]

BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

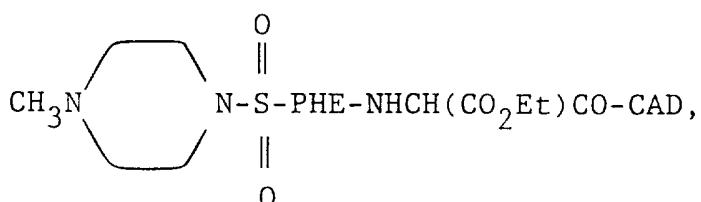
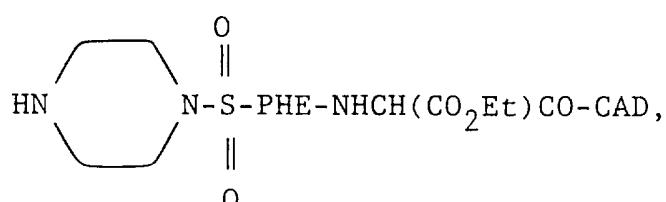
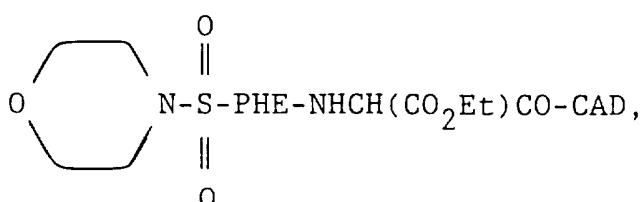
BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

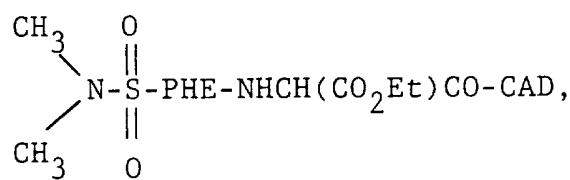


BOC-TYR(OMe)-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

IVA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

BMA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

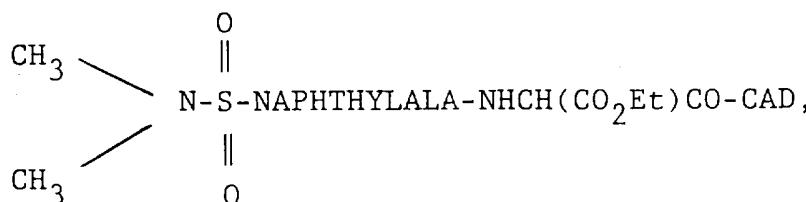
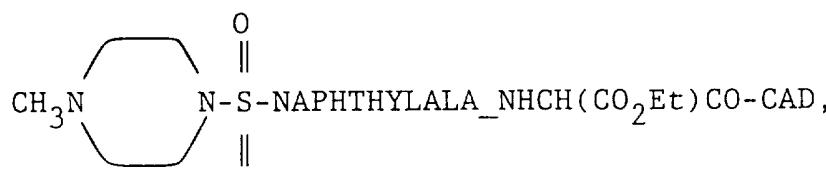
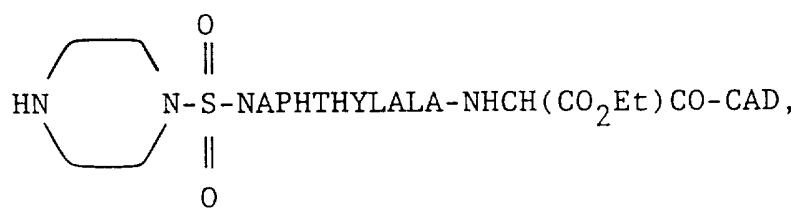
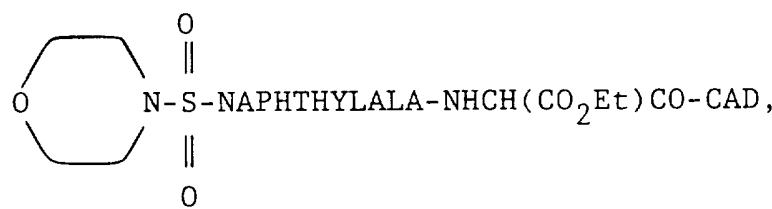




BOC-PHE-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

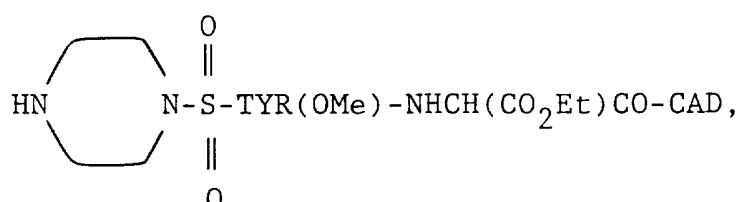
BMA-PHE-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

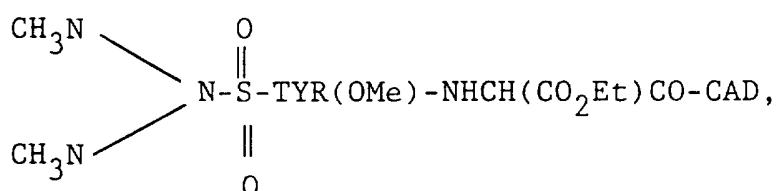
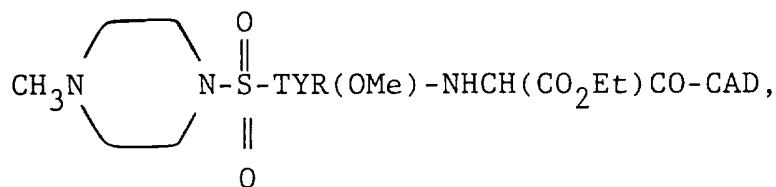
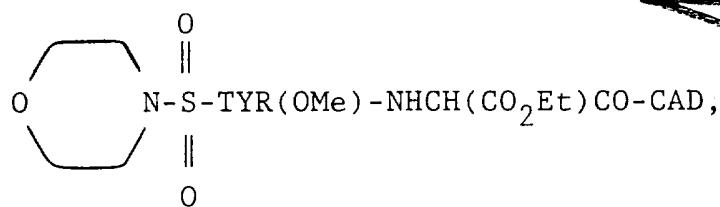


BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

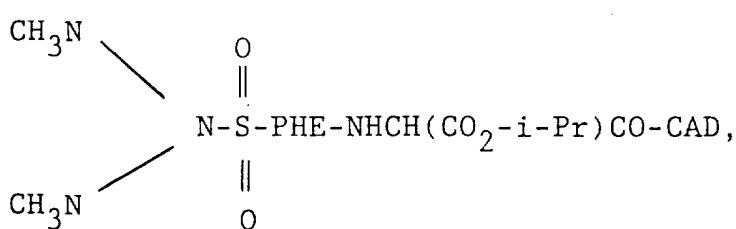
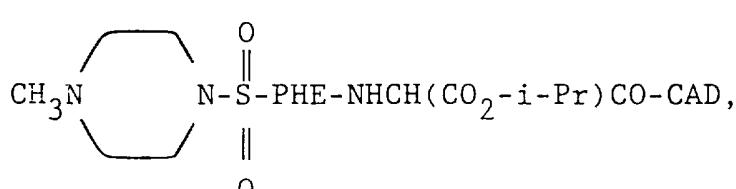
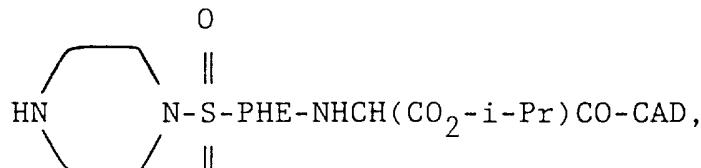




BOC-TYR(OMe)-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

IVA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

BMA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,

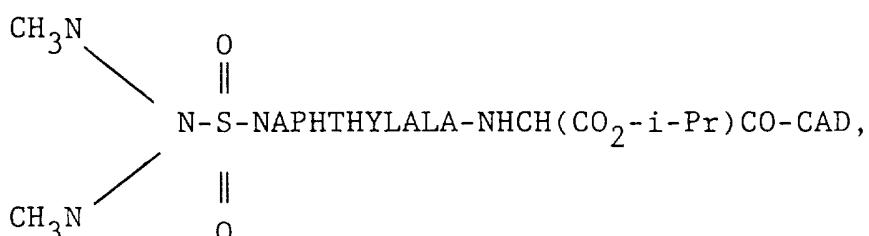
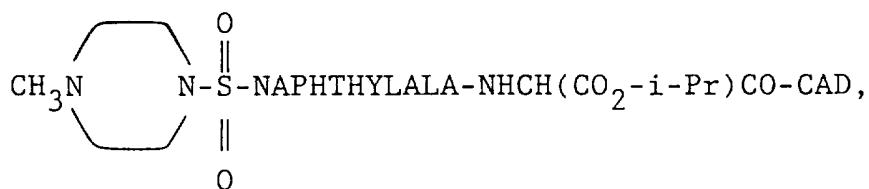
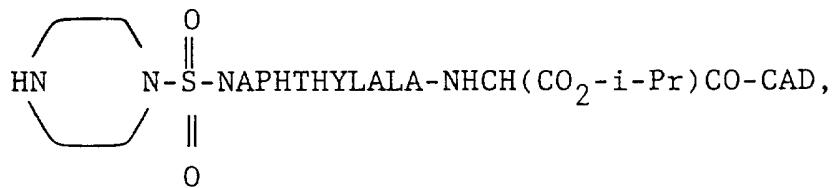
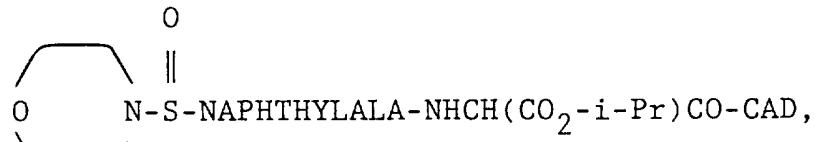


~~SECRET~~

BOC-PHE-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

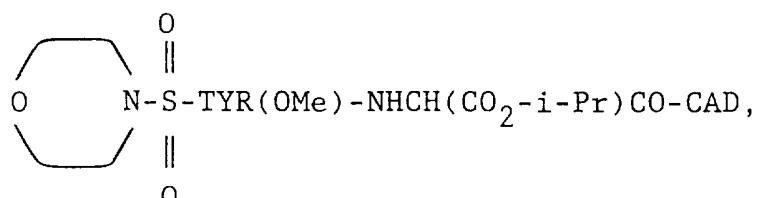
BMA-PHE-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,



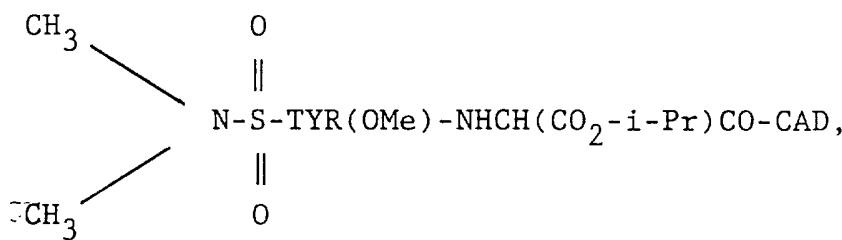
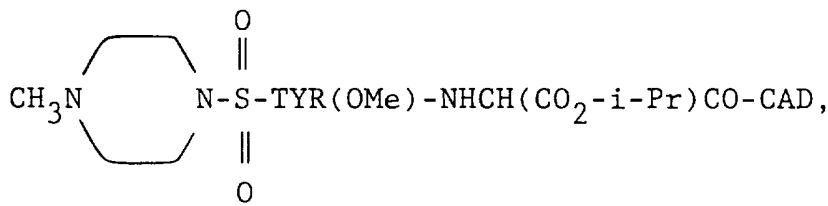
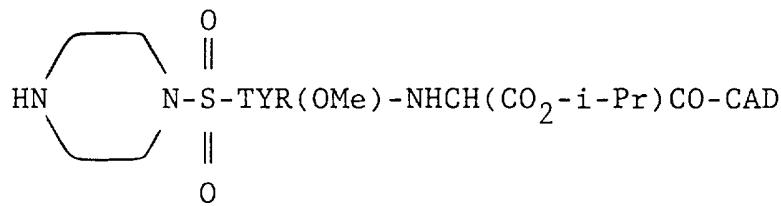
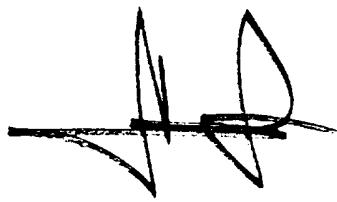
BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

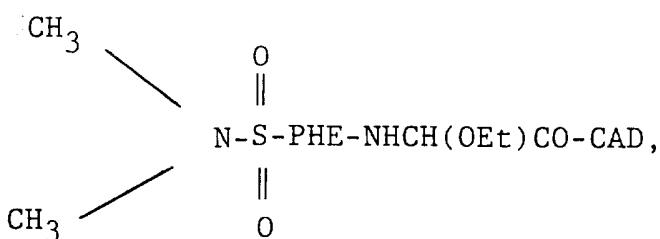
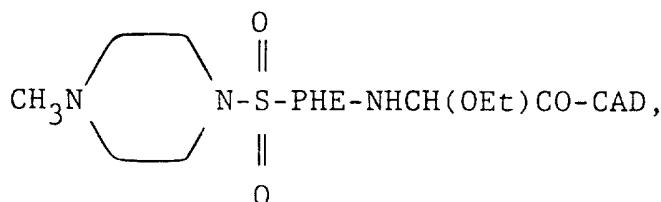
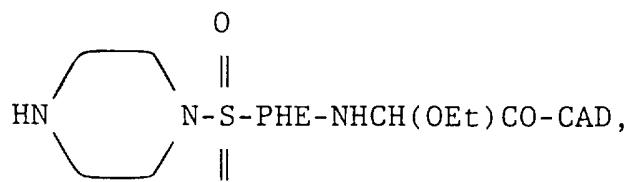
BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

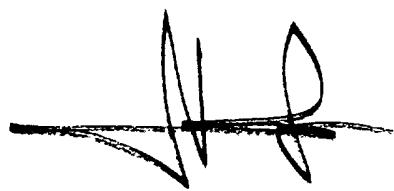


•
•
•



BOC-TYR(OMe)-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,
IVA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,
BMA-TYR(OMe)-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,

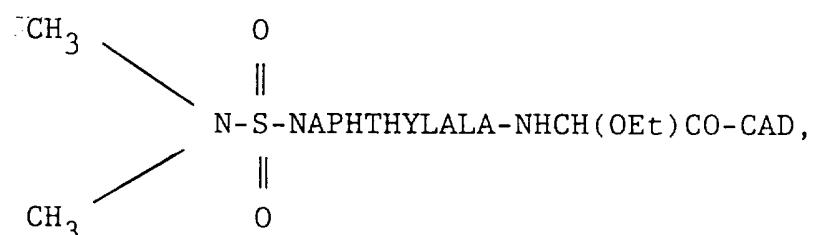
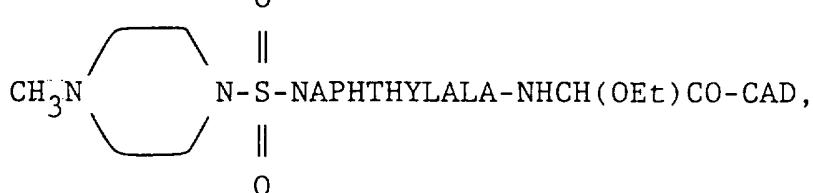
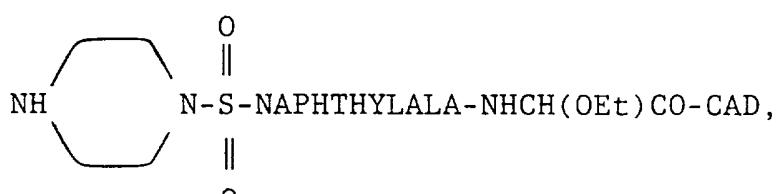
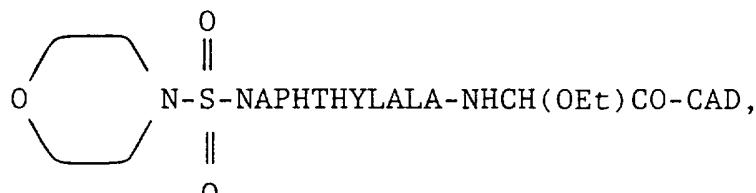




BOC-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD,

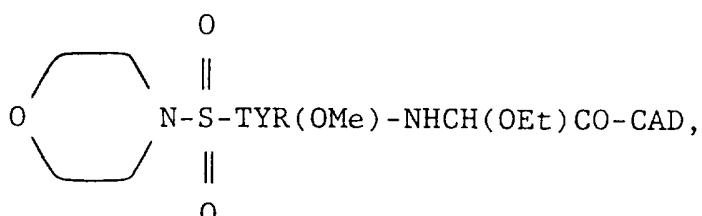
BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD,

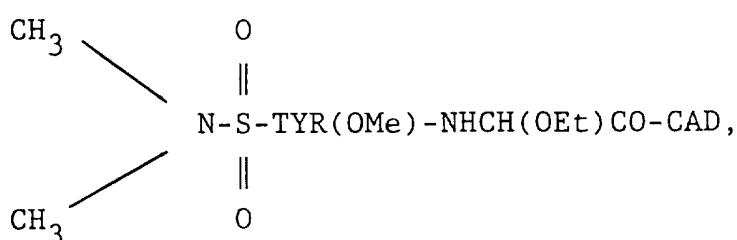
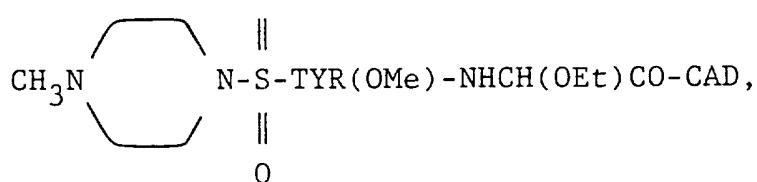
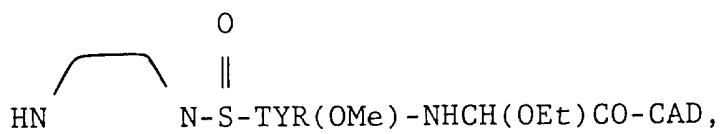
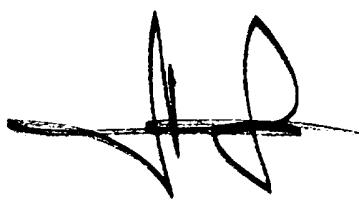


BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(OEt)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(OEt)CO-CAD,

BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(OEt)CO-CAD,

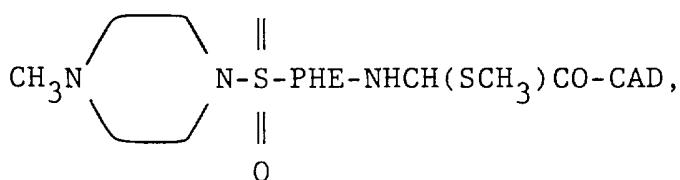
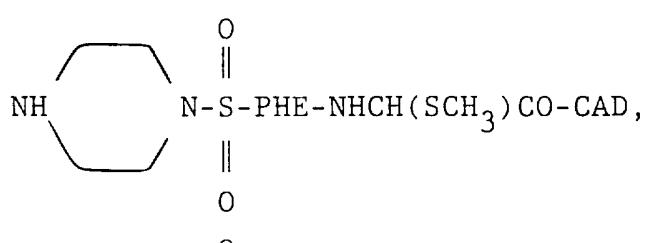
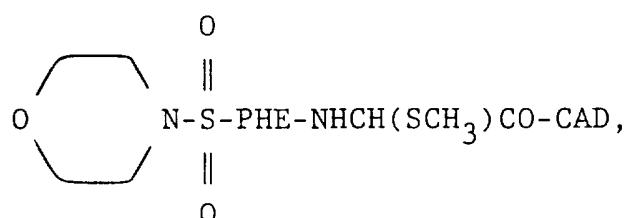


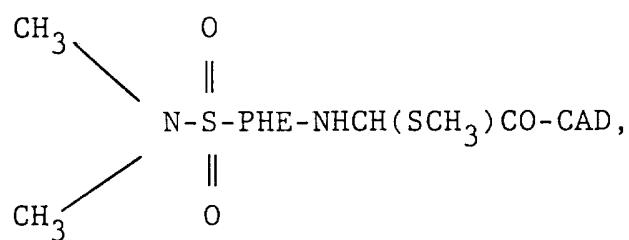


BOC-TYR(OMe)-NHCH(OEt)CO-CAD,

IVA-TYR(OMe)-NHCH(OEt)CO-CAD,

BMA-TYR(OMe)-NHCH(OEt)CO-CAD,

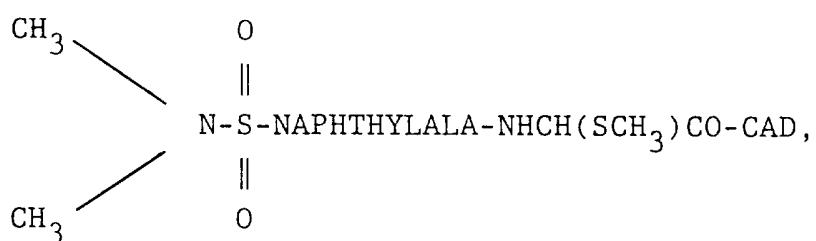
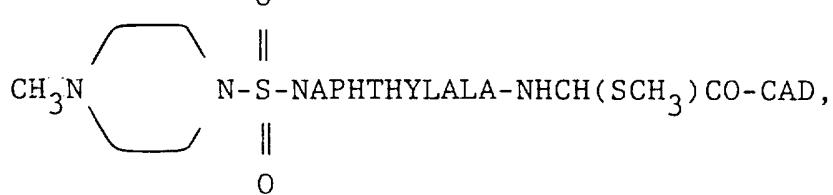
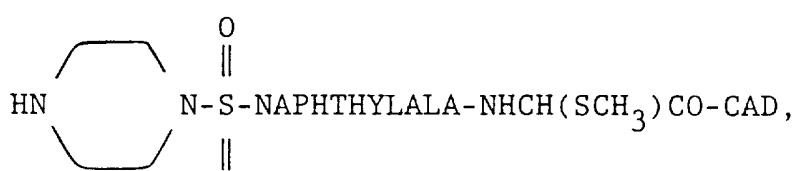
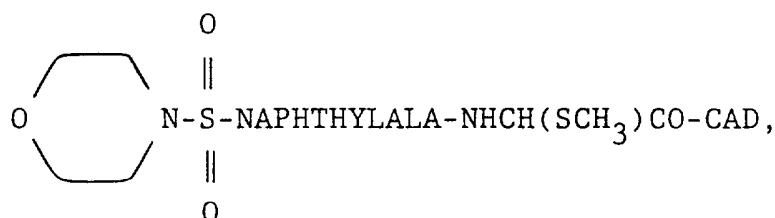




BOC-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

BMA-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,



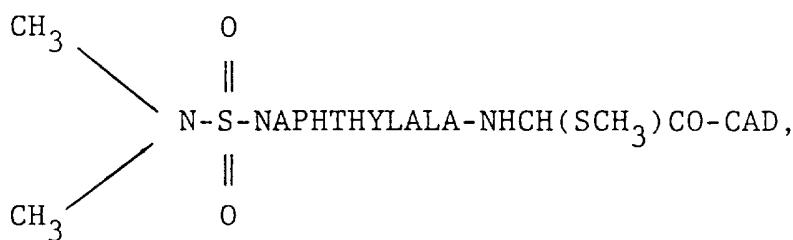
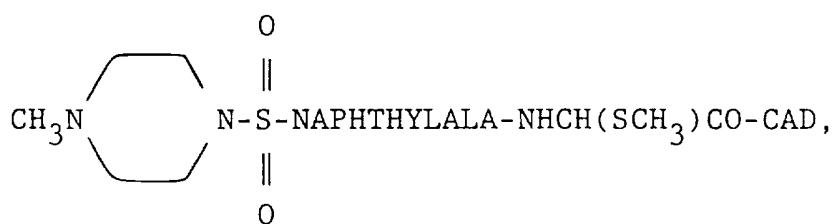
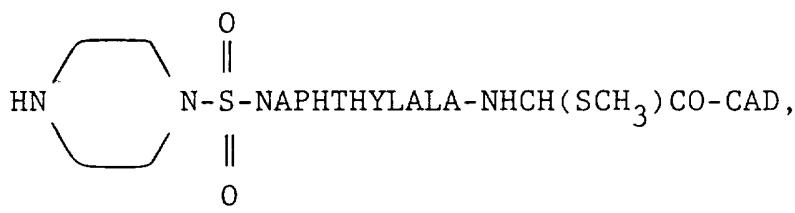
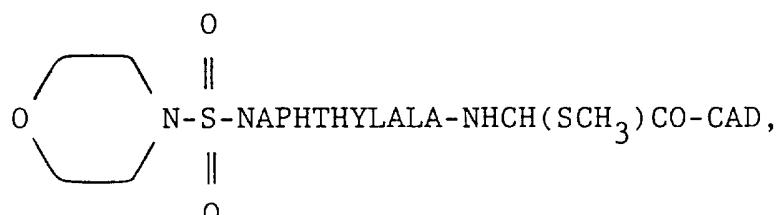
•
•
•



BOC-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

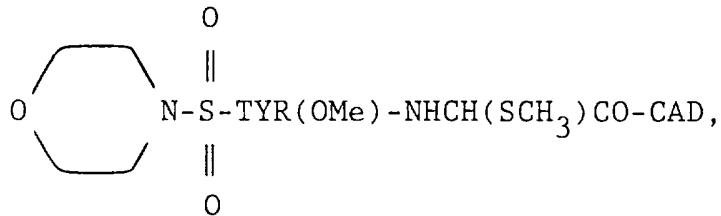
BMA-PHE-NHCH(SCH₃)CO-CAD,



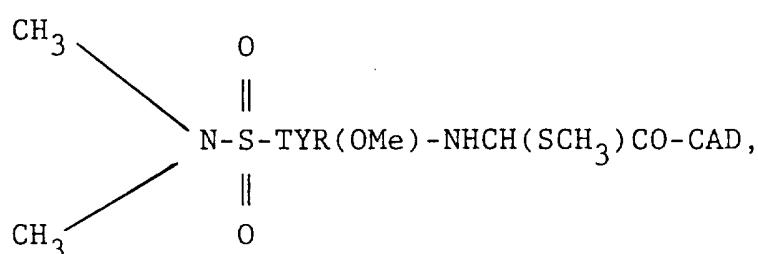
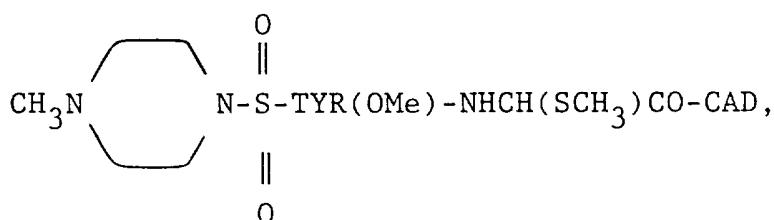
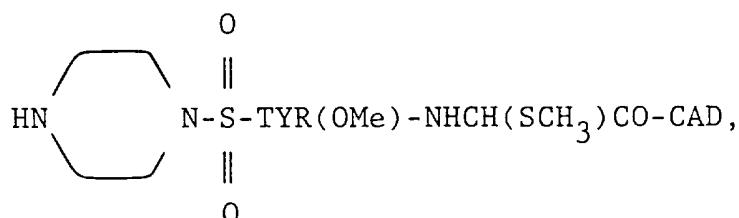
BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(SCH₃)CO-CAD,



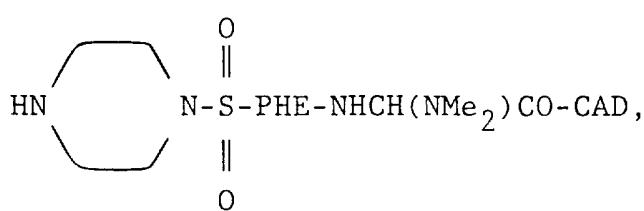
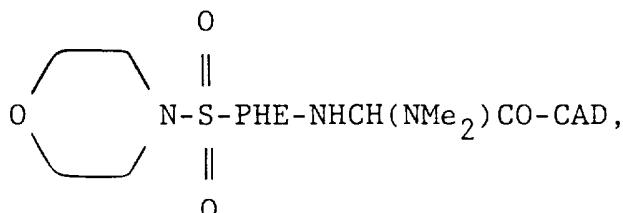
~~Handwritten note: CAD~~



BOC-TYR(OMe)-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

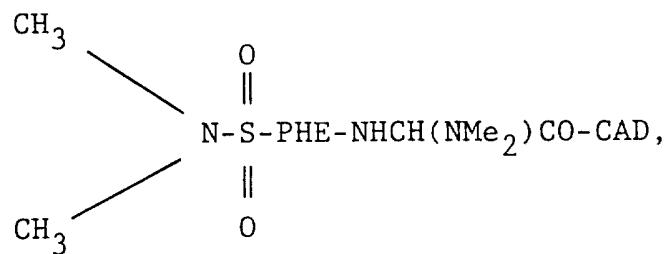
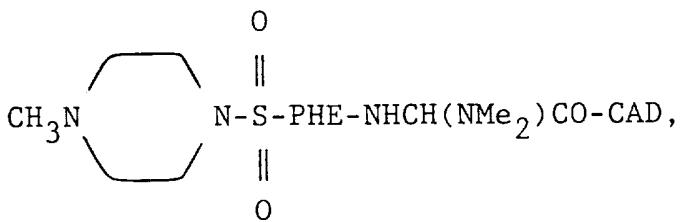
IVA-TYR(OMe)-NHCH(SCH₃)CO-CAD,

BMA-TYR(OMe)-NHCH(SCH₃)CO-CAD,



•
•
•

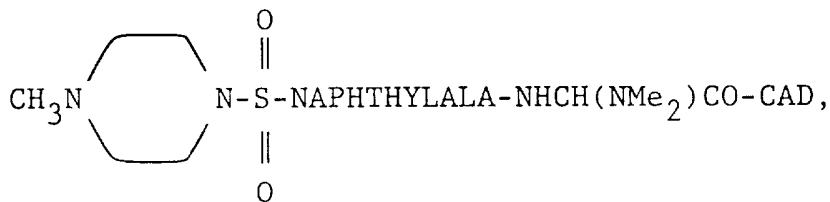
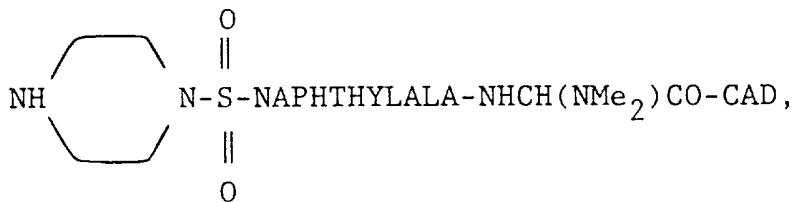
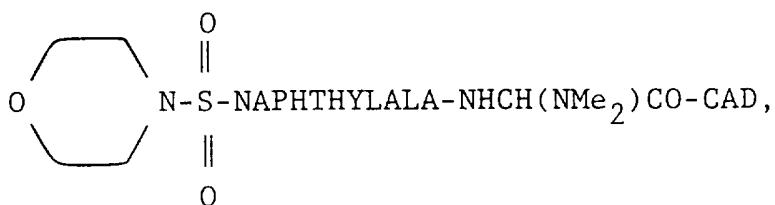
~~Handwritten note: 100% conversion~~



BOC-PHE-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

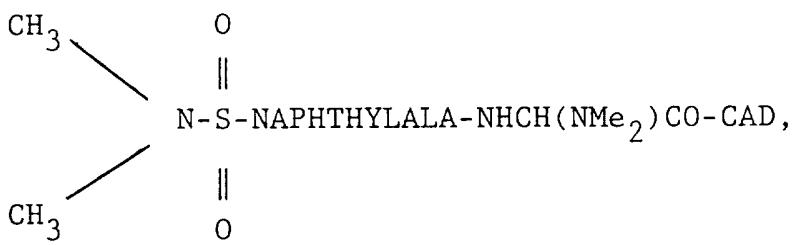
IVA-PHE-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

BMA-PHE-NHCH(NMe₂)CO-CAD,



• • •

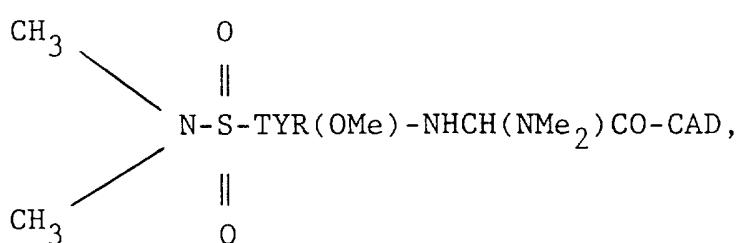
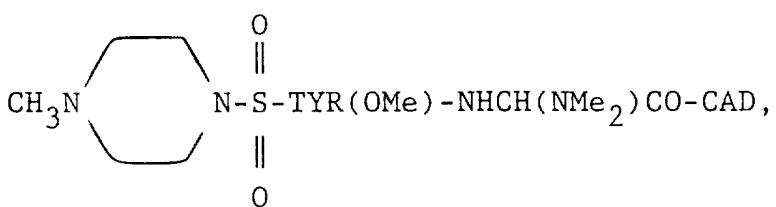
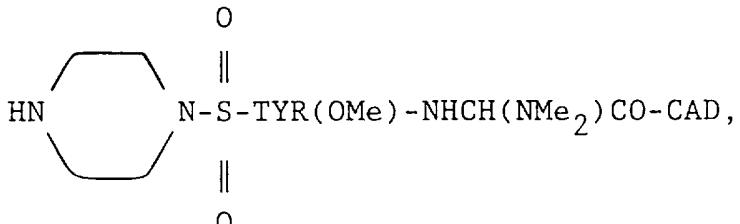
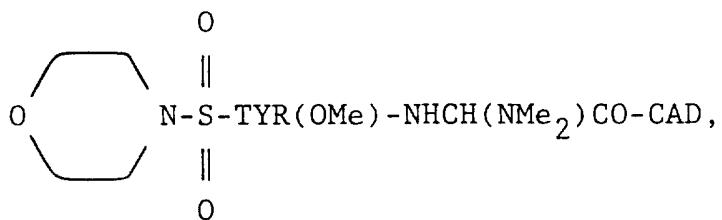
H H



BOC-NAPHTHYLALA-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

IVA-NAPHTHYLALA-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

BMA-NAPHTHYLALA-NHCH(NMe₂)CO-CAD,



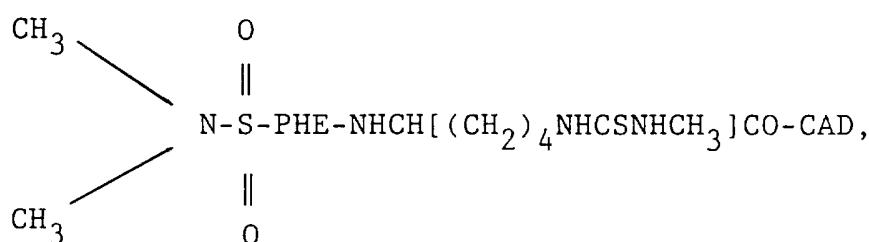
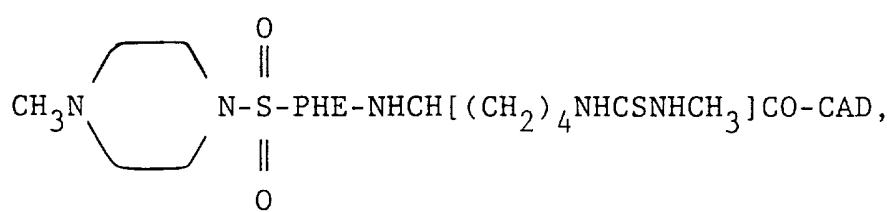
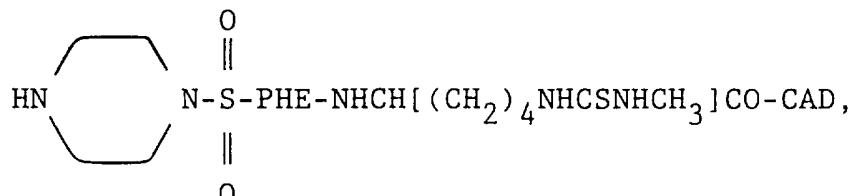
•
•

~~W~~ ~~D~~

BOC-TYR(OMe)-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

IVA-TYR(OMe)-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

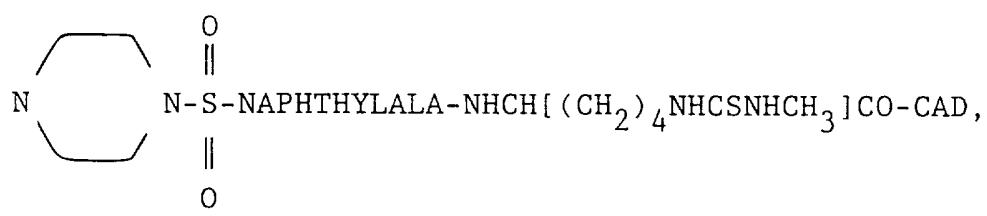
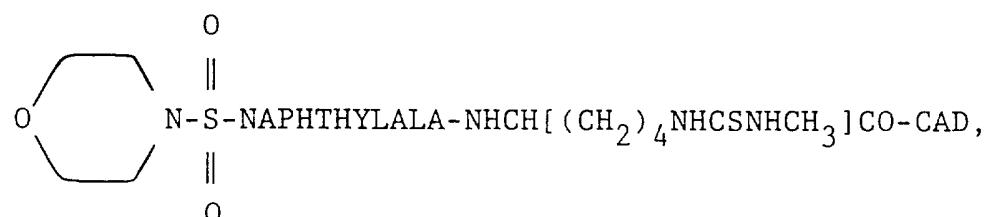
BMA-TYR(OMe)-NHCH(NMe₂)CO-CAD,

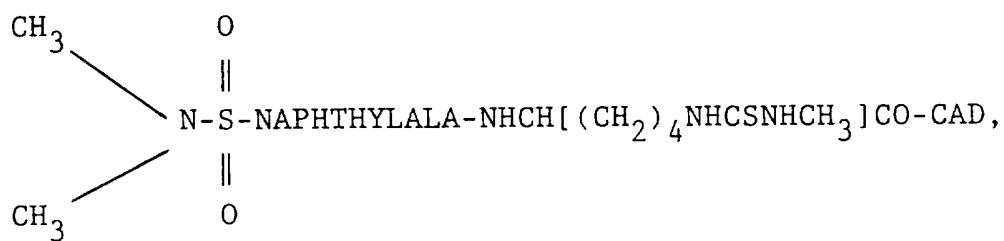
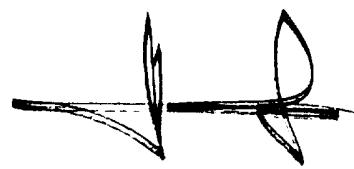
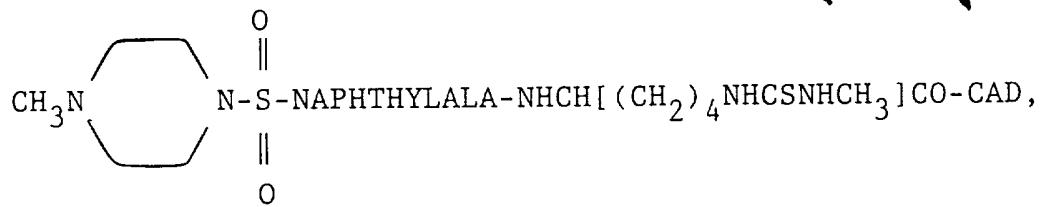


BOC-PHE-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,

IVA-PHE-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,

BMA-PHE-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,

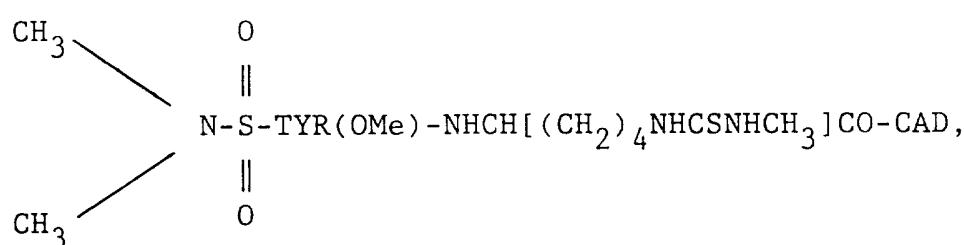
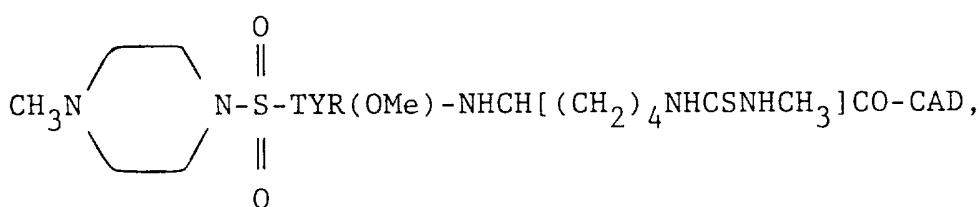
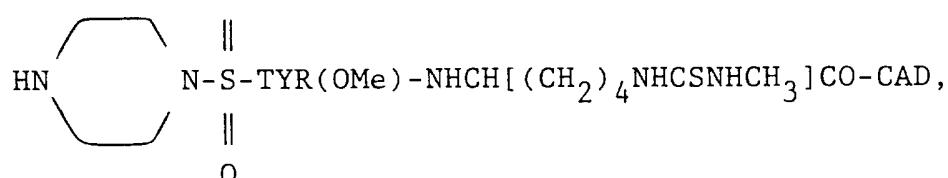
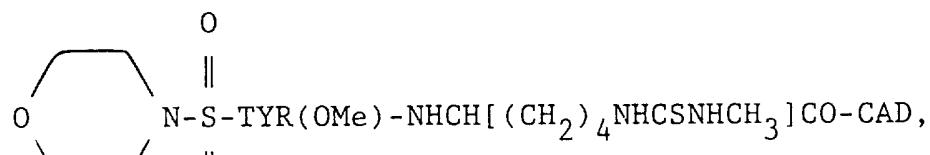




BOC-NAPHTHYLALA-NHCH₂(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,

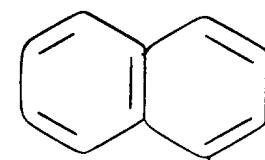
IVA-NAPHTHYLALA-NHCH[$(\text{CH}_2)_4$ NHCSNH CH_3]CO-CAD,

BMA-NAPHTHYLALA-NHCH[$(\text{CH}_2)_4$ NHCSNH CH_3]CO-CAD,

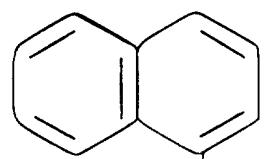
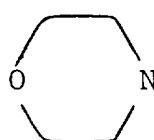


~~SECRET~~

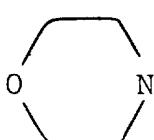
BOC-TYR(OMe)-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,
IVA-TYR(OMe)-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,
BMA-TYR(OMe)-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,
BNMA-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,
BNMA-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,
BNMA-NHCH(CO₂-i-Pr)CO-CAD,
BNMA-NHCH(OEt)CO-CAD,
BNMA-NHCH(SCH₃)CO-CAD,
BNMA-NHCH(NMe₂)CO-CAD,
BNMA-NHCH[(CH₂)₄NHCSNHCH₃]CO-CAD,



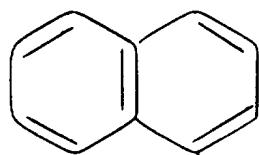
CH-CO-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,



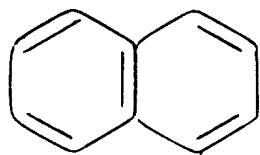
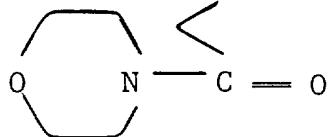
CH-CO-NHCH(CO₂Et)CO-CAD,



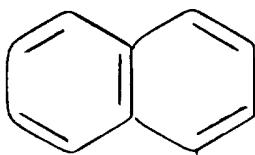
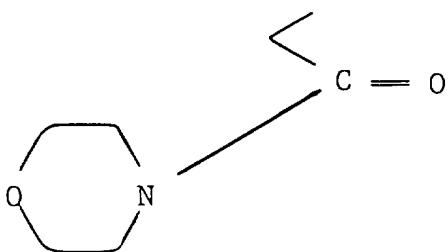
~~Handwritten note: 100% conversion~~



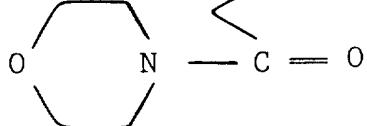
CH — CO — NHCH(CO₂-i-Pr)CO — CAD,



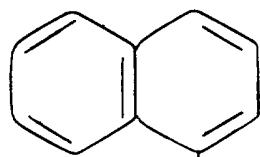
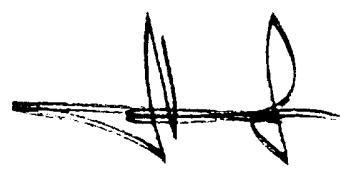
CH — CO — NHCH(OEt)CO — CAD,



CH — CO — NHCH(SCH₃)CO — CAD,

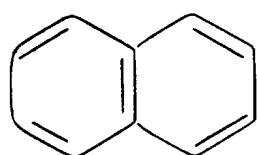
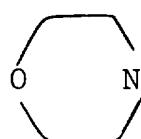


• •

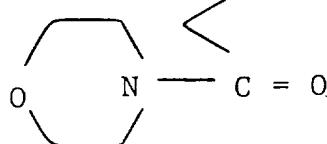


$\text{CH}-\text{CO}-\text{NHCH}(\text{NMe}_2)\text{CO-CAD}$,

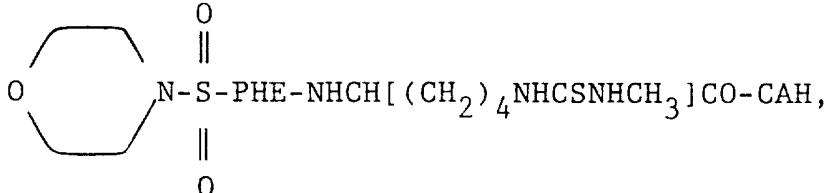
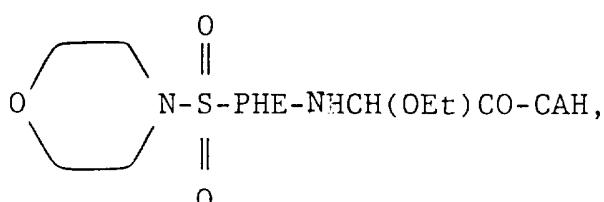
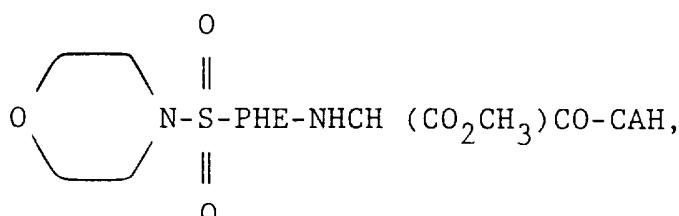
$\text{C} = \text{O}$

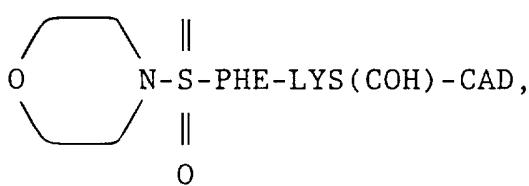
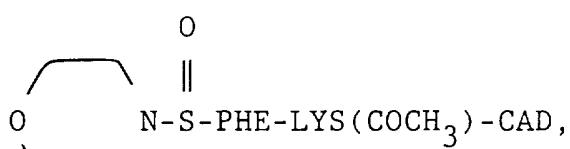


$\text{CH}-\text{CO}-\text{NHCH}[(\text{CH}_2)_4\text{NHCSNHCH}_3]\text{CO-CAD}$,



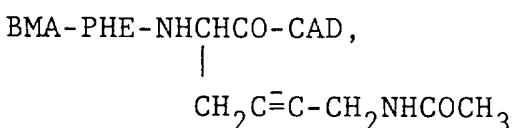
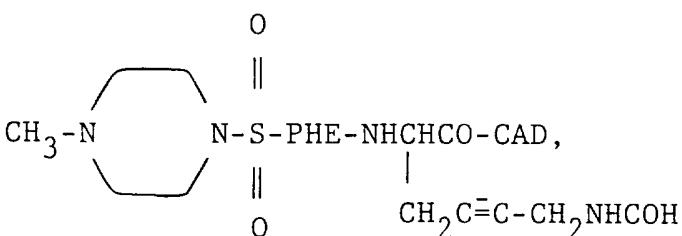
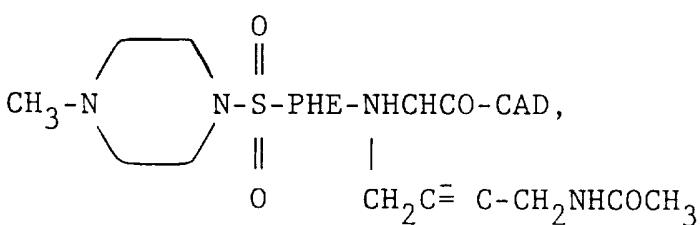
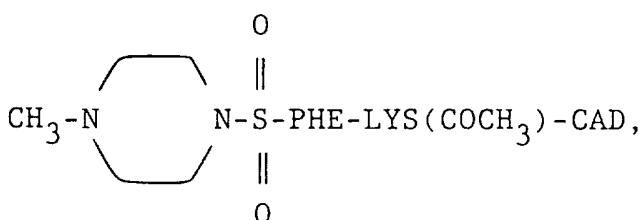
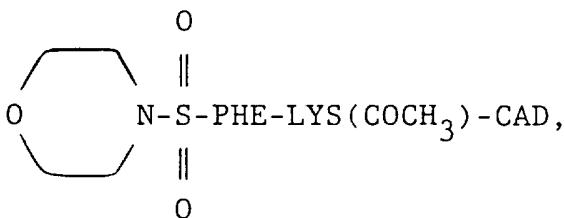
BBSP-TZA-CAD,





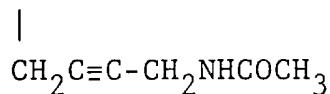
BMA-PHE-LYS(COCH₃)-CAD,

BMA-TYR(OMe)-LYS(COCH₃)-CAD;



W

BBSP-NHCHCO-CAD,



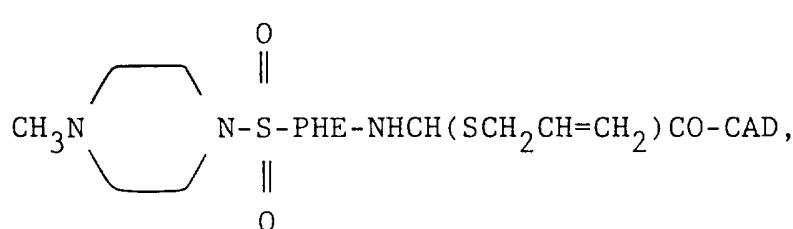
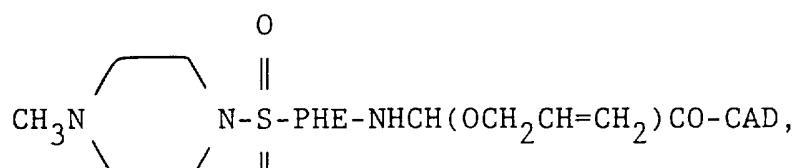
BBSP-LYS(COCH₃)-CAD,

BBSP-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,

BBSP-NHCH(CO₂C₂H₅)CO-CAD,

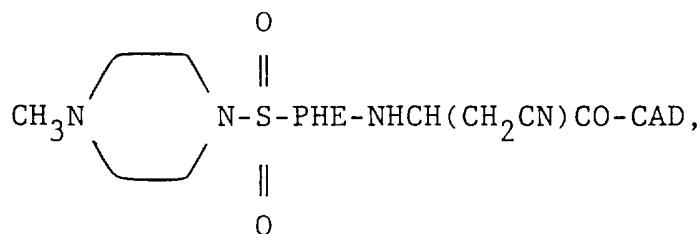
BBSP-NHCH(SCH₂CH=CH₂)CO-CAD,

BBSP-NHCH(OCH₂CH=CH₂)CO-CAD,



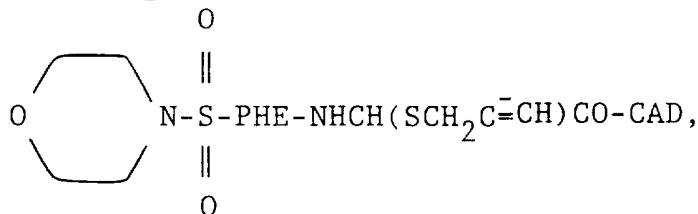
BMA-PHE-NHCH(SCH₂CH=CH₂)CO-CAD,

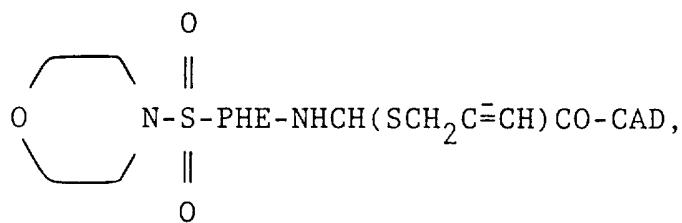
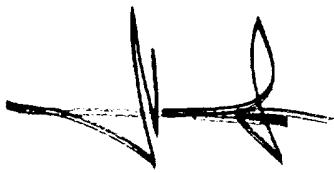
BMA-PHE-NHCH(OCH₂CH=CH₂)CO-CAD,



BMA-PHE-NHCH(CH₂CN)CO-CAD,

BBSP-NHCH(CH₂CN)CO-CAD,





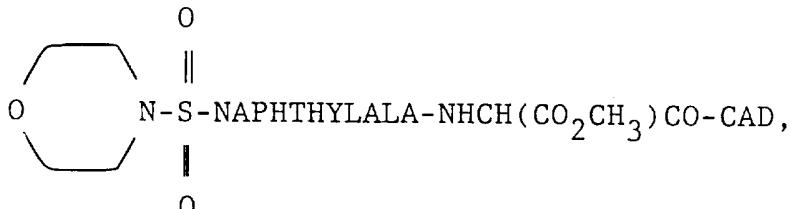
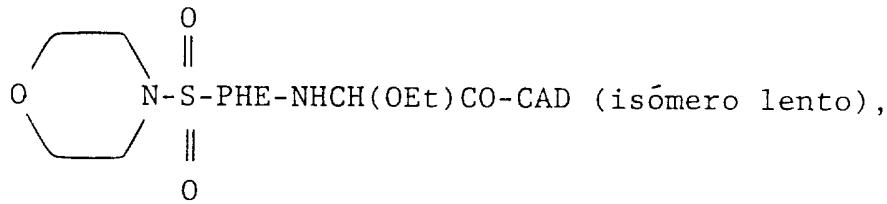
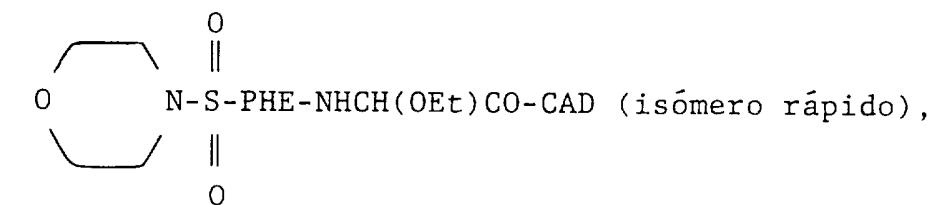
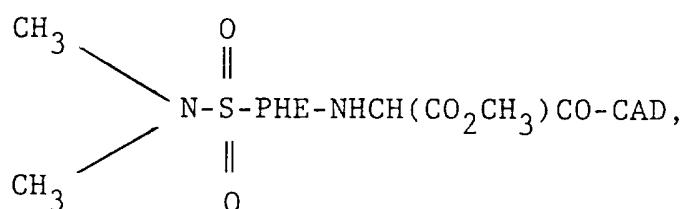
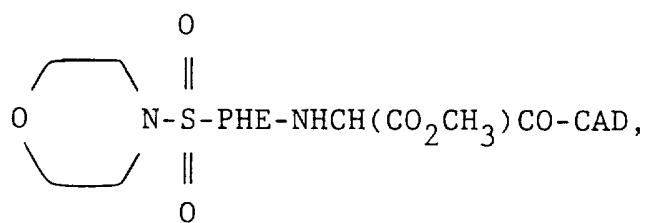
BMA-PHE-NHCH(SCH₂C=CH)CO-CAD,

BMA-PHE-NHCH(OCH₂C=CH)CO-CAD,

BBSP-NHCH(SCH₂C=CH)CO-CAD, e

BBSP-NHCH(OCH₂C=CH)CO-CAD,

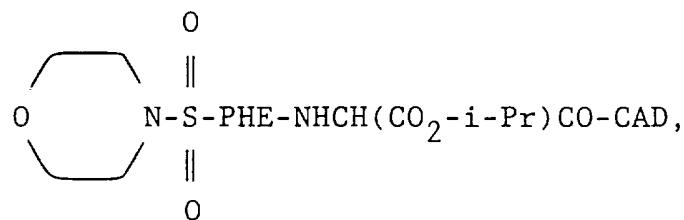
Os compostos mais preferenciais são:



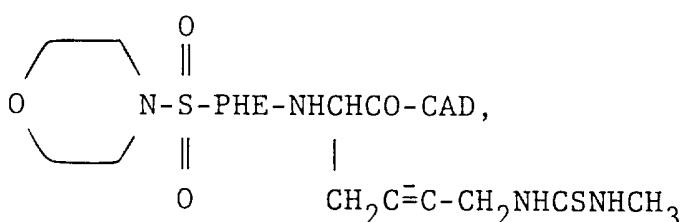
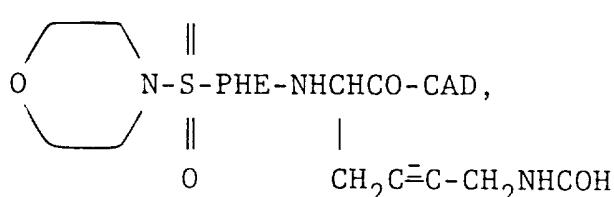
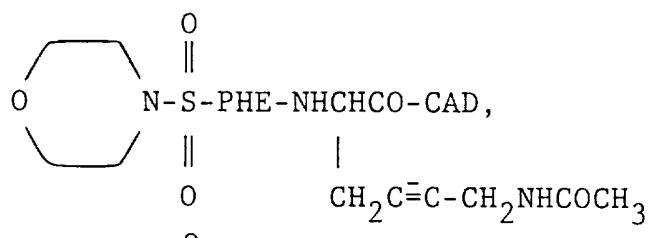
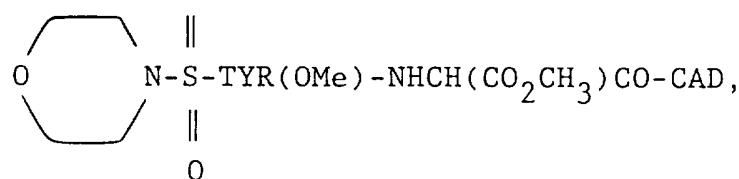
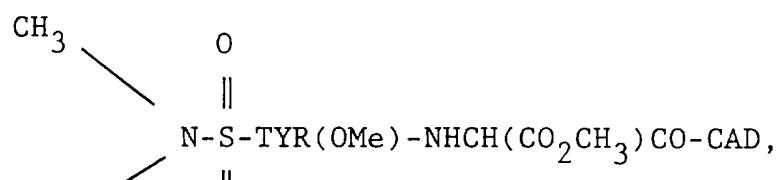


BBSP-HIS-CAD (isómero lento),

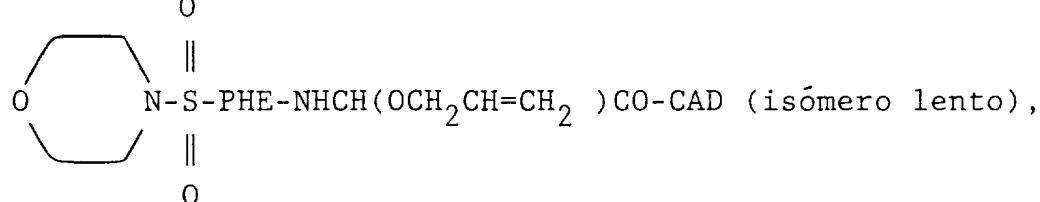
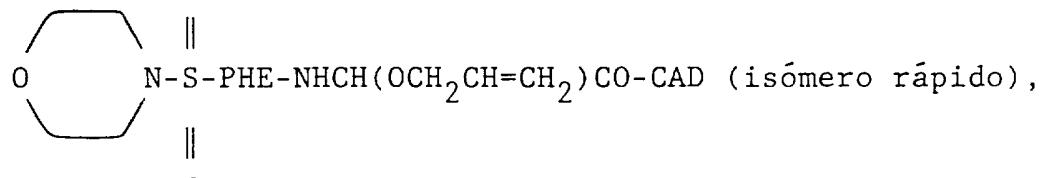
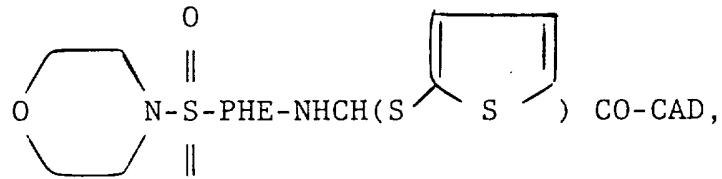
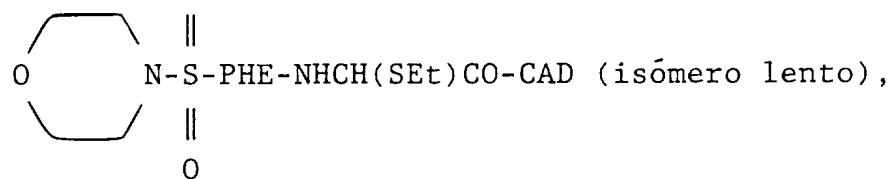
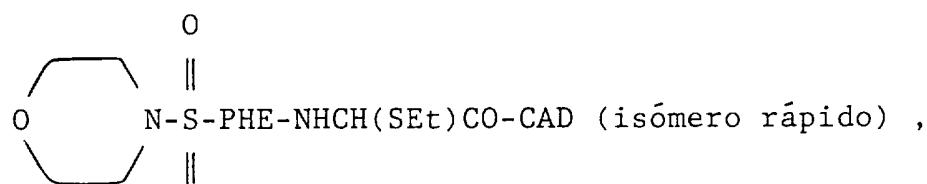
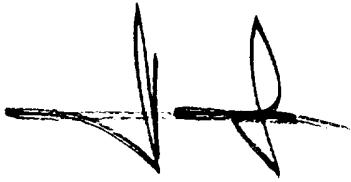
BBSP-HIS-CAD (isómero rápido),



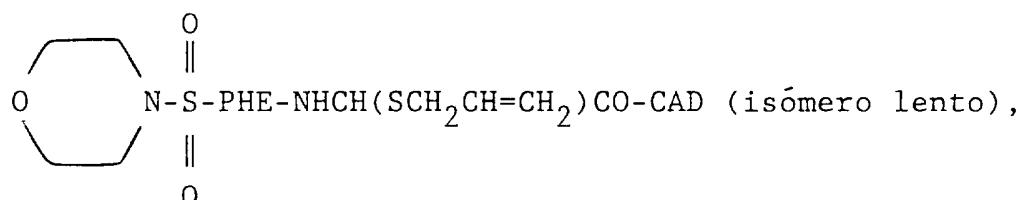
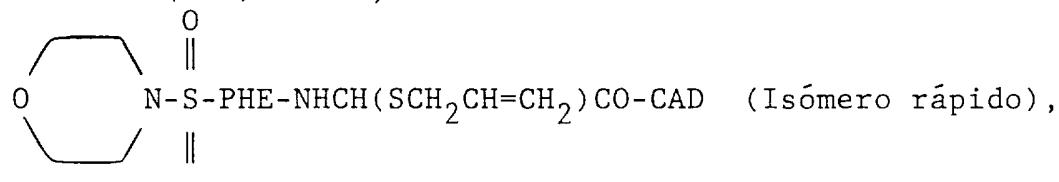
IVA-PHE-NHCH(CO_2CH_3)CO-CAD,



•
•
•



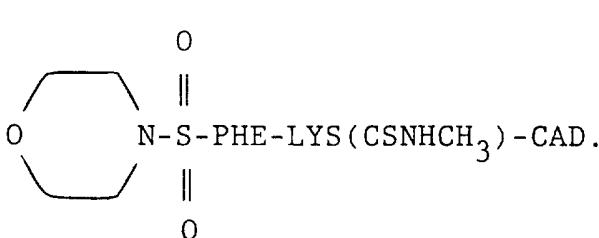
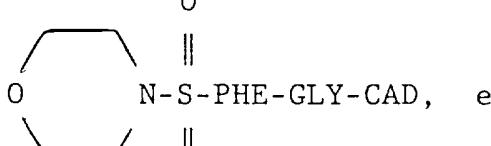
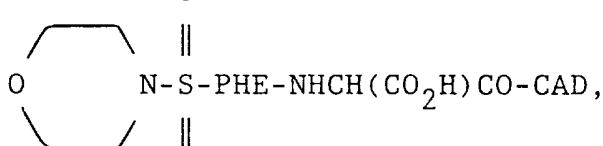
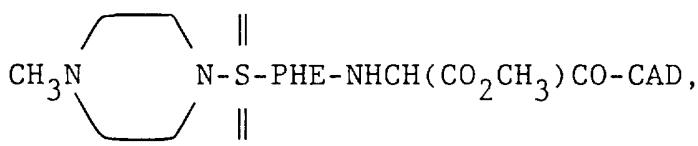
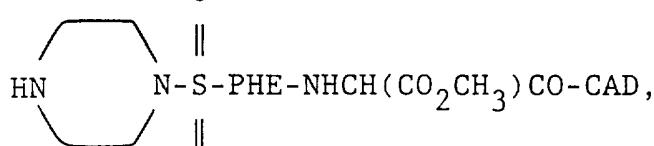
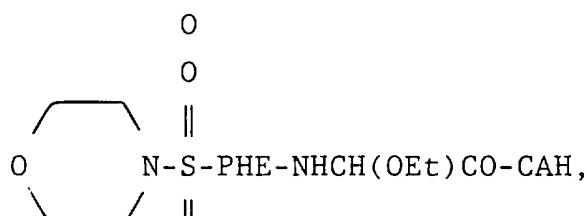
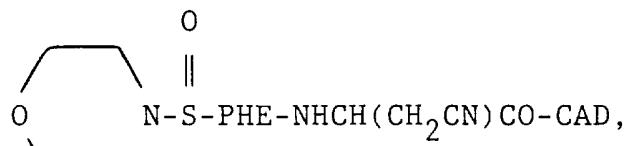
BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD,



[Handwritten signature]

BOC-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero rápido),

BOC-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero lento) ,





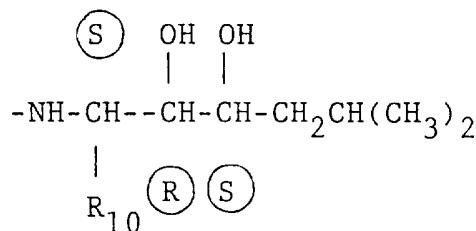
Os compostos da presente invenção possuem a vantagem de apresentarem propriedades hidrófilas acrescidas. Esta propriedade faz com que os compostos sejam absorvidos mais facilmente.

Os compostos da presente invenção demonstraram actividade in vivo.

Os compostos englobam solvatos e hidratos e sais de adição farmacêuticamente aceitáveis dos compostos básicos da fórmula I.

O termo "sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável" significa um sal de adição de ácido relativamente não tóxico formado quer a partir de ácidos inorgânicos quer a partir de ácidos orgânicos tais como, por exemplo os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malônico, salicílico, mállico, benzólico, glucónico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, tartárico, metano-sulfônico e semelhantes. Os sais são preparados fazendo contactar a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para proporcionar um sal por um processo convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas fazendo o tratamento do sal com uma base.

Os peptidos modificados da presente invenção possuem um ou vários centros quiral e cada centro pode existir na configuração R(D) ou S(L). A presente invenção engloba todas as formas enantioméricas e epiméricas e bem assim as suas misturas apropriadas. Adicionalmente, a estereoquímica preferida para W é a que se indica a seguir.



em que

R_{10} possui as significações anteriormente definidas.

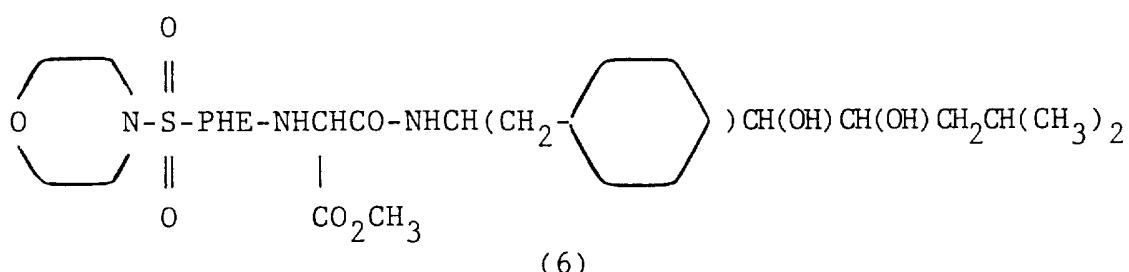
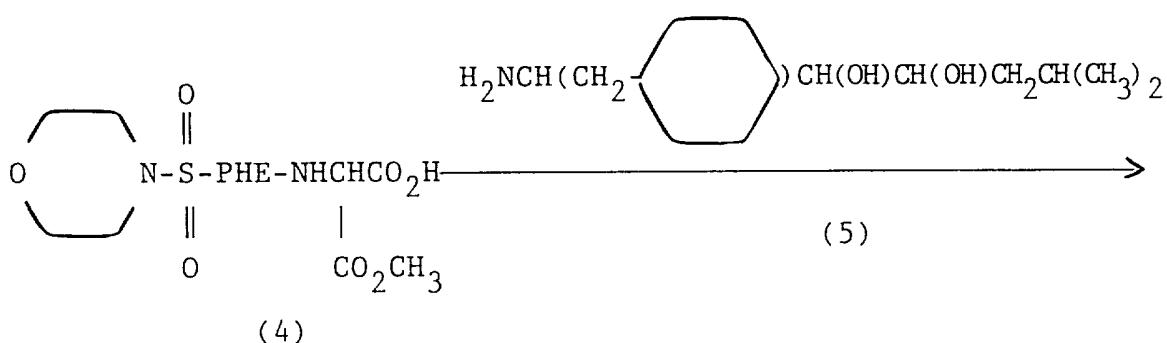
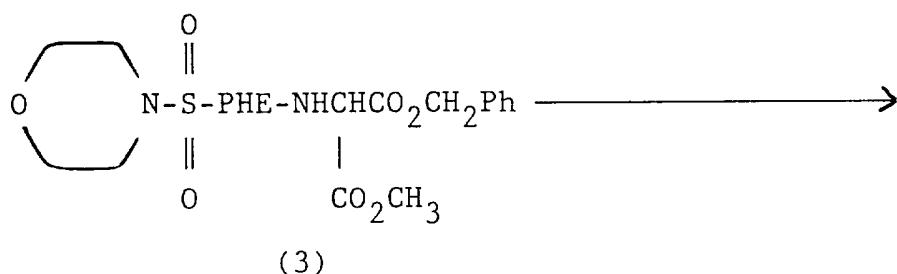
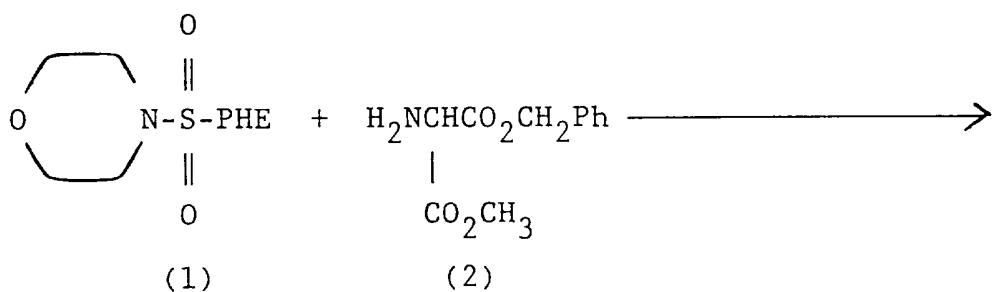
É possível preparar alguns dos novos peptidos de acordo com procedimentos bem conhecidos para a

H
H

preparação de peptidos, a partir dos seus aminoácidos constituintes. Outros dos novos peptidos da presente invenção são preparados de acordo com um procedimento passo a passo ou de acordo com um procedimento de acoplamento de fragmentos, dependendo do produto final particular pretendido.

O esquema seguinte ilustra novos métodos para a preparação de alguns peptidos da presente invenção.

ESQUEMA I

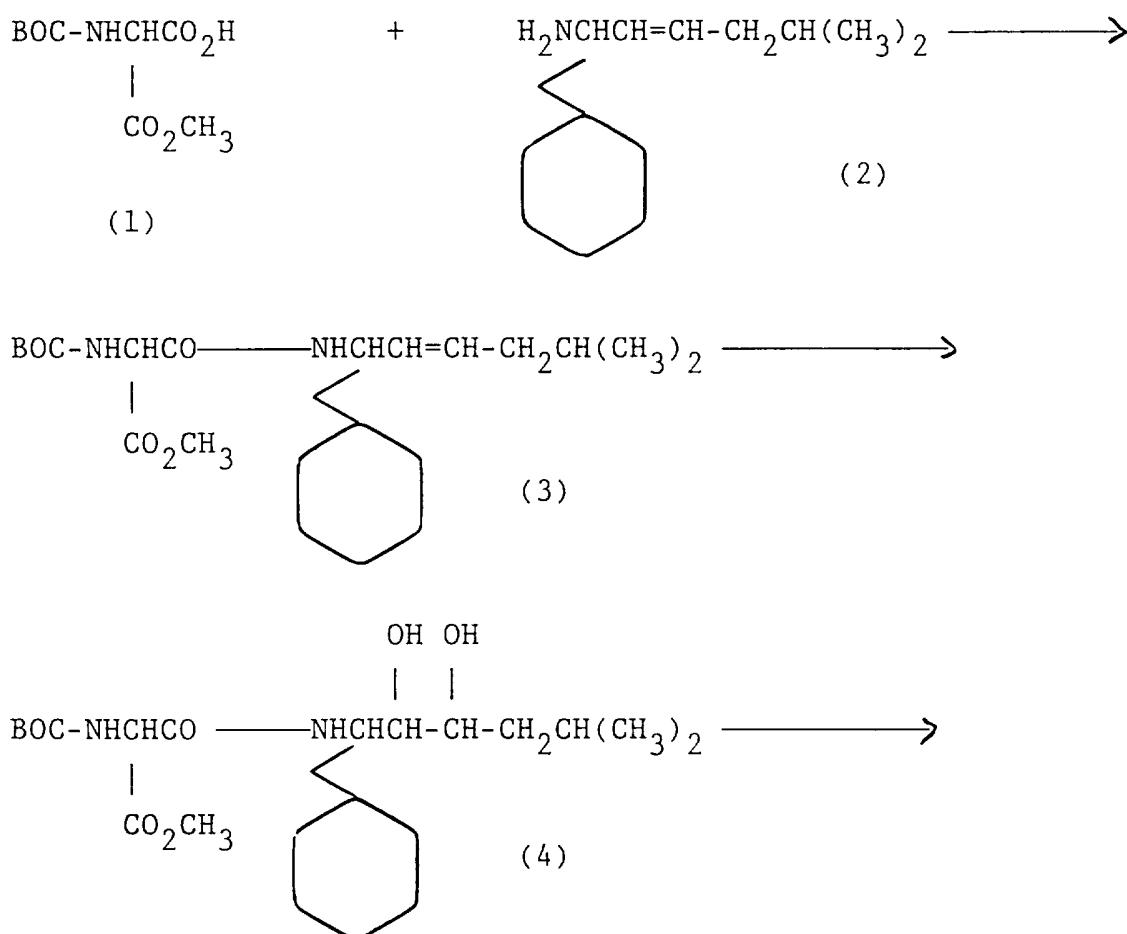


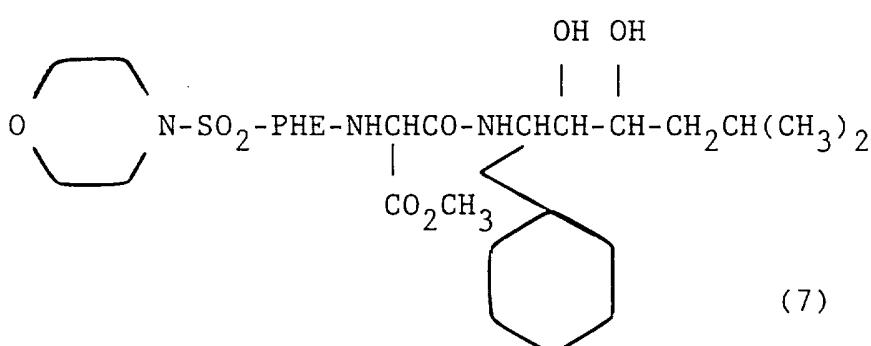
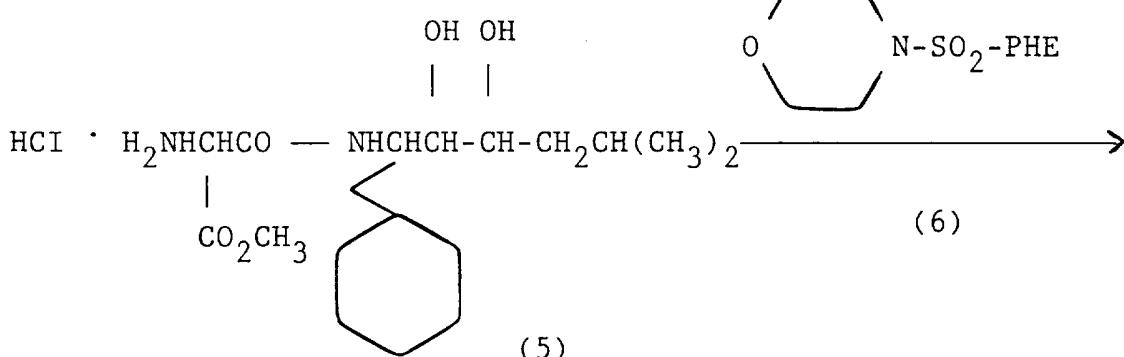


De acordo com o Esquema I anterior, faz-se reagir morfolino-sulfamil-fenil-alanina (1) com o ester amino-malonato metil-benzílico (2) para proporcionar o diester (3). A reacção ocorre no solvente tal como o cloreto de metileno ou DMF com hidroxi-benzotriazol e diciclo-hexil-carbo-di-imida, a temperaturas compreendidas entre 0°C e 25°C.

Faz-se reagir o ester benzílico (3) com hidrogénio gasoso na presença de um catalizador tal como paládio-em-carvão a 10%, para proporcionar o ácido carboxílico (4). A reacção ocorre num solvente tal como o metanol. Depois faz-se reagir o ácido carboxílico (4) com a amina (5) num solvente inerte tal como o cloreto de metileno ou DMF com HOBT e DCC a temperaturas compreendidas entre 0°C e 25°C para proporcionar (6) que é um composto da presente invenção.

ESQUEMA II

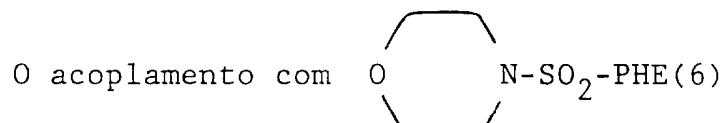




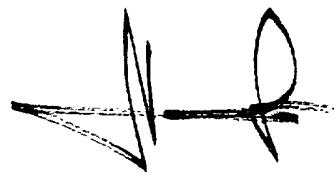
De acordo com o esquema II anterior, faz-se reagir BOC-amino-malonato de metilo (1) com uma amina insaturada (2) para proporcionar (3). A reacção ocorre num solvente inerte tal como DMF, CH_2Cl_2 , ou THF com HOBT e DCC a temperaturas compreendidas entre 0°C e 25°C.

Hidroxila-se o composto (3) para proporcionar o composto (4) em THF utilizando N-metil-morfolina-N-óxido e quantidades catalíticas de tetróxido de ósmio. A reacção desenvolve-se à temperatura ambiente durante um a três dias.

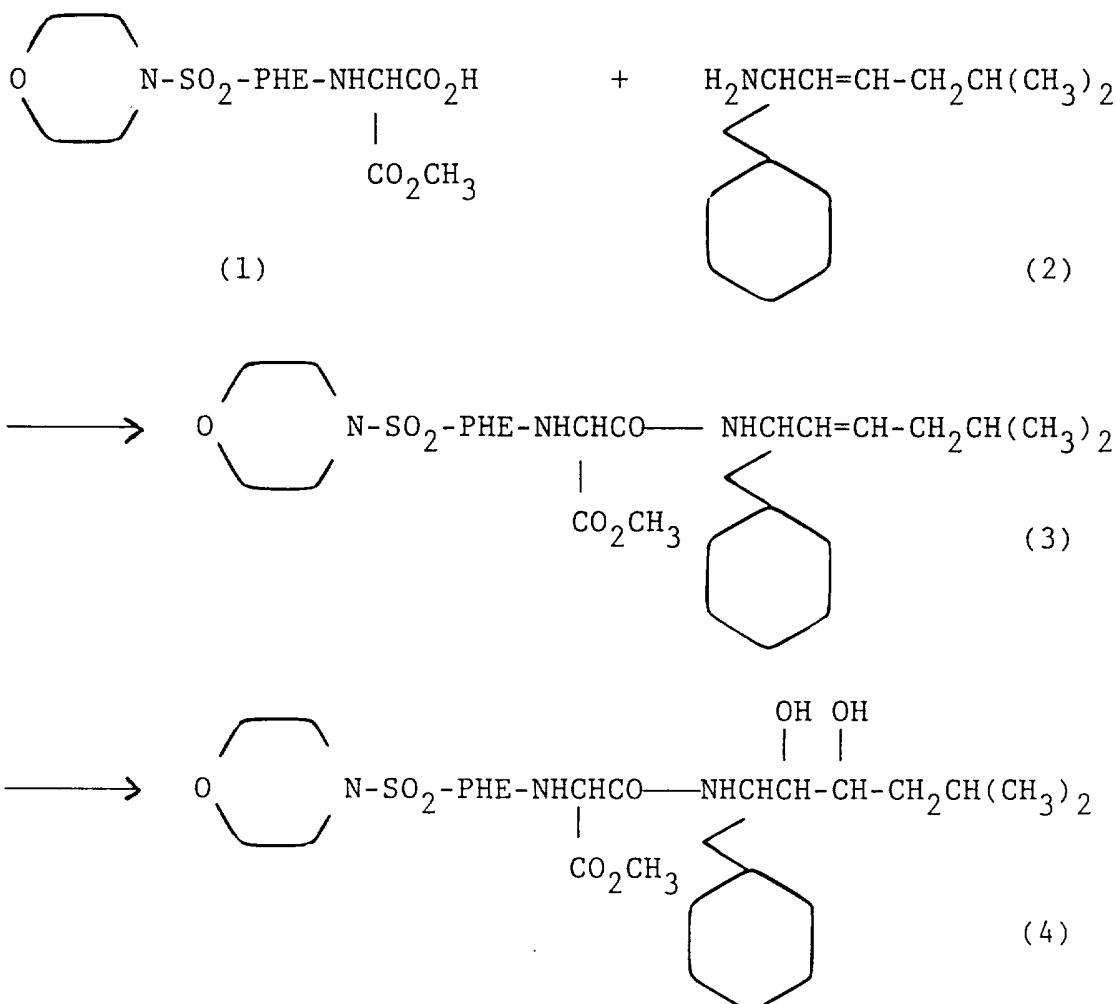
A remoção do grupo BOC para proporcionar (5) pode ser efectuada com HCl gasoso em CH_2Cl_2 ou CHCl_3 à temperatura ambiente, durante uma a quatro horas.



para proporcionar (7) efectua-se num solvente inerte tal como DMF, CH_2Cl_2 , ou THF utilizando uma base orgânica tal como Et_3N para neutralizar o sal de HCl presente. O acoplamento efectua-se com DCC e HOBT a temperaturas compreendidas entre 0°C e 25°C.



ESQUEMA III



De acordo com o Esquema III anterior, a reacção de (1) com (2) num solvente inerte tal como DMF, CH_2Cl_2 , ou THF com DCC e HOBT a temperaturas compreendidas entre 0°C e 25°C proporciona (3).

Hidroxila-se o composto (3) para proporcionar (4) em THF, utilizando N-metil-morfolino-N-óxido e uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio. A reacção desenvolve-se à temperatura ambiente durante 1 a 3 dias.

A estratégia da montagem de cadeias peptídicas e a selecção e remoção de grupos de protecção encontra-se descrita no Capítulo 1, "The Peptide Bond", em "The Peptides". "Analysis, Synthesis, Biology", E. Gross e J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, NY, 1979,

Vol. 1, pp. 42-44".

O processo DCC/HOBT de acoplamento é bem conhecido pelos especialistas na matéria encontra-se descrito no capítulo 5, "The Carbodiimide Method" por D. H. Rich e J. Singh em "The Peptides". "Analysis, Synthesis, Biology," E. Gross e J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, NY, 1979, Vol.1, pp.241-261".

O acoplamento peptídico depende da activação da extremidade carboxi do aminoácido protegido por amino e da sua condensação com outro peptido que contenha uma extremidade amino livre.

Para além do processo de acoplamento DCC anteriormente descrito, os outros processos de activação do grupo carboxilo de um aminoácido protegido englobam:

- 1) O processo azida - descrito no capítulo 4 da referência anterior.
- 2) O processo do anidrido misto - descrito no capítulo 6 da referência anterior.
- 3) O processo do ester activo - descrito no capítulo 3 da referência anterior.

O termo "alquilo inferior" refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo entre 1 e 6 átomos de carbono, incluindo sem limitações, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, 2-metil-hexilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 2-metil-pentilo, 2,2-dimetil-propilo, n-hexilo, e semelhantes.

Arilo significa fenilo, naftilo ou outros grupos aromáticos, incluindo os mono-ou bi-cíclicos, os quais podem ser substituídos, especialmente mono-substituídos, por F, Cl, Br, I, CF₃, OH, OR, ou R, em que R representa alquilo inferior.

O termo "heteroarilo significa anéis heterocíclicos aromáticos contendo pelo menos um heteroátnomo seleccionado entre O, S, N, e possuindo entre 3 e 5 átomos de carbono, incluindo sem limitações, tiazóis e imidazóis.



O termo "aralquilo" possui as significações anteriormente definidas para alquilo e arilo, incluindo sem limitações o benzilo.

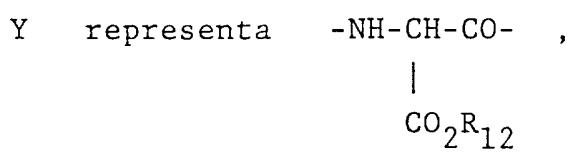
Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento da hipertensão, colapso cardíaco congestivo e hiperaldosteronismo associados à renina. Também são úteis como instrumentos de diagnóstico para a determinação da presença de hipertensão ou de hiperaldosteronismo associado à renina.

As composições farmacêuticas que incorporam uma quantidade eficaz do composto em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável fazem parte da presente invenção. Um aspecto importante da presente invenção é um processo para o tratamento da hipertensão associada à renina num mamífero o qual consiste em administrar-se-lhe uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Outro aspecto igualmente importante da presente invenção é um método para o tratamento de hiperaldosteronismo num mamífero, o qual consiste em administrar-lhe uma composição farmacêutica que contenha uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um aspecto adicional da presente invenção é um método para o tratamento de colapso cardíaco congestivo num mamífero, o qual consiste em administrar-lhe uma composição farmacêutica que contenha uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Um outro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que



em que

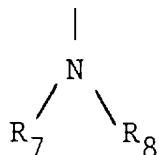
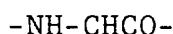
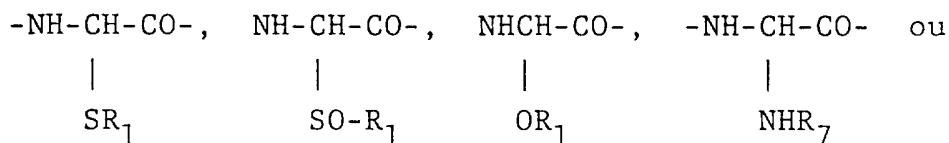
200

R_{12} representa hidrogénio, alquilo inferior, alquenilo, alquinilo ou aralquilo, o qual consiste em :

- a) Fazer reagir um N-sulfamil-aminoácido com uma amina primária para proporcionar o correspondente éster N-sulfamil-benzil-metílico;
- b) Fazer reagir o ester N-sulfamil-benzil-metílico com hidrogénio gasoso na presença de um catalizador para proporcionar o correspondente ácido do éster N-sulfamil-metílico; e
- c) Fazer reagir o ácido do ester N-sulfamil-metílico com a amina livre apropriada para proporcionar o composto desejado de fórmula I;
- d) hidrolizar opcionalmente o éster metílico para proporcionar o ácido livre no sentido de se obter o composto desejado de fórmula I.

Outro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

Y representa



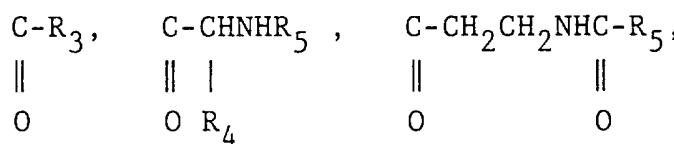
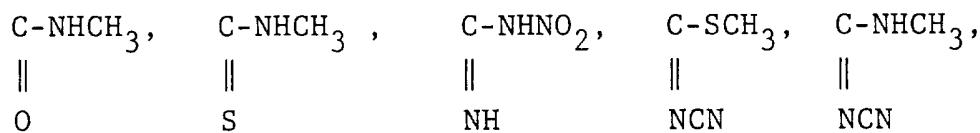
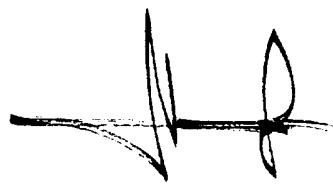
em que

R_1 representa alquilo inferior, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, $(\text{CH}_2)_n-\text{NHR}_2$,

em que

n representa um inteiro compreendido entre 2 e 4,

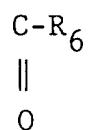
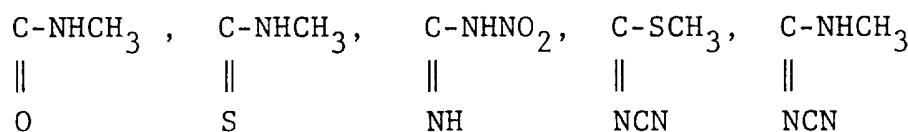
R_2 representa



R_3 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,

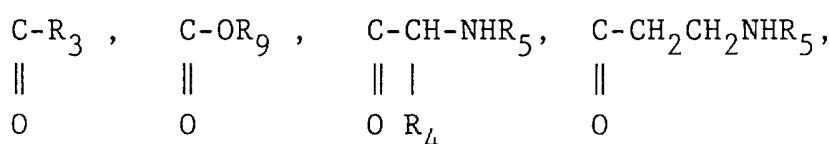
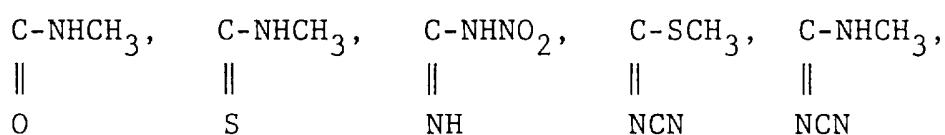
R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo,

R_5 representa



R_6 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,

R_7 representa R_1 ,



hidrogénio,

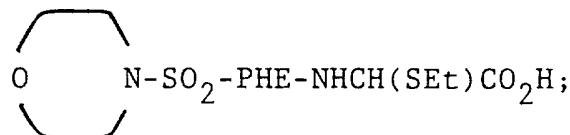
R_8 representa alquilo inferior ou em conjunto com R_7 quando R_7 representar alquilo inferior, forma um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono contendo opcionalmente um ou vários átomos de enxofre, oxigénio, ou grupos NR;

R_9 representa alquilo ou aralquilo;

(1)

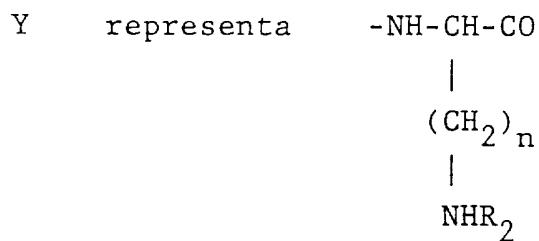
R_9 representa alquilo ou aralquilo;
 R_{12} representa alquilo inferior ou aralquilo, o qual consiste em :

- (a) fazer reagir morfolino-sulfamil-PHE- α -NH₂ com ácido glioxílico em acetona para proporcionar morfolino-sulfamil-PHE- α -hidroxi-glicina;
- (b) fazer reagir a morfolino-sulfamil-PHE- α -hidroxi-glicina em etanol/ácido sulfúrico para proporcionar ester etílico de morfolino-sulfamil-PHE- α -etoxi-glicina;
- (c) ou fazer reagir opcionalmente a glicina de a) anterior com etano-tiol na presença de HOAc/H₂SO₄ para proporcionar



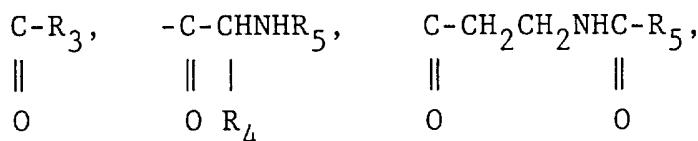
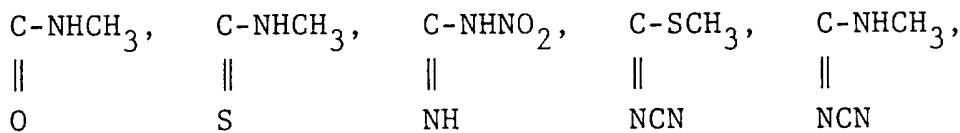
- (d) hidrolizar o ester etílico de b) anterior na presença de uma base para proporcionar morfolino-sulfamoil-PHE- α -etoxi-glicina; e
- (e) fazer reagir os produtos de (c) ou de (d) anteriores, com a amina livre apropriada para proporcionar o composto desejado de fórmula I.

Outro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que



em que n representa um inteiro compreendido entre 2 e 4 e R₂ representa

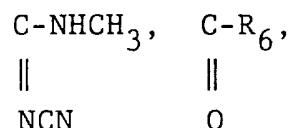
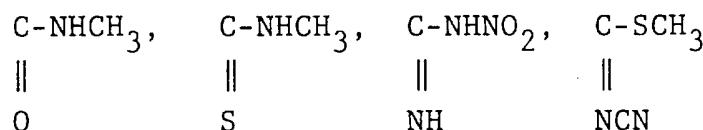
~~CONFIDENTIAL~~



R_3 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,

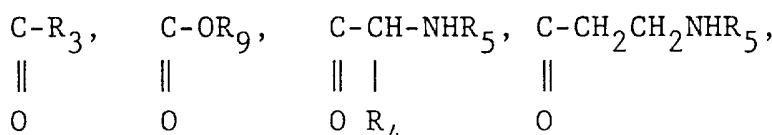
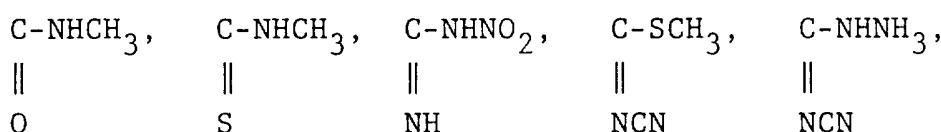
R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aralquilo,

R_5 representa



R_6 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,

R_7 representa R_1 ,

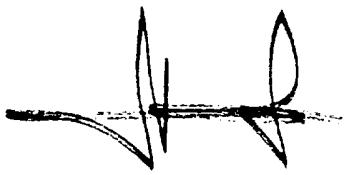


hidrogénio,

R_8 representa alquilo inferior, forma um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono contendo opcionalmente um ou vários átomos de enxofre, oxigénio, ou um grupo NR;

R_9 representa alquilo ou aralquilo;

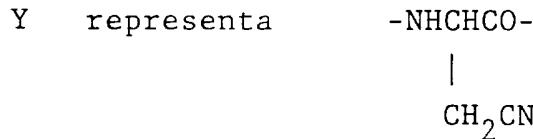
R_{12} representa alquilo inferior ou aralquilo o qual



consiste em :

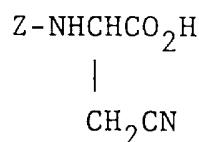
- (a) fazer reagir BOC-LYS(Z) com 1-ciclo-hexil-2-amino-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano para proporcionar BOC-LYS(Z)-CAD,
- (b) fazer reagir BOC-LYS(Z)-CAD com um ácido forte para proporcionar LYS(Z)-CAD,
- (c) fazer o acoplamento de LYS(Z)-CAD com morfolino-sulfamil-PHE para proporcionar morfolino-sulfamil-PHE-LYS(Z)-CAD,
- (d) remover o grupo Z do produto do passo (c) anterior para proporcionar morfolino-sulfamil-PHE-LYS-CAD, e
- (e) fazer reagir o produto do passo (d) anterior com o agente de acilação desejado para proporcionar um composto desejado de fórmula I.

Outro aspecto da presente invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

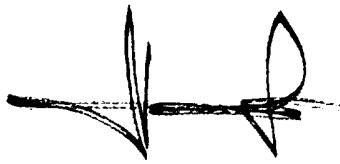


o qual consiste em:

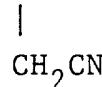
- (a) tratar Z-ASN em piridina com DCC para proporcionar
$$\begin{array}{c} \text{Z}-\text{NHCHCO}_2\text{H}, \\ | \\ \text{CH}_2\text{CN} \end{array}$$
- (b) fazer reagir



com 1-ciclo-hexil-2-amino-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano para proporcionar

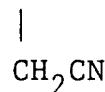


Z-NHCHCO-CAD,



- (c) remover o grupo Z com hidrogénio na presença de paládio-em-carvão para proporcionar

$\text{H}_2\text{NCHCO-CAD}$,

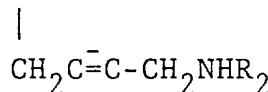


- (d) acoplar o produto de c) anterior com morfolino-sulfamil-PHE utilizando DCC para proporcionar um composto desejado de fórmula I.

Outro aspecto da invenção é um processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

Y representa

-NHCHCO-



em que

R_2	representa	C-NHC_3 ,	C-NHCH_3 ,	C-NHNO_2 ,
		\parallel	\parallel	\parallel
		O	S	NH

C-SCH_3 ,	C-NHCH_3 ,	C-R_3 ,	C-CHNHR_5 ,
\parallel	\parallel	\parallel	\parallel
NCN	NCN	O	O R_4

$\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC-R}_5$,	
\parallel	\parallel
O	O

R_3 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo,
 R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aral-



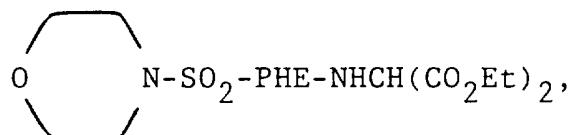
quilo,

R_5 representa $\begin{array}{c} \text{C-NHCH}_3, \\ || \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C-NHCH}_3, \\ || \\ \text{S} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C-NHNO}_2, \\ || \\ \text{NH} \end{array}$

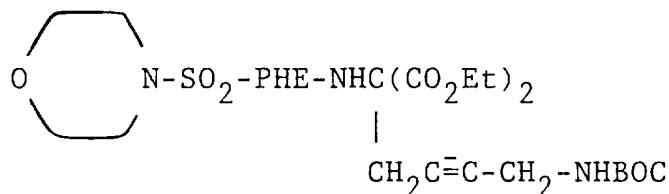
$\begin{array}{c} \text{C-SCH}_3, \\ || \\ \text{NCN} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C-NHCH}_3, \\ || \\ \text{NCN} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{C-R}_6 \\ || \\ \text{NCN} \end{array}$

R_6 representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo, o qual consiste em :

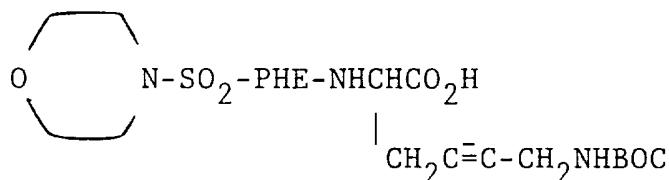
- (a) fazer reagir morfolino-sulfamil-PHE com amino-malonato de dietilo .HCl na presença de um agente de acoplamento para proporcionar



- (b) fazer a alquilação do ester malônico com $\text{ClCH}_2\text{C}=\text{C-CH}_2\text{NHBOC}$ na presença de NaH para proporcionar



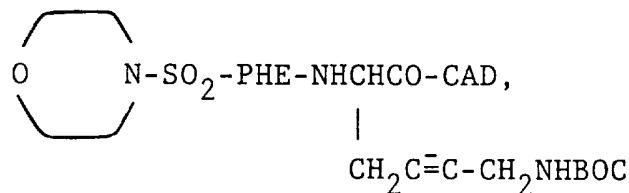
- (c) hidrolizar o ester com NaOH e decarboxilar o ácido malônico por aquecimento em dioxano/tolueno para proporcionar



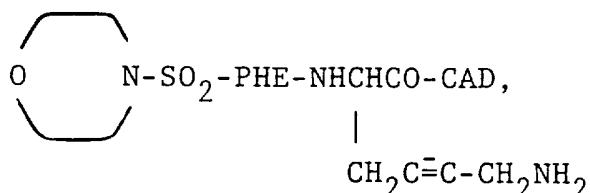
- (d) fazer o acoplamento do produto de (c) anterior com 1-ciclo-hexil-2-amino-3,4-

~~SECRET~~

-di-hidroxi-6-metil-heptano com DCC
para proporcionar



- (e) remover o grupo BOC com HCl gasoso em dicloro-metano para proporcionar

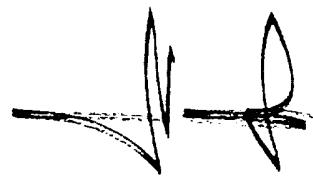


- (f) fazer reagir o produto de (e) anterior com um agente de acilação apropriado para proporcionar um composto desejado de fórmula I.

Preferencialmente, no passo (a) anterior o agente de acoplamento é DCC.

Determina-se a eficácia dos compostos anteriormente referidos através de um ensaio in vitro para avaliar a actividade inibidora de renina. Determina-se esta actividade através de um radioimunoensaio normalizado para a angiotensina I. Neste ensaio faz-se a encubação da enzima, renina, durante duas horas a 37°C na presença de um substrato, angiotensinogénio, gerando-se o produto angiotensina I. Adiciona-se os compostos de ensaio à mistura de encubação. Regista-se a actividade relativa pelos valores IC₅₀, os quais representam a concentração molar do composto ensaiado que provoca uma inibição de 50% da actividade da renina.

•
•
•



QUADRO II

Composto

IC₅₀ (nM)

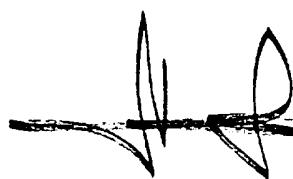
 NS-PHE-NHCH(CO ₂ CH ₃)CO-CAD	0.14
 NS-PHE-NHCH(CO ₂ -i-Pr)CO-CAD	0.68
 NS-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD (isómero rápido)	0.25
 NS-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD (isómero lento)	1.4
 NS-TYR(OMe)-NHCH(CO ₂ CH ₃)CO-CAD	0.68
 NS-NAPHTHYLALA-NHCH(CO ₂ CH ₃)CO-CAD	0.6

•
•



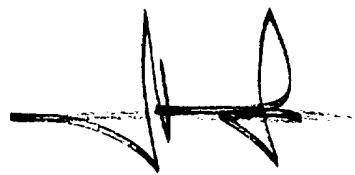
QUADRO II (Cont.)

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \diagdown \quad \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \parallel \\ \text{NS-PHE-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO-CAD} \\ \diagup \quad \quad \quad \parallel \\ \text{CH}_3 \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	0.66
IVA-PHE-NHCH(CO_2CH_3)CO-CAD	1.4
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{N-S-TYR(OMe)-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO-CAD} \\ \diagup \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	0.45
BBSP-HIS-CAD (isômero lento)	0.8
BBSP-HIS-CAD (isômero rápido)	160
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{N-S-PHE-NHCHCO-CAD} \\ \diagup \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3 \end{array}$	7.6
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{N-S-PHE-NHCHCO-CAD} \\ \diagup \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{NHCOH} \end{array}$	6.0
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{N-S-PHE-NHCHCO-CAD} \\ \diagup \quad \quad \quad \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{CH}_2\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{NHCSNHCH}_3 \end{array}$	24.0
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \quad \quad \text{O} \\ \text{N-S-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isômero rápido)} \\ \diagup \quad \quad \quad \parallel \\ \text{O} \quad \quad \quad \text{O} \end{array}$	0.13
..	..



QUADRO II (Cont.)

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero lento)}$ $ $ O	18.0
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCHCO-CAD}$ $ $ O	13.0
$\text{S} -$	
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCH(OCH}_2\text{CH=CH}_2\text{)CO-CAD(isómero}$ $ $ rápido) O	0.045
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCH(OCH}_2\text{CH=CH}_2\text{)CO-CAD(isómero}$ $ $ lento) O	1.1
BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD	1.4
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCH(SCH}_2\text{CH=CH}_2\text{)CO-CAD(isómero}$ $ $ rápido) O	0.17
$\text{O} \quad \text{O}$ $ $ $\text{N-S-PHE-NHCH(SCH}_2\text{CH=CH}_2\text{)CO-CAD(isómero}$ $ $ lento) O	38.0
BOC-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero rápido)	1.4
•	
•	
•	

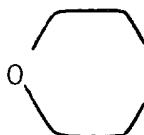


QUADRO II (Cont.)

<u>Composto</u>	<u>Ic₅₀ (nM)</u>
BOC-PHE-NHCH(SEt)CO-CAD (isómero lento)	>10.0
 N-S-PHE-NHCH(CH ₂ CN)CO-CAD	0.4
 N-S-PHE-NHCH(OEt)CO-CAH	25.0
 N-S-PHE-NHCH(CO ₂ CH ₃)CO-CAD	0.6
 N-S-PHE-NHCH(CO ₂ CH ₃)CO-CAD	0.3
 N-S-PHE-NHCH(CO ₂ H)CO-CAD	12.0
 N-S-PHE-GLY-CAD	5.0
 N-S-PHE-LYS(CSNHCH ₃)-CAD	0.19

~~H D~~

Quando se administra oralmente



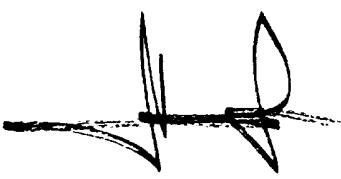
N-SO₂-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD numa concentração de

10 ou 30 mg/kg a macacos "Cynomolgus" hipertensos devido à renina, verifica-se uma redução da pressão sanguínea dependente da dose. Para uma dose de 30 mg/kg PO verificou-se uma redução de 24 mmHg na pressão sanguínea duas horas após a administração. Nesse momento a actividade da renina no plasma estava inibida por > 98%.

Conforme se pode concluir dos resultados anteriores, os compostos da presente invenção possuem um efeito significativo sobre a actividade da renina e por conseguinte são úteis para o tratamento de hipertensão, hiperaldosteronismo e colapso cardíaco congestivo.

Para a preparação de composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos na presente invenção, os veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida englobam os pós, pastilhas, grânulos dispersíveis, cápsulas, comprimidos e supositórios. Um veículo sólido pode ser uma ou várias substâncias que funcionem também como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, ou agentes para a desintegração das pastilhas; também pode ser um material de encapsular.

Nos pós o veículo é um sólido finamente dividido que se mistura com o composto activo finamente dividido. Nas pastilhas mistura-se o composto activo com o veículo que possua as necessárias propriedades ligantes, em proporções adequadas, e faz-se a compactação na forma e dimensões desejadas. Os pós e pastilhas contêm preferencialmente desde 5-10% até aproximadamente 70% de ingrediente activo. Os veículos sólidos adequados são o carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, goma alcantira, metilcelulose, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes. O termo "preparação" refere-se a uma formulação do composto com o material de encapsular como veículo que proporciona uma cápsula na qual o ingrediente activo (com


ou sem outros veículos) fica envolvido pelo veículo, ficando assim em associação com aquele. De modo idêntico também se englobam os comprimidos. É possível utilizar as pastilhas, pós, comprimidos e cápsulas como formas sólidas de dosagem adequadas para administração oral.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados oral, bucal, parenteral, rectal, ou topicalmente ou por inalação em formulações de dosagem unitária contendo veículos, adjuvantes e excipientes não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis, conforme desejado. O termo "parenteral" aqui utilizado refere-se a injecções subcutâneas, injecções intravenosas, intramusculares e intrasternais, ou a técnicas de infusão.

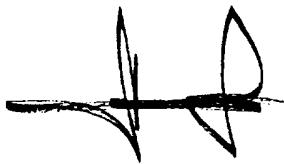
Para a preparação de supositórios funde-se primeiro uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos ou de manteiga de cacau, fazendo-se aí uma dispersão homogénea do ingrediente activo com agitação.

Depois verte-se em moldes de dimensões convenientes a mistura homogénea fundida, deixa-se arrefecer para solidificar.

As preparações na forma líquida englobam soluções, suspensões e emulsões. Como exemplo é possível referir soluções aquosas ou de água/propilenoglicol para injecção parenteral.

Também é possível formular preparações líquidas em solução aquosa de polietileno-glicol. As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas fazendo a dispersão do componente activo finamente dividido em água com o material viscoso, isto é, gomas naturais ou sintéticas, resinas, metil-celulose, carboxi-metil-celulose de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Também se encontram abrangidas as preparações na forma sólida que se destinam a ser convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações na forma líquida quer para administração oral ou para administração parenteral. Tais formas líquidas englobam soluções, suspensões e emulsões. Estas preparações particulares na forma só-



lida são convenientemente fornecidas numa forma de dosagem unitária destinando-se a fazer a preparação de uma única dosagem líquida. Em alternativa é possível fornecer sólido suficiente de modo que após a conversão à forma líquida se obtenham múltiplas doses líquidas individuais fazendo a medição de volumes predeterminados da preparação da forma líquida com uma seringa, uma colher de chá ou com outro recipiente de volume conhecido. Quando se faz a preparação de doses líquidas múltiplas, é preferível manter a porção não utilizada das referidas doses líquidas a uma baixa temperatura (isto é, sob refrigeração), no sentido de evitar a possível decomposição. As preparações na forma sólida destinadas a serem convertidas em forma líquida podem conter adicionalmente ao ingrediente activo, aromatizantes, corantes, estabilizadores, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizadores e semelhantes. Os líquidos utilizados para a preparação das composições na forma líquida podem ser a água, água isotónica, etanol, glicerina, propilenoglicol e semelhantes e respectivas misturas. Naturalmente, escolher-se-á o líquido utilizado tendo em consideração a via de administração, por exemplo, as preparações líquidas contendo grandes quantidades de etanol não são adequadas para utilização parenteral.

Preferencialmente a preparação farmacêutica encontra-se numa forma de dosagem unitária. Nessa forma, subdivide-se a preparação em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, em que a embalagem contém quantidades discretas de preparação, por exemplo, pastilhas, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária pode ser também a própria cápsula, comprimido ou pastilha, ou pode ser um número apropriado de quaisquer destas formas embaladas.

A quantidade de composto activo numa dose unitária de preparação pode variar ou ser ajustada entre 1 mg e 500 mg, de preferência entre 5 e 100 mg de acordo com a aplicação particular e de acordo com a potência do ingrediente activo. Se desejado, as competições podem conter

~~H~~

conter também outros agentes terapêuticos compatíveis.

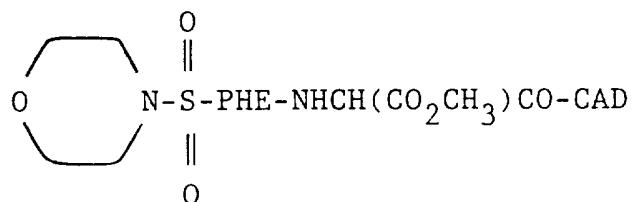
Na utilização terapêutica como inibidores renina, o intervalo de dosagem para um paciente de 70 kg está compreendido entre 1 e 1500 mg/kg de peso do corpo por dia ou preferencialmente entre 25 e 750 mg/kg de peso do corpo por dia, opcionalmente em porções divididas. Contudo, as dosagens diárias podem variar dependendo das necessidades do paciente, da gravidade do estado que se pretende tratar e do composto que se vai utilizar.

A determinação da dosagem adequada para uma situação particular é da competência de um especialista na matéria. Geralmente inicia-se o tratamento com dosagens pequenas inferiores à dose óptima do composto. Seguidamente aumenta-se a dosagem por acréscimos pequenos até se alcançar o efeito óptimo face às circunstâncias. Por conveniência, pode dividir-se a dosagem diária total e administrar-se em porções ao longo do dia, se desejado.

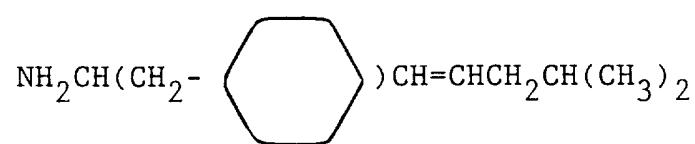
Apresenta-se seguidamente diversos exemplos para facilitar a um especialista na matéria e prática da presente invenção.

Estes exemplos não pretendem de qualquer forma limitar o âmbito da presente invenção, sendo apenas apresentados a título ilustrativo.

EXEMPLO 1



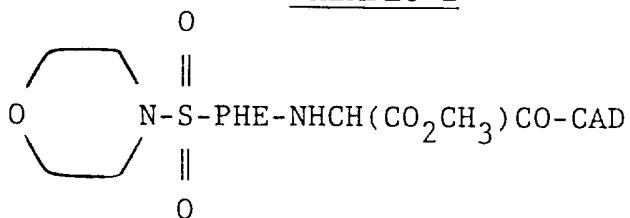
Durante 10 minutos agitou-se a 25°C uma mistura de morfolino-sulfamil-PHE-NHCH₂(CO₂CH₃)CO₂H (0,5g), de DCC (0,25 g), de HOBT.H₂O (0,16 g) e de 10 ml de DMF. Tratou-se a massa resultante com uma solução de



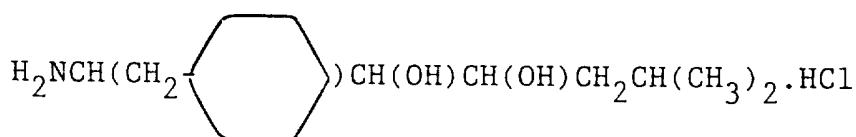
(0,30 g) em 5 ml de DMF. Decorridas 24 horas com agitação a 25°C filtrou-se a reacção e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em CH₂Cl₂ (75 ml) e lavou-se esta solução com uma solução aquosa a 5% de Na₂CO₃ (25 ml), secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se. Isolou-se o produto principal por cromatografia intermitente sobre gel de sílica.

Dissolveu-se este produto (0,4 g) em THF (10 ml) e adicionou-se N-metil-morfolina-N-óxido (0,22 g) e tetróxido de ósmio (0,01 g). Agitou-se a mistura de reacção durante 72 horas, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (75 ml) e lavou-se com uma solução aquosa a 10% de Na₂SO₃ (25 ml), com uma solução aquosa de 10% de ácido cítrico (25 ml), com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) e com uma solução aquosa saturada de NaCl (25 ml). Isolou-se o produto principal por cromatografia intermitente sobre sílica eluindo com CHCl₃/MeOH (99:1) para proporcionar uma espuma friável após evaporação dos solventes. EM(BAR) 655 (m+1). (Bar significa bombardeamento com átomos rápidos).

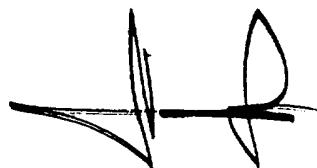
EXEMPLO 2



Durante 10 minutos agitou-se a 25°C uma mistura de morfolino-sulfamila-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H (0,5 g), de DCC (0,25 g), de HOBT.H₂O (0,16 g) e de 10 ml de DMF. Adicionou-se à massa uma solução de



e de N-metil-morfolina (0,15 ml) em 10 ml de DMF e agitou-se durante 48 horas. Filtrou-se a reacção e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (200 ml) e lavou-se esta solução com água (100 ml), com uma solução aquosa saturada



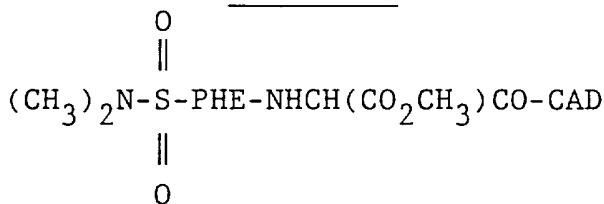
da de NaHCO_3 (100 ml), com água (100 ml) e com uma solução saturada de cloreto de sódio (50 ml), secou-se sobre MgSO_4 e evaporou-se. Isolou-se o produto por cromatografia intermitente sobre gel de sílica. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_9\text{S}$ (PM 654.74):

C, 56.86 ; H, 7.70; N, 8.56

Encontrado : C, 56.44 ; H, 7.61; N, 8.86

EXEMPLO 3



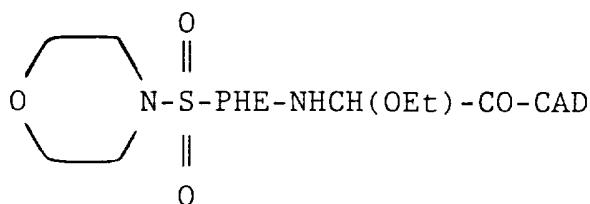
A substituição de morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO_2CH_3) CO_2H por dimetil-sulfamil-PHE-NHCH(CO_2CH_3) CO_2H no exemplo 2 proporcionou o produto desejado cuja estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ (PM 612.71):

C, 56.84 ; H, 7.90; N, 9.15

Encontrado : C, 57.19 ; H, 8.20; N, 9.29

EXEMPLO 4



A substituição de morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(OEt) CO_2H por morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO_2CH_3) CO_2N no Exemplo 2 proporcionou o produto desejado. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo em gradiente desde o a

H
D

0 a 2% de MeOH em CHCl₃ proporcionou o diastereómero de movimentação rápida. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₁H₅₂N₄O₈S (PM 640.76):

C, 58.10 ; H, 8.18; N, 8.74

Encontrado : C, 58.12 ; H, 8.33; N, 8.43

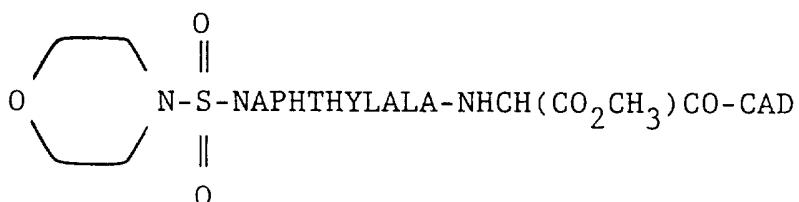
Mantendo-se a eluição da coluna obteve-se o diastereómero de movimentação lenta. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₁H₅₂N₄O₈S (PM 640.76):

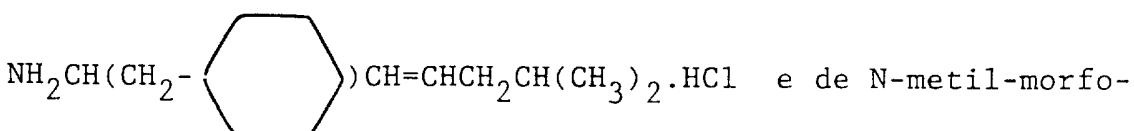
C, 58.10; H, 8.18; N, 8.74

Encontrado: C, 58.60; H, 8.41; N, 8.56

EXEMPLO 5



Durante 10 minutos agitou-se a 25°C uma mistura de morfolino-sulfamil-NAPHTHYLALA-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H (0,5 g), e de DCC (0,25 g), de HOBT.H₂O (0,16 g) e de 10 ml de DMF. Tratou-se a massa resultante com uma solução de



lina (0,15 ml) em 10 ml de DMF. Depois de se agitar a 25°C durante 24 horas, filtrou-se a reacção e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (75 ml) e lavou-se esta solução com uma solução aquosa a 5% de Na₂CO₃ (25 ml), secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se. Isolou-se o produto principal por cromatografia intermitente sobre gel de sílica.

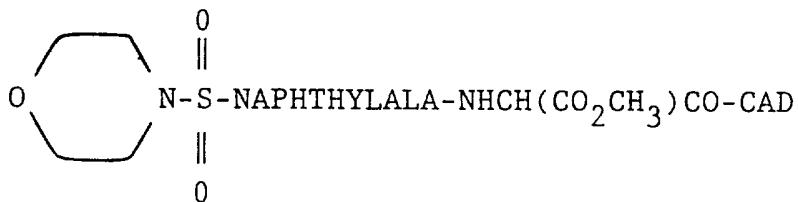
Dissolveu-se este produto (0,4 g) em

H D

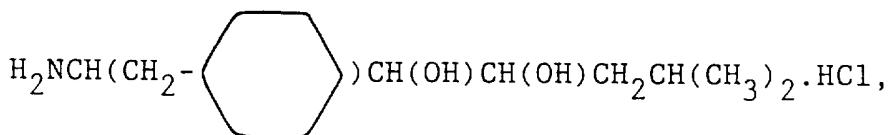
THF (10 ml) e adicionou-se N-metil-morfolina-N-óxido (0,22 g) e tetróxido de ósmio (0,01 g).

Agitou-se a mistura de reacção durante 72 horas, filtrou-se e concentrhou-se. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (75 ml) e lavou-se com uma solução aquosa a 10% de Na₂SO₃ (25 ml), com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico (25 ml), com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 ml). Isolou-se o produto principal por cromatografia intermitente sobre gel de sílica.

EXEMPLO 6



Tratou-se uma solução de 570 mg (1,17 mmol) de morfolino-sulfamil-NAPHTYLALA-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H, de 360 mg (1,29 mmol) de



e de 174 mg (1,29 mmol) de HOBT em 25 ml de CH₂Cl₂, com 0,24 ml (1,75 mmol) de Et₃N seguindo-se 266 mg (1,29 mmol) de DCC e deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc. Após a filtração lavou-se o EtOAc com H₂O, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com um gradiente desde 0 a 2% de MeOH em CHCl₃. Confirmou-se a estrutura do produto por espectroscopia de RMN e de massa.

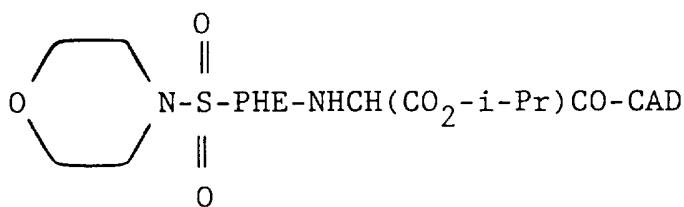
[Handwritten signature]

Calculado para $C_{35}H_{52}N_4O_9S \cdot 0.1CHCl_3$ (PM 716.74):

C, 58.82 ; H, 7.33; N, 7.82

Encontrado : C, 58.75 ; H, 7.44; N, 7.57

EXEMPLO 7



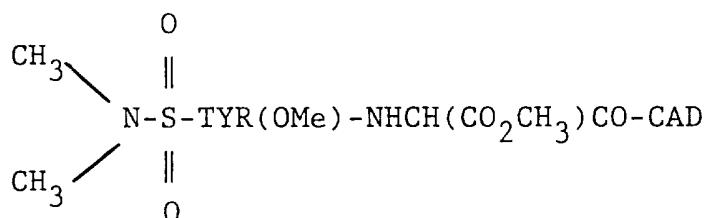
A substituição de morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H por morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO₂-i-Pr)CO₂H no exemplo 2 proporcionou o produto desejado cuja estrutura se confirmou por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{33}H_{54}N_4O_9S$ (PM 682.79):

C, 58.05; H, 7.97; N, 8.21

Encontrado: C, 58.04; H, 7.92; N, 7.99

EXEMPLO 8



A substituição de morfolino-sulfamil-NAPHTHYLALA-NHCA(CO₂CH₃)CO₂H por dimetil-sulfamil-TYR(OMe)-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H no Exemplo 6 proporcionou o produto desejado cuja estrutura se confirmou por espectroscopia de RMN e de massa.

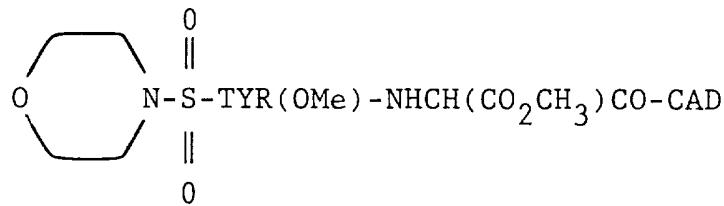
Calculado para $C_{30}H_{50}N_4O_9S$ (PM 642.73):

C, 56.06; H, 7.84; N, 8.72

Encontrado: C, 56.12; H, 7.81; N, 8.90

~~SECRETARIA
ESTADUAL DE SAÚDE
DO RIO GRANDE DO SUL~~

EXEMPLO 9



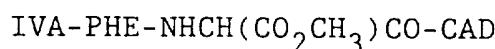
A substituição de morfolino-sulfamil-TYR(OMe)-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H por morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H no Exemplo 2 proporcionou o produto desejado que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com um gradiente desde 0 a 4% de MeOH em CHCl₃. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₂H₅₂N₄O₁₀S (PM 684.77):

C, 56.12; H, 7.65; N, 8.18

Encontrado : C, 55.82; H, 7.78; N, 8.24

EXEMPLO 10



A substituição de morfolino-sulfamil-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H por IVA-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H no Exemplo 2 proporcionou o produto desejado cuja estrutura se confirmou por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₂H₅₁N₃O₇ (PM 589.75):

C, 65.17; H, 8.72; N, 7.13

Encontrado : C, 65.03; H, 8.68; N, 7.39

EXEMPLO 11



Durante 5 minutos aqueceu-se em banho de vapor uma solução de 1,6 gramas (1,8 mmol) de BBSP-HIS(TRT)-CAD (isómero de movimentação rápida) em 100 ml de uma solução a 80% de HOAC e depois diluiu-se com 200 ml de H₂O.

[Handwritten signature]

Após a extracção com Et_2O , concentrou-se a solução aquosa. Alcalinizou-se com NaHCO_3 a suspensão obtida por diluição com H_2O , e extraiu-se com CHCl_3 . Lavou-se com uma solução saturada de NaCl o extracto de CHCl_3 e secou-se sobre Na_2SO_4 .

Após a remoção do solvente sob pressão reduzida fez-se a cromatografia do resíduo sobre gel de silíca, eluindo em gradiente desde 0 a 4% de MeOH em CHCl_3 . Obteve-se 0,53 g de produto puro. Converteu-se este produto em ácido metano-sulfónico, dissolveu-se em H_2O e liofilizou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 2 \cdot 3 \text{ H}_2\text{O}$ (PM 784.28):

C, 53.60; H, 8.05; N, 7.14

Encontrado: C, 53.57; H, 7.83; N, 7.00

EXEMPLO 12

BBSP-HIS-CAD (Isómero B)

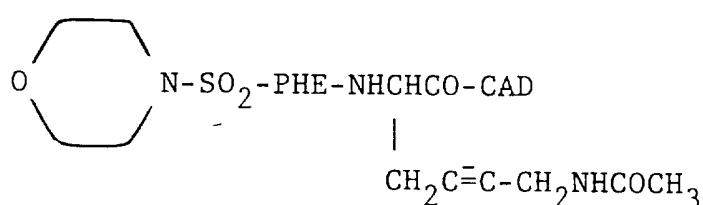
Utilizando 2,2 g (2,48 mmol) de BBSP-HIS(TRT)-CAD (isómero de movimentação lenta) e procedendo de acordo com o Exemplo 11, obteve-se 0,93 g de produto. Converteu-se este produto no sal de ácido metano-sulfónico, dissolveu-se em H_2O e liofilizou-se. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6\text{S} \cdot \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} \cdot 1 \cdot 6 \text{ H}_2\text{O}$ (PM 771.67):

C, 54.47; H, 7.99; N, 7.26

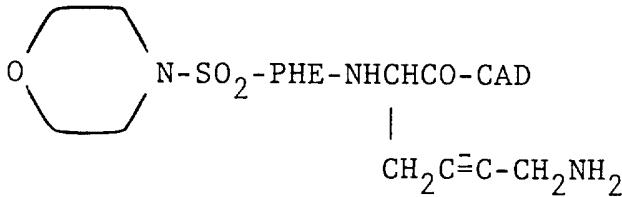
Encontrado : C, 54.49; H, 7.88; N, 7.08

EXEMPLO 13



~~14~~

Arrefeceu-se com gelo uma solução de
1,35 g (2,0 mmol) de



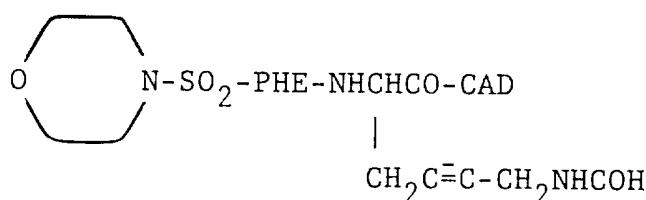
em 40 ml de CH_2Cl_2 e adicionou-se 250 mg (2,2 mmol) de acetil-imidazol e deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com HCl 1N com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2). Obteve-se 1,23 g de produto na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_8\text{S} \cdot 0.4\text{CHCl}_3$ (PM 753.58):

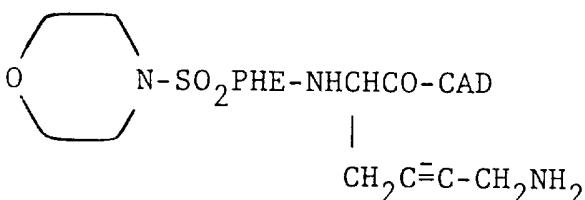
C, 56.42; H, 7.41; N, 9.29

Encontrado: C, 56.14; H, 7.53; N, 9.24

EXEMPLO 14



Arrefeceu-se com gelo uma solução de
1,35 g (2,0 mmol) de



em 20 ml de CH_2Cl_2 e tratou-se com 0,18 ml (2,0 mmol) de ani-

L

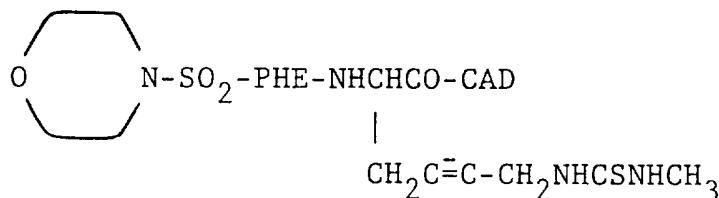
drido formico-acético e com 0,3 ml (2,0 mmol) de Et_3N e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com HCl 1N com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2). Obteve-se 1,06 g de produto na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_8\text{S} = .45\text{CHCl}_3$ (PM 745.53):

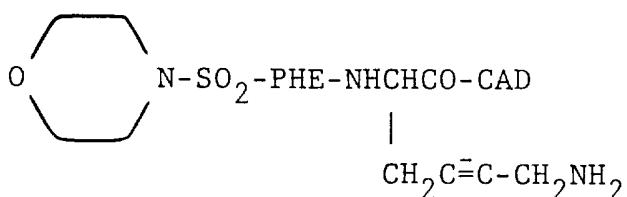
C, 55,50; H, 7.23; N, 9.39

Encontrado: C, 55.59; H, 7.29; N, 9.19

EXEMPLO 15



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 1,35 g (2,0 mmol) de



em 20 ml de CH_2Cl_2 e tratou-se com 154 mg (2,1 mmol) de isotiocianato de metilo e com 0,6 ml (4,2 mmol) de Et_3N e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 dias. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com HCl 1N, com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (98:2). Obteve-se 810 mg de produto na forma de uma espuma amarelo ténue.

~~CONFIRMADO~~

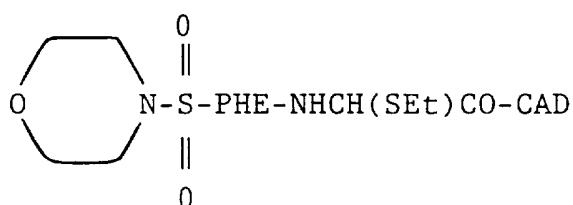
Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{35}H_{56}N_6O_7S_2 \cdot 0.8CHCl_3$ (PM 823.36):

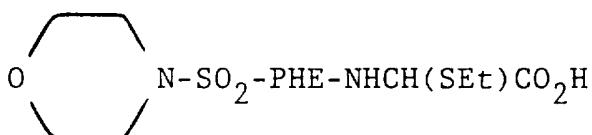
C, 51.66; H, 6.88; N, 10.11

Encontrado: C, 51.85; H, 6.96; N, 10.08

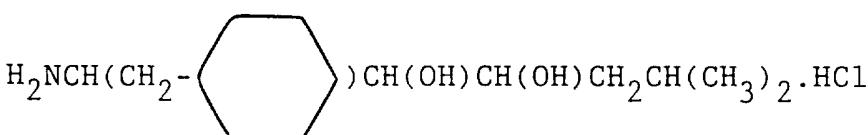
EXEMPLOS 16 E 17



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 3,3 g (7,7 mmol) de



e de 1,08 g (8,08 mmol) de HOBT em 100 ml de CH₂Cl₂ e adicionou-se 1,67 g (8,08 mmol) de DCC, seguindo-se a adição de uma solução arrefecida de 2,15 g (7,7 mmol) de



e de 1,13 ml (8,08 mmol) de Et₃N em 30 ml de CH₂Cl₂.

Depois de se agitar a 22°C durante a noite filtrou-se a mistura e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar um óleo. Dissolveu-se o óleo em EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaCl, com ácido cítrico aN, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl.

Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se para proporcionar 5,22 g de produto bruto na forma de uma espuma. A cromatografia sobre gel de sílica eluiu com EtOAc/CHCl₃ (50:50) proporcionou o isómero de eluição mais rápida na forma de um sólido cristalino. Triturou-se o sólido com Et₂O e secou-se no vácuo, proporcionando 1,36 g

H H

de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{31}H_{52}N_4O_7S_2$ (PM 656.91):

C, 56.77; H, 7.84; N, 8.53

Encontrado : C, 56.84; H, 7.96; N, 8.49

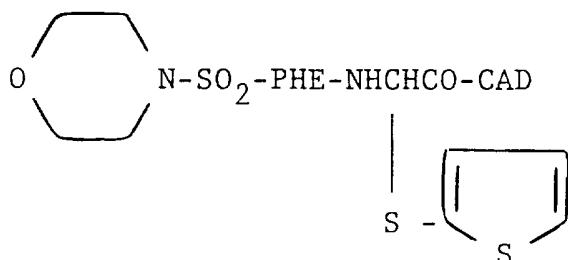
Mantendo-se a eluição da coluna obteve-se 1,49 g do isómero de eluição mais lenta na forma de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{31}H_{52}N_4O_7S_2$ (PM 656.91):

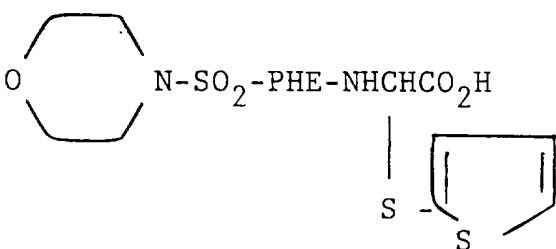
C, 56.77; H, 7.84; N, 8.53

Encontrado: C, 56.58; H, 7.93; N, 8.47

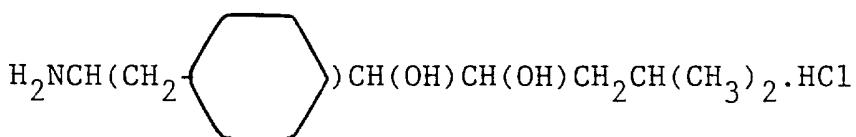
EXEMPLO 18



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 2,42 g (4,97 mmol) de



e de 0,7 g (5,22 mmol) de HOBT em 80 ml de CH₂Cl₂ e em 5 ml de DMF e tratou-se com 1,08 g (5,22 mmol) de DCC, seguindo-se a adição de uma solução arrefecida de 1,39 g (4,97 mmol) de



[Handwritten signature]

e de 0,73 ml (5,22 mmol) de Et₃N em 20 ml de CH₂Cl₂.

Após agitação à temperatura ambiente durante a noite, filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem sobre MgSO₄ removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 3,7 g de produto bruto na forma de um sólido castanho. A trituração com Et₂O proporcionou 2,3 g de produto parcialmente purificado.

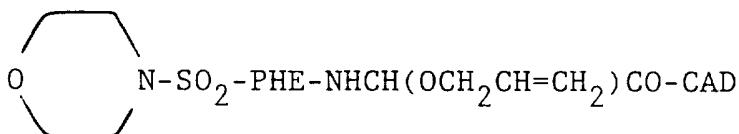
A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com EtOAc/CHCl₃ (50:50) proporcionou 2,05 g de produto na forma de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₃H₅₀N₄O₇S₃ (PM 710.98):

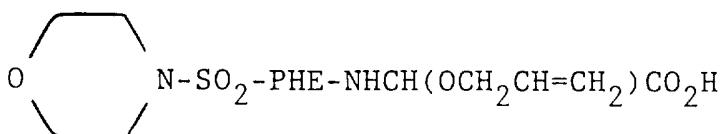
C, 55.75; H, 7.09; N, 7.88

Encontrado : C, 55.95; H, 7.28; N, 7.87

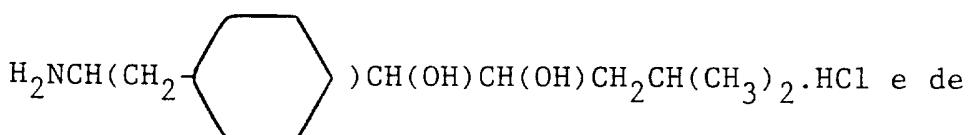
EXEMPLOS 19 E 20



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 1,91 g de (4,47 mmol) de



e de 0,62 g (4,56 mmol) de HOBT em 40 ml de CH₂Cl₂ e em 5 ml de DMF e tratou-se com 0,94 g (4,56 mmol) de DCC, seguindo-se o tratamento com uma solução arrefecida de 1,25 g (4,47 mmol) de



[Handwritten signature]

0,63 ml (4,56 mmol) de Et_3N em 15 ml de CH_2Cl_2 . Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc , filtrou-se e lavou-se com ácido cítrico aN, com uma solução saturada de NaCl , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl . A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sobre pressão reduzida proporcionaram 2,8 g de produto bruto na forma de uma espuma. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com $\text{EtOAc}/\text{CHCl}_3$ (50:50) proporcionou o isómero de eluição mais rápida. A trituração com Et_2O proporcionou 0,72 g de produto na forma de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_8\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (PM 660.86):

C, 58.16; H, 7.93; N, 8.48

Encontrado : C, 57.98; H, 8.05; N, 8.41

A eluição adicional em coluna proporcionou o isómero de eluição mais lenta o qual continha ainda cerca de 10% do isómero de eluição mais rápida. A evaporação de uma solução de Et_2O proporcionou 0,62 g do produto na forma de uma espuma branca.

Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_8\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ (PM 660.86):

C, 58.16; H, 7.93; N, 8.48

Encontrado : C, 58.11; H, 8.08; N, 8.29

EXEMPLO 21

BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD

Tratou-se uma solução de 1,58 g (2,18 mmol) de Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD em 100 ml de ETOH com 0,3 g de Pd/C a 20% e purificou-se a mistura com hidrogénio durante 4 horas. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com ET_2O para proporcionar 1,2 g de um sólido branco. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde 0 a 15%

~~SECRET~~

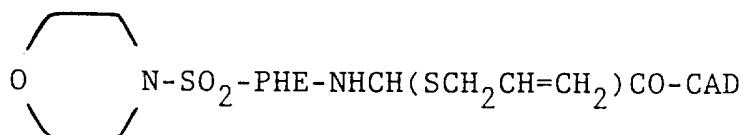
de MeOH em CHCl_3 proporcionou 0,86 g do produto na forma de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN de massa.

Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.3\text{CHCl}_3$ (PM 626.62) :

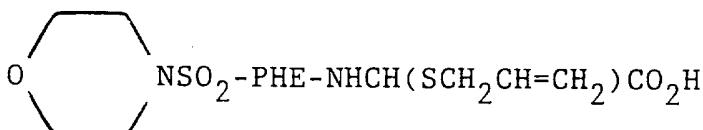
C, 61.91; H, 8.73; N, 8.94

Encontrado : C, 61.86; H, 9.15; N, 9.01

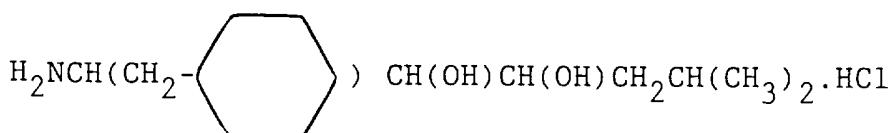
EXEMPLOS 22 E 23



Dissolveu-se



(2,0 g; 4,51 mmol) e HOBT.H₂O (0,67g; 4,96 mmol) numa mistura de 5 ml de DMF e de 80 ml de CH_2Cl_2 . Após arrefecimento para 0°C adicionou-se DCC (1,02 g; 4,96 mmol) e uma solução de



(1,36 g; 4,86 mmol) e de Et₃N (0,7 ml; 4,96 mmol) em 25 ml de CH_2Cl_2 arrefecido. Depois de se agitar durante a noite à temperatura ambiente filtrou-se a mistura, evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar uma goma e dissolveu-se novamente em EtOAc. Lavou-se a solução com ácido cítrico aN, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se para proporcionar 3,18 g de uma espuma. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo-se com $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (60:40) proporcionou 0,79 g do isómero de eluição mais rápida na forma de um sólido cristalino.

~~CONFIDENTIAL~~

Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculada para $C_{32}H_{52}N_4O_7S_2$ (PM 668.92):

C, 57.46; H, 7.83; N, 8.37

Encontrado : C, 57.50; H, 7.92; N, 8.37

A eluição adicional da coluna proporcionou 0,81 g do isômero de eluição mais lenta. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{32}H_{52}N_4O_7S_2$ (PM 668.92):

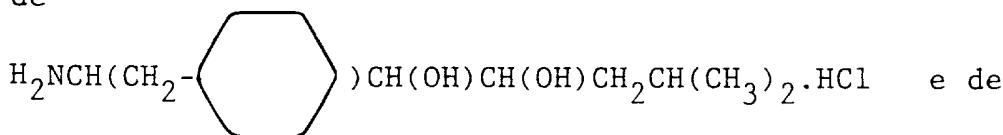
C, 57.46; H, 7.83; N, 8.37

Encontrado : C, 57.07; H, 7.72; N, 8.04

EXEMPLOS 24 E 25

BOC-PHE-NHCH(SEt)CO-CAD

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 5,48 g (14,3 mmol) de BOC-PHE-NHCH(SEt)CO₂H e de 1,97 g (14,6 mmol) de HOBT em 100 ml de CH₂Cl₂ e em 10 ml de DMF e tratou-se com uma solução arrefecida de 4,05 g (14,3 mmol) de



2,0 ml (14,6 mmol) de Et₃N em 70 ml de CH₂Cl₂, seguindo-se a adição de 3,0 g (14,6 mmol) de DCC.

Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite, filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida.

Removeu-se o resíduo com EtOAc, filtrou-se e extraiu-se com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl.

Após a secagem sobre MgSO₄ removeu-se o solvente sobre pressão reduzida proporcionando 8,57g de produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com CHCl₃/EtOAc (75:25) proporcionou o isômero de eluição

~~H~~

mais rápida. A recristalização a partir de Et₂O/hexano proporcionou 2,26 g de produto na forma de um sólido branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₂H₅₃N₃O₆S (PM 607.85):

C, 63.23; H, 8.79; N, 6.91

Encontrado C, 63.34; H, 9.03; N, 6.84

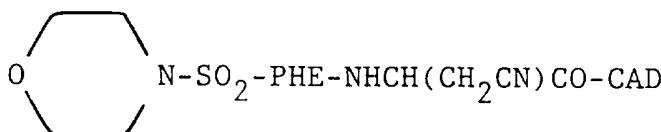
A eluição adicional da coluna proporcionou 2,22 g de isómero de eluição mais lenta no estado sólido. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₃₂H₅₃N₃O₆S·0.5H₂O (PM 616.87):

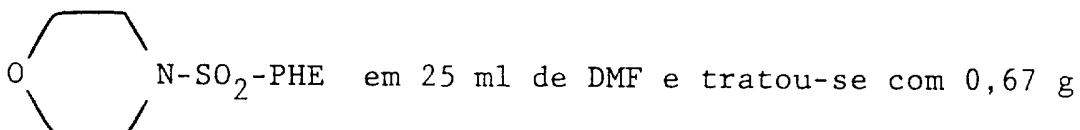
C, 62.31; H, 8.82; N, 6.81

Encontrado: C, 62.41; H, 8.79; N, 6.74

EXEMPLO 26



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 1,57 g (5,0 mmol) de



(5,0 mmol) de HOBT e com 1,03 g (5,0 mmol) de DCC). Adicionou-se depois uma solução de 1,9 g (5,5 mmol) de H₂NCH(CH₂CN)CO-CAD em 15 ml de DMF e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente no vácuo. Extraiu-se o resíduo com ETOAc e lavou-se com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto.

A cromatografia sobre gel de sílica

~~Ver D~~

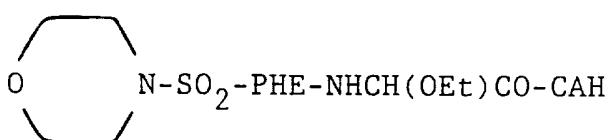
eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (95:5) proporcionou 1,9 g de produto na forma de uma espuma branca, p.f. 203-204,5°C.

Calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 0.25\text{CHCl}_3$ (PM 665.59):

C, 56.39; H, 7.46; N, 10.52

Encontrado : C, 56.12; H, 7.46; N, 10.34

EXEMPLO 27



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 0,77 g (1,85 mmol) de

de HOBT, de 0,5 g (1,85 mmol) de

(2,04 mmol) de Et_3N em 25 ml de DMF e tratou-se com 0,42 g (2,0 mmol) de DCC. Decorridas 0,5 horas a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se o resíduo com CH_2Cl_2 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl . A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde 0 a 2% de MEOH em CHCl_3 separou os dois diastereómeros presentes. Obteve-se 70 mg do diastereómero puro de eluição mais rápida.

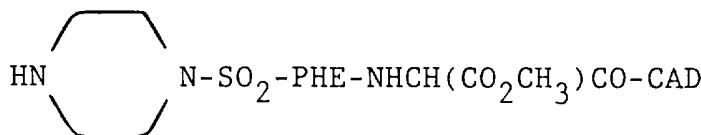
Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8\text{S} \cdot 0.8\text{CHCl}_3$ (PM 722.24):

C, 51.22; H, 7.09; N, 7.76

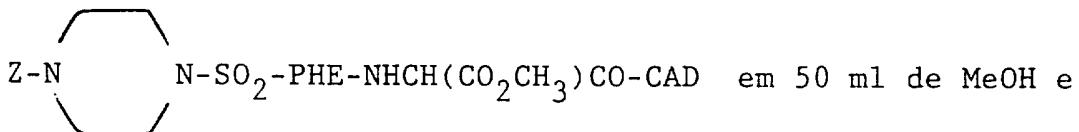
Encontrado : C, 51.27; H, 7.93; N, 7.22

•
•
•

EXEMPLO 28



Tratou-se com 0,25 g de Pd/C a 10% uma solução de 2,3 g (2,9 mmol) de



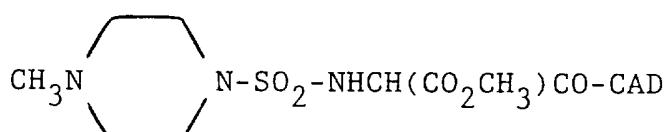
agitou-se numa atmosfera de hidrogénio durante duas horas. Filtrou-se a mistura através de Celite e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 1,9g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN. Converteteu-se este material no sal acetato e liofilizou-se.

Calculado para $C_{31}H_{51}N_5O_8S \cdot C_2H_4O_2 \cdot 1.38H_2O$ (PM 738.67) :

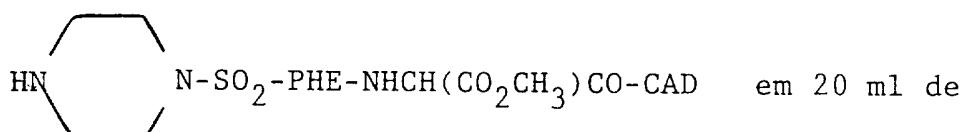
C, 53.65; H, 7.88; N, 9.48

Encontrado : C, 53.44; H, 7.51; N, 9.41

EXEMPLO 29



Tratou-se uma solução de 1,1 g (1,7 mmol) de



EtOH, com 0,5 ml (6,0 mmol) de uma solução aquosa de formaldeído a 37% e com 5 ml de ácido fórmico e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. Diluiu-se a mistura com EtOAc e lavou-se com uma solução de K_2CO_3 a 10% e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre $MgSO_4$ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto com forma de es-

~~SECRET~~

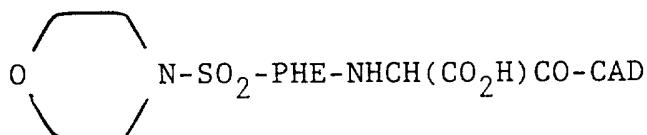
puma. Converteu-se este produto no sal acetato e liofilizou-se. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para $C_{32}H_{53}N_5O_8S \cdot 0.5C_2H_4O_2 \cdot 1.OH_2O$ (PM 715.83):

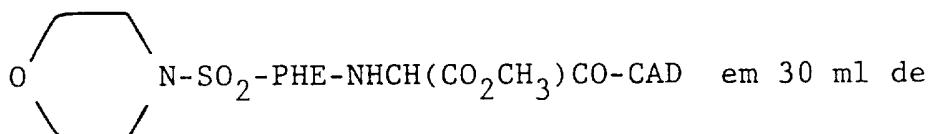
C, 55.37; H, 8.03; N, 9.78

Encontrado: C, 55.32; H, 8.01; N, 9.73

EXEMPLO 30



Tratou-se uma solução de 1,2 g (1,8 mmol) de



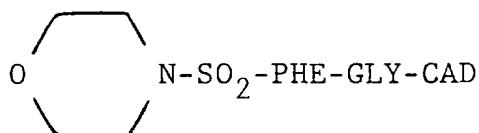
THF com 2,7 ml de NaOH 1N e agitou-se à temperatura ambiente durante 18 horas. Removeu-se o THF sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com H₂O e lavou-se com EtOAc. Com HCl 1N ajustou-se para 2,7 o pH da camada aquosa e extraiu-se a mistura com EtOAc. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 1,1 g de produto com a forma de espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa.

Calculado para $C_{30}H_{48}N_4O_9S \cdot 1.OH_2O$ (PM 658.73):

C, 54.70 ; H, 7.65; N, 8.51

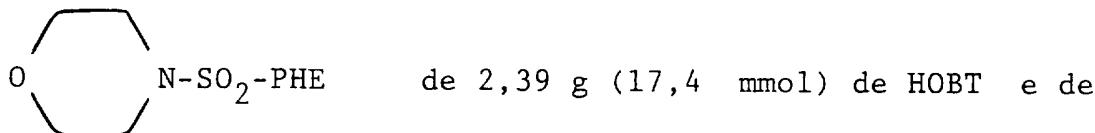
Encontrado: C, 54.72; H, 7.62; N, 8.28

EXEMPLO 31





Tratou-se uma solução de 5,55 g (16,5 mmol) de GLY-CAD-HCl em 60 ml de DMF, com di-isopropil-etil-amina, até ficar alcalina. Adicionou-se esta solução a outra solução arrefecida de 5,2 g (16,5 mmol) de



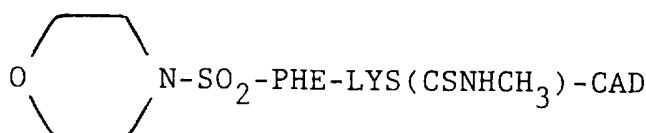
3,62 g (17,4 mmol) de DCC em 20 ml de DMF. Decorridas 2 horas a 0°C agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com ácido cítrico lN, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre Na₂SO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 9,44 g de produto bruto na forma de espuma. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com CHCl₃/MeOH (95:5) proporcionou 7,74 g de produto na forma de uma espuma sólida, p.f. 90-93°C. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Calculado para C₂₉H₄₈N₄O₇S.0.37CHCl₃ (PM 641.53):

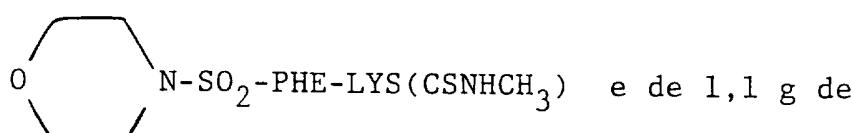
C, 54.99; H, 7.60; N, 8.73

Encontrado: C, 54.94; H, 7.73; N, 8.62

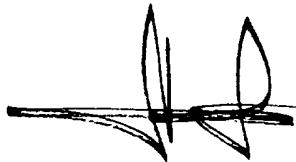
EXEMPLO 32



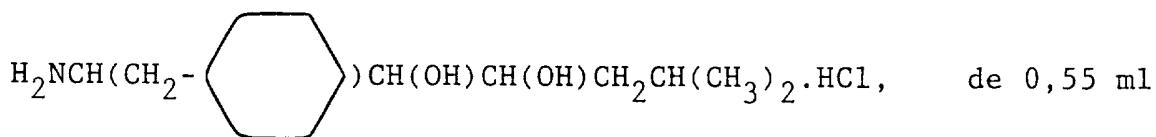
Arrefeceu-se para 15°C uma solução de 2,1 g de



HOBT em 10 ml de DMF e tratou-se com 0,8 g de DCC.



Agitou-se a mistura durante 10 minutos a 15°C e tratou-se com uma solução resultante da mistura de 1,1 g de



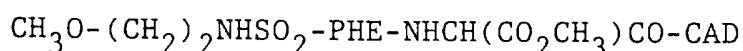
de Et_3N e de 10 ml de CH_2Cl_2 . Depois de se agitar durante 48 horas à temperatura ambiente removeu-se o CH_2Cl_2 sob pressão reduzida e fez-se a filtração dos sólidos. Evaporou-se o filtrado sob vácuo intenso e estraiu-se o resíduo com CH_2Cl_2 e lavou-se com H_2O , com tampão fosfato de PH_7 e com uma solução do K_2CO_3 a 5%. A sevagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (9:1) proporcionou o produto. Fez-se a combinação das fracções apropriadas utilizando CH_2Cl_2 para proporcionar 1,8 g duma espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa.

Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{60}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0.5\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (PM 783.35):

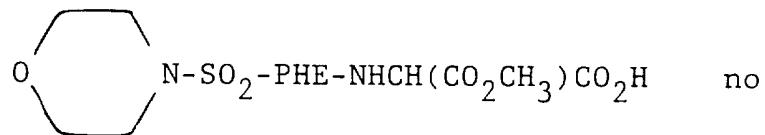
C, 54.43; H, 7.85; N, 10.73

Encontrado: C, 54.30; H, 7.89; N, 10.89

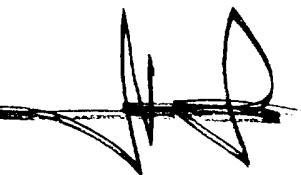
EXEMPLO 33



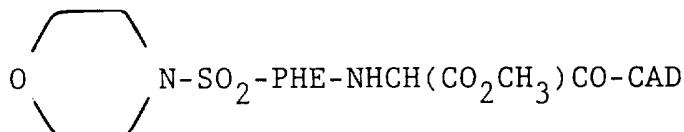
A substituição de $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{NHSO}_2-$
-PHE-NHCH(CO_2CH_3) CO_2H por



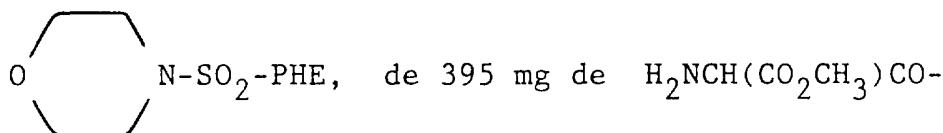
Exemplo 2 proporcionou o produto desejado. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



EXEMPLO 34

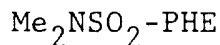


Arrefeceu-se com gelo uma solução de 314 mg (1,0 mmol) de



-CAD.HCl e de 135 mg (1,0 mmol) de HOBT em 20 ml de DMF e adicionou-se 0,14 ml (1,0 mmol) de Et_3N seguindo-se a adição de 207 mg (1,0 mmol) de DCC. Decorridos 15 minutos a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com H_2O , HCl 1N, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que foi possível purificar por cromatografia sobre gel de sílica. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

INTERMEDIÁRIOS
PARA OS EXEMPLOS 1-10, 33

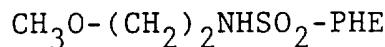


Tratou-se uma solução de PHE (3,3 g) em NaOH 1 N (20 ml) com uma solução de cloreto de N,N-dimetil-sulfamil (2,3 ml) em THF (20 ml) e agitou-se vigorosamente a 25°C durante três horas.

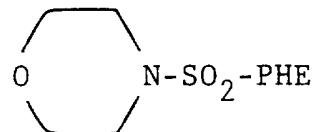
Depois tratou-se a mistura de reacção com mais NaOH 1N (20 ml) e com mais cloreto de N,N-dimetil-sulfamilo (2,3 ml) e agitou-se durante mais 3 horas a 25°C. Finalmente adicionou-se NaOH 1N (20 ml) e éter dietílico (80 ml). Agitou-se a mistura e separou-se a camada aquosa e acidificou-se para pH 1 por adição de HCl 1N (25 ml).

~~SECRET~~

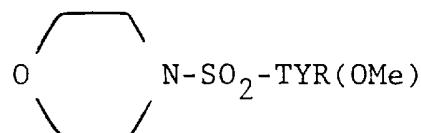
Extraiu-se o produto com acetato de etilo, secou-se a solução sobre $MgSO_4$ e evaporou-se para proporcionar uma goma que solidificou lentamente (4,0 g). Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.



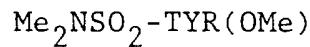
Preparado como anteriormente, substituindo o cloreto de N,N-dimetil-sulfamilo por $CH_3O-(CH_2)_2NHSO_2Cl$ (preparado de acordo com o processo de G. Weib e G. Schulze, Ann. 729, 40 (1969)). Isolou-se o produto na forma de sal diciclo-hexil-amina.



Durante 30 minutos tratou-se gota a gota uma solução de 66g (0,4 mol) de PHE em 120 ml de $NaOH\ 3,33N$, com uma solução de 37,1 g (0,2 mol) de cloreto de morfolino-sulfamilo (preparado de acordo com o processo de R. Wegler e K. Bodenbennet, Ann. 624, 25 (1959)) em 80 ml de THF. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 6 horas e depois acidificou-se para pH_2 com HCl concentrado. Extraiu-se a mistura com EtOAc. Lavou-se a fase EtOAc com $HCl\ 1N$, secou-se sobre $MgSO_4$ e evaporou-se para proporcionar um sólido. A recristalização a partir de H_2O proporcionou 27g do produto puro, p.f. 157-158°C.



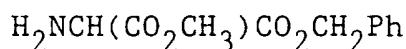
Preparado tal como anteriormente, substituindo o PHE por TYR (OMe). Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN..



•
•
•

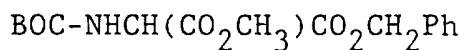
N R

Preparado como anteriormente, substituindo o PHE por TYR(OMe). Isolou-se o produto como sal de diciclo-hexil-amina, p.f. 157-159°C.

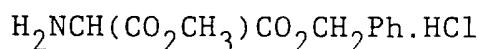


Preparou-se malonato isonitroso de benzil-metilo a partir de malonato de benzil-metilo (obtido em Aldrich Chemical Co.) de acordo com o procedimento descrito em "Organic Synthesis, Col. Vol. V, p.373." . O produto bruto assim obtido foi reduzido para proporcionar o composto em epígrafe de acordo com o procedimento descrito em "Journal of the American Chemical Society, Vol. 75, p. 1970, 20 de Abril 1953.

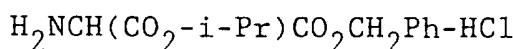
Utilizou-se o produto bruto no passo seguinte, sem purificação adicional.



Dissolveu-se $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (94 g) em éter etílico (750 ml) e arrefeceu-se para 5°C. Adicionou-se dicarbonato de di-t-butilo (91,7 g) e manteve-se a mistura a 4°C durante a 4°C durante a noite. A partir da mistura separou-se o óleo cor de laranja (135 g). Fez-se a cromatografia deste óleo sobre gel de sílica, eluindo com hexano/acetato de etilo (85:15). Recuperou-se o produto na forma de um óleo que solidificou em repouso (67 g). EM (BAR) 324 (m+1).



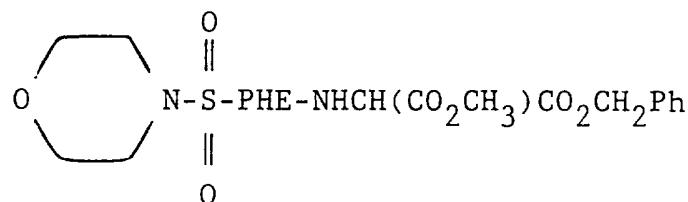
O tratamento de $\text{BOC-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ com HCl gasoso em CH_2Cl_2 durante 5 horas proporcionou o sal cloridrato desejado após concentração no vácuo. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



De acordo com os mesmos procedimentos

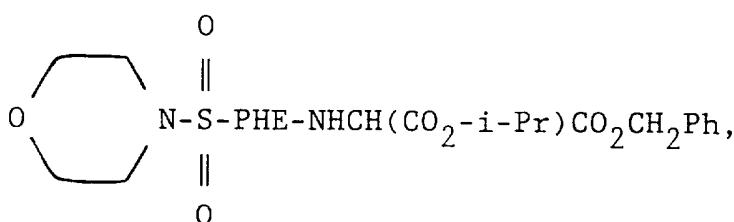
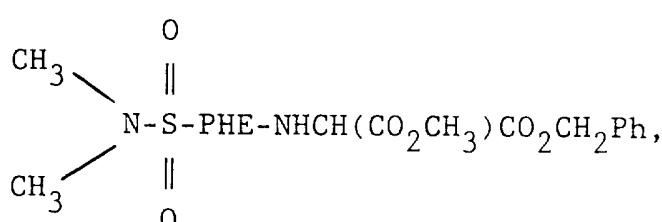
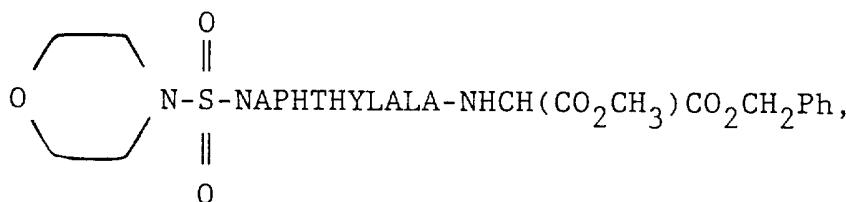
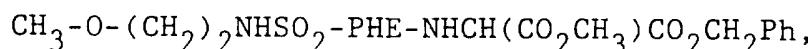
~~SECRET~~

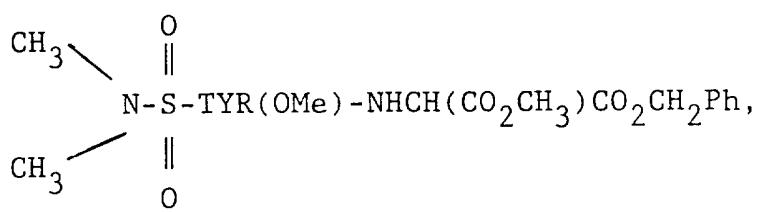
para a preparação de $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}\cdot\text{HCl}$ mas fazendo a substituição por malonato de benzil-isopropilo, preparou-se o produto desejado. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



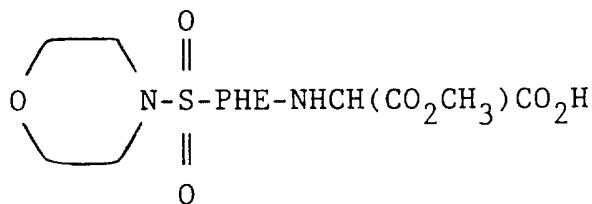
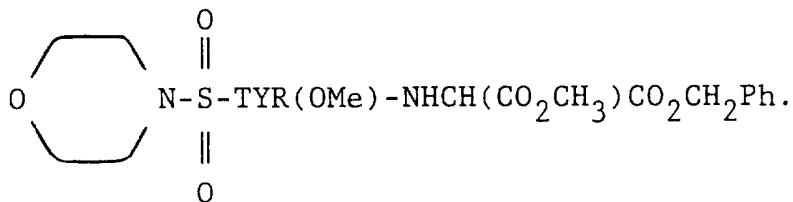
A uma mistura de morfolino-sulfamilo-PHE (3,14 g), de $\text{H}_2\text{NCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}\cdot\text{HCl}$ (2,60 g), de Et_3N (1,53 ml), de HOBT. H_2O (1,42 g) em DMF (50 ml) adicionou-se DCC (2,17 g) e agitou-se a reacção a 25°C durante 24 horas. Filtrou-se a reacção e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (200 ml) e lavou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) e lavou-se também três vezes com água (100 ml). Secou-se a solução sobre MgSO_4 e concentrou-se para proporcionar o produto bruto que se purificou por cromatografia intermitente sobre gel de silíca.

Por um processo análogo também foram obtidos os compostos seguintes:





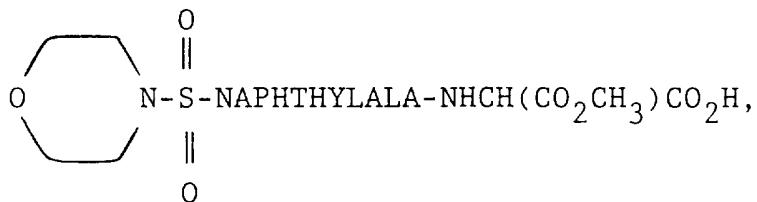
$$\text{IVA-PHE-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}, \quad e$$



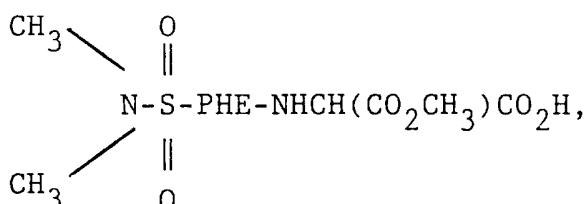
A uma solução de morfolino-sulfamilo-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO₂CH₂Ph (5,32 g) em 100 ml de metanol adicionou-se Pd/C a 20% (0,53 g).

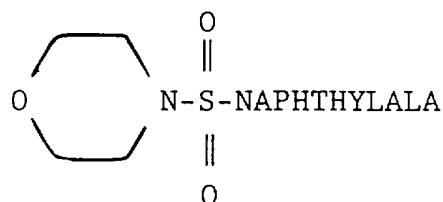
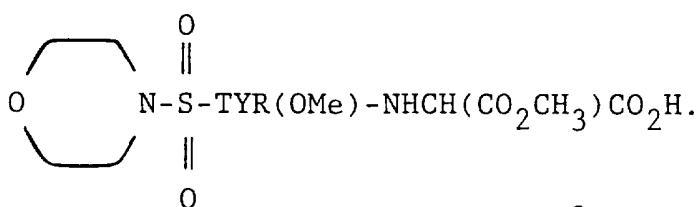
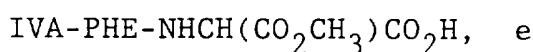
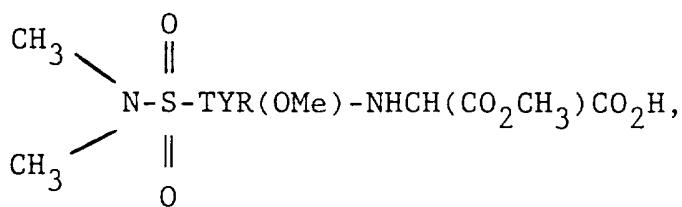
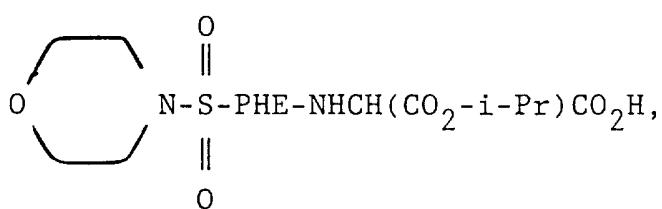
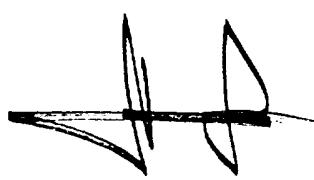
Agitou-se a suspensão sob uma atmosfera de hidrogénio durante 3 horas, filtrou-se e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar o produto com pureza suficiente para utilização nas reacções posteriores.

Os compostos seguintes foram preparados por um processo análogo:



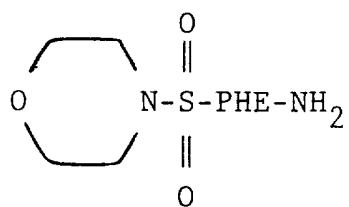
$$\text{CH}_3\text{O}-\text{(CH}_2)_2\text{NHSO}_2-\text{PHE-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H,}$$



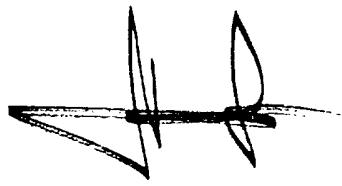
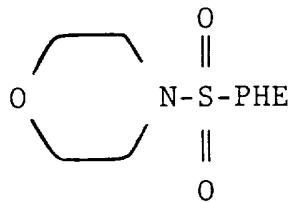


Dissolveu-se o sal tetra-butil-amônio de naftil-alanina (1,82 g) em 25 ml de THF e tratou-se com cloreto de morfolino-sulfamilo (0,37 g). Agitou-se a reacção durante 21 horas a 25°C. Evaporou-se a suspensão e repartiu-se entre EtOAc (50 ml) e HCl 1N (50 ml). Separou-se a camada de EtOAc e lavou-se duas vezes com NaOH 0,5 N. As camadas alcalinas combinadas foram acidificadas para pH=1-2 e extraiu-se com EtOAc (50 ml), secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se.

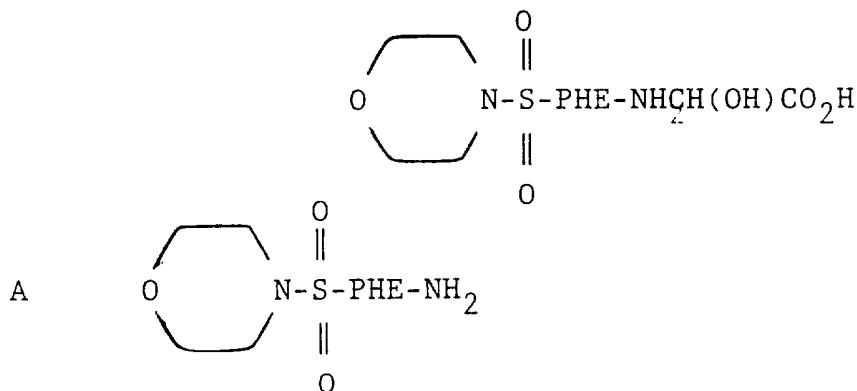
Concentrou-se o produto bruto 3 vezes a partir de tolueno (100 ml) para proporcionar o produto na forma de uma espuma friável. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.



Dissolveu-se



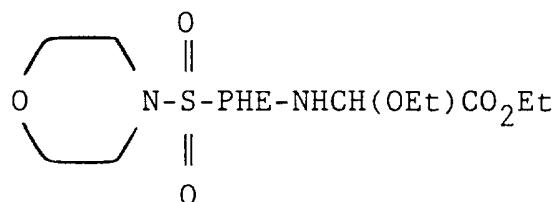
numa mistura de 1:1 de CH_2Cl_2 e de THF (total de 250 ml) e arrefeceu-se para -50°C . Depois adicionou-se carbonil-di-imidazol (5,4 g) e aqueceu-se a reacção para -15°C durante um período de 3 horas. Fez-se borbulhar amónia gasosa através da solução durante uma hora e deixou-se a reacção aquecer até 20°C durante um período de 2 horas. Concentrou-se a reacção para proporcionar um gel e tritourou-se com Et_2O e lavou-se a mistura para proporcionar um sólido. Recolheu-se o sólido lavou-se com água e com Et_2O e secou-se no vácuo para proporcionar 6,0 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



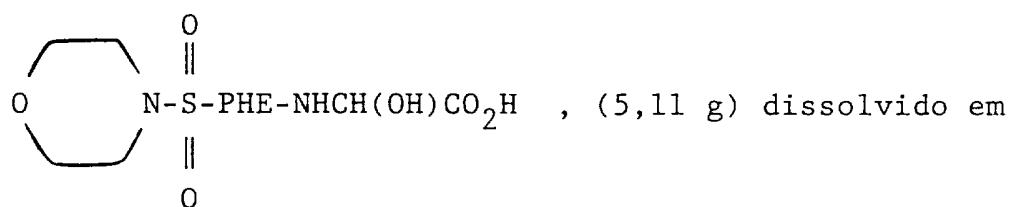
(5,9 g) em acetona (300 ml) adicionou-se ácido glioxílico hidratado (3,64 g) e aqueceu-se a reacção ao refluxo durante 2 dias. Depois arrefeceu-se a reacção e concentrou-se e dissolveu-se em EtOAc . Lavou-se a camada de EtOAc com uma solução saturada de cloreto de sódio, e lavou-se duas vezes com uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As camadas alcalinas combinadas foram acidificadas até ao ponto Vermelho do Congo com HCl concentrado. Concentrou-se a camada aquosa e extraiu-se com EtOAc . Fez-se a filtração dos sólidos e fez-se a filtração de EtOAc numa solução salina, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se para proporcionar o produto (5,27 g) na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por



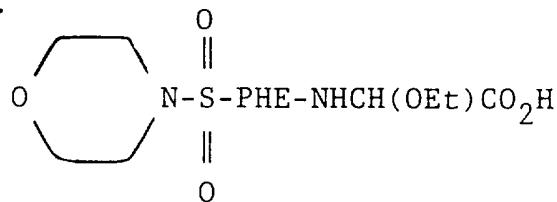
espectroscopia de RMN e de massa.



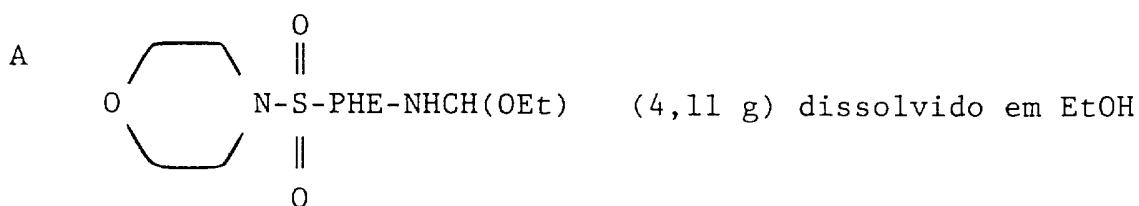
A



EtOH (100 ml) adicionou-se ácido sulfúrico concentrado (1 ml). Agitou-se a reacção a 25°C durante cinco dias. Depois concentrou-se para proporcionar um óleo, dissolveu-se em EtOAc e lavou-se com uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada de EtOAc sobre MgSO₄ e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente sobre gel de silica e isolou-se o produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

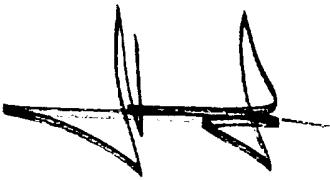


A



(50 ml) adicionou-se NaOH 1N (20 ml). Agitou-se a reacção durante 1 hora a 25°C e temperou-se com HCl 1N (23 ml) e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc, lavou-se com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se para proporcionar o produto (3,77 g) na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN de massa.

•
•
•



INTERMEDIÁRIOS PARA OS
EXEMPLOS 11 e 12

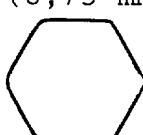
BBSP-HIS(TRT)-OCH₃

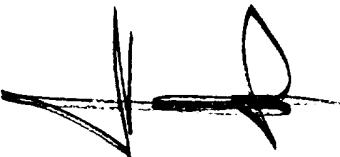
Arrefeceu-se com gelo uma solução de 10,0 g (0,035 mol) de (+)-BBSP (EP-236734), de 14,47 g (0,035 mol) de HIS(TRT)-OCH₃ e de 4,75 g (0,035 mol) de HOBT em 250 ml de CH₂Cl₂, e tratou-se com uma solução de 7,25 g (0,035 mol) de DCC em 30 ml de CH₂Cl₂ e depois deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante dois dias. Filtrou-se a mistura, lavou-se o filtrado com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre Na₂SO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que se purificou sobre gel de sílica, eluindo em gradiente variável desde 0 a 2% de MeOH em CHCl₃. O produto cristalizou a partir de Et₂O/hexano para proporcionar 12,89 g de um sólido amarelo ténue.

BBSP-HIS(TRT)

Arrefeceu-se para 0°C uma solução de 12,89 g (0,019 mmol) de BBSP-HIS(TRT)-OCH₃ em 150 ml de dioxano e adicionou-se 19 ml de LiOH 1N e deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante 16 horas. Concentrou-se a solução sob pressão reduzida, acidificou-se com NaHSO₄ e extraiu-se com CHCl₃. Lavou-se a camada de CHCl₃ com uma solução saturada de NaCl e secou-se sobre Na₂SO₄. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 12,2g de produto branco no estado sólido. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

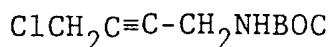
BBSP-HIS(TRT)-CAD

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 2,44 g (8,73 mmol) de
H₂NCH(CH₂-) CH(OH)CH(OH)CH₂CH(CH₃)₂.HCl em 75 ml

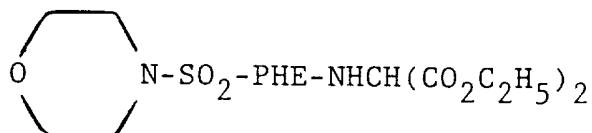


de DMF e adicionou-se 1,8 ml (12,0 mmol) de Et₃N. Depois tratou-se a suspensão com 5,8 g (8,73 mmol) de BBSP-HIS(TRT) com 1,18 g (8,73 mmol) de HOBT e com 1,8 g (8,73 mmol) de DCC. Decorridos 15 minutos a 0°C agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e removeu-se o DMF sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com uma porção saturada de NaHCO₃, e depois com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem sobre Na₂SO₄ e após remoção do solvente sob pressão reduzida fez-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica eluindo em gradiente variável desde 0 a 0,75% de MeOH em CHCl₃. Obteve-se 1,6 g de isómero de movimentação rápida e 2,2 g de isómero de movimentação lenta. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

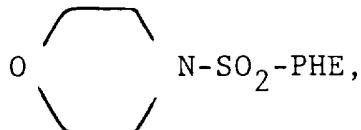
INTERMEDIÁRIOS PARA
OS EXEMPLOS 13-15



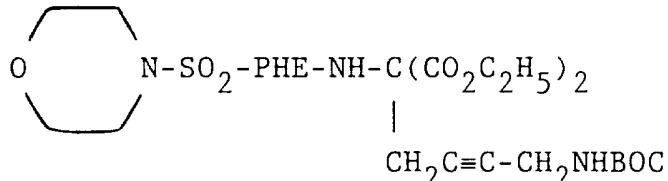
Arrefeceu-se com gelo uma suspensão de 2,89 g (20,6 mmol) de ClCH₂≡C-CH₂NH₂-HCl em 30 ml de dioxano e adicionou-se 4,5 g (20,6 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo, seguindo-se a adição de 10,4 ml (20,8 mmol) de NaOH₂N. Removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante duas horas. Diluiu-se a solução com EtOAc e fez-se a separação das camadas. Lavou-se a camada de EtOAc com H₂O, com ácido cítrico 1N, e com H₂O, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 4,2 g do produto. O material apresentou-se com pureza suficiente para utilização no passo seguinte.



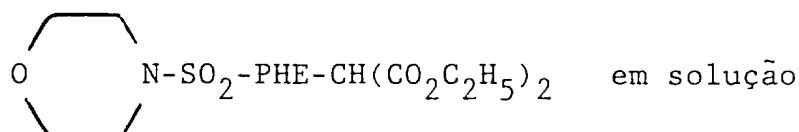
~~Arrefeceu-se com gelo uma solução de~~
12,57 g (0,04 mol) de



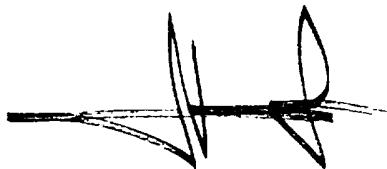
de 5,4 g (0,04 mol) de HOBT e de 8,47 g (0,04 mol) de (amino-malonato dietílico).HCl em 200 ml de DMF e adicionou-se 5,6 ml (0,04 mol) de Et₃N, seguindo-se a adição de uma solução de 8,34 g (0,04 mol) de DCC em 25 ml de DMF. Decorridas 0,5 horas a 0°C, deixou-se a solução em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com HCl 1N, com H₂O, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 18,1 g do produto na forma de um óleo viscoso. Utilizou-se este material directamente na reacção seguinte.



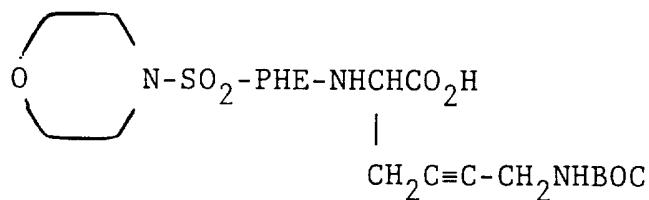
Sob uma atmosfera de azoto, uma suspensão de 3,5 g (72 mmol) de NaH.(óleo mineral) (a 50%) foi lavada com THF livre de óleo mineral, e depois colocou-se em suspensão em 75 ml de DMSO. Gota a gota tratou-se esta suspensão com 17,0 g (36 mmol) de



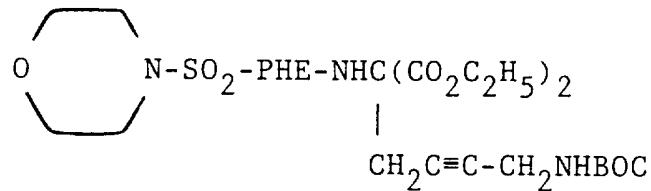
em 50 ml de DMSO e agitou-se à temperatura ambiente. Depois de se agitar durante 4 horas tratou-se a solução escura com 7,47 g (36 mmol) de ClCH₂C≡C-CH₂NHBOC e com 1,0 g de KI. Decorridas 40 horas tratou-se a solução com ácido cítrico 1N e extraiu-se com EtOAc. Lavou-se a camada de EtOAc duas vezes com H₂O e depois com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida



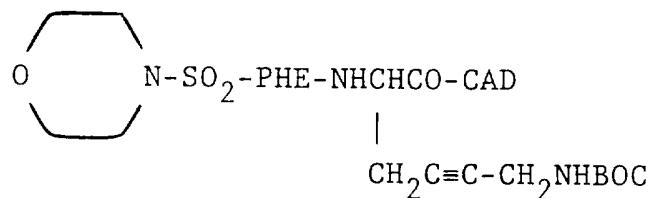
proporcionaram 22,7 g de um óleo castanho. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com CHCl₃/MeOH (99:1) proporcionou 14,2 g de produto, com pureza suficiente para ser utilizado na reacção seguinte.



Tratou-se com 24 ml (48 mmol) de NaOH 2N uma solução de 9,82 g (15,4 mmol) de

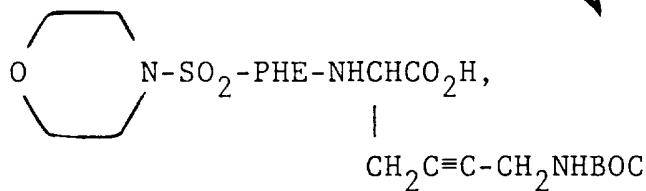


em 45 ml de dioxano e em 45 ml de EtOH e depois agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com H₂O e lavou-se com Et₂O. Ajustou-se o pH para 2,5 com HCl diluído e extraiu-se a mistura com EtOAc. Lavou-se a camada de EtOAc com uma solução saturada de NaCl, secou-se sobre MgSO₄ e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com 100 ml de dioxano e com 100 ml de tolueno e aqueceu-se ao refluxo durante 3 horas. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 7,8 g de produto na forma de uma espuma castanho dourado. O produto apresentou-se suficientemente puro para utilização no passo seguinte.



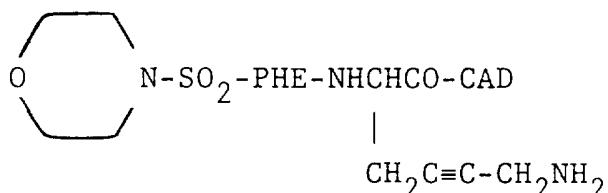
Arrefeceu-se com gelo uma solução de 5,65 g (1,05 mmol) de

2

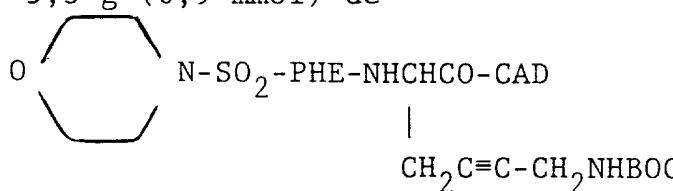


de 1,42 g (1,05 mmol) de HOBT e de 2,93 g (1,05 mmol) de $\text{H}_2\text{NCHCH(OH)CH(OH)CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\cdot\text{HCl}$ em 50 ml de DMF e adicionou-se 1,48 ml (1,05 mmol) de Et_3N seguindo-se a adição de 2,2g (1,05 mmol) de DCC em 10 ml de DMF. Decorridos 15 minutos a 0°C agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com HCl 1N, com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que se purificou por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (99:1).

Obteve-se 5,36 g de produto puro na forma de uma espuma amarelo ténue.



Tratou-se com HCl gasoso uma solução de 5,3 g (6,9 mmol) de

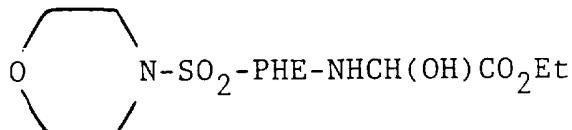


em 50 ml de CH_2Cl_2 , durante 5 minutos, e depois agitou-se à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se CH_2Cl_2 e removeu-se o solvente novamente. Extraiu-se o resíduo com CH_2Cl_2 e tratou-se com CH_2Cl_2 frio que havia sido saturado com amônia. Fez-se a filtração de NH_4Cl e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 4,05 g do produto branco no estado

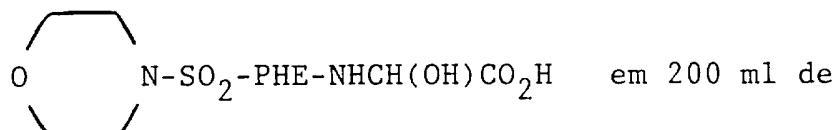
[Handwritten signature]

sólido.

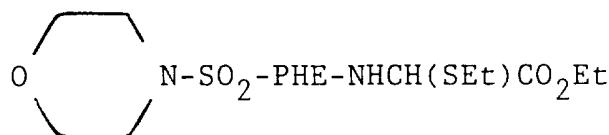
INTERMEDIÁRIOS PARA
OS EXEMPLOS 16 e 17



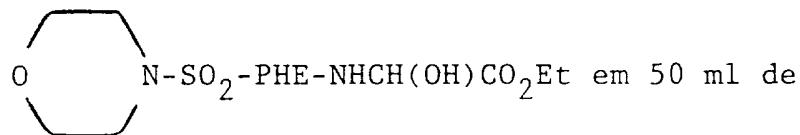
Tratou-se com 2 ml de H₂SO₄ concentrado uma solução de 13,0 g (33,5 mmol) de



EtOH e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. A evaporação sob pressão reduzida proporcionou um xarope que se extraiu com EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃, com ácido cítrico 1N e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com EtOAc/CHCl₃ (50:50), proporcionou 8,75 g de produto na forma de uma espuma amarelo. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



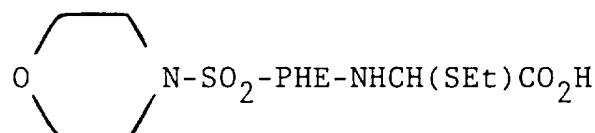
Tratou-se uma solução de 4,4 g (10,0 mmol) de



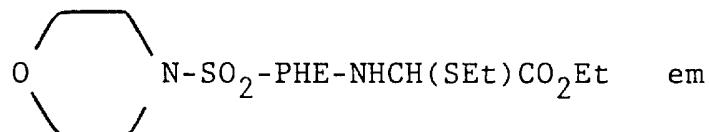
CH₂Cl₂, com 2,6 ml (29 mmol) de EtSH e com 0,15 g de ácido 2-naftaleno-sulfônico anidro e aqueceu-se ao refluxo durante 2 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado para proporcionar um óleo. Extraiu-se o óleo com EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃, com uma solução saturada de NaCl, com ácido cítrico 1N e com uma solução

~~H~~ ~~D~~

saturada de NaCl. A secagem sobre $MgSO_4$ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto na forma de espuma. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $CHCl_3/EtOAc$ (60:40), proporcionou 3,83 g de produto com aspecto de vidro. Confirmou-se a estrutura por espectros copia de NMR e de massa.

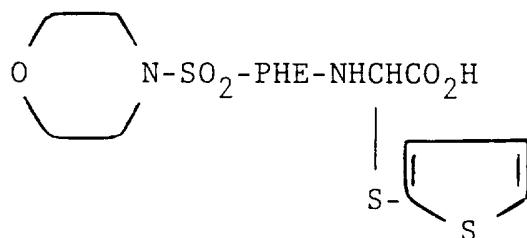


Tratou-se com 15,4 ml de NaOH 1N uma solução de 3,54 g (7,7 mmol) de



25 ml de dioxano e agitou-se durante 45 minutos e depois tratou-se com 7,7 ml de HCl 1N. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se mais 7,7 ml de HCl 1N e extraiu-se o material com EtOAc. Lavou-se a camada de EtOAc com uma solução saturada de NaCl, secou-se sobre $MgSO_4$ e removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 3,37 g de produto na forma de espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa. O material foi utilizado sem purificação adicional.

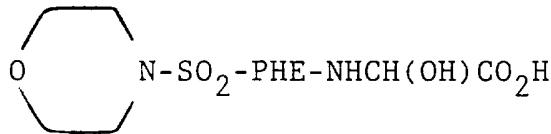
INTERMEDIÁRIO PARA O EXEMPLO 18



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 4,07 g (10,5 mmol) de

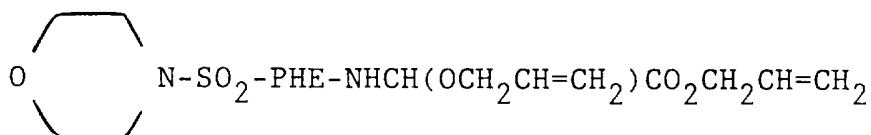
•
•
•

[Handwritten signature]

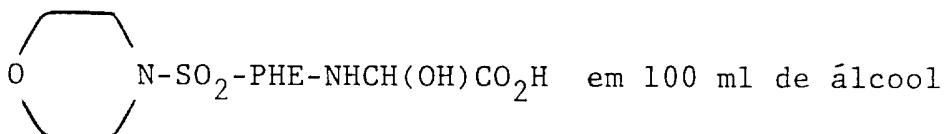


e de 2,4 ml de 2-mercaptop-tiofeno em 50 ml de HOAc e adicionou-se 5 ml de H₂SO₄ concentrado, durante um período de dois minutos. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se água e extraiu-se o precipitado gomoso com Et₂O. Lavou-se com H₂O a fase de Et₂O e depois lavou-se com uma solução saturada de NaCl. Extraiu-se depois a fase Et₂O com uma solução saturada de NaHCO₃ e acidificou-se com HCl concentrado o extracto de NaHCO₃, e depois extraiu-se com EtOAc/Et₂O (75:25). Seguidamente lavou-se com uma solução saturada de NaCl a fase orgânica e secou-se sobre MgSO₄. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 4,54 g de produto bruto na forma de um sólido cor de bronze. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com EtOAc/CHCl₃/MeOH (45:45:10) proporcionou 2,61 ml de produto na forma de uma espuma amarelo ténue. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

INTERMEDIÁRIOS PARA
OS EXEMPLOS 19 e 20



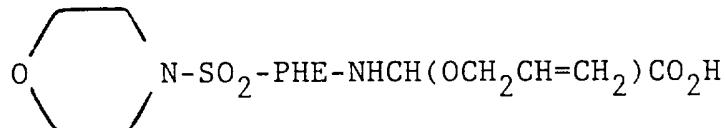
Tratou-se com um mililitro de H₂SO₄ concentrado uma solução de 3,0 g (7,74 mmol) de



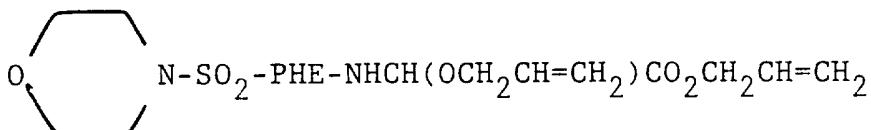
agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Evaporou-se a mistura para proporcionar um óleo, extraiu-se com EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃, com ácido cítrico lN e com

[Handwritten signature]

uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 4,55 g do produto bruto na forma de um óleo. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc (70:30) proporcionou 2,52 g de produto puro na forma de óleo. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



Tratou-se com 10,8 ml de NaOH 1N uma solução de 2,52 g (5,39 mmol) de



em 25 ml de dioxano e agitou-se durante 1 hora e depois tratou-se com 5,4 ml de HCl 1N e evaporou-se a mistura sob pressão reduzida para proporcionar um óleo. Colocou-se o óleo em suspensão em EtOAc/Et₂O (75:25), adicionou-se 5,4 ml de HCl 1N e lavou-se a solução com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 2,05 g de produto na forma de uma espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa. Utilizou-se o material sem purificação adicional.

INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 21

Z-BMA-PHE-OMe

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 6,28 g (25,0 mmol) de ácido Z-β-amino-isovalérico (J. Chem. Soc. 2001 (1973) e de 3,45 g (25,5 mmol) de HOBT em 150 ml de CH₂Cl₂ e adicionou-se uma suspensão de 5,39 g (25,0 mmol) de PHE-OMe.HCl e de 3,55 ml de (25,5 mmol) de Et₃N em 100 ml de CH₂Cl₂ arrefecido, proporcionando uma solução. Tratou-se a solução com 5,26 g (25,5 mmol) de DCC e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistu-

H D

ra e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem sobre MgSO₄ removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 11,38 g de produto bruto. A cromatografia sobre gel de silica, eluindo com hexano/EtOAc (70:30), proporcionou 9,65g de produto na forma de um óleo viscoso. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Z-BMA-PHE-NH₂

Dissolveu-se Z-BMA-PHE-OMe (4,74 g; 115 mmol) em 100 ml de MeOH a -40°C e saturou-se com NH₃ gásoso anidro. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante duas horas evaporou-se a mistura sob pressão reduzida para proporcionar 4,49 g de uma espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa. Utilizou-se o material no passo seguinte sem purificação adicional.

Z-BMA-PHE-NHCH(OH)CO₂H

Durante 18 horas aqueceu-se ao refluxo uma solução de 4,35 g (10,9 mmol) de Z-BMA-PHE-NH₂ e de 1,21 g (13 mmol) de ácido glioxílico hidratado, em 75 ml de acetona. Adicionou-se mais 1,0 g de ácido glioxílico hidratado e manteve-se ao refluxo durante 24 horas. Depois adicionou-se mais 0,5 g de ácido glioxílico hidratado e manteve-se a solução ao refluxo durante mais 24 horas. Seguidamente removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc. Lavou-se a fase de EtOAc com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃, com uma solução saturada de NaCl, com ácido cítrico 1N e com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida obteve-se 4,86 g de produto bruto. A trituração com Et₂O proporcionou 2,99 g de produto na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa. Utilizou-se o material no passo seguinte sem purificação adicional.

JF

Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO₂Et

Tratou-se com 0,5 ml de H₂SO₄ concentrado uma solução de 2,95 g (6,26 mmol) de Z-BMA-PHE-NHCH(OH)CO₂H em 25 ml de EtOH absoluto e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite.

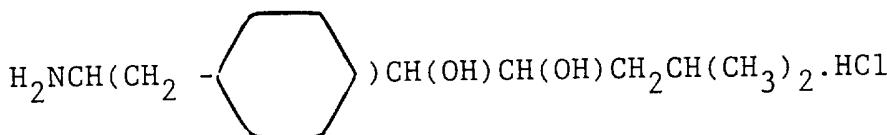
Removeu-se o solvente e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃, com uma solução saturada de NaCl, com ácido cítrico 1N e com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem sobre MgSO₄, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Por duas vezes submeteu-se o resíduo a condições de reacção até se verificar que esta estava completa. Fez-se a cromatografia do produto bruto sobre gel de sílica, eluindo com EtOAc/CHCl₃ (50:50) e depois procedeu-se a nova cromatografia eluindo com hexano/EtOAc (575:25). Obteve-se 2,46 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO₂H

Tratou-se com 9,3 ml de NaOH 1N uma solução de 2,46 g (4,66 mmol) de Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO₂Et em 60 ml de dioxano e agitou-se à temperatura ambiente durante uma hora, depois tratou-se com 4,66 ml de HCl a 1N e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se mais 4,66 ml de HCl 1N e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com uma solução saturada de NaCl. Após secagem sobre MgSO₄ removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar 1,31 g de produto na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa.

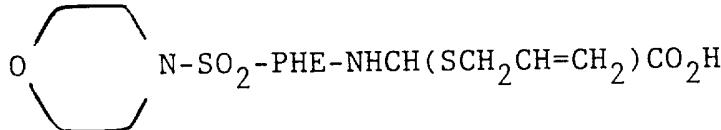
Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 1,31 g (2,91 mmol) de Z-BMA-PHE-NHCH(OEt)CO₂H e de 0,4 g (2,97 mmol) de HOBT em 50 ml de CH₂Cl₂ e em 4 ml de DMF, e tratou-se com 0,62 g (2,97 mmol) de DCC, seguindo-se a adição de uma solução arrefecida de 0,82 g (2,91 mmol) de

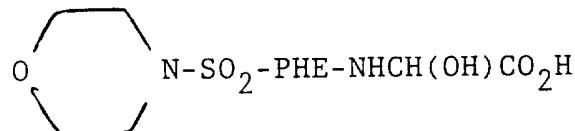


e de 0,42 ml (2,97 mmol) de Et_3N em 20 ml de CH_2Cl_2 . Depois de se agitar durante a noite à temperatura ambiente filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc , filtrou-se e lavou-se com ácido cítrico 1*N*, com uma solução saturada de NaCl , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl . A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (75:5), proporcionou 1,58 g de produto na forma de uma espuma branca.

INTERMEDIÁRIOS PARA
OS EXEMPLOS 22 e 23



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 17,4 g (44,9 mmol) de

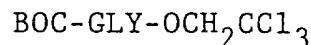


em 250 ml de HOAC e adicionou-se 20,6 ml (181 mmol) de alil-mercaptano a 70%, seguindo-se a dição de 15 ml de H_2SO_4 concentrado. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante a noite e depois removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Misturou-se o resíduo com gelo e extraiu-se com Et_2O . Lavou-se a fase de Et_2O com uma solução saturada de NaCl e depois com uma solução saturada de NaHCO_3 . Ajustou-se para pH 1 a fase de NaHCO_3 utilizando HCl concentrado e extraiu-se com Et_2O . Lavou-se a fase de Et_2O com uma solução saturada de NaCl . A secagem sobre MgSO_4 e a remoção de Et_2O sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto. A cromatografia

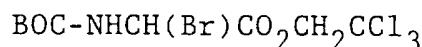


sobre gel de sílica eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (96:4) proporcionou o produto. A cristalização a partir de EtOAc/éter isopropílico proporcionou 4,0 g de um sólido. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

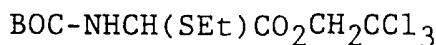
INTERMEDIÁRIOS PARA
OS EXEMPLOS 24 e 25



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 26,28 g (0,15 mmol) de BOC-GLY e de 27g (0,18 mmol) de 2,2,2-tricloro-etanol em 250 ml de CH_2Cl_2 e adicionou-se 0,18 g de 4-dimetil-amino-piridina, seguindo-se a adição de 31,6g (0,153 mol) de DCC. Depois de se agitar à temperatura ambiente durante 3,5 horas filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com ácido cítrico 1*N*, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc (90:10) proporcionou 45,0 g de produto na forma de um sólido cristalino. Confirmou-se a estrutura por espectros copia de RMN e de massa.

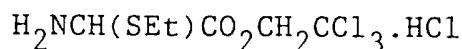


Adicionou-se BOC-GLY-OCH₂CCl₃ (22, 5 g; 73,3 mmol) e N-bromo-succinimida (22,5 g ; 73,4 mmol) a 300 ml de CCl₄ num balão de reacção de quartzo iluminado por uma lâmpada de mercúrio "Hanovia" de 450 watt, filtrada por "Corex" e irradiou-se durante uma hora a 40°C. Filtrou-se a succinimida e evaporou-se o filtrado para proporcionar 26,85 g de um sólido cristalino branco. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN. Utilizou-se o material sem purificação adicional na reacção seguinte.

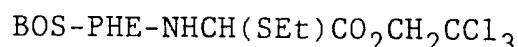


D

Lavou-se com THF, livre de óleo mineral, uma suspensão de 1,2 g (25 mmol) de NaH. (óleo mineral) (50%) e depois colocou-se novamente em suspensão em 100 ml de THF e tratou-se com 2,15 ml (29 mmol) de etano-tiol). Decorrida uma hora à temperatura ambiente arrefeceu-se a solução para 0°C e adicionou-se durante 15 minutos uma solução de 9,46 g (25 mmol) de BOC-NHCH(Br)CO₂CH₂CCl₃ em 50 ml de THF e deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com ácido cítrico lN, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 7,11 g de produto bruto na forma de óleo vermelho. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc (70;30), proporcionou 7,56 de produto na forma de um óleo amarelo. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa. Verificou-se a ocorrência de substituição de alguns grupos tricloro-etilo por etano-tiol. Utilizou-se o material bruto na reacção seguinte.



Dissolveu-se BOC-NHCH(SET)CO₂CH₂CCl₃ (7,04 g; 19,2 mmol) em 200 ml de CH₂Cl₂ e purificou-se de vez em quando com HCl gasoso anidro durante 5 horas. Depois de ficar em repouso à temperatura ambiente durante a noite, filtrou-se a mistura e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar um óleo cor de laranja. A trituração com Et₂O proporcionou 5,47 g de um óleo cor de laranja. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN, a qual demonstrou também a presença de alguns H₂NCH(SET)COSET.HCl. Utilizou-se o material bruto na reacção seguinte sem purificação adicional.



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 4,71 g (17,7 mmol) de BOC-PHE, de 2,47 g (18,3 mmol) de HOBT



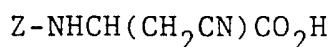
e de 5,38 g (17,7 mmol) de $\text{H}_2\text{NCH}(\text{SET})\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3 \cdot \text{HCl}$ em 125 ml de CH_2Cl_2 e adicionou-se 3,78 g (18,3 mmol) de DCC, seguindo-se a adição de 4, 1 ml (28,9 mmol) de Et_3N . Depois de se agitar à temperatura ambiente durante a noite filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc, filtrou-se e lavou-se com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaCl, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO_4 , o tratamento com carvão e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 9,43 g de produto na forma de um óleo vermelho escuro. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com hexano/EtOAc (80:20), proporcionou 6,08 g de produto na forma de uma espuma branca. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa, tendo-se verificado também a presença de algum BOC-PHE-NHCH(SET)COSET.

Utilizou-se este material na reacção seguinte sem purificação adicional.



Tratou-se com 20 ml de $\text{NaOH}1\text{N}$ uma solução de 5,89 g (11,5 mmol) de BOC-PHE-NHCH(SET) $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ em 25 ml de dioxano e agitou-se durante 2 horas. Depois tratou-se a solução com 12 ml de HCl 1N e evaporou-se o solvente. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e com 12 ml de $\text{HCl}1\text{N}$. Lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de NaCl e secou-se sobre MgSO_4 . A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 5,96 g de produto na forma de espuma. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

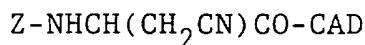
INTERMEDIÁRIOS PARA
O EXEMPLO 26



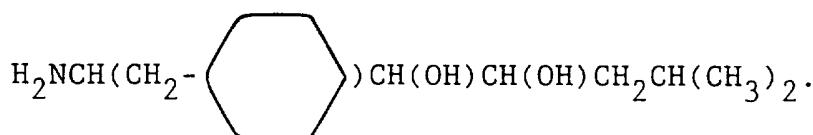
Preparou-se uma solução de 33,6 g (0,126 mol) de Z-ASN em 250 ml de piridina e tratou-se com 27,5 g (0,133 mol) de DCC e agitou-se à temperatura ambiente

H H

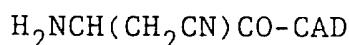
durante a noite. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado. Extraiu-se o resíduo com H_2O , filtrou-se e ajustou-se para pH₂ com HCl diluído. Após o arrefecimento durante a noite, recolheu-se o produto e recristalizou-se a partir de 1,2-dicloro-etano para proporcionar 20,9 g de produto.



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 1,78 g (7,2 mmol) de Z-NHCH(CH₂CN)CO₂H e de 0,97 g (7,3 mmol) de HOBT em 50 ml de CH₂Cl₂ e tratou-se com 1,48 g (7,3 mmol) de DCC, seguindo-se o tratamento com uma solução de 2,0 g (7,2 mmol) de



e de 0,93 g (7,5 mmol) de di-isopropil-etyl-amina em 20 ml de CH₂Cl₂. Decorridas 2 horas a 0°C, agitou-se a solução à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura e lavou-se o filtrado com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sobre pressão reduzida proporcionaram um sólido branco. A recristalização a partir de EtOAc proporcionou 2,6 g de produto puro.

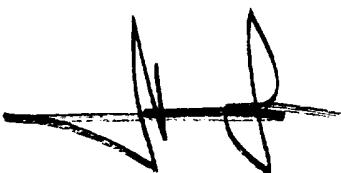


Preparou-se uma solução de 2,6 g (5,5 mmol) de Z-NHCH(CH₂CN)CO-CAD em 30 ml de MeOH, tratou-se com 0,4 g de Pd/C a 5% e agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio durante 2,5 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado no vácuo para proporcionar 1,9 g de produto na forma de uma espuma.

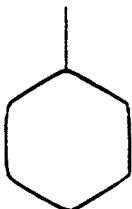
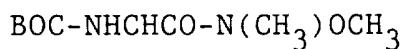
INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 27

BOC-CYCLOHEXYLGLYCINE

Preparou-se uma solução de 94,4 g (2,66 mol) de BOC-fenil-glicina em 1 litro de 2-propanol, tra-



tou-se com 5 g de Rh/C a 10% e reduziu-se a 25°C à pressão de 50 psi ($50 \times 6,9 \times 10^3$ Pa.). Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Utilizou-se o produto com purificação adicional.

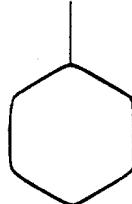
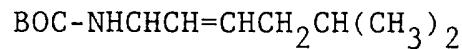


Arrefeceu-se para -50°C uma solução de 102 g (0,4 mol) de BOC-Ciclo-hexil-glicina em 600 ml de CH_2Cl_2 e adicionou-se 58,4 ml (0,48 mol) de N-metil-piperidina, seguindo-se a adição de 42 ml (0,44 mol) de cloroformato de etilo. Gota a gota adicionou-se esta solução a uma solução de 42,5 g (0,44 mol) de O,N-dimetil-hidroxí-amina.HCl e de 58,4 ml (0,4 mol) de N-metil-piperidina em 200 ml de CH_2Cl_2 . Decorridos 30 minutos lavou-se a mistura com ácido cítrico a 10%, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. Após a secagem filtrou-se a solução através de gel de sílica e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Obteve-se 87,6 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

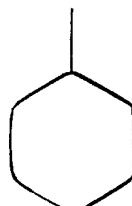
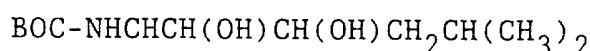
BOC-CYCLOHEXYLGLYCINAL

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 40 g (0,119 mol) de BOC-CICLO-HEXIL-GLICINA, de O,N-Dimetil-hidroxamida em 550 ml de Et_2O e adicionou-se durante 0,5 horas 148 ml (0,148 mol) de uma solução 1M de LiAlH_4 em Et_2O . Decorridos mais 15 minutos tratou-se a mistura cuidadosamente com 28 g de KHSO_4 em 100 ml de H_2O . Filtrou-se a mistura através de "Celite" e lavou-se com ácido cítrico a 10% e com uma solução saturada de NaHCO_3 . Após a secagem removeu-se o solvente sob pressão reduzida para proporcionar BOC-CICLO-HEXIL-GLICINAL bruto. Utilizou-se imediatamente o material na reacção seguinte.

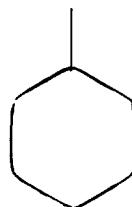
~~Manuscript~~



A uma suspensão de 23,8 g (0,19 mol) de KH (suspenção a 35% em óleo mineral) em 100 ml de DMSO a -5°C adicionou-se gota a gota, durante uma hora, 42,1 ml (0,199 mol) de hexametil-di-silazano. Depois tratou-se com 78,35 g (0,19 mol) de sal de trifenil-fosfónio derivado de brometo de isovalerilo. Depois de se arrefecer para -78°C tratou-se a mistura com 23 g (0,095 mol) de BOC-CICLO-HEXIL-GLICINAL em 100 ml de tolueno. Após arrefecimento para a temperatura ambiente durante a noite, lavou-se a mistura com H₂O com uma solução saturada de NaCl e com uma solução saturada de NaHCO₃. A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de silíca, eluindo com CHCl₃/hexano (80:20), proporcionou 19 gramas de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

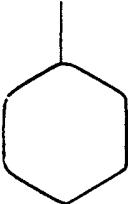
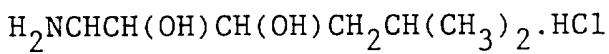


Preparou-se uma solução de 5,25 g (18,0 mmol) de BOC-NHCHCH=CHCH₂CH(CH₃)₂

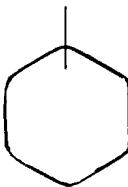
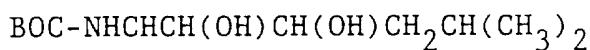


2

em 100 ml de THF, tratou-se com 6,0 g (44 mmol) de 4-metil-morfolino, com N-oxido e com 0,05 g (0,18 mmol) de tetróxido de ósmio e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 4 dias. Removeu-se o THF sob pressão reduzida e extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com uma solução de Na_2SO_3 a 10%, com ácido cítrico diluído a 10%, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. Foi possível isolar o diastereómero desejado por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo em gradiente variável desde 10 a 30% de EtOAc em hexano. Obteve-se 1,87 g de produto.

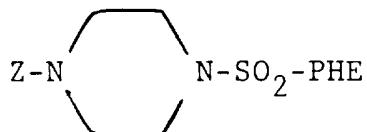


Deixou-se em repouso durante a noite uma solução de 1,87 g (5,71 mmol) de



em 50 ml de $\text{HCl}2\text{N}$ em MeOH. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou 1,5 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 28

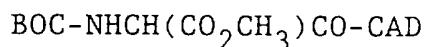


Converteu-se L-fenil-alanina (1,65 g) no seu sal de tetra-metil-amônio e dissolveu-se numa mistura

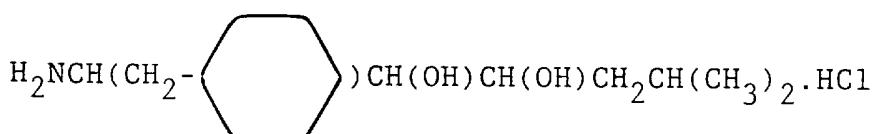
de THF (50 ml) e de 2-propanol (12 ml). Adicionou-se cloreto de 4-carbo-benziloxi-piperazino-sulfamilo (1,59 g) e agitou-se a reacção durante 16 horas num balão fechado. Evaprou-se a suspensão resultante repartiu-se o resíduo entre dicloro-metano e HClN . Lavou-se a camada orgânica com HClN e depois extraiu-se com NaOH 0,3 N. O extracto alcalino foi imediatamente acidificado para pH 1 com HCl concentrado e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se este extracto sobre sulfato de magnésio e evaporou-se para proporcionar o produto desejado no estado sólido e com uma cor branco sujo (1,35 g). Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

ESTER METÍLICO DO ÁCIDO BOC-AMINO-MALÓNICO

A uma solução de 16,17 g (13,5 mmol) de ester-metil-benzílico do ácido BOC-AMINO-MALÓNICO em 250ml de MeOH adicionou-se 0,66 g de catalizador Pd/C a 20%. Purificou-se a suspensão com hidrogénio gasoso durante 1,5 horas, após o que se filtrou a suspensão e se removeu o solvente sob pressão reduzida a 30°C, proporcionando 12,5 g de um xarope. Manteve-se o produto a 4°C até se utilizar na reacção seguinte.



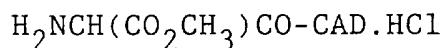
Arrefeceu-se com gelo uma solução de 2,2 g (9,4 mmol) de ester metílico do ácido BOC-AMINO-MALÓNICO de 1,34 g (9,9 mmol) de HOBT, de 2,89 g (10 mmol) de



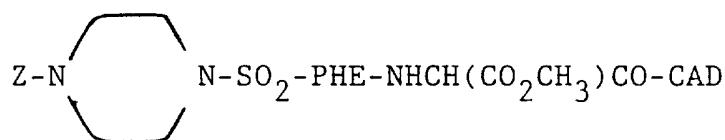
e de 1,5 ml (10 mmol) de Et_3N em 100 ml de CH_2Cl_2 e tratou-se com 2,04 g (9,9 mmol) de DCC em 100 ml de CH_2Cl_2 . Decorridas 0,5 horas a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se com H_2O , com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem e remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia

2

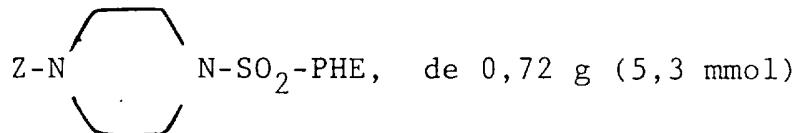
sobre gel de sílica eluindo com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), proporcionou 2,2 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



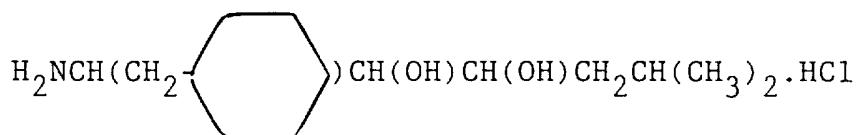
Agitou-se à temperatura ambiente durante a noite uma solução de 6,25 g (14 mmol) de BOC-NHCH(CO_2CH_3)CO-CAD em 65 ml de HCl 2,3M em MeOH. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida proporcionando o produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa. Utilizou-se o produto na reacção seguinte sem purificação adicional.



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 2,36 g (5,3 mmol) de



de HOBT, de 1,99 g (5,0 mmol) de



e de 0,74 ml (5,3 mmol) de Et₃N em 60 ml de CH_2Cl_2 e tratou-se com 1,09 g (5,3 mmol) de DCC em 10 ml de CH_2Cl_2 . Decorridas 0,5 horas a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtrou-se a mistura e lavou-se o filtrado com H₂O, com uma solução saturada de NaHCO₃ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica eluído com $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1), proporcionou 2,5 g de produto. Confir-

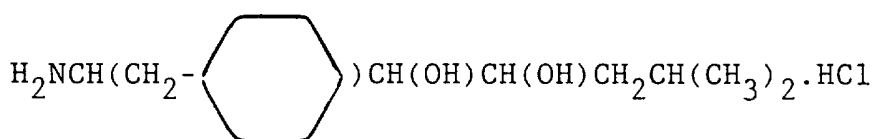


mou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 31

BOC-GLY-CAD

Arrefeceu-se com gelo uma solução de 2,66 g (15,2 mmol) de BOC-GLY, de 2,2 g (15,9 mmol) de HOBT, de 4,25 g (15,2 mmol) de

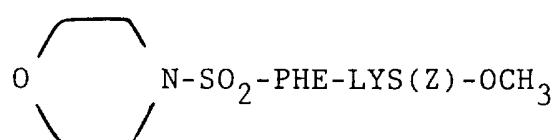


e de 2,16 ml (15,5 mmol) de Et_3N em 40 ml de DMF e tratou-se com 3,32 g (15,9 mmol) de DCC em 5 ml de DMF. Decorridas 2 horas a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a mistura e concentrou-se o filtrado sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com H_2O , com ácido cítrico 1N, com uma solução saturada de NaHCO_3 e com uma solução saturada de NaCl. A secagem e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (97,5:2,5), proporcionou 6,6g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.

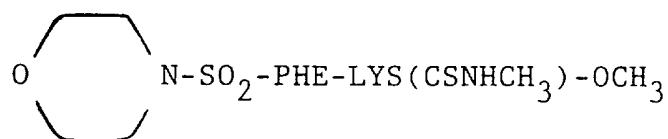
GLY-CAD.HCl

Preparou-se uma solução de 6,62 g (16,5 mmol) de BOC-GLY-CAD em 60 ml de CH_2Cl_2 e tratou-se com 30 ml de TFA e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se CH_2Cl_2 e removeu-se novamente o solvente. Extraiu-se o resíduo com CH_2Cl_2 e fez-se borbulhar HCl gasoso. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto. Utilizou-se este material na reacção seguinte sem purificação adicional.

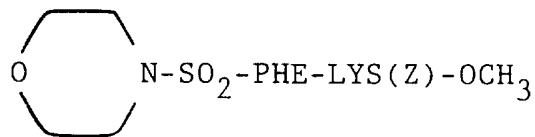
~~INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 32~~



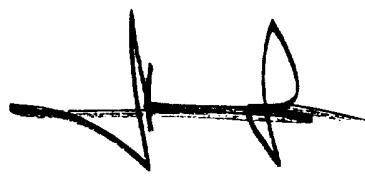
Durante 5 minutos agitou-se a 20°C uma mistura de N-(4-morfolino-sulfonil)-PHE(3,15 g; 10 mmol), de DCC (2,1 g; 10 mmol), de HOBT (1,3 g ; 10 mmol) e de DMF (20 ml). Tratou-se a massa resultante consecutivamente com LYS(Z)-OCH₃.HCl (3,32 g ; 10 mmol), com Et₃N (1,4 ml; 10 mmol) e com CH₂Cl₂ (10 ml). Agitou-se a reacção durante 48 horas a 20°C e depois evaporou-se o CH₂Cl₂. Adicionou-se acetato de etilo e fez-se a remoção dos sólidos por filtração . A evaporação do filtrado proporcionou um sólido húmido que se triturou com água, dissolveu-se em CHCl₃ e lavou-se com K₂CO₃ a 5%. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se para proporcionar um sólido amarelo ténue. A trituração com acetato de etilo proporcionou 5,3 g de um sólido incolor.

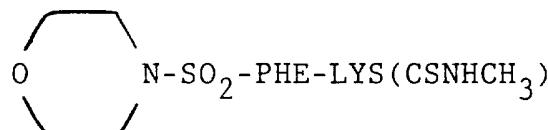


Preparou-se uma solução de

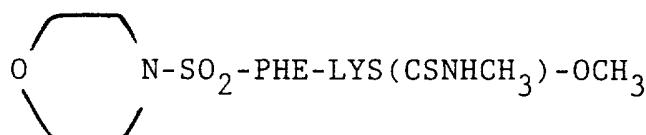


(5,28 g; 8,95 mmol) em THF (125 ml) e tratou-se com Pd/C a 20% (0,55 g) e agitou-se sob uma atmosfera de hidrogénio. Decorridas 3 horas adicionou-se metanol (125 ml) e removeu-se o catalisador por filtração. A solução resultante foi tratada com iso-tiocianato de metilo (0,7 g; 9,6 mmol) e agitou-se durante 18 horas a 20°C. A evaporação proporcionou um sólido que recristalizou a partir de CHCl₃ quente adicionando-se gota


éter para proporcionar o produto desejado (4,25 g). Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa.

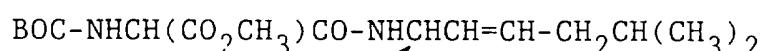


Preparou-se uma solução de 4,25 g (8,2 mmol) de

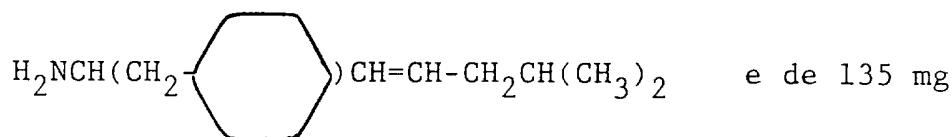


em 50 ml de THF e tratou-se com 20 ml de NaOH 1N e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 horas. Diluiu-se a solução com H₂O e ajustou-se o pH para 2 utilizando HCl 2N. Extraiu-se a solução com CH₂Cl₂. A secagem da camada orgânica sobre MgSO₄ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram 3,89 g de produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de massa.

INTERMEDIÁRIOS PARA O EXEMPLO 34



Arrefeceu-se com gelo uma solução de 234 mg (1,0 mmol) de BOC-NHCH(CO₂CH₃)CO₂H, de 210 mg (1,0 mmol) de

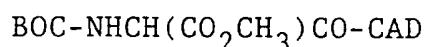


(1,0 mmol) de HOBT em 15 ml de DMF e adicionou-se 207 mg (1,0 mmol) de DCC. Decorridas 0,5 horas a 0°C deixou-se

[Handwritten signature]

a mistura em agitação à temperatura ambiente durante a noite.

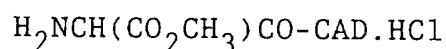
Filtrou-se a mistura e removeu-se o solvente sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se H_2O , com HCl 1N, com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e com uma solução saturada de NaCl. A secagem sobre $MgSO_4$ e a remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionaram o produto bruto que foi possível purificar por cromatografia sobre gel de sílica. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN e de massa.



Preparou-se uma solução de 4,24 g (10 mmol) de

$\text{BOC-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO-NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ em 100 ml de THF e tratou-se com 3,5 g (30 mmol) de N-metil-morfolina-N-óxido e adicionou-se 100 mg (0,4 mmol) de tetróxido de ósmio.

Depois de se agitar durante 72 horas filtrou-se a mistura e concentrou-se sob pressão reduzida. Extraiu-se o resíduo com EtOAc e lavou-se com Na_2SO_4 a 10%, com ácido cítrico a 10%, com uma solução saturada de $NaHCO_3$ e com uma solução saturada de NaCl. A remoção do solvente sob pressão reduzida proporcionou o produto bruto. Isolou-se o produto correcto por cromatografia sobre gel de sílica.



Preparou-se uma solução de 4,58 g (10 mmol) de $\text{BOC-NHCH}(\text{CO}_2\text{CH}_3)\text{CO-CAD}$ em 50 ml de CH_2Cl_2 e saturou-se com HCl gasoso e deixou-se em agitação durante 2 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se CH_2Cl_2 e removeu-se novamente o solvente. Obteve-se deste modo o produto bruto com pureza suficiente para utilização da reacção seguinte.



R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1a. -

Processo para a preparação de um composto peptídico da fórmula



ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, em que

A representa BOC, IVA, NVA, BNMA, BMA, BBSP, Z,
em que BOC representa terc-butiloxi-carbonilo

IVA representa Isovalerilo

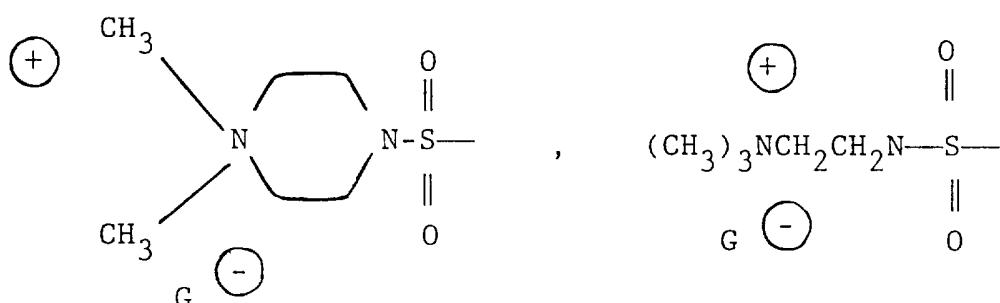
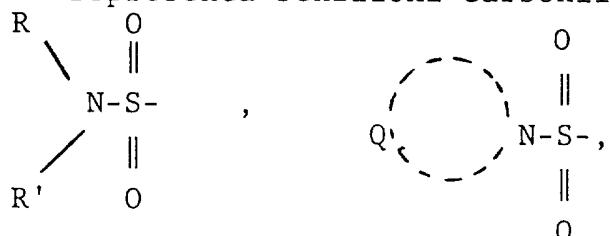
NVA representa valeril

BNMA representa bis-(1-naftil-metil)acetilo

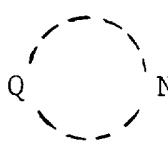
BMA representa 3-amino-3-metil-butanoilo

BBSP representa 2-benzil-3-(t-butilsulfonil)propionilo

Z representa benziloxi-carbonilo



tendo um ou mais átomos seleccionados entre S, O, ou NR".

 é um anel saturado contendo 1 a 5 átomos de carbono em que

L
D

Q é CH_2 , O, S, ou NR;

X está ausente ou é PHE, HOMOPHE, NAPHTHYLALA, CYCLOHEXYLALA, TYR, TYR(OMe) em que

PHE representa L-fenil-alanina

HOMOPHE representa homofenilalanina

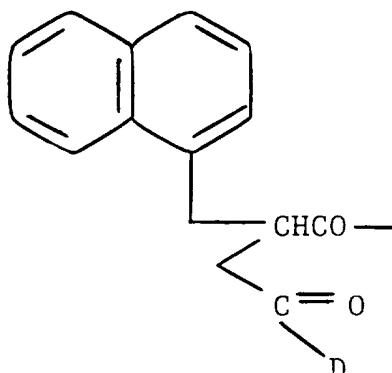
NAPHTHYLALA representa l-naftilalanina

CYCLOHEXYLALA representa ciclo-hexilalanina

TYR representa L-tirosina

TYR (OMe) representa O-metil-L-tirosina

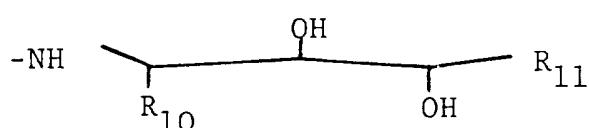
com a condição de quando A for BNMA, BBSP ou



X está ausente

Y é $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$ em que R₁₂ é hidrogénio, aralquilo, alquino, alquenilo ou alquilo inferior e

W representa



em que

R₁₀ representa benzilo, ciclo-alquil-metilo, ciclo-alquilo ou alquilo inferior e

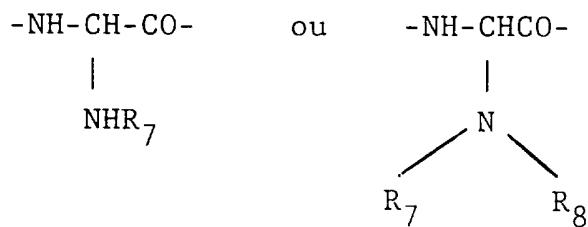
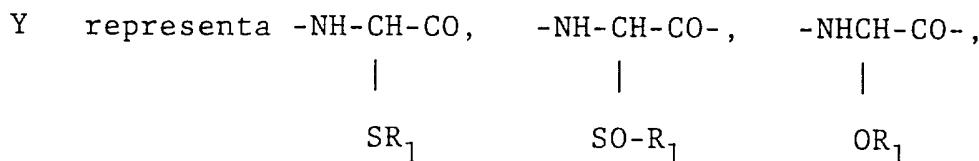
R₁₁ representa alquilo inferior caracterizado por

~~W~~

- a) se fazer reagir um N-sulfamil-aminoácido com uma amina primária para formar o éster N-sulfamil-benzil-metílico;
- b) se fazer reagir o éster N-sulfamil-benzil-metílico com hidrogénio gasoso na presença de um catalisador para formar o ácido do éster N-sulfamil-metílico correspondente;
- c) se fazer reagir o ácido do éster N-sulfamil-metílico com a amina livre adequada para formar um composto desejado de fórmula I; e
- d) eventualmente se hidrolizar o éster metílico no ácido livre para formar um composto desejado.

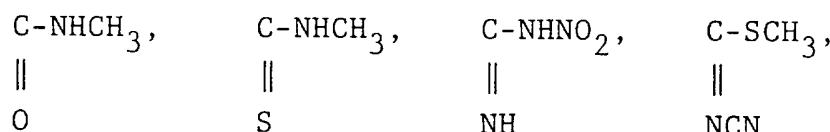
- 2a. -

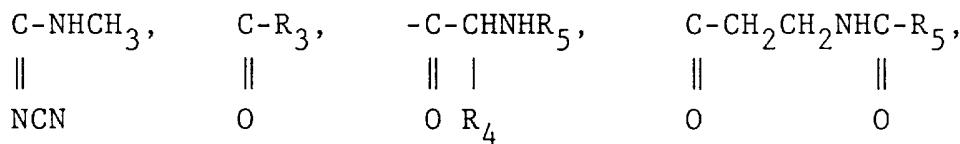
Processo para a preparação de um composto de fórmula I em que



em que

R_1 representa um grupo aralquilo, hetero-arilo, arilo, alquinilo, alquenilo ou alquilo inferior, $(\text{CH}_2)_n-$ $-\text{NHR}_2$, em que n é um número inteiro compreendido entre 2 e 4, R_2 representa

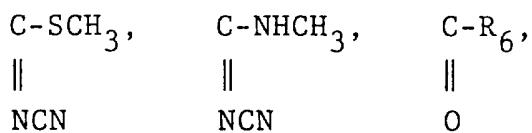




R_3 representa hidrogénio, alquilo ou arilo inferior,

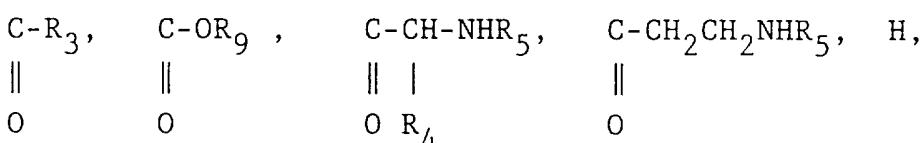
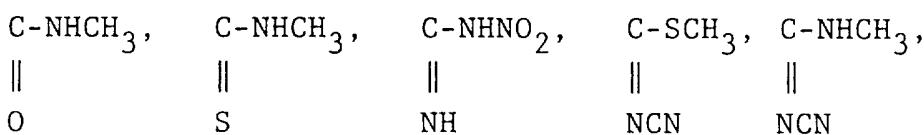
R_4 representa H, aralquilo ou alquilo inferior,

R_5 representa $C-\text{NHCH}_3$, \parallel $C-\text{NHCH}_3$, \parallel $C-\text{NHNO}_2$,
 \parallel O \parallel S \parallel NH



R_6 representa hidrogénio, arilo ou alquilo inferior

R_7 representa R_1 ,



R_8 representa alquilo inferior ou em conjunto com R_7 , quando R_7 representa alquilo inferior, forma um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono eventualmente contendo um ou mais S, O ou NR;

R_9 representa alquilo ou aralquilo;

R_{12} representa alquilo ou aralquilo inferior, caracterizado por

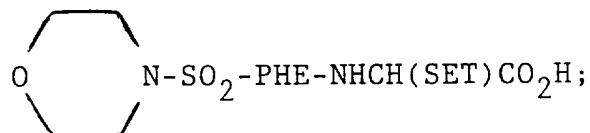
a) se fazer reagir morfolino-sulfamil-PHE-NH₂ com ácido glicoxílico em acetona para produzir morfolino-sulfamil-PHE- α -hidroxi glicina;

b) se fazer reagir a morfolino-sulfamil-PHE- α -

N
H

-hidroxi-glicina em etanol/ácido sulfúrico para produzir éster etílico de morfolino-sulfamil-PHE- α -etoxiglicina;

- c) ou eventualmente se fazer reagir a glicina de a) com etanodiol na presença de HOAc-H₂SO₄ para produzir

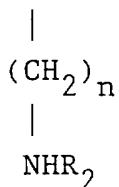


- d) se hidrolizar o éster etílico de b) na presença de uma base para produzir morfolino-sulfamoil-PHE- α -etoxiglicina ; e
- e) se fazer reagir os produtos de c) ou d) com a amina livre adequada para produzir o composto desejado de fórmula I.

- 3a. -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

Y representa -NH-CH-CO em que n é um número inteiro



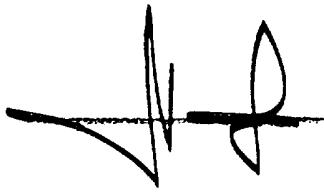
de 2 a 4 e R₂ representa C-NHCH₃, C-NHCH₃,



C-NHNO₂, C-SCH₃, C-NHCH₃, C-R₃, -C-CHNHR₅,
 $\begin{array}{ccccc} || & & || & & || \\ \text{NH} & & \text{NCN} & & \text{O} \\ & & & & \text{R}_4 \end{array}$

C-CH₂CH₂NHC-R₅,
 $\begin{array}{cc} || & || \\ \text{O} & \text{O} \end{array}$

R₃ representa hidrogénio, alquilo ou arilo inferior.



R_4 representa H, alquilo ou aralquilo inferior,

R_5 representa $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ S \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHNO_2 \\ || \\ NH \end{matrix}$

$\begin{matrix} C-SCH_3 \\ || \\ NCN \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ NCN \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-R_6 \\ || \\ O \end{matrix}$,

R_6 representa hidrogénio, arilo ou alquilo inferior

R_7 e R_1 representa $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ S \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHNO_2 \\ || \\ NH \end{matrix}$

$\begin{matrix} C-SCH_3 \\ || \\ NCN \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-NHCH_3 \\ || \\ NCN \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-R_3 \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-OR_9 \\ || \\ O \end{matrix}$, $\begin{matrix} C-CH-NHR_5 \\ || \\ O R_4 \end{matrix}$

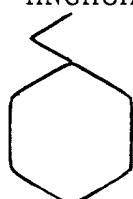
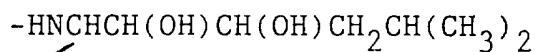
$C-CH_2CH_2NHR_5$, H,
 $\begin{matrix} || \\ O \end{matrix}$

R_8 representa alquilo inferior, forma um anel heterocíclico contendo entre 4 e 6 átomos de carbono eventualmente contendo um ou mais S, O ou NR;

R_9 representa alquilo ou aralquilo;

R_{12} representa alquilo ou aralquilo, caracterizado por

- a) se fazer reagir BOC-LYS(Z), em que BOC e Z são como anteriormente definido e LYS representa L-lisina, com 1-ciclo-hexil-2-amino-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano para produzir BOC-LYS(Z)-CAD em que BOC, LYS, Z são como anteriormente definido e CAD representa



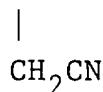
H H

- b) se fazer reagir BOC-LYS(Z)-CAD com ácido forte para produzir LYS(Z)-CAD;
- c) se acoplar LYS(Z)-CAD com morfolino-sulfamil-PHE para produzir morfolino-sulfamil-PHE-LYS(Z)-CAD;
- d) se remover Z do produto do passo c) anterior para produzir morfolino-sulfamil-PHE-LYS-CAD; e
- e) se fazer reagir o produto do passo d) anterior com o agente de acilação desejado para produzir um composto desejado de fórmula I.

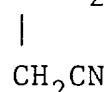
- 42. -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

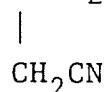
Y representa $-\text{NHCHCO}-$, caracterizado por



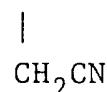
- a) se tratar Z-ASN, em que ASN representa L-asparagina, em piridina com DCC, em que DCC representa N,N'-diciclo-hexil-carbodiimida, para se obter $\text{Z}-\text{NHCHCO}_2\text{H}$



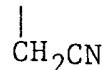
- b) se fazer reagir $\text{Z}-\text{NHCHCO}_2\text{H}$ com 1-ciclo-hexil-



-2-amino-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano para produzir Z-NHCHCO-CAD



- c) se remover o grupo Z com hidrogénio na presença de paládio sobre carvão para se obter $\text{H}_2\text{NCHCO-CAD}$,



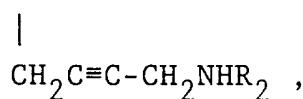
~~SECRET~~

- d) se acoplar o produto de c) anterior com morfolino-sulfamil-PHE utilizando DCC para se obter um composto desejado de fórmula I.

- 5a. -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I em que

Y representa $-\text{NHCHCO}-$,



em que R_2 representa $-\text{C}-\text{NHCH}_3$, $\text{C}-\text{NHCH}_3$, $\text{C}-\text{NHNO}_2$,
 || || ||
 O S NH

C-SCH_3 , C-NHCH_3 , C-R_3 , C-CHNHR_5 ,
 || || || |
 NCN NCN O O R_4

$\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NHC-R}_5$,
 || ||
 O O

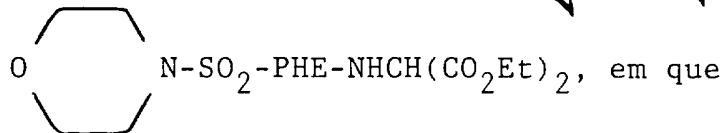
R_3 representa hidrogénio, arilo ou alquilo inferior,
 R_4 representa H, aralquilo ou alquilo inferior,

R_5 representa C-NHCH , $\text{C}-\text{NHCH}_3$, $\text{C}-\text{NHNO}_2$,
 || || ||
 O S NH

C-SCH_3 , C-NHCH_3 , C-R_6
 || || ||
 NCN NCN O

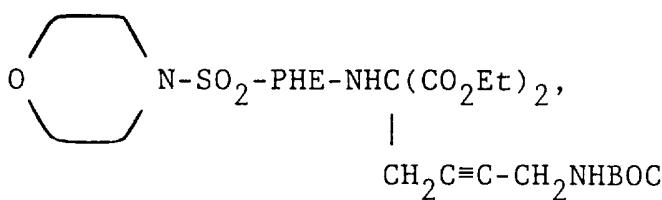
R_6 representa hidrogénio, arilo ou alquilo inferior caracterizado por

- a) se fazer reagir morfolino-sulfamil-HCl na presença de um agente de acoplamento para se obter

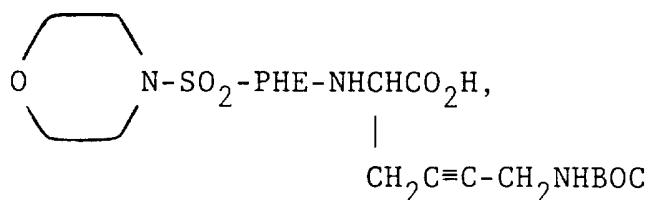


Et representa etilo,

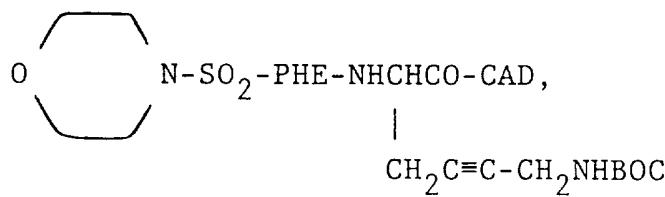
- b) se alquilar o ácido malônico com ClCH₂C≡C-CH₂-NHBOC na presença de NaH para se obter



- c) se hidrolizar o éster com NaOH e descarboxilar o ácido malônico por aquecimento em dioxano/tolueno para se obter



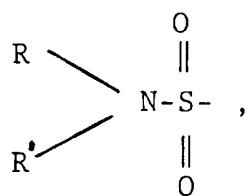
- d) se acoplar o produto de c) anterior com 1-ciclo-hexil-2-amino-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano com DCC para se obter

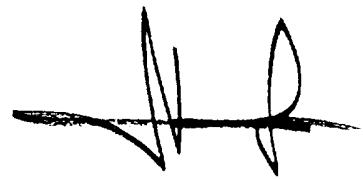
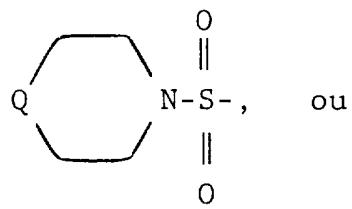


- f) se fazer reagir o produto de e) anterior com um agente de acilação adequado para se obter um composto de fórmula I desejado.

- 6a. -

Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por A ser BOC, BNMA, BBSP, BMA,

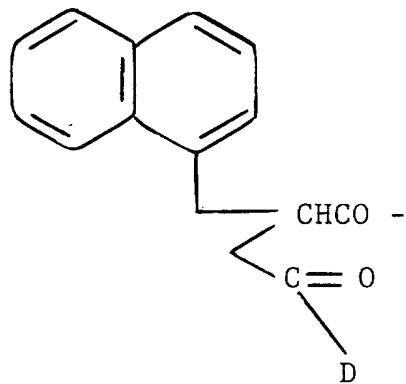
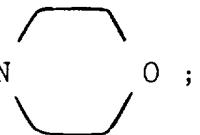




$\text{N}-\text{S}-$, ou

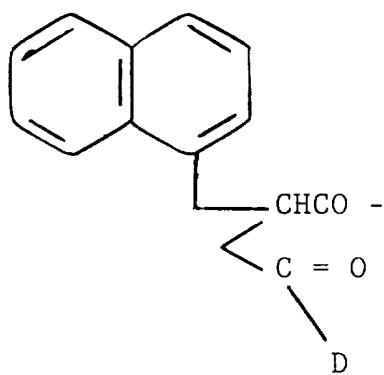
O

em que D representa



X estar ausente, ou ser PHE, NAPHTHYLALA, TYR(OMe) com a condição de quando A for BNMA, BBSP, ou

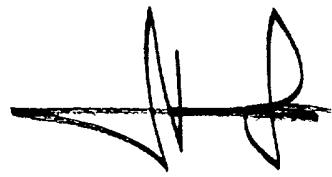
X está ausente ;



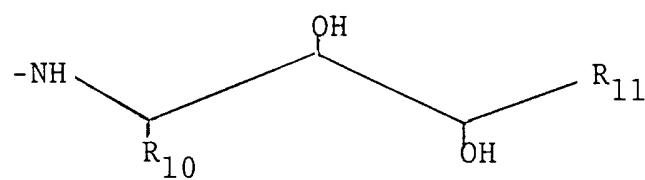
X representa $-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$, $-\text{NHCHCO}-$, $-\text{NHCHCO}-$,
 | | |
 SR₁ CH₂CN CH₂C≡C-CH₂NHR₂

$-\text{NH}-\text{CH}-\text{CO}-$, $-\text{NHCH}-\text{CO}-$, ou $-\text{NHCH}-\text{CO}$; e
 | | |
 (\text{CH}_2)_n \text{OR}_1 \text{CO}_2\text{R}_{12}

NHR₂



W representa

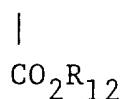


em que R₁₀ representa um grupo ciclo-alquilo ou ciclo-alquil-metilo.

- 7a. -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por

Y ser -NH-CH-CO-



em que R₁₂ representa hidrogénio ou alquilo inferior.

- 8a. -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por

Y ser -NH-CH-CO- ou -NH-CH-CO- em que R₁ re-

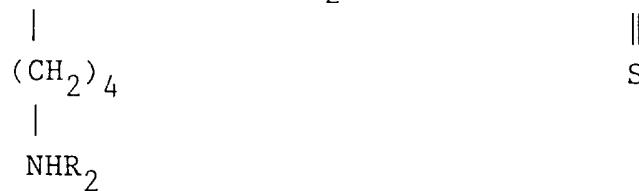


representa alquinilo, alquenilo ou alquilo inferior.

- 9a. -

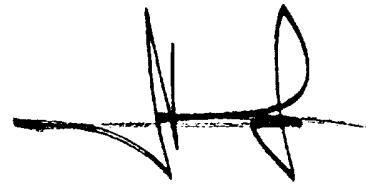
Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por

Y ser -NH-CH-CO- em que R₂ representa -C-NHCH₃,



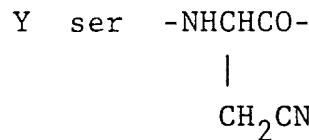
-C-NHNO₂, -C-SCH₃, -C-NHCH₃, ou -C-R₃.





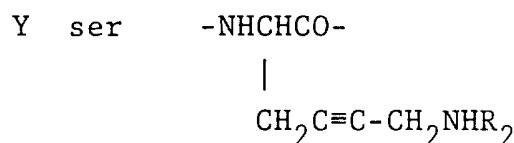
- 10^a. -

Processo de acordo com a reivindicação
6, caracterizado por



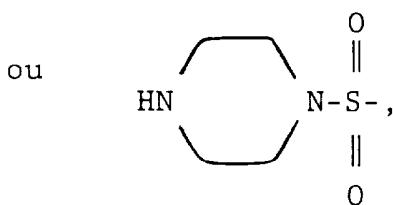
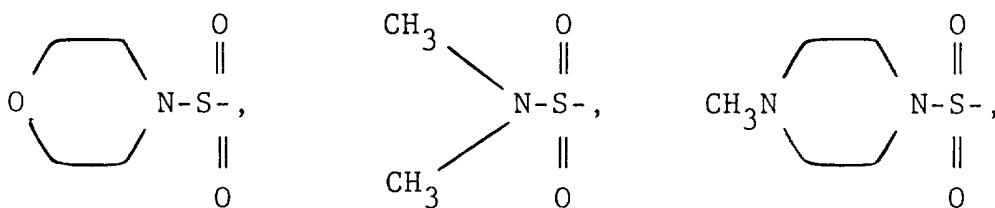
- 11^a. -

Processo de acordo com a reivindicação
6, caracterizado por

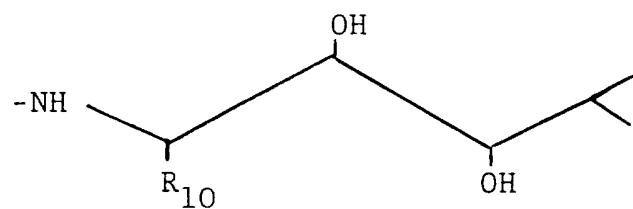


- 12^a. -

Processo de acordo com as reivindicações
1 a 6, caracterizado por A ser



X ser PHE, NAPHTHYLALA ou TYR(OMe) e W ser

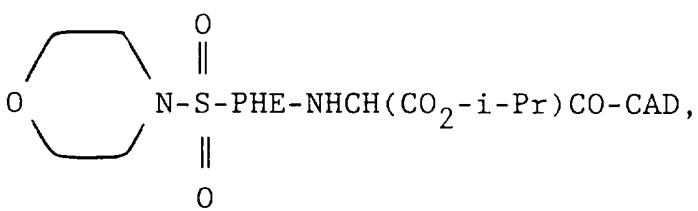
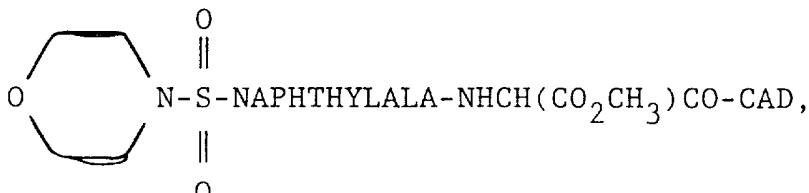
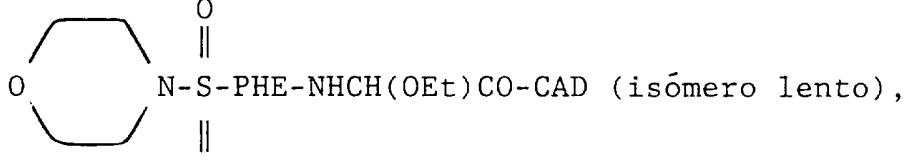
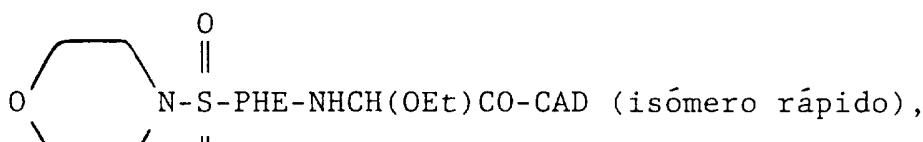
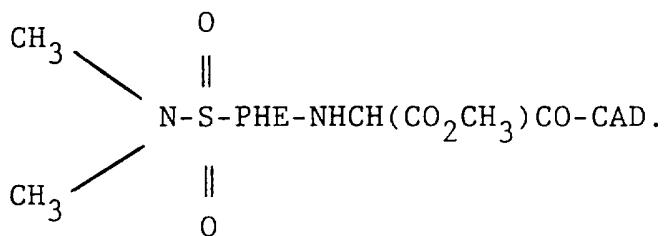
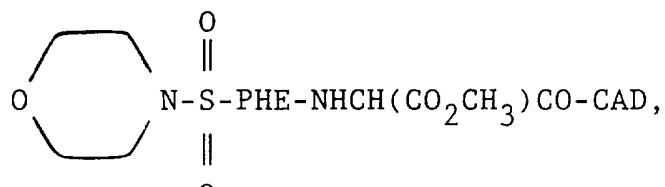


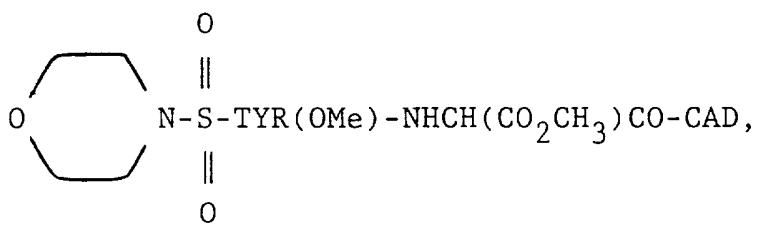
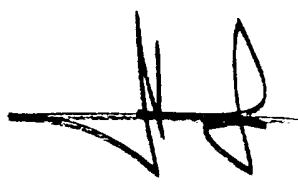
~~CONFIDENTIAL~~

em que R_{10} representa ciclo-hexilo ou ciclo-hexil-metilo.

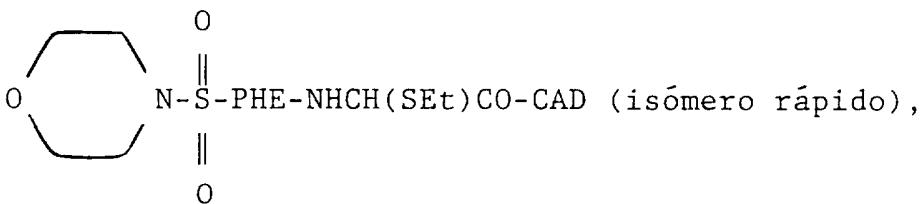
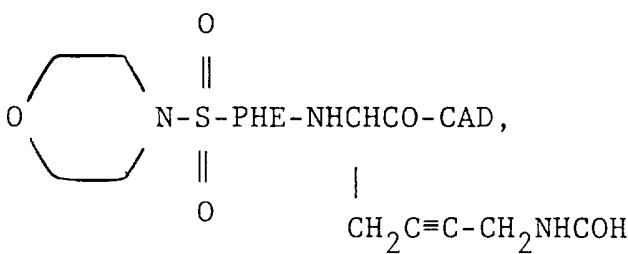
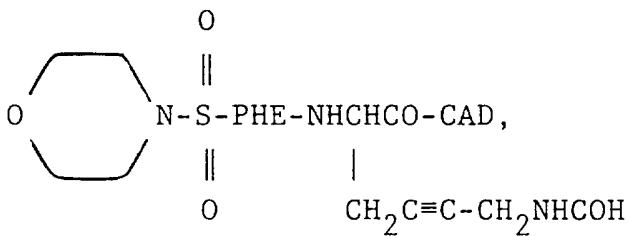
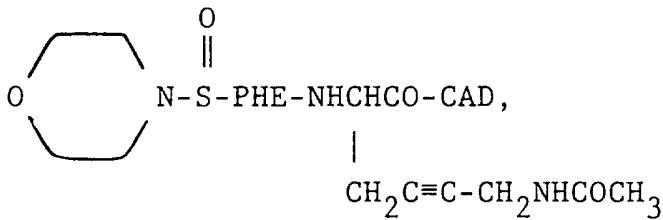
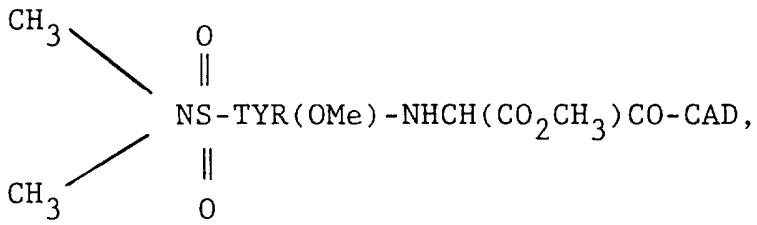
- 13a.-

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 6, caracterizado por o peptido de fórmula I ser selecionado entre o grupo constituído por :

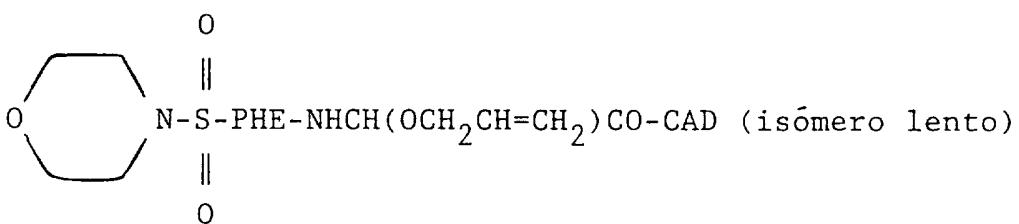
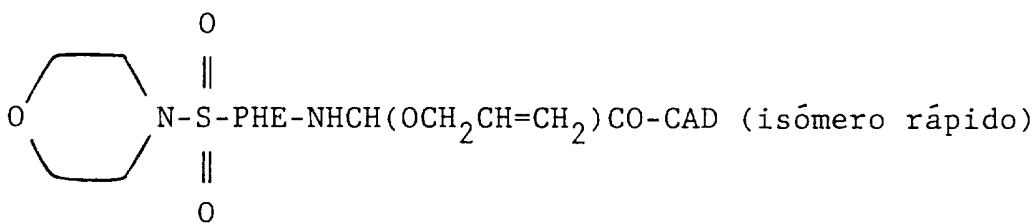
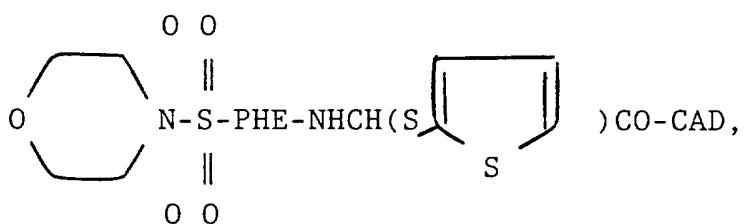
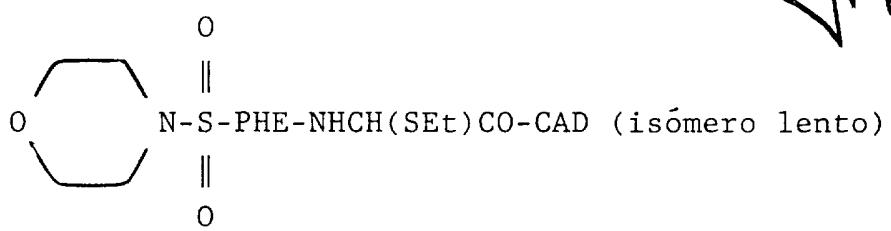




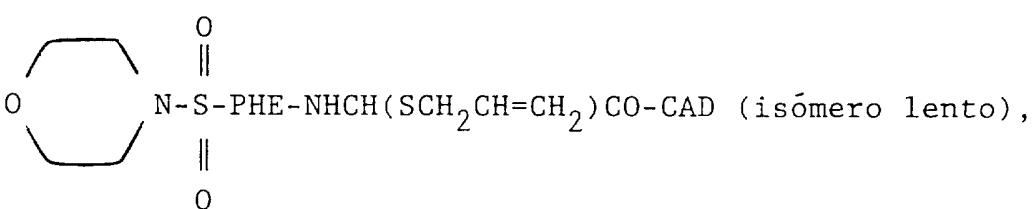
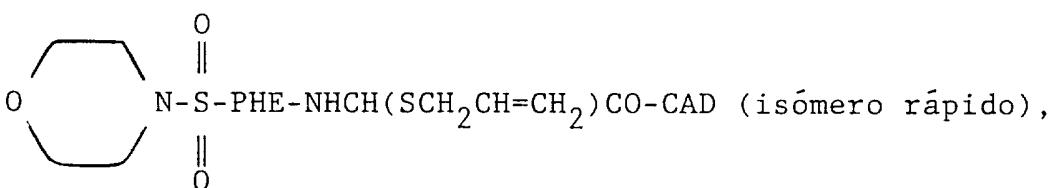
IVA-PHE-NHCH(CO₂CH₃)CO-CAD,



H

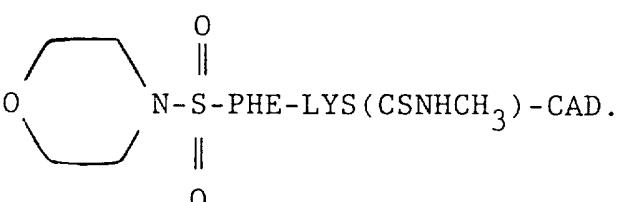
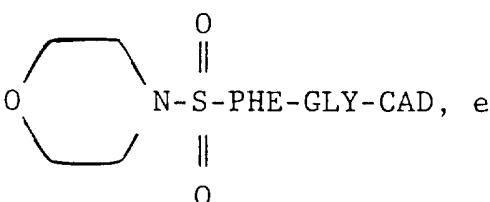
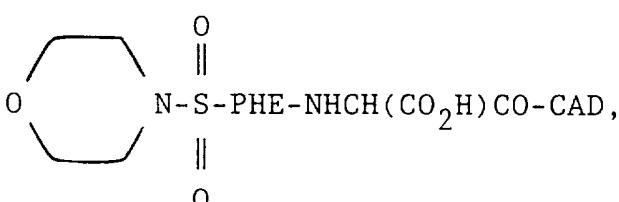
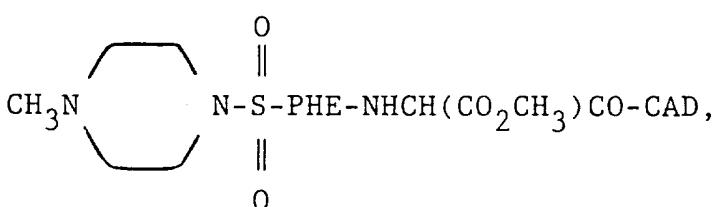
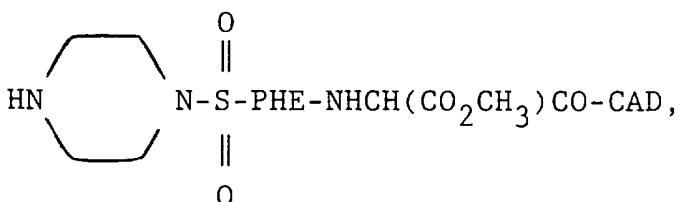
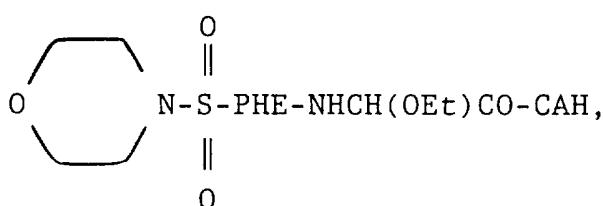
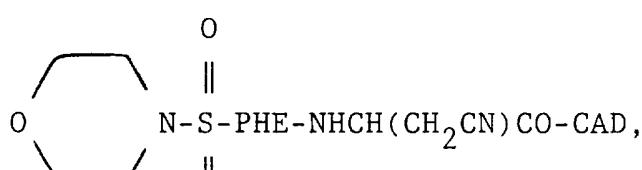


BMA-PHE-NHCH(OEt)CO-CAD,



BOC-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero rápido),
BOC-PHE-NHCH(SET)CO-CAD (isómero lento) ,

•
•
•



•
•
•

- 14^a. -

Processo de acordo com as reivindicações de 1 a 6, caracterizado por se obter o peptido BBSPP-HIS-CAD.

- 15^a. -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz inibidora da renina, de um peptido de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 16^a. -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidaade eficaz inibidora de hiperaldosteronismo de um peptido de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 17^a. -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para tratar o colapso cardíaco congestivo, de um peptido de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentaados em 27 de Maio de 1988 e em 15 de Março de 1989, sob os números de série 199,990 e 321, 638, respectivamente.

Lisboa, 24 de Maio de 1989

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL