

MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 94 159

NOME: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Pains, New Jersey 07950 Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO AMINO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

INVENTORES: Cleo Connolly, William Chester Patt, Annette Marian Doherty, Ila Sircar e Harriet Wal Hamilton, residentes nos Estados Unidos da América.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América - 26 de Maio de 1989 e 25 de Abril de 1990, sob os N.ºs. de série 357,561 e 511,271, respectivamente.

Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Cleo Connolly, William Chester Patt, Annette Marian Doherty, Ila Sircar e Harriet Wall Hamilton, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO AMINO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

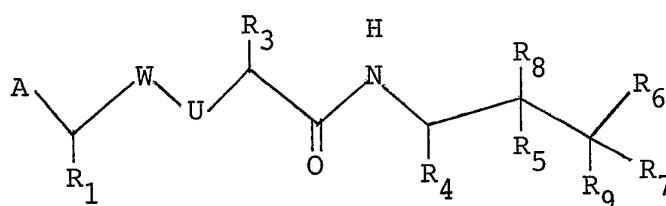
D E S C R I Ç Ã O

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A renina é uma enzima natural que se liberta no sangue a partir do rim. Ela cliva o seu substrato natural, angiotensinogênio, libertando um decapeptido, angiotensina I. Esta é por sua vez clivada por conversão da enzima no pulmão, rim e noutros tecidos para um octapeptido, angiotensina II. A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea quer directamente por provocar uma constrição arterial, quer indirectamente por estimular a libertação da hormona que retém o sódio a aldosterona a partir da glândula adrenal provocando um aumento no volume do fluido extracelular. Tem-se pensado que os inibidores da renina

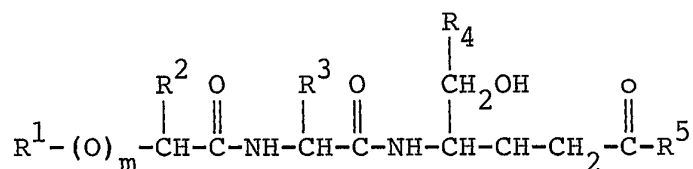
são agentes para o controlo da hipertensão, deficiência cardíaca congestiva e hiperaldosteronismo.

O Pedido de Patente Europeia com o Número EP-229667 trata os inibidores da renina, peptidil-amino-dióis com a fórmula:



na qual A é um substituinte; W é C=O ou CHOH; U é CH₂ ou NR₂; R₁ é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazoil)metilo, α,α -dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilino; R₃ é alquilo inferior, [(alcoxi)-alcoxi]alquilo, tioalcoxi)alquilo, alcenilo inferior, benzilo ou um anel heterocíclico substituído com metilo; R₄ é alquilo inferior, cicloalquilmetilo ou benzilo; R₅ é vinilo, formilo, hidroximetilo ou hidrogénio; R₇ é hidrogénio ou alquilo inferior; R₈ e R₉ são independentemente escolhidos de entre OH e NH₂; e R₆ é hidrogénio, alquilo inferior, vinilo ou arilalquilo.

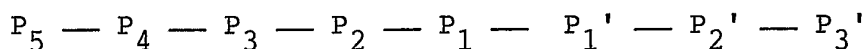
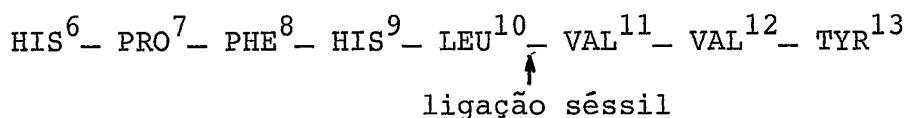
O Pedido Europeu 186-977 trata certos péptidos inibidores da renina com a fórmula



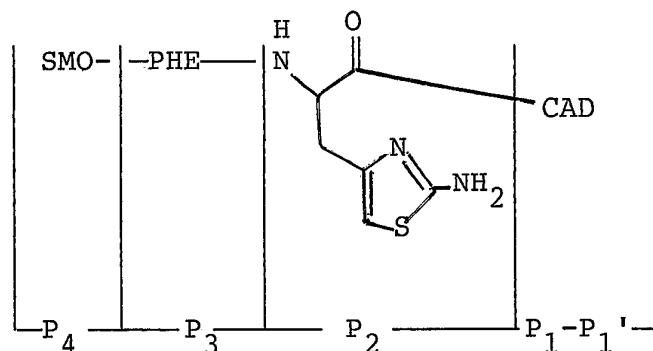
na qual m é 0 ou 1 e R¹ a R³ são vários grupos orgânicos. O valor de R³ engloba muitos grupos.

Estruturalmente as posições dos vários aminoácidos (aminoácidos mímicos) dos compostos da presente invenção podem ser designados com referência ao octapéptido que é a se-

quência mínima de angiotensinogênio clivado pela renina, nomeadamente:



Indica-se a seguir uma designação para os compostos desta invenção. O valor de CAD é considerado como ocupando as posições $\text{P}_1 - \text{P}_1'$. Por exemplo

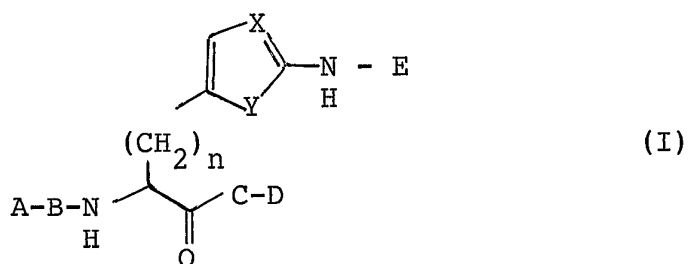


A presente invenção refere-se a novos compostos que inibem a renina. Também se refere a composições farmacêuticas que contêm estes novos péptidos, que servem para o tratamento da hipertensão associada com a renina, deficiência cardíaca congestiva, glaucoma e hiperaldosteronismo, bem como a utilização dos compostos como ferramentas de diagnóstico, e a processos para preparar estes compostos.

Dado que a HIV protease, à semelhança da retinina, é uma aspartil protease, estes compostos podem também ser utilizados para tratar doenças provocadas pelos retrovírus incluindo HTLV-I e -III.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos compostos com a fórmula



e aos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis em que A, B, C, D, E, n, X e Y são como a seguir definidos.

A invenção também inclui composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz do composto acima citado com a fórmula I em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável e refere ainda um método para o tratamento da hipertensão associada com a renina num paciente que sofra dessa doença e que compreende administrar-se ao referido paciente a composição farmacêutica acima referida numa forma de unidade de dosagem.

A invenção inclui ainda uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I tal como acima referida em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e refere um método para o tratamento do hiperaldosteronismo num paciente que sofra dessa doença que compreende administrar-se ao referido paciente a composição farmacêutica acima referida numa forma de unidade de dosagem.

A invenção inclui ainda uma invenção farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de um composto com a fórmula I em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e refere um método para o tratamento da deficiência cardíaca congestiva num paciente que sofra dessa doença que compreende administrar-se ao referido paciente a composição farmacêutica acima referida numa forma de unidade de dosagem.

A presente invenção também inclui a utiliza-



ção de compostos com a fórmula I para tratar doenças provocadas por retrovírus.

A presente invenção também inclui a utilização de compostos com a fórmula I tal como acima definida como meio de diagnóstico para a identificação de causas da hipertensão devidas a um excesso de renina.

A presente invenção inclui ainda uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz para o tratamento do glaucoma, incorporando-se um composto com a fórmula I em mistura com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável e refere um método para o tratamento do glaucoma num paciente que sofra desta doença que compreende administrar-se ao referido paciente a composição farmacêutica acima referida numa forma de unidade de dosagem.

A invenção inclui ainda processos para preparar os compostos com a fórmula I acima referida.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

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

TABELA I

<u>Designação</u> <u>abreviada</u>	<u>Amino Ácido</u>
GLU	Ácido L-Glutâmico
ASP	Ácido L-Aspártico
PHE	L-Fenilalanina
TYR(OMe)	O-Metil-L-tirosina
TYR	L-Tirosina
HIS	L-Histidina
ATG	2-(2'-Amino-4'-tiazolil)-glicina
ATM	3-(2'-Amino-4'-tiazolil)-alanina

ATE

4-(2'-Amino-4'-imidazolil)etilgli-
cina

AHM

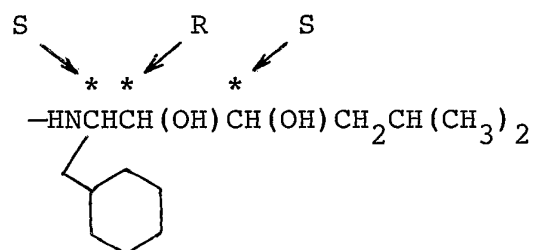
3-(2'-Amino-4'-imidazolil)alanina

AHY

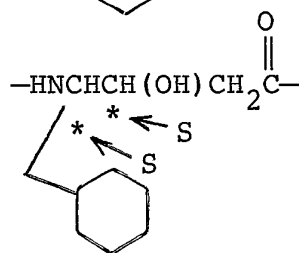
4-(2'-Amino-4'-imidazolil)etilgli-
cina

Grupo C-Terminal

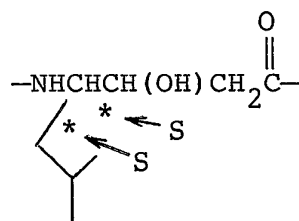
CAD



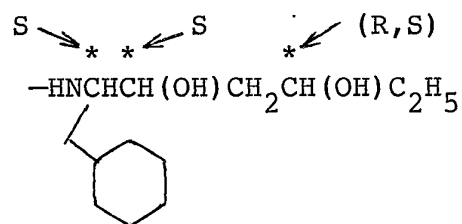
CST



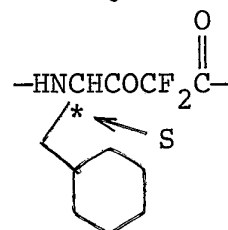
STA



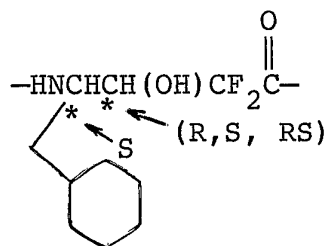
CDH



FCO



FCS



Grupos Miscelâneos

Z

Benziloxicarbonilo

BOC

Terc-butiloxicarbonilo

AC

Acetilo

CHO

Formilo

TROC

$\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCO--}$

Grupos Miscelâneos

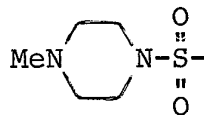
BBSP

2-Benzil-3-(t-butilsulfonil) propionilo

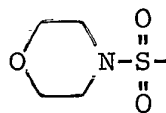
OBZL

Éster de benzilo

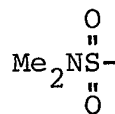
MPS



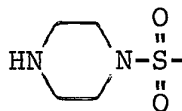
SMO



DMSA



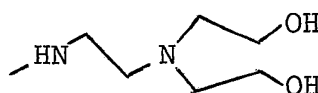
SPI



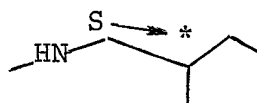
AEM



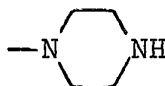
BHEAEA



MBA



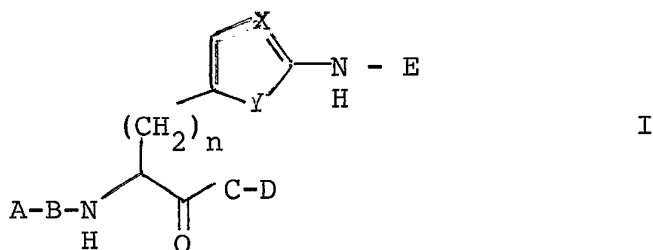
PIP



Solventes e Reagentes

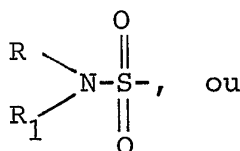
Et ₂ O	Éter dietílico
CHCl ₃	Clorofórmio
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
HOBT	Hidroxibenzotriazole
DCC	N,N'-Diciclohexilcarbodiimida
HOAc	Ácido acético
Et ₃ N	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
MeOH	Metanol
EtOAc	Acetato de etilo
DMAP	4-(N,N-Dimetilamino)piridina

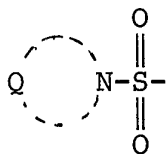
Os compostos da presente invenção são representados pela fórmula



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

A é H, BOC, BBSP, Z,





em que R e R₁ são cada um independentemente hidrogênio ou alquilo inferior linear ou ramificado que é não substituído ou que é substituído por um ou dois grupos hidroxí, um ou dois grupos amino ou N em que este anel é um anel saturado contendo 2 a 5 átomos de carbono, Q é CH₂, O, S ou NR;

B está ausente, PHE, TYR ou TYR(OMe) com a condição de que quando A for BBSP, B estar ausente;

C é CST, FCS, FCO, CAD ou STA;

D está ausente, OH, NR₂R₃ em R₂ e R₃ são ambos independentemente hidrogênio ou uma cadeia de alquilo inferior linear ou ramificada ou quando R₂ é hidrogênio R₃ pode também ser -CH₂)_mX em que m é um inteiro de zero a oito e X é -OH,

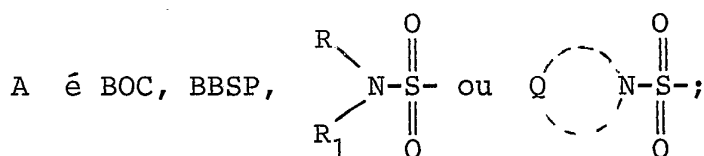
N é como definido acima, OR₄, NR₅R₆ em que R₄, R₅ e R₆ são cada um hidrogênio, uma cadeia de alquilo inferior linear ou ramificada, substituída ou não substituída por um ou dois grupos hidroxí ou amino com a condição de que quando C for CAD, D estar ausente;

E é hidrogênio, Z, BOC, ou alcenoilo inferior,

n é um inteiro de 0 a 2;

X e Y são cada um independentemente O, S, N ou NH e pelo menos um de X e Y deve ser N; X e Y não podem ser ambos N.

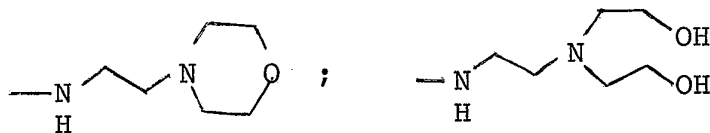
Os compostos preferidos da presente invenção são os que possuem a fórmula I em que



B está ausente, PHE, ou TYR(OMe),

C é CST, FCO, FCS ou CAD;

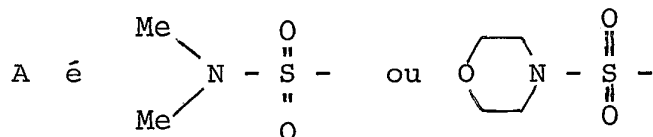
D está ausente ou



com a condição de que quando C for CAD D estar ausente;

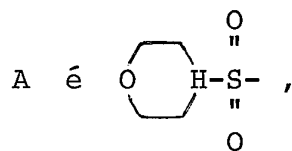
E é hidrogênio ou alquilo inferior; e n é um.

Os compostos mais preferidos da presente invenção são aqueles que possuem a fórmula I na qual



B é PHE ou TYR(OMe)

São ainda compostos mais preferidos os que possuem a fórmula I em que



B é PHE,

C é CST ou CAD, e

E é hidrogênio.

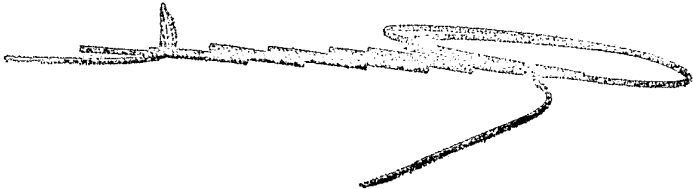
Os compostos particularmente preferidos que estão incluídos dentro do âmbito da invenção incluem os seguintes compostos, os seus isômeros e os seus sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis:

SPI-PHE-ATM(Z)-CAD,

MPS-PHE-ATM(Z)-CAD,

DMSA-PHE-ATM(Z)-CAD,

BBSP-ATM(Z)-CAD,



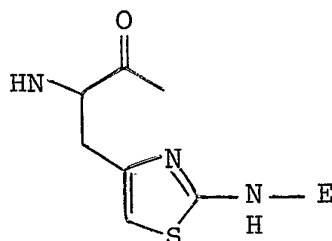
BBSP-ATM (AC) -CAD,
BBSP-ATM-CST-AEM,
BBSP-ATM-CST-BHEAEA,
SPI-TYR (OME) -ATM (Z) -CAD,
SPI-TYR (OME) -ATM (CHO) -CAD,
BBSP-ATM-FCO-AEM,
DMSA-TYR (OME) -ATM-FCS-AEM,
BOC-PHE-ATM-CAD,
BOC-PHE-ATM-CST-AEM,
BOC-PHE-ATM-CST-BHEAEA,
BBSP-ATG-VAD,
DMSA-PHE-ATG-CST-AEM,
SPI-TYR (OME) -ATG-CAD,
SPI-PHE-ATG-CAD,
SMO-TYR (OME) -ATG-CST-AEM,
SMO-PHE-ATE-CAD,
SMO-TYR (OME) -ATE-CAD,
SMO-PHE-AHM-CAD,
SMO-PHE-AHM-CST-BHEAEA,
DMSA-TYR (OME) -AHY-CST-AEM,
SMO-PHE-ATM-FCS-AEM,
SMO-PHE-ATM-FCO-AEM,
SPI-PHE-ATM-CAD,
BOC-ATG (Z) -FCS-AEM,
ATG (Z) -FCS-AEM,
SMO-PHE-ATG (Z) -FCS-AEM,
SMO-PHE-ATG-FCS-AEM,
SMO-PHE-ATM (TROC) -FCS-OET,
SMO-PHE-ATM (TROC) -FCO-OET,
SMO-PHE-ATM-FCO-OET, e
SMO-PHE-ATG (Z) -FCS-AEM.

Os compostos mais preferidos são:

SMO-PHE-ATM (Z) -CAD,
SMO-PHE- (S) ATM-CAD (Isômero A),
• SMO-PHE-ATM-CST-AEM,
•
•

SMO-TYR(OME)-ATM,CST.AEM,
SMO-PHE-ATM-CAD (Isômero B),
SMO-TYR(OME)-ATM-CAD,
SMO-PHE-ATG-CAD,
BOC-PHE-ATG-STA-MBA, e
SMO-PHE-ATM-CST-BHEAEA.

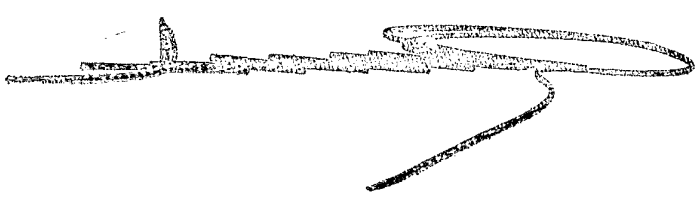
P₂ na presente invenção pode ter um substituinte (E): E = (Z), (AC) ou (CHO), representado pela seguinte abreviatura; ATM(E). O substituinte está no azoto exocíclico como se mostra por



Os compostos incluem solvatos e hidratos e os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos básicos com a fórmula I acima apresentada.

O termo sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável pretende significar um sal de adição de ácido não-tóxico obtido quer com ácidos inorgânicos quer com ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malônico, salicílico, málico, benzoico, glucônico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, tartárico, metanossulfônico, e produtos semelhantes. Os sais são preparados fazendo reagir a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido pretendido para se obter um sal de modo convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas tratando a forma salina com uma base.

Os compostos da presente invenção possuem um ou mais centros quirais e cada centro pode existir na configuração R(D) ou S(L). A presente invenção inclui todas as formas



de enantiômeros, epímeros e tautômeros bem como as suas misturas adequadas.

O isômero S na posição P₂ é o mais preferido.

Alguns dos compostos novos acima referidos podem ser preparados de acordo com procedimentos bem conhecidos para a preparação de compostos a partir dos seus aminoácidos constituintes. Outros compostos novos da presente invenção são preparados por um processo em fases ou por um procedimento de acoplamento por fragmentação dependendo do produto final particular pretendido.

Um processo para preparar um composto com a fórmula I compreende:

- a) fazer-se reagir um amino ácido N-protector com uma amina desejada para produzir a amida correspondente,
- b) desproteger-se o grupo N-protector da referida amida e acoplar-se com um ácido pretendido para se obter um dipeptídeo do tipo amida, e
- c) desprotegerem-se ainda as funções de cadeia lateral da amida para se obter o composto pretendido com a fórmula I e converter-se, se desejado, num seu sal farmaceuticamente aceitável.

Um processo alternativo para preparar um composto com a fórmula I em que C é FCS ou FCO compreende:

- a) fazer-se reagir um éster de amino ácido com uma protecção TROC na cadeia lateral com aminoácido N-prottegido para produzir um éster dipéptido que é em seguida hidrolizado para o ácido de dipéptido correspondente.
- b) acoplar-se o produto obtido na fase a) com uma amina escolhida no grupo consistindo em FCF ou FCO para se obter o composto protegido com TROC da Reivindicação 1, e
- c) desproteger-se ainda, se desejado, para se obter um composto da Reivindicação 1 e converter-se, se desejado, num seu

sal farmacêuticamente aceitável.

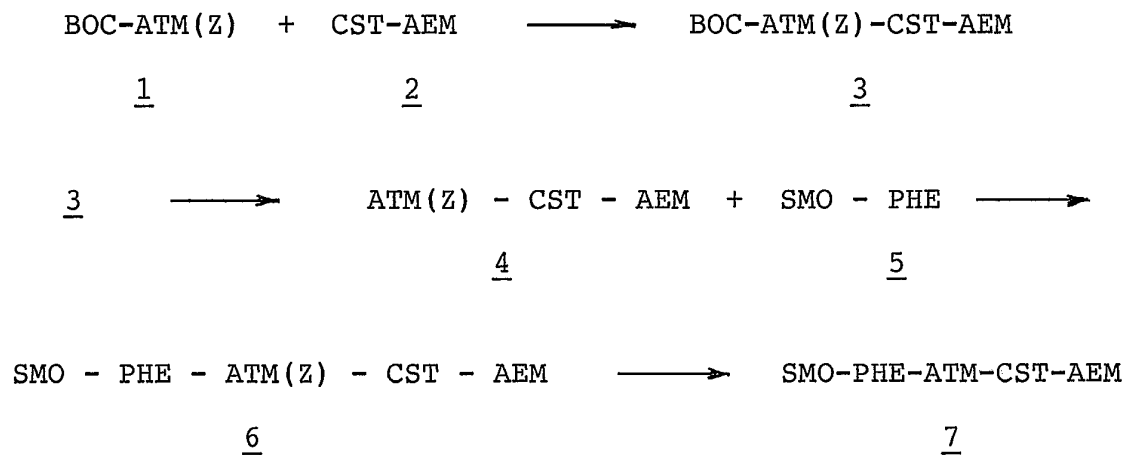
Este esquema é ilustrado no Esquema II seguinte.

Os seguintes esquemas ilustram novos processos para a preparação de certos compostos da presente invenção.

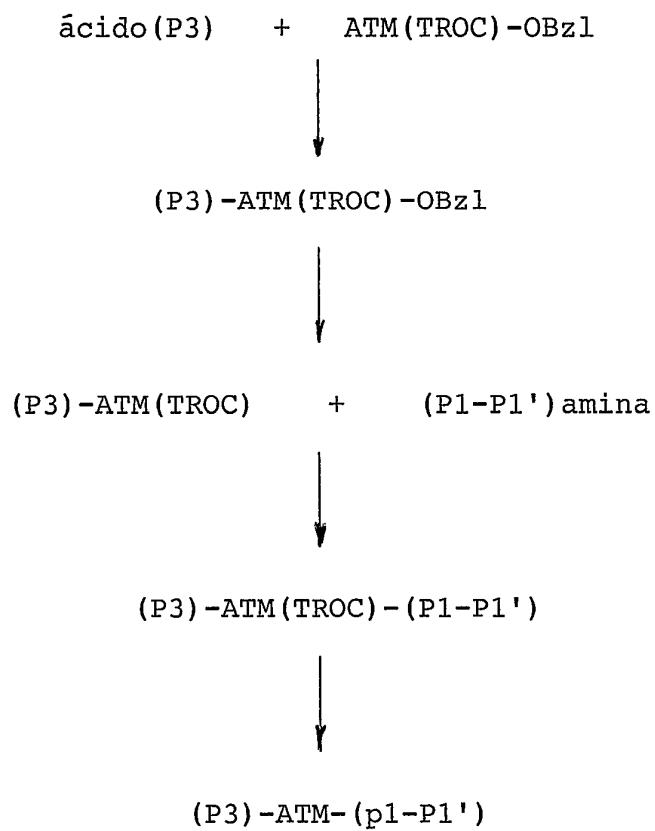
De acordo com o Esquema I seguinte, faz-se reagir a α -BOC, (2'-(Z)-amino-4'-tiazolil)alamina (1) com CST-AEM (2) para se obter uma amida (3). A reação tem lugar num solvente inerte como por exemplo CH_2Cl_2 ou DMF com HOBT DCC a temperaturas entre -20 e 30°C . O grupo protector de BOC de (3) é removido com HCl gasoso ou TFA num solvente inerte como por exemplo CH_2Cl_2 para se obter a amina (4). Esta amina (4) é acoplada com SMO-PHE (5) num solvente inerte como por exemplo CH_2Cl_2 ou DMF com HOBT ou DCC a temperaturas entre -20 e 30°C para se obter (6), que é um composto da presente invenção. Além disso, a hidrogenólise de (6) (remoção de Z) por agitação em metanol numa atmosfera de hidrogénio na presença de 10-20% de paládio num catalisador de carbono, com ou sem a presença do ácido p-toluenossulfónico, forma (7) que é um composto da presente invenção.

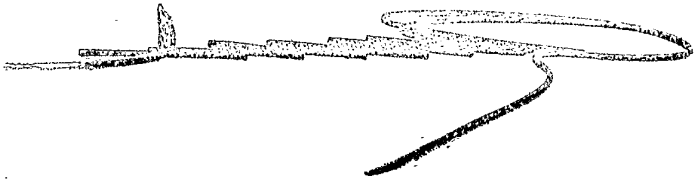
O Esquema I pode ser modificado para incluir o grupo protector (TROC) em vez de (Z) de modo a melhorar a via sintético e conduzir à preparação de compostos contendo FCO e FCF. O grupo protector de TROC é útil dado que é mais fácil de remover ao passar-se da fase (6) para (7). O grupo FCO ou FCS é mais estável nesta situação.

ESQUEMA I



ESQUEMA II





A estratégia da construção de cadeias de di-
péptidos e escolha e remoção de grupos protectores é discutida
no Capítulo 1, "The Peptide Bond", em "The Peptides. Analysis,
Synthesis, Biology", E. Gross. e J. Meienhofer, Eds., Academic
Press, Nova Iorque, NI, 1979, Vol. 1, pp. 42-44.

O método de DCC/HOBT de acoplamento é bem co-
nhecido e é discutido no Capítulo 5, "The Carbodiimide Method"
por D. H. Rich e J. Singh em "The Peptides. Analysis, Synthesis,
Biology, " E. Gross e J. Meinhofer, Eds., Academic Press, Nova
Iorque, NI, 1979, Vol. 1, pp. 241-261.

O acoplamento de dipéptido depende da activa-
ção do terminal do carboxi do aminoácido protegido com amino e
sua condensação com outro péptido contendo um grupo amino termi-
nal livre. Além do processo de acoplamento de DCT acima discuti-
do, outros processos de activação do grupo carboxilo de um ami-
noácido protegido incluem:

- 1) o método de azida - descrito no Capítulo 4 da referência
acima citada.
- 2) o método do anidrido misto - descrito no Capítulo 6 da re-
ferência acima citada.
- 3) o método do éster activo - descrito no Capítulo 3 da refe-
rência acima citada.

O termo alquilo inferior refere-se a radicais
alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de
carbono incluindo mas não limitado a metilo, etilo, n-propilo,
isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, 2-metilhexilo, n-
pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-
dimetilpentilo, n-hexilo e semelhantes.

O termo alcanóilo inferior significa grupos
alcanóilo com 1 a 4 átomos de carbono.

Os compostos da presente invenção são úteis



no tratamento da hipertensão associada com a renina, deficiência cardíaca congestiva, hiperaldosteronismo, e outras doenças parecidas. Eles são úteis como agentes do tratamento do glaucoma. Eles são também úteis como meios de diagnóstico para determinar a presença da hipertensão associada com a renina ou hiperaldosteronismo.

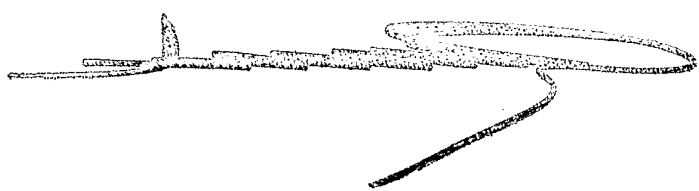
As composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade eficaz do composto em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável constituem parte da presente invenção. Um aspecto importante da presente invenção refere-se a um método de tratamento da hipertensão associada com a renina, de um mamífero que compreende administrar-se uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, ao mamífero.

Constitui outro aspecto igualmente importante da presente invenção um método para o tratamento do hiperaldosteronismo num mamífero que compreende administrar-se uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, ao mamífero.

Um aspecto adicional da presente invenção refere-se a um método de tratamento da deficiência cardíaca congestiva num mamífero que compreende administrar-se uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, ao mamífero.

Ainda outro aspecto da presente invenção é um processo para preparar um composto com a fórmula I de acordo com a reivindicação 1.

A eficiência dos compostos acima mencionados é determinada por um ensaio de actividade inibidora da renina in vitro. Esta actividade é determinada por um radioimunoensaio

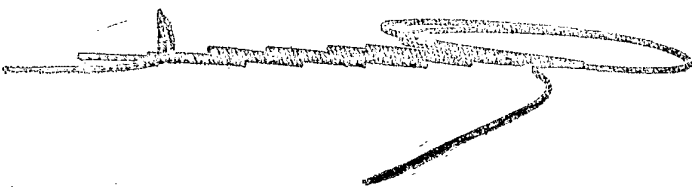


padrão para a angiotensina I. Neste ensaio a enzima, renina, in cubada durante 2 horas a 37°C na presença de um substrato, angiotensinogênio, dá origem ao produto, angiotensina I. Adicionam-se os compostos de ensaio à mistura de incubação. Refere-se a actividade relativa como o valor de IC₅₀ que é concentração molar do composto de ensaio que causa 50% de inibição da actividade da renina.

Os compostos da presente invenção têm as vantagens de uma maior estabilidade em relação à hidrólise da quimotripsina, que é descrita em J. Med Chem, Vol. 31, Nº. 2, página 292, 1988. Esta propriedade torna os compostos mais estáveis in vivo e portanto elas apresentam uma maior duração da actividade in vivo.

Os compostos desta invenção também demonstraram actividade in vivo representada pela diminuição da pressão artetial em macocos conscientes. A eficiência in vivo é determinada pelo seu efeito na pressão sanguínea em macacos Rhesus ou Cnomolgus não anestesiados, com baixo teor de sódio, normotensivos.

Descreve-se a seguir o ensaio. Os macacos foram aclimatados a uma dieta com baixo teor de sódio e treinados para permanecer quietos num dispositivo de restrição de movimento. Em seguida, implantaram-se cirurgicamente acessos vasculares para administração intravenosa dos compostos de ensaio e a medição da pressão sanguínea. Deixou-se pelo menos uma semana para repouso e recuperação da cirurgia antes de se efectuar a redução do sódio como administração de furosamida (1 mg/kg/dia, IM), durante 4 dias consecutivos. No sétimo dia os animais foram removidos da sua jaula e colocados no dispositivo de restrição. Após um período de climatização de 20 a 30 minutos, retirou-se uma amostra de sangue de controlo (arterial) para determinação da actividade da renina no plasma (PRA). Em seguida administrou-se por infusão intravenosa num período de 10 minutos ou o veículo (etanol absoluto, 0,2 ml/kg) ou o composto de ensaio (5 mg/kg).



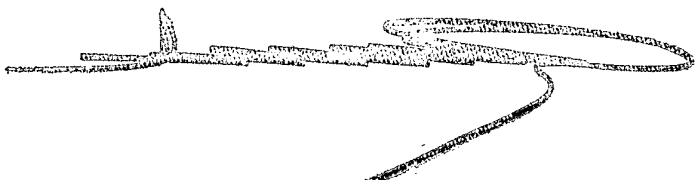
Monitorou-se continuamente a pressão sanguínea durante o período total pré- e após-dose. Tomaram-se amostras de sangue a meio do período de infusão e a 0, 15, 30 e 60 minutos após a infusão.

Os compostos da presente invenção também possuem a vantagem de maior selectividade em relação a enzima renina comparando-se com outras enzimas de aspartil protease.

TABELA II

Inibição In Vitro de Renina

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀ (nM, ou % de inibição à contração</u>
SMO-PHE-ATM-CAD (Isômero A)	0,38
SMO-PHE-ATM-CAD (Isômero B)	0,76
(amostra impura)	
SMO-PHE-ATM(Z)-CAD	0% a 10^{-8}
BOC-PHE-ATM-CST-AEM	15% a 10^{-8}
SMO-PHE-ATM-STA-MBA	480
BOC-PHE-ATG-STA-MBA	44% a 10^{-6}
SMO-PHE-ATM-CST-AEM (Isômero A)	49,9% a 10^{-6}
SMO-PHE-ATM-CST-AEM (Isômero B)	3,4
SMO-TYR(OME)-ATM-CAD (Isômero A)	0,34
SMO-TYR(OME)-ATM-CAD (Isômero B)	66
SMO-PHE-AYM(Z)-CST-AEM (Isômero A)	11,4% a 10^{-8}
SMO-PHE-ATM(Z)-CST-AEM (Isômero B)	25,5% a 10^{-8}
SMO-PHE-ATG-CAD	0,58
SMO-PHE-ATM(Z)-FCS-AEM	164
SMO-PHE-ATM-FCS-AEM	0,58
SMO-PHE-ATM-CDH	0,27
SMO-PHE-ATE-CAD	15,3
SMO-PHE-ATE(Z)-CAD	NA a 10^{-8}
SMO-PHE-ATG(Z)-FCS-AEM	NA a 10^{-8}


TABELA II (continuação)

SMO-PHE-ATM-FCO-AEM	
SMO-PHE-ATM-CST-BHEAEA	3,6
SPI-PHE-ATM-CAD	0,16

TABELA III

Estabiliade In Vitro Quimotripsina

	Percentagem do Parente <u>Restante (3 hr)</u> Apenas tampão + <u>tampão quimotripsina</u>	
SMO-PHE- (S) ATM-CAD	100	100
SMO-TYR(OME) -ATM-CAD (Isômero A)	100	100

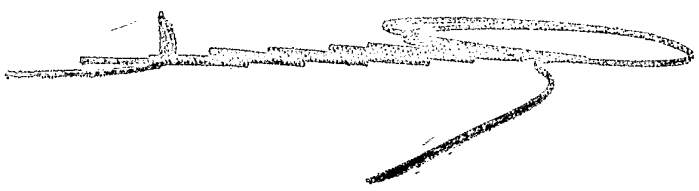
TABELA IV

Redução da Pressão Sanguínea por Inibidores da Renina

SMO-PHE- (S) ATM-CAD (queda em mm Hg na P. S. média)							
<u>Dose PO</u>	<u>n</u>	<u>a</u>	<u>1 hr</u>	<u>2 hr</u>	<u>4 hr</u>	<u>6 hr</u>	<u>Max</u>
10 mg/kg	4		14	20	15	12	23
30 mg/kg	6		30	34	29	29	38

Como se pode observar das tabelas acima apresentadas, os compostos da presente invenção têm um efeito significativo na actividade da renina e são assim úteis para o tratamento da hipertensão, hiperaldosteronismo e deficiência cardíaca congestiva.

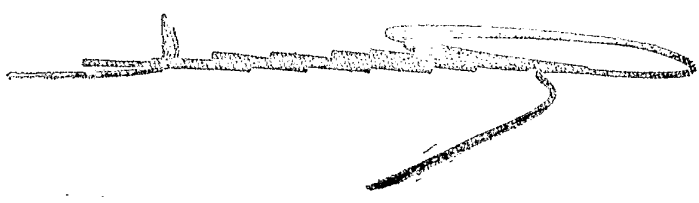
Os compostos da presente invenção, quando ensaiados para a medida do efeito na pressão intraocular em coe-



lhos como descrito por Tinjum, A. M., Acta Ophthalmologica 50, 677 (1972), devem inibir a actividade anti-glaucoma.

Para preparar as composições farmacêuticas a partir dos compostos descritos nesta invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis e inertes podem ser sólidos ou líquidos. As preparações com a forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersáveis, cápsulas, hóstias e supositórios. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também actuam como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes desintegrantes de comprimidos; pode também ser um material encapsulante. Nos pós, o veículo é um sólido finamente dividido que está em mistura com o composto finamente dividido. No comprimido o composto activo é misturado com um veículo que possui as propriedades ligantes necessárias em proporções adequadas e compactado para a forma e dimensão pretendida. O pó e comprimido contêm preferivelmente de 5 a 10 a cerca de 70% do ingrediente activo. Os veículos sólidos adequados são o carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, tragacanto, metilcelulose, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau, e produtos semelhantes. O termo "preparação" pretende incluir a formulação do composto activo com o material encapsulante como veículo proporcionando uma cápsula em que o componente activo (com ou sem outros veículos) é rodeado pelo veículo, que por sua vez está em associação com ele. As hóstias são de modo semelhante incluídas. Os comprimidos, pós, hóstias e cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

O composto da presente invenção pode ser administrado oralmente, bucalmente, parentericamente, por inalação de pulverização, rectalmente ou topicamente em formulações de unidades de dosagem contendo veículos adjuvantes e diluentes convencionais não tóxicos e farmacêuticamente aceitáveis na forma pretendida. O termo parentérico aqui utilizado inclui injecções sub-cutâneas, intravenosas, intramusculares, intrasternal



por injeção ou infusão.

Para preparar supositórios, funde-se em primeiro lugar uma cera de baixo ponto de fusão como por exemplo uma mistura de glicéridos de ácidos gordos ou manteiga de cacau e dispersa-se o ingrediente activo de forma homogênea por agitação. A mistura homogênea e fundida é em seguida vasada para moldes com a dimensão conveniente, deixada arrefecer, e em seguida solificada.

As formas de preparação líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Como exemplo podem ser mencionadas soluções em água ou água/propileno glicol para injeção parentérica. As preparações líquidas podem também ser formuladas em solução aquosa de polietilenoglicol. As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser obtidas dispersando o componente activo finamente dividido em água com um material viscoso, isto é, gomas sintéticas ou naturais, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Incluem-se também formas de preparações sólidas que pretendem ser convertidas, pouco tempo antes da utilização, em formas de preparação líquida para administração oral ou parentérica. Essas formas líquidas incluem soluções, suspensões e emulsões. Estas formas de preparação sólida particulares são mais convenientemente proporcionadas sob a forma de uma unidade de dosagem e como tal são utilizadas para proporcionar uma unidade de dosagem líquida única. Alternativamente pode proporcionar-se um sólido suficiente de modo a que após a conversão para a forma líquida, se possam obter doses líquidas individuais múltiplas medindo volumes pré-determinados da preparação de forma líquida com uma seringa, colher de ché ou outro recipiente volumétrico. Quando se preparam deste modo doses líquidas múltiplas, prefere-se manter a parte não utilizada das referidas doses líquidas a uma baixa temperatura (isto é, com refrigeração) de modo a atrasar a possível decomposição. As preparações de



forma sólida que são para serem convertidas em forma líquida podem conter, para além do material activo, aromatizantes, corantes, estabilizantes, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes e produtos semelhantes. O líquido utilizado para preparar a forma de preparação líquida pode ser água, água isotónica, etanol, glicerina, propileno glicol e produtos semelhantes, bem como as suas misturas. O líquido utilizado será naturalmente escolhido tendo em consideração a via de administração, por exemplo as preparações líquidas contendo grandes quantidades de etanol não são adequadas para o uso parentérico.

A preparação farmacêutica está, de preferência, numa forma unidade de dosagem. Nesta forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades adequadas do componente activo. A forma de unidade de dosagem pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo, comprimidos, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. A forma de unidade de dosagem pode também ser uma cápsula, hóstia, ou o próprio comprimido, ou pode ser um número adequado destas formas embaladas.

A quantidade de composto activo numa dose unitária da preparação pode variar ou ajustar-se de 1 mg a 500 mg, preferivelmente 5 a 100 mg de acordo com a aplicação particular e a potência do ingrediente activo. As composições podem, se desejado, conter também outros agentes terapêuticos compatíveis.

Na utilização terapêutica como inibidores da renina, a gama de doses para mamíferos varia para um indivíduo com 70 kg de 1 a 2500 mg por dia ou preferivelmente 25 a 750 mg por dia opcionalmente em porções divididas. As dosagens diárias podem, contudo, variar dependendo das necessidades do paciente, severidade da condição a tratar, e do composto utilizado. A determinação da dosagem adequada para uma situação particular pertence ao especialista. Geralmente, inicia-se o tratamento com pequenas dosagens que são inferiores à dose óptima do composto.



Em seguida aumenta-se a dosagem por pequenos incrementos até se conseguir o efeito ótimo nas circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em porções durante o dia se desejado.

Na utilização terapêutica como agente anti-glaucoma, o composto pode também ser administrado como aplicação tópica à córnea de uma solução contendo o composto em quantidades conhecidas dos especialistas neste tratamento.

A presente invenção inclui combinações dos novos compostos inibidores da renina com a fórmula I com 1 ou mais agentes anti-hipertensivos escolhidos no grupo consistindo em diuréticos, agentes bloqueantes, α - e/ou β -adrenérgicos, agentes bloqueantes do canal do cálcio, agentes activadores do sistema nervoso central, agentes bloqueantes dos neurónios adrenérgicos, vasodilatadores, agentes inibidores da conversão da angiotensina, e outros agentes anti-hipertensivos.

Os seguintes exemplos são proporcionados para permitir ao especialista a prática da presente invenção. Estes exemplos não pretendem de qualquer forma limitar o âmbito da invenção mas apenas ilustrá-la.

EXEMPLO 1

SMO-PHE-ATM(Z)-CAD

Agitou-se a 0°C uma mistura de SMO-PHE (0,786 g), HOBT (0,339 g), e DCC (0,516 g) e tratou-se com ATM(Z)-CAD (1,4 g). Aqueceu-se a mistura para a temperatura ambiente e agitou-se durante a noite. Filtrou-se a mistura reaccional para se separar o precipitado e evaporou-se o filtrado em vazio. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (100 ml) e lavou-se sucessivamente com ácido cítrico 1M (100 ml), bicarbonato de sódio saturado (100 ml) e solução salina saturada (100 ml). Secou-se a fase orgânica em $MgSO_4$ e evaporou-se em vazio para se ob-



bter uma espuma amarela. Cromatografou-se a espuma em gel de sílica para se obterem 1,5 g do produto sob a forma de uma mistura de 2 diastereômeros; pf 95-97°C.

Analísada para $C_{41}H_{58}N_6O_9S_2 \cdot 0,5 CHCl_3$

Calculada: C, 55,82; H, 6,61; N, 9,43

Determinada: C, 56,06; H, 6,68; N, 9,15

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 2

SMO-TYR(OME)-ATM(Z)-CAD

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1, a partir de SMO-TYR(OME) (0,860 g), HOBT (0,338 g), DCC (0,516 g) e ATM(Z)-CAD (1,4 g). Obtiveram-se 13 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros, pf 101-107°C.

Analísada para $C_{42}H_{56}N_6O_9S_2 \cdot 0,5 \text{ éter}$

Calculada: C, 58,06; H, 7,21; N, 9,23

Determinada: C, 58,39; H, 6,93; N, 9,05

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 3

BOC-PHE-ATM(Z)-CST-AEM

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de BOC-PHE (0,451 g), HOBT (0,230 g), DCC (0,351 g) e ATM(Z)-CST-AEM (1,2 g). Obtiveram-se 1,2 g do produto. Este material foi utilizado para preparar o produto do Exemplo 4. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 4

BOC-PHE-ATM-CST-AEM

Preparou-se uma suspensão de BOC-PHE-ATM(Z)-



-CST-AEM (1.05 g) com 20% de Pd/C (0,3 g) e ácido p-toluenossulfônico (0,476 g) em metanol (25 ml) numa atmosfera de hidrogênio. Agitou-se a mistura durante 2 horas, filtrou-se para se separar o catalisador e evaporou-se em vazio. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (75 ml). Lavou-se a fase orgânica com carbonato de sódio (75 ml) e cloreto de sódio (50 ml), em seguida secou-se em MgSO_4 e evaporou-se em vazio. Co-evaporou-se o resíduo uma vez com metanol (10 ml) para se obterem 0,63 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros, pf 95-103 °C.

Analísada por $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_7\text{O}_7\text{S} \cdot 0,9 \text{ MeOH}$

Calculada: C, 58,90; H, 7,90; N, 12,69

Determinada: C, 59,15; H, 8,05; N, 12,37

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 5 e 6

SMO-PHE-ATM-(Z)-CST-AEM

Isômero A (5) e Isômero B (6)

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE (0,817 g), HOBT (0,351 g), DCC (0,536 g) e ATM-(Z)-CST-AEM (1,7 g). Obtiveram-se 2,0 g do produto sob a forma de diastereômeros que foram separados por cromatografia em gel de sílica. O isômero com eluição mais rápida é o Isômero A.

Isômero A (5) (0,64 g), pf 102-110 °C.

Analísada por $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ CHCl}_3$

Calculada: C, 54,70; H, 6,45; N, 11,49

Determinada: C, 54,66; H, 6,64; N, 11,37

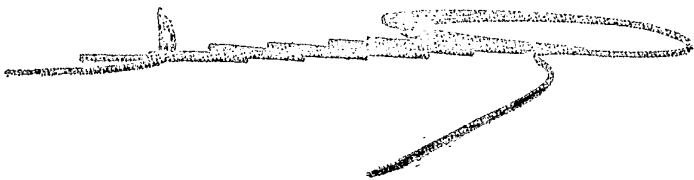
Isômero B (6) (0,63 g), pf 105-110 °C.

Analísada por $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0,4 \text{ CHCl}_3$

Calculada: C, 54,70; H, 6,45; N, 11,49

Determinada: C, 54,46; H, 6,58; N, 11,56

Ambos os isômeros apresentavam espectros de RMN e de massa con-



sistentes.

EXEMPLO 7

SMO-PHE-ATM-CST-AEM (Isômero A)

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATM(Z)-CST-AEM (Isômero A) (0,717 g), ácido p-toluenossulfônico (0,366 g) e 20% de Pd/C (0,3 g). Obtiveram-se 0,427 g do produto como sólido branco.
pf 109-119°C.

Analizada para $C_{26}H_{56}N_8O_8S_2$

Calculada: C, 53,80; H, 7,35; N, 13,53

Determinada: C, 53,70; H, 7,33; N 13,48

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 8

SMO-PHE-ATM(Z)-CST-AEM (Isômero B)

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATM(Z)-CST-AEM (Isômero B) 0,883 g), ácido p-toluenossulfônico (0,453 g) e 20% de Pd/C (0,4 g). Obtiveram-se 0,544 g do produto sob a forma de uma espuma branca,
pf 100-113°C.

Analizada para $C_{36}H_{56}N_8O_8S_2 \cdot 1,3 \text{ MeOH}$

Calculada C, 53,67; H, 7,39; N, 13,43

Determinada: C, 54,01; H, 7,40; N, 13,19

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLOS 9 e 10

SMO-PHE-ATM-CAD (Método A)

Isômero A, eluição rápida (9)

Isômero B, eluição lenta (10)

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATM(Z)-CAD (4,8 g), ácido p-toluenossulfônico (2,182 g), e 20% de Pd/C (0,4 g). Obtiveram-se 0,91 g de uma mistura de diastereómeros sob a forma de uma espuma branca, que foram separados por cromatografia em gel de sílica.

Isômero A (1,50 g), pf 104-112°C.

Analizada para $C_{33}H_{52}N_6O_7S_2 \cdot 0,1CH_2Cl_2 \cdot 0,4 EtOAc$

Calculada: C, 55,37; H, 7,42; N, 11,17

Determinada: C, 55,40; H, 7,28; N, 10,94

Isômero B (1,30 g), pf 109-122°C

Analizada para $C_{33}H_{52}N_6O_7S_2 \cdot 0,1CH_2Cl_2 \cdot 0,4 EtOAc$

Calculada: C, 55,37; H, 7,42; N, 11,17

Determinada: C, 55,09; H, 7,25; N, 10,86

Ambos os isômeros apresentavam espectros de RMN e de massa consistentes.

EXEMPLO 9 (Método B)

SMO-PHE-ATM-CAD, Isômero A ou

SMO-PHE-(S)ATM-CAD

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE (0,628 g), Et_3N : (505 g), HOBT (0,270 g), DCC (0,413 g) e (S)-ATM-CAD $\cdot 2HCl$ (1,1 g). Cromatografou-se o produto bruto em gel de sílica para se obterem 0,375 g do composto puro como diastereómero único

pf 106-113°C.

Analizada para $C_{33}H_{52}N_6O_7S_2 \cdot 0,3 EtOAc$

Calculada: C, 55,86; H, 7,46; N, 11,43

Determinada: C, 55,51; H, 7,50; N, 11,37

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 9 (Método C)

SMO-PHE-(S)ATM-CAD



Dissolveu-se uma solução de 10,60 g de SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-CAD (12,0 mmol) em 250 ml (4:1) de THF (recentemente destilado))MeOH, num frasco de fundo redondo de 500 ml à temperatura ambiente numa atmosfera de azoto. A este frasco foram adicionados 6,41 g de cloreto de amônio, 10 equivalentes, e 1,57 g de pó de zinco, 2 equivalentes. Agitou-se vigorosamente a mistura reaccional à temperatura ambiente. Passadas 2 horas adicionaram-se mais 2 equivalentes de zinco. Passadas mais 2 horas, adicionaram-se mais 2 equivalentes para um total de 6 equivalentes de zinco. Passadas 5,5 horas filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se para se obterem 10,96 g de uma espuma branca. Cromatografou-se a mistura reaccional (SiO_2 , 1:1 de acetato de etilo/ CH_2). Separou-se por filtração um sólido de 1,01 g a partir da amostra antes da introdução na coluna. Isolaram-se 6,47 g do produto. Espectro de massa $m/e=709,2$.

EXEMPLOS 11 e 12

SMO-TYR(OME)-ATM-CAD

Isômero A, eluição rápida (11);

Isômero B, eluição lenta (12);

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-TYR(OME)-ATM(Z)-CAD (1,4 g), ácido p-toluenossulfônico (0,610 g) e 20% de Pd/C (0,25 g). Obtiveram-se 1,1 g de uma mistura de diastereômeros sob a forma de uma espuma branca. Separaram-se os isômeros por cromatografia em gel de sílica,

Isômero A (0,330 g), pf 110-120°C.

Analizada para $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{MeOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Calculada: C, 53,28; H, 7,66; N, 10,65

Determinada: C, 53,39; H, 7,23; N, 10,41

Isômero B (0,240 g), pf 106-116°C.

Analizada para $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_7 \cdot 1,5\text{MeOH}$

Calculada: C, 54,17; H, 7,68; N, 10,68

Determinada: C, 54,24; H, 7,36; N, 10,67

Ambos os isômeros apresentavam valores consistentes dos espectros de RMN e de massa.

EXEMPLO 13

SMO-PHE-ATM(Z)-STA-MBA

Preparou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE(0,517 g), HOBT (0,222 g), DCC (0,339 g), e ATM(Z)-STA-MBA (0,90 g). Obtiveram-se 1,1 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros como espuma branca.

pf 97-103°C.

Analísada para $C_{40}H_{57}N_7O_9S_2 \cdot 1,5MeOH$

calculada: C, 55,87; H, 7,11; N, 10,99

Determinada; C, 55,51; H, 6,71; N, 10,83

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 14

SMO-PHE-ATM-STA-MBA

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATM(Z)-STA-MBA (1,0 g), ácido p-toluenossulfônico (0,228 g) e 20% de Pd/C (0,3 g). Obtiveram-se 0,399 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros, pf 97-108°C.

Analísado para $C_{32}H_{51}N_7O_7S_2 \cdot 0,65Et_2O$

Calculada: C, 54,82; H, 7,65; N, 12,94

Determinada: C, 54,73; H, 7,57; N, 12,97

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 15

BOC-PHE-ATG(Z)-STA-MBA

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de ATG(Z)-STA-MBA (1,6 g), HOBT (0,419 g), DCC (0,640 g),

e BOC-PHE (0,796 g). Obtiveram-se 1,6 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros como uma espuma amarelo clara, pf 108-118°C.

Analizada para $C_{40}H_{56}N_6O_8S$ (99%)

Calculada: C, 60,89; H, 7,16; N, 10,65

Determinado: C, 60,98; H, 7,19; N, 10,55

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 16

BOC-PHE-ATG-STA-MBA

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de BOC-PHE-ATG(Z)-STA-MBA (1,5 g), ácido p-toluenossulfônico (0,38 g) e 10% de Pd/C. Obtiveram-se 0,31 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros como um sólido branco pf 174-176°C.

Analizada para $C_{32}H_{50}N_6O_6S$ (99%)

Calculada: C, 59,79; H, 7,72; N, 12,87

Determinada: C, 59,97; H, 7,99; N, 13,06

A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

EXEMPLO 17

TROC-SPI-PHE-(S)ATM(TROC)-CAD

Tratou-se uma solução de 2,10 g de (TROC) SPI-PHE (4,30 mmol) em 30 ml de DMF com 0,89 g de DCC (4,30 mmol) e 0,58 g de HOBT (4,30 mmol). Agitaram-se os materiais a 15°C durante 30 minutos. Em seguida adicionaram-se 2,50 g de (S)ATM(TROC)-CAD (4,25 mmol) em 10 ml de DMF e removeu-se o banho de gelo. Continuou-se a agitar a mistura à temperatura ambiente durante 48 horas. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se em vazio. Retomou-se o resíduo em CH_2Cl_2 e lavou-se com 5% de Na_2CO_3 e NaCl saturado. Secou-se a fase orgânica em $MgSO_4$ e evaporou-se. A cromatografia em gel de sílica eluindo

com gradiente de CHCl_3 linear até 2% de MeOH em CHCl_3 produziu 3,95 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN.

EXEMPLO 18

SPI-PHE-(S)ATM-CAD

Tratou-se com 3,50 g de pó de zinco uma solução de 2,00 g de TROC-SPI-PHE-(S)ATM-CAD 1,89 mmol) numa mistura 1:1 de 40 ml de HOAc:MeOH. Trataram-se com estes materiais à temperatura ambiente em atmosfera de azoto durante 7 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com Et_2O , filtrou-se e evaporou-se. Retomou-se o resíduo em EtOAc e lavou-se duas vezes com bicarbonato de sódio saturado. Secou-se a fase orgânica em MgSO_4 e evaporou-se. A cromatografia em gel de sílica eluindo com gradiente de 2 a 8% de MeOH em CHCl_3 produziu 0,47 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

Analizada para $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{S}_2\text{O}_6 \cdot 1,0 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ (MW 792,89:

Calculada: C, 51,54; H, 6,99; N, 12,37

Determinada: C, 51,21; H, 6,77; N, 12,26.

EXEMPLO 19

SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-CDH

Dissolveu-se uma solução de (BOC)-(S)ATM-(TROC)-CDH em CH_2Cl_2 , e arrefeceu-se banho de gelo. Fez-se borbulhar HCl durante 10 minutos, e agitou-se a mistura reaccional durante mais 20 minutos, em seguida concentrou-se para se obterem 0,91 g de uma espuma esbranquiçada. Redissolveu-se este produto em CH_2Cl_2 e arrefeceu-se, e adicionaram-se 0,42 g de SMO-PHE, 0,27 g de DCC, 0,8 g de HOBT, e 0,48 g de DMAP. Após ter estado à temperatura ambiente durante a noite, filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se sequencialmente com ácido cítrico a 5%, bicarbonato de sódio saturado, e cloreto de sódio saturado, e em seguida concentrou-se. Cromatografou-se o sólido (1,12 g)

(SiO₂, EtOAc), e recolheram-se 0,71 g do produto. Espectro de massa n/e = 872.

EXEMPLO 20

SMO-PHE-(S)ATM-CDH

Dissolveu-se um composto de 0,68 g de SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-CDH em 4:1 THF/MeOH. Adicionaram-se cloreto de amônio (0,35 g) e 0,10 g de pó de zinco e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente. Passada 1 hora, adicionaram-se mais 0,10 g de zinco, e mais 0,10 g de zinco passadas 2 horas. Passadas cinco horas filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em metanol e adicionaram-se 10 ml de HOAc, juntamente com 0,30 g de zinco, Aqueceu-se a mistura reaccional, passados 45 minutos adicionaram-se mais 0,30 g de zinco e continuou-se a agitar a mistura reaccional durante 1 hora. Após arrefecimento filtrou-se a mistura, diluiu-se com Et₂O e deitou-se em solução de bicarbonato de sódio. Separaram-se as fases, lavou-se a fase aquosa com mais éter, e concentraram-se as fases orgânicas combinadas para se obterem cerca de 1,3 g de um vidro. Repetiu-se esta sequência ácida, e processou-se por concentração do filtrado, dissolvendo em EtOAc e numa lavagem de bicarbonato de sódio. A concentração da fase orgânica produziu 0,41 g de um sólido que foi cromatografado (SiO₂, 95% CHCl₃, 5% MeOH). Obtiveram-se 0,32 g de produto. Espectro de massa m/e = 695.

EXEMPLO 21

SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-CAD

Preparou-se uma suspensão moída de 32,93 g de (BOC)-(S)ATM(TROC)-CAD (47,8 mmol), em éter/metanol (300 ml/20 ml) e arrefeceu-se num banho de gelo e água. Fez-se borbulhar HCl durante 20 minutos. Dissolveu-se novamente um precipitado branco inicial durante esta altura. Armazenou-se a mistura reaccional no frigorífico durante a noite. Concentrou-se a mistu-



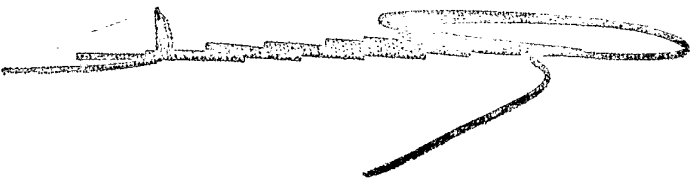
ra reaccional, agitou-se vigorosamente a espuma com éter e filtrou-se o sólido branco resultante e secou-se para se obterem 27,5 g de pô (44,0 mmol, 92% sob a forma de cloridrato de amino, com os cálculos posteriores baseados nesta quantidade). Utilizou-se material sem purificação adicional. Esta amina foi suspensa em 500 ml de CH_2Cl_2 , arrefeceu-se o frasco num banho de gelo e água, e adicionaram-se 13,83 g de SMO-PHE, 5,96 g de HOBT, 5,83 g de DMAP, e 9,06 g de DCC. Deixou-se a mistura regressar à temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se e lavou-se o filtrado sequencialmente com água, solução aquosa a 5% de ácido cítrico, bicarbonato de sódio saturado, e cloreto de sódio saturado, e em seguida secou-se em sulfato de sódio, e concentrou-se para se obterem 31,23 g de uma espuma branca. Cromatografou-se esse material em dois lotes (SiO_2 eluindo com 2:1 de acetato de etilo/hexano). Obteve-se um total de 11,38 g do produto pretendido. Espectro de massa $m/e = 885$.

EXEMPLO 22

SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCS-AEM

A SMO-PHE (0,87 g, 2,46 mmol) e HOBT (0,37 g, 2,76 mmol) em DMF anidro (20 ml) a 0°C foi adicionado DCC (0,57 g, 2,76 mmol) em DMF (5 ml) seguido de (S)ATM(TROC)-FCS-AEM (1,95 g, 2,76 mmol) em DMF (5 ml). Após agitar durante duas horas, deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante mais 16 horas. Removeu-se a diciclohexilureia precipitada por filtração e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Retomou-se o resíduo bruto em acetato de etilo e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio seguido de solução salina. Após secagem (Na_2SO_4), filtração e evaporação do solvente cromatografou-se o produto bruto em gel de sílica eluindo com 5% de metanol em diclorometano. A estrutura do produto principal (1,35 g, 49%), obtido sob a forma de uma espuma branca, foi confirmado por espectroscopia de RMN e de massa.

• Analisada para $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2\text{O}_3\text{F}_2 \cdot 0,2\text{CH}_2\text{Cl}_2$
•



calculada: C, 46,09; H, 5,42; N, 10,97; S, 6,28

Determinada: C, 45,77; H, 5,55; N, 10,82; S, 6,09

EXEMPLO 23

SMO-PHE-(S)ATM-FCO-AEM

A SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCS-AEM (1,95 g, 1,94 mmol) em CH_2Cl_2 anidro (40 ml) a 0°C foi adicionado ácido dicloroacético (0,23 ml, 2,91 mmol) seguido de DCC (4,02 g, 19,4 mmol). Passadas duas horas a 0°C , deixou-se a mistura reaccional aquecer para a temperatura ambiente e agitou-se durante mais 16 horas. Após re-arrefecimento para 0°C adicionou-se gota a gota uma solução de ácido oxálico (3,05 g) em metanol (30 ml) à mistura reaccional. Após a agitação durante 20 minutos, filtrou-se a suspensão e evaporou-se a pressão reduzida. Retomou-se o resíduo em acetato de etilo e refiltrou-se. Após evaporação, repetiu-se mais uma vez este procedimento. A evaporação a pressão reduzida produziu SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCO-AEM como óleo amarelo viscoso.

Dissolveu-se este produto numa mistura de metanol e THF (1:4, 30 ml total). Adicionou-se pó de zinco activado (325 malhas) (0,27 g, 3,86 mmol) e cloreto de amónio sólido em excesso (2 g) e agitou-se rapidamente a suspensão durante 30 horas. Adicionou-se mais pó de zinco (0,27 g) passadas 15 horas. Adicionou-se éter dietílico (30 ml) e filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se a pressão reduzida para se obter uma espuma branca. Dissolveu-se a espuma numa mistura de 4:1 de água e ácido fosfórico (200 ml) e lavou-se duas vezes com porções de acetato de etilo (50 ml). Extraíu-se a solução orgânica combinada uma vez com solução aquosa a 20% de H_3PO_4 (100 ml). Lavaram-se os extractos aquosos combinados uma vez com acetato de etilo e em seguida arrefeceu-se para 0°C e levou-se a pH 4,5 por adição cuidadosa de hidróxido de amónio (seguido por um medidor de pH). Extraíu-se em seguida a solução várias vezes com acetato de etilo e secou-se (Na_2SO_4). Após evaporação a pressão reduzida obteve-se o produto bruto com a forma de uma espuma

amarela (1,20 g). A cromatografia de coluna eluindo com 5 a 10% do ingrediente de metanol em acetato de etilo em gel de sílica, produziu o produto purificado. A combinação das frações relevantes produziu um diasterômero importante (0,50 g) [indicava por HPLC >95% de pureza como uma mistura 98:2 de isômeros]. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa. Converteu-se o composto no sal de ácido metanossulfônico:

Analisada para $C_{36}H_{56}N_8O_8F_2S_2 \cdot CH_3SO_3H \cdot 3,2 H_2O$

Calculada: C, 45,31; H, 6,41; N, 11,42; S, 9,81

Determinada: C, 45,31; H, 6,46; N, 11,18; S, 9,49

MH^+ ; 827,0

EXEMPLO 24

SMO-PHE-ATG(Z)-CAD

Arrefeceu-se uma solução de 1,41 g (4,4 mmol) de SMO-PHE-0,53 g (4,4 mmol) de Et_3N , 0,62 (4,4 mmol) de HOBT, e 2,5 g (4,4 mmol) de ATG(Z)-CAD.HCl numa mistura de 40 ml de CH_2Cl_2 e 5 ml de DMF que se arrefeceu em gelo e se tratou com 0,97 g (4,4 mmol) de DCC em 5 ml de CH_2Cl_2 . Passadas 0,5 horas a 0°C deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente durante 48 horas. Separou-se a ureia por filtração e lavou-se o resíduo com CH_2Cl_2 . Combinaram-se o filtrado e as lavagens, e lavaram-se sucessivamente com água, bicarbonato de sódio saturado e solução salina. A secagem e remoção do solvente a pressão reduzida produziu o produto bruto. Este produto foi purificado por cromatografia (SiO_2 , CH_2Cl_2/CH_3OH 5%) para se obterem 3,4 g de produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa. (M + 1 pico de ião a 829).

EXEMPLO 25

SMO-PHE-ATG-CAD

Saturou-se com hidrogênio uma solução de 2 g de SMO-PHE-ATG(Z)-CAD em MeOH (75 ml) contendo 0,87 g de ácido



p-toluenossulfônico e 0,5 g de Pd/C a 20%. Eliminou-se o metanol e processou-se o resíduo em EtOAc. Lavou-se a solução com bicarbonato de sódio, seguido de solução salina, secou-se e destilou-se para se obter uma espuma (1,6 g). Cromatografou-se (SiO_2 70 g; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 5%) para se obterem 1,1 g do produto. O espectro de massa indica o pico do íão ($M + 1$) a 695. O ensaio de RMN era consistente com o produto pretendido.

Analizada para $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$

Calculada: C, 54,60; H, 7,25; N, 11,94

Determinada: C, 54,60; H, 7,36; N, 12,17

EXEMPLO 26

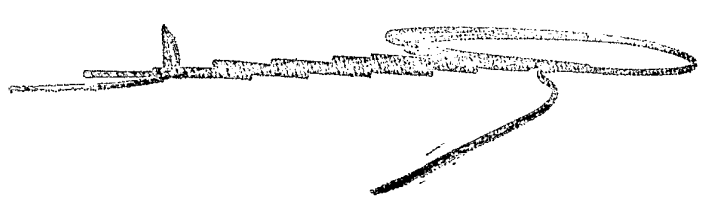
SMO-PHE-(S)ATE(Z)-CAD

Adicionou-se a BOC-(S)ATE(Z)-CAD (2,38 g) a CH_2Cl_2 saturado com HCl a 0°C e agitou-se durante uma hora. Concentrou-se a mistura reaccional para se obterem 2,3 g de uma espuma amarelo pálido que foi utilizada sem purificação adicional. Dissolveu-se o cloridrato de amina em CH_2Cl_2 a 0°C e adicionaram-se a este produto 1,13 g de SMO-PHE, 0,74 g de DCC, 0,49 g de HOBT (1 equivalente de cada) e 1,00 g de DMAP (2,27 equivalentes). Deixou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante a noite, em seguida filtrou-se e lavou-se sequencialmente com uma solução aquosa a 5% de ácido cítrico, bicarbonato de sódio saturado, solução aquosa saturada de NaCl, e secou-se (MgSO_4). Após concentração, cromatografou-se o resíduo (SiO_2 , 95% CHCl_3 5% MeOH) para se obterem 2,27 g de produto. Espectro de massa $m/e = 857$.

EXEMPLO 27

SMO-PHE-(S)ATE-CAD

Dissolveu-se o SMO-PHE-(S)ATE(Z)-CAD (2,05 g) em metanol a que se adicionaram 0,40 g de 20% e 1,18 g de ácido tosílico. Colocou-se esta mistura numa atmosfera de hidrogênio



com agitação durante 15 horas, em seguida filtrou-se e concentrou-se para se obterem 1,21 g de uma espuma esbranquiçada. Cromatografou-se este produto (SiO_2 , EtOAc), e isolaram-se 0,51 g do produto. Espectro de massa $m/e = 723,3$.

EXEMPLO 28

SMO-PHE-(S)ATM(Z)-FCS-AEM

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de 2,8 g de SMO-PHE-(S)ATM(Z), 0,554 g de HOBT, 0,846 g de DCC, e 1,5 g de FCS-AEM. A cromatografia (gel de sílica com 0 a >10% de gradiente de MeOH em CH_2Cl_2) produziu 2,0 g de produto.

pf = 96-109°C

Analisada para $\text{C}_{44}\text{H}_{60}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2 \cdot 0,9\text{CH}_3\text{OH}$

Calculada: C, 54,36; H, 6,46; N, 11,30

Determinada: C, 54,06; H, 6,38; N, 11,33

EXEMPLO 29

SMO-PHE-(S)ATM-FCS-AEM

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 4 a partir de 1,6 g SMO-PHE-(S)ATM(Z)-FCS-AEM e 0,4 g de 20% Pd/C. A cromatografia em gel de sílica com um gradiente de 5 a 10% de metanol em CHCl_3 produziu 0,561 g de produto.

pf = 103-115°C

Analisada para $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_8\text{S}_2 \cdot 0,6\text{CHCl}_3$

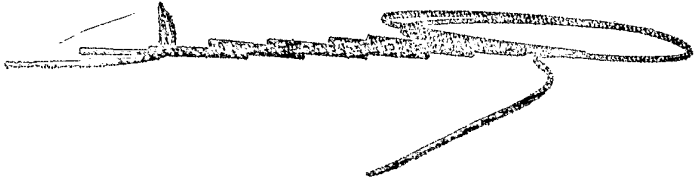
Calculada: C, 48,81; H, 6,11; N, 12,44

Determinada: C, 48,74; H, 6,25; N, 12,23.

EXEMPLO 30

SMO-PHE-(S)ATM(Z)-CST-BHEAEA

A BOC-ATM(Z)-CST-BHEAEA (3,2 g) em 60 ml de



CH_2Cl_2 e 10 ml de metanol foi adicionado HCl (g) durante 10 minutos. Evaporou-se a solução em vazio até à secura. Dissolveu-se o resíduo em DMF e tratou-se com etil diisopropil amina até se tornar básico ao papel de litmus húmido. Tratou-se a nova solução com SMO-PHE (1,34 g), HOBT (0,61 g), e DCC (0,94 g). Filtrou-se a mistura e evaporou-se para se obterem 4,61 g de material bruto. Purificou-se o produto por cromatografia em gel de sílica. A eluição com 19:1, CH_2Cl_2 :MeOH, produziu 1,18 g de produto puro MS (FAB) $M^+ = 945,4$. A estrutura foi confirmada por ensaios de espectroscopia de IV, RMN e de massa.

EXEMPLO 31

SMO-PHE-(S)ATM-CST-BHEAEA

Preparou-se o produto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATM(Z)-CST-BHEAEA (1.06 g), p-TsOH (0,6 g), 20% Pd/C (0,6 g) em MeOH (40 ml). Obtiveram-se 0,34 g de produto após cromatografia em gel de sílica (19:1, CH_2Cl_2 :MeOH).

pf = 93-96°C.

Analizada para $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_9\text{S}_2 \cdot 0,85\text{CHCl}_3$

Calculada: C, 48,50; H, 6,50; N, 12,28

Determinada: C, 48,56; H, 6,65; N, 12,07

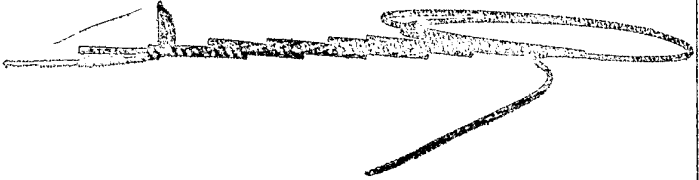
A estrutura foi verificada por espectroscopia de IV, RMN e de massa.

EXEMPLO 32

SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCS-OET

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE (0,993 g), HOBT (0,43 g) e (S)ATM(TROC)-FCS-OET (1,97 g). Obtiveram-se após cromatografia em gel de sílica (6:4 de EtOAc:hexano), 1,53 g de produto sob a forma de uma espuma branca. MS, $M^+ = 921$.

• Análises:
•
•



Calculada: C, 45,68; H, 5,15; N, 9,13

Determinada: C, 45,92; H, 5,26; N, 8,99

Os valores dos espectros de RMN e IV, eram consistentes com as estruturas atribuídas.

EXEMPLO 33

SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCO-OET

Sintetizou-se o composto como na primeira metade do Exemplo 23 a partir de SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCS-OET (1,56 g), DMSO (3,5 ml), ácido dicloroacético (0,073 ml) e DCC (3,65 g). Obtiveram-se após cromatografia em gel de sílica (EtOAc:hexano) 1,4 g de produto sob a forma de uma espuma branca. MS, M^+ = 919. Os ensaios de RMN eram consistentes com a estrutura proposta.

EXEMPLO 34

SMO-PHE-(S)ATM-FCO-OET

Preparou-se o composto como na segunda metade do Exemplo 23 a partir de SMO-PHE-(S)ATM(TROC)-FCO-OET (1,32 g), cloreto de amônio (0,7 g) e pó de zinco (0,4 g). Obtiveram-se, após cromatografia em gel de sílica (EtOAc;hexano (1:1)), 0,7 g de produto sob a forma de uma espuma branca. Os espectros de RMN, IV e de massa são todos consistentes com a estrutura.

Análises:

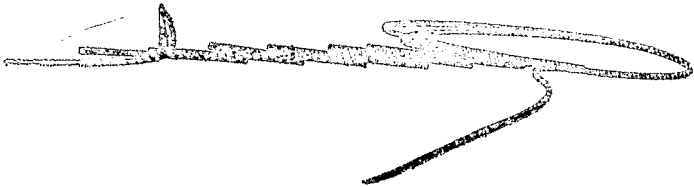
Calculada: C, 51,68; H, 5,98; N, 11,30

Determinada: C, 51,39; H, 6,05; N, 10,89

EXEMPLO 35

SMO-PHE-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A

O composto foi sintetizado como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE- (0,74 g), HOBT (0,32 g), DCC (0,5 g), e ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A (1,5 g). Obtiveram-se após cromatogra



fia em gel de sílica (3-10% MeOH em 1:1 (EtOAc:CH₂Cl₂), 1,26 g de produto sob a forma de uma espuma.

Analizada para 0,2CH₂Cl₂

Calculada: C, 53,72; H, 6,05; N, 11,49

Determinada: C, 53,38; H, 6,03; N, 11,49

EXEMPLO 36

SMO-PHE-ATG-FCS-AEM, Isômero A

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A (1,0 g), 20% Pd/C (0,25 g), e ácido p-toluenossulfônico (0,6). Obtiveram-se 0,1 g de produto, após cromatografia em gel de sílica (5% de MeOH em 1:1 (EtOAc:CH₂Cl₂)).

Analizada para ·H₂O

Calculada: C, 50,51; H, 6,50; N, 13,45

Determinada: C, 50,46; H, 6,55; N, 12,82

Os espectros de RMN e IV eram consistentes com a estrutura MS, M⁺ = 815.

EXEMPLO 37

SMO-PHE-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero B

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 1 a partir de SMO-PHE (0,84 g), HOBT (0,36 g), DCC (0,57 g), e ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero B (1,7 g). Obtiveram-se 1,8 g de produto sob a forma de uma espuma após cromatografia em gel de sílica (3-10% de MeOH em 1:1 EtOAc:CH₂Cl₂).

Analizada para 0,2CH₂Cl₂

Calculada: C, 53,72; H, 6,05; N, 11,60

Determinada: C, 53,41; H, 6,19; N, 11,32

Os dados de RMN e IV eram consistentes com a estrutura.

EXEMPLO 38

SMO-PHE-ATG-FCS-AEM, Isômero B

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 4 a partir de SMO-PHE-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero B (2,5 g), 20% Pd/C (0,5 g) e ácido p-toluenossulfônico (1,5 g). Obteve-se 1,0 g de produto sob a forma de uma espuma após cromatografia em gel de sílica.

Análises:

Calculada: C, 51,62; H, 6,38; N, 13,76

Determinada: C, 51,39; H, 6,56; N, 12,85

Os espectros de RMN e IV eram consistentes com a estrutura.

MS, M^+ = 815.

INTERMEDIÁRIOS PARA OS EXEMPLOS 1-38

A

ADMSA-PHE

Tratou-se uma solução de PHE (3,3 g) em NaOH 1N (20 ml) com uma solução de cloreto de N,N-dimetilsulfamilo (2,3 ml) em THF (20 ml) e agitou-se vigorosamente a 25°C durante 3 horas. Tratou-se em seguida a mistura reaccional com mais NaOH 1N (20 ml) e cloreto de N,N-dimetilsulfamilo (2,3 ml) e agitou-se durante mais 3 horas a 25°C. Finalmente adicionaram-se NaOH 1N (20 ml) e éter dietílico (80 ml). Agitou-se a mistura e separou-se a parte aquosa e acidificou-se a pH 1 por adição de HCl 1N (25 ml). Secou-se o produto em $MgSO_4$, e evaporou-se para se obter uma goma que solidificou lentamente (4,0 g). Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

B

SMO-PHE

Preparado como acima referido, substituindo o



cloreto de morfolinossulfamilo (preparado de acordo com o processo de R. Wegler e K. Bodenbenner, Annalen der Chemie, 624, 25 (1959)) para o cloreto de N,N-dimetilsulfamilo. O produto é um sólido, pf 151-153°C.

C

DMSA-TYR(OMe)

Preparado como acima referido substituindo TYR (OMe) por PHE. Isolou-se o produto sob a forma do seu sal de diciclohexilamina, pf 157-159°C.

D

DMSA-TYR(OMe)

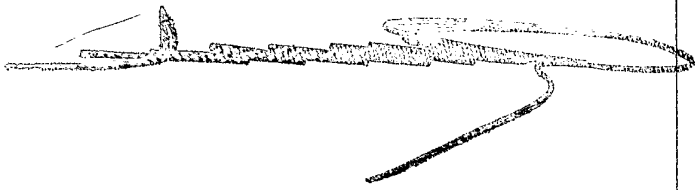
Preparado como acima referido substituindo TYR (OMe) por PHE. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN.

E

BOC-ATG(Z)

Preparado como indicado na referência J. Chem. Soc. Perkin Trans. i, p 1227 (1984).

A uma solução de 2-aminotiazol-4-ilacetato de etilo (27,4 g) em água (200 ml) foi adicionado K_2CO_3 até pH=9 (papel de litmus humedecido). Adicionou-se a esta solução BOC_2O (26,0 g) em THF (150 ml) e ajustou-se continuamente o pH a 9 com K_2CO_3 . Agitou-se a mistura durante 24 horas. Extraíu-se em seguida a solução básica com acetato de etilo (2 x 400 ml). Lavaram-se as fases orgânicas com solução salina (3090 ml) e secaram-se em $MgSO_4$. A evaporação produziu um óleo castanho que foi recristalizado de acetato de etilo (100 ml) e éter de petróleo (600 ml). Obtiveram-se 23,5 g de um sólido de cor bege (acetato de etil-N-BOC-2-aminotiazol-4-ilo). Dissolveu-se em seguida es-



te éster (15,07 g) numa mistura de THF (65 ml), CH_2Cl_2 (100 ml) e solução saturada de bicarbonato de sódio (700 ml). Adicionou-se a esta solução cloroformato de benzilo (21,3 g) e agitou-se vigorosamente a mistura durante 18 horas. Diluiu-se em seguida a solução com água (100 ml) e acetato de etilo (150 ml). Separou-se a fase orgânica, lavou-se com água (2 x 400 ml), e evaporou-se a pressão reduzida para se obter um óleo que foi dissolvido em EtOH (150 ml) e tratou-se com uma solução de hidróxido de potássio (14 g) em água (100 ml). Agitou-se a mistura durante 1,5 horas e dilui-se com água (350 ml). Lavou-se a solução com éter (2 x 250 ml) e desprezou-se a solução etérea. Tornou-se a solução aquosa ácida (pH = 3, papel de litmus humedecido) com ácido cítrico e arrefeceu-se para se obter um precipitado. A recolha do sólido obtido produziu 16,8 g do produto.

F

BOC-ATM(Z)

Preparado de modo semelhante ao BOC-ATG(Z) a partir de ATM-2HCl foi preparado como indicado na referência chem. ber., Vol. 97, p 1767 (1964).

Dissolveu-se sódio metálico (0,64 g) em etanol (75 ml) e tratou-se a solução com acetamido malonato de dietilo (6,08 g) e agitou-se durante 0,5 horas. Tratou-se esta mistura com 2-acetamidotiazol-4-il-1-clorometano (5,3 g) e iodeto de sódio (4,17 g). Agitou-se a mistura em azoto durante 24 horas. Separaram-se os sólidos da solução. Trituraram-se os sólidos com água (150 ml). Filtrou-se de novo a mistura para se obter um sólido que se lavou com água (2 x 150 ml). Dissolveu-se este sólido (2,75 g) em ácido clorídrico concentrado (40 ml) e aqueceu-se sob refluxo durante 3 horas.

Evaporou-se a solução em vazio e co-evaporou-se com etanol (2 x 50 ml). Triturou-se o sólido resultante com éter (100 ml) e filtrou-se para se obterem 1,91 g de um produto sob a forma de um sólido branco.

G

BOC-ATM(Z)-CAD

Preparou-se o composto como no Exemplo 1 a partir de BOC-ATM(Z) (6,3 g), HOBT (2,02 g), DCC (3,1 g), CAD·HCl (4,19 g) e Et₃N: (1,5 g). Obtiveram-se 5,7 g de produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca, pf 95-100°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

H

ATM(Z)-CAD

Preparou-se o composto saturando uma solução de BOC-ATM(Z)-CAD (5,35 g) em CH₂Cl₂ (70 ml) e MeOH (10 ml) com HCl gasoso. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas e em seguida evaporou-se em vazio até à secura. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (75 ml) e lavou-se sucessivamente com bicarbonato de sódio saturado (2 x 100 ml) e solução salina saturada (100 ml). Secou-se a fase orgânica em MgSO₄ e evaporou-se em vazio para se obterem 3,8 g do produto sob a forma de uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma amarelo clara, pf 84-91°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

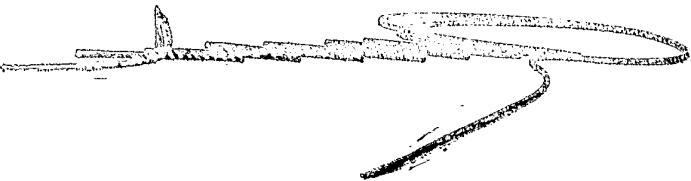
I

BOC-ATM(Z)-CST-AEM

O composto foi sintetizado como no Exemplo 1 a partir de BOC-ATM(Z) (4,21 g), HOBT (1,35 g), DCC (2,06 g) e CST-AEM (3,27 g). Obtiveram-se 4,6 g do produto como uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca, pf 97-100°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

J

ATM(Z)-CST-AEM



O composto foi preparado a partir de ATM(Z)-CAD de BOC-ATM(Z)-CST-AEM (4,4 g). Obtiveram-se 3,78 g do produto como uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca, pf 80-83°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e demassa.

K

BOC-ATM(Z)-STA-MBA

O composto foi sintetizado como no Exemplo 1 a partir de BOC-ATM(Z) (1,0 g), HOBT (0,338 g) DCC (0,516 g), e STA-MBA (0,733 g). Obtiveram-se 1,25 g do produto como uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

L

ATM(Z)-STA-MBA

O composto foi sintetizado como o ATM(Z)-CAD a partir de BOC-ATM(Z)-STA-MBA (1,25 g). Obtiveram-se 0,9 g do produto como uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

M

BOC-ATG(Z)-STA-MBA

O composto foi sintetizado como no Exemplo 1 a partir de BOC-ATG(Z) (6,1 g), HOBT (2,16 g), DCC (3,3 g), e STA-MBA (3,7 g). Obtiveram-se 8,8 g do produto como uma mistura de diastereômeros com o aspecto de uma espuma branca, pf 86-91°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

N

ATG(Z)-STA-MBA



O composto foi preparado como o ATM(Z)-CAD a partir de BOC-ATG(Z)-STA-MBA (3,17 g). Obtiveram-se 2,2 g do produto como uma mistura de diastereómeros com o aspecto de uma espuma amarela, pf 76-83°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

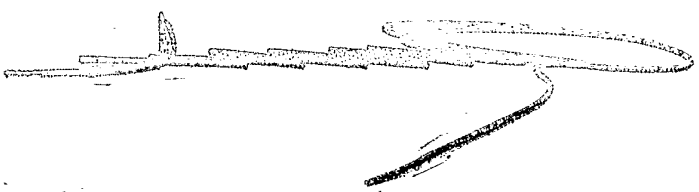
O

BOC-(S)ATM-OBZL.HCl

Tratou-se o éster α -benzílico do ácido N-BOC-aspartico (40 g, 0,124 mol) em EtOAc (1 l) a 0°C com N-metil-morfolina (13,8 g, 0,136 mol) e cloroformato de isobutilo (18,6 g, 0,136 mol). Agitou-se a mistura a 0-10°C durante 3 horas. Separou-se a mistura dos sólidos precipitados e tratou-se com uma solução de diazometano [(~0,175 mol) recentemente destilado de diazaldeído (53 g)] em éter (~500 ml). Agitou-se a mistura durante 16 horas numa corrente de azoto. Lavou-se a solução com solução salina saturada (500 ml) e evaporou-se em vazio para se obter a diazocetona sob a forma de um óleo escuro. Dissolveu-se este óleo em éter (400 ml) e tratou-se cuidadosamente com HCl gasoso. O tratamento com o gás parou quando o pH da solução atingiu o valor de 2 (papel de litmus humedecido) aproximadamente durante 2 a 8 minutos. A solução foi em seguida imediatamente tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (600 ml). Lavaram-se as fases orgânicas com solução salina saturada (200 ml) e secaram-se em MgSO₄. Evaporaram-se as fases orgânicas em vazio para se obterem 44,4 g de clorocetona como um sólido escuro. Dissolveu-se este sólido em acetona (225 ml) e tratou-se em porções com tioureia (7,6 g, 0,1 mol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrou-se a mistura para recolher o sólido, lavou-se o sólido com acetona (2 x 75 ml) e secou-se em vazio para se obterem 20,6 g do produto como um sólido branco, pf = 144-146°C. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

• P

• BOC-(S)ATM(Z)



Preparado de modo semelhante ao referido para BOC-ATM(Z) a partir de BOC-(S)ATM-OBZL.HCl como na referência Chem. Ber., Vol. 97, p. 1767 (1964)

Q

BOC-(S)ATM(Z)-CAD

Adicionou-se BOC-(S)ATM(Z)-OBZL.HCl (2,06 g) em metanol (35 ml) a uma solução de NaOH (0,6 g) em água (10 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 4 horas e em seguida levou-se o pH = 6 (Papel de litmus humedecido) com HCl 1N. evaporou-se a solução em vácuo e dissolveu-se em DMF (20 ml). Tratou-se esta solução a 0°C sequencialmente com Et₃N (1,51 g), HOBT (0,667 g), DCC (1,03), e CAD (1,22 g). Agitou-se a mistura durante 72 horas. Filtrou-se a solução para se separarem os sólidos e evaporou-se o solvente em vácuo. O resíduo obtido da evaporação foi dissolvido em EtOAc (100 ml) que foi lavado sequencialmente com solução saturada de bicarbonato de sódio (100 ml) e solução salina saturada. Secou-se a fase orgânica em MgSO₄ e evaporou-se em vácuo para se obter uma espuma amarela. A espuma foi cromatografada em gel de sílica para se obter o produto sob a forma de um sólido branco, 1,2 g. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

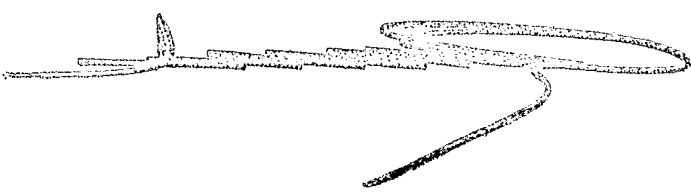
R

(S)ATM(Z)-CAD.2HCl

A BOC-(S)-ATM(Z)-CAD (1,1 g) numa mistura de CH₂Cl₂ (75 ml) e MeOH e (15 ml) foi adicionado HCl (gás) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 3 horas. Evaporou-se a solução em vácuo para se obter o produto, que foi utilizado sem purificação adicional. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

S

BOC-(S)ATE-OBZL



O composto foi sintetizado como o intermediário OBOC-(S)-ATM-OBZL a partir de 42,2 g de N-BOC-GLU-OBZL, 18,6 g de cloroformato de i-butilo, 13,8 g de N-metil morfolina, e diazometano em excesso. A cromatografia em gel de sílica produziu 15,2 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

T

BOC-(S)ATE(Z)-OBZL

O composto foi sintetizado como o intermediário BOC-(S)ATM(Z)-OBZL a partir de 14,7 g de BOC-(S)ATE-OBZL, e 15,4 g de Z-Cl. O processamento de extração com EtOAc produziu após evaporação 18,9 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN.

U

BOC-(S)ATE(Z)

Agitou-se uma mistura de 18,9 g de BOC-(S)-ATE(Z)-OBZL e 7 g de NaOH numa mistura de 100 ml de metanol e 20 ml de água durante 6 horas. Evaporou-se a mistura e tratou-se com 100 ml de NaOH 1N, e em seguida lavou-se com 100 ml de éter dietílico. Tornou-se a mistura aquosa ácida com HCl 6N e extraiu-se com acetato de etilo (2 x 150 ml). A secagem em $MgSO_4$ e a evaporação produziram 9,3 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia.

V

BOC-(S)ATE(Z)-CAD

Sintetizou-se o composto da forma referida no Exemplo 1 a partir de 9,3 g de BOC-(S)ATE(Z), 2,7 g de HOBT, 4,12 g de DCC e 4,9 g de CAD. A cromatografia em gel de sílica com acetato de etilo produziu 7,6 g do produto. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa.

W

TROC-PIP.HCl

Adicionou-se gota a gota uma solução de 2,37 ml de $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_5$ (17,22 mmol) em 65 ml de CH_2Cl_2 a uma solução arrefecida de 15,00 g de piperazina (174,13 mmol, um excesso de 10 vezes) em 75 ml de MeOH em atmosfera de azoto e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 3 horas. Diluiu-se a mistura reaccional com MeOH e evaporou-se para se obter um sólido húmido. Retomou-se o resíduo em água e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica em MgSO_4 e evaporou-se. Dissolveu-se o óleo resultante em 40 ml de Et_2O e tratou-se gota a gota com uma solução de HCl 1,0 M em 40 ml de Et_2O em atmosfera de azoto para se obterem 2,45 g do produto sob a forma de um sólido branco. Pf 209-213°C.

X

TROC-SPI-Cl

Misturou-se uma solução de 9,75 g de cloridrato de TROC-PIP (32,72 mmol) em 20 ml de água com 40 ml de CH_2Cl_2 e arrefeceu-se em gelo, tratou-se gota a gota com uma solução de 48,60 g de NaOCl a 5,25% (34,03 mmol) em água e agitou-se em gelo durante 50 minutos. Separou-se a fase orgânica e secou-se em MgSO_4 . Adicionou-se a solução resultante a uma solução a 78°C de 30,00 g de SO_2 em 20 ml de CH_2Cl_2 , e condensou-se uma quantidade catalítica de Cl_2 (6 gotas) na mistura reaccional em atmosfera de azoto. Deixou-se a mistura aquecer à temperatura ambiente durante 24 horas. Evaporou-se o solvente, e repartiu-se o resíduo entre CH_2Cl_2 e K_2PO_4 0,25 M, tampão pH = 7 e lavou-se com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ a 10%. Secou-se a fase orgânica em MgSO_4 e evaporou-se para se obterem 8,02 g do produto sob a forma de um sólido castanho dourado. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN.

Y

BOC-ATG(Z)-CAD

Arrefeceu-se em gelo uma solução de 2,2 g (8 mmol) de cloridrato de CAD, 1g (10 mmol) de Et_3N , 1,1 g, (8 mmol) de HOBT, e 3,3 g (8 mmol) de BOC-ATG(Z) em 45 ml de DMF e tratou-se com 1,7 g (8 mmol) de DCC em 10 ml de DMF. Passadas 0,5 horas a 0°C , deixou-se a mistura agitar à temperatura ambiente durante 48 horas. Destilou-se a DMF e tratou-se o resíduo com EtOAc. Separou-se a ureia por filtração e lavou-se o resíduo com mais quantidades de EtOAc. Combinaram-se os filtrados e as lavagens, e lavaram-se sucessivamente com água, bicarbonato de sódio saturado, e solução salina. A secagem e a remoção do solvente a pressão reduzida produziu o produto bruto. Purificou-se este produto por cromatografia (SiO_2 , CH_3OH a 10%) para se obterem 6 g do produto. Confirmou-se a estrutura por espectroscopia de RMN.

Z

ATG(Z)-CAD.HCl

Saturou-se uma solução de 6 g de BOC-ATG(Z)-CAD em 60 ml de CH_2Cl_2 com HCl (g), e deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante duas horas. Evaporou-se a solução para se obter uma espuma. A estrutura foi confirmada por espectro de RMN ^1H e de massa (pico $\text{M} + 1$ a 533). Este material foi utilizado tal e qual para acoplamento.

AA

BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-AEM

A BOC-(S)ATM(TROC) (2,60 g, 5,63 mmol) e HOBT (0,76 g, 5,63 mmol) em DMF anidra (30 ml) a 0°C foi adicionado DCC (1,16 g, 5,63 mmol) em DMF (10 ml) seguido de FCS-AEM (2,04 g, 5,63 mmol) em DMF (10 ml) e agitou-se a mistura reaccional a 0°C durante 2 horas antes de se aquecer para a temperatura am-



biente. Passadas 16 horas filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Retomou-se o resíduo em acetato de etilo (50 ml) e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, água, e solução salina, respectivamente. Após secagem (Na_2SO_4), evaporou-se o solvente e cromatografou-se o material bruto em gel de sílica eluindo com um ingrediente de 3 a >5% de metanol em CH_2Cl_2 . Obteve-se o produto como uma espuma branca (3,0 g, 66%) e a estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa; MS (FAB): MH^+ 807,2.

BB

(S)ATM(TROC)-FCS-AEM

Submeteu-se o BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-AEM (2,20 g, 0,27 mmol), em mistura de CH_2Cl_2 (30 ml) e metanol (10 ml) a uma corrente de HCl gasoso à temperatura ambiente durante 15 minutos. Após agitação durante mais vinte minutos, evaporou-se o solvente e retomou-se o resíduo em clorofórmio. Repetiu-se este procedimento por duas vezes mais antes da adição de acetato de etilo ao produto bruto. Lavou-se a solução com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio para se obter a base livre. Separou-se a fase aquosa e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução salina e secaram-se (Na_2SO_4). Após evaporação do solvente obteve-se a amina livre como uma espuma branca (1,90 g, 99%). A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa; MS (FAB) M^+ 707,0.

CC

BOC-FCS-AEM

A BOC-FCS-(4,10 g, 12,0 mmol) e HOBt (1,58 g, 12,0 mmol) em DMF (100 ml) a 0°C foi adicionado DCC (2,41 g, 12,0 mmol) em DMF (20 ml). Passados 5 minutos, adicionou-se AEM (1,53 ml) em DMF (10 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas antes de se aquecer à temperatura ambiente e conti-

nuou-se a agitação durante mais 16 horas. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o solvente em alto vazio. Retomou-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, água e solução salina respectivamente. Após secagem (Na_2SO_4), evaporou-se o solvente e purificou-se o produto bruto por cromatografia de coluna em gel de sílica eluindo com 5% a 7% de metanol em diclorometano. Obteve-se o produto como uma espuma branca (3,38 g, 63%) e a estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN e de massa: MS(FAB) MH^+ (464).

DD

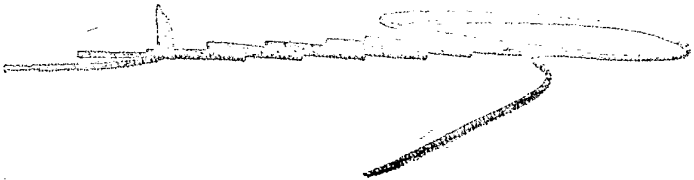
BOC-(S)ATM(TROC)-OBZL

Arrefeceu-se num banho de acetona/gelo uma solução de 9,56 g (25 mmol) de BOC-(S)ATM-OBZL que se suspendeu em CH_2Cl_2 . Adicionaram-se a esta solução 7,74 g de DMAP (2,5 equivalentes) que se dissolveram. Adicionaram-se gota a gota 8,40 ml de TROC-Cl (12,34 g, 2,3 equivalentes). Passadas 4 horas lava-se a solução sequencialmente com água, HCl 0,1N, solução aquosa saturada de NaCl, e seca-se (MgSO_4) e em seguida concentra-se. Cromatografa-se o resíduo (400 g, SiO_2 eluindo com hexano/acetato de etilo 1:1. Isola-se o produto como uma espuma incolor, 12,80 g. Espectro de massa m/e = 552.

EE

BOC-(S)ATM(TROC)

Dissolveram-se 3,60 g de BOC-(S)ATM(TROC)-OBZL (17,6 mmol) em 100 ml de metanol à temperatura ambiente. Dissolveu-se KOH (1,16 g) (85%, 2,7 equivalentes) em 10 ml de água e adicionou-se à solução. Agitou-se durante 3,5 horas. Adicionaram-se mais 50 ml de água, concentrou-se parcialmente a mistura reaccional, e em seguida extraiu-se com EtOAc. Desprezaram-se as fases orgânicas. Tornou-se em seguida ácida a solução aquosa (HCl 6N, o que formou um precipitado), e extraiu-se de novo com EtOAc. Lavaram-se estas fases orgânicas com solução aquosa saturada de NaCl, secaram-se (MgSO_4) e concentraram-se



para se obterem 2,54 g de produto sob a forma de um sólido branco com a forma de cera. Espectro de massa m/e = 462.

FF

BOC-(S)ATM(TROC)-CAD

Dissolveu-se BOC-(S)ATM(TROC), 27,25 g (58,9 mmol), em EtOAc e arrefeceu-se num banho de gelo. Adicionou-se CAD (14,33 g, 58,9 mmol) formando-se uma suspensão 7,98 g de HOBT e 12,13 g de DCC (um equivalente de cada), e deixou-se a mistura reaccional voltar para a temperatura ambiente durante a noite. Filtrou-se a mistura reaccional e lavou-se o precipitado sequencialmente com solução aquosa a 5% de ácido cítrico, bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, em seguida secou-se (MgSO_4) e concentrou-se para se obterem 31,0 g do produto. Recristalizou-se este produto em 150 ml de EtOAc ebuliente. O primeiro lote produziu 20,50 g e o segundo lote 2,43 g de produto. Recuperaram-se mais 6,59 g de produto lavando o bolo do filtro original com acetona e concentrando este filtrado. Espectro de massa m/e = 689.

GG

BOC-(S)ATM(TROC)-CDH

Dissolveu-se o BOC-(S)ATM(TROC) (2,50 g, 5,4 mmol) em cloreto de metileno e arrefeceu-se a solução num banho de gelo. Adicionou-se CDH (1,25 g, 0,95 equivalentes), seguido de 0,70 g de HOBT, 1,06 de DCC, e 1,26 g de DMAP. Deixou-se a mistura voltar para a temperatura ambiente durante a noite, em seguida filtrou-se e lavou-se o filtrado sequencialmente com HCl 1N, bicarbonato de sódio saturado, cloreto de sódio saturado, e secou-se (sulfato de magnésio). Após concentração, cromatografou-se o resíduo (SiO_2 , acetato de etilo) para se obterem 0,76 g de produto. Utilizou-se este produto sem purificação adicional na próxima reacção.

HH

SMO-PHE-(S)ATM(Z)

Agitaram-se SMO-PHE-(S)ATM(Z)OBZL (5,6 g) e 0,64 g de NaOH numa mistura de 70 ml de metanol e 15 ml de água durante 5 horas. Evaporou-se a mistura em vazio e repartiu-se o resíduo entre 100 ml de acetato de etilo e 100 ml de HCL 2N. Separaram-se as fases orgânicas e secaram-se em sulfato de magnésio. A evaporação dos solventes produziu 4,5 g do produto.

II

(S)ATM(Z)-OBZL.HCl

Dissolveu-se BOC-(S)ATM(Z)-OBZL (10,8 g) em 8 ml de álcool metílico e 50 ml de dicloreto de metileno e tratou-se com ácido clorídrico (g) à temperatura ambiente durante 3 horas. A evaporação produziu 8,8 g do produto sob a forma de sal do ácido clorídrico. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN, IV e de massa.

JJ

SMO-PHE-(S)ATM(Z)-OBZL

Sintetizou-se o composto como no Exemplo 1 a partir de 3,14 g de SMO-PHE, 1,35 g de HOBT, 2,06 g de DCC, 2,02 g de Et₃N e 4,3 g de (S)ATM(Z)-OBZL. A cromatografia na preparação de Waters 500A e utilizando 5% de metanol/dicloreto de metileno produziu o produto sob a forma de um sólido amarelo, que foi utilizado tal e qual.

KK

TROC-SPI-PHE

A uma suspensão de 5,09 g de PHE (30,81 mmol) em 20 ml de metanol foram adicionados 12,97 ml de 5% Me₄NOH/metanol (30,81 mmol) e agitou-se a mistura até se obter uma solução. Diluiu-se a mistura com tolueno e evaporou-se para se obter uma espuma que foi seca a 0,05 mm à temperatura ambiente du



rante 2 horas. À suspensão da espuma em 30 ml de THF foram adicionadas 60 ml de i-PrOH e seco e 5,49 g de TROC-SPI-Cl. Deixou-se a mistura a agitar à temperatura ambiente numa atmosfera de azoto durante 16 horas. Evaporou-se o solvente, e repartiu-se o resíduo entre dicloreto de metileno e ácido clorídrico 1N e lavou-se com ácido clorídrico 1N. Extraíu-se o produto da fase aquosa em soda cáustica 0,3N que imediatamente foi acidificada a pH = 1 com ácido clorídrico concentrado e reextraída com acetato de etilo. Lavaram-se as fases de acetato de etilo com ácido clorídrico 1N, cloreto de sódio saturado, secaram-se em sulfato de magnésio e evaporaram-se para se obterem 3,59 g do produto, sob a forma de um sólido castanho dourado. A estrutura foi confirmada por espectroscopia de RMN.

LL

FCS-AEM

Adicionaram-se 6 ml de TFA à temperatura ambiente a BOC-FCS-AEM (5,17 g) em dicloreto de metileno seco (100 ml) e agitou-se a mistura reaccional durante 6 horas. Após concentração tratou-se o resíduo com solução saturada de bicarbonato de sódio e extraíu-se o produto em acetato de etilo e lavou-se com solução salina e secou-se (Na_2SO_4). A secagem em vázio durante várias horas produziu o composto sob a forma de uma espuma branca, 3,65 g. A estrutura do composto foi confirmada por espectroscopia de RMN.

MM

BOC-(S)ATM(Z)-CYSTA-BHEAEA

Preparou-se o produto como no Exemplo 1 a partir de BOC-(S)ATM(Z) (5 g), HOBT (1,68 g), DCC (2,6 g) e CST-BHEAEA (4,1 g) em DMF (25 ml). Obtiveram-se 3,26 g do produto após cromatografia em gel de sílica (19:1, CH_2Cl_2 :MeOH).

- . Analisada para $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_6\text{O}_9\text{S} \cdot 0,8\text{CHCl}_3$
- . Calculada: C, 52,34; H, 6,78; N, 9,95

Determinada: C, 52,52; H, 6,91; N, 9,91

NN

BOC-FCS-OET

A uma solução de pó de zinco (15,3 g) em THF (300 ml) foi adicionado um cristal de I_2 e levou-se a mistura a refluxo. Adicionou-se a esta mistura, sequencialmente, acetato de bromodifluoro etilo (0,2 ml) seguido de uma mistura do mesmo éter (25,3 g) e (S)-BOC-ciclohexil alanol (20 g) em THF (100 ml). Filtrou-se a mistura para se separar o material insolúvel e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e ajustou-se o pH com solução de $KHSO_4$ 1M até pH = 2. Esta solução foi filtrada para se separarem os sólidos e separaram-se as fases orgânicas do filtrado. Extraiu-se a solução aquosa com acetato de etilo (2x) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com solução salina, secaram-se com sulfato de magnésio e evaporaram-se em vácuo para se obter um sólido amarelo. Triturou-se o sólido com acetato de etilo a 20% em hexano para se obter o produto sob a forma de um sólido branco, 6,5 g. Os ensaios de RMN e IV eram consistentes com a estrutura.

OO

GCS-OET-HCl

A BOC-FCS-OET (5,3 g) em metanol (250 ml) foi adicionado ácido clorídrico gasoso, num tubo de dispersão de gás até a solução estar saturada. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 horas e evaporou-se a pressão reduzida para se obter o produto sob a forma de sólido branco, 4,5 g. Os valores dos ensaios de RMN eram consistentes com a estrutura.

PP

BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-OET

Sintetizou-se o produto como no Exemplo 1 a

partir de BOC-(S)ATM(TROC) (5,90 g), HOBT (1,73 g) DCC (2,64 g), Et₃N (1,43 ml), e FCS-OET-HCl (4,03 g). Obtiveram-se, após cromatografia em gel de sílica (4% de metanol/dicloreto de metileno) 2,55 g do produto. Os valores do espectro de RMN eram consistentes com as estruturas.

QQ

(S)ATM(TROC)-FCS-OET

A BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-OET (2,54 g) em metanol (25 ml) foi adicionado dicloreto de metileno (200 ml) e saturou-se a solução com ácido clorídrico gasoso. Deixou-se a mistura em repouso durante a noite e em seguida evaporou-se a pressão reduzida. Repartiu-se este sólido entre acetato de etilo (250 ml) e solução saturada de bicarbonato sódio (200 ml). Lavou-se a fase orgânica com a solução salina e secou-se em sulfato de magnésio. A evaporação dos solventes produziu 1,97 g do produto.

Análises:

Calculada: C, 40,01; H, 4,88; N, 8,48

Determinada: C, 38,03; H, 4,94; N, 8,50

RR e SS

BOC-ATG(Z)-FCS-AEM (Isômero A) RR

BOC-ATG(Z)-FCS-AEM (Isômero B) SS

Os compostos foram sintetizados como no Exemplo 1 a partir de BOC-ATG(Z) (3,3 g), HOBT (1,1 g), DCC (1,7 g), e FCS-AEM (2,9 g). Obtiveram-se após cromatografia em gel de sílica (3-5% de metanol/dicloreto de metileno), 1,9 g de Isômero A (elução rápida) e 1,9 g de Isômero B (elução lenta). Ambos os compostos deram espectros de RMN, IV e de massa consistentes com as estruturas.

TT

ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A

O composto foi sintetizado como o intermediário H, a partir de BOC-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A (1,9 g). Obtiveram-se 1,5 g da base livre que foi usada tal e qual.

UU

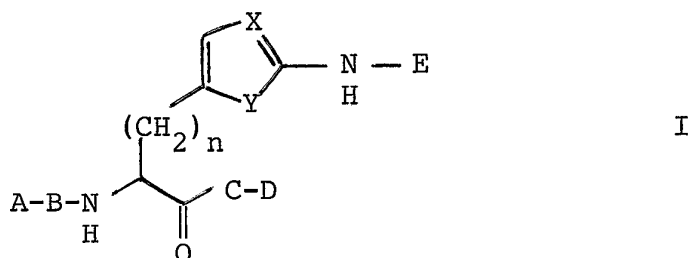
ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero B

O composto foi sintetizado como o intermediário H, a partir de BOC-ATG(Z)-FCS-AEM, Isômero A (1,9 g). Obtiveram-se 1,7 g da base livre que foi usada tal e qual.

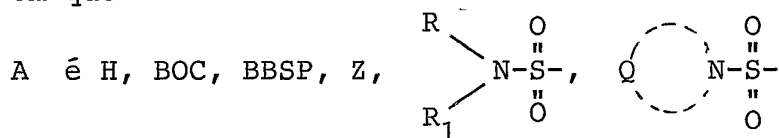
REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula



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



na qual R e R₁ são cada um independentemente hidrogênio ou alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que não é substituído ou que é substituído por um ou dois grupos hidroxí, ou um ou dois grupos amino, ou Q N em que este grupo é um anel saturado contendo dois a cinco átomos de carbono em que Q é CH₂, O, S ou NR em que R é como acima definido, B está ausente, é PHE, TYR ou TYR(OME) com a condição de que quando A for BBSP, B estar ausente, C é CST, FCS, FCO, CAD, CDH ou STA, D está ausente, é OH ou NR₂R₃ em que R₂ e R₃ são cada um independentemente hidrogênio ou alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada ou quando R₂ é hidrogênio, R₃ pode também ser -(CH₂)_mX em que m é um inteiro de zero a oito e X é -OH, Q N como atrás definido, OR₄, NR₅R₆ em que R₄, R₅ e R₆ são cada um independentemente hidrogênio, alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada substituído ou não substituído por um ou dois grupos hidroxí ou amino com a condição de que quando C for CAD, D estar ausente, E é hidrogênio, Z, BOC, TROC, ou alcenoilo inferior, n é um inteiro de 0 a 2, X e Y são cada um independentemente O, S, N ou NH e pelo menos um de X e Y deve ser N, não podendo X e Y ser ambos N. caracterizado por:

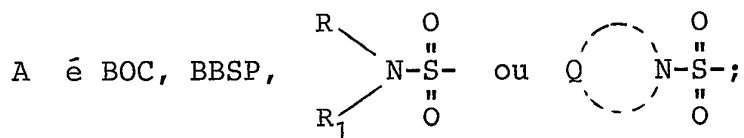
- a) fazer-se reagir um aminoácido N-protégido com uma amina desejada para se obter a amida correspondente,
- b) desprotégir-se o grupo N-protector da referida amida e acoplar-se com um ácido desejado para se obter uma amida do tipo dipeptídilo, e
- c) desprotégir-se adicionalmente as funções da cadeia lateral na amida para se obter o composto com a fórmula I pretendido e converter-se, se desejado num seu sal farmacêuticamente aceitável.

Processo de acordo com a reivindicação 1, para se obter um composto em que C é FCS ou FCO caracterizado por:

- fazer-se reagir um éster de aminoácido com protecção TROC na cadeia lateral com um aminoácido N-protégido para se obter um éster de dipéptido que é em seguida hidrolisado para o correspondente ácido de dipéptido,
- acoplar-se o produto da fase a) com uma amina escolhida de entre o grupo consistindo em FCS ou FCO para se obter o composto TROC-protégido da reivindicação 1, e
- desproteger-se adicionalmente, se desejado, para se obter o composto da reivindicação 1 e converter-se, se desejado, num seu sal farmacêuticamente aceitável.

- 3a -

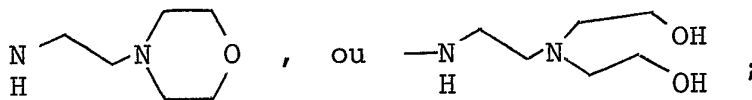
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que



B está ausente, é PHE ou TYR(OMe),

C é CST, FCO, FCS ou CAD,

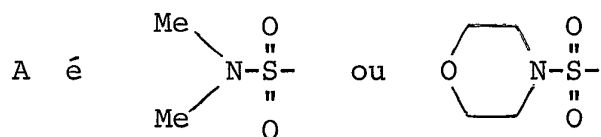
D está ausente



E é hidrogénio ou alcanoilo inferior, com a condição de que quando C for CAD, D estar ausente, e n é um.

- 4a -

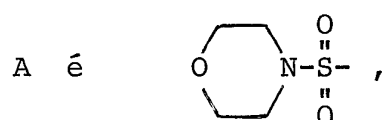
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que



B é PHE ou TYR(OMe).

- 5a -

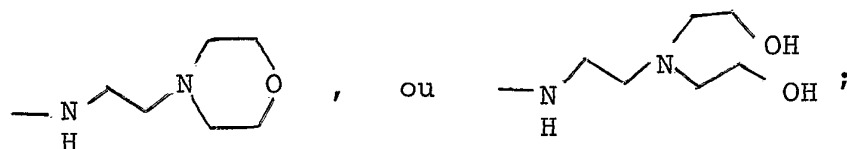
processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que



B é PHE,

C é CST ou CAD,

D está ausente



e

E é hidrogénio.

- 6a -

processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem compostos em que o péptido é escolhido de entre:

SMO-PHE-ATM(Z)-CAD,

SMO-PHE-ATM-CST-AEM,

- 62 -



SMO-TYR(OME)-ATM-CST-AEM,
SMO-PHE-ATM-CAD (Isômero B),
SMO-TYR(OME)-ATM-CAD,
SMO-PHE-ATG-CAD,
BOC-PHE-ATG-STA-MBA,
SMO-PHE-ATM-CST-BHEAEA,
SMO-PHE-ATM-FCS-AEM,
SMO-PHE-ATM-FCO-AEM, e
SPI-PHE-ATM-CAD.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter nomeadamente o composto SMO-PHE-(S)-ATM-CAD (Isômero A).

- 8a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obterem nomeadamente os seguintes compostos:

BOC-ATM(Z)-CAD e ATM(Z)-CAD
BOC-ATM(Z)-CST-AEM e ATM(Z)-CST-AEM.
BOC-ATM(Z)-STA-MBA e ATM(Z)-STA-MBA.
BOC-ATG(Z)-STA-MBA e ATG(Z)-STA-MBA.
BOC-(S)ATM-OBZL.HCl e BOC-(S)ATE-OBZL.
BOC-(S)ATM(Z)-CAD e (S)ATM(Z)-CAD.2HCl.
BOC-(S)ATE(Z)-OBZL, BOC-(S)ATE(Z) e BOC-(S)ATE(Z)-CAD.
BOC-ATG(Z)-CAD e ATG(Z)-CAD.HCl.
BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-AEM e (S)ATM(TROC)-FCS-AEM.
BOC-(S)ATM(TROC)-OBZL, BOC-(S)ATM(TROC) e BOC-(S)ATM(TROC)-CAD
BOC-(S)ATM(TROC)-CDH.
SMO-PHE-(S)ATM(Z), (S)ATM(Z)-OBZL.HCl e SMO-PHE-(S)ATM(Z)-OBZL.

- 63 -



BOC-(S)ATM(TROC)-FCS-OET, (S)ATM(TROC)-FCS-OET, BOC-ATG(Z)-
-FCS-AEM (Isômero A), BOC-ATG(Z)-FCS-AEM (Isômero B),
ATG(Z)-FCS-AEM (Isômero A) e ATG(Z)-FCS-AEM (Isômero B).

- 9a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade inibidora eficaz da renina de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 10a -

processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade inibidora eficaz de hiperaldosteronismo de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 11a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para o tratamento da deficiência cardíaca congestiva de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 12a -

- 64 -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para o tratamento do glaucoma de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

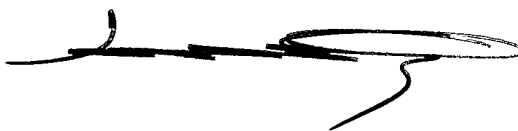
- 13ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para o tratamento de doenças causadas por retrovírus incluindo HTLV-I, -II, -III de um composto quando preparado de acordo com a reivindicação 1 em associação com um veículo farmaceuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentados em 26 de Maio de 1989 e em 25 de Abril de 1990, sob os números de série 357,561 e 511,271, respectivamente.

Lisboa, 25 de Maio de 1990

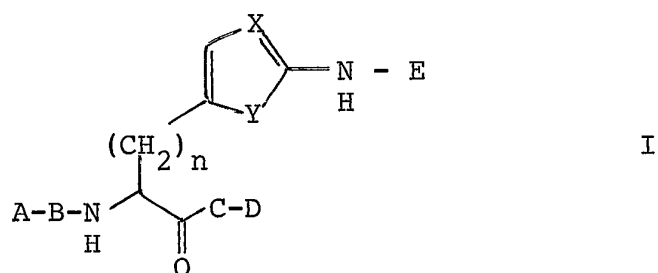
© AGENCIA NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS CONTENDO AMINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula



ou de um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável que compreende:

- a) fazer-se reagir um aminoácido N-protetido com uma amina desejada para se obter a amida correspondente,
- b) desproteger-se o grupo N-protector da referida amida e acoplar-se com um ácido para se obter uma amida do tipo dipeptídilo, e
- c) desproteger-se adicionalmente as funções da cadeia lateral na amida para se obter o composto com a fórmula I pretendido e converter-se, se desejado, num seu sal farmacêuticamente aceitável.