

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.121

REQUERENTE: E.R.SQUIBB & SONS INC.,norte-americana,
industrial,organizada segundo as leis do Estado de
Delaware,com sede em Lawrenceville,Princeton Road,
P.O.Box 4000,Princeton,New Jersey,E.U.A

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS
DE TRIBLUOROMETIL-MERCAPTANO E DE
MERCAPTOACILO"

INVENTORES: Norma G.Delaney,137 Cherry Brook Drive,Princeton,
NJ-U.S.A
George C.Rovnyak,10 W.Broad Street,Hopewell,
NJ-U.S.A
Melanie Loots, 813 University Avenue,Champaign
IL,U.S.A

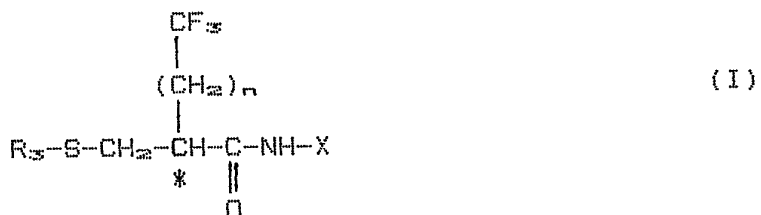
**Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.**

22/03/1990 baseado no U.S.Ser.No.497,386.

7.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE TRIFLUOROMETIL-MERCAPTANO E DE MERCAPTOACILO"

De acordo com a presente invenção descrevem-se novos inibidores de uma endopeptidase neutra e métodos para a sua utilização. Os compostos de acordo com a presente invenção, úteis, por exemplo, como agentes cardiovasculares, exibem a fórmula geral



na qual

X representa um grupo de fórmula geral $\left(\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ | \\ \text{CH} \end{array} \right)_m \text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-Y}$

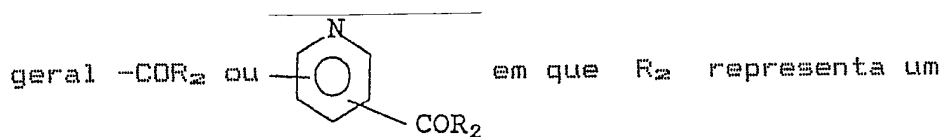
ou $\begin{array}{c} \text{R}_1 \text{ O} \\ | \quad || \\ \text{-CH-C-Z} \end{array}$; em que Y representa um átomo de halogé-

*

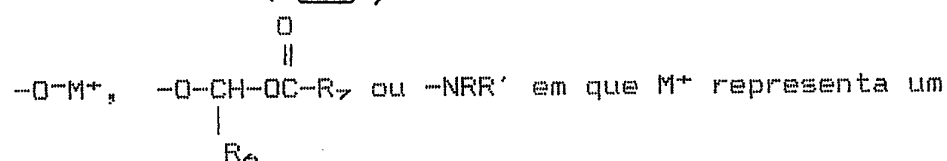
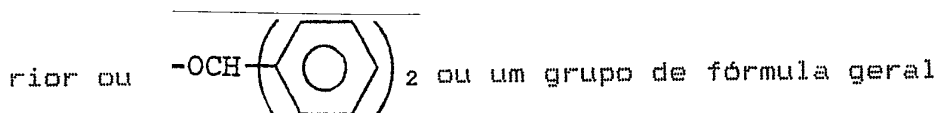
neo; um grupo fenilo eventualmente substituído com um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquil(C₁₋₄)-tio, hidroxi, nitro, trifluorometilo ou heterocíclico escolhido entre grupos tiazolilo, 4,5-di-hidrotiazolilo, piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, te-

7.

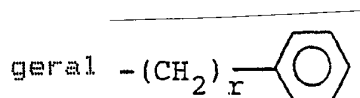
trazolilo, benzimidazol, benzotiazolilo ou benzoxazolilo incluindo grupos heterociclicos comportando substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo ou fenilo; ou um grupo de fórmula



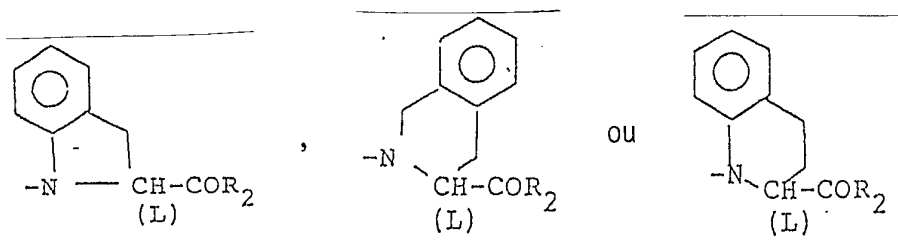
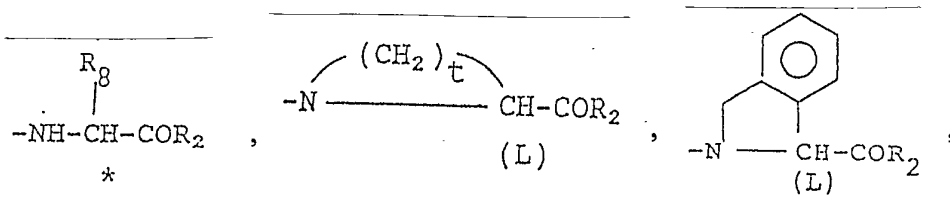
grupo hidroxil, alcoxi inferior, (fenil)-alcoxi infe-



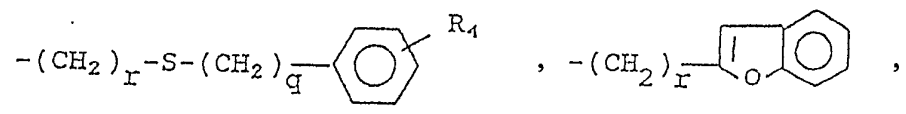
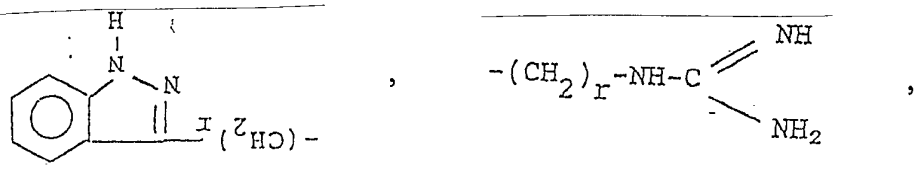
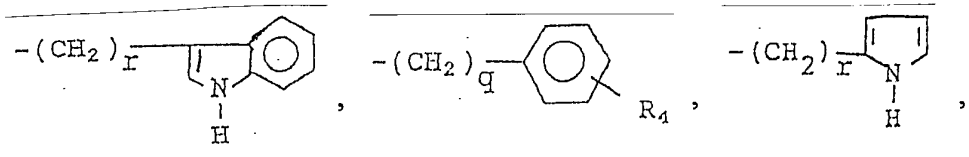
ião metálico capaz de formar um sal, R e R' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo ou um grupo de fórmula

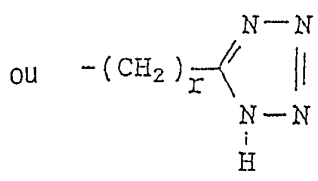
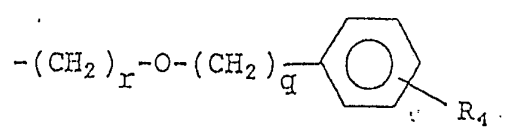
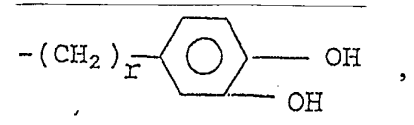
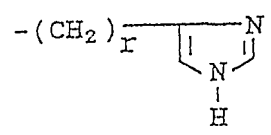


na qual r representa um número inteiro de 1 a 4, R_6 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo e R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou fenilo; Z representa um grupo de fórmula geral



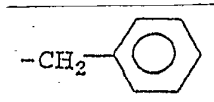
em que R_8 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, como substituintes um átomo de halogéneo ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_r-COR_9$, $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_r$ -(α -naftilo), $-(CH_2)_r$ -(β -naftilo), $-(CH_2)_r-NH_2$, $-(CH_2)_r-SH$, $-(CH_2)_r$ -S-alquilo inferior, $-(CH_2)_r-OH$, $-(CH_2)_r$ -O-alquilo inferior,



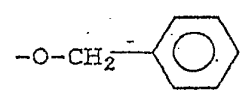


em que q representa zero ou um número inteiro de 1 a 7, R₄ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, alquil (inferior)-tio com 1 a 4 átomos de car-

bono, hidroxil, CF₃, fenilo,



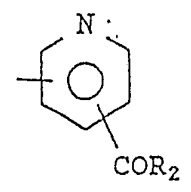
ou



e R₂ tem os significados defi-

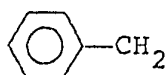
nidos antes para o símbolo R₂; t representa os números inteiros 2, 3 ou 4 e L assinala o grupo eliminável; p representa zero ou um número inteiro de 1 a 6 e m representa zero ou o número inteiro 1 com a condição de m e p representarem ambos zero quando Y re-

presenta um grupo de fórmula geral

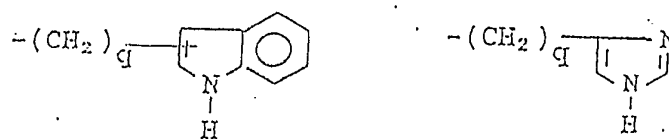
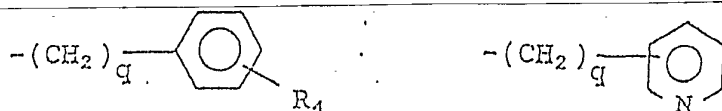


e com

a condição de m e p não representarem zero quando Y representa um grupo de fórmula geral $-COR_2$; e R_1 tem os significados definidos antes para o símbolo R_2 , n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, e

R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo 

ou um grupo de fórmula geral $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$ na qual R_3 representa um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_q-(\alpha\text{-naftilo})$, $-(CH_2)_q-(\beta\text{-naftilo})$, $-(CH_2)_q\text{-cicloalquilo}$,



A presente invenção nos seus aspectos mais amplos diz respeito a inibidores de uma endopeptidase neutra de fórmula geral I e aos métodos de tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, diminuição da pressão sanguínea ou capazes de provocar diurese ou natriurese mediante a administração de composições farmacêuticas que contêm esses inibidores. Inesperadamente, observou-se que os compostos trifluorometílicos de fórmula geral I são significativamente mais activos como inibidores de

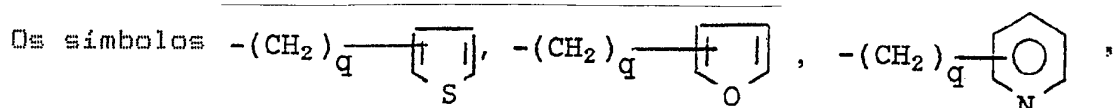
uma endopeptidase neutra que os compostos mercaptano e mercaptoalcanoilo que não possuem o radical trifluorometilo.

A expressão alquilo inferior utilizada na definição de diversos símbolos diz respeito a radicais de cadeia linear ou ramificada com até 7 átomos de carbono a não ser que seja especificamente fornecida outra informação. Os grupos alquilo inferior preferidos comportam cadeias lineares ou ramificadas com até 4 átomos de carbono. De um modo similar as expressões alcoxi inferior e alquil(inferior)-tio dizem respeito a tais grupos alquilo ligados a um átomo de oxigénio ou de enxofre.

O termo cicloalquilo diz respeito a núcleos saturados com 4 a 7 átomos de carbono entre os quais os mais preferidos são o ciclopentilo e o ciclo-hexilo.

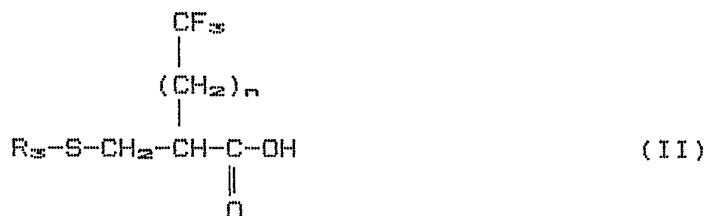
O termo halogéneo diz respeito a átomos de cloro, bromo, flúor ou iodo.

O termo alquilo inferior comportando como substituinte um átomo de halogéneo diz respeito aos grupos alquilo inferior descritos antes em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por grupos comportando átomos de cloro, bromo ou flúor como, por exemplo, o grupo trifluorometilo, que é o preferido, pentafluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, clorometilo, bromometilo, etc..



etc., representam o facto da ponte alquilénica se encontrar ligada a um átomo de carbono disponível.

Os compostos de fórmula geral I podem preparar-se mediante acoplamento de um ácido carboxílico de fórmula geral



a um composto intermédio amino de fórmula geral

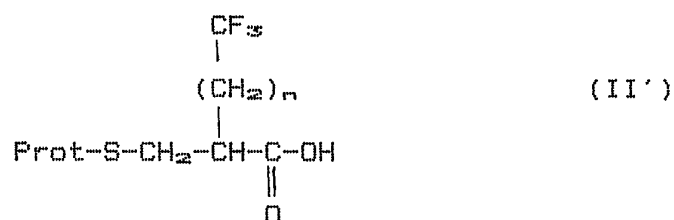


Os compostos intermédios de fórmula geral III podem utilizar-se sob a forma de base livre ou sob a forma de cloridrato. O ácido carboxílico de fórmula geral II converte-se, de preferência, em uma forma activada tal como um cloreto de ácido, um anidrido misto, etc..

O composto intermédio amino de fórmula geral III é tratado inicialmente, de preferência, com bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida ou bis(trimetilsilil)acetamida no seio de um dissolvente aprótico tal como o tetra-hidrofurano ou o acetonitrilo depois do que se adiciona um composto de fórmula geral II sob

a forma de um cloreto de ácido.

A fase de acoplamento descrita antes pode realizar-se também utilizando a forma protegida de um composto de fórmula geral II, isto é, um composto de fórmula geral



na qual Prot representa um grupo protector, por exemplo, o grupo p-metoxibenzilo. A desprotecção subsequente pode realizar-se utilizando métodos convencionais, tais como os descritos por Krapcho na patente de invenção norte-americana Nº 4 311 697.

Alternativamente, realiza-se esta reacção, de preferência, na presença de uma base orgânica como, por exemplo, trietilamina. Podem utilizar-se, quer como reagente quer como base, dois equivalentes do composto intermédio amino de fórmula geral III.

Nos casos em que o composto intermédio amino de fórmula geral III não comporta um ácido carboxílico livre, a reacção do ácido de fórmula geral II e da amina de fórmula geral III pode realizar-se também com uma carbodiimida hidrossolúvel como, por exemplo, o cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-

carbodiimida.

Os produtos resultantes em que X comporta um grupo de fórmula geral $-COR_2$ que representa uma função éster, podem hidrolisar-se mediante tratamento com uma base como, por exemplo, o hidróxido de sódio para se obterem compostos em que R_2 representa um grupo hidroxil e R_3 representa um átomo de hidrogénio, uma vez que ocorra concomitantemente a hidrólise de um possível grupo acil-tio (isto é, quando R_3 representa um grupo de

fórmula geral $R_3C-\overset{\text{O}}{\parallel}$).

Os derivados S-acilo de fórmula geral I ($R_3 = R_3C-\overset{\text{O}}{\parallel}$) podem tratar-se com uma base tal como hidróxido de amónio, hidroxilamina, hidróxido de sódio ou outra similar, para se obterem derivados de mercaptano (isto é, compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogénio) utilizando técnicas convencionais.

é evidente, que os mercaptanos de fórmula geral I, isto é, em que R_3 representa um átomo de hidrogénio, podem acilar-se com um cloreto de ácido de fórmula geral



para introduzir outros grupos acilo.

M,

Os ácidos acil-tio-carboxílicos de fórmula geral II aparecem descritos em diversos trabalhos e patentes de invenção. Por exemplo, os ácidos carboxílicos em que n representa zero são descritos por Ondetti et al. na patente de invenção norte-americana Nº 4 154 935.

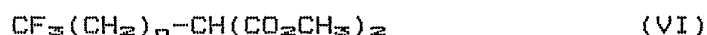
Os ácidos tiocarboxílicos de fórmula geral II' preparam-se utilizando métodos descritos por Krapcho na patente de invenção norte-americana Nº 4 311 097.

Os compostos de fórmula geral II em que n não representa zero

e R_3 representa um grupo de fórmula geral $R_3\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-$, podem preparar-se por alquilação de um éster malónico com um composto de fórmula geral



na qual L' representa um grupo eliminável como, por exemplo, um átomo de iodo ou um grupo trifluorometanossulfoniloxi, utilizando uma base tal como o hidreto de sódio ou a hexametildisililazida potássica no seio de um dissolvente aprótico tal como o tetra-hidrofurano ou a dimetilformamida para se obter um éster malónico substituído de fórmula geral



A saponificação dos ésteres malónicos de fórmula geral VI e a reacção de Mannich com dimetilamina e formaldeído fornece

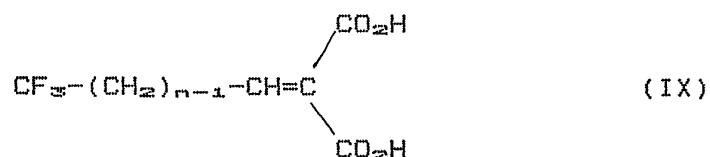
ácidos acrílicos de fórmula geral



que se fazem reagir com um tio-ácido para se obterem compostos de fórmula geral II na qual n não representa zero e R_3 não representa um átomo de hidrogénio. A reacção dos compostos de fórmula geral II descrita antes fornece derivados de S-acilo e de mercaptano de fórmula geral I na qual n não representa zero. Alternativamente, os compostos intermédios de fórmula geral II na qual n não representa zero podem preparar-se também por condensação de um aldeído de fórmula geral



com ácido malónico na presença de cloreto de acetilo para se obterem compostos de fórmula geral



A hidrogenação catalítica utilizando paládio sobre carvão e a reacção de adição de um tio-ácido como se descreveu antes fornece os compostos correspondentes de fórmula geral II.

Adicionalmente, os compostos intermédios de fórmula geral II

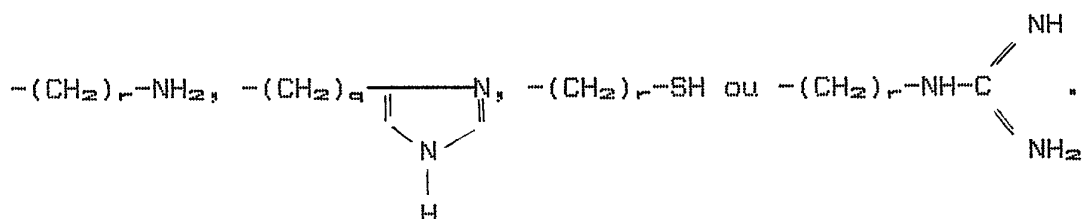
71

na qual n não representa zero e R₃ representa um grupo benzilo podem preparar-se por alquilação de um ácido de fórmula geral



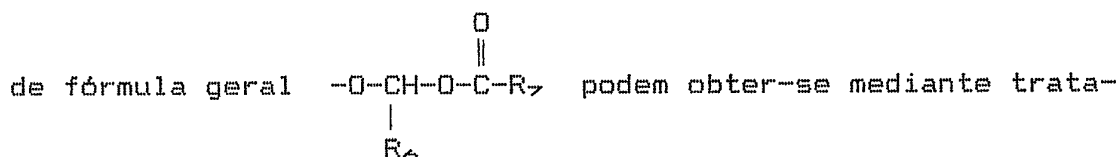
com bromometiltioéster benzílico para se obterem compostos de fórmula geral II na qual R₃ representa um grupo benzilo.

Nas reacções descritas antes devem proteger-se os grupos amino, imidazolilo, mercaptano ou guanidilo durante a reacção de acoplamento quando R₁ ou R₃ representa um grupo de fórmula geral

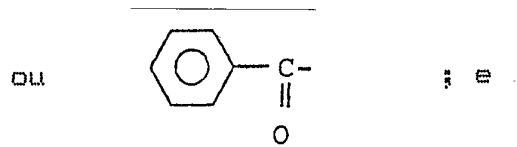


Grupos protectores apropriados incluem grupos benziloxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, benzilo, benzidrilo, tritilo, etc., e nitro no caso do radical guanidilo. O grupo protector remove-se mediante tratamento com um ácido ou utilizando outros métodos convencionais após a conclusão da reacção.

Os ésteres de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo



mento do produto de fórmula geral I na qual R₂ representa um



n representa zero ou o número inteiro 1, especialmente zero.

Os compostos de fórmula geral I na qual R₂ representa um grupo hidroxil formam sais com um grande número de bases inorgânicas ou orgânicas. Preferem-se os sais não tóxicos aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, embora outros sais sejam também úteis na separação ou purificação do produto. Estes sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico incluem sais de metais alcalinos tais como sais de sódio, potássio ou lítio, sais de metais alcalino-terrosos, tais como sais de cálcio ou de magnésio ou sais derivados de aminoácidos, tais como sais de arginina, lisina, etc.. Estes sais obtêm-se fazendo reagir a forma ácida do composto com um equivalente da base capaz de fornecer o ião pretendido em um meio em que o sal precipite ou em um meio aquoso procedendo-se depois a uma liofilização.

Como se mostra seguidamente, os compostos de fórmula geral I na qual R₁ e R₂ não representam um átomo de hidrogénio comportam centros assimétricos conforme representa o * na fórmula geral I. Nos ésteres pode observar-se um centro assimétrico adicional quando R₄ não representa um átomo de hidrogénio. Assim, os compostos de fórmula geral I podem existir sob a forma de enantiómeros ou diastereoisómeros ou sob a forma de misturas dos mesmos. Os processos descritos antes podem utilizar

como compostos iniciais racematos, enantiómeros ou diastereo-isómeros. Quando se preparam diastereoisómeros os mesmos podem separar-se por métodos convencionais de cromatografia ou de cristalização fraccionada.

Os compostos de fórmula geral I inibem a actividade de uma endopeptidase neutra (EC 3.4.24.11), uma metalopeptidase de zinco ligada às membranas e encontrada em muitos tecidos incluindo os do cérebro e dos rins. Esta endopeptidase neutra utiliza ligações peptídicas situadas no terminal amino dos restos de aminoácidos hidrofóbicos.

Embora o âmbito da presente invenção não esteja limitado a uma teoria ou a um mecanismo de acção específicos, pensa-se que a inibição da endopeptidase neutra resulta da inactivação de péptidos natriuréticos endógenos da aurícula ou administrados a partir do exterior. Assim, os compostos de fórmula geral I são úteis no tratamento de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal ou cirrose hepática. Diurese, natriurese e diminuição da pressão sanguínea são situações que se podem observar em um mamífero como, por exemplo, o homem mediante administração diária de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso do corpo, de preferência entre aproximadamente 1 mg e aproximadamente 50 mg por kg de peso do corpo e por dia, de um ou mais inibidores da endopeptidase neutra de fórmula geral I ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os inibidores da endopeptidase neutra de fórmula geral I administram-se, de preferência, por

via oral, embora se possam utilizar também a via parentérica tal como as vias subcutânea, intramuscular e intravenosa. A dose diária pode administrar-se de uma só vez ou dividida em duas a quatro doses que se administram ao longo do dia.

Os inibidores da endopeptidase neutra de fórmula geral I podem administrar-se também em associação com outros agentes capazes de baixar a pressão sanguínea. Por exemplo, os inibidores da endopeptidase neutra de fórmula geral I podem associar-se, para permitir a administração ^{de} um outro elemento, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ACE) tal como o captopril, o zofenopril, o fosinopril, o enalapril, o lisinopril, etc.. Esta associação deve apresentar-se em uma proporção em peso do inibidor da endopeptidase relativamente ao inibidor da ACE compreendida entre, aproximadamente, 1:10 e, aproximadamente, 10:1.

Os inibidores da endopeptidase neutra de fórmula geral I podem também administrar-se em associação com o Factor Antinuclear (ANF) 99-126 humana. Esta associação deverá conter o inibidor de fórmula geral I entre aproximadamente 1 e aproximadamente 100 mg por kg de peso do corpo e o Factor Antinuclear (ANF) 99-126 humana entre aproximadamente 0,001 e aproximadamente 0,1 mg por kg de peso do corpo.

Os inibidores da endopeptidase de fórmula geral I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem também administrar-se a um mamífero tal como o homem para inibir a

degradação de pentapeptidos opióides endógenos, [Met⁵]-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) e [Leu⁵]-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu), no cérebro ou em tecidos periféricos.

Por esta razão os compostos de acordo com a presente invenção são úteis em áreas terapêuticas que incluem, por exemplo, o tratamento de asma, inflamação, dor, epilepsia, perturbações afectivas, demência e confusão geriátrica, obesidade e perturbações gastrintestinais (especialmente diarreias e síndrome do intestino irritado), a modulação da secreção ácida do estômago e o tratamento de hiperreninemia e leucémia. Como tal os compostos de acordo com a presente invenção e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem administrar-se aos doentes por via oral ou parentérica em uma quantidade eficaz compreendida entre os limites da posologia diária que vai desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg do composto por kg de peso do corpo do doente. Diariamente pode proceder-se a uma única administração ou duas a quatro administrações.

Adicionalmente, os compostos de fórmula geral I na qual X re-

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ -CH-COOH \end{array}$$
 apresenta um grupo de fórmula geral $-CH-COOH$ possuem também acção inibidora da enzima conversora da angiotensina. Assim, os compostos de fórmula geral I são inibidores duais e podem utilizar-se nas áreas terapêuticas em que os inibidores da enzima conversora da angiotensina como, por exemplo, o captopril têm sido descritos como úteis. Estas áreas incluem utilização cardiovascular tal como o tratamento de hipertensão, insufi-

ciência cardíaca congestiva, redução de arritmias miocárdicas pré- e post-isquémicas e fibrilação, etc., bem como o melhoramento da função cognitiva, tratamento da depressão e da ansiedade, etc..

Estes inibidores de fórmula geral I e outros componentes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem apresentar-se sob a forma de composições farmacêuticas apropriadas para se utilizar conforme se descreveu antes. Composições apropriadas para administração oral incluem comprimidos, cápsulas e elixires, incluindo as composições apropriadas para administração parentérica, soluções e suspensões estéreis. Mistura-se uma quantidade compreendida entre aproximadamente 10 a 50 mg do componente activo com um veículo, excipiente, agente ligante, conservante, estabilizante, aromatizante, etc., aceitáveis sob o ponto de vista fisiológico, em uma forma de dosagem unitária como as utilizadas na prática farmacêutica convencional.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção. As temperaturas são apresentadas em graus centígrados.

4.

Exemplo 1

1-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-fenilalanina

A. N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-fenilalanina

Suspenderam-se 0,825 g (5 mmoles) de fenilalanina em 10 ml de cloreto de metileno, adicionaram-se 4 ml de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida, e agitou-se a mistura durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se mais 4 ml de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se a mistura durante toda a noite. Adicionaram-se mais 4 ml de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e depois 5 ml de dimetilformamida. Decorridas mais de 3 horas observou-se a dissolução dos sólidos obtendo-se uma solução límpida que foi arrefecida até à temperatura de 5°C. Gota a gota, adicionaram-se 0,99 g (4,22 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo em 2 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional utilizando um evaporador rotativo. Adicionaram-se 20 ml de água ao resíduo resultante e agitou-se a mistura obtida durante 15 minutos depois do que se partilhou entre acetato de etilo e sulfato de hidrogénio e de potássio a 5%. Lavou-se a solução de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto

de sódio e concentrou-se até à obtenção de um óleo. Cromatografou-se o óleo resultante sobre 400 ml de gel de sílica Merck utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). Obteve-se 0,94 g (2,6 mmoles) do composto A do título sob a forma de um óleo. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,60$.

B. 1-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-fenilalanina

A temperatura de 0°C e sob atmosfera de árgon agitaram-se durante 5 minutos 890 mg (2,45 mmoles) do composto A do título com 1,6 ml de hi-dróxido de amónio concentrado e 3,5 ml de água, depois do que se adicionaram 100 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5%, e extraiu a solução resultante com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se até à obtenção de um óleo amarelo que se cromatografou seguidamente sobre 300 ml de sílica Merck utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). Obtiveram-se 120 mg de uma mistura de diastereoisómeros do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 99°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,64$. $[\alpha]_D = +18,6^\circ$ (c = 0,5, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_2S \cdot 0,65 H_2O$:

Calculado: C, 46,89; H, 4,63; N, 4,21; F, 17,11; S, 9,63;
SH, 9,92;

Encontrado: C, 46,56; H, 4,39; N, 4,19; F, 17,50; S, 9,61;
SH, 10,18.

Exemplo 2

1-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-alanina

A. N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-
-alanina

Em 5 ml de cloreto de metileno suspenderam-se 445 mg (5 mmoles) de alanina, adicionaram-se 4 ml de bis(trimetilsilil)-trifluoroacetamida, e agitou-se a solução resultante durante 3 horas à temperatura ambiente. Adicionaram-se 4 ml de dimetilformamida e agitou-se a mistura durante toda a noite. Observou-se a dissolução total de todos os sólidos. Adicionou-se 1 g (4,26 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tio-propionilo em 2 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional utilizando um evaporador rotativo. Partilhou-se depois o resíduo resultante entre acetato de etilo e sulfato de hidrogénio e de potássio a 5%. Lavou-se a solução de acetato de etilo com sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e uma solução saturada de cloreto de sódio e concentrou-se

até à obtenção de um óleo castanho luminoso. Cromatografou-se o óleo citado antes utilizando 400 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1), obtendo-se 960 mg do composto A do título sob a forma de um óleo amarelo. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,45$.

B. 1-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-alanina

Durante 10 minutos agitaram-se, à temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon, 960 mg (3,3 mmoles) do composto A do título com 2,2 ml de hidróxido de amónio concentrado e 4,7 ml de água depois do que se adicionaram 100 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5%. Extraiu-se a solução resultante com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se até à obtenção de um óleo que se cromatografou seguidamente utilizando 200 ml de gel de sílica Merck e como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). Obtiveram-se 720 mg de uma mistura de diastereoisómeros do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 106-107°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,40$. $[\alpha]_D = -27,1^\circ$ (c = 0,73, metanol).

Análise elementar para $C_7H_{10}F_3NO_2S$:

Calculado: C, 34,28; H, 4,11; N, 5,71; F, 23,24; S, 13,07;
SH, 13,49;

Encontrado: C, 34,52; H, 4,25; N, 5,76; F, 23,20; S, 12,76;
SH, 13,74.

Exemplo 3

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-fenilalanina, isómero A

Sob atmosfera de argon arrefeceu-se até à temperatura de 0°C uma suspensão agitada de 7,60 g (46 mmoles) de L-fenilalanina em 45 ml de acetonitrilo anidro e adicionaram-se 24,7 ml (92 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Agitou-se a mistura reaccional e permitiu-se que lentamente a sua temperatura igualasse a temperatura ambiente. Decorridas 4 horas praticamente todo o aminoácido estava dissolvido obtendo-se uma solução amarela luminosa. Gota a gota e durante um período de aproximadamente 45 minutos adicionaram-se, à temperatura de 5°C, 4,69 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo em 10 ml de acetonitrilo, deixou-se seguidamente que a temperatura da mistura reaccional igualasse a temperatura ambiente e agitou-se durante toda a noite. Evaporou-se a mistura sob pressão reduzida obtendo-se um óleo amarelo luminoso. Partilhou-se este óleo entre 75 ml de água e 100 ml de acetato de etilo. Filtrou-se toda a mistura para eliminar o precipitado branco de fenilalanina e separou-se a camada

orgânica. Extraiu-se a fase aquosa, uma vez mais, com 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se obtendo-se 20,1 g de uma mistura bruta de diastereoisómeros sob a forma de um sólido amarelo luminoso. Submeteram-se 2,0 g do produto a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica, na proporção de 125 partes de gel de sílica para uma parte do composto, utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). Obteve-se 0,370 g do diastereoisómero que eluiu mais rapidamente (isómero A) e 0,383 g do distereoisómero que eluiu mais lentamente (isómero B). Os restantes 18,1 g do material bruto submeteram-se a uma cromatografia rápida similar obtendo-se 2,67 g do isómero A e 2,92 g do isómero B. O rendimento total do isómero A foi 3,04 g sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 183-185°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (200:100:1). $R_f = 0,30$. $[\alpha]_D = -98,8^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 49,58; H, 4,44; N, 3,86; F, 15,69; S, 8,82;

Encontrado: C, 49,63; H, 4,35; N, 3,70; F, 15,35; S, 8,81.

Exemplo 4

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-fenilalanina, isómero B

Submeteram-se 20,1 g da mistura bruta de diastereoisómeros do Exemplo 3 a uma cromatografia rápida utilizando gel de sílica na proporção de 125 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1) obtendo-se 0,38 g e 2,92 g do isómero que eluiu mais lentamente (isómero B). Triturou-se a fracção de 2,92 g com hexano contendo acetato de etilo a 10% e separou-se por filtração o sólido cristalino branco obtendo-se 0,72 g de um composto. Concentrou-se o filtrado até à obtenção de 2,1 g de um composto que se submeteu a uma cromatografia rápida de acordo com a técnica descrita antes obtendo-se, aproximadamente, 1,3 g de material que se misturou com as fracções 0,38 g e 0,72 g depois do que se evaporou o metanol obtendo-se 2,20 g do isómero B do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 134-136°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (200:100:1). $R_f = 0,14$. $[\alpha]_D = +118^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 49,58; H, 4,44; N, 3,86; F, 15,69; S, 8,82;

Encontrado: C, 49,58; H, 4,33; N, 3,78; F, 15,44; S, 8,54.

Os Exemplos 5 e 6 descrevem a preparação dos diastereoisómeros

17c

individuais, isómeros A e B, correspondentes à mistura de diastereoisómeros do Exemplo 1.

Exemplo 5

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-fenilalanina, isómero A

À temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 5 a 6 minutos uma suspensão de 500 mg (1,37 mmoles) do isómero A do título do Exemplo 3 em 0,9 ml de hidróxido de amónio concentrado e 2 ml de água, observando-se a formação de uma solução límpida. Tratou-se a solução com 50 ml de uma outra solução de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e extraiu-se a solução aquosa resultante com 4 x 25 ml de acetato de etilo. Secaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se obtendo-se 0,43 g de produto bruto. Uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 125 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1) forneceu 370 mg do produto. Utilizando uma técnica similar desalçaram-se e purificaram-se mais 2,30 g (6,3 mmoles) do isómero A do título do Exemplo 3 por cromatografia rápida obtendo-se 2,00 g de um produto. Reuniu-se o produto obtido e triturou-se o sólido resultante com hexano e algumas gotas de éter. Separou-se o dissolvente por decantação e secou-se o sólido sob vazio obtendo-se 1,79 g do composto do título sob a forma

17.

de um sólido cristalino branco. P.F. 133-134,5°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). $R_f = 0,30$. $[\alpha]_D = -8,1^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_2S$:

Calculado: C, 48,59; H, 4,39; N, 4,36; F, 17,74; S, 9,98;
SH, 10,29;

Encontrado: C, 48,47; H, 4,26; N, 4,30; F, 17,49; S, 10,34;
SH, 10,57.

Exemplo 6

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-fenilalanina, isómero B

Sob atmosfera de argon agitou-se durante 7 a 10 minutos uma suspensão de 2,05 g (5,64 mmoles) do isómero B do título do Exemplo 4 em 3,6 ml de hidróxido de amónio concentrado e 8,0 ml de água. Obteve-se uma solução límpida de cor amarelo luminoso que se acidificou com uma solução aquosa de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% até pH 2 e extraiu com 4 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e eliminou-se o dissolvente sob pressão reduzida obtendo-se 1,87 g de um sólido amarelo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 130 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como

agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/
 /ácido acético (50:1:1). Obtiveram-se 1,70 g do composto do
 título sob a forma de um sólido branco. P.F. 148-150°C. Reali-
 zou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura
 de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). $R_f =$
 $= 0,29$. $[\alpha]_D = +49,2^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 48,59; H, 4,39; N, 4,36; F, 17,74; S, 9,98;
 SH, 10,29;

Encontrado: C, 48,43; H, 4,10; N, 4,21; F, 17,42; S, 10,27;
 SH, 10,09.

Exemplo 7

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-
 -triptofano, isómero A

Sob atmosfera de argon arrefeceu-se até uma temperatura com-
 preendida entre 0 e 5°C uma suspensão agitada de 4,08 g (20
 mmoles) de L-triptofano em 50 ml de acetonitrilo anidro e adi-
 cionaram-se 5,3 ml (20 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoro-
 acetamida. Agitou-se a mistura reaccional e deixou-se que a
 sua temperatura atingisse a temperatura ambiente. Decorridas 3
 horas arrefeceu-se a solução até à temperatura de 5°C e adi-
 cionou-se, pouco a pouco e durante mais de 45 minutos, uma
 solução de 4,69 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-
 -3-acetil-tiopropionilo em 7 ml de acetonitrilo. Agitou-se a
 mistura reaccional durante toda a noite, aqueceu-se gradual-

mente até à temperatura ambiente. Evaporou-se o dissolvente e partilhou-se o resíduo oleoso amarelo entre 50 ml de acetato de etilo e 35 ml de água. Extraíu-se ainda a fase aquosa com 3 x 50 ml de acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se até à obtenção de 14,15 g de um resíduo oleoso amarelo. Submeteu-se uma fracção de 12,25 g do produto a uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 120 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (150:100:1). Obtiveram-se 1,9 g do diastereoisómero que eluiu mais rapidamente (isómero A), 4,2 g de ambos os diastereoisómeros e 1,5 g do diastereoisómero que eluiu mais lentamente (isómero B). Uma nova eluição com acetato de etilo/hexano/ácido acético (200:100:1) forneceu mais 170 mg do isómero B. Cromatografaram-se novamente as fracções mistas utilizando as condições descritas antes. Obtiveram-se 1,65 g do isómero A e 1,76 g do isómero B. Reuniram-se as fracções de 1,9 g e 1,65 g do isómero A e recristalizaram-se no tolueno obtendo-se 2,8 g de um sólido cristalino esbranquiçado. Recristalizaram-se mais 360 mg do isómero A (provenientes da cromatografia rápida de 1,5 g do produto bruto) no tolueno obtendo-se 260 mg de um sólido cristalino branco. O rendimento total do isómero A do título foi 3,06 g. P.F. 140-143°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (300:100:1). $R_f = 0,46$. $[\alpha]_D = -96,0^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{17}H_{17}F_3N_2O_4S$:

Calculado: C, 50,74; H, 4,26; N, 6,96; F, 14,16; S, 7,97;

Encontrado: C, 50,47; H, 4,04; N, 6,86; F, 13,82; S, 8,18.

Exemplo 8

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-
-triptofano, isómero B

Recristalizaram-se no tolueno 3,62 g correspondentes às fracções reunidas do isómero B do Exemplo 7 obtendo-se 2,56 g do isómero B do título sob a forma de um sólido branco pulverulento. P.F. 148-151°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (300:100:1). $R_f = 0,35$. $[\alpha]_D = +110,6^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{17}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 0,1 H_2O$:

Calculado: C, 50,51; H, 4,29; N, 6,93; F, 14,10; S, 7,93;

Encontrado: C, 50,67; H, 4,08; N, 6,62; F, 13,72; S, 7,82.

Exemplo 9

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-triptofano, isómero A

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 12 a 15 minutos uma suspensão de 2,6 g (6,5 mmoles) do produto do Exemplo 7 em 4,25 ml de hidróxido de amónio concentrado e 9,3 ml de água. Acidificou-se a solução resultante com

200 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e extraiu-se com 5 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 2,4 g de um sólido amarelo pouco intenso. Reuniu-se o material resultante com mais 80 mg do composto e submeteu-se a uma cromatografia rápida sobre 300 g gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1). Obtiveram-se 2,3 g de um sólido branco. Triturou-se este sólido com tolueno contendo aproximadamente 5% de acetato de etilo e separou-se por filtração 1,25 g de um sólido cristalino branco. Evaporou-se o filtrado até à secura e triturou-se o resíduo utilizando uma técnica similar à descrita antes obtendo-se mais 560 mg de material que se reuniu à sementeira inicial de 1,25 g obtendo-se 1,81 g do isómero A do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 148,5-150,5°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (300:100:1). $R_f = 0,48$. $[\alpha]_D = -10,3^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{15}F_3N_2O_3S$:

Calculado: C, 49,99; H, 4,20; N, 7,78; F, 15,82; S, 9,90;
SH, 9,18;

Encontrado: C, 49,98; H, 3,96; N, 7,54; F, 15,42; S, 9,12;
SH, 9,38.

7,

Exemplo 10

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-triptofano, isómero B

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 12 a 15 minutos uma suspensão de 2,41 g (5,99 mmoles) do produto preparado no Exemplo 8 em 3,75 ml de hidróxido de amónio concentrado e 8,25 ml de água. Acidificou-se a solução resultante com 200 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e extraiu-se com 5 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 2,3 g de um sólido amarelo gomoso. Uma cromatografia rápida sobre 315 g gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1) forneceu 2,1 g de um resíduo vítreo amarelo luminoso que se triturou com tolueno contendo aproximadamente acetato de etilo a 5%. Obtiveram-se 1,55 g do isómero B do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 144-147°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (300:100:1). $R_f = 0,44$. $[\alpha]_D = +35,8^\circ$ (c = 1,00, metanol).

7,

Análise elementar para $C_{15}H_{15}F_3N_2O_3S \cdot 0,1 H_2O$:

Calculado: C, 49,74; H, 4,23; N, 7,74; F, 15,74; S, 8,85;

SH, 9,13;

Encontrado: C, 50,04; H, 3,99; N, 7,45; F, 15,36; S, 9,08;

SH, 9,34.

Exemplo 11

Acido 3-[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-amino]propanóico

Uma suspensão agitada de 1,34 g (15 mmoles) de β -alanina em 30 ml de acetonitrilo anidro, sob atmosfera de árgon, arrefeceu-se até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e adicionaram-se 8,0 ml (30 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Deixou-se que a mistura reaccional atingisse gradualmente uma temperatura compreendida entre 6 e 7°C, durante 1 hora, observando-se durante esse tempo a solubilização total do aminoácido. Dissolveram-se 3,52 g (15 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tio-propionilo em 6 ml de acetonitrilo e adicionou-se a solução resultante, gota a gota, à mistura anterior durante mais de 45 minutos e à temperatura de 5°C, depois do que se agitou a mistura reaccional e deixou que a sua temperatura atingisse a temperatura ambiente. Decorridos 90 minutos, evaporou-se o dissolvente, partilhou-se o líquido residual amarelo entre 50 ml de água e 50 ml de acetato de etilo, e separou-se a camada orgânica. Extraiu-se ainda a fase aquosa com 3 x 40 ml de acetato de etilo e lavaram-se os ex-

tractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se obtendo-se 6,7 g de um sólido amarelo. Uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 100 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1) forneceu 1,62 g de um composto que por CCF se verificou ser homogéneo bem como 0,65 g de outro composto quase homogéneo e 1,16 g de um outro composto impuro mas que continha na sua maior parte o produto pretendido. Trituraram-se as fracções 0,65 g e 1,62 g do produto com hexano/acetato de etilo (4:1). Obtiveram-se 2,21 g do produto do título racémico sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 114-116°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,44$.

Análise elementar para $C_9H_{12}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 37,63; H, 4,21; N, 4,88; F, 19,84; S, 11,16;

Encontrado: C, 37,62; H, 4,12; N, 4,83; F, 19,77; S, 11,38.

Exemplo 12

Acido 3-[[2-(mercaptometil)-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]amino]propanóico

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 7 a 10 minutos uma suspensão de 2,08 g (7,24 mmoles) do composto do título do Exemplo 11 em 4,2 ml de hidróxido de

amónio concentrado e 9,3 ml de água, observando-se durante este período a formação de uma solução límpida. Acidificou-se esta solução até pH 2 com, aproximadamente, 200 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e extraiu-se com 5 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e evaporaram-se obtendo-se 1,74 g de um sólido esbranquiçado. Uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 120 partes de gel de sílica para uma parte de composto e como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (40:1:1) forneceu 1,50 g do composto. De um modo similar a fracção impura de 1,2 g do mesmo composto inicial (nominalmente 4,2 mmoles) submetida a uma desacilação e a uma cromatografia rápida forneceu mais 0,45 g do produto pretendido. Reuniram-se as duas fracções do produto obtendo-se 1,95 g do produto racémico do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 108-110°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (20:1:1). $R_f = 0,40$.

Análise elementar para $C_7H_{10}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 34,28; H, 4,11; N, 5,71; F, 23,24; S, 13,07;
SH, 13,49;

Encontrado: C, 34,36; H, 4,04; N, 5,58; F, 22,94; S, 13,07;
SH, 13,64.

Exemplo 13

Acido N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-as-
pártico

A. Acido N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopro-
pill-L-aspártico

Sob atmosfera de árgon arrefeceu-se até à temperatura de 0°C uma suspensão agitada de 2,66 g (20 mmoles) de ácido L-aspártico em 35 ml de acetonitrilo anidro e adicionaram-se 10,62 ml (40 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Agitou-se a mistura reaccional e deixou-se que gradualmente a sua temperatura atingisse a temperatura ambiente durante toda a noite depois do que se adicionaram 5 ml de dimetilformamida e agitou a mistura durante 2 horas. Arrefeceu-se a solução límpida resultante de cor amarelo brilhante até à temperatura de 5°C e adicionaram-se, gota a gota, 4,69 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo dissolvidos em 6 ml de acetonitrilo. Agitou-se a mistura reaccional e deixou-se que a sua temperatura atingisse a temperatura ambiente durante toda a noite depois do que se evaporou o dissolvente. Partilhou-se o resíduo xaroposo amarelo entre 50 ml de água e 50 ml de acetato de etilo e separou-se a camada orgânica. Extraiu-se ainda a fase aquosa com 3 x 50 ml de acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de 12,2 g de um resíduo

amarelo brilhante. Uma cromatografia rápida sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 125 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição acetato de etilo/ácido acético (15:1) forneceu 5,25 g da fracção principal constituída por um sólido pegajoso de cor amarelo brilhante e 0,63 g de uma fracção que se verificou por CCF ser praticamente homogénea, num total de 5,88 g do composto do título sob a forma de uma mistura de diastereoisómeros.

B. Acido N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-aspártico

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon agitou-se durante, aproximadamente, 10 minutos uma suspensão de 4,68 mg (14,1 mmoles) do produto preparado na alínea A em 8,25 ml de hidróxido de amónio concentrado e 20,6 ml de água. Acidificou-se a solução resultante com 400 ml de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% e extraiu-se com 4 x 75 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de 3,41 g de um sólido amarelo luminoso. Uma cromatografia sobre 350 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol/ácido acético (15:1:1) forneceu 2,4 g de um sólido ligeiramente amarelo que se triturou com cloreto de metileno contendo algumas gotas de acetato de etilo e de metanol obtendo-se 2,1 g do composto do título (uma mistura de diastereoisómeros na proporção aproximada de 1:1) sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 180-183°C.

h,

Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (10:1:1). $R_f = 0,31$. $[\alpha]_D = -1,9^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_8H_{10}F_3NO_2S \cdot 0,25 H_2O$:

Calculado: C, 32,70; H, 3,60; N, 4,77; F, 19,40; S, 10,91;
SH, 11,26;

Encontrado: C, 32,64; H, 3,20; N, 4,70; F, 19,23; S, 10,85;
SH, 11,15.

Exemplo 14

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-(β)-
-naftilalanina, isómero A

Sob atmosfera de argon arrefeceu-se até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C uma suspensão agitada de 1,92 g (8,92 mmoles) de L-naftilalanina em 40 ml de acetonitrilo e adicionaram-se 4,75 ml (17,84 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Agitou-se a mistura reaccional e deixou-se que gradualmente a sua temperatura atingisse o valor da temperatura ambiente. Decorridos 90 minutos adicionaram-se mais 2,3 ml (8,7 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida obtendo-se uma solução límpida após 20 minutos. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 5°C e adicionaram-se, gota a gota, 2,09 g (8,92 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo dissolvidos em 6 ml de acetonitrilo e aqueceu-se gradualmente a mistura até à temperatura ambiente. Decorrida 1 hora evaporou-se a mistura reaccional até à obten-

ção de um resíduo oleoso amarelo, partilhou-se entre 50 ml de água e 75 ml de acetato de etilo e separou-se a camada orgânica. Extraíu-se a camada aquosa com mais 3 x 45 ml de acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio depois do que se eliminou o acetato de etilo sob vázio obtendo-se 6,3 g de um resíduo sólido amarelo luminoso. Submeteu-se este material bruto a uma cromatografia rápida sobre 700 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). Obtiveram-se 1,58 g do isómero A que eluiu mais rapidamente e 1,56 g do isómero B que eluiu mais lentamente. Cristalizaram-se 300 mg do isómero A na mistura hexano/acetato de etilo (2:1) obtendo-se 160 mg do isómero A do título sob a forma de agulhas longas e brancas. P.F. 162-164°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,29$. $[\alpha]_D = -79,2^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{19}H_{18}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 55,20; H, 4,39; N, 3,39; F, 13,79; S, 7,76;

Encontrado: C, 55,02; H, 4,15; N, 3,29; F, 13,60; S, 7,54.

Exemplo 15

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-(β)-
-naftilalanina, isómero B

Submeteu-se o isómero B do Exemplo 14, novamente, a uma cromatografia

67.

tografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/ácido acético (200:1,5) e acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1) o que permitiu eliminar as impurezas do isómero A obtendo-se 1,4 g do isómero B do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 166-169°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,15$. $[\alpha]_D = +116,3^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{17}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 55,20; H, 4,39; N, 3,39; F, 13,79; S, 7,76;

Encontrado: C, 54,96; H, 4,39; N, 3,35; F, 13,75; S, 7,83.

Exemplo 14

Ácido (S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-amino]-2-naftalenopropanóico, isómero A

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 8 minutos uma suspensão de 2,01 g (4,86 mmoles) do produto do Exemplo 14 em 3,2 ml de hidróxido de amónio concentrado e 8,0 ml de água. Acidificou-se a solução límpida com uma solução de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% até um pH próximo de 2 e extraiu-se com 4 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 1,72 g de um sólido ceroso amarelo luminoso. A purificação por cromatografia rápida deste produto bruto sobre gel de sílica utilizando uma propor-

ção de 150 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1) forneceu 1,42 g do produto cristalino branco que tratado com tolueno e seco sob vácuo forneceu 1,42 g do isómero A do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 165-167°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,26$. $[\alpha]_D^{25} = +31,9^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{17}H_{16}F_3NO_2S$:

Calculado: C, 54,98; H, 4,34; N, 3,77; F, 15,35; S, 8,63;
SH, 8,90;

Encontrado: C, 55,17; H, 4,29; N, 3,63; F, 15,42; S, 8,68;
SH, 9,18.

Exemplo 17

Ácido (S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-amino]-2-naftalenopropanóico, isómero B

Tratou-se uma solução do produto do Exemplo 15 em 10 ml de metanol com uma solução de 0,552 g (7,94 mmoles) de cloridrato de hidroxilamina em 7,9 ml de hidróxido de sódio 1N e agitou-se à temperatura ambiente. Decorridos 35 minutos a reação estava concluída como se observou por CCF. Evaporou-se a mistura reaccional, tratou-se o sólido branco resultante com 25 ml de água e extraiu-se com 4 x 35 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato

M.

de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 1,4 g de um sólido branco. Uma cromatografia rápida do produto bruto sobre gel de sílica utilizando uma proporção de 150 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1) forneceu 1,24 g do isômero B do título sob a forma de um sólido branco cristalino. P.F. 172-179°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,19$. $[\alpha]_D = +71,3^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{17}H_{14}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 54,98; H, 4,34; N, 3,77; F, 15,35; S, 8,63;
SH, 8,90;

Encontrado: C, 55,02; H, 4,30; N, 3,55; F, 15,18; S, 8,64;
SH, 9,09.

Exemplo 18

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-leucina, isômero A

Sob atmosfera de argon arrefeceu-se até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C uma suspensão agitada de 2,62 g (20 mmoles) de L-leucina em 35 ml de acetonitrilo anidro e adicionaram-se 10,62 ml (40 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Agitou-se a mistura reaccional deixando que a sua temperatura atingisse lentamente um valor igual ao da temperatura ambiente. Decorridas 2 horas adicionaram-se mais 3,5 ml

7,

(13 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida observando-se seguidamente a formação de uma solução límpida de cor amarelo limão após agitação adicional durante 1 hora à temperatura ambiente. Arrefeceu-se a mistura reaccional até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e adicionaram-se, gota a gota, e durante mais de 45 minutos, 4,69 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo dissolvidos em 8 ml de acetonitrilo. Após agitação durante 90 minutos a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e à temperatura ambiente observou-se a conclusão da reacção por CCF. Evaporou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida obtendo-se um resíduo oleoso amarelo que se partilhou entre 75 ml de acetato de etilo e 50 ml de água. Extraiu-se ainda a fase aquosa com 4 x 50 ml de acetato de etilo, lavaram-se os extractos reunidos com 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 10,3 g de um resíduo semi-sólido amarelo. Cromatografou-se uma fracção de 0,68 g deste material bruto por cromatografia rápida sobre 75 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). Obteve-se 0,15 g do diastereoisómero que eluiu mais rapidamente (isómero A) e 0,12 g do diastereoisómero que eluiu mais lentamente (isómero B). Os restantes 9,6 g do produto bruto submeteram-se a uma cromatografia rápida sobre 1300 g de gel de sílica utilizando uma técnica similar. Obtiveram-se 2,5 g do isómero A, 2,7 g de uma mistura de ambos os diastereoisómeros e 1,5 g do isómero B. Cromatografaram-se novamente as fracções mistas utilizando as condições citadas antes. Ob-

teve-se 0,5 g do isómero A e 1,25 g do isómero B. Reuniram-se as duas fracções de 2,5 g e de 0,5 g do isómero A, triturraram-se com hexano contendo algumas gotas de acetato de etilo, filtraram-se e secaram-se obtendo-se 2,57 g do isómero A do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 150-152°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,40$. $[\alpha]_D = -146,9^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 43,76; H, 5,51; N, 4,25; F, 17,31; S, 9,73;

Encontrado: C, 43,79; H, 5,50; N, 3,96; F, 17,10; S, 9,81.

Exemplo 19

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-leucina, isómero B

Triturou-se 2,61 g de isómero B proveniente do Exemplo 18, duas vezes, com hexano contendo algumas gotas de acetato de etilo e uma vez com hexano/éter (3:1). Obtiveram-se após filtração e secagem 1,6 g do isómero B do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 110-113°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,27$. $[\alpha]_D = +109,6^\circ$ ($c = 1,00$, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 43,76; H, 5,51; N, 4,25; F, 17,31; S, 9,73;

Encontrado: C, 43,80; H, 5,56; N, 3,92; F, 17,03; S, 9,42.

Exemplo 20

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-leucina,
isómero A

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon agitou-se durante 8 minutos uma suspensão de 2,3 g (6,98 mmoles) do produto do Exemplo 18 em 4,45 ml de hidróxido de amónio concentrado e 10 ml de água. Acidificou-se a solução límpida resultante com uma solução de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% até pH 2 e extraiu-se com 100 ml de acetato de etilo e depois com mais 3 x 75 ml do mesmo dissolvente. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 1,94 g de um sólido esbranquiçado. Uma cromatografia rápida sobre 200 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1) forneceu 1,72 g do isómero A do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 143-145°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,38$. $[\alpha]_D = -62,2^\circ$ (c = 1,00, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{14}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 41,80; H, 5,61; N, 4,88; F, 19,84; S, 11,16;
SH, 11,51;
Encontrado: C, 41,89; H, 5,62; N, 5,12; F, 19,51; S, 11,05;
SH, 11,78.

Exemplo 21

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-leucina,
isómero B

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon agitou-se durante 8 minutos uma suspensão de 1,3 g (3,95 mmoles) do produto do Exemplo 19 em 2,52 ml de hidróxido de amónio concentrado e 5,6 ml de água. Acidificou-se a solução límpida com 120 ml de uma solução de sulfato de hidrogénio e de potássio a 5% até pH 2 e extraiu-se com 75 ml de acetato de etilo e depois com mais 3 x 40 ml do mesmo dissolvente. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de 1,04 g de um sólido amarelo luminoso. Reuniu-se este composto com 35 mg de um outro preparado de um modo similar. Purificou-se o produto resultante bruto por cromatografia rápida sobre 200 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). Obteve-se 0,93 g do isómero B do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 132-134°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:50:1). $R_f = 0,33$. $[\alpha]_D = +4,8^\circ$ (c = 1,00, metanol).

7.

Análise elementar para $C_{10}H_{14}F_3NO_2S$:

Calculado: C, 41,80; H, 5,61; N, 4,88; F, 19,84; S, 11,16;

SH, 11,51;

Encontrado: C, 41,83; H, 5,66; N, 5,04; F, 19,67; S, 11,13;

SH, 11,79.

Exemplo 22

2-(acetil-tiometil)-3,3,3-trifluoro-N-[2-(4-hidroxifenil)-etil]propanamida

A uma solução agitada de 4,60 g (36,2 mmoles) de 4-(2-aminoetil)fenol em 250 ml de cloreto de metileno anidro mantida à temperatura de $-10^{\circ}C$ adicionou-se uma solução de 4,24 g (18,1 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo em 50 ml de cloreto de metileno anidro depois do que se agitou a reacção durante 3 horas à temperatura de $-10^{\circ}C$. Lavou-se a mistura reaccional, três vezes, com ácido clorídrico 1N e secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo obtendo-se 3,5 g de um óleo amarelo. Submeteu-se o material bruto a uma cromatografia rápida sobre 400 ml de gel de sílica LPS-1 utilizando como agente de eluição uma mistura hexano/acetato de etilo (2:1); a separação do produto forneceu 1,6 g do composto do título sob a forma de um óleo límpido. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/cloreto de metileno (4:1). $R_f = 0,12$.

7.

Análise elementar para $C_{14}H_{16}F_3NO_2S \cdot 1,1 H_2O$:

Calculado: C, 49,61; H, 4,88; N, 4,13; F, 16,82; S, 9,46;

Encontrado: C, 49,38; H, 4,77; N, 4,34; F, 16,52; S, 9,51.

Exemplo 23

2-(mercaptometil)-3,3,3-trifluoro-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]-
propanamida

Tratou-se uma solução do composto do título do Exemplo 22 em 20 ml de metanol com uma solução de 9 ml (9,0 mmoles) de hidróxido de amónio 1N e agitou-se depois à temperatura ambiente durante 3 horas. Partilhou-se a mistura reaccional entre éter e ácido clorídrico 1N e separaram-se as camadas. Lavou-se a camada orgânica com ácido clorídrico 1N e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob vázio obtendo-se 1,40 g de um sólido amarelo vítreo. Submeteu-se o material bruto a uma cromatografia rápida sobre 300 ml de gel de sílica LPS-1 utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol (97:3). Obteve-se 0,74 g do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 98-100°C.

Análise elementar:

Calculado: C, 48,84; H, 4,85; N, 4,75; F, 19,32; S, 10,87;

SH, 11,23;

Encontrado: C, 48,97; H, 4,63; N, 4,62; F, 18,96; S, 10,76;

SH, 10,93.

Exemplo 24

2-(acetil-tiometil)-3,3,3-trifluoro-N-[2-(4-piridinil)etil]-
propanamida

A uma solução agitada de 4,60 g (37,7 mmoles) de 4-(2-amino-
-etil)piridina em 250 ml de cloreto de metileno anidro mantida
à temperatura de -10°C adicionou-se uma solução de 4,38 g
(18,7 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropi-
onilo em 50 ml de cloreto de metileno anidro depois do que
se agitou a mistura reaccional durante 3 horas à temperatura
de -10°C. Lavou-se a mistura reaccional, quatro vezes, com
carbonato de hidrogénio e de sódio a 5% e secou-se a camada
orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e con-
centrou-se sob vazio obtendo-se 5,62 g de um sólido amarelo.
Submeteu-se o material bruto a uma cromatografia rápida sobre
700 ml de gel de sílica LPS-1 utilizando como agente de elui-
ção uma mistura de acetato de etilo/cloreto de metileno (4:1);
a separação do produto forneceu 4,42 g do composto do título
sob a forma de um sólido amarelo luminoso. P.F. 87-89°C.

Análise elementar para $C_{13}H_{13}F_3N_2O_2S$:

Calculado: C, 48,74; H, 4,72; F, 17,79; N, 8,75; S, 10,01;

Encontrado: C, 48,67; H, 4,64; F, 17,60; N, 8,73; S, 10,04.

Exemplo 25

Cloridrato de 2-(mercaptometil)-3,3,3-trifluoro-N-[2-(4-piridinil)etil]propanamida

Arrefeceu-se até à temperatura de 0°C uma solução de 2,0 g (6,2 mmoles) do produto do Exemplo 24 em 30 ml de metanol/água (1:1) e tratou-se com 5 ml (74 mmoles) de uma solução 14,8M de hidróxido de amónio e agitou-se até à obtenção de uma solução límpida o que se conseguiu decorridos aproximadamente 10 minutos. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio e tratou-se o resíduo com uma quantidade mínima de água (adicionou-se metanol para melhorar a estabilidade) e liofilizou-se durante toda a noite obtendo-se 1,9 g de um sólido amarelo. Submeteu-se o produto bruto a uma cromatografia rápida sobre 350 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol (97:3). Obtiveram-se 1,43 g de 2-(mercaptometil)-3,3,3-trifluoro-N-[2-[4-piridinil]etil]propanamida sob a forma de um sólido branco. P.F. 114-115°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol (95:5). $R_f = 0,21$.

Análise elementar para $C_{11}H_{13}F_3N_2OS$:

Calculado: C, 47,47; H, 4,71; F, 20,48; N, 10,07; S, 11,52;
SH, 11,88;

Encontrado: C, 47,62; H, 4,69; F, 20,16; N, 9,88; S, 11,75;
SH, 12,06.

Tratou-se uma solução de 1,26 g (4,53 mmoles) do produto

h.

citado antes em 15 ml de acetonitrilo com uma solução etérea de ácido clorídrico em excesso e agitou-se durante 5 minutos, eliminaram-se as fracções voláteis sob vázio obtendo-se um óleo límpido. A trituração do óleo resultante com hexano forneceu 0,978 g do composto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 155-156°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol (95:5). $R_f = 0,17$.

Análise elementar para $C_{11}H_{14}ClF_3N_2OS \cdot 0,07 H_2O$:

Calculado: C, 41,81; H, 4,51; N, 8,87; F, 18,04; S, 10,15;
SH, 10,46; Cl, 11,22;

Encontrado: C, 42,02; H, 4,41; N, 8,77; F, 17,64; S, 10,12;
SH, 10,64; Cl, 10,94.

Exemplo 26

2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]propanamida

A. (N)-t-butoxicarbonil-3-aminopropionitrilo

A temperatura de 0°C dissolveram-se 1,28 g (10 mmoles) de formato de 3-aminopropionitrilo em 40 ml de etanol absoluto mediante a adição de 3,48 ml (20 mmoles) de diisopropiletilamina. Após agitação durante 10 minutos, adicionaram-se 2,18 g (10 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo e agitou-se a mistura reaccional durante 48 horas à temperatura ambiente, concentrou-se sob vázio e dissolveu-se o residuo em 200 ml de aceta-

to de etilo. Lavou-se a solução de acetato de etilo com água e uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e sódio, se- cou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio obten- do-se 1,68 g do composto A do título sob a forma de um sólido. P.F. 44-45°C.

B. 5-((N)-t-butoxicarbonil-2-aminoetil)tetrazol

A temperatura de 115°C aqueceram-se azida de tri-n-butil-esta- nho e o composto A do título em 100 ml de xileno durante 48 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio e dissol- veu-se o resíduo em [piridina/ácido acético/água (20:6:11)]/ /acetato de etilo (2:8). Adicionaram-se 25 g de gel de sílica e agitou-se a mistura durante toda a noite à temperatura am- biente. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se a camada de sílica com a mistura citada antes de [piridina/ácido acético/ /água (20:6:11)]/acetato de etilo (2:8). Concentrou-se o filtrado sob vazio e tratou-se o resíduo, duas vezes, com tolueno que se eliminou seguidamente. O produto solidificou após a adição de éter isopropílico. Filtrou-se o produto obtendo-se 1,88 g do composto B do título. P.F. 121-126°C.

C. Cloridrato de 5-(2-aminoetil)tetrazol

Dissolveram-se 1,88 g (8,8 mmoles) do composto B do título em 20 ml de acetato de etilo saturado com ácido clorídrico. Agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas e filtrou-se o precipitado resultante obtendo-se 1,04 g do composto C do tí- tulo sob a forma de um sólido. P.F. 120-129°C (com decomposi- ção).

D. 2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

Sob atmosfera de árgon suspendeu-se 0,92 g (6,15 mmoles) do composto C do título em 15 ml de acetonitrilo anidro. Adicionaram-se 5,2 ml (19,6 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se até à formação de uma solução límpida obtida após 2 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 5°C, adicionaram-se, gota a gota, 1,44 g (6,14 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo e agitou-se a mistura durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre 5 e 10°C. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio, dissolveu-se em 200 ml de acetato de etilo e lavou-se a solução de acetato de etilo, três vezes, com água, tampão de pH 4,02 e duas vezes com uma solução saturada de cloreto de sódio; secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio. A adição de éter isopropílico provocou solidificação. Filtrou-se o produto e secou-se obtendo-se 1,38 g. P.F. 157-160°C.

Análise elementar para C₉H₁₂F₃N₅O₂S:

Calculado: C, 34,72; H, 3,89; N, 22,50; F, 18,31; S, 10,30;

Encontrado: C, 34,41; H, 3,80; N, 21,39; F, 18,64; S, 10,34.

Exemplo 27

3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]propanamida

Sob atmosfera de árgon dissolveu-se, à temperatura de 0°C, 1,0

g (3,2 mmoles) do composto do título do Exemplo 26 em 2,5 ml de uma solução contendo hidróxido de amónio concentrado/água (1:1). Agitou-se a mistura reaccional durante 5 minutos à temperatura de 0°C e acidificou-se depois com ácido clorídrico 5N até pH 6 à temperatura de 0°C. Extraiu-se o produto com 3 x 200 ml de acetato de etilo contendo metanol a 5%. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob vazio. Cromatografou-se o residuo sobre 50 g de gel de sílica Merck utilizando como agente de eluição uma mistura de metanol/ácido acético/cloreto de metileno (3:3:94). Reuniram-se as fracções apropriadas e concentraram-se obtendo-se 0,56 g do composto do título. P.F. 182-184°C.

Análise elementar para $C_{10}H_{10}N_2OSF_3 \cdot 0,13 H_2O$:

Calculado: C, 30,95; H, 3,81; N, 25,78; F, 20,98; S, 11,80;
SH, 12,17;

Encontrado: C, 31,15; H, 3,66; N, 25,53; F, 20,58; S, 11,83;
SH, 12,21.

Exemplo 28

3,3,3-trifluoro-N-(3-hidroxifenil)-2-(mercaptometil)propanamida

A. 3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-N-(3-hidroxifenil)-propanamida

A uma solução de 4,02 g (36,8 mmoles) de 3-aminofenol em

250 ml de cloreto de metileno adicionaram-se 4,29 g (1,3 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo e agitou-se depois durante 5,5 horas à temperatura de -10°C . Lavou-se a mistura reaccional, três vezes, com ácido clorídrico 1N e depois com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob vazio obtendo-se 4,58 g do composto A do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. $148-149^{\circ}\text{C}$. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/cloreto de metileno (4:1). $R_f = 0,73$.

B. 3,3,3-trifluoro-N-(3-hidroxifenol)-2-(mercaptometil)propanamida

A temperatura de 0°C adicionaram-se 2,6 ml (38,8 mmoles) de uma solução 14,8M de hidróxido de amónio a uma solução de 1,05 g (3,42 mmoles) do composto A do título em 16 ml de água/metanol (1:1) e agitou-se durante 10 minutos. Interrompeu-se a reacção à temperatura de 0°C com bissulfato de potássio a 10% e extraiu-se, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 1,17 g de um sólido amarelo. Submeteu-se o produto bruto a uma cromatografia rápida sobre 250 ml de gel de sílica EM-60 utilizando como agente de eluição uma mistura de cloreto de metileno/metanol (98:2). Obteve-se 0,68 g do composto do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. $147-151^{\circ}\text{C}$. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol (95:5). $R_f = 0,36$.

7.

Análise elementar para $C_{10}H_{10}F_3NO_2S \cdot 0,07 H_2O$:

Calculado: C, 45,30; H, 3,85; N, 5,21; F, 21,20; S, 11,93;
SH, 11,90;

Encontrado: C, 45,26; H, 3,81; N, 5,09; F, 20,82; S, 11,72;
SH, 12,31.

Exemplo 29

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-norleucina, isómero A

A temperatura de 0°C adicionaram-se 16 ml (60 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 2,62 g (20 mmoles) de L-norleucina em 40 ml de acetonitrilo. Deixou-se que a temperatura da suspensão atingisse o valor da temperatura ambiente e agitou-se durante 2,5 horas altura em que a maior parte do sólido se encontrava dissolvida. Arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 0°C e adicionaram-se, gota a gota e durante mais de 20 minutos, 4,7 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo sob a forma de uma solução em 10 ml de acetonitrilo. Após agitação durante 18 horas à temperatura ambiente, verteu-se a mistura reaccional sobre 200 ml de água e extraiu-se a mistura resultante com 500 ml de acetato de etilo. Para desfazer a emulsão formada durante a extracção adicionou-se uma solução saturada de cloreto de sódio. Extraíu-se a camada aquosa, mais uma vez, com 100 ml de acetato de etilo e lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, seca-

17.

ram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se obtendo-se um resíduo oleoso que foi absorvido previamente por celite. Colocou-se a mistura do produto bruto e da celite em uma coluna de 8 x 30 cm contendo gel de sílica utilizando como agente de eluição 5 l de uma mistura de hexano/acetato de etilo/ácido acético (750:200:25), 2 l de hexano/acetato de etilo/ácido acético (700:300:25), 2 l de hexano/acetato de etilo/ácido acético (500:500:25). Concentraram-se as fracções puras menos polares e co-evaporaram-se com heptano obtendo-se um sólido branco que se recristalizou, duas vezes, com uma mistura de acetato de etilo/hexano. A secagem sob vácuo à temperatura ambiente durante 18 horas forneceu 1,95 g do isómero A do título sob a forma de um pó branco. P.F. 176-178°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (30:70:1). $R_f = 0,30$. $[\alpha]_D^{25} = -133,3^\circ$ (c = 0,6, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{16}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 43,76; H, 5,51; N, 4,25; F, 17,31; S, 9,73;

Encontrado: C, 43,76; H, 5,45; N, 4,35; F, 17,57; S, 9,67.

Exemplo 30

N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-norleucina, isómero B

Utilizando a técnica descrita no Exemplo 29, concentraram-se as fracções puras mais polares obtendo-se um sólido branco que se recristalizou, duas vezes, com uma mistura de acetato de

etilo/hexano. A secagem sob vazio alto forneceu 1,953 g do isómero B do título. P.F. 123-125°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (30:70:1). $R_f = 0,19$. $[\alpha]_D^{25} = +123^\circ$ ($c = 0,63$, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{18}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 43,76; H, 5,51; N, 4,25; F, 17,31; S, 9,73;

Encontrado: C, 43,97; H, 5,45; N, 4,29; F, 17,13; S, 9,89.

Exemplo 31

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-norleucina, isómero A

A uma suspensão do produto do Exemplo 29 em 12 ml de água isenta de ar adicionaram-se 3 ml de hidróxido de amônio concentrado. A mistura reaccional que se apresentou homogênea em menos de um minuto foi agitada durante 15 minutos. Nesta altura ajustou-se o pH até aproximadamente 1,5 com bissulfato de potássio e extraiu-se a mistura aquosa resultante com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se sob vazio obtendo-se um resíduo oleoso. Submeteu-se este resíduo a uma cromatografia rápida utilizando uma coluna de 5 x 12 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (65:35:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporou-se o resíduo com heptano, diversas vezes, obtendo-se um sólido branco. A trituração com hexano e secagem duran-

te 18 horas sob vazio alto forneceram 1,175 g do isómero A do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 96-98°C. Realizou-se uma CDF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:60:2). $R_f = 0,38$. $[\alpha]_D = -43,2^\circ$ ($c = 0,6$, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{16}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 41,37; H, 5,67; N, 4,83; F, 19,84; S, 11,16;
SH, 11,51;

Encontrado: C, 41,68; H, 5,42; N, 4,52; F, 19,53; S, 10,89;
SH, 11,78.

Exemplo 32

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-norleucina, isómero B

A temperatura ambiente adicionaram-se 3 ml de hidróxido de amônio concentrado a uma suspensão do produto do Exemplo 30 em 12 ml de água isenta de ar. Um minuto depois a mistura reaccional apresentou-se homogênea. Após agitação durante 15 minutos acidificou-se a mistura reaccional até pH 1,5 com uma solução concentrada de bissulfato de potássio. Extraiu-se a mistura ácida com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se obtendo-se um resíduo amarelo luminoso. Cromatografou-se o resíduo citado antes utilizando uma coluna de 5 x 12 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição aceta-

M.

to de etilo/hexano/ácido acético (40:60:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com heptano obtendo-se um sólido incolor que se triturou com hexano. Uma filtração e uma secagem forneceram 1,16 g de um sólido branco. Recristalizou-se este material, duas vezes, na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 632 mg do isómero B do título sob a forma de agulhas incolores. P.F. 131-133°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:60:2). $R_f = 0,26$. $[\alpha]_D = +21,3^\circ$ (c = 0,71, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{14}F_3NO_2S \cdot 0,1 H_2O$:

Calculado: C, 41,53; H, 5,65; N, 4,84; F, 19,71; S, 11,09;

SH, 11,44;

Encontrado: C, 41,55; H, 5,61; N, 4,85; F, 19,14; S, 10,99;

SH, 13,66.

Exemplo 33

(S)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-isoleucina

A. N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-isoleucina

A temperatura de 0°C adicionaram-se 16 ml (60 mmoles) de bis-(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 2,62 g (20 mmoles) de L-isoleucina em 40 ml de acetonitrilo. Deixou-se que a temperatura da suspensão atingisse um valor igual ao

da temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Nesta altura, aproximadamente um terço do sólido encontrava-se dissolvido. Adicionaram-se mais 4 ml (15 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se a mistura durante 45 minutos. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura de 0°C e adicionaram-se, gota a gota e durante mais de 15 minutos, 4,7 g (20 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo sob a forma de uma solução em 10 ml de acetonitrilo. Após agitação durante 18 horas à temperatura ambiente, observou-se que a mistura reaccional se transformou em uma solução límpida de cor amarelo brilhante. Adicionaram-se aproximadamente 150 ml de água e extraiu-se a mistura resultante com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se obtendo-se um resíduo oleoso que se submeteu a uma cromatografia tendo sido previamente absorvido por celite. Após diversas cromatografias, triturações e recristalizações isolaram-se 1,41 g de (R)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-isoleucina; P.F. 81-85°C; $[\alpha]_D = -105,5^\circ$ (c = 0,38, metanol) e 1,56 g de (S)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-isoleucina; P.F. 111-112°C; $[\alpha]_D = +122,6^\circ$ (c = 0,38, metanol).

B. (S)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-
-isoleucina

A uma suspensão de 1,5 g (4,55 mmoles) do diastereoisómero (S) preparado na alínea A em 12 ml de água isenta de ar, adiciona-

ram-se 3 ml de hidróxido de amónio concentrado. Observou-se que a dissolução ocorreu em alguns segundos e agitou-se a mistura reaccional durante 5 minutos sob atmosfera de árgon. Acidificou-se depois a mistura até pH 1,5 com uma solução de bisulfato de potássio e extraiu-se com 2 x 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se. Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 5 x 15 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo/ácido acético (75:25:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com heptano obtendo-se 1,285 g de um sólido branco. Recristalizou-se este sólido, três vezes, obtendo-se 0,834 g do diastereoisómero (S) do título. P.F. 130-131°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:60:1). $R_f = 0,43$. $[\alpha]_D = +35,8^\circ$ ($c = 0,45$, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{16}F_3NO_3S \cdot 0,10 H_2O$:

Calculado: C, 41,55; H, 5,65; N, 4,85; F, 19,72; S, 11,09;
SH, 11,44;

Encontrado: C, 41,74; H, 5,62; N, 4,76; F, 19,33; S, 10,95;
SH, 13,47.

M,

Exemplo 34

(R)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-iso-leucina

A uma suspensão de 1,3 g (3,95 mmoles) do diastereoisómero (R) do Exemplo 33-A em 10 ml de água adicionaram-se 2,6 ml de hidróxido de amónio concentrado. A dissolução ocorreu no espaço de um minuto depois do que se agitou a mistura reaccional durante 5 minutos sob atmosfera de árgon e à temperatura ambiente. Acidificou-se depois a mistura até pH 1,5 com uma solução de bissulfato de potássio e extraiu-se com 2 x 100 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se. Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 5 x 25 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (75:25:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com heptano obtendo-se 1,01 g de um sólido branco. Para eliminar vestígios de acetato de etilo foi necessário triturar durante muito tempo o sólido resultante com heptano, hexano e pentano. Após uma filtração final secou-se o produto sob vácuo à temperatura de 100°C obtendo-se 0,79 g do diastereoisómero (R) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 140-142°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:60:2). $R_f = 0,39$. $[\alpha]_D^{25} = -37,3^\circ$ (c = 0,55, metanol).

17.

Análise elementar para $C_{10}H_{16}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 41,80; H, 5,61; N, 4,88; F, 19,34; S, 11,16;
SH, 11,51;

Encontrado: C, 42,18; H, 5,67; N, 5,02; F, 19,36; S, 11,48;
SH, 12,29.

Exemplo 35

Acido (S,R)-3-[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxo-propil]amino]-5-metil-hexanóico

Uma solução de 5,26 g (20,3 mmoles) do éster metílico do ácido 3-[[2-[(2,2-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-metil-hexanóico [preparado pelo esquema de Arndt-Eistert, Ondetti et al., J. Med. Chem., Vol. 18, p. 761 (1975)] em 100 ml de metanol tratou-se com 40 ml (40 mmoles) de uma solução 1N de hidróxido de sódio e agitou-se depois durante 3 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a reacção sob vazio e tratou-se o resíduo com água. Lavou-se a solução aquosa, uma vez, com acetato de etilo e acidificou-se depois com ácido clorídrico 6N seguindo-se uma extracção, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 5,68 g de ácido 3-[[2-[(2,2-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-5-metil-hexanóico sob a forma de um óleo incolor.

Tratou-se uma solução de 0,63 g (2,57 mmoles) do ácido citado antes em 5 ml de acetato de etilo com 25 ml (80 mmoles) de uma

47.

solução 3,2M de ácido clorídrico em acetato de etilo e agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente. Fez-se borbulhar azoto no seio da mistura reaccional e concentrou-se seguidamente sob vazio obtendo-se um sólido branco que se triturou com éter etílico obtendo-se 0,37 g de cloridrato do ácido 3-amino-5-metil-hexanóico. P.F. 125-126°C.

Manteve-se à temperatura de 0°C uma solução de 2,7 g (14,9 mmoles) de cloridrato do ácido citado antes em acetonitrilo anidro, tratou-se com 2,6 ml (14,9 mmoles) de diisopropilamina e 8 ml (30,1 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se durante 30 minutos à temperatura de 0°C. Seguidamente adicionou-se, gota a gota e durante mais de 15 minutos, uma solução de 3,46 g (14,7 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tio-propionilo em 15 ml de acetonitrilo anidro e deixou-se que durante toda a noite a temperatura atingisse um valor igual ao da temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio e tratou-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se, três vezes, com ácido clorídrico 1N e seguidamente com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio, filtrou-se e submeteu-se a uma cromatografia rápida sobre 1800 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo/ácido acético (2:1:0,01). Isolaram-se 2,33 g do isómero S,R como o isómero que eluiu mais rapidamente. Triturou-se depois o produto bruto, diversas vezes, com hexano/acetato de etilo e descolorou-se finalmente com carvão obtendo-se 1,7 g do isómero (S,R) do título. P.F. 102-103°C. Reali-

zou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,34$. $[\alpha]_D = -124^\circ$ ($c = 0,78$, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{20}F_3NO_4 \cdot 0,3 H_2O$:

Calculado: C, 44,78; H, 5,95; N, 4,02; F, 16,35; S, 9,20;

Encontrado: C, 45,02; H, 5,82; N, 3,78; F, 16,62; S, 9,51.

Exemplo 36

Acido (S,S)-3-[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxo-propil]amino]-5-metil-hexanóico

Reuniram-se as fracções contendo o isómero que eluiu mais lentamente na cromatografia rápida realizada no Exemplo 35 e concentraram-se sob vácuo obtendo-se um óleo cor-de-laranja que se triturou, diversas vezes, com hexano/acetato de etilo e se descolorou finalmente com carvão. Obtiveram-se 1,2 g do isómero (S,S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 124-125°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,78$. $[\alpha]_D = +98,4^\circ$ ($c = 0,89$, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{20}F_3NO_4S \cdot 0,08 H_2O$:

Calculado: C, 45,28; H, 5,89; N, 4,06; F, 16,53; S, 9,30;

Encontrado: C, 45,35; H, 5,98; N, 3,99; F, 16,35; S, 9,18.

Exemplo 37

Acido (S,R)-3-[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]-5-metil-hexanóico

Tratou-se uma suspensão de 1,0 g (2,9 mmoles) do isómero (S,R) do Exemplo 35 em água, mantida à temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon com 10 ml (50 mmoles) de uma solução 5M de hidróxido de amónio e agitou-se durante 5 minutos. Interrompeu-se a reacção, à temperatura de 0°C, com 140 ml de bissulfato de potássio a 10% e extraiu-se depois, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 1,0 g de um sólido amarelo. Submeteu-se o produto reaccional bruto a uma cromatografia rápida sobre 200 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (2:1). Obteve-se 0,61 g do isómero (S,R) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 155-156°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,19$. $[\alpha]_D = -55,5^\circ$ (c = 0,89, metanol).

Análise elementar para $C_{11}H_{18}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 43,84; H, 6,02; N, 4,65; F, 18,92; S, 10,64;
SH, 10,97;

Encontrado: C, 43,81; H, 6,08; N, 4,79; F, 18,52; S, 10,62;
SH, 11,37.

Exemplo 38

Acido (S,S)-3-[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]-5-metil-hexanóico

Uma suspensão de 0,91 g (2,7 mmoles) do isómero (S,S) do Exemplo 36 em água, mantida à temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon, tratou-se com 10 ml (50 mmoles) de uma solução 5M de hidróxido de amónio e agitou-se durante 5 minutos. Interrompeu-se a reacção, à temperatura de 0°C, com 140 ml de bissulfato de potássio a 10% e extraiu-se depois, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vácuo obtendo-se 1,0 g de um sólido amarelo. Triturou-se o produto reaccional bruto com hexano/acetato de etilo obtendo-se 0,78 g do isómero (S,S) do título sob a forma de um sólido esbranquiçado. P.F. 155-156°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,18$. $[\alpha]_D^{25} = +26,1^\circ$ ($c = 0,81$, metanol).

Análise elementar para $C_{11}H_{16}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 43,84; H, 6,02; N, 4,65; F, 18,92; S, 10,64;

SH, 10,97;

Encontrado: C, 44,26; H, 6,26; N, 4,62; F, 18,34; S, 10,22;

SH, 10,71.

Exemplo 39

(S,R)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida

A. N-[(fenil-metoxi)carbonil]-L-leucinamida

A temperatura de -20°C e sob atmosfera de árgon adicionaram-se 1,24 ml (11,3 mmoles) de N-metilmorfolina a uma solução de 3 g (11,3 mmoles) de N-[(fenil-metoxi)carbonil]-L-leucina em 60 ml de cloreto de metileno e depois 1,47 ml (11,3 mmoles) de cloroformato de isobutilo. Agitou-se a suspensão resultante durante 15 minutos à temperatura de -20°C , altura em que se adicionaram 20 ml (113 mmoles) de uma solução aproximadamente 5,6M de amónia/metanol. Decorridos 30 minutos e à temperatura de -20°C interrompeu-se a reacção com água e deixou-se que a temperatura atingisse um valor igual ao da temperatura ambiente. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa, duas vezes, com cloreto de metileno. Secaram-se os extractos orgânicos reunidos sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 2,82 g do composto A do título.

B. N-[(fenil-metoxi)carbonil]-L-leucinonitrilo

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon adicionaram-se, em cinco porções iguais e durante mais de 2 horas, 11,83 g (49,65 mmoles) do sal interno do hidróxido de metoxicarbonil-sulfamoil-trietilamónio a uma solução de 9,25 g (219,86 mmoles) do composto A do título em 100 ml de tetra-hidrofurano

anidro. Colocou-se a mistura reaccional em uma coluna de cromatografia rápida utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (60:40). Obtiveram-se 4,6 g do composto B do título sob a forma de um óleo. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1). $R_f = 0,57$. $[\alpha]_D = -49,7^\circ$ ($c = 0,82$, metanol).

C. éster fenil-metílico do ácido (S)-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]carbâmico

A temperatura de 110°C agitou-se durante 2 horas uma solução de 2,98 g (12,10 mmoles) do composto B do título e de 6,1 g (18,14 mmoles) de azida de tri-butil-estanho em 100 ml de xileno. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e colocou-se directamente em uma coluna de cromatografia rápida utilizando como agente de eluição 1 l de hexano/acetato de etilo (60:40) e 2 l de hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%, obtendo-se 2,23 g do composto C do título sob a forma de um óleo viscoso.

D. Cloridrato de (S)- α -(2-metil-propil)-1H-tetrazol-5-metamina

Sob atmosfera de azoto (em um balão) e à temperatura ambiente agitou-se uma suspensão de 2,84 g (9,81 mmoles) do composto C do título em 100 ml de metanol contendo 1,14 ml (19,62 mmoles) de cloreto de acetilo e 0,28 g de paládio a 20% sobre carvão. Decorridas 4 horas adicionaram-se mais 0,28 g de paládio a 20% sobre carvão como catalisador e 1,14 ml de cloreto de acetilo.

Decorridas 22 horas filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se. A trituração do residuo resultante com hexano forneceu 1,88 g do composto D do título sob a forma de uma espuma branca.

E. (S,R)-2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida

A temperatura de 0°C e sob atmosfera de árgon adicionaram-se 7,67 ml (31,36 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma solução de 1,73 g (9,9 mmoles) do composto D do título e agitou-se a solução turva resultante durante 2 horas à temperatura ambiente. Arrefeceu-se novamente a mistura reaccional até à temperatura de 0°C, altura em que se adicionaram 2,1 g (9,8 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tio-propionilo em 6 ml de acetonitrilo. Após agitação durante 2 horas, à temperatura de 0°C, da solução resultante amarelo brilhante, interrompeu-se a reacção vertendo 200 ml de água e extraiu-se seguidamente com 2 x 250 ml de acetato de etilo. Os extractos orgânicos reunidos submeteram-se a uma cromatografia rápida (coluna de 90 mm x 25,4 cm - agente de eluição hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%; coluna de 90 mm x 17,78 cm - agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%; coluna de 90 mm x 30,48 cm - agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%; coluna de 50 mm x 25,4 cm - agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%) obtendo-se, após recristalização na mistura acetato de etilo/hexano, 1,10 g do composto E do título, isómero (S,R); P.F. 188-

41

-191°C; realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo mais ácido acético a 0,5%; $R_f = 0,22$. $[\alpha]_D = -163,8^\circ$ ($c = 0,53$, metanol); e 1,15 g de (S,S)-2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida; P.F. 180-184°C; realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo mais ácido acético a 0,5%; $R_f = 0,16$. $[\alpha]_D = +60,6^\circ$ ($c = 0,51$, metanol).

F. (S,R)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon adicionou-se uma mistura de 1,85 ml de hidróxido de amónio concentrado e 1,85 ml de água a uma suspensão de 0,98 g (2,8 mmoles) do isómero (S,R) do composto E do título em 5,65 ml de água isenta de ar. Decorridos 2 minutos interrompeu-se a reacção com uma solução saturada de bissulfato de potássio (pH 1,5) e extraiu-se com acetato de etilo. Secaram-se os extractos orgânicos e purificaram-se por cromatografia rápida (coluna de 50 mm x 15,12 cm; agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%) obtendo-se 0,72 g de um sólido branco. Triturou-se este sólido com heptano e secou-se sob vazio alto à temperatura de 100°C obtendo-se 0,7 g do isómero (S,R) do título. P.F. 189-193°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) mais ácido acético a 0,5%. $R_f = 0,18$. $[\alpha]_D = -97,7^\circ$ ($c = 0,57$, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{16}F_3N_5OS \cdot 0,1 CH_3COOC_2H_5$:

Calculado: C, 39,02; H, 5,29; N, 21,88; F, 17,80; S, 10,01;
SH, 10,33;

Encontrado: C, 39,25; H, 5,35; N, 21,54; F, 17,60; S, 10,17;
SH, 10,62.

Exemplo 40

(S,S)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida

A uma suspensão de 1,034 g (2,95 mmoles) de (S,S)-2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[3-metil-1-(1H-tetrazol-5-il)butil]propanamida (preparada no Exemplo 39-E) em 6 ml de água isenta de ar adicionou-se, à temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon, uma mistura de 1,95 ml de hidróxido de amónio concentrado e 1,95 ml de água. Decorridos 2 minutos interrompeu-se a reacção com uma solução saturada de bissulfato de potássio (pH 1,5) e extraiu-se com acetato de etilo. Secaram-se os extractos orgânicos reunidos e purificaram-se por cromatografia rápida (coluna 50 mm x 15,24 cm; agente de eluição hexano/acetato de etilo mais ácido acético a 0,5%) obtendo-se 0,76 g de um sólido branco. Reuniu-se este material com 25 mg provenientes de uma experiência anterior e recristalizaram-se na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 0,69 g do isómero (S,S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 183-184°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%. $R_f =$

7.

= 0,14. $[\alpha]_D = -39,8^\circ$ (c = 0,57, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{14}F_3N_2OS$:

Calculado: C, 38,58; H, 5,18; N, 22,50; F, 18,31; S, 10,30;
SH, 10,62;

Encontrado: C, 38,70; H, 5,27; N, 22,43; F, 17,67; S, 10,28;
SH, 11,52.

Exemplo 41

Acido (S,R)- β -[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxo-propil]amino]bezenobutanóico

A. 3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-2-oxo-1-diazo-
-4-fenil-butano

Arrefeceu-se até à temperatura de -25°C uma solução de 20,01 g (75 mmoles) de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-fenilalana em 150 ml de tetra-hidrofurano anidro e tratou-se com 8,3 ml (75 mmoles) de N-metilmorfolina e 9,8 ml (75 mmoles) de cloroformato de isobutilo e agitou-se depois durante 10 minutos à temperatura de -25°C . Filtrou-se depois a mistura reaccional para um recipiente contendo uma solução de diazometano [preparado a partir de 35,48 g (240 mmoles) de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina] em 300 ml de éter anidro à temperatura de -78°C e deixou-se depois que a temperatura atingisse o valor de -5°C e agitou-se durante toda a noite. Filtrou-se depois a mistura reaccional fria e lavou-se o filtrado com água, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e

uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo obtendo-se um óleo castanho avermelhado. Triturou-se esse óleo com éter de petróleo frio obtendo-se 14,42 g de um sólido de cor castanho amarelado luminoso. Concentraram-se as soluções mãe e observou-se a precipitação de uma segunda sementeira de 1,96 g de cristais amarelo luminoso constituindo um rendimento total de 16,38 g do composto A do título sob a forma de um sólido de cor castanho amarelado. P.F. 87-90°C. $[\alpha]_D = -32,2^\circ$ (c = 1,15, metanol).

B. éster metílico do ácido 3-[[[(2,2-dimetiletil)oxi]carbonylamino]-4-fenil-butanóico

A uma solução de 13,35 g (45,9 mmoles) do composto A do título em 300 ml de metanol adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,57 g (6,85 mmoles) de benzoato de prata em 200 ml de trietilamina e agitou-se a mistura durante 3 horas. Adicionaram-se, seguidamente, 5 g de carvão activado e agitou-se a mistura durante 15 minutos à temperatura ambiente depois do que se filtrou e concentrou o filtrado sob vácuo obtendo-se um óleo castanho avermelhado. Tratou-se esse óleo com éter e lavou-se com água, bissulfato de potássio a 10%, uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob vácuo obtendo-se 11,71 g do composto B do título sob a forma de um sólido bege. P.F. 50-52°C. $[\alpha]_D = -2,0^\circ$ (c = 1,15, metanol).

Análise elementar para $C_{16}H_{23}NO_4$:

Calculado: C, 65,50; H, 7,90; N, 4,78;

Encontrado: C, 65,48; H, 8,04; N, 4,86.

C. Acido 3-[[[(2,2-dimetiletil)oxi]carbonil]amino]-4-fenil-
butanóico

Uma solução de 11,0 g (37,5 mmoles) do composto B do título em 200 ml de metanol tratou-se com 75 ml (75 mmoles) de uma solução 1N de hidróxido de sódio e agitou-se durante 3,5 horas à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio, tratou-se o residuo com água e lavou-se, duas vezes, com acetato de etilo. Acidificou-se depois a camada aquosa com ácido clorídrico 6N e extraiu-se, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 9,97 g do composto C do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 95-97°C. $[\alpha]_D = -13,5^\circ$ (c = 0,77, metanol).

Análise elementar para $C_{16}H_{21}NO_4 \cdot 0,48 H_2O$:

Calculado: C, 62,56; H, 7,79; N, 4,86;

Encontrado: C, 62,65; H, 7,45; N, 4,77.

D. Cloridrato de ácido 3-amino-4-fenil-butanóico

Tratou-se uma solução de 9,45 g (33,8 mmoles) do composto C do título em 100 ml de acetato de etilo com 310 ml (992 mmoles) de uma mistura 3,2M de ácido clorídrico/acetato de etilo e agitou-se depois à temperatura ambiente durante 3 horas. Fez-se borbulhar azoto na mistura reaccional depois do que se filtrou. Lavaram-se os sólidos obtidos por filtração com éter

depois do que se secaram obtendo-se 5,96 g do composto D do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 204-205°C. $[\alpha]_D = +6,7^\circ$ (c = 1,43, metanol).

Análise elementar para $C_{10}H_{14}ClNO_2 \cdot 0,1 H_2O$:

Calculado: C, 55,24; H, 6,58; N, 6,37; Cl, 16,31;

Encontrado: C, 55,54; H, 6,45; N, 6,37; Cl, 16,01.

E. Acido (S,R)- β -[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]aminolbenzenobutanóico

Arrefeceu-se até à temperatura de 0°C uma solução de 5,0 g (23,2 mmoles) do composto D do título em 200 ml de acetonitrilo e tratou-se com 4,05 ml (23,3 mmoles) de etil-diisopropilamina e 12,3 ml (46,3 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se depois durante 30 minutos à temperatura de 0°C. Adicionou-se depois, gota a gota, uma solução de 5,45 g (23,2 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tio-propionilo em 20 ml de acetonitrilo e deixou-se que a temperatura da mistura reaccional atingisse o valor da temperatura ambiente durante toda a noite. Concentrou-se a mistura reaccional sob vazio e tratou-se o resíduo com acetato de etilo e lavou-se, duas vezes, com ácido clorídrico 1N, água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e concentrou-se sob vazio obtendo-se 14,8 g de um óleo amarelo intenso. Triturou-se o produto bruto, três vezes, com hexano/acetato de etilo e descorou-se com carvão no seio de acetato de etilo obtendo-se 8,96 g de um sólido amarelo intenso. Submeteu-se a uma cromatografia rápida o sólido bruto utilizando 2 l de gel de sílica

71

e como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo/ácido acético (125:75:1) para eluir o isómero (S,R) depois do que se utilizou como agente de eluição uma mistura de acetato de etilo/hexano/ácido acético (150:75:1) para eluir o isómero (S,S). Obtiveram-se 1,2 g do isómero (S,R), 2,1 g de fracções mistas e 1,68 g do isómero (S,S). Triturou-se cada um dos isómeros (S,S) e (S,R) com hexano/acetato de etilo obtendo-se 1,04 g do isómero (S,R) e 1,65 g do isómero (S,S). Reuniram-se as soluções mãe provenientes do isómero (S,S) e das fracções mistas e submeteram-se a uma cromatografia rápida de acordo com a técnica descrita antes para se isolar 0,41 g do isómero (S,R) e 0,9 g do isómero (S,S) com 1,25 g de fracções mistas. As fracções mistas e as soluções mãe provenientes das triturações dos isómeros (S,R) submeteram-se, uma vez mais, a uma cromatografia rápida de acordo com a técnica descrita antes para se obterem 1,34 g do isómero (S,R), 0,31 g do isómero (S,S) e 0,6 g de fracções mistas. Reuniram-se as diversas fracções (S,R) obtendo-se 2,22 g e as diversas fracções (S,S) obtendo-se 2,47 g. Triturou-se depois o isómero (S,R) com hexano/acetato de etilo, descorou-se com carvão em acetato de etilo e finalmente recristalizou-se na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 1,31 g do isómero (S,R) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 171-172°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,28$. $[\alpha]_D = -111,5^\circ$ ($c = 0,75$, metanol).

71

Análise elementar para $C_{16}H_{18}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 50,92; H, 4,81; N, 3,71; F, 15,10; S, 8,50;

Encontrado: C, 50,63; H, 4,74; N, 3,87; F, 14,91; S, 8,16.

Exemplo 42

Acido (S,S)- β -[[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxo-propil]amino]benzenobutanóico

Trituraram-se 2,47 g do isómero (S,S) do Exemplo 41-E com hexano/acetato de etilo, descoraram-se com carvão em acetato de etilo e finalmente recristalizaram-se na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 1,39 g do isómero (S,S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 160-162°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,17$. $[\alpha]_D = +103,2^\circ$ ($c = 0,69$, metanol).

Análise elementar para $C_{16}H_{18}NF_3O_4S \cdot 0,25 H_2O$:

Calculado: C, 50,31; H, 4,88; N, 3,67; F, 14,92; S, 8,39;

Encontrado: C, 50,57; H, 4,67; N, 3,90; F, 14,53; S, 8,05.

Exemplo 43

Acido (S,R)- β -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]benzenobutanóico

A temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon dissolveu-se 0,81 g (2,1 mmoles) do produto do Exemplo 41 em 10 ml (50 mmoles) de hidróxido de amônio 5M e agitou-se durante 5 minutos.

Interrompeu-se a reacção, à temperatura de 0°C, com 150 ml de bissulfato de potássio a 10% e extraiu-se depois, quatro vezes, com acetato de etilo. Reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 0,94 g de um sólido amarelo. Submeteu-se o produto bruto a uma cromatografia rápida sobre 300 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 0,5%. Obteve-se 0,46 g de um sólido branco constituído por uma mistura do produto (S,R) pretendido e do material (S,S) correspondente. Separou-se depois a citada mistura utilizando uma HPLC preparativa de fase inversa e como agente de eluição 50% de uma mistura constituída por metanol a 90%, água a 10% e ácido trifluoroacético a 0,1% e 50% de uma mistura de água a 90%, metanol a 10% e ácido trifluoroacético a 0,1%, a uma velocidade de eluição de 63 ml/min. para isolar 0,36 g do isómero (S,R) do título sob a forma de um sólido de cor castanho amarelado P.F. 208-210°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,19$. $[\alpha]_D = -38,9^\circ$ ($c = 0,70$, metanol).

Análise elementar para $C_{14}H_{14}F_3NO_5S \cdot 0,25 H_2O$:

Calculado: C, 49,47; H, 4,90; N, 4,12; F, 16,77; S, 9,43;
 SH, 9,73;
 Encontrado: C, 49,21; H, 4,48; N, 4,04; F, 16,40; S, 9,52;
 SH, 9,49.

Exemplo 44

Acido (S,S)- β -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]benzenobutanóico

Dissolveram-se 1,26 g (3,3 mmoles) do isómero (S,S) do Exemplo 42 em 20 ml (100 mmoles) de hidróxido de amónio 5M e agitou-se durante 5 minutos à temperatura de 0°C depois do que se interrompeu a reacção com bissulfato de potássio a 10%. Seguidamente extraiu-se, quatro vezes, a mistura reaccional com acetato de etilo, reuniram-se os extractos orgânicos, secaram-se sobre sulfato de magnésio, filtraram-se e concentraram-se sob vazio obtendo-se 1,16 g de um resíduo amarelo. Submeteu-se o produto bruto a uma cromatografia rápida sobre 200 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). Obtiveram-se 800 mg de um sólido branco. Triturou-se seguidamente este produto com hexano/acetato de etilo obtendo-se 720 mg do isómero (S,S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 177-178°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,10$. $[\alpha]_D = +41,6^\circ$ (c = 0,55, metanol).

Análise elementar para $C_{14}H_{14}F_3NO_3S \cdot 0,06 H_2O$:

Calculado: C, 49,98; H, 4,83; N, 4,16; F, 16,94; S, 9,53;

SH, 9,83;

Encontrado: C, 50,11; H, 4,85; N, 4,03; F, 16,56; S, 9,47;

SH, 9,74.

7.

Exemplo 45

(S)-3-hidroxi-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-tirosina

A. (S)-3-hidroxi-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-tirosina

A temperatura de 0°C adicionaram-se 16 ml (60 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 2,37 g (12 mmoles) de 3-hidroxi-L-tirosina em 25 ml de acetonitrilo. Agitou-se a suspensão durante 6 horas à temperatura ambiente, altura em que se arrefeceu novamente até à temperatura de 0°C. Adicionaram-se 2,81 g (12 mmoles) de cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo sob a forma de uma solução em 5 ml de acetonitrilo e agitou-se a mistura reaccional durante 20 horas à temperatura de 0°C. Verteu-se a mistura reaccional sobre, aproximadamente, 150 ml de ácido clorídrico 1N depois do que se agitou a mistura bifásica durante 30 minutos à temperatura ambiente. Nesta altura extraiu-se a mistura reaccional com 2 x 200 ml de acetato de etilo e lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com 200 ml de água e depois com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se seguidamente até à obtenção de um residuo oleoso. Após a realização de diversas cromatografias isolaram-se 1,71 g de (R)-3-hidroxi-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-tirosina, $[\alpha]_D = -6,5^\circ$ (c = 0,15, metanol), sob a forma de uma espuma branca; e 1,63 g de (S)-3-hidroxi-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-tri-

7,

fluoro-1-oxopropil]-L-tirosina, P.F. 175-184°C, $[\alpha]_D = +106,3^\circ$ (c = 0,49, metanol) sob a forma de um sólido amorfo esbranquiçado.

B. (S)-3-hidroxi-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-tirosina

A temperatura ambiente, adicionaram-se 2,5 ml de hidróxido de amônio concentrado a uma suspensão de 1,4 g (3,54 mmoles) do isômero (S) do composto A do título em água isenta de ar. Após agitação durante um minuto da mistura reaccional turva adicionou-se uma solução saturada de bissulfato de potássio até pH aproximadamente 1,5. Extraiu-se a mistura ácida com 2 x 125 ml de acetato de etilo e lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se. Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 5 x 12 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (55:45:2). Concentraram-se as fracções mais puras obtendo-se 997 mg de uma espuma branca que se cromatografou novamente utilizando uma coluna de 5 x 12 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (40:60:2). Concentraram-se as fracções mais puras até à obtenção de um resíduo espumoso que se co-evaporou exaustivamente com tolueno, heptano, cloreto de metileno e hexano. Triturou-se o material com heptano e pentano e secou-se durante toda a noite sob vácuo à temperatura ambiente obtendo-se 780 mg do isômero (S) do título sob a forma de um sólido amorfo. P.F. 103-107°C (com decomposição). $[\alpha]_D = +52,5^\circ$ (c =

= 0,55, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_2S \cdot 0,42 H_2O$:

Calculado: C, 43,28; H, 4,14; N, 3,88; F, 15,80; S, 8,89;
SH, 9,17;

Encontrado: C, 43,51; H, 4,40; N, 3,65; F, 15,63; S, 8,90;
SH, 9,67.

Exemplo 46

(R)-3-hidroxi-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-tirosina

A temperatura ambiente adicionaram-se 2,6 ml de hidróxido de amónio concentrado a uma suspensão de 1,5 g (3,8 mmoles) de (R)-3-hidroxi-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-tirosina do Exemplo 45-A em água isenta de ar. Após agitação durante um minuto adicionou-se uma solução saturada de bissulfato de potássio até pH aproximadamente 1,5. Extraiu-se a mistura ácida com 2 x 125 ml de acetato de etilo e lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se. Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 5 x 15 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (55:45:2). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com hexano obtendo-se um sólido que se triturou com hexano e recristalizou na mistura isopropanol/hexano. Triturou-se o sólido cristalino até a obtenção de um pó fino e agitou-se em heptano du-

M₁

rante 3 horas para eliminar o isopropanol retido. Filtrou-se o material, lavou-se com hexano e secou-se à temperatura de 95°C sob vazio alto durante 24 horas obtendo-se 586 mg do isômero (R) do título sob a forma de um pó branco. P.F. 176-177°C. $[\alpha]_D = +2,5^\circ$ (c = 0,32, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_2S \cdot 0,16 H_2O$:

Calculado: C, 43,85; H, 4,05; N, 3,93; F, 16,00; S, 9,00;
SH, 9,29;

Encontrado: C, 43,99; H, 4,22; N, 3,79; F, 15,60; S, 8,87;
SH, 10,52.

Exemplo 47

Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]ciclo-hexanopropanóico

A. N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-ciclo-hexilalanina

A temperatura de 0°C adicionaram-se 12,2 ml (45,6 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 2,6 g (15,2 mmoles) de L-ciclo-hexilamina em 35 ml de acetonitrilo. Agitou-se a suspensão durante 6 horas à temperatura ambiente. Perdurou uma quantidade significativa de sólido. Após o arrefecimento da mistura reaccional até à temperatura de 0°C adicionou-se cloreto de 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropionilo, gota a gota, sob a forma de uma solução em 10 ml de acetonitrilo. Após agitação durante 24 horas à temperatura ambiente observou-se que a mistura reaccional se apresentava sob a for-

7.

ma de uma solução límpida de cor amarela. Partilhou-se a mistura reaccional entre 150 ml de acetato de etilo e 150 ml de ácido clorídrico 1N. Extraiu-se a camada aquosa com mais 150 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com 2 x 400 ml de água e com 200 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se até à obtenção de um resíduo oleoso. Após a realização de duas cromatografias e diversas recristalizações obtiveram-se 1,7 g de (R)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-ciclo-hexilalanina, P.F. 142-145°C, $[\alpha]_D^{25} = -135,1^\circ$ (c = 0,37, metanol); e 2,19 g de (S)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-ciclo-hexilalanina, P.F. 106-109°C, $[\alpha]_D^{25} = +97,2^\circ$ (c = 0,36, metanol).

B. Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]aminolciclo-hexanopropanóico

A temperatura ambiente adicionaram-se 3,1 ml de hidróxido de amónio concentrado a uma suspensão de 1,734 g (4,69 mmoles) do isómero (S) do título proveniente da alínea A em água isenta de ar. Observou-se uma dissolução quase imediata e agitou-se a mistura reaccional durante dez minutos à temperatura ambiente. Ajustou-se o pH até aproximadamente 1,5 com uma solução saturada de bissulfato de potássio e extraiu-se a mistura com 200 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se obtendo-se um resíduo que se cromatografou utilizando uma coluna de 5 x 15 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido

7,

acético (80:20:2). A concentração das fracções puras e a sua co-evaporação com heptano forneceram um sólido branco que se triturou com hexano. Secou-se o sólido resultante sob vazio alto durante 18 horas obtendo-se 1,28 g do isómero (S,S) do título. P.F. 141-143°C. $[\alpha]_D = +13,6^\circ$ (c = 0,85, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{20}F_3NO_2S$:

Calculado: C, 47,70; H, 6,16; N, 4,28; F, 17,41; S, 9,79;

SH, 10,10;

Encontrado: C, 47,61; H, 6,15; N, 4,12; F, 17,24; S, 9,49;

SH, 11,77.

Exemplo 48

Acido (S,R)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]ciclo-hexanopropanóico

A temperatura ambiente adicionaram-se 2,6 ml de hidróxido de amónio concentrado a uma suspensão de (R)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-ciclo-hexilalanina preparada de acordo com a técnica descrita no Exemplo 47-A em 10,5 ml de água isenta de ar. Observou-se a dissolução quase imediata e agitou-se a solução resultante durante 5 minutos. Nesta altura acidificou-se a mistura reaccional até pH 1,5 com uma solução saturada de bissulfato de potássio. Extraiu-se a suspensão resultante com, aproximadamente, 250 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se até à obtenção de um sólido esbranquiçado. Cromato-

47

grafou-se o material resultante utilizando uma coluna de 2,5 x x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (80:20:2). A concentração das fracções puras, a co-evaporação com heptano e a trituração com hexano forneceram 858 mg do isómero (S,R) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 116-118°C. $[\alpha]_D = -47,2^\circ$ (c = 0,65, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{20}F_3NO_3S$:

Calculado: C, 47,69; H, 6,16; N, 4,28; F, 17,41; S, 9,79;
SH, 10,10;

Encontrado: C, 47,89; H, 6,29; N, 4,15; F, 16,76; S, 9,66;
SH, 10,30.

Exemplo 49

(R)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-tirosina

Sob atmosfera de argon arrefeceu-se até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C uma suspensão de 2,72 g (15 mmoles) de L-tirosina em 50 ml de acetonitrilo anidro e adicionaram-se 12 ml (45 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida. Agitou-se a mistura reaccional e aqueceu-se gradualmente até à temperatura ambiente. Decorridas 2 horas, adicionaram-se 3 ml de dimetilformamida e agitou-se durante toda a noite à temperatura ambiente. Como a mistura reaccional apresentava ainda o aspecto de uma suspensão ligeira adicionaram-se mais 2 ml de dimetilformamida e após agitação durante 2 horas à temperatura

ambiente adicionaram-se 3 ml de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida o que deu origem a uma solução límpida decorridas 2,5 horas. Arrefeceu-se a mistura reaccional até uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C e adicionaram-se, gota a gota, 3,52 g (15 mmoles) de cloreto de 2-trifluoro-3-acetil-tiopropionilo dissolvidos em 7 ml de acetonitrilo e aqueceu-se gradualmente a mistura até à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura reaccional até a obtenção de um resíduo xaroposo amarelo, partilhou-se entre 100 ml de acetato de etilo e 100 ml de água. Extraiu-se ainda a camada aquosa com mais 4 x 75 ml de acetato de etilo e lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 10,5 g de um resíduo sólido amarelo. Misturou-se este resíduo sólido com 2,5 g de material bruto adicional preparado durante uma outra experiência. Uma cromatografia rápida dos 13 g do produto bruto resultante utilizando gel de sílica numa proporção de 120 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1), forneceu 2,29 g do diastereoisómero que eluiu mais depressa (isómero A); 2,31 g de uma mistura de ambos os diastereoisómeros e 1,88 g do diastereoisómero que eluiu mais lentamente (isómero B). Trituraram-se os 2,29 g com uma mistura de acetato de etilo/hexano (1:1) obtendo-se 1,25 g do isómero A puro e 0,83 g da solução mãe contendo ambos os diastereoisómeros. Um tratamento similar dos 1,88 g do material com acetato de etilo/hexano (1:2) forneceu 1,2 g do isómero B puro e 0,38 g da solução mãe que continha predominante-

7,

mente o isómero B. A cristalização dos 2,31 g na mistura acetato de etilo/hexano (1:1) forneceu 0,8 g do isómero A puro e 1,5 g dos isómeros A e B misturados. Cromatografaram-se novamente, duas vezes, 2,71 g das fracções mistas reunidas utilizando as condições descritas antes. Obtiveram-se 0,41 g do isómero A puro e 1,14 g do isómero B puro. Reuniram-se 0,8 g, 1,25 g e 0,41 g do isómero A puro e trituraram-se inicialmente com hexano contendo algumas gotas de acetato de etilo e recristalizaram-se seguidamente na mistura acetato de etilo/hexano (1:1) obtendo-se 1,8 g do isómero (R) do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 202-204°C. $[\alpha]_D = -85,7^\circ$ (c = 1,0, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{14}F_3NO_5S$:

Calculado: C, 47,49; H, 4,25; N, 3,69; F, 15,02; S, 8,45;

Encontrado: C, 47,55; H, 4,16; N, 3,62; F, 14,70; S, 8,25.

Exemplo 50

(S)-N-[2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-1-oxopropil]-L-tirosina

Reuniram-se 1,2 g e 1,14 g do isómero B puro do Exemplo 49 e trituraram-se com hexano contendo algumas gotas de acetato de etilo. Obtiveram-se 2,2 g do isómero (S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 170-173°C. $[\alpha]_D = +11,8^\circ$ (c = 1,0, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{14}F_3NO_5S$:

Calculado: C, 47,49; H, 4,25; N, 3,69; F, 15,02; S, 8,45;

Encontrado: C, 47,49; H, 4,22; N, 3,67; F, 14,67; S, 8,27.

Exemplo 51

(R)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-tirosina

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 7 minutos uma suspensão de 1,66 g (4,4 mmoles) do isómero (R) do Exemplo 49 em 2,8 ml de hidróxido de amónio concentrado e 6,2 ml de água. Acidificou-se a solução límpida resultante com uma solução de bissulfato de potássio a 5% até pH 1,5 e extraiu-se com 75 ml de acetato de etilo e depois com mais 3 x 50 ml do mesmo dissolvente. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se obtendo-se 1,48 g de um sólido cristalino branco. A purificação por cromatografia rápida deste produto bruto utilizando gel de sílica na proporção de 240 partes de gel de sílica para uma parte do composto e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1) forneceu 1,32 g do isómero (R) do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 204-206°C. $[\alpha]_D = +5,2^\circ$ (c = 1,0, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 46,29; H, 4,18; N, 4,15; F, 16,90; S, 9,50;
SH, 9,80;

Encontrado: C, 46,32; H, 4,02; N, 4,04; F, 16,60; S, 9,52;
SH, 9,86.

Exemplo 52

(S)-N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-tirosina

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon agitou-se durante 7 minutos uma suspensão de 2,05 g (5,4 mmoles) do isómero (S) do Exemplo 50 em 3,5 ml de hidróxido de amónio concentrado e 7,6 ml de água. Acidificou-se a solução límpida com 150 ml de uma solução a 5% de bissulfato de potássio e extraiu-se com 75 ml de acetato de etilo e seguidamente com mais 4 x 50 ml do mesmo dissolvente. Lavaram-se os extractos reunidos de acetato de etilo com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se sob pressão reduzida obtendo-se 1,95 g de um sólido esbranquiçado. Uma cromatografia rápida utilizando 400 g de gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1) forneceu 1,56 g do isómero (S) do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 184-187°C. $[\alpha]_D^{25} = +59,0^\circ$ (c = 1,0, metanol).

Análise elementar para $C_{13}H_{14}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 46,29; H, 4,18; N, 4,15; F, 16,90; S, 9,50;

SH, 9,80;

Encontrado: C, 46,38; H, 4,13; N, 4,12; F, 16,73; S, 9,37;

SH, 9,44.

Exemplo 53

(S,S)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-
-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

A. Cloridrato de (S)- α -(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-etana-
mina

A temperatura de -20°C e sob atmosfera de argon adicionaram-se a uma solução de 7,74 g (25,42 mmoles) de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-triptofano em 150 ml de cloreto de metileno 2,79 ml (25,42 mmoles) de N-metilmorfolina e depois 3,31 ml (25,42 mmoles) de cloroformato de isobutilo. Agitou-se a suspensão resultante durante 15 minutos à temperatura de -20°C altura em que se adicionaram 45 ml (252 mmoles) de uma solução metanólica 5,6M de amoníaco. Decorridos 30 minutos à temperatura de -20°C interrompeu-se a reacção com água e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Separaram-se as camadas e extraiu-se a camada aquosa, duas vezes, com cloreto de metileno. Secaram-se os extractos orgânicos reunidos sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de 8,0 g de um sólido branco. A recristalização na mistura acetato de etilo/hexano forneceu 6,6 g de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-triptofana-

mida.

Sob atmosfera de árgon e à temperatura de -10°C adicionou-se uma solução de 10,5 ml (75,16 mmoles) de trietilamina em 40 ml de benzeno a 6,5 g (37,58 mmoles) de carbamato de clorossulfonil-metilo em 70 ml de benzeno durante mais de 30 minutos. Agitou-se a mistura reaccional durante mais 30 minutos à temperatura ambiente altura em que se adicionaram, durante mais de 10 minutos, 5,7 g (18,79 mmoles) de N-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]-L-triptofanamida dissolvidos em 100 ml de tetra-hidrofurano anidro. Agitou-se a mistura resultante durante 1 hora, verteu-se seguidamente sobre uma coluna de cromatografia rápida (50 mm x 15,24 cm) e como agente de eluição utilizou-se uma mistura de hexano/acetato de etilo (60:40). Obtiveram-se 4,22 g de N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-triptofanil-nitrilo sob a forma de um sólido branco. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). $R_f = 0,47$. $[\alpha]_D = -35,8^{\circ}$ ($c = 0,57$, metanol).

Durante 1 hora agitou-se, à temperatura de 90°C , uma solução de 2,42 g (8,48 mmoles) do nitrilo citado antes e 4,25 g (12,72 mmoles) de azida de tri-butil-estanho em 20 ml de xileno. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e verteu-se directamente sobre uma coluna de cromatografia rápida (50 mm x 20,32 cm) utilizando como agente de eluição 2 l de hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2% e 1 l de acetato de etilo/hexano (3:1) mais ácido acético a 2%. Obtiveram-se 1,91 g de éster 1,1-dimetiletílico do ácido (S)-[2-

M,

-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]carbâmico sob a forma de um sólido branco. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%. $R_f = 0,09$. $[\alpha]_D = +2,23^\circ$ ($c = 0,71$, metanol).

A temperatura de 0°C saturaram-se 30 ml de acetato de etilo com ácido clorídrico gasoso, altura em que se adicionaram 7,4 ml de anisol e depois 1,24 g (3,77 mmoles) de éster 1,1-dimetiletílico do ácido (S)-[2-(1H-benzimidazol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]carbâmico dissolvidos em 7 ml de acetato de etilo. Agitou-se a solução resultante durante 1 hora à temperatura de 0°C , altura em que uma CCF mostrou a ausência de qualquer composto inicial. Evaporou-se a mistura reaccional e tratou-se com cloreto de metileno e éter e submeteu-se finalmente a vazio obtendo-se 0,95 g de cloridrato de (S)- α -(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-etanamina sob a forma de um sólido castanho luminoso.

B. Ácido (2S)-trifluorometil-3-acetil-tiopropiónico, sal de efedrina

Trataram-se 7,18 g (33,2 mmoles) de ácido 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropiónico em 100 ml de éter com 2,73 g (16,6 mmoles) de (1S,2R)-(+)-efedrina em 100 ml de éter e deixou-se descansar durante 18 horas. Filtrou-se seguidamente a mistura reaccional até à obtenção de 5,37 g de um sólido que se recristalizou com 4 x 40 ml de acetato de etilo. Obtiveram-se 3,47 g de ácido (2S)-trifluorometil-3-acetil-tiopropiónico, sal de efedrina. P.F. $139-140^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D = +100,0^\circ$ ($c = 1,0$,

metanol).

C. (6,6)-2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluoro-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

Utilizando uma ampola de decantação agitaram-se 2,2 g (5,74 mmoles) do sal de efedrina da alínea B com 50 ml de éter etílico e 50 ml de água contendo 5,74 ml de ácido clorídrico 1N. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, evaporou-se e eliminou-se a água formada mediante uma mistura azeotrópica com cloreto de metileno. Dissolveu-se o ácido carboxílico livre resultante em 14 ml de cloreto de metileno aos quais se adicionaram 0,5 ml (5,74 mmoles) de cloreto de oxalilo e depois, gota a gota e cuidadosamente, 0,05 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura resultante durante 2 horas à temperatura ambiente. Simultaneamente, adicionaram-se, à temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon, 6,3 ml (24,12 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 1,73 g (5,74 mmoles) do composto A do título em 30 ml de acetonitrilo e agitou-se a solução turva resultante durante 2 horas à temperatura ambiente. Arrefeceu-se depois a solução até à temperatura de -25°C, altura em que se adicionou, gota a gota e durante mais de 15 minutos, o cloreto do ácido (2S)-trifluorometil-3-acetil-tiopropiónico citado antes. Após agitação durante 2 horas da solução amarela brilhante, a uma temperatura compreendida entre -25°C e -15°C, interrompeu-se a reacção vertendo 75 ml de água e extraiu-se com 2 x 75 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio,

71

secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se até à obtenção de um sólido. Uma cromatografia rápida utilizando uma coluna de 50 mm x 20,32 cm e como agente de eluição 2 l de hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 1%, 1 l de acetato de etilo/hexano (3:1) mais ácido acético a 2%, 1 l de acetato de etilo/hexano (4:1) mais ácido acético a 2% e 1 l de acetato de etilo/hexano (9:1) mais ácido acético a 2% forneceu, após recristalização na mistura acetato de etilo/hexano, 1,52 g do isómero (S,S) do composto C do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 208-213°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%. $R_f = 0,13$. $[\alpha]_D = -163,8^\circ$ (c = 0,53, metanol).

D. (S,S)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

A temperatura ambiente e sob atmosfera de árgon adicionaram-se a uma suspensão de 1,14 g (2,67 mmoles) do produto C do título em 5,3 ml de água isenta de ar, uma mistura de 1,76 ml de hidróxido de amónio concentrado e 1,76 ml de água. Decorridos 2 minutos interrompeu-se a reacção com uma solução saturada de bissulfato de potássio (pH 1,5) e separou-se por filtração o sólido resultante e purificou-se por trituração com uma mistura de acetato de etilo/éter etílico/hexano. Obteve-se 0,73 g do isómero (S,S) sob a forma de um sólido branco. P.F. 218-223°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%. $R_f = 0,13$. $[\alpha]_D = +54,8^\circ$ (c =

= 0,54, metanol).

Análise elementar para C₁₅H₁₅F₃N₄OS:

Calculado: C, 46,87; H, 3,93; N, 21,86; F, 14,83; S, 8,34;
SH, 8,60;

Encontrado: C, 47,22; H, 3,80; N, 21,71; F, 14,99; S, 8,05;
SH, 12,35.

Exemplo 54

(S,R)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-
-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

A. Acido (2R)-trifluorometil-3-acetil-tiopropiônico, sal de
efedrina

Evaporou-se o filtrado obtido no Exemplo 53-B, tratou-se com uma solução aquosa de ácido clorídrico e extraiu-se depois com acetato de etilo, secou-se e evaporou-se obtendo-se 3,8 g de um óleo que se dissolveram em 40 ml de éter e se misturaram com 2,9 g (17,6 mmoles) de (1R,2S)-(-)-efedrina dissolvidos em 40 ml de éter deixando-se em descanso durante 16 horas. Separou-se o sólido por filtração e recristalizou-se no acetato de etilo (2 x 40 ml) obtendo-se 4,0 g de ácido (2R)-trifluorometil-3-acetil-tiopropiônico, sal de efedrina. P.F. 138-139°C. $[\alpha]_D = -100,3^\circ$ (c = 1,0, metanol).

B. (S,R)-2-[(acetil-tio)metil]-3,3,3-trifluorometil-N-[2-
-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

Em uma ampola de decantação agitaram-se 1,53 g (4,0 mmoles) do

sal efedrina da alínea A do título com 50 ml de éter etílico e 50 ml de água contendo 4,0 ml de ácido clorídrico 1N. Separou-se a camada orgânica, secou-se sobre sulfato de magnésio, evaporou-se e formou-se uma mistura azeotrópica com cloreto de metileno. Dissolveu-se o ácido carboxílico livre resultante em 10 ml de cloreto de metileno aos quais se adicionaram 0,53 ml (4,0 mmoles) de cloreto de oxalilo e depois, cautelosamente e gota a gota, 0,035 ml de dimetilformamida. Agitou-se a mistura resultante durante 2 horas à temperatura ambiente. Simultaneamente, à temperatura de 0°C e sob atmosfera de argon, adicionaram-se 4,4 ml (16,8 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 1,73 g (5,74 mmoles) de cloridrato de (S)- α -(1H-tetrazol-5-il)-1H-indol-3-etanamina em 21 ml de acetonitrilo e agitou-se a solução turva resultante durante 2 horas à temperatura ambiente. Arrefeceu-se depois esta solução até à temperatura de -25°C e adicionou-se, gota a gota e durante mais de 15 minutos, uma solução de ácido clorídrico. Após agitação durante 2 horas da solução de cor amarelo luminoso a uma temperatura compreendida entre -25°C e -15°C, interrompeu-se a reacção adicionando 50 ml de água e extraiu-se com 2 x 25 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos reunidos com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de sódio e evaporaram-se obtendo-se um sólido. Uma cromatografia rápida utilizando uma coluna de 50 mm x 20,32 cm e como agente de eluição 2 l de hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 1% e 1 l de acetato de etilo/hexano (3:1) mais ácido acético a 2%, forneceu, após recristalização na mistura acetato de etilo/hexano,

0,68 g do composto B do título sob a forma de um sólido branco. Evaporaram-se as soluções mãe e cromatografaram-se novamente utilizando uma coluna de 25 mm x 15,24 cm e como agente de eluição 2 l de hexano/acetato de etilo (1:1) mais ácido acético a 1%, obtendo-se, após recristalização, na mistura acetato de etilo/hexano, mais 0,26 g do sólido branco correspondente a um rendimento total de 0,96 g do composto B do título. P.F. 206-213°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição uma mistura de hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a 2%. $R_f = 0,23$. $[\alpha]_D = -93,3^\circ$ ($c = 0,52$, metanol).

C. (S,R)-3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-N-[2-(1H-indol-3-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)etil]propanamida

A temperatura ambiente e sob atmosfera de argon adicionou-se uma mistura de 1,39 ml de hidróxido de amónio concentrado e 1,39 ml de água a uma suspensão de 0,9 g (2,1 mmoles) do composto (S,R) da alínea B do título em 4,2 ml de água isenta de ar. Decorridos 2 minutos interrompeu-se a reacção com uma solução saturada de bissulfato de potássio (pH 1,5) e extraiu-se a mistura resultante com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se e evaporou-se obtendo-se um sólido que se purificou por cromatografia rápida utilizando uma coluna de 50 mm x 17,78 cm e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1) mais ácido acético a 1%. Recristalizou-se o material resultante na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 0,59 g do composto (S,R) do título sob a forma de um sólido branco.

01

P.F. 206-213°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição hexano/acetato de etilo (60:40) mais ácido acético a +2%. $R_f = 0,11$. $[\alpha]_D = -38,6^\circ$ (c = 0,42, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{15}F_3N_4OS \cdot 0,1 H_2O$:

Calculado: C, 46,66; H, 3,97; N, 21,76; F, 14,76; S, 8,30;
SH, 8,56;

Encontrado: C, 46,93; H, 3,80; N, 21,38; F, 15,06; S, 8,38;
SH, 15,40.

Exemplo 55

(S)-N-[4,4,4-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxobutil]-L-leucina

A. Acido 2-[[[fenil-metil]tio]metil]-4,4,4-trifluorobutírico

A uma solução de lítio-diisopropilamina [preparada utilizando 4,47 g (44,4 mmoles) de diisopropilamina recentemente destilada e 18 ml (45 mmoles) de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano] em 35 ml de tetra-hidrofurano anidro adicionou-se uma outra de 3,0 g (21,0 mmoles) de ácido 4,4,4-trifluorobutírico em 25 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 90 minutos à temperatura de 0°C arrefeceu-se a solução até à temperatura de -78°C e tratou-se com outra de tioéter benzil-bromometílico em 10 ml de tetra-hidrofurano. Deixou-se a solução descansar durante toda a noite de modo a elevar a sua temperatura até aos valores da temperatura ambiente. Eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e extraiu-se com 50 ml de hidróxido de sódio 1N e

7.

2 x 20 ml de água. Acidificaram-se os extractos alcalinos reunidos com 8 ml de ácido clorídrico concentrado e extraíram-se com 2 x 100 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, reuniram-se, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se sob vazio obtendo-se 3,82 g de um óleo. Uma cromatografia rápida utilizando 350 ml de gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (50:100:1) forneceu 1,36 g do composto A do título. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (50:50:1). $R_f = 0,38$.

B. N-[2-[[[fenil-metil]tio]metil]-4,4,4-trifluoro-1-oxobutill-L-leucina

Converteram-se 2,26 g (8,1 mmoles) do ácido da alínea A em um cloreto de ácido aquecendo-o com 8 ml de cloreto de tionilo à temperatura de 90°C durante 2,5 horas, removendo o cloreto de tionilo por destilação e submetendo a vazio alto o produto resultante à temperatura de 70°C durante algumas horas. Dissolveu-se o cloreto de ácido resultante em 5 ml de acetonitrilo anidro e adicionou-se a uma solução gelada de L-leucina/bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida em acetonitrilo [preparada a partir de 1,12 g (8,5 mmoles) de L-leucina e de 4,85 ml (4,7 g, 18,27 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida em 45 ml de acetonitrilo anidro a uma temperatura compreendida entre 0°C e a temperatura ambiente durante toda noite]. Após agitação durante 5 horas eliminaram-se as fracções voláteis sob vazio e dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-

71

-se com bissulfato de potássio a 5%, água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Sob vácuo concentrou-se a solução orgânica seca sobre sulfato de magnésio obtendo-se 4,5 g de um óleo. Uma cromatografia rápida utilizando 500 ml de gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (80:120:0,5) forneceu 2,56 g do produto contendo alguma quantidade de um outro secundário.

Realizou-se uma HPLC injectando amostras de 400 mg (total de 2,85 g) em uma coluna YMC S-10 de 30 x 500 mm e utilizando o agente de eluição em condições isocráticas de 70:30 [B-metanol/água (90:10) - ácido trifluoroacético a 0,1%; A-metanol/água (10:90) - ácido trifluoroacético a 0,1%] a uma velocidade de eluição de 50 ml/min.. Concentraram-se sob vácuo as fracções reunidas contendo o produto pretendido para eliminar o metanol e extraiu-se o concentrado aquoso resultante, três vezes, com acetato de etilo. Lavaram-se as fracções orgânicas com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, reuniram-se, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se sob vácuo obtendo-se 2,43 g do composto B do título.

C. (S)-N-[4,4,4-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxobutil]-L-leucina

A temperatura de -78°C adicionaram-se a 100 ml de uma solução de amoníaco 527 mg (22,9 átomos grama) de pequenos fragmentos de sódio. Decorridos 10 minutos observou-se a formação imediata de cor azul e adicionou-se uma solução de 1,53 g (3,9 mmoles) do produto B do título em 3,9 mmoles de tetra-hidrofurano

17,

anidro, adicionando-se 10 minutos mais tarde 5 g (94 mmoles) de cloreto de amônio sólido para interromper a reação que se deixou depois aquecer até à temperatura de -33°C observando-se o desaparecimento da cor azul. Evaporou-se o amoníaco em excesso sob atmosfera de árgon e partilhou-se o residuo entre acetato de etilo e bissulfato de potássio a 10%. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e uma solução saturada de cloreto de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio até à obtenção de 1,2 g do material pretendido que reunido com um outro proveniente de uma outra experiência constituiu um total de 1,88 g.

Separaram-se os diastereoisómeros por cromatografia rápida utilizando 500 ml de gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (60:140:0,5 e depois 80:100:0,5). Cromatografaram-se novamente as diversas fracções mistas e trituraram-se com hexano (acetato de etilo) obtendo-se 700 mg do isómero (S) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. $102-105^{\circ}\text{C}$. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). $R_f = 0,29$. $[\alpha]_D = -42,6^{\circ}$ ($c = 0,97$, metanol).

Análise elementar para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$:

Calculado: C, 43,85; H, 6,02; N, 4,65; F, 18,91; S, 10,64;
SH, 10,97;

Encontrado: C, 43,72; H, 5,62; N, 4,70; F, 18,94; S, 10,45;
SH, 11,94.

07,

Exemplo 56

(R)-N-[4,4,4-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxobutil]-L-leucina

Prosseguindo a técnica descrita no Exemplo 55 submeteram-se as fracções a uma técnica de cromatografia apropriada obtendo-se 578 mg do composto do título correspondente ^{av}isómero que eluia mais lentamente sob a forma de um sólido branco. P.F. 78-81°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (100:100:1). R_F = 0,23. [α]_D = -9,6° (c = 0,53, metanol).

Análise elementar para C₁₁H₁₆F₃NO₂S:

Calculado: C, 43,85; H, 6,02; N, 4,65; F, 18,91; S, 10,64;
SH, 12,64;

Encontrado: C, 43,84; H, 6,04; N, 4,62; F, 18,93; S, 10,48;
SH, 12,64.

Exemplo 57

Acido (S,R)-α-[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopro-
pil]amino]-2-benzofuranopropanóico

A. benzofurano-2-metanol

A temperatura de 0°C adicionou-se, gota a gota e durante mais de 15 minutos, 4,59 g (28,3 mmoles) de ácido benzofurano-2-carboxílico sob a forma de uma solução em 100 ml de éter etílico anidro a uma suspensão de 4,3 g (113 mmoles) de hidreto de alumínio e lítio em 180 ml de éter etílico. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas enquanto a sua temperatura

7,

atingia valores iguais aos da temperatura ambiente. Após arrefecimento até à temperatura de 0°C adicionaram-se 4,3 ml de água cautelosamente. Adicionaram-se depois 4,3 ml de hidróxido de sódio em solução aquosa a 15% e depois mais 12,9 ml de água. Adicionaram-se aproximadamente 10 g de sulfato de magnésio e agitou-se energeticamente a suspensão branca espessa durante aproximadamente 30 minutos. Filtrou-se a suspensão através de sílica gel e lavou-se o bolo resultante com éter etílico. Concentrou-se o filtrado e secou-se sob vazio alto obtendo-se 4,15 g do composto A do título sob a forma de um óleo amarelo luminoso.

B. 2-(bromometil)benzofurano

A temperatura de 0°C adicionaram-se 10,83 g (41,3 mmoles) de trifenilfosfina a uma solução de 4,08 g (27,5 mmoles) do composto A do título e 13,93 g (42 mmoles) de tetrabrometo de carbono em 85 ml de dimetilformamida. Após agitação durante 30 minutos adicionaram-se 50 ml de uma solução saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio e 50 ml de água. Partilhou-se a mistura resultante entre hexano e água. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se obtendo-se um líquido amarelo. Cromatografou-se este material utilizando uma coluna de 5 x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano. Concentraram-se as fracções puras obtendo-se 4,32 g de (2-bromometil)benzofurano sob a forma de um sólido cristalino branco.

47.

C. 2,2-dióxido de [3aS-[3 α ,6 α ,7 β]-1-[[[bis(metil-tio)metileno]amino]acetil]hexa-hidro-3H-3 α ,6-metano-2,1-benzisotiazol

A temperatura ambiente adicionaram-se 6,3 ml (105 mmoles) de dissulfureto de carbono a uma mistura de 12,5 g (100 mmoles) de cloridrato do éster metílico da glicina em 100 ml de clorofórmio. Adicionaram-se depois 14,6 ml (105 mmoles) de trietilamina e a temperatura reaccional subiu de 22°C para 37°C. Após agitação durante 1 hora adicionaram-se, gota a gota, 6,8 ml (110 mmoles) de iodeto de metilo e aqueceu-se a refluxo a mistura reaccional durante 1 hora. Após arrefecimento até à temperatura ambiente lavou-se a mistura reaccional com 2 x 50 ml de água e evaporou-se. Tratou-se o resíduo com 60 ml de éter etílico e lavou-se com 2 x 20 ml de água. Uma secagem sobre sulfato de sódio e uma concentração forneceram 9 g de bis-tio-metileno-glicinato de monometilo, um composto intermédio sob a forma de um óleo.

Sob atmosfera de árgon aqueceu-se à temperatura de refluxo durante 2 horas uma mistura do óleo citado antes, 10,3 g (75 mmoles) de carbonato de potássio pulverizado e 3,4 ml (55 mmoles) de iodeto de metilo em 30 ml de acetona. Adicionou-se mais 0,5 ml (8,1 mmoles) de iodeto de metilo e aquece-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante mais 1 hora. Após arrefecimento filtrou-se a mistura e lavou-se o bolo resultante com acetona. Concentrou-se o filtrado e dissolveu-se o resíduo em 30 ml de éter etílico. Lavou-se a solução resultante com 2 x 10 ml de água, secou-se sobre sulfato de só-

dio e concentrou-se obtendo-se 9,12 g de N-[bis-(metil-tio)metileno]glicinato de metilo sob a forma de um óleo amarelo.

A temperatura ambiente adicionou-se, gota a gota e durante mais de 30 minutos, uma solução 2M de 11,95 ml (23,9 mmoles) de trimetilaluminio em tolueno a uma solução de D-2,10-canfor-sultam em 120 ml de tolueno. Após agitação durante 15 minutos adicionaram-se, gota a gota e durante mais de 30 minutos, 4,2 g (19,8 mmoles) de N-[bis(metil-tio)metileno]glicinato de metilo sob a forma de uma solução em 80 ml de tolueno. Aqueceu-se depois a mistura reaccional até à temperatura de 50°C durante 24 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente adicionaram-se 7 ml de água cuidadosamente. Após concluída a adição da água adicionou-se sulfato de magnésio. Após agitação durante 15 minutos filtrou-se a suspensão através de celite e concentrou-se o filtrado obtendo-se um óleo cor-de-laranja. Recristalizou-se o resíduo no etanol absoluto obtendo-se 5,86 g do composto C do título sob a forma de cristais incolores. P.F. 106-108°C.

D. 2,2-dióxido de [3aS-[3a α ,6 α ,7 β]-1-[3-(benzofuranil)-2-
-[[bis(metil-tio)metileno]amino]-1-oxopropil]hexa-hidro-
-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol]

A temperatura de -78°C adicionou-se, durante mais de 10 minutos, uma solução de 0,94 g (2,5 mmoles) do composto C do título em 3,75 ml de tetra-hidrofurano anidro a 0,92 ml (2,3 mmoles) de uma solução 2,5M de n-butil-lítio em hexano em 6,25 ml de tetra-hidrofurano anidro. Agitou-se a mistura durante 1

7.

hora à temperatura de -78°C depois do que se adicionou, gota a gota e durante mais de 10 minutos, 2-(bromometil)benzofurano sob a forma de uma solução em 1,25 ml de tetra-hidrofurano anidro e 1,25 ml de triamida hexametilfosfórica. Adicionaram-se depois 50 mg de iodeto de tetrabutylamónio e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre -78°C e -20°C . Adicionou-se depois água e extraiu-se a mistura com 150 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com 100 ml de água e 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se obtendo-se um resíduo oleoso que se cristalizou em aproximadamente 4 ml de etanol absoluto. Separaram-se os cristais incolores por filtração e lavaram-se com 10 ml de etanol arrefecido até à temperatura de -20°C . Uma secagem sob vazio alto forneceu 1,08 g do composto D do título sob a forma de um sólido cristalino incolor. P.F. $145-148^{\circ}\text{C}$. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno. $R_f = 0,18$. $[\alpha]_D^{25} = -86,5^{\circ}$ ($c = 0,40$, clorofórmio).

E. 2,2-dióxido de [3a β -[3a α ,6 α ,7 β]]-1-[2-amino-3-(2-benzofuranil)-1-oxopropil]hexa-hidro-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazida

Durante 18 horas agitou-se à temperatura de 40°C uma mistura de 1,05 g (2,07 mmoles) do composto D do título, 11 ml (5,5 mmoles) de ácido clorídrico 0,5N e 11 ml de tetra-hidrofurano. Após alcalinização até pH 12 com hidróxido de sódio 6N extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-

M,

se sobre sulfato de sódio e concentrou-se até à obtenção de um residuo oleoso. Dissolveu-se este óleo em aproximadamente 2,5 ml de acetato de etilo e adicionou-se hexano até se observar a solução ligeiramente turva. Adicionaram-se cristais de sementeira e deixou-se a mistura cristalizar. Uma filtração e uma secagem sob vazio alto forneceram 0,71 g do composto E do título sob a forma de um sólido cristalino incolor. P.F. 123-125°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). $R_f = 0,16$. $[\alpha]_D = -52,8^\circ$ ($c = 0,29$, clorofórmio).

F. Cloridrato do ácido (S)- α -amino-2-benzofuranopropanóico

A temperatura ambiente adicionaram-se 336 mg (8 mmoles) de mono-hidrato de hidróxido de lítio sob a forma de uma solução em 10 ml de água a uma solução do composto E do título em 20 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação da mistura reaccional bifásica durante 1 hora adicionaram-se 30 ml de água e extraiu-se a mistura com 2 x 25 ml de cloreto de metileno. Após acidificação da camada aquosa até pH 1,5 com ácido clorídrico 1N eliminou-se o dissolvente sob vazio obtendo-se um sólido branco. Colocou-se esse sólido, sob a forma de uma suspensão em água, em uma coluna HP-20 utilizando como agente de eluição 500 ml de água, 500 ml de uma mistura água/metanol (1:1) e 250 ml de água/metanol (2:3). Reuniram-se as fracções contendo o produto, acidificaram-se novamente até pH 1,5 com ácido clorídrico 1N e concentraram-se obtendo-se 465 mg do composto F do título sob a forma de um pó branco. P.F. 190°C (com escurecimento); 225-230°C (com decomposição). Realizou-se uma CCF

71

utilizando como agente de eluição butanol/ácido acético/água/
/acetato de etilo (1:1:1:2). $R_f = 0,36$. $[\alpha]_D = -9,5^\circ$ ($c =$
 $= 0,55$, metanol).

G. Acido (S,R)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-
-oxopropilamino-2-benzofuranopropanóico

Partilharam-se 393 mg (1,03 mmoles) do sal de efedrina prove-
niente do Exemplo 54-A entre 100 ml de éter etílico e ácido
clorídrico diluído (1,03 ml de ácido clorídrico 1N em 100 ml
de água). Lavou-se a camada etérea com 2 x 100 ml de água, se-
cou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Tratou-se o
resíduo com 2 x 20 ml de cloreto de metileno que se evaporou.
Dissolveu-se o ácido livre em 3 ml de cloreto de metileno e
adicionou-se 0,09 ml (1,03 mmoles) de cloreto de oxalilo. Adi-
cionou-se 0,009 ml (0,01 mmole) de dimetilformamida e agitou-
-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Simulta-
neamente, adicionou-se bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a
uma suspensão do produto F do título em acetonitrilo. Agitou-
-se esta suspensão durante 2,5 horas observando-se a formação
de uma solução de cor amarelo luminoso. Arrefeceu-se a mistura
até à temperatura de 0°C e adicionou-se de uma só vez a
solução de cloreto de ácido citada antes. Após aquecimento até
à temperatura ambiente agitou-se a mistura durante 18 horas.
Partilhou-se a mistura reaccional entre 75 ml de acetato de
etilo e 75 ml de ácido clorídrico 1N. Extraiu-se a camada
aquosa com mais 25 ml de acetato de etilo e lavaram-se as
camadas orgânicas reunidas com 50 ml de ácido clorídrico 1N e
depois 25 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Se-

41

cou-se seguidamente a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e co-evaporou-se com 2 x 10 ml de tolueno. Cromatografou-se o residuo utilizando uma coluna de 2,5 x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (60:40:2). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporou-se o residuo com heptano obtendo-se 259 mg sob a forma de um sólido branco que se recristalizaram na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 224 mg do composto G do titulo, produto (S,R). P.F. 147-149°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (60:40:2). $R_f = 0,26$.

H. Acido (S,R)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxo-propilamino-2-benzofuranopropanóico]

A uma suspensão de 200 mg (0,5 mmole) do produto G do titulo em 4 ml de água adicionou-se 1 ml de hidróxido de amónio concentrado. A dissolução ocorreu em um minuto e agitou-se a mistura reaccional durante um total de 2 minutos. Nesta altura ajustou-se o pH até 1,5 com uma solução saturada de bissulfato de potássio e extraiu-se a mistura com 2 x 30 ml de acetato de etilo. Lavaram-se as camadas orgânicas reunidas com 30 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e concentraram-se até à obtenção de um sólido de cor castanho amarelado que se cromatografou utilizando uma coluna de 2,5 x 15 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (60:40:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com heptano obtendo-se um sólido branco que se triturou com pentano

4,

obtendo-se 161 mg do produto (S,R) do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 143-145°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (60:40:2). $R_f = 0,31$. $[\alpha]_D = -2,4^\circ$ ($c = 0,45$, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{14}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 49,86; H, 3,91; N, 3,88; F, 15,77; S, 8,87;
SH, 9,15;

Encontrado: C, 49,82; H, 4,12; N, 4,22; F, 15,90; S, 8,64;
SH, 9,68.

Exemplo 58

Ácido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropilamino]-2-benzofuranopropanóico

A. Ácido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropilamino]-2-benzofuranopropanóico

Partilharam-se 425 mg (1,22 mmoles) do sal de efedrina do Exemplo 53-B entre 100 ml de éter etílico e ácido clorídrico diluído 1N (1,22 ml de ácido clorídrico 1N em 100 ml de água). Lavou-se a camada etérea com 2 x 100 ml de água, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Co-evaporou-se o resíduo com 2 x 20 ml de cloreto de metileno. Dissolveu-se o ácido livre em 3 ml de cloreto de metileno e adicionou-se 0,107 ml (1,22 mmoles) de cloreto de oxalilo. Adicionou-se 0,011 ml (0,012 mmole) de dimetilformamida e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Simultaneamente adicionou-se 0,75 ml (2,8 mmoles) de bis(trimetilsilil)tri-

7.

fluoroacetamida a uma suspensão do produto preparado no Exemplo 57 alínea F em acetonitrilo. Agitou-se durante 2,5 horas observando-se que a suspensão se tornava numa solução de cor amarelo brilhante. Arrefeceu-se esta mistura até à temperatura de 0°C e adicionou-se de uma só vez a solução de cloreto de ácido citada antes. Após aquecimento até à temperatura ambiente agitou-se a mistura durante 18 horas. Partilhou-se a mistura reaccional entre 75 ml de acetato de etilo e 75 ml de ácido clorídrico 1N. Lavou-se a camada de acetato de etilo com 75 ml de ácido clorídrico 1N, 75 ml de água e 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se depois a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e co-evaporou-se com tolueno (2 x 10 ml). Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 2,5 x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição 1 l de hexano/acetato de etilo/ácido acético (70:30:2) e 1 l de hexano/acetato de etilo/ácido acético (60:40:2). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporou-se o resíduo com heptano obtendo-se 270 mg de um sólido de cor castanho amarelado que se cristalizou na mistura acetato de etilo/hexano. Uma filtração e uma lavagem com heptano forneceram 203 mg do composto A do título, composto (S,S), sob a forma de um sólido branco. P.F. 139-140°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (50:50:2). $R_f = 0,10$.

B. Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxo-propilaminol]-2-benzofuranopropanóico

A uma suspensão de 180 mg (0,45 mmole) do produto A do título

71

em 3,6 ml de água adicionou-se 0,9 ml de hidróxido de amónio concentrado. A dissolução ocorreu em um minuto e agitou-se a mistura reaccional em um total de 2 minutos. Nesta altura ajustou-se o pH até aproximadamente 1,5 com uma solução saturada de bissulfato de potássio e extraiu-se a mistura com 50 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com 50 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Misturou-se o resíduo resultante com 18 mg de um outro proveniente de uma outra experiênica e cromatografou-se utilizando uma coluna de 2,5 x x 15 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo/ácido acético (60:40:1). Concentraram-se as fracções puras e co-evaporaram-se com heptano até à obtenção de um sólido branco que se triturou com pentano obtendo-se 146 mg do composto do título (S,S) sob a forma de um sólido branco. P.F. 141-142°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/ácido acético (60:40:2). $R_f = 0,30$. $[\alpha]_D = +45,7^\circ$ ($c = 0,37$, metanol).

Análise elementar para $C_{15}H_{14}F_3NO_4S$:

Calculado: C, 49,86; H, 3,91; N, 3,88; F, 15,77; S, 8,87;

SH, 9,15;

Encontrado: C, 49,80; H, 3,90; N, 3,88; F, 15,99; S, 8,96;

SH, 9,24.

71

Exemplo 59

(S)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-alanil]-L-prolina

A. (S)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropil]-L-alanil]-L-prolina

Partilharam-se 1,64 g (4,3 mmoles) do sal de efedrina provenientes do Exemplo 53-B entre acetato de etilo e 6 mmoles de ácido clorídrico em uma solução aquosa. Lavou-se a camada orgânica com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo obtendo-se 0,94 g de ácido livre. Dissolveu-se o composto em 10 ml de cloreto de metileno, à temperatura ambiente, e tratou-se com 400 µl (573 mg, 4,51 mmoles) de cloreto de oxalilo e uma gota de dimetilformamida. Decorridos 90 minutos adicionou-se esta solução a uma outra de L-alanil-L-prolina/bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida em acetonitrilo [preparada a partir de 1,54 g (4,3 mmoles) de tosilato de l-alanil-L-prolina, 0,75 ml (554 mg, 4,3 mmoles) de diisopropiletilamina e 2,3 ml (2,21 g, 8,6 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida em 15 ml de acetonitrilo, agitada durante 2 horas a uma temperatura entre 0°C e a temperatura ambiente de modo a obter-se uma solução homogênea] e agitou-se durante toda a noite. Eliminaram-se as frações voláteis sob vácuo, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com uma solução a 10% de bissulfato de potássio, água e uma solução saturada de cloreto de sódio. Secaram-se as frações orgânicas sobre sulfato

7,

de magnésio e concentraram-se sob vácuo obtendo-se um óleo que se cromatografou sobre 250 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/metanol/ácido acético (10:6:2:0,2). Obtiveram-se 1,2 g do composto A do título sob a forma de uma espuma. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/metanol/ácido acético (10:4:2:0,2). $R_f = 0,29$.

B. (S)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-alanil]-L-prolina

Sob atmosfera de argon e à temperatura de 0°C trataram-se 1,2 g (3,12 mmoles) do produto A do título com 7 ml de uma solução 5M de hidróxido de amônio preparada diluindo hidróxido de amônio concentrado em água isenta de ar. Decorridos 10 minutos interrompeu-se a reação com 50 ml de uma solução a 10% de bissulfato de potássio. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se a fração orgânica com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo obtendo-se 1,0 g de um sólido. Uma cromatografia rápida sobre 200 ml de gel de sílica utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/metanol/ácido acético (10:6:2:0,2) forneceram o produto sob a forma de uma espuma. A trituração com hexano, contendo alguma percentagem de acetato de etilo, forneceu 750 mg do isómero (S) do título. P.F. 100-110°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/metanol/ácido acético (10:6:2:0,2). $R_f = 0,37$. $[\alpha]_D^{25} = -65,8^\circ$ (c = 0,8, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 0,25 H_2O$:

Calculado: C, 41,53; H, 5,09; N, 8,07; F, 16,42; S, 9,24;
SH, 9,53;

Encontrado: C, 41,75; H, 4,87; N, 7,85; F, 16,41; S, 9,24;
SH, 11,92.

Exemplo 60

(R)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-
-alanil]-L-prolina

A. (R)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopro-
-pil]-L-alanil]-L-prolina

Converteram-se 1,66 g (4,53 mmoles) do sal de efedrina prove-
niente do Exemplo 54-A no ácido livre e seguidamente no clo-
reto de ácido que se fez reagir com uma solução de L-alanil-L-
-prolina/bis(trimetil-silil)trifluoroacetamida em acetonitrilo
como se descreve no Exemplo 59-A obtendo-se 1,2 g do composto
A do título sob a forma de uma espuma. Realizou-se uma CCF
utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/
/metanol/ácido acético (12:6:2:0,2). $R_f = 0,37$.

B. (R)-1-[N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-
-L-alanil]-L-prolina

Trataram-se 1,25 g (3,25 mmoles) do produto A do título com
hidróxido de amónio utilizando a técnica descrita no Exemplo
59-B. Obtiveram-se, após purificação cromatográfica e tritu-
ração com hexano (contendo alguma percentagem de acetato de

71

etilo), 740 mg do isómero (R) do título. P.F. 100-105°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano/metanol/ácido acético (12:6:2:0,2). $R_f = 0,37$. $[\alpha]_D = -124,2^\circ$ (c = 1,1, metanol).

Análise elementar para $C_{12}H_{17}F_3N_2O_4S \cdot 0,25 H_2O$:

Calculado: C, 41,53; H, 5,09; N, 8,07; F, 16,42; S, 9,25;
SH, 9,53;

Encontrado: C, 41,75; H, 4,95; N, 8,01; F, 16,59; S, 9,36;
SH, 11,01.

Exemplo 61

Acido (R,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopro-
pil]amino]-1H-indazol-3-propanóico

A. 3-metil-1H-indazol

A temperatura de -10°C adicionaram-se 23 ml de ácido clorídrico concentrado a 2-aminoacetofenona pura. Agitou-se rapidamente a suspensão espessa resultante enquanto se aquecia até à temperatura de -5°C. Gota a gota e durante mais de 15 minutos, adicionaram-se 5,8 g (84 mmoles) de nitrito de sódio sob a forma de uma solução em 13 ml de água mantendo a temperatura entre -5°C e 3°C. Agitou-se a mistura reaccional durante mais 15 minutos à temperatura de 0°C periodo durante o qual se observou a formação de uma solução cor-de-laranja. Nesta altura verteu-se a mistura reaccional sobre uma solução de sulfito de sódio e de bissulfato de sódio à temperatura de 5°C [solução preparada dissolvendo 21,12 g (160 mmoles) de sulfito de sódio

em uma quantidade mínima de água, aproximadamente 75 ml, e juntando bissulfato de sódio até deixar de se dissolver. Adiciona-se uma pequena quantidade de água para dissolver qualquer sólido ainda presente]. Agitou-se a solução amarela resultante durante 15 minutos após o que se observou a precipitação de um sólido. Deixou-se a suspensão descansar à temperatura ambiente durante toda a noite observando-se que durante esse período o precipitado foi substituído por um óleo vermelho que flutuava no cimo da camada aquosa. Alcalinizou-se toda a mistura com hidróxido de sódio 1N e extraiu-se com éter etílico. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, decantou-se e concentrou-se até à obtenção de um sólido amarelo que se recristalizou na mistura éter etílico/pentano obtendo-se 3,83 g do composto A do título sob a forma de um sólido cristalino de cor castanho amarelado. P.F. 110-113°C.

B. éster fenílico do ácido 3-metil-1H-indazol-1-sulfínico

A temperatura de 0°C adicionaram-se 4,2 ml (33 mmoles) de cloreto de benzenossulfonilo a uma suspensão de 3,5 g (26,5 mmoles) do produto A do título e 7,5 g (133 mmoles) de hidróxido de potássio em pó em 110 ml de dimetoxietano. Aqueceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente e agitou-se durante 1 hora. Nesta altura verteu-se a mistura reaccional sobre 850 ml de tolueno e filtrou-se a suspensão resultante sobre celite. Lavou-se o filtrado com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se até à obtenção de um sólido que se recristalizou na

7.

mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 5,6 g do produto B do título sob a forma de um sólido cristalino incolor. P.F. 141-143°C.

C. éster fenílico do ácido 3-(bromometil)-1H-indazol-1-sulfínico

Durante 7 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 3 g (11 mmoles) do produto B do título, 1,95 g (11 mmoles) de N-bromossuccinimida e 12 mg de peróxido de benzoílo em 160 ml de tetracloreto de carbono. Após arrefecimento até à temperatura ambiente filtrou-se a mistura reaccional através de celite e concentrou-se o filtrado até à obtenção de um sólido cor-de-laranja. Cromatografou-se este sólido utilizando uma coluna de 5 x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição hexano/acetato de etilo (95:5). Concentraram-se todas as outras fracções contendo o produto até à obtenção de um sólido que se recristalizou na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 2,46 g do produto C do título sob a forma de um sólido cristalino incolor.

D. 2,2-dióxido de [3aS-[3a α ,6 α ,7 β]]-1-[2-[[bis(metil-tio)metileno]amino]-1-oxo-3-[1-(fenoxissulfinil)-1H-indazol-3-illpropill]-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol]

A temperatura de -78°C adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1,13 g (3 mmoles) de 2,2-dióxido de [3aS-[3a,6 α ,7 β]]-1-[[[bis(metil-tio)metileno]amino]acetil]hexa-hidro-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol [preparado de acordo com a técnica descrita no Exemplo 57-C] em 4,5 ml de tetra-hidrofurano a

7.

1,13 ml (2,82 mmoles) de uma solução 2,5M em hexano de n-butil-lítio em 7,5 ml de tetra-hidrofurano. Após agitação durante 1 hora à temperatura de -78°C adicionou-se, gota a gota, 1,29 g (2,82 mmoles) do produto C do título sob a forma de uma solução em 1,5 ml de tetra-hidrofurano e 1,5 ml de triamida hexametilfosfórica. Adicionou-se depois iodeto de tetrabutil-amónio (na ponta da espátula) e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre -78°C e 0°C . Partilhou-se a mistura reaccional entre 250 ml de água e 250 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com 2 x 100 ml de água e 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Cromatografou-se o resíduo utilizando uma coluna de 5 x 20 cm e como agente de eluição 2 l de hexano/acetato de etilo (8:2) e 2 l de hexano/acetato de etilo (7:3). Concentraram-se as fracções puras obtendo-se 1,58 g do produto D do título sob a forma de um óleo incolor.

E. 2,2-dióxido de [3aS-[3a α ,6 α ,7 β]]-1-[2-amino-1-oxo-3-[1-(fenoxissulfinil)-1H-indazol-3-il]propil]-3H-3a,6-metano-2,1-benzisotiazol

Durante 20 horas aqueceu-se até à temperatura de 50°C uma mistura de 1,53 g (2,25 mmoles) do produto D do título em 15 ml de ácido clorídrico 0,5N. Após este período de tempo alcalinizou-se a mistura até pH 12 com hidróxido de sódio 1N e extraiu-se a camada alcalina resultante com 100 ml de acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e concen-

7c

trou-se até à obtenção de um sólido que se recristalizou na mistura acetato de etilo/hexano obtendo-se 1,19 g do produto E do título sob a forma de um sólido cristalino branco. P.F. 187-188°C.

F. Cloridrato do ácido (S)- α -amino-1H-indazol-3-propanóico

Durante 96 horas agitou-se, à temperatura ambiente, uma mistura de 1,14 g (2,1 mmoles) do produto E do título, 550 mg (12,5 mmoles) de hidróxido de lítio hidratado, 12,5 ml de água e tetra-hidrofurano. Adicionaram-se mais 100 mg (2,5 mmoles) de hidróxido de lítio sob a forma de uma solução em 3 ml de água. Após mais 18 horas diluiu-se a mistura reaccional em 50 ml de água e extraiu-se a mistura aquosa com 2 x 30 ml de cloreto de metileno. Acidificou-se a camada aquosa até pH 1,5 com ácido clorídrico 1N e extraiu-se com 50 ml de acetato de etilo. Ver-teu-se depois a camada aquosa utilizando uma coluna HP-20 de 5 x 10 cm e como agente de eluição 400 ml de água; 200 ml de água/metanol (9:1); 200 ml de água/metanol (8:2); 200 ml de água/metanol (7:3); 200 ml de água/metanol (6:4); 200 ml de água/metanol (5:5). Concentraram-se as fracções puras até ao volume aproximado de 10 ml e ajustou-se novamente o pH até 1,5 com ácido clorídrico 1N. Concentrou-se a solução até à secura e co-evaporou-se com metanol, acetato de etilo e hexano. Agitou-se o sólido resultante sob a forma de uma suspensão em acetato de etilo durante 24 horas depois do que se filtrou e lavou com hexano. A secagem forneceu 598 mg do produto F do título sob a forma de um sólido amorfo. $[\alpha]_D = +21,4^\circ$ (c = 0,44, metanol).

M.

G. Acido (R,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropillaminol-1-indazol-3-propanóico]

Partilharam-se 265 mg (0,76 mmole) do sal de efedrina preparado no Exemplo 54-A entre 60 ml de éter etílico e ácido clorídrico diluído (0,76 ml de ácido clorídrico 1N em 60 ml de água). Lavou-se a camada etérea com 2 x 60 ml de água, secou-se sobre sulfato de magnésio e concentrou-se. Co-evaporou-se o residuo com 2 x 10 ml de cloreto de metileno. Dissolveu-se depois o ácido livre em 2 ml de cloreto de metileno e adicionou-se 0,066 ml (0,76 mmole) de cloreto de oxalilo. Adicionaram-se 5 μ l de dimetilformamida e agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente. Simultaneamente adicionou-se 0,64 ml (2,27 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida a uma suspensão de 150 mg (0,54 mmole) do composto F do título em 2 ml de acetonitrilo. Mediante agitação durante 2,5 horas a suspensão resultante deu origem a uma solução turva de cor amarelo luminoso. Arrefeceu-se esta mistura até à temperatura de 0°C e adicionou-se de uma só vez a solução de cloreto de ácido citada antes. Deixou-se a mistura aquecer até à temperatura de 10°C durante 2 horas. Adicionaram-se 2 ml de ácido clorídrico 1N e partilhou-se a mistura reaccional entre 75 ml de acetato de etilo e 75 ml de água. Lavou-se a camada de acetato de etilo com 75 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e co-evaporou-se com 3 x 15 ml de tolueno. Cromatografou-se o residuo resultante utilizando uma coluna de 2,5 x 20 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição 1 l de acetato de etilo/heptano/ácido acético (80:20:2) e 1 l

7.

de acetato de etilo/ácido acético (98:2). Concentraram-se as fracções puras obtendo-se 127 mg do produto G do título, isómero (R,S), sob a forma de um sólido branco. P.F. 198-204°C (com decomposição).

H. Acido (R,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxo-propilamino]-1H-indazol-3-propanóico]

A uma suspensão de 120 mg (0,3 mmole) do produto G do título, isómero (R,S), em 2,4 ml de água isenta de ar adicionou-se 0,6 ml de hidróxido de amónio concentrado. Agitou-se a solução resultante durante 2,5 minutos depois do que se acidificou a mistura reaccional com uma solução saturada de bissulfato de potássio até pH inferior a 2. Extraiu-se a camada ácida com 50 ml de acetato de etilo e lavou-se a camada de acetato de etilo com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e absorveu-se previamente sobre celite. Uma cromatografia utilizando uma coluna de 2,5 x 10 cm contendo gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/heptano/ácido acético (75:25:2) forneceu um resíduo sólido que se co-evaporou, diversas vezes com heptano, obtendo-se 78 mg do produto do título, isómero (R,S), sob a forma de um sólido amorfo branco. P.F. 218-220°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição acetato de etilo/hexano (8:2) mais ácido acético a 2%. $R_f = 0,17$. $[\alpha]_D = -15,5^\circ$ (c = 0,11, metanol).

Análise elementar para $C_{14}H_{14}F_3N_3O_3S \cdot 0,2 H_2O$:

Calculado: C, 47,09; H, 4,30; N, 11,21; F, 15,20; S, 8,55;
SH, 8,82;

Encontrado: C, 47,10; H, 4,02; N, 10,85; F, 15,39; S, 8,20;
SH, 10,11.

Exemplo 62

Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]-1H-indazol-3-propanóico

A. Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropil]amino]-1H-indazol-3-propanóico

Realizando a técnica descrita no Exemplo 61-G mas utilizando o cloreto de ácido obtido a partir do sal de efedrina proveniente do Exemplo 53-B obteve-se o produto A do título, isómero (S,S).

B. Acido (S,S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]amino]-1H-indazol-3-propanóico

O tratamento do produto A do título com hidróxido de amônio concentrado de acordo com a técnica descrita no Exemplo 61-H forneceu o produto B do título, isómero (S,S).

M,

Exemplo 63

Acido (α S)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-amino]-1H-tetrazol-5-propanóico

A. Acido (2S)-[[[fenil-metoxi]carbonil]amino]-3-cianopropanóico

A uma suspensão de 2,0 g (17,5 mmoles) de ácido (α S)-amino-3-cianopropanóico em 10 ml de acetonoitrilo anidro adicionaram-se 9,4 ml (35 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se a mistura reaccional durante 3 horas. Adicionaram-se 2,5 ml (17,5 mmoles) de cloroformato de benzilo, agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite, concentrou-se sob vazio e dissolveu-se em 200 ml de acetato de etilo. Lavou-se a solução orgânica, duas vezes, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vazio. A cristalização no éter ispropílico forneceu 3,82 g do produto A do título.

B. éster 1,1-dimetiletilico do ácido (2S)-[[[fenil-metoxi]carbonil]amino]-3-cianopropanóico

A uma solução de 3,42 g (13,8 mmoles) do produto A do título e de 5,2 g (70 mmoles) de t-butanol em 20 ml de cloreto de metileno anidro adicionaram-se 2,64 g (13,8 mmoles) de cloridrato de etil-3-(3-dimetilamino)propil-carbodiimida e 0,2 g de dimetilaminopiridina. Diluiu-se a mistura reaccional com 100 ml de cloreto de metileno e lavou-se com ácido clorídrico 0,5M, uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogénio e de sódio

7.

e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia utilizando 100 g de gel de sílica e como agente de eluição acetato de etilo/hexano (1:1). Reuniram-se as frações apropriadas e concentraram-se obtendo-se 2,3 g do produto B do título.

C. Éster 1,1-dimetílico do ácido (α S)- α -[[fenil-metoxi]carbonylamino]-1H-tetrazol-5-propanóico

A temperatura de 135°C aqueceram-se em 30 ml de xileno durante toda a noite 2,0 g (6,57 mmoles) do produto B do título e 2,7 g (8,0 mmoles) de azida de tri-n-butyl-estanho. Concentrou-se a mistura reaccional sob vácuo, dissolveu-se em 50 ml de uma solução de metanol/ácido acético/clorofórmio (1:1:8) e agitou-se com 20 g de gel de sílica durante toda a noite. Concentrou-se a mistura reaccional sob vácuo, colocou-se no topo de uma coluna contendo 100 g de gel de sílica e cromatografou-se utilizando como agente de eluição uma mistura de metanol/ácido acético/clorofórmio (3:3:96). Reuniram-se as frações apropriadas e concentraram-se obtendo-se 1,45 g do produto C do título.

D. Éster 1,1-dimetiletilico do ácido (α S)- α -amino-1H-tetrazol-5-propanóico

Durante toda a noite hidrogenou-se o produto C do título em 40 ml de metanol utilizando 0,1 g de hidróxido de paládio a 20% sobre carvão como catalisador. Filtrou-se a mistura reaccional através de celite e lavou-se a camada com uma mistura

7,

de metanol/água. Concentrou-se o filtrado sob vácuo obtendo-se 0,79 g do produto D do título.

E. Éster 1,1-dimetilético do ácido (α , β)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropil]amino]-1H-tetrazol-5-propanóico

Em 8 ml de acetonitrilo anidro suspendeu-se 0,78 g (3,67 mmoles) do produto D do título. A temperatura de 5°C adicionaram-se 1,87 g (7,34 mmoles) de bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida e agitou-se durante 1 hora altura em que se obteve uma solução límpida. A temperatura de 0°C adicionou-se 0,86 g (3,67 mmoles) de cloreto do ácido 2-trifluorometil-3-acetil-tiopropiónico e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas, diluiu-se com 150 ml de acetato de etilo e lavou-se a solução resultante, duas vezes, com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se sob vácuo. A cristalização no éter isopropílico forneceu 0,95 g do produto E do título sob a forma de um mistura de isómeros (1:1). P.F. 150-158°C.

F. Ácido (α , β)- α -[[3,3,3-trifluoro-2-[(acetil-tio)metil]-1-oxopropil]amino]-1H-tetrazol-5-propanóico

Em 5 ml de acetonitrilo dissolveram-se 0,9 g (2,2 mmoles) do produto E do título e 0,1 g de anisol. Adicionaram-se 4 ml de ácido trifluoroacético e agitou-se a mistura reaccional durante toda a noite. Concentrou-se a mistura reaccional sob vácuo e cromatografou-se utilizando 50 g de gel de sílica e como agente de eluição uma mistura de metanol/ácido acético/cloro-

71

fórmio (7:5:88). Reuniram-se as fracções apropriadas e concentraram-se obtendo-se 0,68 g do produto F do título sob a forma de um mistura de isómeros (1:1).

G. Acido $(\alpha S)-\alpha-[[3,3,3\text{-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxo-propilaminol-1H-tetrazol-5-propanóico}$

Sob atmosfera de árgon agitou-se durante 15 minutos à temperatura ambiente uma suspensão de 0,4 g (1,12 mmoles) do produto F do título em 0,72 ml de hidróxido de amónio concentrado e 1,6 ml de água. Acidificou-se a solução resultante de cor verde amarelado com uma solução a 5% de bissulfato de potássio até pH 1,5 e extraiu-se com 4 x 50 ml de acetato de etilo. Lavaram-se os extractos de acetato de etilo reunidos com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, secaram-se sobre sulfato de magnésio e evaporaram-se sob pressão reduzida obtendo-se 0,29 g de um sólido gomoso de cor amarelo brilhante. Uma cromatografia rápida sobre 60 g de gel de sílica utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (15:1:1) forneceu 0,24 g de um sólido pegajoso ligeiramente amarelo que se triturou com hexano contendo algumas gotas de cloreto de metileno, acetato de etilo e metanol obtendo-se 0,17 g do produto. Este produto sofreu ainda uma outra purificação por cromatografia preparativa e trituração com hexano/acetato de etilo obtendo-se 0,07 g do produto do título sob a forma de um sólido branco. P.F. 158-161°C. Realizou-se uma CCF utilizando como agente de eluição cloreto de metileno/metanol/ácido acético (10:1:1). $R_f = 0,26$. $[\alpha]_D = 4,4^\circ$ ($c = 0,5$, metanol).

7.

Análise elementar para $C_8H_{10}F_3N_2O_2S \cdot 0,08$ hexano:

Calculado: C, 31,81; H, 3,50; N, 21,88; F, 17,80; S, 10,01;

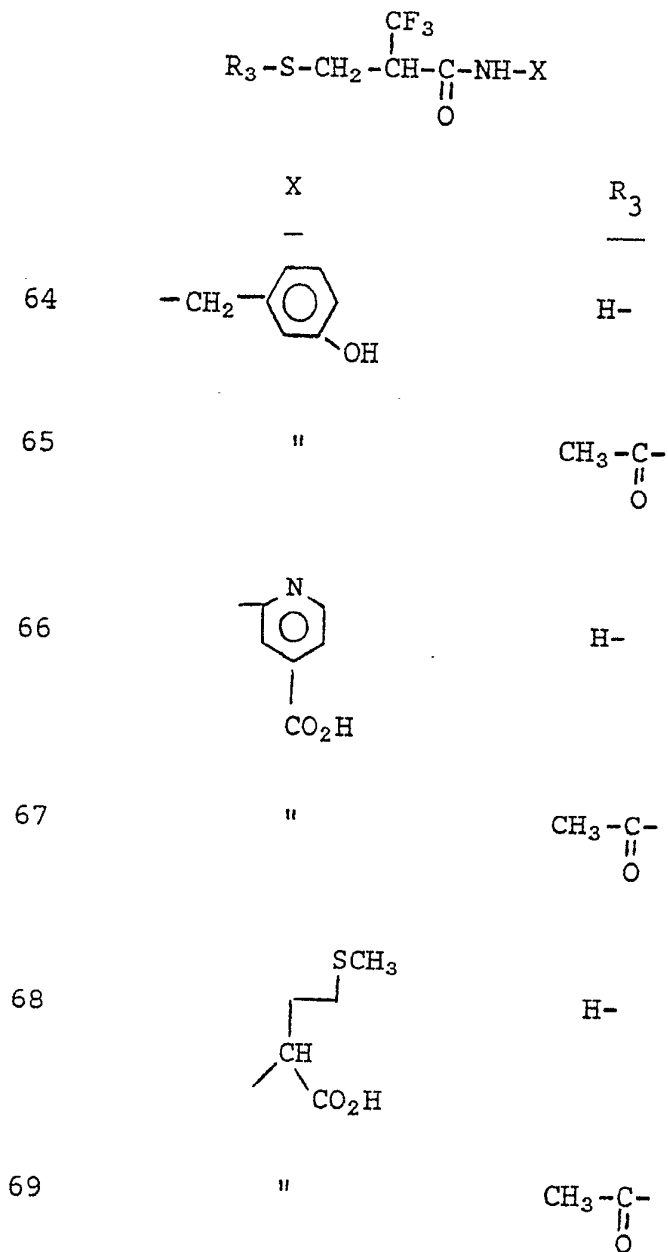
SH, 10,56;

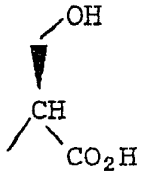
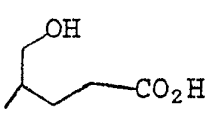
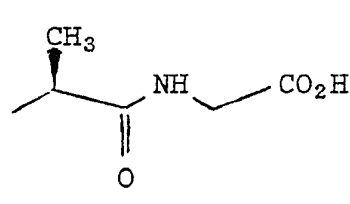
Encontrado: C, 31,39; H, 3,37; N, 21,35; F, 18,27; S, 10,51;

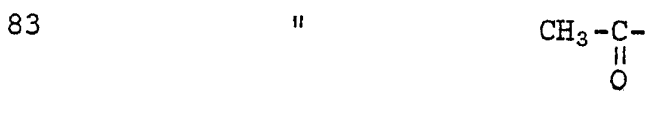
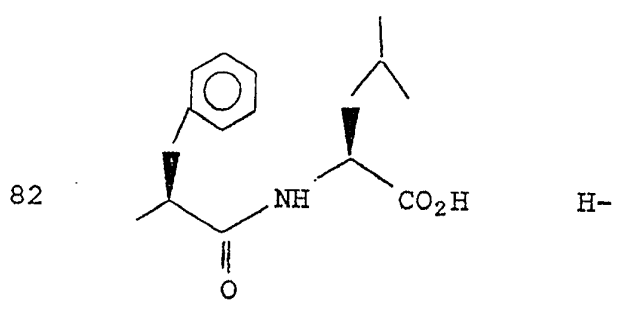
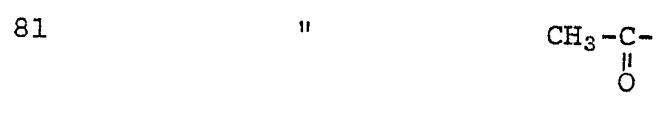
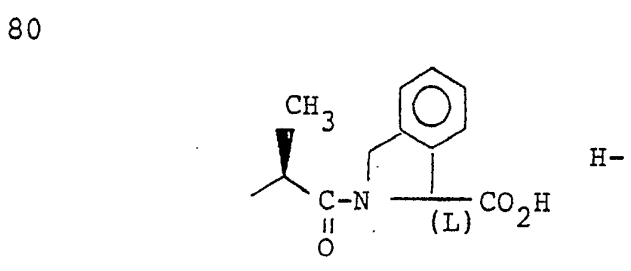
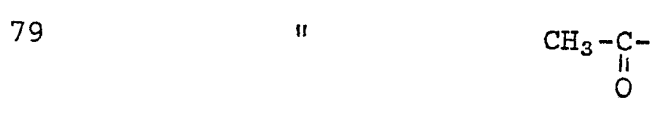
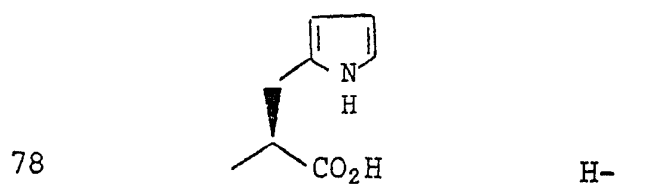
SH, 11,01.

Exemplo 64 - 83

Utilizando a metodologia descrita antes podem preparar-se ainda os compostos seguintes.



70		H-
71	"	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$ O
72		H-
73	"	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$ O
74		H-
75	"	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$ O
76	$-(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$	H-
77	"	$\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$ O



Exemplo 84

1000 comprimidos contendo cada um os componentes seguintes:

N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-triptofano, isómero A	100 mg
Amido de milho	50 mg
Gelatina	7,5 mg
Avicel(celulose microcristalina)	25 mg
Estearato de magnésio	<u>2,5 mg</u>
	185 mg

preparam-se a partir de uma mistura inicial contendo quantidades suficientes do produto do Exemplo 9 e de amido de milho, humedecida com uma solução aquosa de gelatina. Seca-se depois a mistura e pulveriza-se até à obtenção de um pó. Mistura-se o Avicel e depois o estearato de magnésio com o granulado. Comprime-se seguidamente a mistura resultante de modo a obter 1000 comprimidos contendo cada um 100 mg de princípio activo. Esta técnica pode também utilizar-se para se prepararem comprimidos de 50 mg de princípio activo. De um modo similar podem preparar-se comprimidos contendo 50 mg ou 100 mg do produto de um qualquer dos Exemplos 1 a 8 ou 10 a 83.

Exemplo 84

Em cápsulas de gelatina número 1 acondiciona-se uma mistura contendo os componentes seguintes:

7.

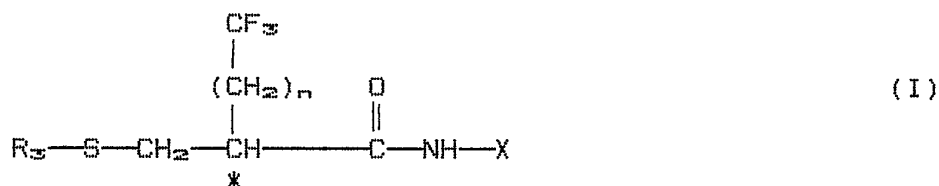
N-[3,3,3-trifluoro-2-(mercaptometil)-1-oxopropil]-L-leucina, isómero B	100 mg
Estearato de magnésio	7 mg
Lactose	<u>193 mg</u>
	300 mg

Utilizando uma técnica similar podem preparar-se cápsulas contendo 100 mg dos produto dos Exemplos 1 a 20 e 22 a 83.

07.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



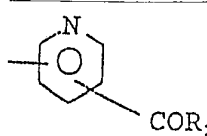
na qual

X representa um grupo de fórmula geral $-\left(\overset{\text{R}_1}{\underset{*}{\text{CH}}}\right)_m-(\text{CH}_2)_p-\text{Y}$

ou $-\overset{\text{R}_1}{\underset{*}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{Z}$; em que Y representa um átomo de halogé-

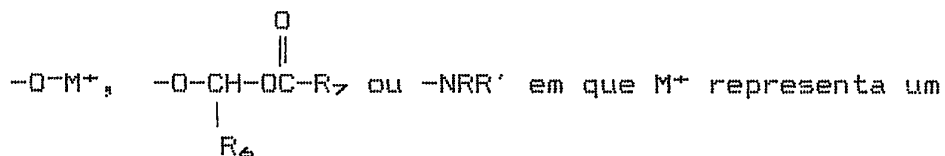
*

neo; um grupo fenilo eventualmente substituído com um grupo alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, alquil(C₁₋₄)-tio, hidroxi, nitro, trifluorometilo ou heterocíclico escolhido entre grupos tiazolilo, 4,5-di-hidrotiazolilo, piridilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, benzimidazol, benzotiazolilo ou benzoxazolilo incluindo grupos heterocíclicos comportando substituintes escolhidos entre átomos de halogéneo ou grupos alquilo ou fenilo; ou um grupo de fórmula

geral $-\text{COR}_2$ ou  em que R₂ representa um

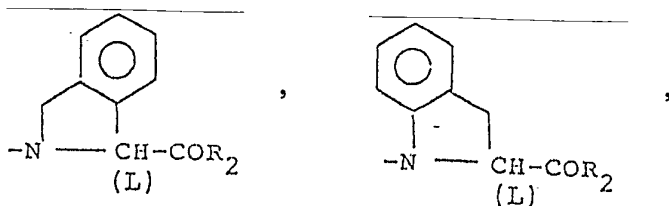
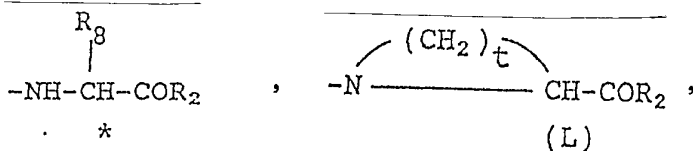
grupo hidroxil, alcoxi inferior, (fenil)-alcoxi infe-

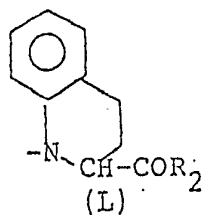
rior ou $-OCH_2-(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ou um grupo de fórmula geral



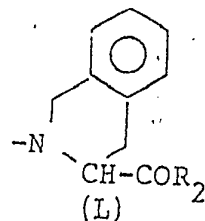
ião metálico capaz de formar um sal, R e R' representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo ou um grupo de fórmula

geral $-(CH_2)_r-\text{C}_6\text{H}_4$ na qual r representa um número inteiro de 1 a 4, R₆ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo e R₇ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, cicloalquilo ou fenilo e R₇ represente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo inferior, alcoxi inferior ou fenilo; Z representa um grupo de fórmula geral

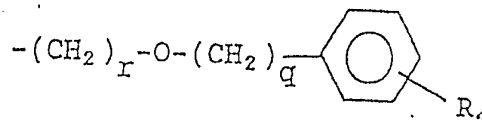
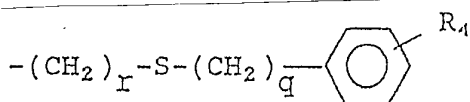
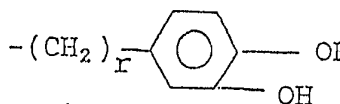
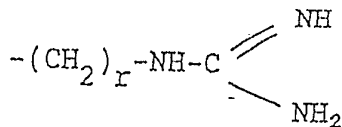
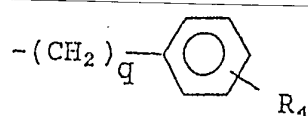
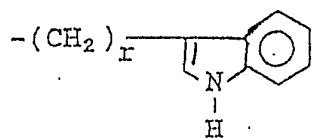
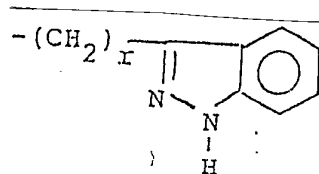
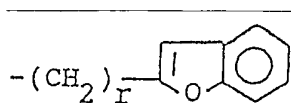


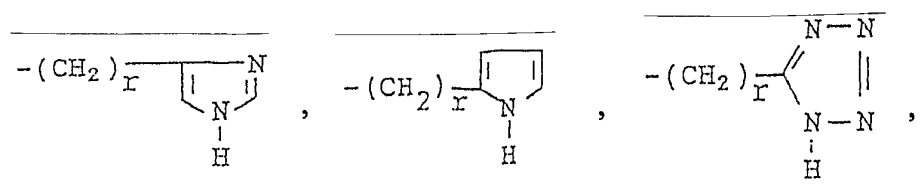


ou

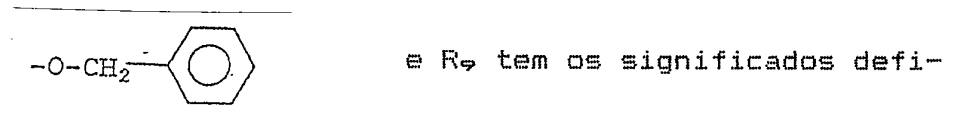
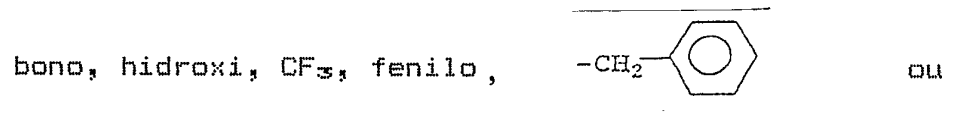


em que R_2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo inferior comportando, eventualmente, como substituinte um átomo de halogéneo ou um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_r\text{-COR}_3$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-cicloalquilo}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-}(\alpha\text{-naftilo})$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-}(\beta\text{-naftilo})$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-SH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-S-alquilo inferior}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{-O-alquilo inferior}$,

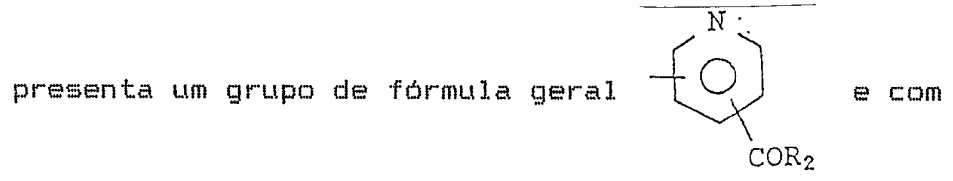




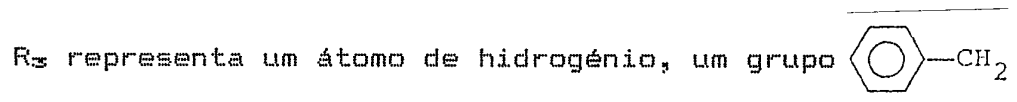
em que q representa zero ou um número inteiro de 1 a 7, R₄ representa um átomo de hidrogénio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior com 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, alquil (inferior)-tio com 1 a 4 átomos de car-



nidos antes para o símbolo R₂; t representa os números inteiros 2, 3 ou 4 e L assinala o grupo eliminável; p representa zero ou um número inteiro de 1 a 6 e m representa zero ou o número inteiro 1 com a condição de m e p representarem ambos zero quando Y re-

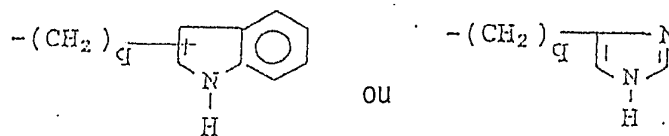
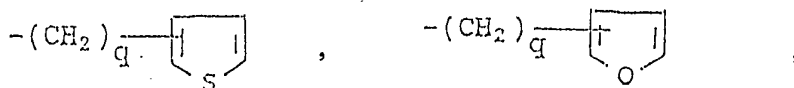
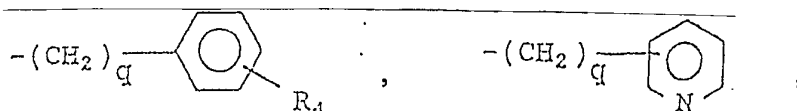


a condição de m e p não representarem zero quando Y representa um grupo de fórmula geral -COR₂; e R₁ tem os significados definidos antes para o símbolo R₆, n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, e

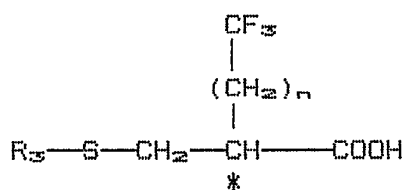


17.

ou um grupo de fórmula geral $R_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ na qual R_3 representa um grupo alquilo inferior ou um grupo de fórmula geral $-(\text{CH}_2)_q-(\alpha\text{-naftilo})$, $-(\text{CH}_2)_q-(\beta\text{-naftilo})$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-cicloalquilo}$,



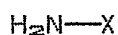
caracterizado pelo facto de se acoplar uma forma activada de um ácido carboxílico de fórmula geral



na qual

R_3 e n têm os significados definidos antes,

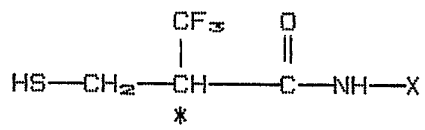
a um composto intermédio de fórmula geral



na qual

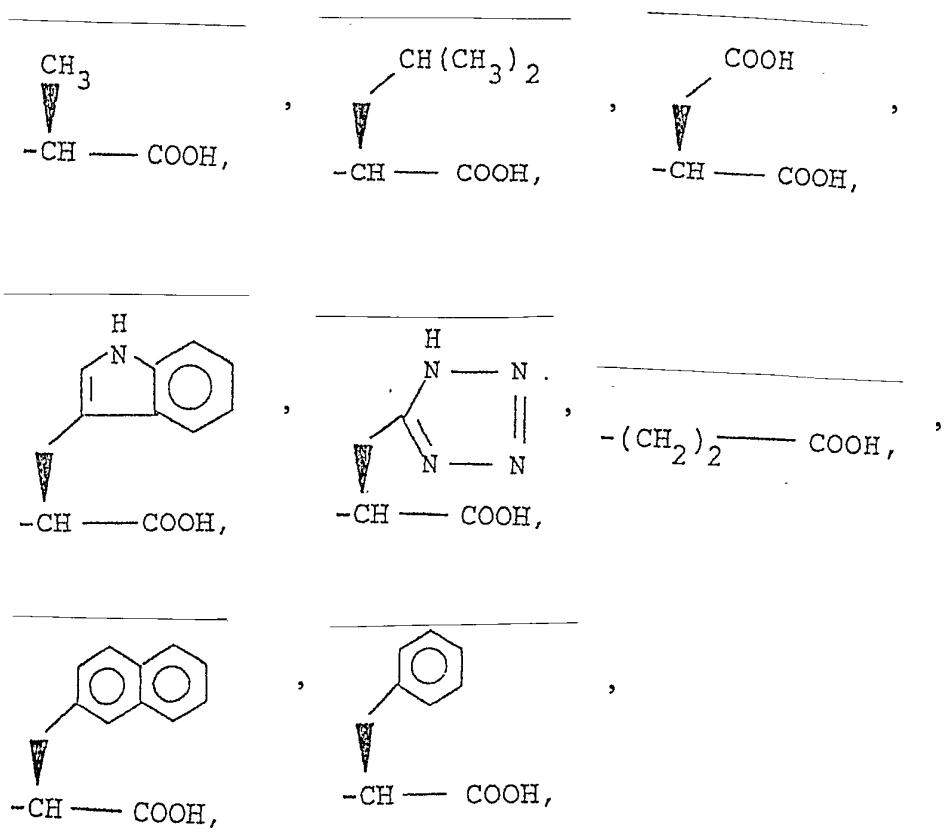
X tem os significados definidos antes,
ou ao seu cloridrato.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral

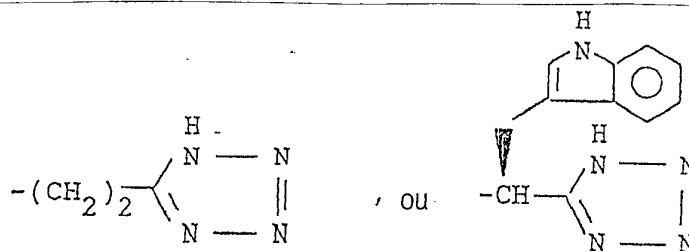


na qual

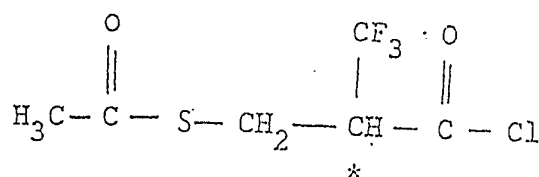
X representa um grupo



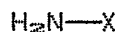
7.



caracterizado pelo facto de se acoplar o cloreto de ácido de fórmula



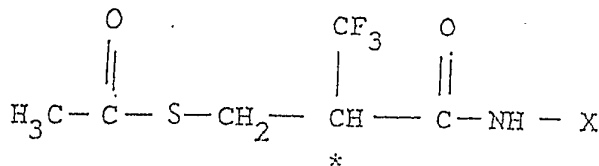
a um composto intermédio de fórmula geral



na qual

X tem os significados definidos antes,

ou ao seu cloridrato, para se obter um composto de fórmula geral



na qual

X tem os significados definidos antes,

e de se tratar seguidamente o composto resultante com uma base.

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Lisboa, 22 de Março de 1991.

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

143

João Machado de Barros

JOÃO MACHADO DE BARROS
 ADVOGADO
 AGENTE OFICIAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 RUA DO CARMO, 51-7.º A
 Telef. 32 66 61 - 1200 LISBOA