

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93.648

REQUERENTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, suíça, com sede em
124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basel, Suíça

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de
aminoácidos e de composições farmacêuticas que
os contêm"

INVENTORES: Quirico Branca,
Albrecht Edenhofer,
Hans Peter Märki,
Henri Ramuz,
Werner Neidhart,
Wolfgang Wostl,

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

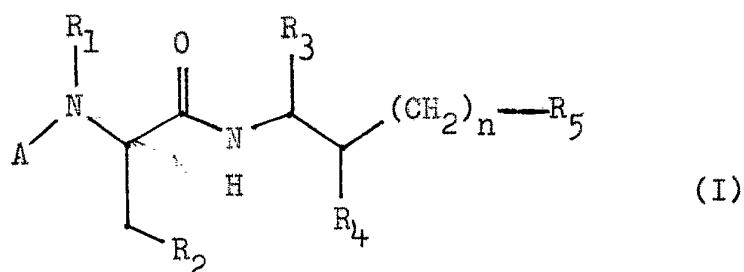
Suíça, 04 de Abril de 1989, sob o Nº 1266/89

4.

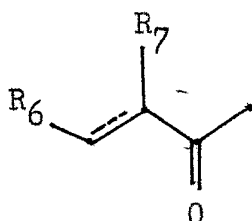
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINO-
ÁCIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊTICAS QUE OS
CONTEM"

A presente invenção refere-se a derivados de aminoácidos. Em particular, refere-se a derivados de aminoácidos de fórmula geral,



na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, R_2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo ou t-butoxi, R_3 representa um grupo isobutilo, ciclohexilmetilo ou benzilo, R_4 representa um grupo hidroxí ou amino, R_5 representa um grupo alquilo, halogeno alquilo, ciclo alquilo, alcenilo, arilo ou hetero arilo, n representa o número 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e A representa um grupo de fórmula geral



(a) ou -Y-Z (b)

em que a linha a traço interrompido pode representar uma ligação adicional, R_6 representa um grupo fenilo, fenilo substituído, benzilo ou naftilo e R_7 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcóxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, cicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo substituído, aminoalquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo substituído, aminoalquilsulfonilalquilo, aminoalquilsulfonilalquilo substituído, alcóxicarbonil-hidroxi-alquilo, alquilcarbonil-hidroxi-alquilo, cicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, heterocicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, arilcarbonil-hidroxi-alquilo, aminocarbonil-hidroxi-alquilo, aminocarbonil-hidroxi-alquilo substituído, dialcoxi- ou fosforoxi-alquilo, difeniloxi-fosforoxi-alquilo, arilalquilo, alcóxicarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltioalquilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilalquiltioalquilo, arilalquilsulfinilalquilo ou arilalquilsulfonilalquilo, Y representa um resíduo bivalente, opcionalmente N- e/ou α -metilado de fenilglicina, ciclohexilglicina, fenilalanina, ciclohexilalanina, 4-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina, α -naftilalanina ou homofenilalanina ligado a Z na extremidade N, e Z representa um átomo de hidrogénio ou um grupo acilo, com a condição de:

- (i) R_5 não representar um grupo alquilo, cicloalquilo ou arilo quando n representa o número 2, 3, 4,

5 ou 6,

- (ii) o átomo de carbono do grupo alquilo que está ligado ao grupo CH_2 ser ramificado quando n representa o inteiro 1 e R_5 representa um grupo alquilo,
- (iii) o átomo de carbono de R_5 ligado ao átomo de carbono que suporta o substituinte representado por R_4 não possuir qualquer grupo metileno na posição α quando n representa o número 0 e R_5 representa um grupo alquilo,
- (iv) R_5 não representar um grupo alquilo quando R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_4 representa um grupo hidroxí e Y representa um grupo fenilalanina e
- (v) R_7 não representar um grupo alcóxicarbonilamino ou arilalcóxicarbonilamino quando R_6 representa um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo,

sob a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos, bem como aos sais destes compostos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos são novos e caracterizam-se pelas suas valiosas propriedades farmacodinâmicas.

Os objectivos da presente invenção são compostos de fórmula geral I e os seus sais utilizáveis per se em farmácia e para utilização como substâncias terapeuticamente activas, a preparação desses compostos, os medicamentos que os contêm e a preparação desses medicamentos, bem como a utilização dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais sob o pon

4

to de vista farmacêutico aceitáveis para o controle ou prevenção de doenças ou para melhorar a saúde, especialmente no controle ou prevenção da pressão sanguínea elevada e da insuficiência cardíaca

As definições que se seguem relativas aos termos gerais utilizados na presente memória descritiva aplicam-se quer no caso de os termos em questão aparecerem isoladamente quer no caso de aparecerem associados a outros termos.

O termo "alquilo" utilizado na presente memória descritiva significa restos hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 a 8, de preferência 1 a 4 átomos de carbono tais como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, pentilo, hexilo e semelhantes. O termo "alcoxi" significa grupos éter alquílico nos quais o termo "alquilo" tem o significado definido antes, tais como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi e semelhantes. O termo "cicloalquilo" significa resíduos hidrocarbonetos cíclicos saturados com 3 a 8, de preferência 3 a 6 átomos de carbono tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo e semelhantes. O termo "heterocicloalquilo" significa identicamente resíduos hidrocarbonetos cíclicos saturados trigonais a octogonais, de preferência pentagonais ou hexagonais, nos quais um ou dois grupos metileno é/são substituídos por um ou dois átomos de oxigénio ou de enxofre ou opcionalmente por átomos de azoto substituídos por grupos alquilo, fenilalquilo, alcanóilo ou alcanóiloxi, tais como os grupos piperidinilo, pirazinilo, *N*-benzilpirazinilo, morfolinilo, *N*-metilpiperidinilo, *N*-benzilmorfolinilo e semelhantes. O termo "halogenoalquilo" significa grupos alquilo

nos quais um átomo de hidrogénio foi substituído por um átomo de halogéneo. O termo "alcenilo" refere-se a resíduos hidrocarbonetos insaturados, de cadeia linear ou ramificada, com 2 a 8, de preferência 2 a 4 átomos de carbono tais como vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-pentenilo e semelhantes. O termo "halogéneo" refere-se aos quatro halogéneos, designadamente flúor, cloro, bromo e iodo. O termo "alcanoílo" significa o resíduo ácido de um ácido alcanóico de cadeia linear ou ramificada com 1 a 8, de preferência 1 a 4 átomos de carbono tais como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo e semelhantes. O termo "arilo" significa um resíduo hidrocarboneto aromático mono- ou bicíclico com 6 a 14 átomos de carbono, sendo opcionalmente mono- ou multi-substituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, alcoxi, alcanoíloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, hidroxil, trifluorometil ou nitro tais como fenilo α - ou β - naftil, indenil, antril ou fenantril e semelhantes. O termo "arilalquilo" refere-se a grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada em que um ou mais átomos de hidrogénio é/são substituídos por grupos arilo tais como benzil, difenilmetil, tritil, α - ou β - naftilmetil, 2-feniletil, 3-fenil-2-propil, 4-fenil-3-butil, 2-(α - ou β - naftil)-etil, 3- α - naftil-2-propil, 4- α - naftil-3-butil e semelhantes, pelo que o resto aromático pode ser em cada caso mono- ou multisubstituído conforme referido antes. A designação "fenil substituído" refere-se ao grupo fenil opcionalmente mono- ou multisubstituído por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcanoílo, alcanoíloxi, hidroxil ou trifluorometil

tais como 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxietoxifenilo e semelhantes. O termo "heteroarilo" significa um resto hidrocarboneto aromático mono- ou bicíclico no qual um ou mais átomos de carbono é/são substituídos por um ou dois átomos de azoto e/ou por um átomo de oxigénio ou de enxofre e o qual é opcionalmente substituído num átomo de azoto por um grupo alquilo, fenilo ou fenilalquilo e/ou num ou mais átomos de carbono por átomos de halogénio ou por grupos alquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxil, alcoxi, fenilalcoxi ou oxo e que pode ser parcialmente saturado, tal como pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo ou quinoxalinilo, por exemplo, 2- ou 3-pirrolilo, fenilpirrolilo, por exemplo, 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, por exemplo, 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolilo, 2-, 3- ou 4-quinolilo, 4-hidroxil-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo e semelhantes.

A designação "amino substituído" significa um grupo amino mono- ou di-substituído por grupos alquilo, arilalquilo, alcanófilo, alcóxicarbonilo ou arilalcóxicarbonilo ou di-substituído por um grupo alquileno C_3-C_6 opcionalmente interrompido por um átomo de oxigénio, enxofre ou por um átomo de azoto opcionalmente substituído por um radical alquilo, fenil-

alquilo, alcenoílo ou alcenoíloxi. O termo "ácilo" significa um grupo acilo de um ácido carboxílico, de um semi-éster de ácido carbónico, de um ácido carbâmico ou tio-carbâmico opcionalmente N-substituídos, de uma oxalamida opcionalmente N-substituída de um ácido sulfónico ou de um ácido amidossulfónico opcionalmente N-substituído, especialmente aqueles que têm as fórmulas parciais $R_b\text{-CO-}$, $R_a\text{-O-CO-}$, $(R_b)(R_b)\text{N-CO-}$, $(R_b)(R_b)\text{N-CS-}$, $(R_b)(R_b)\text{N-CO-CO-}$, $R_b\text{-SO}_2\text{-}$ ou $(R_b)(R_b)\text{N-SO}_2\text{-}$, em que R_a representa um resto hidrocarboneto insubstituído ou substituído, saturado ou insaturado, alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático com até 18, de preferência 10 átomos de carbono opcionalmente funcionalizado com grupos amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcenoílamino ou alcenoíloxiamino, um resto hidrocarboneto insubstituído ou substituído, aromático, heteroaromático, aromático-alifático ou heteroaromático-alifático com até 18, de preferência 10 átomos de carbono ou um resto heterocíclico insubstituído ou substituído saturado pentagonal ou hexagonal e R_b representa um átomo de hidrogénio ou tem significado definido para R_a . O termo "acilo" representa também um resto monovalente de um aminoácido opcionalmente acilado ou de um dipéptido opcionalmente acilado e ligado através do grupo carboxilo.

Um resto hidrocarboneto insubstituído ou substituído, saturado ou insaturado, alifático, cicloalifático ou cicloalifático-alifático representado por R_a ou R_b é, por exemplo, um grupo eventualmente substituído alquilo, alcenilo, alcinilo, mono-, bi- ou tricicloalquilo, monocicloalcenilo, bicicloalcenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcenilo ou cicloalcenil-

alquilo. A designação "alquilo substituído" significa um resí-
duo alquilo no qual um ou mais átomos de hidrogénio podem es-
tar substituídos por átomos de halogéneo ou por grupos hidroxí,
alcoxi, ariloxi, alcanoiloxi, hidroxí-sulfoniloxi, carboxi, al-
coxicarbonilo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoí-
lo, ciano, fosfeno, fosfeno esterificado, amino ou oxo, pelo
que os substituintes se encontram presentes na posição 1 do res-
to alquilo apenas quando este estiver ligado ao grupo carbonilo
na fórmula parcial R_b-CO- .

Os exemplo de grupos alquilo substituído são 2-hidroxí-
etilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, fenoximetilo, α - ou β -naft-
toximetilo, acetoximetilo, 2-acetoxietilo, clorometilo, bromo-
metilo, 2-cloro- ou 2-bromoetilo, hidroxí-sulfoniloximetilo,
2-hidroxí-sulfoniloxietilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, me-
toxicarbonilmetilo, 2-metoxicarboniletilo, etoxicarbonilmetilo,
2-etoxicarboniletilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, metil-
carbamoíl, metilcarbamoílmetilo, dimetilcarbamoílmetilo, ciano-
metilo, 2-cianoetilo, 2-oxopropilo, 2-oxobutilo, hidroxícarboxí-
metilo, 1-hidroxí-2-carboxietilo, hidroxíetoxicarboniletilo,,
hidroxímetoxicarboniletilo, acetoxímetoxicarbonilmetilo, 1,2-dihi-
droxí-2-carboxietilo, 1,2-dihidroxí-2-atoxicarboniletilo, 1,2-di-
hidroxí-2-metoxicarboniletilo, 1,2-diacetoxí-2-etoxicarbonil-
etilo, 1,2-diacetoxí-2-metoxicarboniletilo, 1- α -naftoxí-3-carbo-
xipropilo, 1- α -naftoxí-2-etoxicarboniletilo, 1- α -naftoxí-3-t-
-butoxicarbonilpropilo, 1- α -naftoxí-2-benziloxicarboniletilo,
1- α -naftoxí-3-carbamoilpropilo, α -naftoxícianometilo , 1- α -
-naftoxí-3-cianopropilo, 1- α -naftoxí-4-dimetilaminobutilo ou
1- α -naftoxí-3-oxobutilo.

O termo "alcenilo" significa um resto hidrocarboneto insaturado tal como anteriormente definido, pelo que a ligação dupla pode estar presente na posição 1 do resíduo alcenilo apenas quando estiver ligada ao grupo carbonilo na fórmula parcial R_p-CO- . Os restos alcenilo podem ser substituídos pelos mesmos substituintes definidos para os restos alquilo.

O termo "alcinilo" significa resíduos hidrocarboneto, com 2 a 8, de preferência 2 a 4 átomos de carbono, contendo uma ligação tripla, tais como os grupos etinilo, 1-propinilo ou 2-propinilo. O termo "cicloalquilo" significa restos hidrocarbonetos bicíclicos saturados com 5 a 10, de preferência 6 a 9 átomos de carbono, tais como os grupos biciclo[3.1.0]hex-1-ilo, biciclo[3.1.0]hex-2-ilo, biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, biciclo[4.1.0]hept-1-ilo, biciclo[4.1.0]hept-4-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, biciclo[3.2.1]oct-2-ilo, biciclo[3.3.0]oct-3-ilo, biciclo[3.3.1]non-9-ilo, α - ou β -deca-hidronaftilo e semelhantes.

O termo "tricicloalquilo" significa restos hidrocarbonetos tricíclicos saturados com 8 a 10 átomos de carbono tais como o grupo 1-adamantilo.

O termo "cicloalcenilo" significa restos hidrocarbonetos cíclicos insaturados com 3 a 8, de preferência 3 a 6 átomos de carbono, tais como os grupos 1-ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo e semelhantes.

O termo "bicicloalcenilo" significa restos hidrocarbonetos bicíclicos insaturados com 5 a 10, de preferência 7 a 10 átomos de carbono, tais como 5-norbornen-2-ilo, biciclo[2.2.2]octen-2-ilo, hexahidro-4,7-metanoind-1-en-6-ilo e semelhantes.

São exemplos de grupos cicloalquilalquilo os grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo e semelhantes. São exemplos de grupos cicloalquilalcenilo, os grupos ciclohexilinilo e ciclohexilalilo e semelhantes. Como exemplos de grupos cicloalcenilalquilo referem-se os grupos 1-ciclohexenilmetil, 1,4-ciclohexadienilmetilo e semelhantes.

Os restos cicloalifático e cicloalifático-alifático referidos antes podem ser substituídos pelos mesmos substituintes dos grupos alquilo.

Um resto hidrocarboneto aromáticoalifático ou aromático opcionalmente substituído é, por exemplo, um grupo insubstituído ou substituído alilo, arilalquilo ou arilalcenilo. São exemplos de grupos arilalcenilo os grupos estirilo, 3-fenilalilo, 2-(α -naftil)-vinilo, 2-(β -naftil)-vinilo e semelhantes.

Num resto hidrocarboneto heteroaromático ou heteroaromático-alifático o heterociclo é mono-, bi- ou tricíclico e contém um ou dois átomos de azoto e/ou um átomo de oxigénio ou de enxofre e encontra-se ligado ao grupo -CO-, -O-CO-,

$>N-CO-$, $>N-CS-$, $>N-CO-CO-$, $-SO_2$ ou $>N-SO_2-$, através de um dos seus átomos de carbono do anel. Como exemplos desses restos hidrocarbonetos heteroaromáticos pode referir-se os grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, β -carbolinilo ou um derivado benz-fundido, ciclo-penta-, ciclo-hex- ou ciclo-hepta-fundido destes restos. O resto heteroaromático pode ser

substituído num átomo de azoto por grupos alquilo, fenilo ou fenilalquilo, por exemplo benzilo e/ou pode ser substituído. num ou mais átomos de carbono por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxil, alcoxi, fenilalcoxi ou oxo e pode ser parcialmente saturado. São exemplos desses restos heteroaromáticos os grupos 2- ou 3-pirrolilo, fenilpirrolilo, por exemplo 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, por exemplo 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetrahidro-2-indolilo, ciclo-hepta[*b*]5-pirrolilo, 2-, 3- ou 4-quinolilo, 4-hidroxil-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-dihidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalililo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, benz[e]indol-2-ilo, β -carbolin-3-ilo e semelhantes.

São exemplos de restos hidrocarbonetos heteroaromático-alifático os grupos 2- ou 3-pirrolimetilo, 2-, 3- ou 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- ou 4-piridil)-etilo, 4-imidazolilmetilo, 2-(4-imidazolil)-etilo, 2-indolilmetilo, 3-indolilmetilo, 2-(3-indolil)-etilo, 2-quinolilmetilo e semelhantes.

Um resto heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado tem pelo menos um átomo de carbono, 1 a 3 átomos de azoto e, opcionalmente, um átomo de oxigénio ou de enxofre como componentes do anel e está ligado ao grupo -CO- ou -O-CO-,

$>N-CO-$, $>N-CS-$, $>N-CO-CO-$, $-SO_2-$ ou $>N-SO_2$ através de um dos seus átomos de carbono do anel. O heterociclo pode ser substituído num dos seus átomos de carbono ou num átomo

de azoto do anel por um grupo alquilo, por exemplo, metilo ou etilo, por um grupo fenilo ou fenilalquilo, por exemplo, benzilo, ou num dos seus átomos de carbono por grupos hidroxí ou oxo e/ou pode ser fundido com o radical benz em dois átomos de carbono adjacentes. São exemplos desses restos os grupos pirrolidin-3-ilo, 4-hidroxí-pirrolidin-2-ilo, 5-oxopirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-2-ilo, 1-metilpiperidin-3-ilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, 1,4-dimetilpiperazin-2-ilo, 2-indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinol-2-, 3- ou 4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinol-1-, -3- ou -4-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-3-ilo e semelhantes.

Como restos de aminoácido ligado através do grupo carboxilo podem referir-se os α -aminoácidos naturais que possuem a configuração L, os homólogos desses aminoácidos, por exemplo, aqueles em que a cadeia lateral de aminoácidos é aumentada ou encurtada por um ou dois grupos metileno e/ou um grupo metilo é substituído por átomo de hidrogénio, α -aminoácidos aromáticos substituídos, por exemplo, fenilalanina ou fenilglicina substituída, em que o substituinte pode ser um grupo alquilo, por exemplo metilo, ou um átomo de halogénio, por exemplo flúor, cloro, bromo ou iodo, um grupo hidroxí, alcoxi, por exemplo metoxi, alcancóxi, por exemplo acetoxi, amino, alquilamino, por exemplo metilamino, dialquilamino, por exemplo dimetilamino, alcancóilamino, por exemplo acetilamino ou pivaloilamino, alcóxicarbonilamino, por exemplo t-butoxicarbonilamino, arilmetóxicarbonilamino, por exemplo benzilóxicarbonilamino, e/ou

nitro e podem estar presentes numa forma simples ou múltipla fe
nilalanina ou fenilglicina fundidas com o radical benz tais
 como α -naftilalanina ou fenilalanina ou fenilglicina hidro-
 genadas tais como ciclohexilalanina ou ciclo-hexilglicina, um
 α -aminoácido fundido com o radical benz ciclico pentagonal ou
 hexagonal, por exemplo, o ácido indolina-2-carboxílico ou o áci-
 do 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, um α -amino-
 ácido natural ou homólogo no qual um grupo carboxi na cadeia la-
 teral esteja presente sob uma forma esterificada ou amidada, por
 exemplo, um grupo éster de alquilo tal como um grupo metoxicarbo-
 nilo ou t-butoxicarbonilo ou um grupo carbamoílo, um grupo al-
 quilcarbamoílo tal como metilcarbamoílo ou um grupo dialquilcar-
 bamoílo tal como dimetilcarbamoílo, no qual um grupo amino da ca-
 deia lateral esteja presente sob uma forma acilada, por exemplo,
 um grupo alcanoilamino tal como acetilamino ou pivaloilamino, um
 grupo alcoxicarbonilamino tal como t-butoxicarbonilamino ou um gru-
 po arilmetoxicarbonilamino tal como benziloxicarbonilamino, ou
 no qual um grupo hidroxí da cadeia lateral se esteja presente sob
 uma forma eterificada ou esterificada, por exemplo um grupo alco-
 xi tal como metoxi, um grupo arilalcoxi tal como benziloxi ou um
 grupo alcanoil(inferior)-oxi tal como acetoxi, ou epímeros des-
 ses aminoácidos, isto é, com a configuração D não natural. São
 exemplos desses aminoácidos a glicina alanina, valina, norvali-
 na, leucina, isoleucina, norleucina, serina, homoserina, treoni-
 na, metionina, cisteína, prolina, trans-3- e trans-4-hidroxi-pro-
 lina, fenilalanina, tirosina, 4-nitrofenilalanina, 4-aminofenil-
 alanina, 4- clorofenilalanina, β -fenilserina, fenilglicina, α -naf
tilalanina, ciclohexilalanina, ciclohexilglicina, triptofano, o

ácido indolina-2-carboxílico, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, ácido aspártico, a asparagina, o ácido aminomalónico, a monoamida, do ácido aminomalónico, ácido glutâmico, o glutamato de mono-t-butilo, a glutamina, N-dimetilglutamina, histidina, arginina, lisina, N-t-butoxicarbonil-lisina, δ -hidroxil-lisina, ornitina, N-pivaloilornitina, o ácido α , γ -diamino-butírico ou o ácido α , β -diamino-propiónico e semelhantes. O resto do aminoácido ligado através do grupo carboxilo pode ser substituído na extremidade N por um grupo alquilo, por exemplo metilo ou etilo, para aumentar a estabilidade do composto de fórmula geral I contra a degradação enzimática.

O resto de um dipéptido ligado através do grupo carboxilo é constituído por dois dos aminoácidos referidos antes.

A designação "aminoácido acilado" ou "dipéptido acilado" refere-se a um dos aminoácidos referidos antes ou a um dipéptido resultante de dois dos aminoácidos referidos antes que é substituído na extremidade N pelo resto acilo de um ácido carboxílico, de um semi-éster de ácido carbónico, de um ácido carbâmico ou tiocarbâmico opcionalmente N-substituído, de uma oxalamida opcionalmente N-substituída, de um ácido sulfónico ou um ácido amido-sulfónico opcionalmente, -N-substituído.

A designação "sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutica" engloba os sais de ácidos inorgânicos ou orgânicos tais como o ácido clorídrico aquoso, o ácido bromídrico aquoso, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cianídrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico e semelhantes. Esses sais podem ser preparados facilmente por qual

quer especialista na matéria tendo em consideração os conhecimentos técnicos e tendo em consideração a natureza do composto que se pretende converter em sal.

Os compostos de fórmula geral I têm pelo menos três átomos de carbono assimétricos e, conseqüentemente, encontram-se presentes sob a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos ou de misturas de racematos diastereoméricos. A presente invenção engloba todas essas formas. As misturas de diastereómeros, os racematos diastereoméricos ou as misturas de racematos diastereoméricos podem ser separados utilizando métodos habituais, por exemplo, por cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC e por métodos semelhantes.

Os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio são preferidos. O símbolo R_2 representa de preferência um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo, particularmente imidazol-4-ilo. Além disso, os compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo ciclohexilmetilo são preferidos. O símbolo R_4 representa de preferência um grupo hidroxil. Os compostos de fórmula geral I na qual R_5 representa um grupo alquilo, de preferência 3-pentilo, halogenoalquilo, especialmente fluoroalquilo, cicloalquilo, especialmente ciclohexilo, ou alcenilo, especialmente 3-pentenilo, também são preferenciais. De preferência o símbolo n representa 0 ou 1, com maior preferência o inteiro 1. Os compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral (a) também são preferidos. O símbolo R_6 representa de preferência um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído,

particularmente fenilo. O símbolo R_7 representa de preferência um grupo alquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo substituído, aminoalquilsulfonilalquilo, aminoalquilsulfonilalquilo substituído ou alquilsulfonilalquilo, de preferência alquilcarbonilalquilo ou alquilsulfonilalquilo, particularmente alquil(C_1-C_4)-carbonilmetilo ou alquil(C_1-C_4)-sulfonilmetilo. Quando A representa um grupo de fórmula geral (b), então são preferíveis os compostos de fórmula geral I na qual Y representa um resto bivalente de fenilalanina ligada a Z na extremidade N. O radical Z representa, de preferência, um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ ou o resto de um α -aminoácido, de preferência prolina, acilado por este grupo, em que o radical R_a representa um resto hidrocarboneto alifático saturado, opcionalmente substituído, tendo até 10 átomos de carbono ou um resto hidrocarboneto hetero aromático opcionalmente substituído, tendo até 18 átomos de carbono, particularmente um resto hidrocarboneto alifático saturado tendo até 6 átomos de carbono.

Da descrição que acaba de fazer-se conclui-se que são particularmente preferidos os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogénio, R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_3 representa um grupo ciclohexilmetilo, R_4 representa um grupo hidroxil, R_5 representa um grupo 3-pentilo, fluoroalquilo, ciclohexilo ou 3-pentenilo, n representa o inteiro 1, R_6 representa um grupo fenilo, R_7 representa um grupo alquilo- (C_1-C_4)-carbonilmetilo ou alquil(C_1-C_4)-sulfonilmetilo, Y representa um resto bivalente de fenilalanina ligado a Z na extremidade N e Z representa um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ ou um resto de prolina que é acilado por este grupo, em que R_a repre-

...senta um resto hidrocarboneto alifático saturado com até 6 átomos de carbono.

Os compostos especialmente preferidos de fórmula geral I são:

(R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -1-pirrolidina carboxilato de t-butilo.

(R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S)-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etilhexil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo,

(S)-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\nearrow$ - α - $\angle$ (R)- (3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamido $\nearrow$ imidazol-4-propionamida,

(S)- α - $\angle$ (S)- α - $\angle$ (t-butilsulfonil)-metil $\nearrow$ -hidrocinamido $\nearrow$ -N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\nearrow$ -imidazol-5-propionamida,

$\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2R ou 2S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamato de t-butilo,

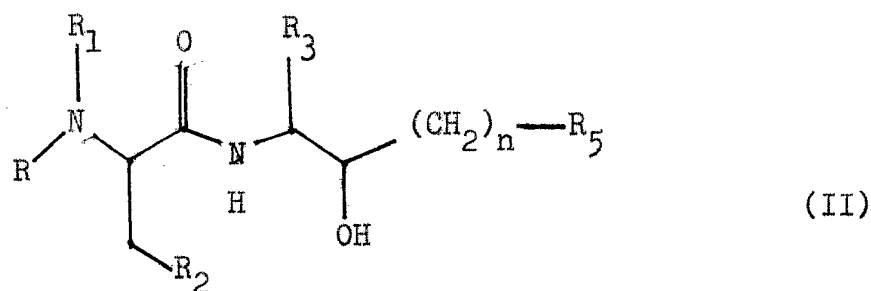
(2R ou S,3S)-3-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1,4-diciclohexil-2-butanol e

(S)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxihexil $\nearrow$ - α - $\angle$ (R)- α -3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamido $\nearrow$ -imidazol-4-propionamido.

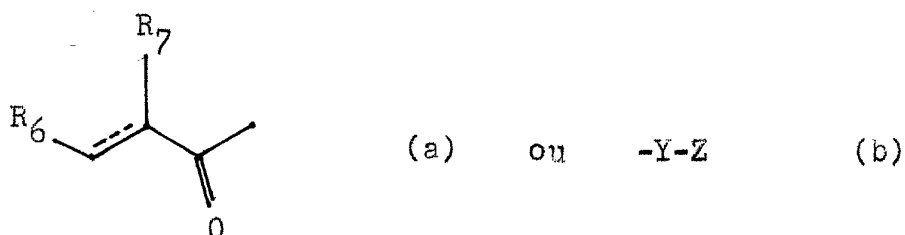
É possível preparar os compostos de fórmula geral I sob

a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, como racematos diastereoméricos ou como misturas de racematos diastereoméricos, bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, conforme se descreve a seguir:

a) para a preparação de um composto de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo hidroxil e os símbolos restantes têm o significado definido antes, faz-se reagir um composto de fórmula geral,

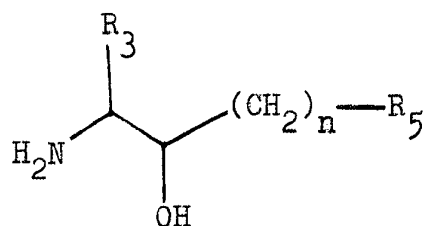


na qual R_1, R_2, R_3, R_5 e n têm o significado definido antes, com um agente de acilação para se obter um grupo de fórmula geral,



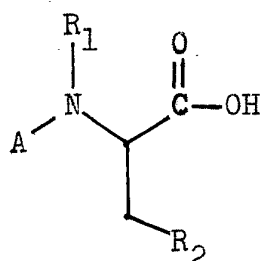
na qual R_6, R_7, Y, Z e a linha a traço interrompido têm significado definido antes, ou

b) para a preparação de um composto de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo hidroxil e os símbolos restantes têm o significado definido antes, faz-se reagir um composto de fórmula geral,



(III)

na qual R_3 , R_5 e n têm o significado definido antes, com um composto de fórmula geral,



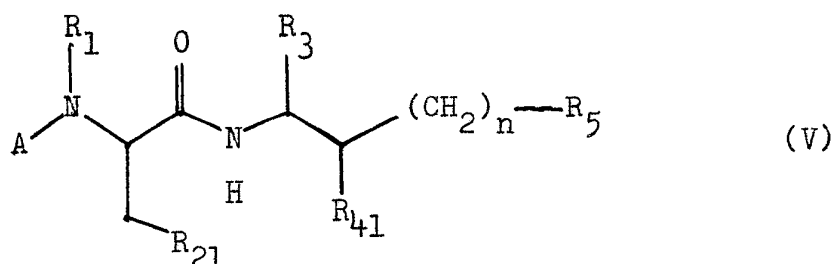
(IV)

na qual R_1 , R_2 e A têm o significado definido antes, ou com um seu derivado activado ou

c) para a preparação de um composto de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral (b), Z representa um resto monovalente de um aminoácido opcionalmente acilado ou de um dipéptido opcionalmente acilado ligado através do grupo carboxilo e R_4 representa um grupo hidroxilo e os símbolos restantes têm o significado definido antes, faz-se reagir um composto de fórmula geral I na qual Z representa um átomo de hidrogénio e os símbolos restantes têm o significado definido antes, com um aminoácido opcionalmente acilado ou com um dipéptido opcionalmente acilado, ou

d) para a preparação de um composto de fórmula geral I na qual o radical representado por A contém um grupo amino livre e/ou R_4 representa um grupo amino e/ou R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo, faz-se a cliva

gem do grupo protector do átomo de azoto em um composto correspondente de fórmula geral I na qual o radical representado por A contenha um grupo amino N-protégido e/ou em um composto de fórmula geral,



na qual R_{41} representa um grupo hidroxí ou um grupo amino N-protégido e R_{21} representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo, t-butoxi ou um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo opcionalmente N-protégido e os símbolos restantes têm o significado definido antes, com a condição de pelo menos um dos radicais representados pelos símbolos R_{41} e R_{21} conter um grupo protector do átomo de azoto, e

e) se necessário, faz-se a separação de uma mistura de racematos diastereoméricos em racematos diastereoméricos ou diastereómeros opticamente puros, e/ou

f) se necessário, faz-se a separação de uma mistura de diastereómeros em diastereómeros opticamente puros, e/ou

g) se necessário, faz-se a conversão de um composto obtido num sal aceitável, sob o ponto de vista farmacêutico.

A acilação de um composto de fórmula geral II efectua-se de acordo com métodos conhecidos per se. Os agentes de acilação especialmente adequados são os derivados de ácidos ac-

tivados tais como ésteres, ésteres mistos, halogenetos de ácidos e anidridos de ácidos ou anidridos mistos de ácidos. A reacção efectuou-se no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura dissolvente inerte nas condições da reacção e a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente. Como dissolventes utilizam-se, de preferência os hidrocarbonetos aromáticos tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno, os hidrocarbonetos clorados tais como o cloreto de metileno ou o clorofórmio, os éteres tais como o éter dietílico, o tetrahidrofurano ou o dioxano e semelhantes. No caso de o agente de acilação ser um péptido, efectua-se a reacção nas condições habituais utilizadas na química dos péptidos, isto é, de preferência na presença de um agente de condensação tal como o HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametilurónio), o BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-bisdimetilaminofosfónio), o BOCIP (cloreto de bis(2-oxo-2-oxazolidinil)-fosfina), o HOBT (N-hidroxibenzotriazol), o DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), o DCC (díciclohexilcarbodiimida), o EDC (cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida), a base de Hunig (etildiisopropilamina) e semelhantes. A reacção efectua-se convenientemente no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura dissolvente inertes nas condições da reacção e a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 50°C, de preferência próximo da temperatura ambiente. Como dissolventes referem-se especialmente a dimetilformamida, o cloreto de metileno, o acetonitrilo, o tetrahidrofurano e semelhantes.

Também se efectua a reacção de um composto de fórmula

geral III com um composto de fórmula geral IV de acordo com métodos conhecidos per se na química dos péptidos, isto é, sob as mesmas condições anteriormente referidas para a reacção de um composto de fórmula geral II com um péptido. Os exemplos de derivados activados adequados de um composto de fórmula geral IV são os halogenetos de ácidos, os anidridos de ácidos, os anidridos mistos, os ésteres, os ésteres mistos e semelhantes.

A reacção de um composto de fórmula geral I na qual Z representa um átomo de hidrogénio, com um aminoácido opcionalmente acilado ou com um dipéptido opcionalmente acilado, de acordo com a variante c) do processo, também se pode efectuar de acordo com métodos conhecidos per se na química dos péptidos, isto é, nas condições anteriormente indicadas para a reacção de um composto de fórmula geral II com um péptido.

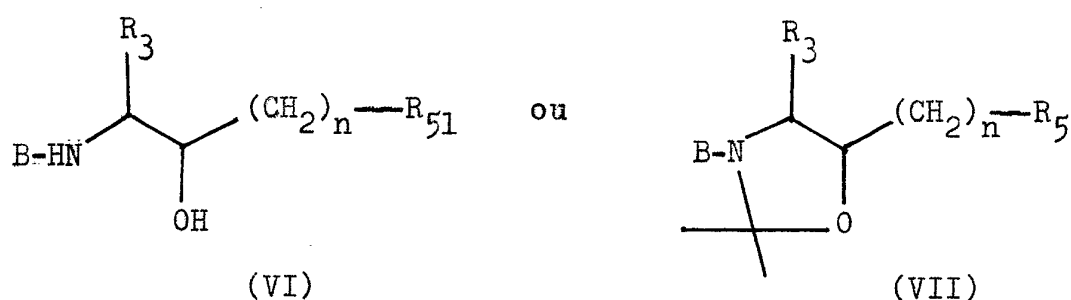
A clivagem do(s) grupo(s) protector(es) do átomo de azoto de acordo com a variante d) do processo também se pode efectuar de acordo com métodos conhecidos per se conforme a natureza do grupo protector do átomo de azoto que se pretende clivar. Todavia, efectua-se a clivagem convenientemente por hidrólise ácida ou básica. Para a hidrólise ácida é vantajoso utilizar uma solução de um ácido mineral tal como o ácido clorídrico aquoso, o ácido bromídrico aquoso, o ácido trifluoroacético, o ácido sulfúrico, o ácido fosfórico e semelhantes num dissolvente ou numa mistura dissolvente inertes. Os dissolventes adequados são os álcoois tais como o metanol ou o etanol, os éteres tais como o tetrahidrofurano ou o dioxano, os hidrocarbonetos clorados tais como o cloreto de metileno e semelhan

tes. Para a hidrólise básica pode utilizar-se hidróxidos e carbonetos de metais alcalinos tais como o hidróxido de potássio ou de sódio ou o carbonato de potássio ou de sódio, as aminas orgânicas tais como a piperidina e semelhantes. Pode adicionar-se como solubilizadores dissolventes orgânicos inertes tais como os referidos antes para a hidrólise ácida. A temperatura de reacção para a hidrólise ácida básica está compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura de refluxo, efectuando-se a reacção preferencialmente a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente. O resto t-butoxicarbonilo é convenientemente clivado com ácido trifluoroacético ou com ácido fórmico em presença ou na ausência de um dissolvente inerte. O grupo protector de radical Fmoc é clivado convenientemente com piperidina à temperatura ambiente. O grupo benziloxycarbonilo pode ser clivado por um processo conhecido por hidrólise ácida conforme anteriormente descrito ou por hidrogenólise.

Os compostos iniciais de fórmula geral II são novos e constituem também um objecto da presente invenção. Estes compostos podem ser preparados fazendo reagir um composto de fórmula geral III com histidina, leucina, norleucina, norvalina, tiazolilalanina, tienilalanina, aspartato de etilo, glutamato de t-butilo, glutamato de benzilo ou t-butoxi-serina, opcionalmente N-metilados.

Esta reacção também se efectua, de acordo com métodos conhecidos na química dos péptidos, isto é, nas condições de reacção anteriormente descritas para a reacção de um composto de fórmula geral II com um dipéptido.

Os compostos iniciais de fórmula geral III são novos e constituem um objecto da presente invenção. Podem ser preparados, por exemplo, fazendo a clivagem do grupo protector do radical amino e, no caso de ser aplicável, simultaneamente do grupo protector do átomo de oxigénio num composto de fórmula geral,



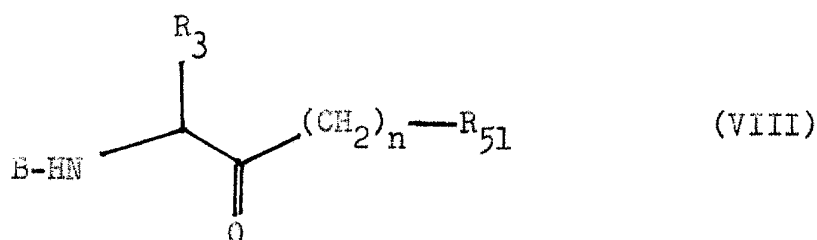
na qual B representa um grupo de protecção do radical amino de preferência t-butoxicarbonilo ou benziloxycarbonilo e R_{51} representa um grupo alquilo, cicloalquilo, alcenilo, arilo ou heteroarilo e, R_3 e R_5 têm o significado definido antes.

A clivagem do grupo protector do átomo de azoto e, no caso de ser aplicável, do grupo protector do átomo de oxigénio também se efectua de acordo com métodos conhecidos per se, por exemplo, no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura dissolvente inertes nas condições da reacção e a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente, utilizando-se um ácido tal como o ácido clorídrico aquoso, o ácido trifluoroacético e semelhantes. Os dissolventes adequados são os éteres tais como o tetrahydrofurano ou o dioxano, os álcoois tais como o metanol ou os hidrocarbonetos clorados tais como o cloreto de metileno e semelhantes. Nestas condições de reacção, o anel da oxazolidina num composto

de fórmula geral VII é - conforme já referido - clivado simultaneamente.

Os compostos iniciais de fórmula geral IV são conhecidos ou podem ser obtidos por analogia com os processos de preparação de compostos conhecidos.

Os compostos de fórmulas gerais VI e VII também são novos e constituem um objecto da presente invenção. É possível preparar os compostos de fórmula geral VI, por exemplo, por redução dos correspondentes compostos ceto de fórmula geral,

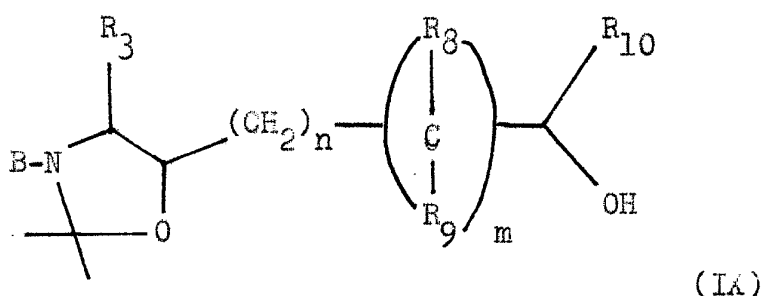


na qual E, R₃ e R₅₁ têm o significado definido antes.

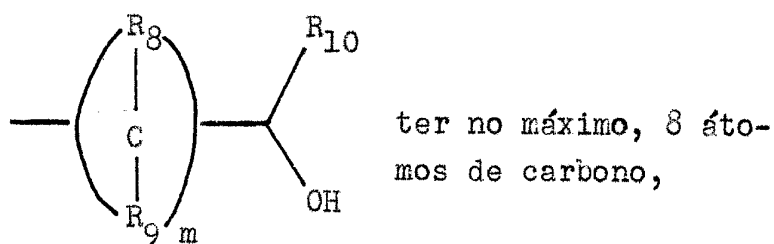
A redução de um composto ceto de fórmula geral VIII efectua-se também de acordo com métodos conhecidos per se, por exemplo, com um hidreto de metal complexo tal como o boro-hidreto de sódio e semelhantes no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura dissolvente inerte nas condições da reacção e a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula geral VII na qual R₅ representa um grupo alquilo, cicloalquilo, alcenilo, arilo ou heteroarilo podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula geral VI com 2,2-dimetoxipropano na presença de ácido p-tolueno-sulfónico.

Os compostos de fórmula geral VII na qual R_5 representa um grupo halogenoalquilo podem ser preparados por exemplo, submetendo um composto de fórmula geral VII na qual R_5 representa um grupo alcenilo, a uma ozonólise redutora ou oxidante. O composto de fórmula geral,

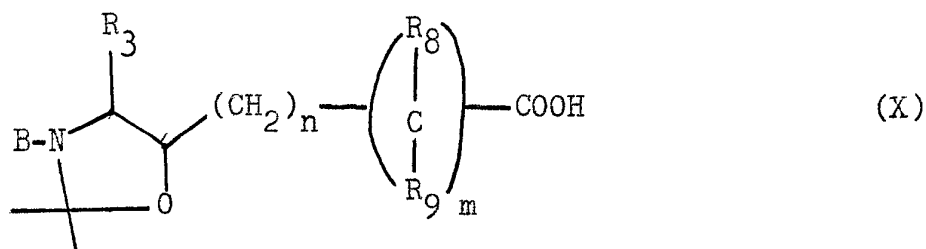


na qual R_8 , R_9 e R_{10} , representam, cada um independentemente, um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo e m representa o número 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 com a condição de o grupo de fórmula geral

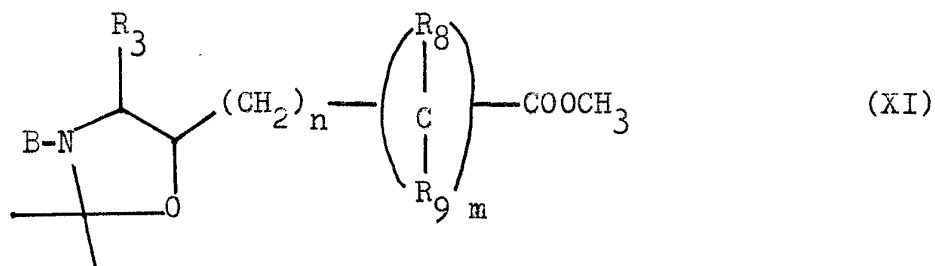


e B , R_3 e n têm o significado definido antes, o qual se obtém na ozonólise redutora, pode ser convertido com um agente de halogenação num composto de fórmula geral VII na qual R_5 representa um grupo halogeno-alquilo primário ou secundário. O composto de fórmula geral.

...



na qual B, R_3 , R_8 , R_9 , e m têm o significado definido antes, o qual é obtido na ozonólise oxidante pode ser convertido por reacção com, por exemplo, diazometano para proporcionar o correspondente éster de metilo de fórmula geral

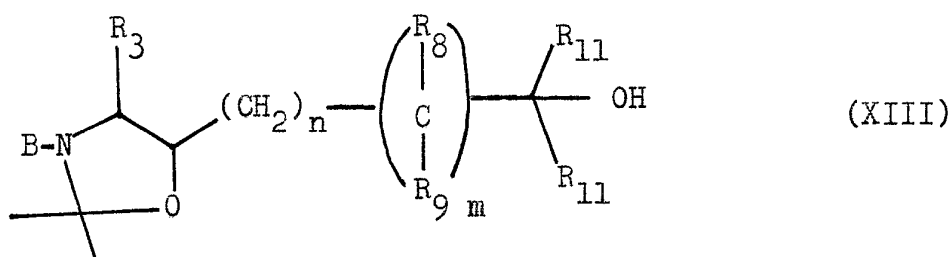


na qual B, R_3 , R_8 , R_9 , n e m têm o significado definido antes,

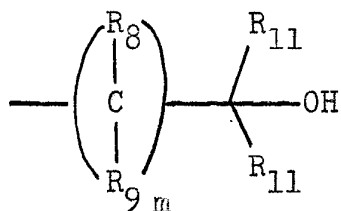
o qual pode ser convertido por reacção com um composto de fórmula geral,



na qual R_{11} representa um grupo alquilo e W representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, de preferência um átomo de bromo, segundo uma reacção de Grignard, para se obter um composto de fórmula geral,



na qual B, R₃, R₈, R₉, R₁₁, n e m têm o significado definido antes, com a condição de o grupo de fórmula geral



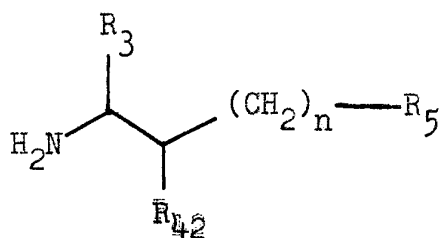
ter um máximo de 8 átomos de carbono.

Esta reacção também pode ser efectuada de acordo com métodos conhecidos per se por exemplo, no seio de um dissolvente inerte nas condições da reacção tal como um éter, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 50°C, de preferência à temperatura ambiente.

A reacção de um composto de fórmula geral XIII com um agente de halogenação proporciona um composto de fórmula geral VII na qual R₅ representa um grupo halogenoalquilo terciário.

Os compostos iniciais de fórmula geral V também são novos e constituem um objecto da presente invenção. É possível preparar compostos em que R₂₁ representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo N-protegido, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV na qual R₂ representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo N-protegido ou um seu derivado activado. A reacção efectua-se de acordo com métodos conhecidos per se na química dos péptidos, isto é, nas mesmas condições anteriormente referidas para a reacção de um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV.

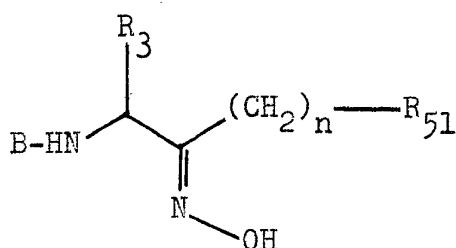
Os compostos de fórmula geral V na qual R₄₁ representa um grupo amino N-protegido podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula geral,



(XIV)

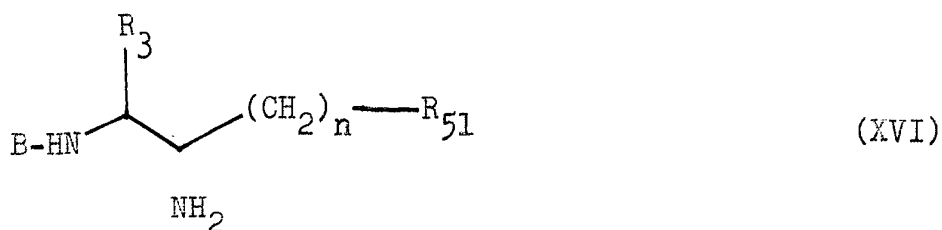
na qual R_{42} representa um grupo amino N-protégido e R_3 , R_5 e n têm o significado definido antes, com um composto de fórmula geral IV. Esta reacção também se pode efectuar nas condições referidas anteriormente para a reacção de um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV.

Os compostos de fórmula geral XIV também são novos e constituem um objecto da presente invenção. Os compostos de fórmula geral XIV na qual R_5 representa um grupo alquilo, cicloalquilo, alcenilo, arilo ou heteroarilo podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula geral VIII com hidroxilamina para se obter um composto de fórmula geral,

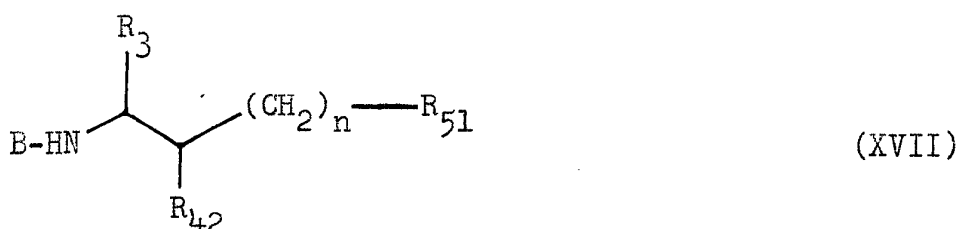


(XV)

na qual B, R_3 , R_{51} e n têm o significado definido antes, reduzindo este composto ao correspondente composto amino de fórmula geral,



na qual B, R₃, R₅₁ e n têm o significado definido antes, e protegendo o grupo amino para se obter um composto de fórmula geral,



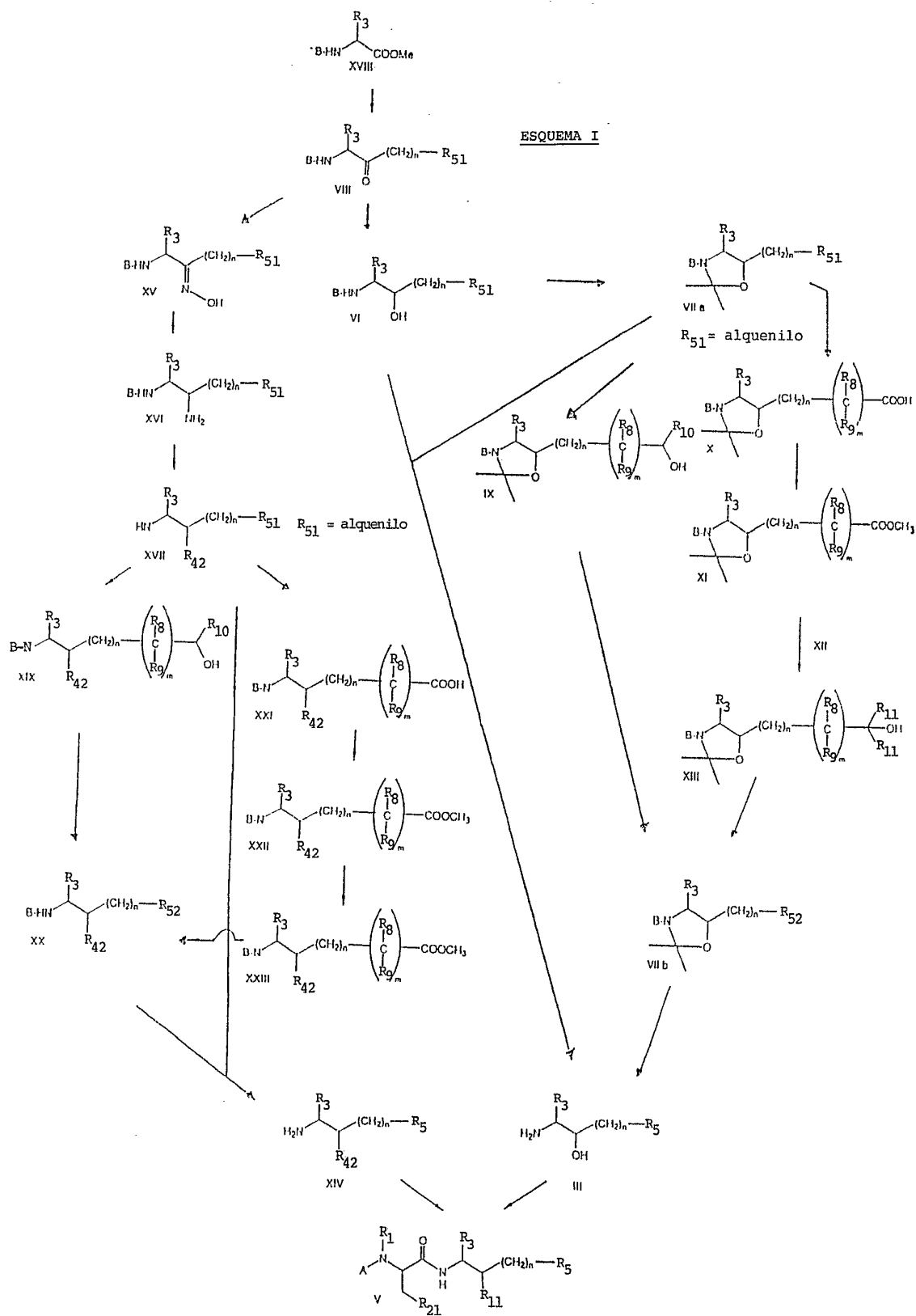
na qual B, R₃, R₄₂, R₅₁ e n têm o significado definido antes.

Obtém-se o correspondente composto de fórmula geral XIV fazendo a clivagem do grupo B protector do radical amino nas condições indicadas para a variante d) do processo.

É possível preparar os compostos de fórmula geral XIV na qual R₅ representa um grupo halogenoalquilo a partir dos compostos de fórmula geral XVII na qual R₅₁ representa um grupo alce nilo por um processo análogo ao anteriormente descrito para a preparação dos compostos de fórmula geral VII na qual R₅ representa um grupo halogenoalquilo.

Os compostos de fórmulas gerais, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX, XXI, XXII e XXIII, são conhecidos ou podem ser obtidos por processos análogos aos da preparação de compostos conhecidos.

Os diversos processos para a preparação dos compostos de fórmulas gerais III, V, VI e VII a partir dos compostos de fórmula geral XVIII estão descritos no Esquema I indicado a seguir. Neste Esquema R_{52} representa um grupo halogenoalquilo. Relativamente às condições exactas de reacção, bem como aos processos preliminares adicionais far-se-á referência na secção experimental.



Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico possuem uma actividade inibidora da enzima natural renina. Esta passa dos rins para o sangue e provoca a clivagem do angiotensinogénico originando a formação do decapeptido angiotensina I que é depois clivado nos pulmões, nos rins e noutros órgãos para originar o octapeptido angiotensina II. A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea não só directamente por constrição arterial mas também indirectamente devido à libertação da hormona aldosterona retentora do ião de sódio e proveniente da glândula supra-renal, encontrando-se associado a este fenómeno o acréscimo do volume de fluído extracelular. Este acréscimo é atribuído à acção da própria angiotensina II ou à acção do heptapeptido angiotensina III que se forma a partir daquela como produto de clivagem. A inibição da actividade enzimática da renina provoca uma diminuição na formação de angiotensina I e, consequentemente, a formação de uma quantidade menor de angiotensina II. A concentração reduzida desta hormona peptídica activa constitui o motivo real para a actividade diminuidora da pressão sanguínea dos inibidores de renina.

A actividade dos inibidores de renina pode ser demonstrada experimentalmente por meio do teste in vitro adiante descrito:

Teste in vitro com renina humana pura

Efectuou-se o teste em tubos de ensaio Eppendorf.

A mistura de incubação era constituída por (1) 100 µl de renina humana em tampão A (solução de fosfato de sódio 0,1M, pH 7,4;

contendo 0,1 % de albumina de soro de bovino, 0,1 % de azida de sódio e ácido etilenodiaminatetraacético 1mM), suficiente para uma actividade da renina de 2-3 ng de angiotensina 1/ml/hora, (2) 145 μ l de tampão A; (3) 30 μ l de substrato de renina tetradecapeptídica humana (hTD) 10 μ M em ácido clorídrico aquoso 10 mM; (4) 15 μ l de dimetilsulfóxido com ou sem inibidor e (5) 10 μ l de uma solução 0,03 M de sulfato de hidroxiquinolina em água.

Fez-se a incubação das amostras durante 3 horas à temperatura de 37°C ou à temperatura de 4°C em triplicado. Utilizou-se amostras de 2 x 100 μ l por tubo de ensaio experimental no sentido de se efectuar a medição da produção de angiotensina I através do ensaio RIA (ensaio radioimunológico normalizado; conjunto de fase sólida para ensaio clínico). As reactividades cruzadas do anticorpo utilizado no ensaio RIA foram angiotensina I = 100 %; angiotensina II = 0,0013 %; hTD (angiotensina I-Val-Ile-His-Ser-OH) = 0,09 %. Determinou-se a redução de angiotensina I através da diferença entre os resultados da experiência à temperatura de 37°C e os resultados obtidos à temperatura de 4°C.

Foram efectuados os seguintes ensaios de controle:

(a) Incubação de amostras de hTD sem renina e sem inibidor à temperatura de 37°C e à temperatura de 4°C. A diferença entre estes dois valores dá o valor de base da produção de angiotensina I.

(b) Incubação de amostras de hTD com renina mas sem inibidor à temperatura de 37°C e à temperatura de 4°C. A diferença entre estes dois valores dá o valor máximo da produção de angiotensina I.

Para cada amostra subtrai-se o valor da produção da angiotensina I do valor de produção de angiotensina I que é determinado. A diferença entre o valor máximo e o valor de base dá o valor da hidrólise máxima de substrato (= 100 %) proporcionada pela renina.

Os resultados são apresentados como valores IC_{50} os quais significam a concentração de inibidor para a qual a actividade enzimática é inibida em 50 %. Os valores IC_{50} são determinados a partir de uma curva de regressão linear traçada em escala logarítmica.

Os resultados obtidos neste ensaio encontram-se resumidos no quadro seguinte:

<u>Quadro</u>	
<u>Composto</u>	<u>Valores IC_{50} $\mu\text{mol/l}$</u>
A	0,0002
B	0,001
C	0,0042
D	0,001
E	0,0026
F	0,001
G	0,005

A = (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-il-etil γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamoil γ -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo,

B = (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S)-1-ciclo-

hexilmetil-2-hidroxi-4-etilhexil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-il-etil γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamoil γ -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo,

C = (S)-N- γ (1S,2S,4R)-1-ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil γ - α - γ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida,

D = (S)- α - γ (1S)- α - γ (t-butilsulfonil)-metil γ -hidrocinamamido γ -N- γ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil γ -imidazol-5-propionamida

E = γ (S)- α - γ γ (S)-1- γ γ (1S,2R ou 2S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-il-etil γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamato de t-butilo,

F = (2R ou S,3S)-3-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1,4-diciclohexil-2-butanol e

G = (S)-N- γ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil γ - α - γ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem ser utilizados como medicamentos, por exemplo, sob a forma de composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas podem ser administradas por via entérica, por exemplo, por via oral, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsula de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões, por via nasal, por exemplo sob a forma de sprays nasais, ou por via retal, por exemplo sob a forma de supositórios. Contudo, também é possível efectuar a administração por via parenteral, por exemplo, por via intramuscular ou intravenosamente, sob a forma de

. soluções injectáveis.

Para a preparação de comprimido, comprimidos revesti-, dos, drageias e cápsulas de gelatina dura é possível processar os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, aceitáveis em conjunto com excipientes inertes, inorgânicos ou orgânicos. É possível utilizar a lactose, o amido de milho ou os seus derivados, o talco, o ácido esteárico e os seus sais, etc., como excipientes para os comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura.

Os excipientes adequados para as cápsulas de gelatina macia são, por exemplo, os óleos vegetais, as ceras, as gorduras, os polióis semi-sólidos e líquidos, etc.

Os excipientes adequados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, a água, os polióis, a sacarose, o açúcar invertido, a glicose, etc.

Os excipientes adequados para as soluções injectáveis são, por exemplo, a água, os álcoois, os polióis, o glicerol, os óleos vegetais, etc.

Os excipientes adequados para supositórios são, por exemplo, os óleos naturais ou endurecidos, as ceras, as gorduras, os polióis semi-líquidos ou líquidos, etc.

Adicionalmente as composições farmacêuticas podem conter agentes conservantes, solubilizadores, substâncias para aumentar a viscosidade, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes corantes, agentes aromatizantes, sais para variar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimento e anti-oxidantes. Podem conter ainda outras substâncias terapeuticamente valiosas.

De acordo com a presente invenção é possível utilizar os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob ponto de vista farmacêutico para o controle ou prevenção da pressão sanguínea elevada e da insuficiência cardíaca. A dosagem pode variar dentro de amplos limites e será determinada, como é evidente, pelas necessidades individuais em cada caso particular. Em geral, no caso de administração oral, será suficiente uma dose diária compreendida aproximadamente entre 3 mg e 3 g, de preferência entre cerca de 10 mg e 1 g, por exemplo, cerca de 300 mg por pessoa, dividida de preferência em 1 a 3 doses unitárias, as quais podem ser, por exemplo, da mesma quantidade, podendo, contudo, ultrapassar-se o valor limite superior apresentado quando se entender necessário. Normalmente, administrar-se-á às crianças metade da dosagem prescrita para um adulto.

Os exemplos que se seguem pretendem ilustrar a presente invenção mas não pretendem impor-lhe qualquer limitação. Todas as temperaturas estão em graus Celsius. Utilizam-se as abreviações seguintes:

Boc	=	t-butoxicarbonilo
Fmoc	=	9-fluorenilmetoxycarbonilo
H-His-OH	=	L-histidina
H-Phe-OH	=	L-fenilalanina
H-D-Pro-OH	=	D-prolina
H-Phe-His-OH	=	N- γ (S)-2-amino-3-fenil- -propil γ -L-histidina
(Phe-His-NH)	=	L-fenilalaninil-L-histidinamido
(Fmoc) ₂ His-OH	=	N- α -N-im-di-Fmoc-L-histidina

Exemplo 1

A uma solução de 227 mg (0,5 mmole) de dicloridrato de (2)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -imidazol-4-propionamida em 2 ml de dimetilformamida, com agitação e sob uma corrente de árgon à temperatura de 0°C, adicionou-se sequencialmente 151 mg de N-metilmorfolina, 146 mg de Boc-Phe-OH e 208 mg de EBT^W. Depois deixou-se a mistura reaccional retomar a temperatura ambiente e ajustou-se o pH para 8,5 adicionando, gota a gota, N-metilmorfolina. Depois de se ter agitado à temperatura ambiente durante 2 horas verteu-se a mistura reaccional numa solução saturada de hidrogênio carbonato de sódio e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. A seguir extraiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se com água o extracto orgânico, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o óleo castanho residual por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo e metanol a 95:5, obtendo-se, desse modo, 128 mg (41 %) de $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (S)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-iletal γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamato de t-butilo no estado sólido e de cor branca, composto esse que funde à temperatura de 91-93°C após recristalização em éter; EM: 632 (M+H)⁺.

O dicloridrato de (2)- α -amino-N- $\angle$ (1S),2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -imidazol-4-propionamida utilizado como composto inicial foi preparado do modo seguinte;

Preparou-se uma suspensão de 1,45 g (0,06 átomo-grama) de aparas de magnésio em 15 ml de éter absoluto e tratou-se, gota a gota, com agitação e sob uma corrente de árgon, com uma solução de 10,26 g (0,06 mmole) de brometo de benzilo em 50 ml de éter e de tal modo que a mistura reaccional entrou em ebulição suave sob refluxo (35 minutos). Depois de se ter completado a adição aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante três horas até todas as aparas de magnésio terem reagido. A seguir, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de -60°C e tratou-se, gota a gota, durante 30 minutos, com uma solução de 4,82 g (19 mmoles) de 2-t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexilpropilaldeído [preparado de acordo com o método descrito por J. Boger e outros, em J. Med. Chem., 28 (1985) 1779-7]. Depois deixou-se a mistura retomar a temperatura ambiente e verteu-se numa solução saturada de cloreto de amónio arrefecida à temperatura de 0°C . Extraiu-se a fase aquosa diversas vezes com éter e lavou-se os extractos etéreos reunidos utilizando uma solução saturada de cloreto de amónio, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo oleoso por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e de acetato de etilo a 4:1. A cristalização em hexano proporcionou 2,295 g (31,5 %) de $\angle$ (1S, 2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -carbamato de t-butilo no estado sólido e de cor branca, com um ponto de fusão 91°C .

Preparou-se uma solução de 500 mg (1,4 mmole) de $\angle$ (1S, 2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -carbamato de t-butilo em 5 ml de ácido clorídrico aquoso 4,6 N em

metanol e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 2 horas. Depois evaporou-se o dissolvente sob pressão reduzida. A cristalização do resíduo em hexano proporcionou 369 mg (93 %) de cloridrato de (R ou S)- α - γ -(S)-1-amino-2-ciclohexiletil γ -2-feniletanol no estado sólido e de cor branca com ponto de fusão 137-142°C.

Por um processo análogo ao descrito no primeiro parágrafo deste Exemplo, fazendo reagir 1,42 g (5 mmoles) de cloridrato de (R ou S)- α - γ -(S)-1-amino-2-ciclohexiletil γ -2-feniletanol com 1-(t-butoxicarbonil)-N-(t-butoxicarbonil)-L-histidina obteve-se 2,11 g (72 %) de γ -(S)-2- γ -1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-il γ -1- γ -(1S,2R ou S)-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -carbamoil γ -etil γ -carbamato de t-butilo sob a forma de cristais incolores, com ponto de fusão 98-105°C (em hexano), EM: 585 (M+H)⁺.

Preparou-se uma solução de 1 g (1,7 mmole) de γ -(S)-2- γ -1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-il γ -1- γ -(1S, 2R ou S)-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -carbamoiletil γ -carbamato de t-butilo em 5 ml de ácido clorídrico aquoso 4,8N em dioxano e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 6 horas sob atmosfera de argon. A evaporação da mistura reaccional até à secura proporcionou dicloridrato de (2)-amino-N- γ -(1S, 2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-fenilpropil γ -imidazol-4-propionamida, que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 2

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fa-

zendo reagir dicloridrato de (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -imidazol-4-propionamida com ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico (ver o pedido de patente de invenção europeia Nº 0.184.550), obteve-se (S)-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamido γ -imidazol-4-propionamida com um rendimento de 40 % no estado sólido e de cor branca, sendo o ponto de fusão de 164-165°C, (em acetato de etilo/éter isopropílico), EM: 621 (M+H)⁺.

O dicloridrato de (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -imidazol-4-propionamida utilizado como composto inicial foi preparado do modo seguinte:

Hidrogenou-se uma solução de 4,7 g (13,5 mmoles) de $\angle$ (1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamato de t-butilo em 100 ml de metanol, na presença de 5 g de ródio sobre óxido de alumínio (5 %) à temperatura ambiente e sob uma pressão de 350 kPa. A seguir, filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida tendo-se obtido, deste modo, 4,7 g (98 %) de $\angle$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamato de t-butilo com o aspecto de uma espuma branca, que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional, EM: 298 (M-isobutílideno) (226 (M-ciclohexiletanol)).

Preparou-se uma solução de 4,0 g (11 mmoles) de $\angle$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamato de t-butilo em 10 ml de acetato de etilo e 20 ml

de ácido clorídrico aquoso 2,5N em acetato de etilo e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante 2 horas fazendo passar uma corrente de árgon através da solução e depois evaporou-se o dissolvente sob pressão reduzida. A recristalização do resíduo cristalino obtido em uma mistura de éter/hexano proporcionou 2,42 g (76 %) de cloridrato de (2R ou S)-3-amino-1,4-diciclohexil-2-butanol sob a forma de cristais incolores com ponto de fusão 188-190°C.

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir 2 g (7 mmoles) de cloridrato de (2R ou S)-3-amino-1,4-diciclohexil-2-butanol com 1-(t-butoxicarbonil)-N-(t-butoxicarbonil)-L-histidina obteve-se 0,80g (19,4 %) de 4- γ -(S)-2-(1-t-butoxi-formamido)-2- $\gamma\gamma$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamoil γ -etil γ -imidazol-1-carboxilato de t-butilo no estado líquido e incolor e 3,0 g (72,6 %) da correspondente mistura diastereomérica com o aspecto de uma espuma incolor. Utilizou-se o 4- γ -(S)-2-(1-t-butoxi-formamido)-2- $\gamma\gamma$ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamoil γ -etil γ -imidazol-1-carboxilato de t-butilo no passo seguinte sem purificação adicional.

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo a clivagem do grupo protector Boc obteve-se dicloridrato de (S)- α -amino-N- γ (1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -imidazol-4-propionamida com um rendimento de 73 %, no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão 196-196°C (decomposição; em acetato de etilo).

Exemplo 3

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir cloridrato de (S)- α -amino-N~~W~~(1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -imidazol-4-propionamida com Boc-Phe, OH obteve-se γ -(S)- α - γ - γ -(S)-1- γ - γ -(1S, 2R ou S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-iletil γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamato de t-butilo com um rendimento de 49 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 183-184°C (em hexano), EM: 638 (M+H)⁺.

Exemplo 4

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo a clivagem do grupo protector Boc, a partir de γ -(S)- α - γ - γ -(S)-1- γ - γ -(1S,2R ou S)-3-ciclohexil-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil γ -carbamoil γ -2-imidazol-4-iletil γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbomato de t-butilo, obteve-se (2R, ou 2S,3S)-1,4-diciclohexil-3-(Phe-His-NH)-2-butanol com um rendimento de 86 % e no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão 193-195°C, (decomposição; em éter), EM: 538 (M+H)⁺.

Exemplo 5

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir (2R ou 2S,3S)-1,4-diciclohexil-3-(Phe-His-NH)-2-butanol com Boc-D-Pro-OH obteve-se (2R ou S, 3S)-3-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1,4-diciclohexil-2-butanol com um rendimento

de 40 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 131-133°C (a partir de acetato de etilo/hexano), EM: 735 (M+H)⁺.

Exemplo 6

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir (S)- α -amino-N- γ -(1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxifenetil γ -imidazol-4-propionamida com ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico obteve-se (S)-N- γ -(α S- β R ou S)- α -(ciclohexilmetil)- β -hidroxifenetil γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida com um rendimento de 22 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 95°C (decomposição; em acetato de etilo/hexano), EM: 601 (M+H)⁺.

Preparou-se a (S)- α -amino-N- γ -(1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxifenetil γ -imidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial conforme se indica a seguir por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1.

Fazendo reagir 2-t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexilpropilaldeído com brometo de fenil-magnésio, segundo uma reação de Grignard, obteve-se γ -(α S)- α -(ciclohexilmetil)- β -hidroxifenetilcarbamato γ -de t-butilo com um rendimento de 34 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 108°C (em hexano); EM: 260 (M-t-butoxi), 226 (M-álcool benzílico). A clivagem do grupo protector Boc deu cloridrato de álcool α - γ -(S)-1-amino-2-ciclohexiletil γ -benzílico com um rendimento de 87 % no estado sólido e de cor branca, com o ponto de fusão de 172°C (em hexano), EM: 234 (M+H)⁺, o qual pode ser con

vertido por reacção com 1-(t-butoxicarbonil)-N-(t-butoxicarbonil)-L-histidina com um rendimento de 55 % para se obter $\angle$ (S)-2- $\angle$ 1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-il $\angle$ -1- $\angle$ (α S, β R ou S)- α -(ciclohexilmetil)- β -hidroxifenetil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -etil $\angle$ -carbamato de t-butilo com ponto de fusão de 97°C (em hexano), EM: 571 (M+H)⁺, a partir do qual se obtém, por clivagem do grupo protector Boc, a (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxifenetil $\angle$ -imidazol-4-propionamida como um sólido amorfo e com um rendimento de 74 %, com o ponto de fusão de 197-199°C (em hexano), EM: 371 (M+H)⁺.

Exemplo 7

Por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir cloridrato de (S)- α -amino-N- $\angle$ (2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil $\angle$ -imidazol-4-propionamida (2:5) com ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico obtém-se (S)-N- $\angle$ (1S,2R ou S)-2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -imidazol-4-propionamida com um rendimento de 20 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão 97°C (em hexano), EM: 607 (M+H)⁺.

O cloridrato de (S)- α -amino-N- $\angle$ (2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil $\angle$ -imidazol-4-propionamida utilizado como composto inicial foi preparado do modo seguinte:

A hidrogenação catalítica de $\angle$ (α S)- α -ciclohexilmetil)- β -hidroxifenetil $\angle$ -carbamato de t-butilo por um processo idêntico ao descrito no Exemplo 2 deu $\angle$ (1S,2R ou S)-2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil $\angle$ -carbamato de t-butilo com

47

um rendimento de 93 % e com o aspecto de uma espuma incolor, EM: 266 (M-t-butoxi), 226 (M-ciclohexilmetanol) que deu por clivagem do grupo protector Boc com ácido clorídrico aquoso em dioxano e por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, o cloridrato de (1R ou S,2S)-2-amino-1,3-diciclohexil-1-propanol com um rendimento de 90 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 212°C (em hexano). A reacção deste composto com 1-(t-butoxicarbonil)-N-(t-butoxicarbonil)-L-histidina por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 deu (S)-2-(1-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-il-1-(1S,2R ou S)-2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-etil-7-carbamóil-7-etil-7-carbamato de t-butilo com um rendimento de 70 % e com o aspecto de uma espuma incolor, EM: 577 (M+H)⁺, a partir do qual, novamente por clivagem do grupo protector Boc, foi possível preparar cloridrato de (S)-α-amino-N-(2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil-7-imidazol-4-propionamida (2:5) com um rendimento de 72 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 175°C (decomposição; em hexano), EM: 358 (M-H₂O).

Exemplo 8

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, fazendo reagir cloridrato de (S)-α-amino-N-(2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroximetil-7-imidazol-4-propionamida (2:5) com Boc-Phe-OH obteve-se (S)-α-(S)-1-(2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietil-7-carbamóil-2-imidazol-4-iletal-7-carbamóil-7-fenetil-7-carbamato de t-butilo com um rendimento de 20 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de

- fusão de 124-127°C (em acetato de etilo/hexano), EM: 624 (M+H)⁺.

O cloridrato de, (S)- α -amino-N- $\angle$ (2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietyl γ -imidazol-4-propionamida (2:5) utilizado como composto inicial foi preparado conforme se indica a seguir por um processo idêntico ao descrito no exemplo 1.

A reação de 2-(t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexil-propilaldeído com brometo de ciclohexil-magnésio, segundo uma reação de Grignard, deu $\angle$ (2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietyl γ -carbamato de t-butilo com um rendimento de 59 % como uma mistura de diastereómeros sob a forma de um óleo incolor. EM: 284 (M-isobutilideno), 226 (M-ciclohexilmetanol), que após clivagem do grupo protector Boc tem ácido clorídrico aquoso em dioxano, deu uma mistura de diastereómeros de cloridrato de 2-amino-1,3-diciclohexil-1-propanol com um rendimento de 57 %, com ponto de fusão de 191-198°C (em hexano), EM: 240 (M+H)⁺, 156 (M-ciclohexano), 126 (M-ciclohexilmetanol). Por reação com 1-(t-butoxicarbonil)-N-(t-butoxicarbonil)-L-histidina obtém-se $\angle$ (S)-1- $\angle$ 1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-il γ -1- $\angle$ 2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-etil γ -carbamoil γ -etil γ -carbamato de t-butilo com um rendimento de 48 % e com o aspecto de uma espuma branca, EM: 577 (M+H)⁺. A clivagem do grupo protector Boc no composto anteriormente referido, permite obter cloridrato de (S)- α -amino-N- $\angle$ (2-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxietyl γ -imidazol-4-propionamida (2:5) com um rendimento de 72 % no estado sólido e de cor branca, com ponto de fusão de 175°C (decomposição; em hexano), EM: 377 (M+H)⁺.

Exemplo 9

Dissolveu-se 740 mg (1 mmole) de (S)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil- γ - α '- $\angle$ (R)- α '-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-propionamida em 10 ml de metanol, tratou-se com 10 mg de carbonato de potássio e agitou-se à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Depois evaporou-se a mistura reacional e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 50 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio, etanol e amoníaco a 1000:50:1 tendo-se obtido 57 mg (9 %) de (R)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil- γ - α '- $\angle$ (R)- α '-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um óleo e 317 mg (50 %) do composto epimérico (S)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil- γ - α '- $\angle$ (R)- α '-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM (ambos): 627 (M+H)⁺.

O composto (S)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil- γ - α '- $\angle$ (R)- α '-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-propionamida utilizado como composto inicial foi preparado do modo seguinte:

Durante 24 horas agitou-se à temperatura ambiente uma solução de 0,95 g (2,9 mmoles) de $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3-metoxicarbonil)-propil- γ -carbamato de t-butilo, preparado de acordo com o método descrito no pedido de patente de invenção europeia Nº 0.165.226, em 20 ml de dimetoxi

propano e 50 mg (0,2 mmole) de ácido p-tolueno-sulfónico.

Depois extraiu-se a mistura reaccional três vezes com 150 ml de éter de cada vez e lavaram-se os extractos etéreos com uma solução hidrogenocarbonato de sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Após a secagem e a evaporação dos extractos etéreos submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 80 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de tolueno e acetato de etilo a 9:1, tendo-se obtido deste modo 900 mg (84 %) de (4S,5S)-1-ciclohexilmetil)-5- $\angle$ (metoxicarbonil)-metil 7-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo, EM: 370 (M+H)⁺.

Adicionou-se, gota a gota, à temperatura ambiente, 850 mg (2,3 mmoles) de (4S,5S)-1-(ciclohexilmetil)-5- $\angle$ (metoxicarbonil)-metil 7-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 15 ml de tetrahidrofurano a uma solução de Grignard preparada a partir de 559 mg (0,023 átomograma) de aparas de magnésio e de 1,72 ml (23 mmoles) de brometo de etilo em 15 ml de tetrahidrofurano. Depois agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante mais 1,5 horas e a seguir verteu-se numa mistura de gelo e de solução de cloreto de amónio e extraiu-se três vezes com 150 ml de éter, de cada vez. Lavou-se os extractos etéreos utilizando 70 ml de água, reuniram-se os extractos, secou-se e evaporou-se. A cromatografia do óleo residual (680 mg) sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de tolueno e acetato de etilo a 95:5, contendo 1 % de trietilamina deu 600 mg (66 %) de (4S,5S)-4-(ciclohexilmetil)-5-(2-hidroxi-2-etilbutil)-2,2-dimetil-5-oxazolidina-carboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 398 (M+H)⁺.

Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 580 mg (1,45 m

• mole) de (4S,5S)-4-(ciclohexilmetil)-5(2-hidroxi-2-etilbutil)-2,2-dimetil-5-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 2 ml de cloreto de metileno à temperatura de -78°C e sob atmosfera de árgon, e uma solução de 0,53 ml (4,38 mmoles) de trifluoreto de dietilamino-enxofre em 1 ml de cloreto de metileno e depois agitou-se a mistura reaccional a esta temperatura durante 5 horas. A seguir, partilhou-se a mistura reaccional entre cloreto de metileno e água e lavou-se a fase orgânica uma vez com água, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Submeteram-se o resíduo (500 mg de óleo) a cromatografia sobre 70 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de tolueno e acetato de etilo a 98:2 tendo-se obtido, deste modo, 500 mg de um óleo que se utilizou directamente no passo seguinte.

Durante 45 minutos agitou-se à temperatura ambiente 500 mg do óleo anterior, sob atmosfera de árgon, numa solução de 2,5 ml de clorotrimetilsilano 4M em cloreto de metileno e de 7,5 ml de fenol 4M em cloreto de metileno. A seguir, verteu-se a mistura reaccional em gelo e extraiu-se duas vezes com 150 ml de cloreto de metileno. Lavou-se os extractos orgânicos com 70 ml de água e com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Remiu-se os extractos, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se. A cromatografia do óleo residual (1,66 g) sobre 70 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno, metanol e amoníaco a 20:1:0,1 deu 177 mg de (α S, β S)- β -amino- α -(2-etil-2-fluorobutil)-ciclohexil-propanol no estado sólido e de cor branca, M : 260 ($M+H$)⁺.

Preparou-se uma solução de 167 mg (0,64 mmole) de (α S,

(S)- (S)- β -amino- α -(2-etil-2-fluorobutil)-ciclohexilpropanol e de 345 mg (0,71 mmole) de 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\mathcal{L}$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\mathcal{L}$ -L-histidina em 10 ml de dimetilformamida e tratou-se sucessivamente com 0,1 ml (0,71 mmole) de trietilamina, 116 mg (0,71 mmole) de HOBT e 289 mg (0,71 mmole) de HBTU e depois agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3 horas. A seguir, verteu-se sobre uma mistura de gelo e de 70 ml de uma solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e extraiu-se três vezes com 150 ml de acetato de etilo, de cada vez. Lavou-se os extractos orgânicos, uma vez com uma mistura de gelo e de 70 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio e uma vez com 70 ml de uma solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e outra vez com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se tendo-se obtido, deste modo, 740 mg de (S)-N- $\mathcal{L}$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil $\mathcal{L}$ - α - $\mathcal{L}$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\mathcal{L}$ -1-(t-butoxicarbonil)-imidazol-4-propionamida bruta a qual se utilizou directamente no passo seguinte sem purificação adicional.

A 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\mathcal{L}$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\mathcal{L}$ -L-histidina também utilizada como composto inicial foi preparada do modo seguinte:

Preparou-se uma suspensão de 3,0 g (12 mmoles) de ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico e 2,66 g (11 mmoles) de di-cloridrato do éster de metilo de L-histidina em 340 ml de dimetilformamida e, depois, tratou-se à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto, com 3,45 g (34 mmoles) de trietilamina e

4,58 g (12 mmoles) de HBT⁺. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 horas e depois evaporou-se sob vácuo elevado. Dissolveu-se o resíduo em 500 ml de acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com 100 ml de água, três vezes com 100 ml de cada vez, de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e ainda com 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, evaporou-se sob pressão reduzida tendo-se obtido um produto impuro amarelado que se submeteu a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e metanol 95:5 contendo 0,1 % de amoníaco. Por este processo obteve-se 3,6 g do éster de metilo de N- γ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil γ -L-histidina com o aspecto de uma espuma incolor, EM: 399 (M)⁺.

Agitou-se à temperatura ambiente durante 15 horas uma solução de 3,56 g (8,9 mmoles) do éster de metilo de N- γ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil γ -L-histidina e 9,36 ml de uma solução de hidróxido de sódio 1N em 50 ml de metanol e depois evaporou-se sob pressão reduzida, a frio. Dissolveu-se o resíduo numa mistura de 70 ml de dioxano e 30 ml de água, adicionou-se-lhe, gota a gota, uma solução de 2,95 g (13,5 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo, à temperatura ambiente, a seguir agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 15 horas. Para se efectuar o processamento concentrou-se a solução até cerca de um terço do seu volume sob pressão reduzida e depois

diluiu-se com 200 ml de acetato de etilo. Após, adição de

50 ml de gelo/água ajustou-se a mistura reaccional pra pH 2,5 e saturou-se a fase aquosa com cloreto de sódio. Extraiu-se a fase

aquosa duas vezes com acetato de etilo e depois sequeu-se sobre sulfato de sódio as fases de acetato de etilo reunidas e evaporou-se. Submeteu-se o produto bruto obtido a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloro de metileno e metanol a 95:5 contendo 0,1 % de ácido acético, tendo-se obtido deste modo, 3,5 g de 1-(*t*-butoxicarbonil)-*N*- $\mathcal{L}$ (*R*)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\mathcal{J}$ -*L*-histidina sob a forma de um pó incolor, EM: 486 (*M*+*H*)⁺.

Exemplo 10

Durante 8 horas hidrogenou-se 200 mg (0,3 mmole) de $\mathcal{L}$ (*S* ou *R*)-1- $\mathcal{L}$ (*S*)-2-ciclohexil-1- $\mathcal{L}$ (*S*)- α - $\mathcal{L}$ (*R*)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\mathcal{J}$ -imidazol-4-propionamido $\mathcal{J}$ -etil $\mathcal{J}$ -2-etilbutil $\mathcal{J}$ -carbamato de benzilo, à temperatura ambiente e à pressão atmosférica, na presença de 10 mg de paládio sobre carvão a 10 % em 30 ml de metanol. Depois de ter cessado a absorção de hidrogénio filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida tendo-se obtido, deste modo, 163 mg (100 %) de (*S*)-*N*- $\mathcal{L}$ (1*S*,2*S* ou *R*)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)-3-etilpentil $\mathcal{J}$ - α - $\mathcal{L}$ (*R*)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\mathcal{J}$ -imidazol-4-propionamida no estado sólido, EM: 594 (*M*+*H*)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito, por hidrogenação catalítica de 50 mg de $\mathcal{L}$ (*R* ou *S*)-1- $\mathcal{L}$ (*S*)-2-ciclohexil-1- $\mathcal{L}$ (*S*)- α - $\mathcal{L}$ (*R*)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\mathcal{J}$ -imidazol-4-propionamido $\mathcal{J}$ -etil $\mathcal{J}$ -2-etilbutil $\mathcal{J}$ -carbamato de benzilo na presença de 5 mg de paládio sobre carvão a 10 %, em 15 ml de metanol, obteve-se 40 mg (98 %) de (*S*)-*N*- $\mathcal{L}$ (1*S*, 2*R* ou 2*S*)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)-3-etilpentil $\mathcal{J}$ - α - $\mathcal{L}$ (*R*)-

- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 594 (M+H)⁺.

O γ -(S ou R)-1- γ -(S)-2-ciclohexil-1- γ -(S)- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamido γ -etil γ -2-etilbutil γ -carbamato de benzilo e o γ -(R ou S)-1- γ -(S)-2-ciclohexil-1- γ -(S)- α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamido γ -etil γ -2-etilbutil γ -carbamato de benzilo utilizados como compostos iniciais foram obtidos do modo seguinte:

A temperatura ambiente, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 2,28 g (8 mmoles) de γ -(S)-1-(ciclohexilmetil)-1-(metoxycarbonil)-metil γ -carbamato de *t*-butilo γ ver J. Boger e outros, J. Med. Chem. 28 (1985), 1779 γ em 30 ml de tetrahydrofurano a uma solução de Grignard preparada a partir de 0,61 g (25 átomo-grama) de aparas de magnésio e a partir de 3,12 ml (25 mmoles) de 3-bromopentano em 35 ml de tetrahydrofurano e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante uma noite. A seguir, tratou-se a mistura, gota a gota, com cerca de 40 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, com arrefecimento em banho de gelo, e extraiu-se três vezes com 300 ml de éter de cada vez. Lavou-se os extractos orgânicos com 100 ml de água e 100 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, reuniu-se os extractos, seco-se e evaporou-se. A cromatografia do resíduo (2,95 g) sobre 250 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de hexano e éter a 9:1 proporcionou 670 mg (26 %) de γ -(S)-1-ciclohexilmetil)-3-etil-2-oxopentil γ -carbamato de *t*-butilo com o aspecto de um óleo amarelo, EM: 336 (M+H)⁺.

Durante 5 horas, sob atmosfera de árgon, aqueceu-se à temperatura de 100°C uma mistura de 550 mg (1,66 mmole) de $\angle(8)$ -1-(ciclohexilmetil)-3-etil-2-oxopentil $\angle$ -carbonato de t -butilo, 3 ml de piridina, 1,15 g (1,66 mmole) de cloridrato de hidroxilamina e 1,01 g de 4-dimetilaminopiridina. A seguir evaporou-se a mistura reaccional até à secura sob vazio elevado e extraiu-se o resíduo três vezes com 130 ml de éter, de cada vez. Os extractos orgânicos foram lavados sucessivamente com 70 ml de uma solução de hidrogênio carbonato de sódio 2N, uma solução de sulfato de cobre a 20 % e com água e, depois, secou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Agitou-se o resíduo remanescente (540 mg) em 100 ml de amoníaco metanólico 3,5N, sob atmosfera de hidrogénio, durante 2 dias, na presença de 1 g de níquel de Raney. A seguir, filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo sobre 50 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio e etanol a 95:5 proporcionou 260 mg (48 %) de $\angle(1S,2RS)$ -2-amino-1-ciclohexilmetil)-3-etilpentil $\angle$ -carbamatoto de t -butilo sob a forma de um óleo, EM: 327 (M+H)⁺.

Durante 2 horas agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 260 mg (0,8 mmole) de $\angle(1S,2RS)$ -2-amino-1-(ciclohexilmetil)-3-etilpentil $\angle$ -carbonato de t -butilo, 0,22 ml (1,60 mmole) de trietilamina, 240 mg (0,96 mmole) de N-(benzil-oxicarboniloxi)-succinimida e 15 ml de cloreto de metileno.

Depois evaporou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e verteu-se o resíduo sobre gelo e extraiu-se duas vezes com 150 ml de éter de cada vez. Os extractos orgânicos foram lavados com uma solução de carbonato de sódio 2N e com água e depois reu-

niu-se os extractos, secou-se e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre 50 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de tolueno e acetato de etilo a 97:3 proporcionou os dois compostos epiméricos $\angle(1S,2S$ ou $R)-1-(\text{ciclohexilmetil})-2-(1\text{-etilpropil})\text{-etileno } \gamma\text{-dicarbamato de 2-benzilo e 1-}t\text{-butilo (240 mg) e } \angle(1S,2R$ ou $S)-1-(\text{ciclohexilmetil})-1-(1\text{-etilpropil})\text{-etileno } \gamma\text{-dicarbamato de 2-benzilo e 1-}t\text{-butilo (80 mg), ambos com o aspecto de um óleo, EM (ambos): 461 (M+H)}^+.$

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 9, fazendo reagir $\angle(1S,2S$ ou $R)-1-(\text{ciclohexilmetil})-2-(1\text{-etilpropil})\text{-etileno } \gamma\text{-dicarbamato de 2-benzilo e 1-}t\text{-butilo, e } \angle(1S,2R$ ou $S)-1-(\text{ciclohexilmetil})-2-(1\text{-etilpropil})\text{-etileno } \gamma\text{-dicarbamato de 2-benzilo e 1-}t\text{-butilo com 1-(}t\text{-butoxicarbonil)-N-} \angle(R)-\alpha-(3,3\text{-dimetil-2-oxobutil})\text{-hidrocinamofil } \gamma\text{-L-histidina e clivando depois o grupo protector Boc no anel imidazólico com carbonato de potássio em metanol, obteve-se os dois compostos epiméricos } \angle(S$ ou $R)-1-\angle(S)-2\text{-ciclohexil-1-} \angle(S)-\alpha-\angle(R)-\alpha-(3,3\text{-dimetil-2-oxobutil})\text{-hidrocinamamido } \gamma\text{-imidazol-4-propionamido } \gamma\text{-etil } \gamma\text{-2-etilbutil } \gamma\text{-carbamato de benzilo e } \angle(R$ ou $S)-1-\angle(S)-2\text{-ciclohexil-1-} \angle(S)-\alpha-\angle(R)-\alpha-(3,3\text{-dimetil-2-oxobutil})\text{-hidrocinamamido } \gamma\text{-imidazol-4-propionamido } \gamma\text{-etil-2-etilbutil } \gamma\text{-carbamato de benzilo, ambos com o aspecto de uma espuma, EM (ambos): 728 (M+H)}^+.$

Exemplo 11

Por um processo análogo ao adiante descrito para a preparação do composto inicial fez-se reagir 750 mg (1,19 mmole) de $(S)-\alpha\text{-amino-N-} \angle(1S,2RS)-(\text{ciclohexilmetil})-2\text{-hidroxi-4,4-}$

-dimetilpentil 7-imidazol-4-propionamida com 337 mg (1,36 mmole) de ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico em 20 ml de dimetilformamida e depois efectuou-se o processamento da mistura reaccional. A cromatografia do resíduo sobre 65 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno, metanol e amoníaco a 200:10:1 proporcionou 420 mg (59%) de (S)-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentil 7- α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido 7-imidazol-4-propionamida com o aspecto de um pó amorfo, EM: 595 (M+H)⁺.

A (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentil 7-imidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial foi preparada do modo seguinte:

Preparou-se uma suspensão de 1,64 g (0,067 átomo-grama) de aparas de magnésio em éter e tratou-se, gota a gota, com 8,85 ml (70 mmole) de 1-bromo-2,2-dimetilpropano em 80 ml de éter, de tal modo que a mistura reaccional atingiu uma ebulição suave sob refluxo. Depois de se ter completado a adição, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de -60°C e tratou-se durante 30 minutos com uma solução de 5,1 g (20 mmole) de 2-t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexilpropilaldeído em 60 ml de éter. A seguir, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante uma noite e depois arrefeceu-se até à temperatura de 5°C em banho de gelo e tratou-se, gota a gota, com 25 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio. Depois extraiu-se a mistura reaccional três vezes com 300 ml de éter e lavou-se os extractos etéreos com uma solução saturada de cloreto de amónio e água. O óleo (662 g) remanescente após a se-

secagem e a evaporação, foi submetida a cromatografia sobre 500 g de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de clororeto de metileno e acetato de etilo, primeiro na proporção de 98:2 e a seguir na proporção de 95:5, tendo-se obtido, deste modo, 4,11 g (63 %) de γ -(1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentil γ -carbamato de *t*-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 328 (M+H)⁺.

Durante 4 horas deixou-se em repouso à temperatura ambiente uma solução de 4,11 g (12,5 mmoles) de γ -(1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentil γ -carbamato de *t*-butilo numa mistura de ácido clorídrico aquoso 1,58M em dioxano. Depois evaporou-se a mistura reaccional até à secura sob pressão reduzida tendo-se obtido, deste modo, 1,24 g (38 %) de cloridrato de (α RS, β S)- β -amino- α -(2,2-dimetilpropil)-ciclohexilpropanol que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

Deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante uma noite, uma mistura de 1,24 g (4,7 mmoles) de cloridrato de (α RS, β S)- β -amino- α -(2,2-dimetilpropil)-ciclohexilpropanol, 3,24 g (5,4 mmoles) de (Fmoc)₂His-OH, 1,78 ml (14,1 mmole) de 4-etilmorfolina, 1,68 g (10,8 mmoles) de HOBT a 87 %, 1,244 g (6,49 mmoles) de EDC e 50 ml de dimetilformamida. Depois, concentrou-se a mistura reaccional a uma temperatura inferior a 40°C, sob vazio elevado e extraiu-se três vezes com 500 ml de acetato de etilo, lavou-se os extractos orgânicos, sucessivamente, com 120 ml de uma solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N, 120 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, 120 ml de uma solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e 120 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem e

evaporação, dissolveu-se o resíduo remanescente (4,7 g) em 100 ml de cloreto de metileno e filtrou-se. Tratou-se o filtrado com 2 ml de piridina e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas. A seguir, evaporou-se a mistura reaccional e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de sílica tendo-se obtido, deste modo, 750 mg (44 %) de (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4,4-dimetilpentil $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida, tendo-se verificado por cromatografia de camada fina tratar-se de um produto uniforme que se utilizou directamente no passo seguinte.

Exemplo 12

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 11, fazendo reagir (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida com ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico obteve-se N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil $\nearrow$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 581 (M+H)⁺.

Por um processo análogo, utilizando N-isobutoxicarbonil-L-fenilalanina em vez de ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico obteve-se $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (S)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamato de isobutilo com o aspecto de uma espuma, EM: 598 (M+H)⁺.

A (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida utilizado como composto inicial foi preparado por analogia com o Exemplo

11 conforme se descreve a seguir:

Fazendo reagir 2-t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexilpropilaldeído com t-butil-lítio em hexano em vez de com o correspondente composto de Grignard obteve-se $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil γ -carbamato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 314 (M+H)⁺, que por clivagem do grupo protector Boc com ácido clorídrico aquoso em dioxano pode ser convertido em cloridrato de (α RS, β S)- β -amino- α -(2,2-dimetiletil)-ciclohexilpropanol, EM: 214 (M+H)⁺. A reacção deste composto com (Fmoc)₂His-OH e a clivagem dos grupos protectores Fmoc com piperidina deu (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2RS)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutil γ -imidazol-4-propionamida que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 13

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 11, fazendo reagir (S)- β - $\angle$ (S)-1-amino-2-ciclohexilmetil γ -2-benzimidazol-hexanol com 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil γ -L-histidina e fazendo a clivagem do grupo protector Boc com carbonato de potássio em metanol obteve-se (S)-N- $\angle$ (1S,2S)-7-(2-benzimidazolil)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-heptil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida como sólido amorfo de cor bege, EM: 711 (M+H)⁺.

O (S)- β - $\angle$ (S)-1-amino-2-ciclohexiletil γ -2-benzimidazol-hexanol utilizado como composto inicial foi preparado do modo seguinte:

Durante 75 minutos adicionou-se, gota a gota, uma solução de 40,7 ml (0,3 mole) de 6-bromo-1-hexeno em 270 ml de éter, sob atmosfera de árgon, a uma suspensão de 7,4 g (0,3 átomo-grama) de aparas de magnésio em 60 ml de éter, de tal modo que a mistura reaccional se manteve em ebulição suave. Depois de se ter completado a adição, aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante mais 45 minutos minutos, depois arrefeceu-se até à temperatura de -60°C e tratou-se durante 1 hora com 20 g (0,080 mole) de 2-t-butoxicarbonilamino-3(S)-ciclohexil propilaldeído em 270 ml de éter a uma temperatura compreendida entre -60 e -70°C . Depois de se ter completado a adição, agitou-se a mistura reaccional durante 18 horas sem arrefecimento e a seguir arrefeceu-se de novo até 5°C e tratou-se com 400 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio. Efectuou-se a separação das duas fases e secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. Submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 420 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de acetato de etilo, tendo-se obtido, deste modo,, 19,3 g (71 %) de $\angle(1\text{S},2\text{S}: \text{R}=4:1)\text{-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-7-octenil } \angle\text{-carbamato de } \underline{t}\text{-butilo}$ sob a forma de um óleo, EM:284 ($\text{M}=\text{C}_4\text{H}_7$),

Dissolveu-se 18,5 g (54,5 mmoles) de $\angle(1\text{S},2\text{S}: \text{R}=4:1)\text{-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-7-octenil } \angle\text{-carbamato de } \underline{t}\text{-butilo}$ em 133 ml de 2,2-dimetoxipropano e tratou-se com 2,55 g (13 mmoles) de monohidrato do ácido p-tolueno-sulfónico. Depois, agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas e, a seguir, verteu-se numa mistura de gelo/água e de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e ex-

traiu-se com acetato de etilo. Secou-se os extractos orgânicos sobre sulfato de magnésio e evaporou-se tendo-se obtido, deste modo, 20,2 g de um óleo amarelo que se submeteu a cromatografia sobre 200 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e hexano a 9:1. Obteve-se, deste modo, 19,0 g (92 %) de (4S,5S:R=4:1) 7-4-(ciclohexilmetil)-5-hexenil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo amarelo, EM: 364 (M-CH₃).

Durante 5 minutos adicionou-se, gota a gota, 2,5 ml (25 mmoles) de complexo de borano/sulfito de dimetilo a 19,0 g (50,1 mmoles) de (4S,5S:R=4:1) 7-4-(ciclohexilmetil)-5-(5-hexenil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 100 ml de hexano. Depois agitou-se a mistura reaccional à temperatura de 0°C durante 10 minutos e, a seguir, à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Depois arrefeceu-se novamente e adicionou-se-lhe, gota a gota, inicialmente a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C durante 10 minutos, 16,8 ml de etanol e, depois, também durante 10 minutos, adicionou-se-lhe 8,5 ml de uma solução de hidróxido de sódio 2N. Depois de se ter agitado à temperatura de 5°C durante 5 minutos, adicionou-se, durante 20 minutos, a uma temperatura máxima de 8°C, 12,7 ml de uma solução de peróxido de hidrogénio a 30 %. A seguir, aqueceu-se a mistura reaccional sob refluxo durante 2 horas, arrefeceu-se, verteu-se em 500 ml de água e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre sulfato de magnésio os extractos de cloreto de metileno, evaporou-se e, depois, submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 240 g de gel de sílica, tendo-se utilizado como eluente uma mistura de cloreto de metileno e

isopropanol, primeiro na proporção de 98:2 e depois na proporção de 95:5. Por este processo obteve-se 12,8 g (64 %) de (4S,5S)-4-(ciclohexilmetil)-5-(6-hidroxi-hexil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo como uma mistura de isómeros. Por cristalização em uma mistura de éter/hexano obteve-se 7,2 g (36 %) de (4S,5S)-4-(ciclohexilmetil)-5-(6-hidroxi-hexil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo como composto isomérico puro, com ponto de fusão de 64°C (em éter dietílico/hexano).

Dissolveu-se 4,0 g (10,1 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclohexilmetil)-5-(6-hidroxi-hexil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 60 ml de benzeno e depois tratou-se com 7,95 g (50 mmoles) de permanganato de potássio em pó, 34 ml de água e 1,4 g de cloreto de tricaprilmetilamónio em 10 ml de benzeno. Depois, arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de 5°C e tratou-se com 6,7 ml de ácido acético glacial. Agitou-se a mistura reaccional intensamente à temperatura ambiente durante 3 horas e, depois, verteu-se em 400 ml de gelo/água, descorou-se por adição de pirossulfito de sódio e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre sulfato de magnésio os extractos de cloreto de metileno e evaporou-se. Submeteu-se o resíduo obtido a cromatografia sobre 60 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, tendo-se obtido, deste modo, 3,4 g (82 %) de ácido (4S,5S)-3-(t-butoxi-carbonil)-4-(ciclohexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidina-hexanóico sob a forma de um óleo incolor que, depois, cristalizou e se utilizou directamente no passo seguinte.

Dissolven-se 1,2 g (2,9 mmoles) de ácido (4S,5S)-3-t-butoxicarbonil)-4-(ciclohexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidina-hexanóico em 5 ml de tetrahidrofurano e tratou-se com 0,44 ml (3,1 mmoles) de trietilamina. Depois arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura de -20°C e durante 5 minutos tratou-se com uma solução de 0,42 ml (0,31 mmole) de cloroformato de isobutilo em 1 ml de tetrahidrofurano. Depois de ser agitado à temperatura de -20°C durante 1 hora, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 0,63 g (5,8 mmoles) de 1,2-fenilenodiamina em 5 ml de tetrahidrofurano, à temperatura de -20°C, durante 5 minutos. A seguir, agitou-se a mistura reaccional à temperatura de -20°C durante 30 minutos e, depois, à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Em seguida, verteu-se a mistura reaccional em gelo/água e extraiu-se com cloreto de metileno, secou-se sobre sulfato de magnésio os extractos de cloreto de metileno e evaporou-se. Submeteu-se o resíduo obtido a cromatografia sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, tendo-se obtido, deste modo, 1,4 g (96 %) de (4S,5S)-5-(5- $\angle$ (o-aminofenil)-carbamóil $\angle$ -pentil $\angle$ -4-(ciclohexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 501 (M+H)⁺.

Dissolven-se 1,4-g (2,79 mmoles) de (4S,5S)-5-(5- $\angle$ (o-aminofenilcarbamóil $\angle$ -fenil $\angle$ -4-(ciclohexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 25 ml de metanol, arrefeceu-se até à temperatura de 0°C e tratou-se com 8,5 ml de uma solução de ácido clorídrico aquoso 3,88M em metanol. A seguir agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 24 horas. Verteu-se sobre gelo/água, alcalinizou-se com uma solu-

ção de hidróxido de sódio 1N e extraiu-se três vezes com uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol a 4:1. Secou-se sobre sulfato de magnésio os extractos orgânicos, evaporou-se e a seguir aqueceu-se o resíduo sob refluxo durante 1 hora numa mistura de 15 ml de metanol e 1,5 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado. Depois, efectuou-se novo processamento da mistura reaccional conforme anteriormente descrito e o produto bruto obtido foi aquecido sob refluxo durante 2 horas em 20 ml de ácido clorídrico aquoso 3N. A quantidade de 760 mg de produto impuro obtido após um terceiro processamento, conforme descrito anteriormente, foi submetida a cromatografia sobre 8 g de gel de sílica utilizando-se como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol e amoníaco aquoso concentrado, tendo-se obtido, deste modo, 346 mg (36 %) de (S)- β - γ -(S)-1-amino-2-ciclohexiletil γ -2-benzimidazol-hexanol sob a forma de um óleo, EM: 344 (M+H)⁺.

Exemplo 14

Dissolveu-se 0,35 g (1,33 mmole) de Boc-Phe-OH, 0,28 g de EDC e 0,21 g de HOBT em 7,5 ml de cloreto de metileno e tratou-se à temperatura de -10°C com uma solução de 0,50 g (1,33 mmole) de (S)- α -amino-N- γ -(1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil γ -imidazol-4-propionamida em 7,5 ml de cloreto de metileno. A seguir, agitou-se a mistura reaccional à temperatura de -10°C durante 2 horas e depois à temperatura ambiente durante 18 horas. Para se efectuar o processamento verteu-se a mistura reaccional numa solução de hidrogénio carbonato de sódio 2N e extraiu-se com cloreto de metile-

no. Secou-se sobre carbonato de potássio os extractos de cloreto de metileno, evaporou-se e, depois submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 10 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol. Por este processo obteve-se 0,73 g (88 %) de $\angle(S)-\alpha-\angle\angle(1S,2S,4R)-1$ -ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -1-imidazol-4-iletílcarbamoíl $\angle$ -fenetil $\angle$ -carbamato de *t*-butilo sob a forma de um sólido branco amorfo, EM: 624 (M+H)⁺.

Por um processo idêntico ao anteriormente descrito, fazendo reagir (S)- α -amino-N- $\angle(1S,2S,4S)-1$ -ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\angle$ -imidazol-4-propionamida, obteve-se $\angle(S)-\alpha-\angle\angle(S)-1-\angle\angle(1S,2S,4S)-1$ -(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -2-imidazol-4-iletíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -2-imidazol-4-iletíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -fenetil $\angle$ -carbamato de *t*-butilo no estado sólido amorfo e de cor branca, EM: 624 (M+H)⁺.

Os (S)- α -amino-N- $\angle(1S,2S,4R)-1$ -(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\angle$ -imidazol-4-propionamida e (S)- α -amino-N- $\angle(1S,2S,4S)-1$ -ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -imidazol-4-propionamida utilizados como compostos iniciais foram preparados do modo seguinte:

Preparou-se uma solução de 44,9 g (0,276 mmole) de 3-(bromometil)-1-penteno, de acordo com o método descrito por C. Jennings-White e R. G. Almquist em Tetrahedron Letters, (1982), 2533, em 225 ml de éter e adicionou-se, gota a gota, durante 90 minutos, a 6,72 g (0,28 atomo-grama) de aparas de magnésio em 75 ml de éter, sob atmosfera de árgon, de tal modo que

a mistura reaccional ficou em ebulição suave. Depois de se completar a adição, aqueceu-se a mistura reaccional sob reflüxo durante 3,5 horas e depois arrefeceu-se até à temperatura de 60°C e tratou-se, gota a gota, durante 50 minutos, com uma solução de 22,6 g (0,075 mmole) de 2-t-butoxicarbonilamino-3-(S)-ciclohexilpropilaldeído em 225 ml de éter, tendo a temperatura variado entre -60°C e -70°C. Depois de se ter completado a adição removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 18 horas. Depois arrefeceu-se até à temperatura de 5°C e adicionou-se-lhe, sob agitação, 100 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, tendo a temperatura subido para 20°C. Separou-se as duas fases, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio, concentrou-se e depois submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 1 kg de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno contendo 0 a 20 % de acetato de etilo. Obteve-se, deste modo, 9,8 g (38,5 %) de (α S, β S)- β -t-butoxicarbonilamino- α - $\angle$ (R)-2-etil-3-butenil γ -ciclohexilpropano e 2,7 g (11 %) de (α S, β S)-t-butoxicarbonilamino- α - $\angle$ (S)-2-etil-3-butenil γ -ciclohexilpropanol e também 10,0 g (39 %) de uma mistura dos dois diastereómeros referidos, sob a forma de óleos que se utilizaram no passo seguinte sem purificação adicional.

Durante 90 minutos agitou-se à temperatura ambiente 3,5 g (10,3 mmole) de (α S, β S)- β -t-butoxicarbonilamino- α - $\angle$ (R)-2-etil-3-butenil γ -ciclohexilpropanol numa mistura de 25 ml de cloreto de metileno e 15 ml de ácido trifluoroacético a 90 %. A seguir, verteu-se em água a mistura reaccional, alcalinizou-se e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre sulfato de

magnésio os extractos de cloreto de metileno, evaporou-se e depois submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno, isopropanol e amoníaco a 80:20:1, tendo-se obtido, deste modo, 2,2 g (89 %) de (2S,3S,5R)-2-amino-5-etil-1-ciclohexil-6-hepten-3-ol sob a forma de um óleo incolor, EM: 142 ($M-C_7H_{13}$).

Por um processo análogo, fazendo reagir (α S, β S)- β -t-butoxicarbonilamino- α - β -(S)-2-etil-3-butenil β -ciclohexilpropanol com ácido trifluoroacético obteve-se (2S,3S,5S)-2-amino-5-etil-1-ciclohexil-6-hepten-3-ol no estado sólido e de cor amarelada, EM: 240 ($M+H$)⁺.

A uma temperatura de -10°C adicionou-se, gota a gota, 2,2 g (9,19 mmoles) de (2S,3S,5R)-2-amino-5-etil-1-ciclohexil-6-hepten-3-ol em 20 ml de cloreto de metileno a uma solução de 5,7 g (9,5 mmoles) de (Fmoc)₂His-OH, 2,2 g de EDC e 1,75 g de HOBT numa mistura de 40 ml de dimetilformamida e 80 ml de cloreto de metileno. Depois de se completar a adição, agitou-se a mistura reaccional à temperatura de -10°C durante 2 horas e à temperatura ambiente durante 16 horas e depois verteu-se numa solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre carbonato de potássio os extractos de cloreto de metileno e evaporou-se. Com o resíduo obtido (7,1 g) preparou-se uma suspensão em 100 ml de acetonitrilo, tratou-se com 100 ml de dietilamina e agitou-se à temperatura ambiente durante 17 horas. Depois filtrou-se a mistura reaccional, evaporou-se o filtrado e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 70 g de gel de sílica utilizando como

eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol e uma solução aquosa saturada de amoníaco tendo-se obtido 1,67 g (48 %) de (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um óleo, EM: 263 (M-C₇H₁₃O).

Por um processo análogo ao descrito antes, fazendo reagir (2S,3S,5S)-2-amino-5-etil-1-ciclohexil-6-hepten-3-ol com (Fmoc)₂His-OH e clivando os grupos protectores Fmoc com dietilamina, obteve-se (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor amarelada, EM: 377 (M+H)⁺.

Exemplo 15

Durante 7,5 horas hydrogenou-se 0,30 g (0,48 mmole) de $\angle$ (S)- α - $\angle$ (S)-1- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -2-imidazol-4-iletilcarbamoil $\angle$ -fenetil $\angle$ -carbamato de t-butilo em 3 ml de metanol, à temperatura ambiente e à pressão atmosférica, na presença de 60 mg de paládio sobre carvão a 5 %. Depois de ter cessado a absorção de hidrogénio, filtrou-se o catalisador e evaporou-se o filtrado, tendo-se obtido, deste modo, 0,20 g (66,5 %) de $\angle$ (S)- α - $\angle$ (S)-1- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-hexil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -2-imidazol-4-iletil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -fenetil $\angle$ -carbamato de t-butilo no estado sólido amorfo e de cor branca, EM: 626 (M+H)⁺.

Exemplo 16

À temperatura de -10°C adicionou-se, gota a gota, 0,55 g (1,05 mmole) de (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ - α -(3-fenil-L-alanil)-imidazol-4-propionamido em 5 ml de cloreto de metileno a uma solução de 0,23 g (1,05 mmole) de Boc-D-Pro-OH, 0,22 g de EDC e 0,17 g de HOBT em 5 ml de cloreto de metileno. Depois de se ter completado a adição, agitou-se a mistura reaccional à temperatura de -10°C durante 2 horas e à temperatura ambiente durante 18 horas e depois verteu-se numa solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre carbonato de potássio os extractos de cloreto de metileno, evaporou-se e, depois, submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 10 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol, tendo-se obtido, deste modo, 0,59 g (78 %) de (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -1-pirrolidina-carboxilato de $\underline{\text{L}}$ -butilo no estado sólido amorfo, EM: 721 $(\text{M}+\text{H})^{+}$.

A (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ - α -(3-fenil-L-alanil)-imidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial foi preparada do modo seguinte:

À temperatura de -10°C adicionou-se, gota a gota, 0,60 g (1,59 mmole) de (S)- α -amino-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida em 75 ml de

cloreto de metileno a uma solução de 0,62 g (1,59 mmole) de Fmoc-Phe-OH, 0,33 g de EDC e 0,24 g de HOBT em 7,5 ml de cloreto de metileno. Depois de se ter completado a adição, agitou-se, a mistura reaccional à temperatura de -10°C durante 2 horas e a seguir, à temperatura ambiente durante 17 horas e, depois, verteu-se numa solução de hidrogeno carbonato de sódio 2N e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se sobre carbonato de potássio os extractos de cloreto de metileno, evaporou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 15 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol. Com o produto cristalino assim obtido (0,90 g) preparou-se uma suspensão em 12,5 ml de acetonitrilo e depois tratou-se com 12,5 ml de dietilamina. Em seguida agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 75 minutos e, depois evaporou-se e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 10 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno e quantidades crescentes de isopropanol e uma solução saturada de amoníaco, tendo-se obtido, deste modo, 0,62 g (74,5 %) de (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ - α -(3-fenil-L-alanil)-imidazol-4-propionamida no estado sólido amorfo e de cor branca, EM: 524 (M+H)⁺.

Exemplo 17

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 15, fazendo a hidrogenação catalítica de (R)-2- $\angle$ $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (S)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carba

noil 7-1-pirrolidinacarboxilato de *t*-butilo obteve-se (R)-2-
-77(S)- α -77(S)-1-77(1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidro-
xi-4-etil-hexil 7-carbamoil 7-2-imidazol-4-iletal 7-carbamoil 7-
-fenetil 7-carbamoil]-1-pirrolidina-carboxilato de *t*-butilo
como sólido amorfo e de cor branca, EM: 723 (M+H)⁺.

Exemplo 18

Os compostos indicados a seguir foram preparados por um processo análogo ao descrito no Exemplo 14.

- A partir de (S)- α -amino-N-77(1S,2S,4R)-1-ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil 7-imidazol-4-propionamida e de ácido (R)- α -(pivaloilmetil)-hidrocinâmico obteve-se (S)-N-77(1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil 7- α -77(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido 7-imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma branca, EM: 607 (M+H)⁺, e

- a partir de (S)- α -amino-N-77(1S,2S,4R)-1-ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil 7-imidazol-4-propionamida e de ácido α -77(*t*-butilsulfonil)-metil 7-hidrocinâmico obteve-se (S)- α -77(S)- α -77(*t*-butilsulfonil)-metil 7-hidrocinamamido 7-N-77(1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil 7-imidazol-5-propionamida no estado sólido, EM: 657 (M+H)⁺.

Exemplo 19

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 15, fazendo a hidrogenação catalítica de (S)- α -77(S)- α -77(*t*-butilsulfonil)-metil 7-hidrocinamamido 7-N-77(1S,2S,4R)-1-ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil 7-imidazol-5-propionamida obteve-se

- (S)- α - $\angle$ (S)- α - $\angle$ (t-butilsulfonil)-metil $\angle$ -hidrocinemamido $\angle$ -N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-hexil $\angle$ -imidazol-5-propionamida como sólido amorfo e de cor branca, EM: 645 (M+H)⁺.

Exemplo A

Misturou-se a quente uma solução aquosa filtrada e esterilizada de (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -2-imidazol-4-iletíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -fenetíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -1-pirrolidinacarboxilato de t-butilo com uma solução de gelatina esterilizada, contendo fenol como agente conservante, sob condições assépticas, de tal modo que 1,0 ml de solução tem a composição seguinte:

(R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -2-imidazol-4-iletíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -fenetíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -1-pirrolidina-carboxilato de <u>t</u> -butilo	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
água destilada ad	1,0 ml

Com a mistura procedeu-se ao enchimento de frascos de 1,0 ml sob condições assépticas.

Exemplo B

Dissolveu-se 5 mg de (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-1-hidroxi-4-etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -2-imidazol-4-iletíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -fenetíl $\angle$ -carbamoíl $\angle$ -

- . -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo em 1 ml de uma solução aquosa contendo 20 mg de manitol. Filtrou-se e esterilizou-se a solução e procedeu-se ao enchimento, sob condições assépticas, de ampolas de 2 ml, arrefeceu-se até uma baixa temperatura e liofilizou-se. Antes da administração, dissolveu-se o liofilizado em 1 ml de água destilada ou em 1 ml de solução salina fisiológica. Utilizou-se a solução intramuscular ou intravenosamente. Com esta formulação pode também encher-se ampolas para injeção de compartimento duplo.

Exemplo C

Preparou-se uma suspensão de 500 mg de (R)-2- $\angle\angle$ (S)- $\angle$ - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4- $\angle$ -etil-5-hexenil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -2-imidazol-4-il- $\angle$ -etil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -fenetil $\angle$ -carbamoil $\angle$ -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo finamente triturado (5,0 μ m) numa mistura de 3,5 ml de Myglyol 812 e 0,08 g de álcool benzílico. Com esta suspensão encheu-se um recipiente que tinha uma válvula doseadora. Encheu-se o recipiente com Freon 12, através da válvula, sob pressão. Dissolveu-se o Freon na mistura de Myglyol/álcool benzílico agitando. Este Nebulizador contém cerca 100 doses individuais que podem ser aplicadas individualmente.

Exemplo D

Utilizando os procedimentos descritos nos Exemplos A-C pode preparar-se as correspondentes composições galénicas a partir dos compostos seguintes preferidos.

(R)-2- $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxi-4-etilhexil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-il- ,
etil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -1-pirrolidina-carboxilato de t-butilo,

(S)-N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\nearrow$ α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida,

(S)- α - $\angle$ (S)- α - $\angle$ (t-butilsulfonil)-metil $\nearrow$ -hidrocinamamido $\nearrow$ -N- $\angle$ (1S,2S,4R)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil $\nearrow$ -imidazol-5-propionamida;

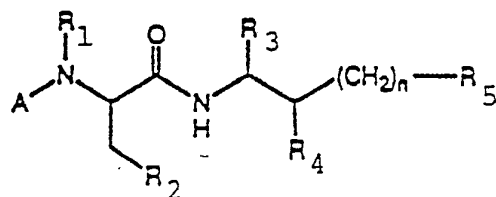
$\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2R ou 2S)-3-ciclohexil-1-(ciclohexilmetil)-2-hidroxipropil $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -2-imidazol-4-iletal $\nearrow$ -carbamoil $\nearrow$ -fenetil $\nearrow$ -carbamato de t-butilo;

(2R ou S,3S)-3-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1,4-diciclohexil-2-butanol e

(S)-N- $\angle$ (1S,2S)-1-(ciclohexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxihexil $\nearrow$ α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil)-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\nearrow$ -imidazol-4-propionamida.

REIVINDICAÇÕES

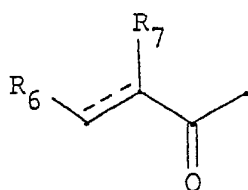
1.- Processo para a preparação de derivados de aminoácidos de fórmula geral



I

na qual R, representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, R_2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxi-carbonilmetilo ou t-butoxi, R_3 representa um grupo isobutilo, ciclohexilmetilo ou benzilo, R_4 representa um grupo hidroxí ou amino, R_5 representa um grupo alquilo,

halogenoalquilo, cicloalquilo, alcenilo, arilo, ou heteroarilo, n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 e A representa um grupo de fórmula geral



(a)

e

-Y-Z

(b)

em que a linha pontuada pode significar uma ligação adicional, R_6 representa um grupo fenilo, fenilo substituído, benzilo ou naftilo e R_7 significa um átomo de hidrogênio ou um grupo, alcóxicarbonil-alquilo, alquilcarbonilalquilo, cicloalquilcarbonil-alquilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, aril-carbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, aminocarbonil-alquilo substituído, aminoalquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo substituído, aminoalquil-sulfonilalquilo, aminoalquilsulfonilalquilo substituído, alcóxicarbonil-hidroxi-alquilo, alquilcarbonil-hidroxi-alquilo, cicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, heterocicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, arilcarbonil-hidroxi-alquilo, aminocarbonil-hidroxi-alquilo, amino-carbonil-hidroxi-alquilo substituído, dialcóxi-fosforoxi-alquilo, difeniloxi-fosforoxi-alquilo, arilalquilo, alcóxicarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, alquil-

tioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilalquiltioalquilo, arilalquilsulfinilalquilo, ou arilalquilsulfonilalquilo, Y representa o radical bivalente de fenilglicina opcionalmente N- e/ou α -metilada, ciclo-hexilglicina, fenilalanina, ciclo-hexilalanina, 4-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina, α -naftilalanina ou homofenilalanina ligada com Z no átomo de azoto terminal e Z representa um átomo de hidrogênio ou um grupo acilo, com a condição de:

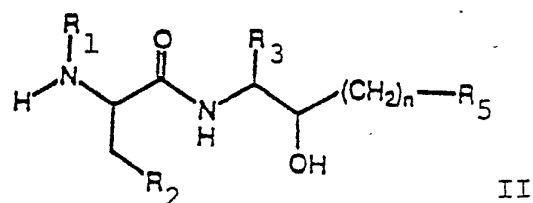
- i) R_5 não significar um grupo alquilo, cicloalquilo ou arilo quando n representa 2, 3, 4, 5 ou 6,
- ii) o átomo de carbono do grupo alquilo que está ligado ao grupo CH_2 ser ramificado quando n representa 1 e R_5 representa um grupo alquilo,
- iii) o átomo de carbono de R_5 ligado ao átomo de carbono que suporta o substituinte representado pelo símbolo R_4 não possuir um grupo metileno na posição α quando n significa 0 e R_5 representa um grupo alquilo,
- iv) R_5 não representar um grupo alquilo quando R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_4 representa

um grupo hidroxil e Y representa um grupo fenil-alanina e

v) R_7 não representar um grupo alcóxicarbonil-amino ou arilalcóxicarbonilamino quando R_6 representa um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo,

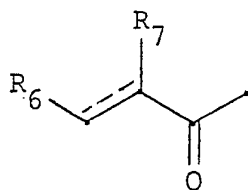
sob a forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisômeros ou misturas de racematos diastereoisoméricos bem como dos sais utilizáveis em farmácia destes compostos, caracterizado pelo facto:

a) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo hidroxil e os restantes símbolos têm os significados definidos antes, de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual R , R_2 , R_3 , R_5 e n têm os significados definidos antes,

com um agente de acilação proporcionando um grupo de fórmula geral



(a)

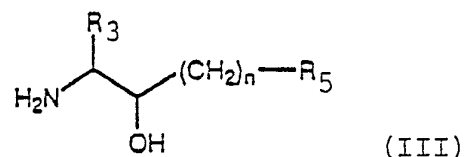
ou

-Y-Z

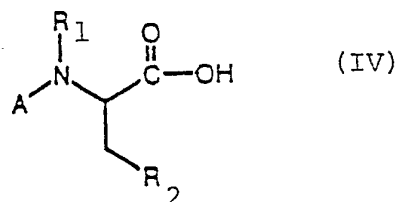
(b)

em que R_6 , R_7 , Y , Z e a linha pontuada têm os significados definidos antes, ou

b) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo hidroxí e os restantes símbolos têm os significados definidos antes, de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual R_3 , R_5 e n têm os significados definidos antes, com um composto de fórmula geral



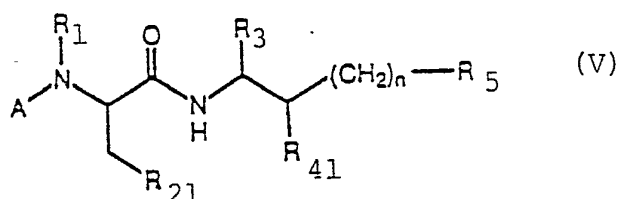
na qual R_1 , R_2 e A têm os significados definidos antes,

ou um seu derivado activado, ou

c) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo (b), Z representa um radical monovalente de um aminoácido opcionalmente acilado ou de um dipeptido opcionalmente acilado ligado por meio do grupo carboxilo e R_4 representa um grupo hidroxí e os restantes símbolos têm os significados definidos antes, de se fazer reagir um composto de fórmula geral I na qual Z representa um átomo de hidrogénio e os restantes símbolos têm

os significados definidos antes, com um aminoácido eventualmente acilado ou um dipeptido eventualmente acilado, ou

d) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A contém um grupo amino livre e/ou R_4 representa um grupo amino e/ou R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo, de se eliminarem o(s) grupo(s) N-protectores de um composto de fórmula geral I correspondente na qual A contém um grupo amino N-protégido e/ou a partir de um composto de fórmula geral



na qual R_{41} representa um grupo hidróxi ou um amino N protegido e R_{21} representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo, t-butoxi ou imidazol-2-ilo eventualmente N protegido, imidazol-4-ilo ou pirazol 3-ilo e os restantes símbolos têm os significados definidos antes, com a condição de pelo menos um dos símbolos R_{41} e R_{21} conter um grupo protector do átomo de azoto,

e

e) eventualmente, de se separar uma mistura de racematos diastereoisoméricos nos racematos diastereoisoméricos ou nos dias-

tereoisômeros opticamente puros, e/ou

f) eventualmente, de se separar uma mistura de diastereoisômeros nos diastereoisômeros opticamente puros, e/ou

g) eventualmente, de se converter um composto obtido num sal utilizado em farmácia.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 representar um átomo de hidrogênio.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto de R_2 representar um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo, especialmente imidazol-4-ilo.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de R_3 representar um grupo ciclohexilmetilo.

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo facto de R_4 representar um grupo hidroxil.

6.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo facto de R_5 representar um grupo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo ou alcenilo, especialmente 3-pentilo, fluoroalquilo, ciclo-hexilo ou 3-pentenilo.

7.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo facto de n representar 0 ou 1, especialmente 1.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de A representar um grupo (a).

9.- Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de R_6 representar um grupo fenilo ou fenilo substituído, especialmente fenilo.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo facto de R_7 representar um grupo alquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo substituído, aminoalquilsulfonilalquilo, aminoalquilsulfonilalquilo substituído ou alquil-sulfonilalquilo, especialmente alquilcarbonilalquilo ou alquilsulfonilalquilo, particularmente alquil (C_1-C_4)-carbonilmetilo ou alquil(C_1-C_4)-sulfonilmetilo.

11.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de A representar um grupo (b) e Y representar o radical bivalente de fenilalanina ligado com Z no átomo de azoto terminal.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado

pelo facto de Z representar um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ ou o resíduo de um α -aminoácido, especialmente prolina, que é acilado por este grupo, na qual R_a representa um radical hidrocarbonado alifático saturado, eventualmente substituído com até 10 átomos de carbono, ou um radical hidrocarbonado heteroaromático eventualmente substituído possuindo até 18 átomos de carbono, especialmente um radical hidrocarbonado alifático saturado possuindo até 6 átomos de carbono.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R_1 representar um átomo de hidrogénio, R_2 representar um grupo imidazol-4-ilo, R_3 representar um grupo ciclohexilmetilo, R_4 representar um grupo hidroxil, R_5 representar um grupo 3-pentilo, fluoroalquilo, ciclo-hexilo ou 3-pentenilo, n representar o número 1, R_6 representar um grupo fenilo, R_7 representar um grupo alquil (C_1-C_4)-carbonilmetilo ou alquil (C_1-C_4)-sulfonilmetilo, Y representar um radical bivalente da fenilalanina ligado com Z no átomo de azoto terminal e Z representa um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ ou o resíduo de prolina o qual é acilado por este grupo, em que R_a representa um radical hidrocarbonado alifático saturado possuindo até 6 átomos de carbono.

14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o (R)-2- $\angle\angle$ (S)- α - $\angle\angle$ (S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4R)-1-

4.

-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-5-hexenil]-carbamoil]-2-
-imidazol-4-il-etil]-carbamoil]-fenetil]-carbamoil]-1-
-pirrolidino-carboxilato de t-butilo.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-
do por se obter o (R)-2-[(S)-2-[(S)-1-[(1S,2S)-1-
-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-etil-hexil]-carbamoil]-2-
-imidazol-4-il-etil]-carbamoil]-fenetil]-carbamoil]-1-
-pirrolidino-carboxilato de t-butilo.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracteriza-
do pelo facto de se obter a (S)-N-[(1S,2S,4R)-1-(ciclo-hexil-
metil)-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil]-2-[(R)-2-(3,3-dimetil-2-
-oxo-butil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo facto de se obter a (S)-2-[(S)-2-(t-butil-sulfonil)-
-metil]-hidro-cinamamido]-N-[(1S,2S,4R)-1-(ciclo-hexilmetil)-
-4-etil-2-hidroxi-5-hexenil]-imidazol-5-propionamida.

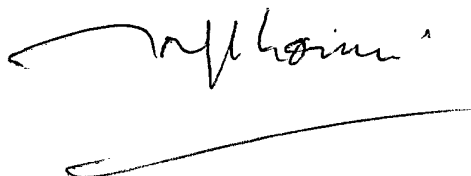
18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo facto de se obter o [(S)-2-[(S)-1-[(1S,2R ou 2S)-
-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxipropil]-carbamoil]-2-
-imidazol-4-il-etil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-bu-
tilo.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter o (2R ou S,3S)-3-(Boc-D-Pro Phe-His-NH)-1,4-diciclo-hexil-2-butanol.

20.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se obter a (S)-N-[(1S,2S)-1-(ciclo-hexilmetil)-4-etil-4-fluoro-2-hidroxi-hexil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida.

21.- Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para utilização particularmente no controlo ou prevenção da pressão sanguínea elevada e de insuficiência cardíaca, caracterizado pelo facto de se transformar um derivado de aminoácido de fórmula geral I, quando preparado de acordo com a reivindicação 1, sob a forma de um diastereoisómero opticamente puro, uma mistura de diastereoisómeros, um racemato diastereoisomérico ou uma mistura de racematos diastereoisoméricos ou um sal utilizável em farmácia de um tal composto, numa forma de administração galénica,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

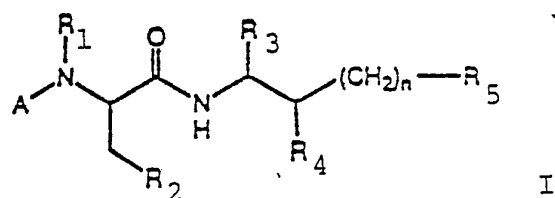


R E S U M O

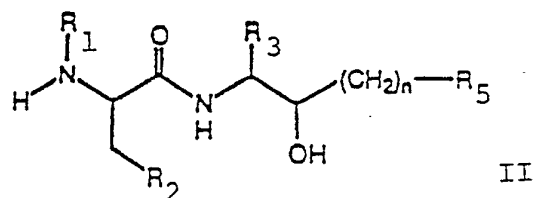
=====

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de derivados de aminoácidos de fórmula geral

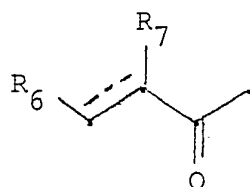


que consiste, por exemplo, em fazer reagir um composto de fórmula geral II



com um agente de acilação proporcionando um grupo de fórmula geral

...



(a)

ou

-Y-Z

(b)

A presente invenção refere-se ainda à preparação de composições farmacêuticas que incorporam os compostos de fórmula I quando preparados como anteriormente.

Aplicação como medicamentos no tratamento da pressão sanguínea elevada e/ou da insuficiência cardíaca.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial