



CONFEDERAZIONE SVIZZERA

UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

⑪ CH 684 696 A5

⑤① Int. Cl.⁵: C 07 K 15/00
C 07 D 213/00
A 61 K 37/02

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein

Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

⑫ **FASCICOLO DEL BREVETTO** A5

⑳ Numero della domanda: 3384/91

㉔ Data di deposito: 19.11.1991

㉔ Priorità: 20.11.1990 US 616170
15.08.1991 US 746020
23.10.1991 US 777626

㉔ Brevetto rilasciato il: 30.11.1994

㉔ Fascicolo del
brevetto pubblicato il: 30.11.1994

㉔ Titolare/Titolari:
Abbott Laboratories, Abbott Park/IL (US)

㉔ Inventore/Inventori:
Kempf, Dale J., Libertyville/IL (US)
Codacovi, Lynn M., Antioch/IL (US)
Sham, Hing L., Gurnee/IL (US)
Wittenberger, Steven J., Mundelein/IL (US)
Norbeck, Daniel W., Lindenhurst/IL (US)
Plattner, Jakob J., Libertyville/IL (US)
Zhao, Chen, Gurnee/IL (US)

㉔ Mandatario:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ **Composti che inibiscono proteasi retrovirali.**

⑤⑦ Vengono descritti composti che inibiscono proteasi retrovirali. Vengono pure descritti una composizione ed un procedimento per la produzione di farmaci per inibire una proteasi retrovirale e per trattare una infezione da HIV. Vengono pure descritti procedimenti per la preparazione degli inibitori di proteasi retrovirali.



Descrizione

La presente invenzione riguarda nuovi composti ed una composizione ed un procedimento per la produzione di farmaci per inibire le proteasi retrovirali ed in particolare per inibire la proteasi del virus dell'immunodeficienza umana (HIV), una composizione per trattare un'infezione retrovirale ed in particolare una infezione da HIV, e procedimenti per preparare tali composti.

I retrovirus sono quei virus che utilizzano un intermedio dell'acido ribonucleico (RNA) ed una polimerasi dell'acido desossiribonucleico (DNA) dipendente dall'RNA, la trascrittasi inversa, durante il loro ciclo virale. I retrovirus includono, ma non sono ad essi limitati, i virus ad RNA della famiglia delle Retroviridae, ed anche i virus a DNA delle famiglie degli Hepadnavirus e Caulimovirus. I retrovirus provocano vari stati morbosi nell'uomo, negli animali e nelle piante. Alcuni dei retrovirus più importanti da un punto di vista patologico includono i virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1 e HIV-2), che provocano la sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS) nell'uomo, il virus dell'epatite B, che provoca epatite e carcinomi epatici nell'uomo, i virus linfotropici I, II, IV e V, delle cellule T umane, che provocano la leucemia acuta nell'uomo, ed i virus della leucemia bovina e felina che provocano la leucemia negli animali domestici.

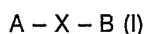
Le proteasi sono enzimi che scindono le proteine in corrispondenza di specifici legami peptidici. Parecchie funzioni biologiche sono controllate o mediate da proteasi e dai loro inibitori complementari delle proteasi. Per esempio, la proteasi renina scinde il peptide angiotensinogeno per produrre il peptide angiotensina I. L'angiotensina I viene poi scissa dall'enzima proteasi che converte l'angiotensina (ACE), per formare il peptide ipotensivo angiotensina II. E' noto che gli inibitori di renina e ACE riducono una pressione sanguigna elevata in vivo. Un inibitore di una proteasi retrovirale fornisce un agente terapeutico per malattie provocate dai retrovirus.

I genomi dei retrovirus codificano una proteasi che è responsabile per il processamento proteolitico di uno o più precursori poliproteici come i prodotti dei geni pol e gag. Si veda Wellink, Arch. Virol. 98 1 (1988). Più comunemente le proteasi retrovirali processano il precursore gag in proteine del nucleo, e processano anche il precursore pol in trascrittasi inversa e proteasi retrovirale. Inoltre, le proteasi retrovirali sono sequenza-specifiche. Si veda Pearl, Nature 328 482 (1987).

Il corretto processamento delle poliproteine precursori da parte della proteasi retrovirale è necessario per l'assemblaggio di virioni infettivi. Si è visto che la mutagenesi in vitro che produce virus che mancano di proteasi, porta alla produzione di forme immature del nucleo che mancano di infettività. Si vedano Crawford, J. Virol. 53 899 (1985); Katoh, et al., Virology 145 280 (1985). Perciò, l'inibizione di proteasi retrovirali fornisce un obiettivo attraente per una terapia antivirale. Si veda Mitsuya, Nature 325 775 (1987).

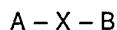
Gli attuali trattamenti di malattie virali usualmente comportano la somministrazione di composti che inibiscono la sintesi del DNA virale. Gli attuali trattamenti dell'AIDS (Dagani, Chem. Eng. News, 23 novembre, 1987 pp. 41-49) comportano la somministrazione di composti come 2',3'-didesossicitidina, 2',3'-didesossiosina, fosfonoformiato trisodico, 21-tungsto-9-antimoniato di ammonio, 1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carbossammide, 3'-azido-3'-desossitimidina, e adriamicina che inibiscono la sintesi del DNA virale; di composti come AL-721 e polimannoacetato che possono impedire al l'HIV di penetrare nella cellula ospite; e di composti che trattano le infezioni opportuniste provocate dalla immunosoppressione che deriva da un'infezione da HIV. Nessuno degli attuali trattamenti dell'AIDS ha dimostrato di essere totalmente efficace nel trattare e/o nel far regredire la malattia. Inoltre, parecchi dei composti attualmente impiegati per trattare l'AIDS provocano effetti collaterali negativi inclusi la piastrinopenia, la tossicità renale e la citopenia del midollo osseo.

Secondo la presente invenzione, vi sono dei composti, che inibiscono le proteasi retrovirali, di formula:

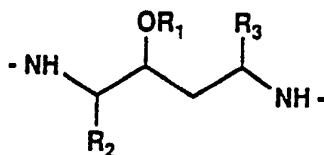


o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)OC(O)R_{181}$ o $-CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un loro sale o estere farmaceuticamente accettabili secondo la rivendicazione 1.

Composti più preferiti dell'invenzione sono composti di formula:



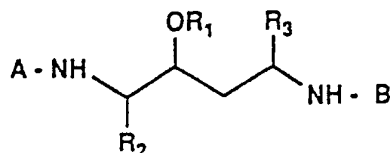
in cui X è



in cui R_1 è idrogeno, alchile inferiore o alcossialchile e R_2 e R_3 sono indipendentemente R_5 in cui ogni caso R_5 è definito indipendentemente come sopra.

A e B sono scelti indipendentemente da Z- in cui in ogni caso Z è $R_6-(\text{CH}(R_5))_e-(\text{C}(T))_f-(\text{CH}(R_5))_g-(\text{U})_i-(\text{CH}(R_5))_j-(\text{C}(T))_l-$. In ogni caso T è scelto indipendentemente da O e S, in ogni caso R_5 è definito indipendentemente come sopra, in ogni caso U è scelto indipendentemente da O, S e $-\text{N}(R_5)-$ in cui R_5 è definito indipendentemente come sopra, in ogni caso e è scelto indipendentemente da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso f è scelto indipendentemente da 0 ed 1, in ogni caso g è scelto indipendentemente da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso i è scelto indipendentemente da 0 e 1, in ogni caso j è scelto indipendentemente da 0, 1, 2 e 3, ed in ogni caso R_6 è scelto indipendentemente da $R_7-(R_9)_k-$ in cui ogni caso R_9 è scelto indipendentemente da $\text{N}(R_7)$, O e S, ed in ogni caso k è scelto indipendentemente da 0 e 1, ed in ogni caso R_7 è definito indipendentemente come sopra.

I composti più preferiti dell'invenzione sono composti di formula:



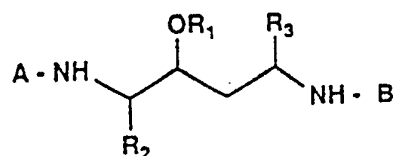
in cui R_1 è idrogeno,

R_2 e R_3 sono scelti indipendentemente da (aril)alchile,

A è $R_6-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(R_{5a})-\text{C}(\text{O})-$ in cui R_{5a} è alchile inferiore e R_6 è R_7-R_9- in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico) alchile e R_9 è $-\text{N}(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore, e B è $-\text{C}(\text{O})-R_6$, in cui R_6 è R_7-R_9- in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_9 è $-\text{N}(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore;

o un loro derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{O})R_{181}$ o $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{S})R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un loro sale o estere farmaceuticamente accettabile.

I composti più preferiti dell'invenzione sono anche composti di formula:



in cui R_1 è idrogeno,

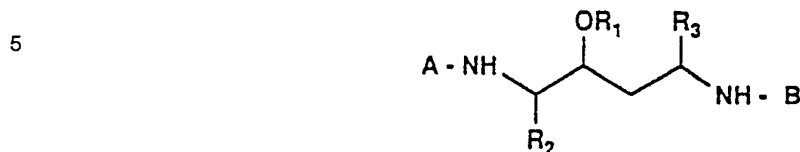
R_2 e R_3 sono scelti indipendentemente da (aril)alchile,

A è $-\text{C}(\text{O})-R_6$ in cui R_6 è R_7-R_9- in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_9 è $-\text{N}(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore e

B è $R_6-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(R_{5a})-\text{C}(\text{O})-$ in cui R_{5a} è alchile inferiore e R_6 è R_7-R_9- in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_9 è $-\text{N}(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore;

o un loro derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{O})R_{181}$ o $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{S})R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un loro sale o estere farmaceuticamente accettabile.

I composti più preferiti dell'invenzione sono anche composti di formula:



in cui R₁ è idrogeno,

R₂ e R₃ sono scelti indipendentemente da (aril)alchile,

e A e B sono indipendentemente -C(O)-R₆ in cui R₆ è R₇-R₉ in cui in ogni caso R₇ è indipendente-

15 mente scelto da eterociclico e (eterociclico)alchile e R₉ è indipendentemente scelto da -N(R_{7a})-, S e O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore; o un loro derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula -CH(Rg)OC(O)R₁₈₁ o -CH(Rg)OC(S)R₁₈₁ in cui R₁₈₁ è alchi-

20 le inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un loro sale o estere farmaceuticamente accettabile.

25 Il termine «una catena peptidica di 1-3 ammino acidi» come qui impiegato include -(N(R₁₀)-CH(R₅)-C(O))_n- in cui in ogni caso R₅ è indipendentemente definito come sopra, in ogni caso n è indipendentemente scelto da 1, 2 e 3, ed in ogni caso R₁₀ è indipendentemente scelto da idrogeno ed alchile inferiore o R₅ e R₁₀ presi assieme è -(CH₂)_p- in cui p è 3-5.

I composti dell'invenzione comprendono centri sostituiti asimmetricamente. Tali centri possono essere 30 racemici o asimmetrici. Nella presente invenzione sono inclusi miscele racemiche, miscele di diastereomeri, come pure singoli diastereomeri dei composti dell'invenzione. I termini configurazione «S» e «R» sono come definiti dall'IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

I termini «Ile», «Val» e «Thr» come qui impiegati si riferiscono a isoleucina, valina e treonina, rispettivamente. In generale, le abbreviazioni per gli ammino acidi qui impiegate seguono la IUPAC-IUB Joint

35 Commission on Biochemical Nomenclature for amino acids and peptides (Eur. J. Biochem. 1984, 158, 9-31). Il termine «gruppo N-protettivo» o «N-protetto» come qui impiegato, si riferisce a quei gruppi previsti per proteggere la terminazione N di un ammino acido o di un peptine o per proteggere un gruppo amminico nei confronti di reazioni indesiderabili durante le procedure di sintesi. Gruppi N-protettivi comunemente impiegati sono descritti in Greene, «Protective Groups In Organic Synthesis,» (John Wiley & Sons, New York (1981)), che viene qui incorporato come riferimento. Gruppi N-protettivi comprendono carbammatti, ammidi, N-alchil-derivati, ammino acetal-derivati, N-benzil-derivati, derivati imminici, derivati enamminici e derivati di N-eteroatomi. Gruppi N-protettivi preferiti sono fornile, acetile, benzoile, pivaloile, t-butilacetile, fenilsolfonile, benzile, t-butilossicarbonile (Boc), benzilossicarbonile (Cbz) e simili. I gruppi N-protettivi si riferiscono anche ad un residuo L- o D-amminoacile, che è derivato da un L- o D-ammino acido.

40 Il termine «gruppo O-protettivo» come qui impiegato si riferisce ad un sostituito che protegge i gruppi ossidrilici nei confronti di reazioni indesiderabili durante le procedure di sintesi come quei gruppi O-protettivi descritti in Greene, «Protective Groups In Organic Synthesis,» (John Wiley & Sons, New York (1981)). Gruppi O-protettivi comprendono metil eteri sostituiti per esempio, metossimetile, benzilosimetile, 2-metossietossimetile, 2-(trimetilsilil)etossimetile, t-butile, benzile e trifenilmetile; tetraidropirani eteri; etil eteri sostituiti, per esempio 2,2,2-tricloroetile; silil eteri, per esempio, trimetilsilile, t-butildimetilsilile e t-butildifenilsilile ed esteri preparati facendo reagire il gruppo ossidrilico con un acido carbossilico, per esempio acetato, propionato, benzoato e simili.

50 Il termine «alchile inferiore» come qui impiegato si riferisce a radicali alchilici a catena lineare o a catena ramificata che contengono da 1 a 6 atomi di carbonio inclusi, ma non ad essi limitati, metile, etile, n-propile, iso-propile, n-butile, iso-butile, sec-butile, n-pentile, 1-metilbutile, 2,2-dimetilbutile, 2-metilpentile, 2,2-dimetilpropile, n-esile e simili.

55 Il termine «alchilene» come qui impiegato si riferisce ad un biradiale a base di atomi di carbonio a catena lineare o a catena ramificata che contiene da 1 a 6 atomi di carbonio inclusi, ma non ad essi limitati, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- e simili.

Il termine «alchenile inferiore» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchilico inferiore che contiene almeno un doppio legame carbonio-carbonio inclusi, ma non ad essi limitati, propenile, butenile e simili. I gruppi alchenile possono essere non sostituiti o sostituiti con uno o più sostituenti, scelti indipendentemente da alchile inferiore, aloalchile, cicloalchile, arile, eterociclico, alcossi, tioalcossi, ammino, alchilammino, dialchilammino, idrossi, alo, mercapto, nitro, carbossaldeide, carbossi, carboalcossi e carbossammide.

60 Il termine «alchenilene inferiore» come qui impiegato si riferisce ad un biradiale a base di atomi di carbonio a catena lineare o a catena ramificata che contiene da 2 a 6 atomi di carbonio che contiene

un doppio legame carbonio-carbonio inclusi, ma non ad essi limitati, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ e simili.

Il termine «arile» come qui impiegato si riferisce ad un sistema ad anello aromatico monociclico C_6 o ad un sistema ad anelli biciclici carbociclici C_9 o C_{10} con uno più anelli aromatici inclusi, ma non ad essi limitati, fenile, naftile, tetraidronaftile, indanile, indenile e simili. I gruppi arile possono essere non sostituiti o sostituiti con uno, due o tre sostituenti scelti indipendentemente da alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi, alcossicarbonile, alcanoile, idrossi, alo, mercapto, nitro, ammino, alchilammino, dialchilammino, carbossaldeide, carbossi, carbossammide, arilalchile, arilalcossi, (eterociclico)alchile, (eterociclico)alcossi, amminoalchile, amminoalcossi, alchilamminoalchile, alchilamminoalcossi, dialchilamminoalchile, dialchilamminoalcossi, (alcossialchil)amminoalchile, (alcossialchil)amminoalcossi, di-(alcossialchil)amminoalchile, di-(alcossialchil)amminoalcossi, (alcossialchil) (alchil)amminoalchile, (alcossialchil) (alchil)amminoalcossi, idrossialchile, idrossialcossi, carbossialchile, carbossialcossi, alcossialchile, tioalcossialchile, polialcossialchile e dialcossialchile. Inoltre, i gruppi arile sostituiti includono tetrafluorofenile e pentafluorofenile.

Il termine «arilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo arile attaccato ad un radicale alchile inferiore inclusi, ma non ad essi limitati, benzile, 4-idrossibenzile, 1-naftilmetile e simili.

Il termine «amminoalchile» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NH}_2$ attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «cianoalchile» come qui impiegato si riferisce a $-\text{CN}$ attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «idrossialchile» come qui impiegato si riferisce a $-\text{OH}$ attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «diidrossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore bisostituito con gruppi $-\text{OH}$.

Il termine «poliidrossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore sostituito con più di due gruppi $-\text{OH}$.

Il termine «mercaptoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo mercapto ($-\text{SH}$).

Il termine «idrossiamminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo idrossiammino ($-\text{NHOH}$) attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «alcossiamminoalchile» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NHR}_{20}$ (in cui R_{20} è un gruppo alcossi) attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «(alcossi)(alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce a $(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{N}-$ in cui R_{21} è alcossi e R_{22} è alchile inferiore attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «alchilammino» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore attaccato ad un radicale NH .

Il termine «idrossialchilammino» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo idrossialchil attaccato ad un radicale NH .

Il termine «diidrossialchilammino» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo di idrossialchile attaccato ad un radicale NH .

Il termine «(idrossiammino)alchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NHR}_{23}$ in cui R_{23} è un gruppo idrossiamminoalchile.

Il termine «(alcossiammino)alchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NHR}_{24}$ in cui R_{24} è un gruppo alcossiamminoalchile.

Il termine «((idrossiammino)alchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ in cui R_{25} è un gruppo idrossiamminoalchile e R_{26} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(alcossiammino)alchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-\text{NR}_{27}\text{R}_{28}$ in cui R_{27} è un gruppo alcossiamminoalchile e R_{28} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(N-protetto)amminoalchilammino» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo ammino N-protetto che è attaccato ad un gruppo alchile inferiore che a sua volta è attaccato ad un radicale $-\text{NH}$.

Il termine «cicloalchile» come qui impiegato si riferisce ad un anello alifatico che ha da 3 a 7 atomi di carbonio inclusi, ma non ad essi limitati, ciclopropile, ciclopentile, cicloesile e simili. I gruppi cicloalchile possono essere non sostituiti o sostituiti con uno, due o tre sostituenti scelti indipendentemente da alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi, ammino, alchilammino, dialchilammino, idrossi, alo, mercapto, nitro, carbossaldeide, carbossi, carboalcossi e carbossammide.

Il termine «cicloalchilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo cicloalchile attaccato ad un radicale alchile inferiore incluso, ma non ad esso limitato, cicloesil metile.

Il termine «alchilamminocicloalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alchilammino attaccato ad un radicale cicloalchile.

Il termine «dialchilamminocicloalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo dialchilammino attaccato ad un radicale cicloalchile.

I termini «alcossi» e «tioalcossi» come qui impiegati si riferiscono a $\text{R}_{29}\text{O}-$ e $\text{R}_{29}\text{S}-$, rispettivamente, in cui R_{29} è un gruppo alchile inferiore o benzile.

- Il termine «alcolessi» come qui impiegato si riferisce a $R_{29}O-$ in cui R_{29} è un gruppo aloalchile.
- Il termine «(idrossiammino)alcolessi» come qui impiegato si riferisce a $R_{30}O-$ in cui R_{30} è un gruppo idrossiamminoalchile.
- Il termine «(alcossiammino)alcolessi» come qui impiegato, si riferisce a $R_{31}O-$ in cui R_{31} è un gruppo alcossiamminoalchile.
- 5 Il termine «alcossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alcolessi attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «tioalcolessialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo tioalcolessi attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- 10 Il termine «alcossialcolessialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alcolessi attaccato ad un gruppo alcolessi che a sua volta è attaccato ad un radicale alchile inferiore, incluso, ma non ad esso limitato, metossietossimetile e simili.
- Il termine «guanidinoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo guanidino ($-NHC(=NH)NH_2$) attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- 15 Il termine «alchenilossi» come qui impiegato si riferisce a $R_{32}O-$ in cui R_{32} è un gruppo alchenile inferiore.
- Il termine «idrossialcolessi» come qui impiegato si riferisce a $-OH$ attaccato ad un radicale alcolessi.
- Il termine «didrossialcolessi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcolessi che è bisostituito con gruppi $-OH$.
- 20 Il termine «arilalcolessi» come qui impiegato si riferisce a $R_{33}O-$ in cui R_{33} è un gruppo arilalchile come sopra definito.
- Il termine «(eterociclico)alcolessi» come qui impiegato si riferisce a $R_{34}O-$ in cui R_{34} è un gruppo (eterociclico)alchile.
- Il termine «arilossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo $R_{35}O-$ attaccato ad un radicale alchile inferiore, in cui R_{35} è un gruppo arile.
- 25 Il termine «dialchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{36}R_{37}$ in cui R_{36} e R_{37} sono scelti indipendentemente da gruppi alchile inferiore.
- Il termine «(idrossialchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{38}R_{39}$ in cui R_{38} è idrossialchile e R_{39} è alchile inferiore.
- 30 Il termine «amminoalchile N-protetto» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{40}$ attaccato ad un gruppo alchile inferiore in cui R_{40} è un gruppo N-protettivo.
- Il termine «alchilamminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un NHR_{41} attaccato ad un radicale alchile inferiore, in cui R_{41} è un gruppo alchile inferiore.
- Il termine «(N-protetto) (alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{42}R_{43}$, che è attaccato ad un radicale alchile inferiore in cui R_{42} e R_{43} sono come sopra definiti.
- 35 Il termine «dialchilamminoalchile» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{44}R_{45}$ che è attaccato ad un radicale alchile inferiore in cui R_{44} e R_{45} sono scelti indipendentemente da alchile inferiore.
- Il termine «azidoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo $-N_3$ attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- 40 Il termine «carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo $R_{46}C(O)-$ attaccato ad un radicale alchile inferiore in cui R_{46} è un gruppo alcolessi.
- Il termine «carbossilalcolessialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) attaccato ad un gruppo alcolessi che è attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- 45 Il termine «alcossicarbonilalcolessialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alcossicarbonile ($R_{47}C(O)-$ in cui R_{47} è un gruppo alcolessi) attaccato ad un gruppo alcolessi che è attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «(ammino)carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) ed un gruppo ammino ($-NH_2$).
- 50 Il termine «((N-protetto)ammino)carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) e $-NHR_{48}$ in cui R_{48} è un gruppo N-protettivo.
- Il termine «(alchilammino)carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) ed un gruppo alchilammino.
- 55 Il termine «((N-protetto)alchilammino)carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) ed un $-NR_{48}R_{49}$ in cui R_{48} è come sopra definito e R_{49} è un gruppo alchile inferiore.
- Il termine «(dialchilammino)carbossilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore e a cui è attaccato un gruppo di acido carbossilico ($-COOH$) e $-NR_{49}R_{49}$ in cui R_{49} è come sopra definito.
- 60 Il termine «(ammino)alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo alcossicarbonile come sopra definito ed un gruppo ammino ($-NH_2$).
- 65 Il termine «((N-protetto)ammino)alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale

alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo alcossicarbonile come sopra definito e $-NHR_{50}$ in cui R_{50} è un gruppo N-protettivo.

Il termine «(alchilammino)alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo alcossicarbonile come sopra definito ed un gruppo alchilammino come sopra definito.

Il termine «((N-protetto)alchilammino)alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo alcossicarbonile come sopra definito e $-NR_{51}R_{52}$ in cui R_{51} è un gruppo N-protettivo e R_{52} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(dialchilammino)alcossicarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale inferiore a cui è attaccato un gruppo alcossi carbonile come sopra definito e $-NR_{53}R_{54}$ in cui R_{53} e R_{54} sono scelti indipendentemente da alchile inferiore.

Il termine «carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{55}$ in cui R_{55} è un gruppo carbossilalchile.

Il termine «alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{56}$ in cui R_{56} è un gruppo alcossicarbonilalchile.

Il termine «(ammino)carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{57}$ in cui R_{57} è un gruppo (ammino)carbossilalchile.

Il termine «((N-protetto)ammino)carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{58}$ in cui R_{58} è un gruppo [(N-protetto)ammino]carbossilalchile.

Il termine «(alchilammino)carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{59}$ in cui R_{59} è un gruppo (alchilammino)carbossilalchile.

Il termine «((N-protetto)alchilammino)carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{60}$ in cui R_{60} è un gruppo ((N-protetto)alchilammino)carbossilalchile.

Il termine «(dialchilammino)carbossilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{61}$ in cui R_{61} è un gruppo (dialchilammino)carbossilalchile.

Il termine «(ammino)alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{62}$ in cui R_{62} è un gruppo (ammino)alcossicarbonilalchile.

Il termine «((N-protetto)ammino)alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{63}$ in cui R_{63} è un gruppo ((N-protetto)ammino)alcossicarbonilalchile.

Il termine «(alchilammino)alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{64}$ in cui R_{64} è un gruppo (alchilammino)alcossicarbonilalchile.

Il termine «((N-protetto)alchilammino)alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{65}$ in cui R_{65} è un gruppo ((N-protetto)alchilammino)alcossicarbonilalchile.

Il termine «(dialchilammino)alcossicarbonilalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{66}$ in cui R_{66} è un gruppo (dialchilammino)alcossicarbonilalchile.

Il termine «amminocicloalchile» come qui impiegato si riferisce ad un NH_2 attaccato ad un radicale cicloalchile.

Il termine «((alcossi)alcossi)alchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alcossi attaccato ad un gruppo alcossi che è attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «polialcossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un residuo polialcossi attaccato ad un radicale alchile inferiore.

Il termine «polialcossi» come qui impiegato si riferisce a $-OR_{67}$ in cui R_{67} è una catena lineare o una catena ramificata che contiene 1-5 legami $C_{n'}$ $-O-C_{n''}$ in cui n' e n'' sono scelti indipendentemente da 1-3, inclusi, ma non ad essi limitati, metossietossimetossi, metossimetossi e simili.

Il termine «(arilalchile)ammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{68}NH-$ in cui R_{68} è un gruppo arilalchile come sopra definito.

Il termine «(arilalchile)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{69}R_{70}N-$ in cui R_{69} è un gruppo arilalchile come sopra definito e R_{70} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(eterociclico)alchilammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{71}NH-$ in cui R_{71} è un gruppo (eterociclico)alchile.

Il termine «((eterociclico)alchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{72}R_{73}N-$ in cui R_{72} è un gruppo (eterociclico)alchile e R_{73} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «dialchilamminoalchil(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{78}R_{79}$ in cui R_{78} è un residuo dialchilammino attaccato ad un residuo alchile inferiore e R_{79} è un residuo alchile inferiore.

Il termine «alchilamminoalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{80}$ in cui R_{80} è un gruppo alchilamminoalchile come precedentemente definito.

Il termine «dialchilamminoalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{81}$ in cui R_{81} è un gruppo dialchilamminoalchile come precedentemente definito.

Il termine «amminoalchilammino» come qui impiegato si riferisce a $-NHR_{82}$ in cui R_{82} è un residuo amminoalchile.

Il termine «(diidrossialchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alchile inferiore che è bisostituito con radicali $-OH$, attaccato ad un gruppo ammino, il quale gruppo ammino ha anche attaccato un altro gruppo alchile inferiore, incluso, ma non adesso limitato, $N-(2,3\text{-diidrossipropil})-N-(\text{metil})\text{ammina}$.

- Il termine «di(idrossialchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{83}R_{84}$ in cui R_{83} e R_{84} sono residui idrossialchile.
- Il termine «alcossialchile(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{85}R_{86}$ in cui R_{85} è un gruppo alcossialchile e R_{86} è un gruppo alchile inferiore.
- 5 Il termine «di-(alcossialchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NH_{87}R_{88}$ in cui R_{87} e R_{88} sono gruppo alcossialchile.
- Il termine «di-(polialcossialchile)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NH_{89}R_{90}$ in cui R_{89} e R_{90} sono residui polialcossi attaccati a residui alchile inferiore.
- 10 Il termine «((polialcossi)alchil)(alchil)ammino» come qui impiegato si riferisce a $-NR_{91}R_{92}$ in cui R_{91} è un residuo polialcossi attaccato ad un residuo alchile inferiore e R_{92} è un residuo alchile inferiore.
- Il termine «alo» o «alogeno» come qui impiegato si riferisce a $-Cl$, $-Br$, $-I$ o $-F$.
- Il termine «aloalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore in cui uno o più degli atomi di idrogeno sono sostituiti con alogeno inclusi, ma non ad essi limitati, clorometile, trifluorometile, 1-cloro-2-fluoroetile e simili.
- 15 Il termine «tioalcossialchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo tioalcossi attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «alchilsolfonile» come qui impiegato si riferisce a $R_{93}SO_2-$ in cui R_{93} è un gruppo alchile inferiore.
- Il termine «ariltioalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{94}-S-R_{95}-$ in cui R_{94} è un gruppo arile e R_{95} è un gruppo alchilene.
- 20 Il termine «arilsolfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{96}-S-(O)_2-R_{97}$ in cui R_{96} è un qualsiasi gruppo arile e R_{97} è un gruppo alchilene.
- Il termine «(eterociclico)ossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{98}-O-R_{99}-$ in cui R_{98} è un gruppo arile e R_{99} è un gruppo alchilene.
- 25 Il termine «(eterociclico)tioalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{100}-S-R_{101}-$ in cui R_{100} è un gruppo arile e R_{101} è un gruppo alchilene.
- Il termine «(eterociclico)solfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{102}-S(O)_2-R_{103}$ in cui R_{102} è un gruppo arile e R_{103} è un gruppo alchilene.
- L'«arilalcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{104}-O-R_{105}-$ in cui R_{104} è un gruppo arilalchile e R_{105} è un gruppo alchilene.
- 30 L'«ariltioalcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{106}-S-R_{107}-$ in cui R_{106} è un gruppo arilalchile e R_{107} è un gruppo alchilene.
- L'«arilalchilsolfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{108}-S-(O)_2-R_{109}-$ in cui R_{108} è un gruppo arilalchile e R_{109} è un gruppo alchilene.
- 35 Il termine «(eterociclico)alcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{110}-O-R_{111}-$ in cui R_{110} è un gruppo (eterociclico)alchile e R_{111} è un gruppo alchilene.
- Il termine «(eterociclico)tioalcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{112}-S-R_{113}-$ in cui R_{112} è un gruppo (eterociclico)alchile e R_{113} è un gruppo alchilene.
- 40 Il termine «(eterociclico)alchilsolfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{114}-S(O)_2-R_{115}-$ in cui R_{114} è un gruppo (eterociclico)alchile e R_{115} è un gruppo alchilene.
- Il termine «cicloalchilossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{116}-O-R_{117}-$ in cui R_{116} è un gruppo cicloalchile e R_{117} è un gruppo alchilene.
- Il termine «cicloalchiltioalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{118}-S-R_{119}-$ in cui R_{118} è un gruppo cicloalchile e R_{119} è un gruppo alchilene.
- 45 Il termine «cicloalchilsolfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{120}-S(O)_2-R_{121}-$ in cui R_{120} è un gruppo cicloalchile e R_{121} è un gruppo alchilene.
- Il termine «cicloalchilalcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{122}-O-R_{123}-$ in cui R_{122} è un gruppo cicloalchilalchile e R_{123} è un gruppo alchilene.
- 50 Il termine «cicloalchiltioalcossialchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{124}-S-R_{125}-$ in cui R_{124} è un gruppo cicloalchilalchile e R_{125} è un gruppo alchilene.
- Il termine «cicloalchilalchilsolfonilalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{126}-S(O)_2-R_{127}-$ in cui R_{126} è un gruppo cicloalchilalchile e R_{127} è un gruppo alchilene.
- Il termine «alcanoile» come qui impiegato si riferisce a $R_k-C-(O)-$ in cui R_k è un gruppo alchile inferiore.
- 55 Il termine «amminocarbonile» come qui impiegato si riferisce $-C(O)NH_2$.
- Il termine «amminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo amminocarbonile attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «alchilamminocarbonile» come qui impiegato si riferisce a $-C(O)NHR_{128}$ in cui R_{128} è alchile inferiore.
- 60 Il termine «alchilamminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo alchilamminocarbonile attaccato ad un radicale alchile inferiore.
- Il termine «dialchilamminocarbonile» come qui impiegato si riferisce a $-C-(O)NR_{129}R_{130}$ in cui R_{129} e R_{130} sono scelti indipendentemente da alchile inferiore.
- Il termine «dialchilamminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo dialchilamminocarbonile attaccato ad un gruppo alchile inferiore.
- 65

Il termine «aroyalchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{131}-C(O)-R_{132}-$ in cui R_{131} è un gruppo arile e R_{132} è un gruppo alchilene.

Il termine «(eterociclico)carbonylchile» come qui impiegato si riferisce a $R_{133}-C(O)-R_{134}-$ in cui R_{133} è un gruppo eterociclico e R_{134} è un gruppo alchilene.

5 Il termine «arilammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{135}NH-$ in cui R_{135} è un gruppo arile.

Il termine «(eterociclico)ammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{136}NH-$ in cui R_{136} è un gruppo eterociclico.

Il termine «amminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo ammino ($-NH_2$).

10 Il termine «alchilamminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo alchilammino.

Il termine «dialchilamminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo dialchilammino.

15 Il termine «(alcossialchil)amminoalchile» si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo (alcossialchil)ammino.

Il termine «(alcossialchil)amminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo (alcossialchil)ammino.

Il termine «(alcossialchil)(alchil)amminoalchile» si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo (alcossialchile)(alchil)ammino.

20 Il termine «(alcossialchil)(alchil)amminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo (alcossialchil)(alchil)ammino.

Il termine «di-(alcossialchil)amminoalchile» si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo di-(alcossialchil)ammino.

25 Il termine «d-(alcossialchil)amminoalcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo di-(alcossialchil)ammino.

Il termine «carbossialcossi» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alcossi a cui è attaccato un gruppo carbossi ($-COOH$).

Il termine «amminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo amminocarbonile ($NH_2C(O)-$).

30 Il termine «alchilamminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo alchilamminocarbonile.

Il termine «dialchilamminocarbonilalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato un gruppo dialchilamminocarbonile.

35 In ogni caso, il termine «anello eterociclico» o «eterociclico» come qui impiegato si riferisce indipendentemente ad un anello a 3 o a 4 membri che contiene un eteroatomo scelto da ossigeno, azoto e zolfo, o ad un anello a 5 o a 6 membri che contiene uno, due o tre eteroatomi scelti indipendente mente da N, O e S. L'anello a 5 membri a 0-2 doppi legami e l'anello a 6 membri ha 0-3 doppi legami. Gli eteroatomi di azoto possono essere facoltativamente quaternizzati o N-ossidati. Gli eteroatomi di zolfo possono essere facoltativamente S-ossidati. Il termine «eterociclico» include anche gruppi biciclici in cui uno qualsiasi degli anelli eterociclici di cui sopra è condensato ad un anello benzenico o ad un anello del cicloesano o ad un altro anello eterociclico. Gli eterociclici includono: pirrolile, pirrolinile, pirrolidinile, pirazolile, pirazolinile, pirazolidinile, imidazolile, imidazolinile, imidazolidinile, piridile, piperidinile, piperazinile, piperazinile, pirimidinile, piridazinile, ossazolile, ossazolinile, ossazolidinile, isossazolile, isossazolinile, isossazolidinile, morfolinile, tiazolile, tiazolidinile, isotiazolile, isotiazolidinile, indolile, chinolinile, tetraidrochinolile, isochinolinile, benzimidazolile, benzotiazolile, benzossazolile, benzofuranile, furile, diidrofuranile, tetraidrofuranile, piranile, diidropiranile, tetraidropiranile, diossanile, diossolanile, tienile e benzotienile.

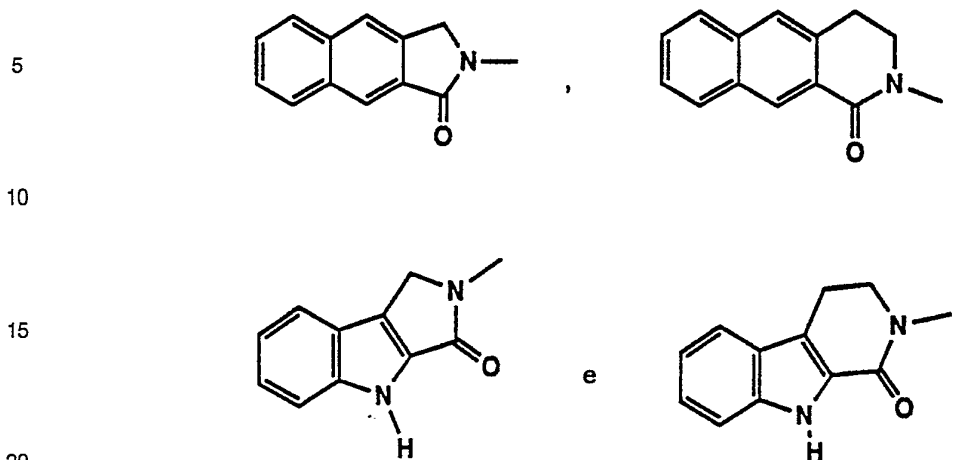
50

55

60

65

Gli eterociclici includono anche:



Gli eterociclici possono essere non sostituiti o monosostituiti o bisostituiti con sostituenti scelti indipendentemente da idrossi, alo, osso (=O), alchilimmino ($R^*N=$ in cui R^* è un gruppo alchile inferiore) ammino, (N-protetto)ammino, alchilammino (N-protetto)alchilammino, dialchilammino, alcossi, polialcossi, alalchile, cicloalchile, arile, arialchile, $-COOH$, SO_3H e alchile inferiore. Inoltre, gli eterocicli che contengono azoto possono essere N-protetti.

Il termine «(eterociclico)alchile» come qui impiegato si riferisce ad un gruppo eterociclico attaccato ad un radicale alchile inferiore, inclusi, ma non ad essi limitati, imidazolimetile e tiazolimetile.

Il termine «eterociclico carbonilossi» come qui impiegato si riferisce a $R_{137}C(O)O-$ in cui R_{137} è un gruppo eterociclico.

Il termine «eterociclico carbonilammino» come qui impiegato si riferisce a $R_{138}C(O)NH-$ in cui R_{138} è un gruppo eterociclico.

Il termine «(aril)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $R_{300}NH-$ in cui R_{300} è un gruppo arile.

Il termine «(aril)(alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $(R_{300})(R_{301})N-$ in cui R_{300} è un gruppo arile e R_{301} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(arilalchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $R_{302}NH-$ in cui R_{302} è un gruppo arilalchile.

Il termine «(arilalchil)(alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $(R_{303})(R_{304})N-$ in cui R_{303} è un gruppo arialchile e R_{304} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(eterociclico)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $R_{305}NH-$ in cui R_{305} è un gruppo eterociclico.

Il termine «(eterociclico)(alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $(R_{306})(R_{307})N-$ in cui R_{306} è un gruppo eterociclico e R_{307} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «((eterociclico)alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $R_{308}NH-$ in cui R_{308} è un gruppo (eterociclico)alchile.

Il termine «((eterociclico)alchil(alchil)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $(R_{309})(R_{310})N-$ in cui R_{309} è un gruppo (eterociclico)alchilalchile e R_{310} è un gruppo alchile inferiore.

Il termine «(alcossialchile)amminoalchile» come qui impiegato si riferisce ad un radicale alchile inferiore a cui è attaccato $R_{311}NH-$ in cui R_{311} è un gruppo alcossialchile.

Quando una qualsiasi variabile (cioè, R_1 , R_2 , R_3 , ecc.) ricorre più di una volta in un qualsiasi sostituito o in un composto di formula I, la sua definizione in ogni caso è indipendente dalla sua definizione in ogni altro caso. Inoltre, sono permesse combinazioni di sostituenti e/o di variabili soltanto se tali combinazioni danno luogo a composti stabili.

Composti preferiti dell'invenzione vengono scelti dal gruppo costituito da:

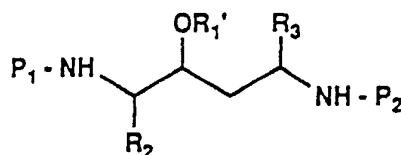
(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)vanilil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;
 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;
 5 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;
 (2S,3S,5S)-2,5-Di[(N-(3-piridinilmetil)ossi-carbonil)ammino]-3-idrossi-1,6-difenilesano;
 (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano; e
 10 (2S,3S,5S)-2-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino)-5-(N-[(6-metilpiridin-2-il)metossicarbonil-valillammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;
 o un loro derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{O})\text{R}_{181}$ o $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{S})\text{R}_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un loro sale o estere farmaceuticamente accettabili.

15 Composti utili come intermedi per la preparazione del composto di formula I includono il composto di formula:



in cui P_1 e P_2 sono scelti indipendentemente da idrogeno e da un gruppo N-protettivo; R_1' è idrogeno, alchile inferiore, alcossialchile o un gruppo O-protettivo; e R_2 e R_3 sono $-(\text{R}_0)_d-\text{R}_5$ in cui in ogni caso R_0 è scelto indipendentemente da $-(\text{CH}_2\text{R}_4)-$ e alchenilene inferiore in cui in ogni caso d è indipendentemente scelto da 0 e 1, in ogni caso R_4 è scelto indipendentemente da $-\text{S}-$, $-\text{O}-$, $\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{alchile inferiore})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ e CH_2- e in ogni caso R_5 è scelto indipendentemente da

30 (i) alchile inferiore, (ii) arile, (iii) tioalcossialchile, (iv) (aril)alchile, (v) cicloalchile, (vi) cicloalchilalchile, (vii) idrossialchile, (viii) alcossialchile, (ix) arilossialchile, (x) aloalchile, (xi) carbossialchile, (xii) alcossicarbonilalchile, (xiii) amminoalchile, (xiv) (N-protetto)amminoalchile, (xv) alchilamminoalchile, (xvi) ((N-protetto)-(alchil)ammino)alchile, (xvii) dialchilamminoalchile, (xviii) guanidinoalchile, (xix) alchenile inferiore, (xx) eterociclico, (xxi) (eterociclico)alchile, (xxii) idrogeno, (xxiii) ariltioalchile, (xxiv) arilsolfonilalchile, (xxv) (eterociclico)tioalchile, (xxvi) (eterociclico)solfonilalchile, (xxvii) (eterociclico)ossialchile, (xxviii) arilalcossialchile, (xxix) ariltioalcossialchile, (xxx) arilchilsolfonilalchile, (xxxi) (eterociclico)alcossialchile, (xxxii) (eterociclico)tioalcossialchile, (xxxiii) (eterociclico)alchilsolfonilalchile, (xxxiv) cicloalchilossialchile, (xxxv) cicloalchiltioalchile, (xxxvi) cicloalchilsolfonilalchile, (xxxvii) cicloalchilalcossialchile, (xxxviii) cicloalchiltioalcossialchile, (xxxix) cicloalchilalchilsolfonilalchile, (xl) amminocarbonile, (xli) alchilamminocarbonile, (xlii) dialchilamminocarbonile, (xliii) aroialchile, (xliv) (eterociclico)carbonilalchile, (xlv) poliidrossialchile, (xlvi) amminocarbonilalchile, (xlvii) alchilamminocarbonilalchile e (xlviii) dialchilamminocarbonilalchile; o un suo sale o estere.

45 Il procedimento per la preparazione degli composti secondo le rivendicazione 1 è definito nella rivendicazione 9.

I composti dell'invenzione possono essere preparati come indicato negli schemi 1-5. Negli esempi sono descritte le sintesi di acidi carbossilici ($\text{A}-\text{OH}$ e $\text{B}-\text{OH}$) e di p-nitrofenil estere ($\text{A}-\text{OPNP}$ e $\text{B}-\text{OPNP}$). Il procedimento rappresentato nello schema 1 descrive l'accoppiamento pinacologico di una amminoaldeide protetta (I) per ottenere (II) e (III). I dioli (II) e (III) vengono indipendentemente deossigenati mediante reazione iniziale con α -acetossi isobutiril bromuro e bromuro di litio seguita dalla riduzione del bromoacetato intermedio con idruo di tri-n-butilstagno per ottenere (IV) e (V), rispettivamente. L'idrolisi basica di (IV) e (V) porta a (VI) e (VII), rispettivamente.

50 Il procedimento descritto nello Schema 2 descrive la dimesilazione e la pirolisi di (II) per ottenere (IX). L'idrolisi basica di (II) e (IX) dà (VIII) e (X) rispettivamente. Il trattamento di (II) con α -acetossiisobutiril bromuro in assenza di bromuro di litio porta a (XI). In alternativa, la monomesilazione di (II) per ottenere (XIII) seguita da pirolisi in acetoneitrile dà (XIV). L'idrolisi basica di (XI) o (XIV) dà (XII).

Un altro procedimento alternativo per convertire (II) nel prodotto epimerizzato (XII) è illustrato nello Schema 2A. La monoacetilazione di (II) dà (XXX). La mesilazione di (XXX), seguita da riscaldamento, dà (XI). L'idrolisi di (XI) dà (XII).

60 Il procedimento descritto nello Schema 3 descrive l'amminolisi di (IV) per ottenere l'alcool (XV). La mesilazione di (XV) per ottenere (XVI) seguita da pirolisi dà l'(E)-alchene (XVIII). L'idrolisi basica dava la diammina (XVIII).

Il procedimento descritto nello Schema 4 descrive l'aggiunta in successione di idruo di diisobutilallumina e bromuro di vinilmagnesio (XIX) per ottenere la miscela di alcoli allilici (XX). La mesilazione di

(XX), seguita da spostamento con R_3MgBr /cianuro rameoso catalitico dà l'(E)-alkene (XXI). L'epossidazione di (XXI) dà (XXII) che viene aperto con litio azide ottenendosi (XXIII). La riduzione del gruppo azido in (XXIII) per ottenere (XXIV) seguita da deprotezione acida di (XXIV) porta alla diammina (XXV).

Il procedimento descritto nello Schema 5 descrive l'assemblaggio di inibitori della HIV proteasi dall'intermedio (XXVI), che rappresenta strutture (VI, ($X' = -CH(OH)CH_2-$)), (VII, ($X' = -CH(OH)CH_2-$)), (VIII, ($X' = -CH(OH)CH(OH)-$)), (X, ($X' = -CH(OH)CH(OH)-$)), (XII, ($X' = -CH(OH)CH(OH)-$)), (XVIII, ($X' = -CH=CH-$)), o (XXV, ($X' = -CH(OH)-$)). (X' può anche essere $-CH_2CH_2-$, $-CH(OH)CF_2-$, $-C(O)CF_2-$ o $-CH_2CH(OH)CH_2-$).

La trasformazione di (XXVI) a (XXVII) può essere ottenuta attraverso un estere attivo come una p-nitrofenil estere di un acido carbossilico o solfonico, o mediante l'accoppiamento diretto dell'acido con (XXVI) in presenza di un reagente di accoppiamento. In alternativa, gli α -amminoacidi protetti (W) possono essere accoppiati a (XXVI) per ottenere (XXVIII). La deprotezione per ottenere (XXIX), seguita da accoppiamento con Z-OH o con loro derivati attivati dà (XXVII). In alternativa, (XXVI) può essere accoppiato con Z-W-OH o con suoi derivati attivati per ottenere (XXVII).

I reagenti di accoppiamento noti nel settore che possono venire impiegati, includono, ma non sono ad essi limitati, i dicicloesilcarbodiimmide (DCC), 3-etil-3'-(dimetilammino)propilcarbodiimmide (EDC), cloruro bis(2-osso-3-ossazolidinil)-fosfinico (BOP-Cl), difenilfosforil azide (DPPA) e simili.

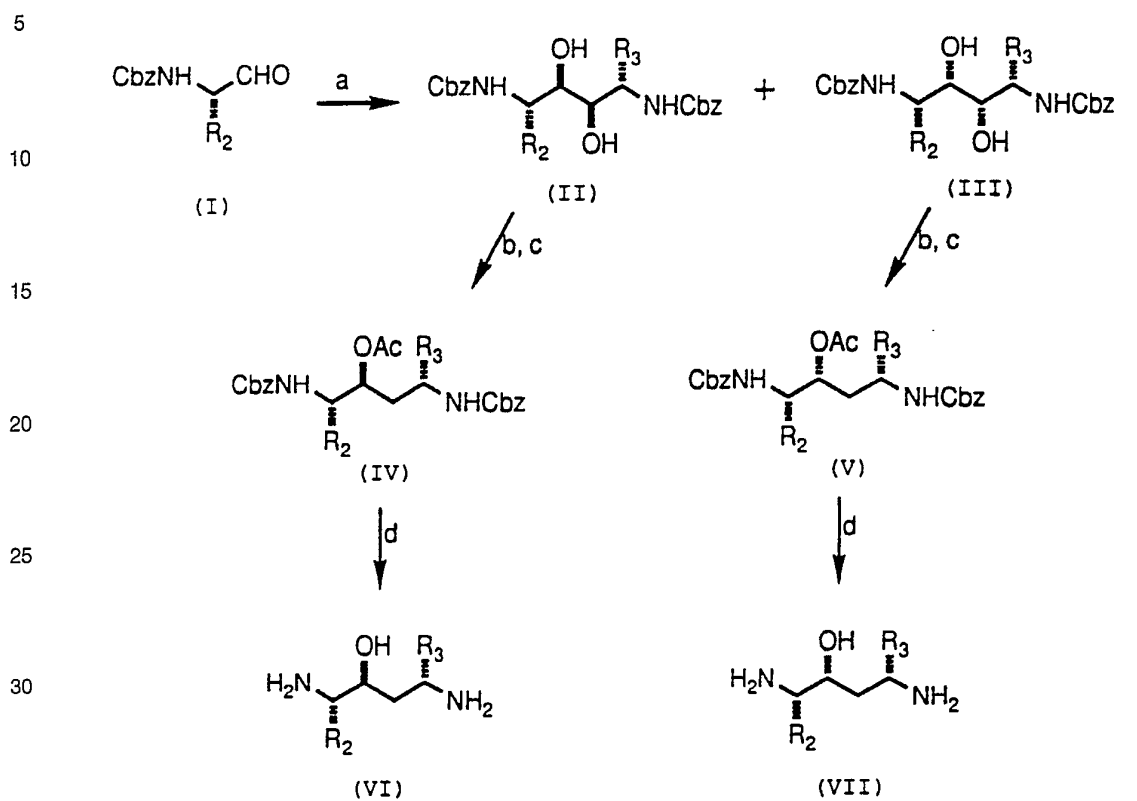
Oltre all'impiego degli acidi carbossilici o degli acidi solfonici per l'accoppiamento con ammine, sono utili alogenuri di acidi e altri esteri attivati. I derivati di alogenuri di acidi includono il cloruro di un acido. I derivati di esteri attivati includono esteri attivati comunemente impiegati dagli esperti nel settore per attivare gruppi di acidi carbossilici per l'accoppiamento con un'ammina per formare un legame ammidico o per l'accoppiamento con un alcool per formare un legame estereo incluse, ma non ad esse limitate, le anidridi derivate dall'acido formico e dall'acido acetico, le anidridi derivate da alcossicarbonil alogenuri come isobutillossicarbonilcloruro e simili, esteri derivati dalla N-idrossisuccinimide, esteri derivati dalla N-idrossiftalimide, esteri derivati dalla N-idrossibenzotriazolo, esteri derivati dalla N-idrossi-5-norbornen-2,3-dicarbossammide, esteri derivati dal 2,4,5-triclorofenolo e simili.

Lo Schema 6 illustra la preparazione di un particolare sostituito A che è N-(N'-2-piridilmetil-N'-metilamminocarbonil)-L-valina (XXXV). La 2-picolinaldeide (XXXI) viene convertita a 2-(N-metil)amminometilpiridina (XXXII) mediante trattamento con metilammina, seguito da idrogenazione. La reazione di (XXXII) con il metil o benzil estere della N-fenossicarbonil-L-valina (XXXIII) dà (XXXIV). L'idrolisi ($R=Me$) o l'idrogenazione ($R=benzile$) di (XXXIV) dà (XXXV).

Lo Schema 7 illustra la preparazione dei composti dell'invenzione in cui A e B non sono identici. Partendo con diammina (XXXVII) come un sostituito rappresentativo X, la monoacilazione della diammina con il p-nitrofenil estere o p-nitrofenil carbonato di A-OH dà una miscela di (XXXVIII) e (XXXIX). Questa miscela può essere separata mediante cromatografia su gel di silice. L'acilazione di (XXXVIII) con il p-carbonato di B-OH dà (XL). In modo simile l'acilazione di (XXXIX) con p-nitrofenil estere o p-nitrofenil carbonato di B-OH dà (XLI).

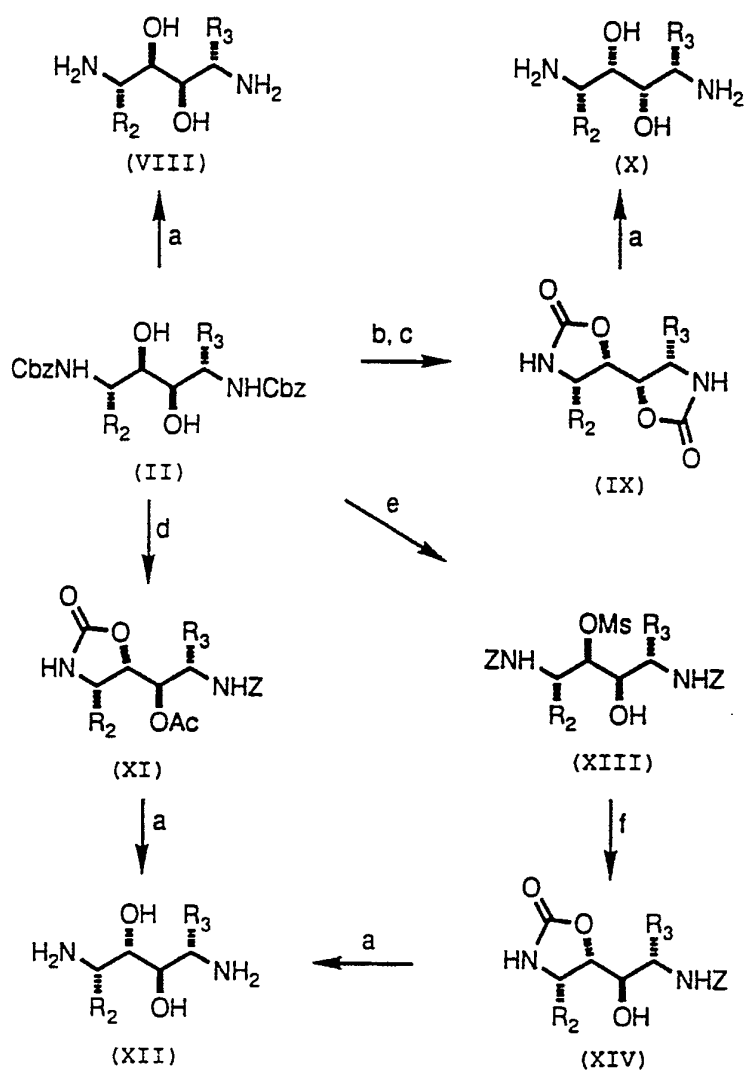
Lo Schema 8 illustra la preparazione di composti dell'invenzione che hanno il sostituito X derivato da (XLIV) o (XLV). La reazione dell'aldeide (XLI) con l'amminoestere (XLIII) dà (XLIV). La N-ossidazione di (XLIV) dà (XLV). La deprotezione di (XLV) e l'accoppiamento con gli appropriati sostituenti A e B dà (XLVII). In alternativa, la deprotezione di (XLIV), seguita da accoppiamento con A e B e N-ossidazione, dà (XLVII).

Schema 1



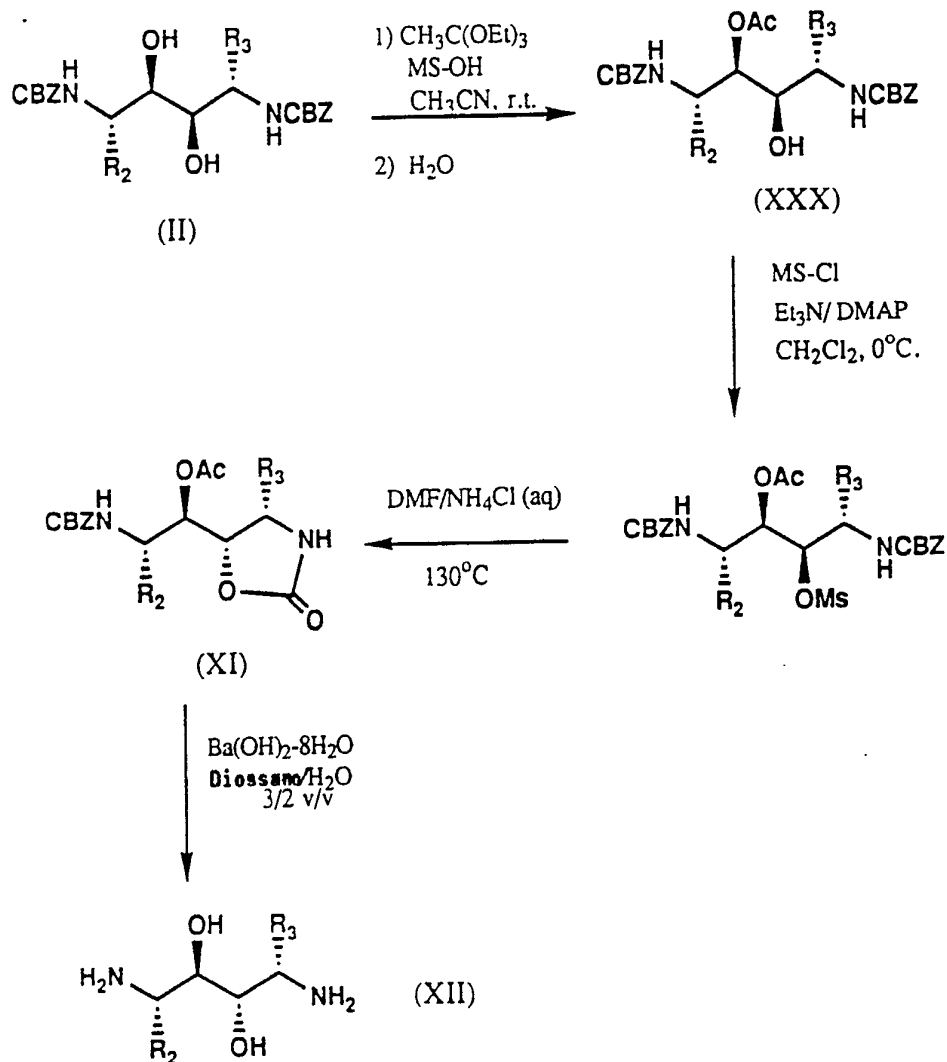
a, $\text{VCl}_3 \cdot (\text{THF})_3$, Zn, CH_2Cl_2 ; b, LiBr, α -acetossiisobutirile bromuro, CH_3CN ; c, $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$, AIBN, THF; d, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, H_2O , diossano.

Schema 2

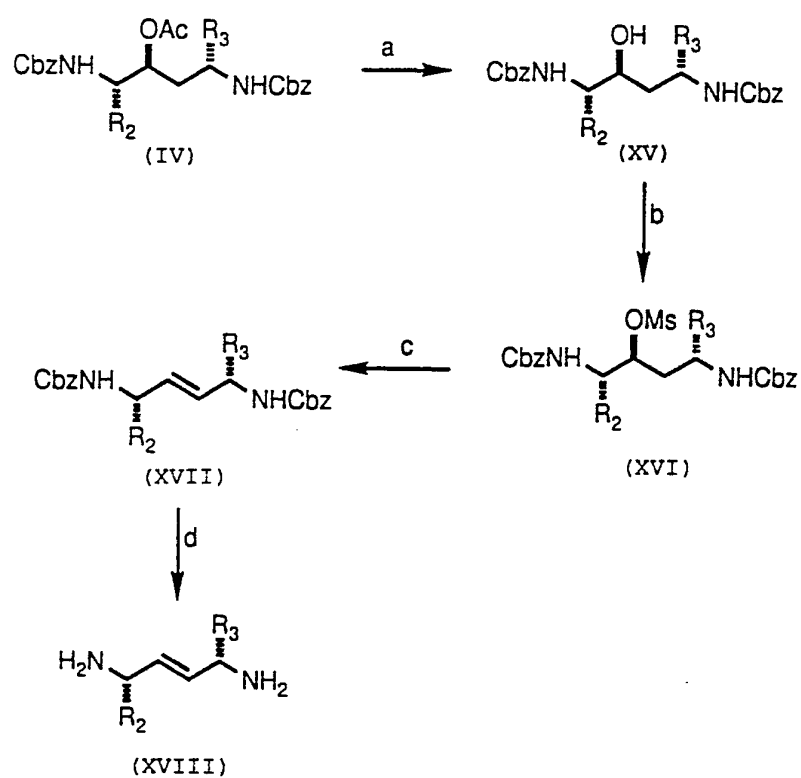


a, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, H_2O , diossano; b, MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; c, DMF, 120°C ; d, α -acetossiisobutirile bromuro, CH_3CN ; e, MsCl , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 ; f, CH_3CN , riflusso.

Schema 2A

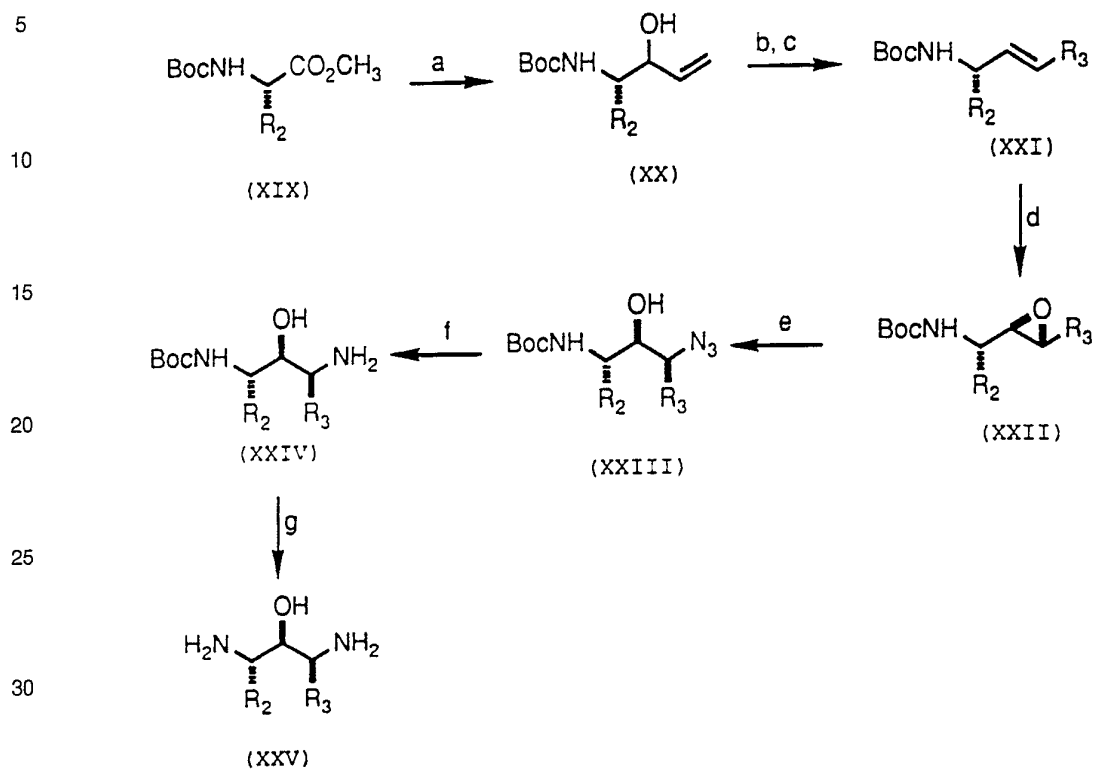


Schema 3



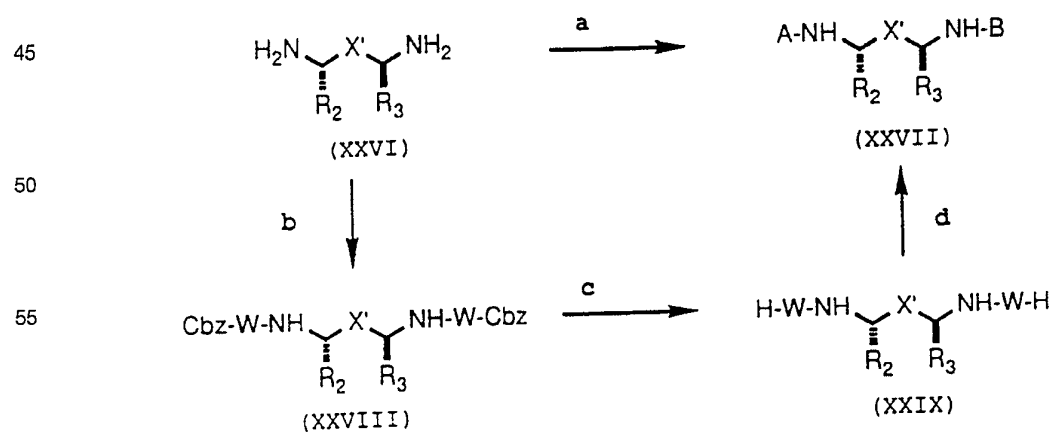
a, NH_4OH , H_2O , CH_3OH ; b, MsCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 ; c, DMF , rifiusso ; d, $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, H_2O , diossano .

Schema 4



a, DIBAL, PhCH₃; bromuro di vinilmagnesio, THF; b, MsCl, EtN(i-Pr)₂, CH₂Cl₂; c, R₃MgBr, cat. CuCN, THF; d, MCPBA, CH₂Cl₂; e, LiN₃, NH₄Cl, DMF, H₂O; f, formiato di ammonio, Pd/C, CH₃OH; g, HCl, diossano; NaOH.

Schema 5



a, A-OPNP/B-OPNP o A-OH/B-OH + carbodiimide; b, Cbz-W-OPNP o Cbz-W-OH + carbodiimide; c, H₂, Pd/C, CH₃OH; d, Z-OH o Z-OPNP.

(XXXI) $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{H}_2\text{NMe}}$ $\left[\text{pyridine-2-CH=CH-NMe} \right]$ $\xrightarrow[\text{MeOH}]{2,5\% \text{ 10\% Pd/C H}_2}$ (XXXII)

(XXXI) $\xrightarrow[\text{MeOH / SOCl}_2]{\text{H}_2\text{NMe}}$ $\text{Cl}^- + \text{H}_3\text{N}^+ \text{CH(CH}_3\text{)COOMe}$

 (XXXI) $\xrightarrow[\text{PHCH}_3 / \Delta^t]{\text{BnOH / TsOH}}$ $\left[\text{pyridine-2-CH=CH-NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOBn} \right]$

 (XXXI) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O / CH}_2\text{Cl}_2]{\text{ClCO}_2\text{Ph / Na}_2\text{CO}_3}$ (XXXIII)

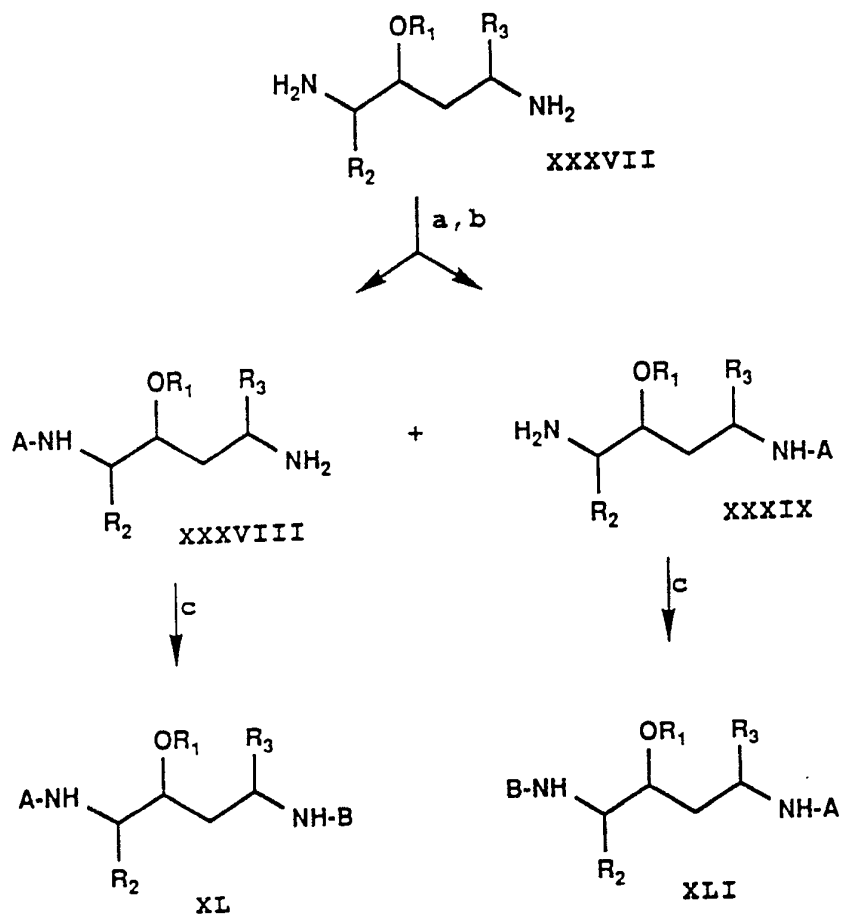
(XXXIII) $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O / CH}_2\text{Cl}_2]{\text{ClCO}_2\text{Ph / Na}_2\text{CO}_3}$ (XXXIV)

(XXXIV) $\xrightarrow[\text{1,4-dioxane / } \Delta \text{ 3 h}]{\text{pyridine-2-CH=CH-NHMe}}$ (XXXV)

(XXXV) $\xrightarrow[\text{Pd/C - H}_2 \text{ - MeOH}]{\text{LiOH / THF / MeOH / H}_2\text{O}}$ (XXXVI)

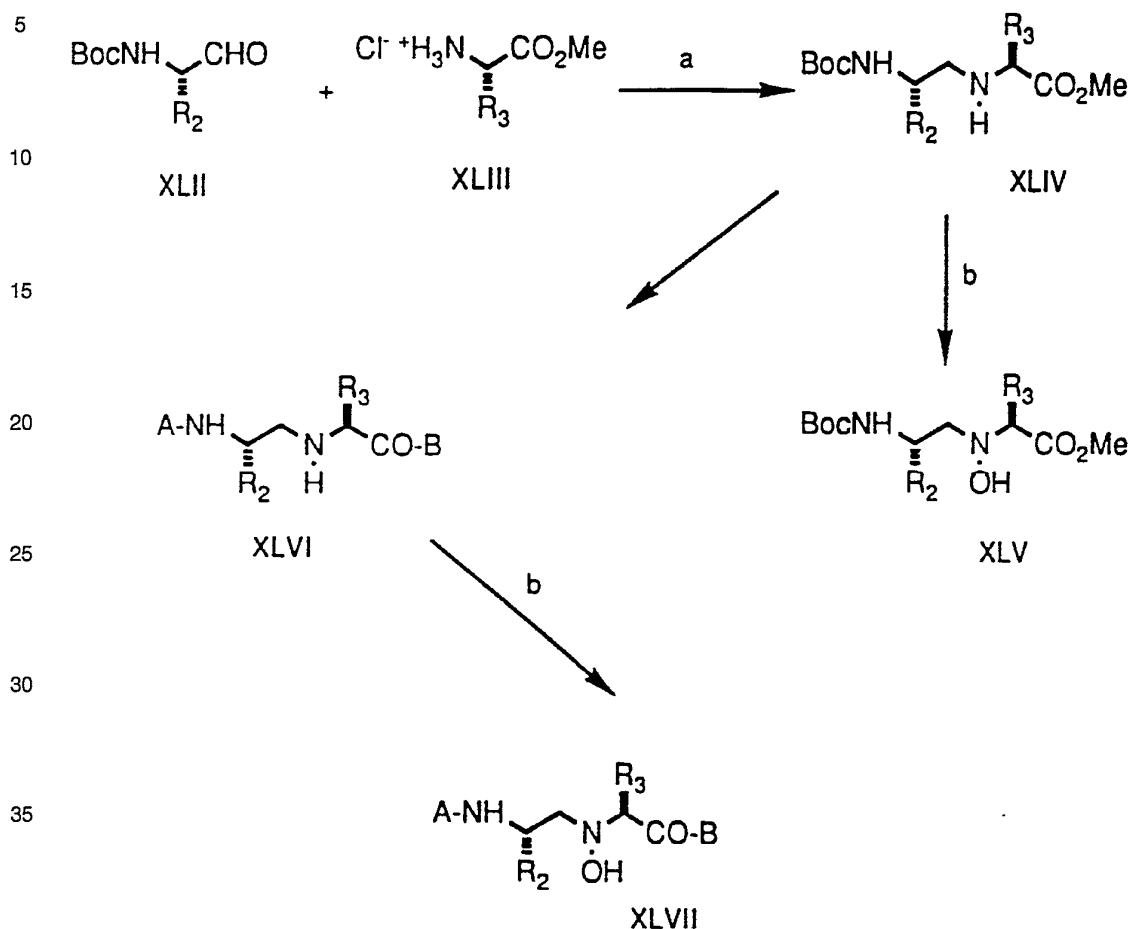
R=Me or R=Benzile

Schema 7



a, A-OPNP, THF o CH₂Cl₂; b, cromatografia su gel di silice; c, B-OPNP, THF o CH₂Cl₂.

Schema 8



a, NaOAc, NaCNBH₃, i-PrOH; b, dimetildiossirano, acetone.

Gli esempi che seguono servono per illustrare ulteriormente la preparazione dei nuovi composti dell'invenzione.

Esempio 1
A. Cbz-L-fenilalaninale

Una soluzione di 24,5 ml di dimetil solfossido anidro in 870 ml di diclorometano anidro fu raffreddata, sotto un'atmosfera di N₂, a -60°C e fu trattata, in un periodo di 15 minuti, con 131 ml di una soluzione 2 M di ossalil cloruro in diclorometano perchè la temperatura interna rimanesse al di sotto di -50°C. Dopo l'aggiunta, la soluzione fu sottoposta ad agitazione a -60°C per 15 minuti e fu trattata, in un periodo di 20 minuti, con una soluzione di 50 g (0,175 moli) di Cbz-L-fenilalaninolo in 200 ml di diclorometano. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a -60°C per un'ora, poi fu trattata, in un periodo di 15 minuti, con 97 ml di trietilammina perchè la temperatura interna rimanesse al di sotto di -50°C. Dopo l'aggiunta, la soluzione fu sottoposta ad agitazione a -60°C per 15 minuti, poi, con il bagno di raffreddamento in luogo, fu trattata rapidamente (in un periodo di 1 minuto) con una soluzione di 163 g di acido citrico in 550 ml di acqua. Fu lasciata riscaldare, fu diluita a 1 litro con acqua, e fu separata. Lo strato organico fu lavato con 700 ml di acqua seguiti da una miscela di 550 ml di acqua e 150 ml di NaHCO₃ acquoso saturo, fu essiccato su MgSO₄ e concentrato sotto vuoto a 20°C ottenendosi il composto desiderato grezzo come un solido di colore giallo chiaro.

B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano e (2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una sospensione di 78,5 g di VCl_3 :(tetraidrofurano)₃ e 16 g di polvere di zinco in 400 ml di dicloro-
metano secco fu sottoposta ad agitazione sotto un'atmosfera di N_2 per 1 ora a 25°C. Si aggiunse poi,
in una porzione, una soluzione di 0,175 moli di Cbz-L-fenilalanina in 200 ml di diclorometano e la mi-
scela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di N_2 per 16
ore. La miscela risultante fu aggiunta a 500 ml di HCl acquoso 1 M, fu diluita con 500 ml di cloroformio
caldo e fu sbattuta vigorosamente per 2 minuti. Gli strati furono separati e lo strato organico fu lavato
con HCl acquoso 1 M e fu separato. La filtrazione della fase organica dava il prodotto desiderato grez-
zo come un residuo solido. Il residuo fu posto in sospensione in 1,25 l di acetone, fu trattato con 5 ml
di H_2SO_4 concentrato e fu sottoposto ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente. La miscela ri-
sultante fu filtrata e il residuo (residuo A) fu lavato con 50 ml di acetone. Il filtrato combinato fu con-
centrato ad un volume di 250 ml, diluito con 1000 ml di diclorometano, fu lavato tre volte con acqua e
una volta con soluzione salina satura, fu essiccato su MgSO_4 e concentrato ottenendosi un olio visco-
so. L'olio fu ripreso in 1000 ml di HCl 1 M in metanolo (preparato da 71 ml di acetil cloruro e 1000 ml
di metanolo) e fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. Il precipitato risultante fu
filtrato, lavato con metanolo ed essiccato all'aria sul filtro ottenendosi 26,7 g del composto desiderato
come un solido bianco. Il filtrato fu concentrato e filtrato ottenendosi una seconda raccolta (8,3 g) di
(2S,3S,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2,59 (dd, J = 13, 5 Hz, 2 H), 2,74 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 3,26 (br, 2 H), 4,19
(m, 2 H), 4,54 (m, 2 H), 4,92 (m, 4 H), 6,82 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7,0–7,35 (m, 20 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 569$.

Il residuo A (di cui sopra, 2,65 g) fu messo in sospensione in 75 ml di tetraidrofurano e 75 ml di HCl
acquoso 1 M e si riscaldò a riflusso per 24 ore. Dopo concentrazione della soluzione risultante sotto
vuoto, il residuo fu ripreso in metanolo al 10% in cloroformio, fu lavato due volte con acqua, essiccato
su Na_2SO_4 , e concentrato sotto vuoto ottenendosi (2S,3S,4S,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-
1,6-difenilesano come un solido bianco.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 2,64 (m, 2 H), 3,04 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 4,70 (d, J = 7 Hz,
2 H), 4,93 (AA', 4 H), 7,1–7,4 (m, 20 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 569$.

C. (2S,3R,4S,5S)-3-Acetossi-2,4-bis-(N-Cbz-ammino)-3-bromo-1,6-difenilesano

Una sospensione di 25 g (44 mmoli) di (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenil-
lesano in 500 ml di diclorometano/esano 2:1 fu trattata con 23 g di α -acetossisobutirril bromuro. La mi-
scela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente fino a quando la reazione diventava
limpida, fu lavata con due porzioni da 200 ml di NaHCO_3 acquoso saturo, fu essiccata su MgSO_4 e
concentrata sotto vuoto ottenendosi 30,8 g del composto desiderato grezzo. Una porzione fu purificata
mediante cromatografia su gel di silice impiegando diclorometano:etil acetato 9:1 ottenendosi un com-
posto desiderato puro come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,21 (s, 3 H), 2,62 (dd, J = 13, 11 Hz, 1 H), 2,75 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2,95 (br d,
J = 15 Hz, 1 H), 4,03 (br t, J = 10 Hz, 1 H), 4,40 (br d, J = 10 Hz, 1 H), 4,6–5,0 (m, 6 H), 5,12 (br d,
J = 13 Hz, 1 H), 5,33 (br d, J = 11 Hz, 1 H), 7,0–7,4 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{NH}_4)^+ = 690$, 692.

D. (2S,3S,5S)-3-Acetossi-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-difenil-esano

Una soluzione di 30,8 g (44 mmoli) del risultante composto grezzo dell'Esempio 1C in 600 ml di te-
traidrofurano fu trattata con 17,8 ml (66 mmoli) di idruo di tri-n-butiltstagno e 1,45 g (8,8 mmoli) di 2,2'-
azobis-[2-metilpropionitrile]. La soluzione risultante fu riscaldata a riflusso sotto un'atmosfera di N_2 per
1,5 ore. Dopo aver lasciato raffreddare, la soluzione fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu ripreso in
acetonitrile e fu lavato con quattro porzioni di esano. Lo strato di acetonitrile fu essiccato su MgSO_4 , fu
filtrato e concentrato sotto vuoto ottenendosi 32 g del composto desiderato grezzo.

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{NH}_4)^+ = 612$.

E. (2S,3S,5S)-2,5-Diammino-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una sospensione di 32 g del risultante composto grezzo dell'Esempio 1D e 55,5 hg (176 mmoli) di
idrossido di bario ottaidrato in 400 ml di 1,4-diossano e 400 ml di acqua fu riscaldata a riflusso per 4
ore. La miscela risultante fu filtrata e il residuo fu lavato con diossano. I filtrati combinati furono concen-
trati ad un volume di circa 200 ml e furono estratti con quattro porzioni da 400 ml di cloroformio. Gli
strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 , furono filtrati e concentrati sotto vuoto. Il residuo
fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando dapprima isopropilammina al 2% in clo-
roformio e poi isopropilammina al 2%/metanolo al 2% in cloroformio ottenendosi 10,1 g (81%) del com-
posto desiderato puro come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (dt, $J = 14, 10$ Hz, 1 H), 1,67 (dt, $J = 14, 3$ Hz, 1 H), 2,50 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1 H), 2,58 (dd, $J = 13, 8$ Hz, 1 H), 2,8 (m, 2 H), 2,91 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 3,72 (ddd, $J = 11, 3, 2$ Hz, 1 H), 7,1–7,4 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 285$.

5

Esempio 2

A. α -Isocianato-valina metil estere

10

Una sospensione di L-valina metil estere cloridrato (49 g, 0,29 moli) in toluene (700 ml) fu riscaldata a 100°C e nella miscela di reazione si fece gorgogliare gas fosgene. Dopo circa 6 ore, la miscela diventava omogenea. Il gorgogliamento del fosgene venne continuato per altri 10 minuti, poi la soluzione fu raffreddata con il gorgogliamento di gas N_2 . Il solvente venne poi evaporato e il residuo fu scacciato con toluene per due volte. L'evaporazione del solvente diede 40,8 g (89%) del composto desiderato grezzo.

15

B. N-((2-Piridinil)metossicarbonil)-valina metil estere

20

Una soluzione di 0,78 g (5,0 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2A e 0,55 ml (5,7 mmoli) di piridina-2-metanolo in 30 ml di toluene fu riscaldata a riflusso sotto un'atmosfera di N_2 per 4 ore. Il solvente venne rimosso sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2% in cloroformio ottenendosi 0,72 g (54%) del composto desiderato come un olio.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,91 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0,98 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 2,19 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 4,32 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 5,39 (br d, 1 H), 7,23 (ddd, $J = 8, 4, 1$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,70 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8,60 (br d, 1 H).

25

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 267$.

C. N-((2-Piridinil)metossicarbonil)-valina

30

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 2B si otteneva il composto desiderato.

D. N-((2-Piridinil)metossicarbonil)-valina p-nitrofenil estere

35

Impiegando la procedura dell'Esempio 3F ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 2C si otteneva il composto desiderato.

E. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano

40

Una soluzione di 0,13 g (0,46 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 2 ml di dimetilformammide secca fu trattata con 0,5 g del risultante composto dell'Esempio 2D. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 16 ore, la soluzione venne trattata con NaHCO_3 acquoso saturo, venne estratta con metanolo al 5% in cloroformio, fu essiccata su Na_2SO_4 , e fu concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3%–5% in cloroformio ottenendosi 161 mg (45%) del composto desiderato puro, p.f. $220\text{--}222^\circ\text{C}$.

45

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 753$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,21; H, 7,01; N, 11,03.

Trovato: C, 65,92; H, 6,90; N, 10,80.

Esempio 3

50

A. 2-(N-(t-Butossicarbonil)amminometil)piridina

55

Una soluzione di 21,2 g (97 mmoli) di di-t-butildicarbonato in 200 ml di diclorometano fu raffreddata a 0°C e fu trattata, a porzioni, con 10 ml (97 mmoli) di 2-(amminometil)piridina. Dopo aver lasciato riscaldare a temperatura ambiente e aver agitato durante la notte, la soluzione risultante fu diluita con 100 ml di diclorometano, fu lavata con tre porzioni da 100 ml di acqua, fu essiccata su Na_2SO_4 , e concentrata sotto vuoto ottenendosi 19,8 g (98%) del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 5% in cloroformio).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,47 (s, 9 H), 4,45 (d, $J = 6$ Hz, 2 H), 5,56 (br, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,28 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,66 (td, $J = 7, 2$ Hz, 1 H), 8,53 (m, 1 H).

60

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 209$.

65

B. 2-((N-(t-Butilossicarbonil)-N-metilammino)metil)piridina

Una soluzione di 19,8 g (95 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3A in tetraidrofurano anidro fu raffreddata sotto un'atmosfera di N₂ a 0°C e fu trattata con 4,95 g (124 mmoli) di idruro di sodio (dispersione al 60% in olio). La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 15 minuti, fu trattata goccia a goccia con 7,1 ml (114 mmoli) di metil ioduro, fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e fu bloccata con cautela con acqua. La miscela risultante fu ripartita fra etere e acqua, fu essiccata su Na₂SO₄, e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice dava 14,9 g (70%) del composto desiderato come un olio incolore.

NMR (CDCl₃) δ 1,43, 1,49 (due s, 9 H), 2,89, 2,94 (due s, 3 H), 4,54, 4,57 (due s, 2 H), 7,2 (m, 2 H), 7,67 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8,55 (d, J = 4 Hz, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 223.

C. 2-(N-Metilammino)metil)piridina dicloridrato

Il risultante composto dell'Esempio 3B (10 g) fu trattato con 200 ml di HCl acquoso 6 M e fu riscaldato a riflusso per 10 minuti. Dopo aver lasciato raffreddare, la soluzione fu concentrata sotto vuoto. Il residuo fu trattato due volte con 50 ml di diossano e fu concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo come un solido di colore marrone chiaro.

D. N-((N-Metil-N-((2-p-piridinil)metil)ammino)carbonil)-valina metil estere

Una miscela di 1,61 g (7,2 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3C e 1,14 g (7,2 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2A in 40 ml di diclorometano fu trattata con 2 ml (18 mmoli) di 4-metilmorfolina. Dopo aver agitato per 2 ore, la soluzione fu ripartita fra diclorometano e acqua, fu essiccata su Na₂SO₄ e concentrata. La cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2% in cloroformio dava 1,94 g (96%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 5% in cloroformio) come un olio incolore.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,93 (d, J = 7 Hz 3 H) 0,97 (d J = 7 Hz, 3 H) 2,16 (m 1 H) 3,03 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H), 4,43 (dd J = 8, 5 Hz, 1 H) 4,55 (s, 2 H), 6,15 (br 1 H), 7,22 (dd, J = 8, 6 Hz, 1 H), 7,28 (d J = 6 Hz 1 H) 7,69 (br t, 1 H) 8,55 (d, J = 5 Hz, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 280.

E. N-((N-Metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valina

Una soluzione di 4,47 g (16 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3D in 65 ml di diossano fu trattata con 65 ml di idrossido di litio acquoso 0,5 M. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto fino ad un piccolo volume (circa 5 ml), fu neutralizzata a pH 5 con HCl acquoso 1 M e fu estratta con tre porzioni da 100 ml di etil acetato. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na₂SO₄ e concentrati sotto vuoto ottenendosi 3,61 g (85%) del composto desiderato come un olio.

F. N-((N-Metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valina p-nitrofenil estere

Una soluzione di 3,61 g (13,6 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3E e 2,3 g (16 mmoli) di p-nitrofenolo in 60 ml di tetraidrofurano anidro fu trattata con 3,09 g (15 mmoli) di dicicloesil carbodiimide e fu sottoposta ad agitazione sotto un'atmosfera di N₂ a temperatura ambiente per 4 ore. La miscela risultante fu filtrata e il residuo fu lavato con tetraidrofurano fresco. I filtrati combinati furono concentrati sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo come un olio giallo.

G. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 1,26 g (4,44 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 20 ml di tetraidrofurano:dimetilformammide 1:1 fu trattata con 11 mmoli del risultante composto dell'Esempio 3F. Dopo aver agitato a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di N₂ per 16 ore, la soluzione risultante fu diluita con 600 ml di etil acetato fu lavata con cinque porzioni da 200 ml di NaHCO₃ acquoso, essiccata su Na₂SO₄ e concentrata sotto vuoto. La purificazione del residuo su gel di silice impiegando dapprima metanolo al 2% in cloroformio e poi metanolo al 5% in cloroformio dava 2,95 g (86%) del composto desiderato puro come un solido bianco, p.f. 134–137°C;

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 779.

Anal. Calc. per C₄₄H₅₈N₈O₅ · 1,5 H₂O: C, 65,57; H, 7,63; N, 13,90.

Trovato: C, 65,74; H, 7,24; N, 13,83.

Esempio 4A. (2S,3R,4R,5S)-2,4-Diammino-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1E con (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-amino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano si otteneva il composto desiderato grezzo mescolato con alcool benzilico con una resa del 92%. La purificazione di un campione venne ottenuta mediante cromatografia su gel di silice impiegando isopropilammina al 2% in cloroformio.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,71 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 2,92 (dd, $J = 13, 5$ Hz, 2 H), 3,03 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 7,15–7,35 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 301$.

B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(Cbz-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenil-esano

Una miscela di 2,5 g del risultante composto grezzo dell'Esempio 4A e 6 g di Cbz-valina p-nitrofenil estere in 80 ml di tetraidrofurano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela risultante fu trattata con 20 ml di NaOH acquoso 3 M, fu sottoposto ad agitazione per 3 ore e fu concentrato sotto vuoto ad un volume di 20 ml. La miscela fu filtrata e il residuo fu lavato in successione con NaOH acquoso (fino a quando il residuo era bianco), acqua e dietil etere. Il residuo fu ripreso in metanolo al 10% in cloroformio, fu essiccato su Na_2SO_4 e concentrato sotto vuoto ottenendosi 2,77 g (75%) del composto desiderato, p.f. 231–232°C.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 767$.

Anal. calc. per $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68,51; H, 7,12; N, 7,26.

Trovato: C, 68,48; H, 7,11; N, 7,12.

C. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una miscela di 2,21 g del risultante composto dell'Esempio 4B e 0,55 g di palladio al 10% su carbone in 150 ml di metanolo fu sbattuta sotto 4 atmosfere di idrogeno per 4 ore. La miscela risultante fu filtrata attraverso Celita e fu concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato (R_f 0,07, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 205–207°C.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 499$.

Anal. calc. per $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65,66; H, 8,56; N, 10,94.

Trovato: C, 65,47; H, 7,93; N, 10,59.

D. trans-(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(trans-3-(3-piridinil)-2-propenoil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 4C si otteneva il composto desiderato, p.f. > 260°C.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 761$.

Esempio 5A. Trans-etil 3-(2-piridinil)acrilato

Una soluzione di 0,43 g (10,7 mmoli) di idruo di sodio (dispersione al 60% in olio) in tetraidrofurano anidro fu raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 a 0°C e fu trattata goccia a goccia con 2,1 ml (10,5 mmoli) di trietilfosfonoacetato. Dopo aver agitato per 10 min, la soluzione fu trattata con 1,0 ml di piridin-2-carbossaldeide, fu riscaldata a riflusso per 2 ore, fu raffreddata, ripartita tra etere e cloruro di ammonio acquoso, fu lavata in successione con acqua e soluzione salina satura, fu essiccata su MgSO_4 e concentrata. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 30% in esano dava 1,54 g (83%) del composto desiderato come un olio.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 4,28 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 7,27 (ddd, $J = 8, 5, 2$ Hz, 1 H), 7,43 (dt, $J = 8, 1$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 7,71 (td, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 8,66 (dm, 1 H).

B. Acido trans-3-(2-piridinil)acrilico

Una soluzione di 13,6 g (82 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 5A in 330 ml di 1,4-diossano fu trattata con 330 ml di idrossido di litio acquoso 0,5 M. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura per 2 ore, fu neutralizzata con 165 ml di HCl acquoso 1 N, fu concentrata sotto vuoto fino ad un volume di 200 ml e fu estratta con cinque porzioni da 100 ml di cloroformio. Gli estratti organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto ottenendosi 11,3 g (94%) del composto desiderato come un solido bianco.

C. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(trans-3-(3-piridinil)-2-propenil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilnesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 4C e sostituendo l'acido trans-3-(3-piridinil)acrilico con l'acido trans-3-(2-piridinil)acrilico si otteneva il composto desiderato, p.f. 285–289°C.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 761$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{52}N_6O_6 \cdot 0,75 H_2O$: C, 68,24; H, 6,96; N, 10,85.

Trovato: C, 68,04; H, 6,92; N, 10,87.

Esempio 6

A. 4-(t-Butilossicarbonilammino)-3-idrossi-5-fenil-1-pentene

Una soluzione di 10,25 g (36,7 mmoli) di N-(t-butilossicarbonil)fenilalanina metil estere in 60 ml di toluene fu raffreddata a -78°C sotto un'atmosfera inerte e fu trattata goccia a goccia, in un periodo di 45 min con 35 ml (52,5 mmoli) di idruo di diisobutilalluminio in toluene. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione per 5 min, fu trattata con 200 ml (200 mmoli) di bromuro di vinilmagnesio e fu lasciata riscaldare a 0°C per 16 ore. La soluzione fu successivamente bloccata cautamente con metanolo, fu trattata con sali acquosi di Rochelle, fu sottoposta ad agitazione per alcuni minuti e fu filtrata. Il residuo fu digerito parecchie volte con etil acetato e fu filtrato; i filtrati combinati furono lavati con soluzione salina satura, anidrificati su $MgSO_4$, e concentrati. La cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 20% in esano diede 5,46 g (54%) del composto desiderato puro, come una miscela di diastereomeri.

B. 2-(t-Butilossicarbonilammino)-1,5-difenilpent-3-ene

Una soluzione di 15,1 g (54,5 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6A e 38 ml (220 mmoli) di diisopropilettilammina in 450 ml di diclorometano secco fu raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 in un bagno di acetone/ghiaccio e fu trattata goccia a goccia con 8,5 ml (110 mmoli) di metansolfonil cloruro. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 7 min dopo che l'aggiunta era completa, poi fu bloccata con 400 ml di acido citrico al 10%. Il bagno venne rimosso e la miscela fu estratta con 800 ml di etere. Lo strato organico fu lavato in successione con 500 ml di acqua e 300 ml di soluzione salina satura, fu essiccato su $MgSO_4$, e concentrato sotto vuoto ottenendosi il mesilato grezzo come un solido di colore biancastro. In un pallone da 1000 ml a 3 colli, essiccato alla fiamma, dotato di un termometro interno per le basse temperature si aggiunsero 1,45 g (16 mmoli) di cianuro rameoso anidro. Il pallone venne poi caricato con 500 ml di tetraidrofurano anidro. La sospensione venne raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 in un bagno di ghiaccio secco/acetone. Mediante una siringa si aggiunse una soluzione di bromuro di fenilmagnesio (55 ml, 165 mmoli) in etere (3M). Il bagno venne rimosso, e la sospensione beige risultante fu riscaldata, con agitazione, mediante l'impiego di un bagno d'acqua. Quando la temperatura interna raggiungeva -5°C , il solido cominciava a disciogliersi, e la soluzione cominciava a diventare più scura. Nel momento in cui la temperatura interna raggiungeva -1°C , la soluzione diventava omogenea e venne immediatamente ri-raffreddata ponendo il pallone in un bagno di ghiaccio secco/acetone. Quando la temperatura interna raggiungeva -65°C , si aggiunse una soluzione del mesilato grezzo di cui sopra in 75 ml di tetraidrofurano mediante una cannula. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a circa -70°C per 15 min. Il bagno venne poi rimosso e la soluzione fu immediatamente trattata con 100 ml di cloruro di ammonio acquoso saturo seguito da 300 ml di etere. Quando la miscela si riscaldava, si aggiunsero 100 ml di NH_4OH 1 N e la miscela fu sottoposta ad agitazione sotto un'atmosfera di aria per parecchie ore, mentre lo strato acquoso diventava blu scuro.

La miscela venne poi estratta con 500 ml di etere. Lo strato organico fu lavato con soluzione salina satura e fu concentrato sotto vuoto senza essiccamento ottenendosi un olio giallo. Gli strati acquosi combinati furono estratti con 500 ml di etere addizionale, che fu aggiunto all'olio di cui sopra. La soluzione risultante fu lavata con soluzione salina satura, fu essiccata su $MgSO_4$ e concentrata fino ad un olio giallo. L'olio fu poi ripreso in 100 ml di diclorometano, fu trattato con 50 g di gel di silice e concentrato sotto vuoto fino a quando il residuo era un solido liberamente scorrevole. Il solido fu posto alla sommità di una colonna da 60 mm che conteneva 300 g di gel di silice e fu eluito in successione con 1200 ml di esano (per asportare il bifenile formato come prodotto secondario) seguiti da 5000 ml di etil acetato al 5% in esano. La combinazione delle frazioni pure diede 11,95 g (65%) del composto desiderato.

^1H NMR ($CDCl_3$, isomero principale) δ 1,40 (s, 9 H), 2,7–2,9 (m, 2 H), 3,32 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 4,4 (br, 2 H), 5,43 (dd, $J = 15, 6$ Hz, 1 H), 5,64 (dt, $J = 15, 7$ Hz, 1 H), 7,0–7,3 (m, 10 H).

C. 2-(t-Butilossicarbonilammino)-1,5-difenilpent-3-ene-3,4-ossido

Una soluzione di 11,71 g (34,75 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6B in 200 ml di diclorometano fu trattata con 15 g (174 mmoli) di bicarbonato di sodio solido, fu raffreddata a 0°C e fu trattata con 24 g (69 mmoli) di acido m-cloroperbenzoico (50%). La sospensione risultante fu sigillata con un setto e fu sottoposta ad agitazione in una stanza fredda (5°C) per tre giorni. La miscela risultante, che

conteneva più precipitato venne decantata in un pallone da 1000 ml. Il residuo bianco fu frantumato e lavato con 400 ml di una soluzione di tiosolfato di sodio a 10% e con 300 ml di etere. La miscela a due fasi fu sottoposta ad agitazione per 2 ore e gli strati furono separati. Lo strato organico fu lavato in successione con porzioni da 200 ml di NaOH, 2 M, acqua e soluzione salina satura. Gli strati acquosi combinati furono estratti con 200 ml di etere, che fu lavato in successione con 50 ml di acqua e 50 ml di soluzione salina satura, combinato con la fase organica originaria essiccato su MgSO_4 e concentrato sotto vuoto. L'olio risultante fu ripreso in 100 ml di diclorometano, fu trattato con 50 g di gel di silice e concentrato sotto vuoto fino a quando il residuo era un solido liberamente scorrevole. Il solido fu posto alla sommità di una colonna da 60 mm che conteneva 300 g di gel di silice e fu eluito in successione con 1000 ml di etil acetato al 5% in esano seguiti da 3500 ml di etil acetato al 12% in esano. La concentrazione delle frazioni combinati diede 9,36 g (76%) del composto desiderato (una miscela circa 4:1 di diastereomeri) con un olio che solidificava quando lasciato a sé.

D. 4-Azido-2-(t-butilossicarbonilammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una soluzione di 9,12 g (25,84 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6C, 7,0 g (140 mmoli) di litio azide, e 1,73 g (32 mmoli) di cloruro di ammonio in 75 ml di dimetilformammide e 7,5 ml di acqua fu riscaldata in un bagno d'olio a 70°C per 32 ore. Dopo aver lasciato raffreddare, la soluzione risultante fu trattata con 1000 ml di etere/esano 1:1 ed 800 ml di acqua. Gli strati furono separati e lo strato acquoso fu estratto con 500 ml di altro etere/esano 1:1. Gli strati organici combinati furono lavati in successione con 400 ml di acqua e 200 ml di soluzione salina satura, furono essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto fino ad un solido. Il solido fu ripreso in 100 ml di diclorometano, fu trattato con 50 ml di gel di silice concentrato sotto vuoto fino a quando il residuo era un solido liberamente scorrevole. Il solido fu posto alla sommità di una colonna da 60 mm che conteneva 300 g di gel di silice e fu eluito in successione con 1000 ml di etil acetato al 10% in esano, 1000 ml di etil acetato al 15% in esano e 2000 ml di etil acetato al 25% in esano. La concentrazione delle frazioni diede 9,26 g (91%) del composto desiderato come una miscela circa 4:1 di diastereomeri.

^1H NMR (CDCl_3 , isomero maggiore) δ 1,42 (s, 9 H), 2,78 (m, 1 H), 2,89 (m, 1 H), 3,13 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,41 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 3,80 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 4,83 (m, 1 H), 7,2–7,35 (m, 10 H).

Spettro di massa ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 338.

E. 4-Ammino-2-(t-butilossicarbonilammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una sospensione sotto rapida agitazione di 1,8 g di palladio al 10% su carbone in 50 ml di etanolo fu trattata, sotto un'atmosfera inerte, con 10 g (0,16 moli) di formiato di ammonio solido. Dopo 10 min, si aggiunse una soluzione di 8,95 g (22,6 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6D in 80 ml di metanolo. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione per 2,5 ore, fu filtrata attraverso Celite, ed il catalizzatore fu lavato con 200 ml di metanolo: idrossido di ammonio 1 N 1:1. I filtrati combinati furono concentrati sotto vuoto ad un volume di 100 ml. La miscela risultante fu trattata con NaOH 1 N e fu estratta con due porzioni di cloroformio. Gli strati organici combinati furono essiccati su solfato di sodio e concentrati. Il residuo fu cromatografato su 300 g di gel di silice impiegato i seguenti eluenti: 500 ml di metanolo al 2% in cloroformio, 500 ml di metanolo a 5% in cloroformio, 1500 ml di metanolo al 10% in cloroformio e 1000 ml di 2% isopropilammina/10% metanolo in cloroformio. La concentrazione delle frazioni appropriate dava 5,85 g (70%) di (2S,3S,4S)-4-ammino-2-(t-butilossicarbonilammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano (R_f 0,38, 2,5% metanolo/2% isopropilammina in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 134–135°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,48 (s, 9 H), 2,50 (dd, J = 13, 10 Hz, 1 H), 2,8–3,1 (m, 4 H), 3,41 (br d, J = 7 Hz, 1 H), 4,11 (br q, J = 8 Hz, 1 H), 4,83 (br d, J = 9 Hz, 1 H), 7,15–7,35 (m, 10 H).

Spettro di massa: ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 370.

Anal. Calc. per $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$: C, 70,81; H, 8,18; N, 7,51.

Trovato: C, 70,89; H, 8,15; N, 7,43.

Nella cromatografia vennero isolati 1,22 g (15%) di (2S,3R,4R)-4-ammino-2-(t-butilossicarbonilammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano.

F. (2S,4S)-2,4-Diammino-1,5-difenil-3-idrossipentano

Il risultante composto dell'Esempio 6E (18 mg, 0,049 mmoli) venne trattato con 1 ml di HCl 4M in diossano, fu sottoposto ad agitazione per 0,5 ore a temperatura ambiente e fu concentrato sotto vuoto. Il residuo fu ripartito fra cloroformio e NaHCO_3 acquoso, fu essiccato su Na_2SO_4 e concentrato ottenendosi il composto desiderato (R_f 0,12, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 106–107°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,51 (dd, J = 13, 10 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J = 13, 9 Hz, 1 H), 2,85–3,0 (m, 2 H), 3,19 (m, 1 H), 3,38 (m, 2 H), 7,15–7,35 (m, 10 H).

Spettro di massa: ($\text{M} + \text{H}$)⁺ = 271.

G. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(Cbz-valinil)-ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una soluzione di 0,65 g (2,4 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6F, 1,68 g (7,2 mmoli) di N-Cbz-valina p-nitrofenil estere e 1,34 ml (9,6 mmoli) di trietilammina in 6 ml di tetraidrofurano fu riscaldata a reflusso sotto un'atmosfera di N₂ per 16 ore. La sospensione risultante fu raffreddata, diluita con 30 ml di tetraidrofurano, trattata con 10 ml di NaOH acquoso 3 M, e fu agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela fu diluita con 250 ml di cloroformio, fu lavata con quattro porzioni da 100 ml di NaOH acquoso 0,5 M, essiccato su MgSO₄, e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 5% in diclorometano dava 1,70 g (96%) del composto desiderato

come un solido bianco, p.f. 198–200°C.

Spettro di massa (M + H)⁺ = 737.

Anal. Calc. per C₄₃H₅₂N₄O₇ · 0,5 H₂O: C, 69,24; H, 7,16; N, 7,51 Trovato: C, 69,40; H, 7,29; N, 7,47.

H. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(valinil)-ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una miscela di 1,65 g (2,24 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6G e 165 mg di palladio al 10% su carbone in 80 ml di metanolo fu sottoposto a rapida agitazione sotto un'atmosfera di H₂ per 16 ore. La soluzione risultante fu filtrata attraverso Celite e fu concentrata sotto vuoto ottenendosi 1,04 g (99%) del composto desiderato come un solido bianco, p.f. 131–132°C.

I. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(trans-3-(3-piridinil)-2-propenoil)-valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una miscela di 100 mg (0,213 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6H, 95,5 mg (0,64 mmoli) di acido trans-3-(3-piridil)acrilico, e 86,5 mg (0,64 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo monoidrato in 2 ml di dimetilformammide secca fu raffreddata sotto un'atmosfera di N₂ a 0°C, e fu trattata con 122,7 mg (0,64 mmoli) di etil(dimetilamminopropil)carbodiimmide. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 0,5 ore poi a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela risultante fu concentrata sotto vuoto e fu estratta con cinque porzioni da 10 ml di metanolo a 10% in diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na₂SO₄ e concentrati. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 132 mg (85%) del composto desiderato come un solido bianco, p.f. 271–273°C (dec).

Spettro di massa (M + H)⁺ = 731.

Esempio 7(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(trans-3-(2-piridinil)-2-propenoil)-valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilato con il risultante composto dell'Esempio 5B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice, impiegando metanolo al 10% in diclorometano, 155 mg (99%) del composto desiderato, p.f. 257–259°C (dec).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 731.

Esempio 8A. Trans-etil 3-(4-piridil)acrilico

Impiegando la procedura dell'Esempio 5A ma sostituendo la piridin-2-carbossaldeide con piridin-4-carbossaldeide si otteneva il composto desiderato.

B. Acido trans-3-(4-piridil)acrilico

Impiegando la procedura dell'Esempio 5B con il risultante composto dell'Esempio 8A si otteneva il composto desiderato.

C. (2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(trans-3-(4-piridinil)-2-propenoil)-valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilico con l'acido trans-3-(4-piridil)acrilico si otteneva il composto desiderato, p.f. 250–251°C (dec) con una resa dell'84%.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 731.

Esempio 9A. N-((4-Fenilpiperazin-1-il)carbonil)-valina metil estere

Una soluzione di 2,016 g (12,8 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2A in 50 ml di diclorometano venne trattato con 1,96 ml (12,6 mmoli) di 1-fenilpiperazina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavato con acqua, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La purificazione mediante cromatografia su gel di silice, impiegando etil acetato al 25% in cloroformio dava il composto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,93 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0,97 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 3,20 (dd, J = 6, 5 Hz, 4 H), 3,58 (m, 4 H), 3,74 (s, 3 H), 4,48 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 5,00 (br d, J = 8 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 7 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,29 (m, 2 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 320$.

B. N-((4-penilpiperazin-1-il)carbonil)-valina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 9A si otteneva il composto desiderato come una schiuma.

C. N-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-valina p-nitrofenil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 9B si otteneva il composto desiderato grezzo.

D. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 0,2 g del risultante composto dell'Esempio 9C in 1 ml di tetraidrofurano:dimetilformammide 1:1 venne trattato con 55 mg (0,11 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 4A e fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto ed il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando dapprima cloroformio seguito da metanolo al 3% in cloroformio ottenendosi 140 mg (87%) del composto desiderato, p.f. 172–173°C.

Spettro di massa: $(\text{N} + \text{H})^+ = 875$.

Esempio 10A. N-((4-Benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valina metil estere

Una soluzione di 1,2 g (7,64 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2A in 50 ml di diclorometano venne trattata con 1,33 ml (7,64 mmoli) di 1-benzilpiperazina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 16 ore la soluzione fu diluita con cloroformio, fu lavata con acqua, essiccata su Na_2SO_4 , e concentrata sotto vuoto. La purificazione mediante cromatografia su gel di silice impiegando dapprima etil acetato al 50% in cloroformio seguito da metanolo al 5% in cloroformio dava 1,72 g (68%) del composto desiderato come un olio.

B. N-((4-Benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 10A si otteneva il composto desiderato come una schiuma.

C. N-((4-Benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valina p-nitrofenil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 10B si otteneva il composto desiderato grezzo.

D. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-((4-benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 4A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 10C, si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice, impiegando metanolo dapprima al 3% poi al 5% in cloroformio, il composto desiderato, p.f. 178–179°C, resa 97%.

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 903$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{52}\text{H}_{70}\text{N}_8\text{O}_6 \cdot 1,00 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67,80; H, 7,88; N, 12,16.

Trovato: C, 67,82; H, 7,78; N, 12,02.

Esempio 11A. (2S,3R,4R,5R)-2,5-Bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-bis-(mesilossi)-1,6-difenilesano.

Una sospensione di 1,50 g (2,64 mmoli) di (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano in 50 ml di diclorometano anidro fu raffreddata a 0°C e fu trattata in successione con 0,43 ml di metansolfonil cloruro, 64 mg di 4-dimetilamminopiridina e 1,1 ml di trietilammina. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione per 15 ore lasciando salire la temperatura lentamente fino a temperatura ambiente. Dopo il trattamento con NH₄Cl acquoso, lo strato organico separato fu lavato con NaHCO₃ acquoso, essiccato su MgSO₄ concentrato sotto vuoto ottenendosi 1,70 g (90%) del composto desiderato, p.f. 153–155°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,73 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,09 (s, 6 H), 4,61 (m, 2 H), 4,83–5,06 (m, 8 H), 7,12–7,37 (m, 20 H).

B. (4S,5S,4'S,5'S)-4,4'-Dibenzil-5,5'-bis-(ossazolidin-2-one)

Una soluzione di 0,2 g del risultante composto dell'Esempio 11A in 15 ml di dimetilformammide fu riscaldata a 120°C sotto un'atmosfera di N₂ per 18 ore. Dopo rimozione del solvente il residuo fu ricristallizzato da etil acetato/esano ottenendosi 46 mg del composto desiderato.

C. (2S,3S,4S,5S)-2,5-Diammino-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1D con (2S,3S,4S,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano o con il risultante composto dell'Esempio 11B si otteneva il composto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,63 (dd, J = 14, 11 Hz, 2 H), 2,85 (dd, J = 14, 4 Hz, 2 H), 3,60 (dt, J = 11, 4 Hz, 2 H), 3,92 (d, J = 3 Hz, 2 H), 7,2–7,4 (m, 10 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 301.

D. (2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((4-fenilpiperazin-1-il)carbonil-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 105 mg (0,35 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 11C in 3 ml di dimetilformammide fu trattata con 0,5 g del composto risultante dell'Esempio 9C. Dopo aver agitato a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di N₂ per 16 ore, la miscela risultante fu diluita con etil acetato e fu lavata con cinque porzioni di K₂CO₃ acquoso 0,1 M. Il prodotto solido, che non era solubile in etil acetato, fu raccolto mediante filtrazione, fu lavato sul filtro con acqua, digerito sul filtro due volte con etere e filtrato ottenendosi il composto desiderato come un solido bianco, p.f. 165–166°C.

Esempio 12(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((4-benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 80 mg (0,267 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 11C in 3 ml di dimetilformammide fu trattata con 375 mg del risultante composto dell'Esempio 10C. Dopo aver agitato a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di N₂ per 16 ore, la soluzione risultante fu diluita con 600 ml di etil acetato, fu lavata con tre porzioni di NaHCO₃ acquoso e con una porzione di soluzione salina saturata, fu essiccata su Na₂SO₄ e concentrata sotto vuoto. La purificazione del residuo su gel di silice impiegando dapprima metanolo al 3% in cloroformio e poi metanolo al 5% in cloroformio, dava 131 mg (54%) del composto desiderato puro come un solido bianco, p.f. 171–173°C.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 903.

Anal. Calc. per C₅₂H₇₀N₈O₆ · 1,00 H₂O: C, 67,80; H, 7,88; N, 12,16.

Trovato: C, 68,08; H, 7,77; N, 11,91.

Esempio 13A. (4S,5S,1'R,2'S)-5-(1-Acetossi-2-(N-Cbz-ammino)-3-fenilpropil)-4-benzil-ossalidin-2-one

Una sospensione di 5,2 g (8,80 mmoli) di (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano in 400 ml di acetonitrile fu trattata goccia a goccia con 3 ml (20 mmoli) di α-acetossiisobutirrilbromuro. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione sotto un'atmosfera di N₂ a temperatura ambiente per 2 ore, fu filtrata per rimuovere tracce di materiale di partenza solido, fu bloccata con cautela con 100 ml di NaHCO₃ acquoso e fu concentrata sotto vuoto ad un volume di 100 ml. La miscela risultante fu estratta con due porzioni da 100 ml di diclorometano, fu essiccata su Na₂SO₄ e concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato dapprima al 10% poi al 25% in diclorometano ottenendosi 3,15 g (71%) del composto desiderato come una schiuma bianca.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,09 (s, 3 H), 2,53 (br t, $J = 12$ Hz, 1 H), 2,72 (dd, $J = 13$, 3 H, 1 H), 2,83 (dd, $J = 14$, 8 Hz, 1 H), 2,95 (dd, $J = 14$, 7 Hz, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,8 (m, 2 H), 5,0–5,1 (m, 3 H), 5,29 (dd, $J = 9$, 3 Hz, 1 H), 7,0–7,4 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{NH}_4)^+ = 520$.

5

B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-difenil-2-idrossi-3-mesilossiesano

10

Una sospensione di 1,098 g (1,93 mmoli) di (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano in 50 ml di diclorometano anidro fu trattato in successione con 0,313 ml di metanolsolfonil-cloruro, 0,546 ml di trietilammina e 23 mg di 4-dimetilaminopiridina. Dopo essere stata agitata per 24 ore a temperatura ambiente, la soluzione fu lavata in successione con NH_4Cl acquoso e con NaHCO_3 acquoso, fu essiccata su MgSO_4 , e concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 5% in diclorometano ottenendosi 560 mg (45%) del composto desiderato, p.f. 68–71°C.

15

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,7–3,0 (m, 4 H), 3,17 (s, 3 H), 3,69 (m, 1 H), 3,92 (m, 1 H), 4,19 (br s, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 4,87–5,09 (m, 6 H), 7,1–7,4 (m, 20 H).

C. (4S,5S,1'R,2'S)-4-benzil-5-(2-(N-Cbz-ammino)-1-idrossi-3-fenilpropil)-ossazolidin-2-one

20

Una soluzione di 320 mg (0,49 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 13B in 15 ml di acetoni-trile fu riscaldata a riflusso sotto un'atmosfera di N_2 per 18 ore. Dopo aver lasciato raffreddare, il sol-vente venne rimosso sotto vuoto ed il residuo fu ricristallizzato da etil acetato/esano ottenendosi 89 mg (39%) del composto desiderato.

25

D. (2S,3R,4S,5S)-2,5-Diammino-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

30

Impiegando la procedura dell'Esempio 1E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1D con il risultante composto dell'Esempio 13A o con il risultante composto dell'Esempio 13C si otteneva il composto desiderato miscelato con alcool benzilico. La purificazione di una piccola porzione mediante cromatografia su gel di silice impiegando 5% metanolo/2% isopropilammina in cloroformio dava il com-posto desiderato puro, p.f. 115–119°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,46 (dd, $J = 14$, 9 Hz, 1 H), 2,61 (dd, $J = 14$, 11 Hz, 1 H), 3,02 (td, $J = 9$, 3 Hz, 1 H), 3,19 (dd, $J = 14$, 4 Hz, 1 H), 3,35–3,4 (m, 2 H), 3,51 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 3,76 (dd, $J = 9$, 3 Hz, 1 H), 7,2–7,4 (m, 10 H).

35

E. (2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((4-benzilpiperazin-1-il)carbonil)-valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

40

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risul-tante composto dell'Esempio 10C si otteneva il composto desiderato.

Esempio 14

A. Tiazolo-2-carbossaldeide

45

Una soluzione di 5 g (60 mmoli) di tiazolo in 20 ml di etere anidro fu raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 a -78°C e fu trattata in un periodo di 20 min con una soluzione di 26 ml di *n*-butillitio (2,5 M in esano) diluiti con 10 ml di etere. Dopo l'aggiunta, la soluzione fu sottoposta ad agitazione per 30 min e fu trattata con una soluzione di 6,0 ml (60 mmoli) di *n*-formilmorfolina in 10 ml di etere anidro in un pe-riodo di 10 min. La soluzione risultante fu lasciata riscaldare a temperatura ambiente in un periodo di 4 ore, dopo di che fu bloccata a 0°C con HCl acquoso 4 M. La miscela fu diluita con HCl 4 N dopo di che lo strato acquoso fu lavato con etere, neutralizzato a pH 8 con NaOH acquoso e con NaHCO_3 ac-quoso, fu estratto con quattro porzioni da 50 ml di etere, essiccato su MgSO_4 e concentrato sotto vuo-to. Il prodotto grezzo così ottenuto (5,02 g, 76%) come un solido bruno aveva una purezza sufficiente per la fase successiva.

55

B. Trans-metil 3-(tiazol-2-il)-2-propenoato

60

Impiegando la procedura dell'Esempio 5A ma sostituendo il trietilfosfonoacetato con trimetilfosfono-acetato e sostituendo la piridin-2-carbossaldeide con il risultante composto dell'Esempio 14A si ottene-va, dopo cromatografia su gel di silice impiegando esano:etil acetato 4:1, una resa del 40% del compo-sto desiderato come un solido cristallino giallo, p.f. 75–75,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,83 (s, 3 H), 6,73 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 7,45 (d, $J = 3$ Hz, 1 H), 7,80 (d, $J = 15$ Hz, 1 H), 7,93 (d, $J = 3$ Hz, 1 H).

65

C. Acido trans-3-(tiazol-2-il)-2-propenoico

Una soluzione di 1,46 g (8,6 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 14B in 10 ml di 1,4-diossa-

no e 5 ml di acqua fu trattata con 0,73 g (17 mmoli) di idrossido di litio monoidrato e fu sottoposta ad

agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto ad un

volume di 5 ml e fu acidificata a pH 2 con HCl 4 N. Il precipitato così ottenuto fu filtrato ed essiccato

sotto vuoto ottenendosi 1,2 g (90%) del composto desiderato come un solido biancastro, p.f. 185,5–

187°C.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ 6,67 (d, J = 15 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 15 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 3 Hz, 1 H),

8,01 (d, J = 3 Hz, 1 H), 12,81 (br s, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 156.

D. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(trans-3-(tiazol-2-il)-2-propenoil)-valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilico con il risul-

tante composto dell'Esempio 14C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6A con il risultante

composto dell'Esempio 4C si otteneva il composto desiderato, p.f. >260°C.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 773.

Esempio 15A. (2S,3S,4R,5S)-3-Acetossi-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1C ma sostituendo il (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-

3,4-diidrossi-1,6-difenilesano con (2S,3S,4S,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano si

otteneva il composto desiderato con una resa dell'11% assieme con (4S,5R,1'S,2'S)-5-(1-acetossi-2-(N-

Cbz-ammino)-3-fenilpropil)-4-benzil-ossazolidin-2-one con una resa del 35%. (2S,3S,4R,5S)-3-Acetossi-

2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3-bromo-1,6-difenilesano:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,05 (s, 3 H), 2,57 (dd, J = 13, 8 Hz, 1 H), 2,74 (m, 2 H), 2,92 (dd, J = 14, 7 Hz,

1 H), 3,82 (d, J = 9 Hz, 1 H), 4,32 (br q, 1 H), 4,64 (m, 1 H), 4,9–5,1 (m, 6 H), 5,33 (br d, 1 H), 7,0–

7,4 (m, 20 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 673, 675.

B. (2S,3R,5S)-3-Acetossi-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1C con

il risultante composto dell'Esempio 15A si otteneva il composto desiderato.

Spettro di massa: (M + NH₄)⁺ = 612.

C. (2S,3R,5S)-2,5-Diammino-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1D con

il risultante composto dell'Esempio 15B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dap-

prima isopropilammina al 2% in cloroformio seguita da metanolo al 2% ed isopropilammina al 2% in

cloroformio, il composto desiderato contaminato con sali di Sn.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,85 (m, 1 H), 2,43 (dd, J = 13, 10 Hz, 1 H), 2,66 (dd, J = 14, 9 Hz, 1 H), 2,86

(dd, J = 14, 4 Hz, 1 H), 3,0–3,1 (m, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,89 (m, 1 H), 7,2–7,4 (m, 10 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 285.

D. (2S,3R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(N-metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con

il risultante composto dell'Esempio 15C si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando me-

tanolo all'1,5% in cloroformio seguito da metanolo al 2% in cloroformio, il composto desiderato, p.f. 92–

96°C, con una resa del 65%.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 779.

Esempio 16A. α-Isocianato-isoleucina metil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 2A ma sostituendo l'L-valina metil estere cloridrato con l'L-iso-

leucina metil estere cloridrato si otteneva il composto desiderato come un olio.

B. N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)-isoleucina metil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 3D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 2A con il risultante composto dell'Esempio 16A si otteneva il composto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,92 (t, J = 7 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,21 (m, 1 H), 1,46 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,46 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 6,15 (br, 1 H), 7,22 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 7 Hz, 1 H), 7,69 (td, J = 7, 2 Hz, 1 H), 8,55 (br d, 1 H).

C. N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucina p-nitrofenil estere

Impiegando le procedure dell'Esempio 3E e dell'Esempio 3F con il composto risultante dell'Esempio 16B si otteneva il composto desiderato grezzo.

D. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 16C, si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2% in cloroformio, il composto desiderato con una resa del 68%. Il composto puro fondeva a 143–145°C, risolidificava e fondeva di nuovo a 173–174°C.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 807.

Esempio 17(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 200 mg (0,34 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1D in 4 ml di metanolo, fu trattata con 2 ml di idrossido di ammonio acquoso concentrato. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 6 ore ed a 50°C per 45 minuti. Si aggiunse 1 ml addizionale di idrossido di ammonio acquoso e si continuò a riscaldare per 1 ora. La soluzione risultante fu diluita con 50 ml di diclorometano, fu lavata in successione con acqua e con soluzione salina satura, fu essiccata su MgSO₄, e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 25% in esano seguito da etil acetato al 33% in esano, dava 161 mg (84%) del composto.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,63 (m, 2 H), 2,73 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,05 (br, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,77 (br q, 1 H), 3,93 (br q, 1 H), 4,78 (br d, 1 H), 5,05 (m, 4 H), 7,0–7,4 (m, 20 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 553.

Anal. Calc. per C₃₄H₃₆N₂O₅: C, 73,89; H, 6,57, N, 5,07.

Trovato: C, 73,81; H, 6,61; N, 5,04.

Esempio 18A. Trans-(2S,5S)-2,5-bis-(N-(benzilossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-esene

Una soluzione di 4,64 g del risultante composto dell'Esempio 15A in 48 ml di acido acetico fu trattata con 1,33 g di polvere di zinco e fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 3 giorni. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto, fu ripresa in etil acetato, fu lavata con NaHCO₃ acquoso saturo, essiccata su MgSO₄ e concentrata sotto vuoto ottenendosi 3,27 g (89%) del composto desiderato.

B. trans-(2S,5S)-2,5-diammino-1,6-difenil-3-esene

Una soluzione di 3,27 g del risultante composto dell'Esempio 18A in 75 ml di HBr al 30% in acido acetico, fu lasciata a sè a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto ed il residuo fu lavato con esano per rimuovere benzil bromuro. Il solido fu poi ripreso in NaOH 1 N, fu estratto con tre porzioni da 100 ml di diclorometano, fu essiccato su Na₂SO₄, e concentrato. La cromatografia su gel di silice impiegando dapprima isopropilammina al 2% in cloroformio, poi 2% metanolo/2% isopropilammina in cloroformio, dava 1,35 g (83%) del composto desiderato.

C. trans-(2S,5S)-2,5-bis-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-esene

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 18B, si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima metanolo all'1,5% in cloroformio e poi metanolo al 3% in cloroformio, 86 mg (75%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 761.

Esempio 19A. trans-etil 3-((tiazol-2-il)-ammino)-2-propenoato

Una soluzione di 2,3 g di 2-amminotiazolo ed 1.55 ml di etil propiolato in 10 ml di diclorometano e 5 ml di dimetilformammide, fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 3 giorni. La miscela risultante fu filtrata ed il filtrato fu concentrato sotto vuoto. Il residuo fu cromatografato su gel di silice impiegando etil acetato dapprima al 20% poi al 40% in esano, ottenendosi 1,54 g (51%) del composto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,30 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4,22 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5,79 (d, J = 15 Hz, 1 H), 6,03 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,47 (br, 1 H), 8,17 (d, J = 15 Hz, 1 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 199$.

B. Acido-3-((tiazol-2-il)-ammino)-2-propenoico

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 19A, si otteneva il composto desiderato con una resa del 70%.

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 6,08 (d, J = 15 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 5 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 15 Hz, 1 H), 9,4 (br, 1 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 171$.

C. (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-(N-(trans-3-((tiazol-2-il)-ammino)-2-propenoil)-valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 4C e sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilico con il risultante composto dell'Esempio 19B, si otteneva il composto desiderato.

Esempio 20(2S,3S,5S)-3-acetossi-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenilesano

Una sospensione di 59 mg (0,078 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2E in 1 ml di diclorometano, fu trattata in successione con 0,017 ml (0,16 mmoli) di 4-metilmorfolina, 0,007 ml (0,12 mmoli) di anidride acetica e 5 mg di 4-dimetilamminopiridina. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, fu trattata con 10 ml di NaHCO_3 acquoso, fu sottoposta ad agitazione per 30 minuti, fu estratta con due porzioni da 20 ml di diclorometano, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 3% in cloroformio dava 51,6 mg (83%) del composto desiderato.

Esempio 21(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-Boc-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 1,0 g (4,1 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 1,98 g (9,1 mmoli) di di-t-butildicarbonato in 40 ml di diclorometano, fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente fu rimosso sotto vuoto ed il residuo fu cromatografato su gel di silice impiegando etil acetato al 25% in esano seguito da etil acetato al 33% in esano ottenendosi 1,32 g (72%) del composto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,39 (s, 18 H), 1,62 (t, J = 6 Hz, 2 H), 2,74 (m, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,86 (br q, 1 H), 4,54 (br, 1 H), 4,80 (br d, 1 H), 7,05–7,3 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(\text{M} + \text{H})^+ = 485$.

Anal Calc. per $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,39; H, 8,32; N, 5,78.

Trovato: C, 69,21; H, 8,38; N, 5,73.

Esempio 22(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(t-butilacetil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 150 mg (0,53 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 0,18 ml (1,3 mmoli) di trietilammina in 6 ml di diclorometano, fu raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 a -40°C e fu trattata con 0,15 ml (1,1 mmoli) di t-butilacetil cloruro. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a -40°C per 30 minuti, fu diluita con 50 ml di diclorometano, fu lavata in successione con acqua e soluzione salina satura, essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato dapprima al 25% e poi al 33% in esano, dava 216 mg (85%) del composto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,89 (s, 9 H), 0,95 (s, 9 H), 1,67 (m, 2 H), 1,93 (s, 2 H), 1,97 (s, 2 H), 2,76 (AA', 2 H), 2,88 (d, J = 7 Hz, 2 H), 3,61 (br t, 1 H), 3,97 (br q, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 4,62 (br, 1 H), 5,55 (br d, J = 7 Hz, 1 H), 5,77 (br d, J = 9 Hz, 1 H), 7,05–7,3 (m, 10 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 481$.

Anal. Calc. per $C_{30}H_{44}N_2O_3$: C, 74,96; H, 9,23; N, 5,83.

Trovato: C, 74,41; H, 9,21; N, 5,73.

5 Esempio 23

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((4-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 0,12 mmoli di trifosgene in 2 ml di tetraidrofurano anidro fu raffreddata sotto un'atmosfera di N_2 a $-78^\circ C$. Si aggiunse, goccia a goccia, una soluzione di 0,36 mmoli di piridina-4-metano e 0,36 mmoli di 4-metilmorfolina in 1 ml di tetraidrofurano. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a $-78^\circ C$ per 30 minuti, fu trattata con una soluzione di 0,18 mmoli del composto risultante dell'Esempio 1E e 0,36 mmoli di 4-metilmorfolina in 1 ml di tetraidrofurano, e fu sottoposta ad agitazione a $-10^\circ C$ per 2 ore. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto ed il residuo fu cromatografato su gel di silice ottenendosi il composto desiderato.

15

Esempio 24

A. 3-(N-(t-butilossicarbonil)amminometil)piridina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3A ma sostituendo la 2-(amminometil)piridina con la 3-(amminometil)piridina si otteneva il composto desiderato con una resa del 97%.

20

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9 H), 4,33 (br d, $J = 6$ Hz, 2 H), 4,95 (br, 1 H), 7,27 (br t, $J = 6$ Hz, 1 H), 7,63 (br d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,52 (m, 2 H).

B. 3-(N-(t-butilossicarbonil)-N-metilammino)metil)piridina

25

Impiegando la procedura dell'Esempio 3B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3A con il risultante composto dell'Esempio 24A, si otteneva il composto desiderato.

C. 3-(N-metilammino)metil)piridina dicloridrato

30

Impiegando la procedura dell'Esempio 3C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3B con il risultante composto dell'Esempio 24B, si otteneva il composto desiderato.

D. N-((N-metil-N-((3-piridinil)metil)ammino)carbonil)-valina metil estere

35

Impiegando la procedura dell'Esempio 3D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3C con il risultante composto dell'Esempio 24C, si otteneva il composto desiderato.

40

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,90 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 7$ Hz, 3 H), 2,16 (pd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,49 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 4,95 (br d, $J = 9$ Hz, 1 H), 7,28 (td, $J = 6, 1$ Hz, 1 H), 7,61 (ddd, $J = 7, 3, 2$ Hz, 1 H), 8,53 (m, 2 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 280$.

E. N-((N-metil-N-((3-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valina

45

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 24D, si otteneva il composto desiderato.

F. N-((N-metil-N-((3-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valina p-nitrofenil estere

50

Impiegando la procedura dell'Esempio 3F ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 24E si otteneva il composto desiderato.

G. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 24F si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima metanolo al 2% in cloroformio, poi metanolo al 7% in cloroformio, ed infine metanolo al 10% in cloroformio, il composto desiderato (R_f 0,19, metanolo al 10% in cloroformio), con una resa del 49%.

60

Esempio 25

A. N-((2-piridinil)metossicarbonil)-isoleucina metil estere

65

Impiegando la procedura dell'Esempio 2B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 2A con il risultante composto dell'Esempio 16A, si ottiene il composto desiderato.

B. N-((2-piridinil)metossicarbonil)-isoleucina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 25A, si otteneva il composto desiderato.

C. N-((2-piridinil)metossicarbonil)-isoleucina p-nitrofenil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 3F ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 25B si otteneva il composto desiderato.

D. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-isoleucinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1D con il risultante composto dell'Esempio 25C si otteneva, dopo triturazione del residuo con etil acetato:esano 4:1 e filtrazione, il composto desiderato.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 791$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{56}N_6O_7 \cdot 2 H_2O$: C, 64,69; H, 7,40; N, 10,29.

Trovato: C 64,78; H, 6,90; N, 10,32.

Esempio 26(2S,3S,5S)-3-acetossi-2,5-bis-(N-(N-(N-metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 20 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 2E con il risultante composto dell'esempio 3G si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 3% in cloroformio, il composto desiderato con una resa dell'89%.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 821$.

Esempio 27(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-Boc-ammino)-1,6-dicicloesil-3-idrossiesano

Una miscela di 100 mg del risultante composto dell'Esempio 21 e 100 mg di rodio al 5% su carbone in 3 ml di metanolo, fu sbattuta sotto 4 atmosfere di H_2 per 1 giorno. La miscela risultante fu filtrata e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 20% in esano, dava 92 mg (90%) del composto desiderato.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,75–1,90 (copertura br, 28 H), 1,44 (s, 18 H), 3,30 (br, 1 H), 3,63 (m, 2 H), 3,72 (m, 1 H), 4,41 (br, 1 H), 4,66 (br d, 1 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 497$.

Anal. Calc. per $C_{28}H_{50}N_2O_5 \cdot 0.75 H_2O$: C, 66,17; H, 10,21; N, 5,51.

Trovato: C, 65,98; H, 10,42; N, 5,47.

Esempio 28A. Boc-(L)-(4-tiazolil)-alaninale

Una soluzione di 5 g di Boc-(L)-(4-tiazolil)alanina in 25 ml di dimetilformammide anidra fu trattata con 4,1 ml di etantiolo e 60 mg di 4-dimetilamminopiridina. La soluzione risultante fu raffreddata a 0°C, fu trattata con 4,5 g di dicicloesilcarbodiimide e fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 20 minuti ed a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela fu filtrata, concentrata, ripresa in 5 ml di etil acetato, filtrata e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 15% in esano dava 4,4 g (72%) di Boc-(L)-(4-tiazolil)alanina etantiol estere. Una porzione del tioestere di cui sopra (0,18 g) fu combinata con 0,25 g di palladio al 10% su carbone in 3 ml di acetone. La miscela fu trattata con 0,3 ml di trietilsilano, fu sottoposta ad agitazione per 4 ore, filtrata attraverso Celite e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando prima cloroformio poi metanolo al 3% in cloroformio, dava 0,1 g (68%) del composto desiderato.

B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Boc-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-di(4-tiazolil)esano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1B, ma sostituendo Cbz-L-fenilalaninale con il risultante composto dell'Esempio 28A ed aggiungendo una fase di neutralizzazione dopo l'aggiunta di HCl acquoso 1 N, si otteneva, dopo estrazione con cloroformio, una miscela grezza che fu purificata mediante cromatografia su gel di silice ottenendosi il composto desiderato.

C. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-1,6-di-(4-tiazolil)-3-idrossiesano

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 1C, 1D, 1E e 2E ma sostituendo il (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano con il risultante composto dell'Esempio 28B, si otteneva il composto desiderato.

Esempio 29

A. (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-1,6-di-(4-benzilossifenil)-3,4-diidrossiesano

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 1A e 1B ma sostituendo il Cbz-(L)-fenilalanino con Cbz-(L)-O-benziltirosinolo si otteneva una miscela grezza che fu purificata mediante cromatografia su gel di silice ottenendosi il composto desiderato.

B. (2S,3S,5S)-2,5-diammino-1,6-(4-idrossifenil)-3-idrossiesano

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 1C, 1D e 17 ma sostituendo il (2S,3R,4R,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano con il risultante composto dell'Esempio 29A si otteneva un composto che fu trattato con metanolo e palladio al 10% su carbone, fu sbattuto sotto 4 atmosfere di H₂ per 4 ore, fu filtrato e concentrato sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato.

C. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-1,6-di-(4-idrossifenil)-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 2E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 29B si otteneva il composto desiderato.

Esempio 30

A. N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valina metil estere

Una sospensione di 1,0 g (5,96 mmoli) di (L)-valina metil estere in 10 ml di cloroformio, fu raffreddata a -20°C e fu trattata con una soluzione di 0,48 ml di tiofosgene in 5 ml di cloroformio. La soluzione risultante fu trattata goccia a goccia con 2,49 ml (17,9 mmoli) di trietilammina, fu sottoposta ad agitazione a -20°C per 15 minuti, poi fu bloccata con 10 ml di HCl 0,1 M. Lo strato di cloroformio venne separato, lavato con quattro porzioni da 5 ml di acqua, essiccato su MgSO₄, e concentrato sotto vuoto ottenendosi 1,01 g dell' α -isotiocianato-(L)-valina metil estere come un olio. L'olio grezzo (1,01 g) su ripresa in 10 ml di diclorometano e fu aggiunta ad una miscela di 0,81 g (4,15 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3C ed 1,14 ml (10,4 mmoli) di 4-metilmorfolina in 40 ml di diclorometano. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore, fu lavata con tre porzioni da 15 ml di acqua, essiccata su MgSO₄, e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 15% in diclorometano dava 1,23 g (100%) del composto desiderato come un olio.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,02 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,06 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,33 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,83 (AA', 2 H), 5,10 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8, 5 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 (br t, J = 8 Hz, 1 H), 8,56 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 296.

B. N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 30A si otteneva il composto desiderato come una schiuma.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,04 (d, J = 7 Hz, 3 H), 1,08 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2,41 (m, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 4,80 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4,94 (br d, J = 15 Hz, 1 H), 5,11 (dd, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,29 (ddd, J = 8, 5, 1 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,76 (td, J = 8, 2 Hz, 1 H), 8,19 (br, 1 H), 8,55 (ddd, J = 5, 2, 1 Hz, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 282.

C. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 3F e 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3E con il risultante composto dell'Esempio 30B si otteneva il composto desiderato.

Esempio 31A. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(Cbz-treoninil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilico con Cbz-(L)-treonina, si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice, il composto desiderato.

Esempio 32(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(Cbz-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 6G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6F con il risultante composto dell'Esempio 1E otteneva il composto desiderato.

Esempio 33(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 6H ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6G con il risultante composto dell'Esempio 32 si otteneva il composto desiderato.

Esempio 34A. Acido 3-(tiazol-2-il)-propanoico

20 Secondo la procedura di Jones, e al. (J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4526) una soluzione di 0,5 g del risultante composto dell'Esempio 14C e 0,15 g di idrossido di sodio in 4 ml di acqua fu trattata con 0,10 g di nichel Raney e fu sbattuta sotto 3 atmosfere di idrogeno per 16 ore. La miscela fu filtrata e il filtrato fu neutralizzato con HCl 4 N, fu concentrato sotto vuoto ed acidificata a pH 2 con HCl 4 N. Il precipitato risultante fu filtrato ottenendosi 0,17 g (34%) del composto desiderato come un solido bianco.

B. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(3-(tiazol-2-il)propanoil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

30 Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 33 e sostituendo l'acido trans-3-(3-piridil)acrilico con il risultante composto dell'Esempio 34A si otteneva il composto desiderato.

Esempio 35(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(trifluoroacetossi)esano

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 20 ma sostituendo l'anidride acetica con anidride trifluoroacetica e bloccando la reazione con un tampone a pH 6 si otteneva una miscela a due strati. Lo strato organico fu diluito con diclorometano, fu separato, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato.

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,69 (d, 3 H), 0,72 (d, 3 H), 0,81 (d, 3 H), 0,85 (d, 3 H), 1,63 (m, 1 H), 1,94 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 2,66 (m, 2 H), 2,81 (m, 2 H), 3,81 (dd, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 4,53 (br, 1 H), 5,01 (m, 2 H), 5,22–5,28 (m, 6 H), 5,92 (br, 1 H), 6,04 (br d, 1 H), 7,12–7,24 (m, 12 H), 7,34 (br t, 2 H), 7,72 (td, 2 H), 8,60 (br d, 2 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 849.

Esempio 36(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)-ammino)-carbonil)-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-(trifluoroacetossi)esano

55 Impiegando la procedura dell'Esempio 20 ma sostituendo l'anidride acetica con anidride trifluoroacetica, sostituendo il risultante composto dell'Esempio 2E con il risultante composto dell'Esempio 3G e bloccando la reazione con un tampone a pH 6, si ottenne una miscela a due strati. Lo strato organico fu diluito con diclorometano, fu separato, essiccato su Na₂SO₄ e concentrato sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato.

Esempio 37A. ((3-piridinil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato

60 Una soluzione di 20 g (0,1 moli) di (4-nitrofenil)cloroformiato in 150 ml di diclorometano fu raffreddata a 0°C e fu trattata in successione con 8,0 ml (0,083 moli) di piridin-3-metanolo e 11 ml (0,1 moli) di 4-metilmorfolina. Dopo l'aggiunta, la soluzione fu lasciata arrivare a temperatura ambiente, fu sottoposta ad agitazione per 0,5 ore, fu diluita con diclorometano, fu lavata in successione con NaHCO₃ acquoso

e con acqua, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. Il residuo venne frantumato, triturato con esano:etil acetato 3:1 e filtrato. Il solido risultante fu disciolto in una quantità minima di etil acetato/esano bollenti, fu filtrato caldo per rimuovere un olio scuro insolubile e fu lasciata raffreddare. Il prodotto cristallino desiderato (18,65 g, 82%) fu raccolto mediante filtrazione.

5

B. (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi)carbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano-
e (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10

Una soluzione di 1,5 g (5,28 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 10 ml di tetraidrofurano fu trattata goccia a goccia, in un periodo di 5 ore, con una soluzione di 1,6 g (5,8 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 37A in 10 ml di tetraidrofurano. Dopo l'aggiunta la soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore e fu concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2–3,5% in cloroformio dava una miscela dei due composti desiderati. La cromatografia su gel di silice della miscela impiegando dapprima isopropilamina al 2% in diclorometano e poi 2% isopropilamina/2% metanolo in diclorometano dava 0,38 g (16%) di (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 0,87 g (36%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

15

20

C. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-
(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25

Una soluzione di 1,2 g (2,86 mmoli) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano in 20 ml di tetraidrofurano fu trattata con 1,55 g (4,01 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3F. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 96 ore, fu trattata con NaHCO_3 acquoso, fu estratta con cloroformio, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% in cloroformio ottenendosi 1,75 g (92%) del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 69–71°C.

30

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 667$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67,54; H, 7,01; N, 12,44.

Trovato: C, 67,54; H 6,83; N 12,33.

Esempio 38

35

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-2-
(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40

Una soluzione di 0,95 g (2,27 mmoli) di (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano in 15 ml di tetraidrofurano fu trattata con 1,22 g (3,17 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3F. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 24 ore, fu trattata con NaHCO_3 acquoso, fu estratta con cloroformio, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% in cloroformio ottenendosi 1,46 g (94%) del composto desiderato (R_f 0,26, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 58–61°C.

45

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 667$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot 1,1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 66,47; H, 7,08; N 12,29.

Trovato: C, 66,12; H, 6,68; N, 12,10.

Esempio 39

50

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-
ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55

Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2–5% in cloroformio, 104 mg (95%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 169–171°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 654$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_6 \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67,05; H, 6,69; N, 10,51.

Trovato: C, 66,98; H, 6,53; N, 10,57.

60

Esempio 40

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-
ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

65

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con

il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2–5% in cloroformio, 102 mg (94%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 172–174°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ 654$.

- 5 Anal. Calc. per $C_{37}H_{43}N_5O_6 \cdot 0.5 H_2O$: C, 67,05; H, 6,69; N, 10,51.
Trovato: C, 66,70; H, 6,41; N, 10,37.

Esempio 41

A. 2-((N-metil)ammino)metil)tiazolo

- 10 Una miscela di 2,0 g (17,7 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 14A, 4,78 g (71 mmoli) di metilammina cloridrato, 4,36 g (53 mmoli) di acetato di sodio e 1,67 g (27 mmoli) di cianoboridruro di sodio in 50 ml di alcool isopropilico fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 3 giorni. La miscela risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu ripreso in etil acetato e fu estratto con
15 $NaHCO_3$ acquoso saturo. Lo strato acquoso fu concentrato sotto vuoto fino a un piccolo volume, fu saturato con NaCl ed estratto con metanolo al 10% in cloroformio fino a quando, secondo la tlc, nello strato acquoso non rimaneva prodotto. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice, impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, dava 0,4 g (18%) del composto desiderato.

- 20 B. N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina metil estere

- Una soluzione di 0,4 g (3,1 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 41A e 3,1 mmoli del risultante composto dell'Esempio 2A in 10 ml di diclorometano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 1,5 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima all'1% poi al 2% in cloroformio ottenendosi 0,57 g (64%) del composto desiderato puro (R_f 0,61, metanolo al 10% in cloroformio).

- 30 C. N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina

- Una soluzione di 0,57 g (2,0 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 41B in 8 ml di diossano fu trattata con 8 ml (4,0 mmoli) di idrossido di litio acquoso 0,5 M. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione risultante fu neutralizzata con HCl acquoso 1N, fu concentrata sotto vuoto fino ad un piccolo volume, fu saturata con NaCl e fu estratta con due porzioni da 100 ml di etil acetato.
35 Gli strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato.

D. N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina p-nitrofenil estere

- 40 Una soluzione di 2,0 mmoli del risultante composto dell'Esempio 41C e 0,3 g (2,2 mmoli) di 4-nitrofenolo in 10 ml di tetraidrofurano fu trattata con 0,43 g (2,2 mmoli) di dicicloesil carbodiimide. Dopo aver agitato per 3 ore a temperatura ambiente, la miscela fu filtrata e il residuo fu lavato con 10 ml di tetraidrofurano fresco. I filtrati combinati furono concentrati sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo (R_f 0,11, etil acetato al 20% in cloroformio).

- 45 E. (2S,3S,5S)-2-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D si otteneva il composto desiderato.

Esempio 42

A. (1S,2S)-2-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-cicloesano

- 55 Una miscela di 21 mg (0,18 mmoli) di (S,S)-2-amminocicloesano (Overman e Sugai, e al., J. Org. Chem. 1985, 50, 4154), 60 mg (0,22 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 37A, 4 ml di tetraidrofurano fu riscaldata a refluxo per un'ora. La miscela risultante fu concentrata sotto vuoto e fu purificata mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 4% in cloroformio ottenendosi 36 mg (79%) del composto desiderato.

- 60 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,1–1,4 (m, 4 H), 1,7 (m, 2 H), 1,82 (br s, 1 H), 2,02 (m, 2 H), 3,25–3,45 (m, 2 H), 4,98 (br, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 7,29 (dd, $J = 7, 5$ Hz, 1 H), 7,70 (m, 1 H), 8,55 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 8,60 (d, $J = 2$ Hz, 1 H).

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 251$.

B. (1'S,2'S)-(2-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-cicloesil)-4-nitrofenilcarbonato

Una soluzione di 31 mg (0,12 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 42A in 5 ml di diclorometano fu trattata con 35 mg (0,18 mmoli) di 4-nitrofenil cloroformiato, fu sottoposta ad agitazione per 10 minuti, fu bloccata con metanolo e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando dapprima etil acetato al 20% in cloroformio poi metanolo al 4% in cloroformio dava 48 mg (95%) del composto desiderato.

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 416$.

C. (2S,3S,5S,1'S,2'S,1''S,2''S)-2,5-Bis-(N-(2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-cicloesil)ossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 48 mg (0,11 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 42B e 16 mg (0,06 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 15 ml di tetraidrofurano fu riscaldata a refluxo per 4 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e purificata mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 4% in cloroformio ottenendosi 31 mg (75%) del composto desiderato (R_f 0,12, metanolo al 10% in cloroformio) come una schiuma che solidificava.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 837$.

Esempio 43A. 4-(((N-metil)ammino)metil)tiазolo

Si trattò della metilammina acquosa (100 ml, 40% in peso) con 1,1 g (6,5 mmoli) di 4-(clorometil)tiазolo cloridrato. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 15 minuti, fu concentrata sotto vuoto, fu ripresa in metanolo al 5% in cloroformio, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto ottenendosi 0,81 g (97%) del composto desiderato grezzo.

B. N-((N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina p-nitrofenil estere

Usando in successione le procedure degli Esempi 41B, 41C e 41D, ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con il risultante composto dell'Esempio 43A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,17, etil acetato al 20% in cloroformio).

C. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 43B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3-5% in cloroformio, un 49% del composto desiderato (R_f 0,21, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 673$. p.f. 71-74°C.

Anal. Calc. per $C_{36}H_{44}N_6O_5S \cdot 0,15 CHCl_3$: C, 62,87; H, 6,42; N, 12,17.

Trovato: C, 62,63; H, 6,19; N, 12,02.

Esempio 44(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 43B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3-5% in cloroformio, un 43% del composto desiderato (R_f 0,23, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 673$. p.f. 69-73°C.

Anal. Calc. per $C_{36}H_{44}N_6O_5S \cdot 0,2 CHCl_3$: C, 62,42; H, 6,37; N, 12,07.

Trovato: C, 62,34; H, 6,11; N, 11,97.

Esempio 45A. 2-ammino-4-((N-metil)ammino)metil)tiазolo

Impiegando la procedura dell'Esempio 43A ma sostituendo il 4-(clorometil)tiазolo cloridrato con il 2-ammino-4-(clorometil)tiазolo dicloridrato si otteneva il composto desiderato grezzo.

B. N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina metil estere

Una soluzione di 4,26 g (27 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2A in 100 ml di diclorometano

no venne addizionata a 27 mmoli del composto risultante grezzo dell'Esempio 45A seguiti da 3 ml (54 mmoli) di 4-metilmorfolina. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente, fu lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo.

C. N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valina metil estere

Una soluzione di 1,0 g (3,33 mmoli) del composto risultante grezzo dell'Esempio 45B in 40 ml di diclorometano fu trattata in successione con 0,87 g (4 mmoli) di di-t-butildicarbonato e 10 mg di 4-dimetilamminopiridina. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 3 giorni, fu lavata con acido citrico al 10%, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato dapprima al 30% poi al 40% in cloroformio dava 0,65 g (49%) del composto desiderato (R_f 0,58, metanolo al 10% in cloroformio) come una schiuma.

D. N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)-valina sale di litio

Una soluzione di 0,62 g (1,55 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 45C in 6,2 ml di diossano fu trattata con 6,2 ml (3,1 mmoli) di idrossido di litio acquoso 0,5 M. Dopo aver agitato per 2 ore a temperatura ambiente, la soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo.

E. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Ad una soluzione di 70 mg (0,17 mmoli) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano 0,20 mmoli del risultante composto dell'Esempio 45D, 34 mg (0,25 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo monoidrato e 37 μL (0,34 mmoli) di 4-metilmorfolina in 1 ml di tetraidrofurano si aggiunsero 48 mg (0,25 mmoli) di etil-(3-dimetilamminopropil)carbodiimide. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente, fu diluita con cloroformio, lavata con NaHCO_3 acquoso saturo, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 1,5% e al 3% in cloroformio dava 97,2 mg (72,5%) del composto desiderato (R_f 0,59, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 95–98°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 788$.

Esempio 46

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia di gel di silice impiegando un gradiente di metanolo all'1,5%–2%–3% in cloroformio, 96 mg (71,6%) del composto desiderato (R_f 0,60, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 103–105°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 788$.

Anal. Calc. per $\text{C}_{41}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_7\text{S} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 61,44; H, 6,85; N, 12,23.

Trovato: C, 61,16; H, 6,64, N, 11,91.

Esempio 47

A. (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 0,40 g (0,133 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 13D e 0,57 g (0,147 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3F in 10 ml di tetraidrofurano fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu diluita con 50 ml di cloroformio, fu lavata con parecchie porzioni di NaOH acquoso 3N, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando in successione metanolo al 3%, 5% e 10% in cloroformio dava 0,41 g (56%) del composto desiderato (R_f 0,15, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 70 mg (0,13 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 47A e 42 mg (0,15 mmoli)

del risultante composto dell'Esempio 37A in 1 ml di tetraidrofurano fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3,5% in cloroformio ottenendosi 72 mg (83%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 86–88°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 683$.

Anal. Calc. per $C_{38}H_{46}N_6O_6 \cdot 0.5 H_2O$: C, 65,97; H, 6,85; N, 12,15.

Trovato: C, 65,79; H, 6,53; N, 11,95.

10 Esempio 48

A. (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi)carbonil)-ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 250 mg (0,83 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 13D e 251 mg (0,916 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 37A in 20 ml di tetraidrofurano fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3,5%–10% di metanolo in cloroformio ottenendosi 142 mg (57%) del composto desiderato (R_f 0,15, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 70 mg (0,13 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 48A in 1 ml di tetraidrofurano fu trattata con 42 mg (0,15 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3F. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore e fu concentrata sotto vuoto. Il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2% e al 3,5% in cloroformio ottenendosi 66 mg (76%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 82–83°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 683$.

Anal. Calc. per $C_{38}H_{46}N_6O_6 \cdot 0.75 H_2O$: C, 65,55; H, 6,88; N, 12,07.

Trovato: C, 65,55; H, 6,49; N, 11,77.

Esempio 49

A. (2S,3R,4S,5S)-5-ammino-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% poi al 10% in cloroformio, 210 mg (24%) del composto desiderato (R_f 0,20, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3R,4S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 49A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, 66 mg (75%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 166–168°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 670$.

Anal. Calc. per $C_{37}H_{43}N_5O_7$: C, 66,35; H, 6,47; N, 10,46.

Trovato: C, 66,25; H, 6,53; N, 10,28.

Esempio 50

(2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 48B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% poi al 10% in cloroformio, 61 mg (57%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 184–185°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 670$.

Anal. Calc. per $C_{37}H_{43}N_5O_7 \cdot 0.5 H_2O$: C, 65,47; H, 6,53; N, 10,32.

Trovato: C, 65,23; H, 6,27; N, 10,25.

Esempio 51A. 1-ammino-2-metil-2-propanolo cloridrato

Una soluzione di 30 ml di borano-tetraidrofurano (30 ml, 1M) fu raffreddata sotto un'atmosfera di N₂ a 0°C e fu trattata, goccia a goccia, con grande sviluppo di gas, con 2 ml di acetone cianoidrina. Dopo l'aggiunta, la soluzione risultante fu riscaldata a riflusso per 4 ore, fu lasciata raffreddare, fu bloccata con cautela (con sviluppo di gas) con 100 ml di HCl acquoso 1N e fu sottoposto ad agitazione per 1 ora. La miscela risultante fu lavata quattro volte con diclorometano, poi fu concentrata sotto vuoto al composto desiderato come un olio. L'olio, quando riscaldato sotto vuoto spinto dava una schiuma bianca che era estremamente igroscopica.

B. 1-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-2-metil-2-propanolo

Impiegando la procedura dell'Esempio 42A ma sostituendo il trans-2-amminocicloesano cloridrato con il risultante composto di 51A si otteneva, dopo cromatografia di gel di silice impiegando metanolo dapprima al 4% poi al 7,5% in cloroformio, il composto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,22 (s, 6 H), 3,20 (d, J = 6 Hz, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 5,18 (br, 1 H), 7,30 (dd, J = 7, 5 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 8,58 (br d, J = 5 Hz, 1 H), 8,62 (br, 1 H).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 225.

C. 1-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-2-metil-2-propil)-4-nitrofenilcarbonato

Impiegando la procedura dell'Esempio 42B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 42A con il risultante composto dell'Esempio 51B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima cloroformio, poi metanolo al 3% in cloroformio, il composto desiderato con una resa del 74%.

D. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-(1-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-2-metil-2-propil)ossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 42C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 42B con il risultante composto dell'Esempio 51C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in cloroformio, 80 mg del composto desiderato (R_f 0,09, metanolo al 5% in cloroformio).

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 785.

Esempio 52A. N-((3-piridinil)metossicarbonil)valina p-nitrofenil estere

Impiegando le procedure degli Esempi 2B, 2C e 2D ma sostituendo il piridin-2-metanolo con piridin-3-metanolo si otteneva il composto desiderato.

B. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-(1-((3-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-(1-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 52A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, 81 mg (87%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 654.

Esempio 53(2S,3S,5S)-2-(N-(N-(1-((3-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-(1-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 52A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, 76 mg (81%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 654.

Esempio 54A. N-((2-tiazolil)metossicarbonil)valina p-nitrofenil estere

Impiegando le procedure degli Esempi 2B, 2C e 2D ma sostituendo il piridin-2-metanolo con 2-(idros-

simetil)tiазolo (Dondoni, e al., Synthesis, 1987 998; Tetrahedron Lett. 1983, 24, 2901) si otteneva il composto desiderato.

B. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-tiazolil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 54A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, 69 mg (86%) del composto desiderato (R_f 0,36, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 660$.

Esempio 55

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-tiazolil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 54A si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, un 90% del composto desiderato (R_f 0,36, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 660$.

Esempio 56

A. 4-(clorometil)-2-metiltiazolo

Una miscela di 7,13 g (56 mmoli) di 1,3-dicloroacetone, 3,83 g (51 mmoli) di tioacetammide e 4,73 g (56 mmoli) di NaHCO_3 in 40 ml di dicloroetano venne sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per quattro giorni. La miscela risultante fu filtrata e il pannello di filtrazione fu lavato con dicloroetano fresco. I filtrati combinati furono aggiunti lentamente ad una soluzione pre-raffreddata (0°C) di 4,1 ml (56 mmoli) di tionil cloruro in 30 ml di dicloroetano. La miscela risultante fu riscaldata a 70°C per 40 minuti. Fu raffreddata e filtrata. Il residuo fu lavato con una piccola quantità di diclorometano e fu essiccata sotto vuoto a 50°C ottenendosi 3,0 g del composto desiderato grezzo.

B. 4-(N-metil)amminometil)-2-metiltiazolo

Il risultante composto di 56A (1,0 g) venne aggiunto lentamente, a porzioni, a 100 ml di una soluzione acquosa, agitata rapidamente, al 40% di metilammina. Dopo aver agitato per 1 ora, la soluzione fu concentrata sotto vuoto, fu ripresa in diclorometano, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata ottenendosi il composto desiderato grezzo come un olio giallo.

C. N-((4-nitrofenilossi)carbonil)valina metil estere

Una soluzione di 1,36 g (6,8 mmoli) di 4-(nitrofenil)-cloroformiato in 50 ml di diclorometano fu raffreddata a 0°C e fu trattata in successione con 1,03 g (6,1 mmoli) di valina metil estere cloridrato e 1,42 ml (13 mmoli) di 4-metilmorfolina. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora, fu diluita con diclorometano, fu lavata con NaHCO_3 acquoso, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata ottenendosi il composto desiderato grezzo.

D. N-((N-metil-N-((2-metil-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valina metil estere

Una miscela di 5,4 mmoli del risultante composto grezzo dell'Esempio 56B e 6,1 mmoli del risultante composto grezzo dell'Esempio 56C fu trattata con 0,5 mmoli di 4-dimetilpiridina in 40 ml di toluene e fu riscaldata a riflusso per 4 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto, fu ripresa in diclorometano, fu lavata in successione con NaHCO_3 acquoso e con acido citrico al 10%, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando dapprima cloroformio, poi metanolo al 2% e poi al 5% in cloroformio dava 1,1 g del composto desiderato.

E. N-((N-metil-N-((2-metil-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)-valina p-nitrofenil estere

Impiegando le procedure degli Esempi 41C e 41D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41B con il risultante composto dell'Esempio 56D si otteneva il composto desiderato.

F. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-metil-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 5 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 56E, si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo all'1,5–3–5% in cloroformio, 72% del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 687$. p.f. 66–69°C.

10 Esempio 57

A. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-(N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 15 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano 274 mg (93%) del composto desiderato grezzo (R_f 0,43, metanolo al 10% in cloroformio).

20 B. (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 57A si otteneva il composto desiderato.

25 C. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 30 Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con il risultante composto dell'Esempio 57B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3%–3,5%–5%–7% in cloroformio, 42 mg (50%) del composto desiderato (R_f 0,22, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 688$.

Esempio 58

35 A. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 40 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice, 283 mg (96%) del composto desiderato (R_f 0,43, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 45 Una soluzione di 283 mg del risultante composto dell'Esempio 58A in 10 ml di diclorometano fu trattata con 5 ml di acido trifluoroacetico e fu sottoposta ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto, fu ripartita tra NaHCO_3 acquoso saturo e cloroformio, fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata ottenendosi il composto desiderato (R_f 0,49, 2% isopropilammina/5% metanolo in cloroformio).

C. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 55 Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con il risultante composto dell'Esempio 58B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3,5%–5% in cloroformio, 48 mg (58%) del composto desiderato.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 688$.

60 Esempio 59

A. 2-(N-etilammino)metil)piridina

Impiegando la procedura dell'Esempio 70A ma sostituendo la chinolin-2-carbossaldeide con piridin-2-carbossaldeide e sostituendo la metilammina con etilammina si otteneva il composto desiderato.

65

B. N-((N-etil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina p-nitrofenil estere

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 41B, 41C, e 41D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con il risultante composto dell'Esempio 59A si otteneva il composto desiderato.

C. (2S,3S,5S)-5-(N-((N-etil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 59B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-5% in cloroformio, 88% del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 861$.

Esempio 60(2S,3S,5S)-2-(N-((N-etil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 59B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-5% in cloroformio, 93% del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 861$.

Esempio 61(2S,3R,4S,5S)-2-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 110 mg (0,20 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 47A in 1 ml di diclorometano fu trattata con 53 mg (0,24 mmoli) di di-t-butildicarbonato. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente, fu concentrata sotto vuoto e fu purificata mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima all'1,5% poi al 2% in cloroformio ottenendosi 93 mg (72%) del composto desiderato (R_f 0,53, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 105-107°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 648$.

Anal. Calc. per $C_{36}H_{49}N_5O_6 \cdot 0,25 H_2O$: C, 66,29; H, 7,65; N, 10,74.

Trovato: C, 66,11; H, 7,56; N, 10,64.

Esempio 62A. (2S,3R,4S,5S)-5-ammino-2-(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Una soluzione di 0,70 g (2,33 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 13D e 0,61 g (2,8 mmoli) di di-t-butildicarbonato in 20 ml di diclorometano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio ottenendosi 0,67 g (72%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

B. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 48B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 48A con il risultante composto dell'Esempio 62A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima all'1,5% poi al 2% in cloroformio, 103 mg (79%) del composto desiderato (R_f 0,55, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 91-93°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 648$.

Anal. Calc. per $C_{36}H_{49}N_5O_6$: C, 66,75; H, 7,62; N, 10,81.

Trovato: C, 66,58; H, 7,34; N, 10,64.

Esempio 63

A. (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e-
(2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

5 Una soluzione di 1,5 g (5,3 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 1,4 g (6,3 mmoli) di di-
 t-butildicarbonato in 50 ml di diclorometano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16
 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia
 su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio ottenendosi una miscela
 dei composti desiderati. Una seconda colonna di silice impiegando in successione metanolo allo 0%,
 10 0,5% e 1% in 2% isopropilammina/cloroformio dava 0,65 g di (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-(((t-butil)ossi)-
 carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano (R_f 0,27) e 0,18 g di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(((t-butil)os-
 si)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano (R_f 0,23, 2% metanolo/2% isopropilammina in cloroformio)
 assieme con 0,15 g di una miscela dei due composti desiderati.

15 B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-(N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-
(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

20 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-
 metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(((t-butil)ossi)carbo-
 nil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando me-
 tanolo al 2% in cloroformio, 66 mg (92%) del composto desiderato (R_f 0,60, metanolo al 10% in cloro-
 formio) come un solido bianco, p.f. 84–85°C.

25 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 632$.
 Anal. Calc. per $C_{36}H_{49}N_5O_5 \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,48; H, 7,86; N, 10,93.
 Trovato; C, 67,40; H, 7,54; N, 10,90.

Esempio 64

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-2-
(N-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

30 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-
 metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-(((t-butil)ossi)carbo-
 nil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando me-
 tanolo al 2% in cloroformio, 57 mg (80%) del composto desiderato (R_f 0,60, metanolo al 10% in cloro-
 formio).

35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 632$.

Esempio 65

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-metil-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-
N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con
 il risultante composto dell'Esempio 56E si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un
 gradiente di metanolo all'1–3–5% in cloroformio, 82% del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al
 45 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 687$. p.f. 69–72°C.

Esempio 66

A. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)ammino)-
carbonil)valinil)ammino)-2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-
 metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 62A si otte-
 neva il composto desiderato (R_f 0,68, metanolo al 10% in cloroformio).

55 B. (2S,3R,4S,5S)-2-ammino-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)-
carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A
 con il risultante composto dell'Esempio 66A si otteneva il composto desiderato.

C. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-
ammino)-2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

65 Impiegando la procedura dell'Esempio 61 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con

il risultante composto dell'Esempio 66B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2%, poi al 4%, poi al 6% in cloroformio, 61 mg (67%) del composto desiderato (R_f 0,35, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 103–107°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 669$.

5

Esempio 67

(2S,3S,5S)-5-(N-(((t-Butil)-ossi)carbonil)ammino)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 0,12 mmoli del risultante composto dell'Esempio 57B in 1 ml di diclorometano venne trattata con 0,14 mmoli di di-t-butildicarbonato. Dopo aver agitato per tre giorni a temperatura ambiente, la soluzione fu concentrata sotto vuoto e fu purificata mediante cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2% – 3,5% – 5% in cloroformio ottenendosi 48 mg (58%) del composto desiderato (R_f 0,22, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: $(m + 1)^+ = 653$.

15

Esempio 68

(2S,3S,5S)-2-(N-(((t-Butil)ossi)carbonil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

20

Impiegando la procedura dell'Esempio 67 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 57B con il risultante composto dell'Esempio 58B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, 42 mg (54%) del composto desiderato.

Esempio 69

A. 2-(((N-Metil)ammino)metil)benzimidazolo

Impiegando la procedura dell'Esempio 43A ma sostituendo il 4-(clorometil)tiazolo cloridrato con il 2-(clorometil)benzimidazolo cloridrato si otteneva il composto desiderato come una resa del 30% dopo cromatografia su gel di silice impiegando 2% isopropilammina/5%metanolo in cloroformio.

30

B. N-((N-Metil-N-((2-benzimidazolil)metil)ammino)-carbonil)-valina metil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 41B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con il risultante composto dell'Esempio 69A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 4% in cloroformio, 1,74 g (87%) del composto desiderato (R_f 0,50), metanolo al 4% in cloroformio.

35

C. N-((N-Metil-N-((2-benzimidazolil)metil)ammino)-carbonil)-valina

40

Impiegando la procedura dell'Esempio 41C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41B con il risultante composto dell'Esempio 69B si otteneva il composto desiderato.

D. N-((N-Metil-N-((2-benzimidazolil)metil)ammino)-carbonil)-valina p-nitrofenil estere

45

Impiegando la procedura dell'Esempio 41D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41C con il risultante composto dell'Esempio 69C si otteneva il composto desiderato.

E. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-benzimidazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

50

Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,4S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 69C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2,5% poi al 4,5% in cloroformio, 74,2 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 97–100°C.

55

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 706$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{47}N_7O_5 \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,21; H, 6,77; N, 13,72.

60

Trovato: C, 66,83; H, 6,70; N, 13,57.

Esempio 70

A. 2-(N-Metilammino)metil)chinolina

Una miscela di 1,93 g di chinolin-2-carbossaldeide e 0,19 g di 10% palladio su carbone in 15 ml di

65

metilammina anidra e 45 ml di metanolo fu sbattuta sotto quattro atmosfere di idrogeno per 8 ore. La miscela risultante fu filtrata attraverso Celite e fu concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato grezzo.

5 B. N-((N-Metil-N-((2-chinolinil)metil)ammino)carbonil)-valina

Impiegando in successione le procedure degli Esempi 41B e 41c, ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con il risultante composto dell'Esempio 70A si otteneva il composto desiderato.

10 C. (2S,3S,5S)-5-(N-((N-Metil-N-((2-chinolinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 46 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 70B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice, impiegando un gradiente di metanolo all'1-2,5% in cloroformio, 105 mg (60%) del composto desiderato (R_f 0,40, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 717$.

Esempio 71

20 (2S,3S,5S)-2-(N-((N-Metil-N-((2-chinolinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 70B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo all'1-2,5% in cloroformio, 100 mg (60%) del composto desiderato (R_f 0,36, metanolo al 10% in cloroformio), come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 717$.

Esempio 72

30 A. 1-(N-Metilammino)metil)isochinolina

Impiegando la procedura dell'Esempio 70A, ma sostituendo la chinolin-2-carbossaldeide con la isochinolin-1-carbossaldeide (Minisci, e al., J. Org. Chem., 1986, 51, 536) si otteneva il composto desiderato grezzo.

35 B. N-((N-Metil-N-((1-isochinolinil)metil)ammino)-carbonil)valina p-nitrofenil estere

Usando in successione le procedure degli Esempi 41B, 41C e 41D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con il risultante composto dell'Esempio 72A si otteneva il composto desiderato.

40 C. (2S,3S,5S)-5-(N-((N-Metil-N-((1-isochinolinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

45 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 72C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, 98 mg (96%) del composto desiderato (R_f 0,41, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 717$.

50 Esempio 73

(2S,3S,5S)-2-(N-((N-Metil-N-((1-isochinolinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 72C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2-3,5% in cloroformio, 69 mg (67%) del composto desiderato (R_f 0,41, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 717$.

60 Esempio 74

(2S,3S,5S)-2-(N-((N-Metil-N-((2-benzimidazolin)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

65 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 69C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando

do metanolo dapprima al 2,5% poi al 4,5 percento in cloroformio, 74 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,27, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido biancastro, p.f. 110–114°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 706$.

5 Esempio 75

A. ((2-Tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato.

Una soluzione di 2,3 g (11,5 mmoli) di (4-nitrofenile)-cloroformiato in 20 ml diclorometano fu raffreddata a 0°C fu trattata in successione con una soluzione di 1,2 g (10,4 mmoli) di 2-(idrossimetil)tiazolo (Dondoni, e. al., Synthesis, 1987, 998; Tetrahedron Lett. 1983, 24, 2901) in 5 ml di clorometano e 1,7 ml (15,7 mmoli) di 4-metilmorfolina. Dopo l'aggiunta, la soluzione fu lasciata arrivare a temperatura ambiente, fu sottoposta ad agitazione per 0,5 ore e fu concentrata sotto vuoto. La cromatografia di gel di silice del residuo impiegando dapprima cloroformio poi metanolo all'1% in cloroformio dava 1,15 g (39%) del composto desiderato (R_f 0,73, metanolo al 10% in cloroformio).

15 B. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((2-tiazolil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Una soluzione di 130 mg (0,46 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 75A e 60 mg (0,21 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 0,5 ml di tetraidrofuran fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione risultante fu concentrata sottovuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia di gel di silice impiegando metanolo da prima al 2% poi al 4% in cloroformio ottenendosi 99 mg (83%) del composto desiderato (R_f 0,73, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 66–69°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 567$.

25 Anal. Calc. per $C_{28}H_{36}N_4O_5S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,42; H, 5,43; N, 9,73.

Trovato: C 58,23; H, 5,20; N, 9,61.

Esempio 76

(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

30 Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 37A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 4A si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, 280 mg del composto desiderato (R_f 0,25, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 191–193°C.

35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 571$.

Anal. Calc. per $C_{32}H_{34}N_4O_6$: C, 67,35; H, 6,01; N, 9,82.

Trovato: C, 67,11; H, 6,01; N, 9,64.

Esempio 77

40 (2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 37A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 13D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 3% in cloroformio, a 110 mg del composto desiderato (R_f 0,42, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 180–186°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 571$.

Esempio 78

50 A. ((4-Tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato.

Impiegando la procedura dell'Esempio 75A ma sostituendo il 2-(idrossimetil)tiazolo con il 4-(idrossimetil)tiazolo (Kollonitsch, brevetto USA N. 3 299 083) si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima cloroformio poi metanolo all'1% in cloroformio, 380 mg (31%) del composto desiderato (R_f 0,70, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((4-tiazolil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il restante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 78A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% in cloroformio, 98,6 mg (83%) del composto desiderato (R_f 0,43, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 64–66°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 567$.

Anal. Calc. per $C_{28}H_{36}N_4O_5S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,42; H, 5,43; N, 9,73.

65 Trovato: C, 58,45; H, 5,24; N, 9,61.

Esempio 79A. ((2-Metil-5-tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato.

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 75A, ma sostituendo il 2-(idrossimetil)tiazolo con il 2-metil-5-(idrossimetil)tiazolo (Mashraqui e Keehn, J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4461) si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 6% in cloroformio, 243 mg (65%) del composto desiderato (R_f 0,25, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((2-metil-5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 79A si ottenevano, con cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3% in cloroformio, 49 mg (29%) del composto desiderato (R_f 0,5, metanolo al 10% in cloroformio).

15 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 595$.

Esempio 80A. 5-(Carbetossi)tiazolo.

20 Secondo la procedura di Mashraqui e Keehn (J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4461), si condensò l'etil α -cloro- α -formilacetato con tioformammide e si distillò sotto vuoto ottenendosi 5,65 g (33%) del composto desiderato.

B. 5-(idrossimetil)tiazolo

25 Secondo la procedura di Mashraqui e Keehn (J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4461), si ridusse il 5-(carbetossi)tiazolo con idruo di litio e alluminio ottenendosi il composto desiderato grezzo con una resa del 44%.

C. ((5-tiazolil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato

30 Impiegando la procedura dell'Esempio 75A ma sostituendo il 2-(idrossimetil)tiazolo con il 5-(idrossimetil)tiazolo e lasciando procedere la reazione a temperatura ambiente per 2 giorni si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 6% in cloroformio, 1,1 g (71%) del composto desiderato (R_f 0,22, etil acetato al 6% in cloroformio).

35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 281$.

D. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 80C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3% in cloroformio, 145 mg (73%) del composto desiderato (R_f 0,56, metanolo al 10% in cloroformio).

45 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 567$.

Esempio 81A. N-((4-Metilpiperazin-1-il)carbonil)valina Metil estere.

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 41B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con 1-metilpiperazina si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 5% poi al 7,5% in cloroformio, 1,40 g (100%) del composto desiderato (R_f 0,14, metanolo al 5% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 258$.

B. N-((4-Metilpiperazin-1-il)carbonil)valina.

55 Impiegando la procedura dell'Esempio 41C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41B con il risultante composto dell'Esempio 81A si otteneva il composto desiderato.

C. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-((4-Metilpiperazin-1-il)carbonil)-valinil)ammino)-2-(N-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

60 Ad una soluzione di 70 mg (0,175 mmoli) il risultante composto dell'Esempio 62A, 0,21 mmoli del risultante composto dell'Esempio 81B, 35 mg (0,26 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo monoidrato e 38 μ l (0,35 mmoli) di 4-metilmorfolina in 1 ml di tetraidrofurano si aggiunsero 50 mg (0,26 mmoli) di etil-(3-

dimetilamminopropil)carbodiimide. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente, fu diluita con metanolo al 5% in cloroformio, fu lavata con NaHCO₃ acquoso saturo e con soluzione salina saturo, fu essiccata su Na₂SO₄, e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 3%, 6% e 10% in cloroformio dava 82 mg (75%) del composto desiderato (R_f 0,18, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: (M + H)⁺ = 626.

Anal. Calc. per C₃₄H₅₁N₅O₆ · 0,5 H₂O: C, 64,33; H, 8,26; N, 11,03.

Trovato: C, 64,05; H, 8,07; N, 11,07.

10 Esempio 82

A. (2S,3S,4S,5S)-5-ammino-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante com posto dell'Esempio 2D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 13D con il risultante composto dell'Esempio 11C si ottenevano, sotto cromatografia di gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 340 mg (38%) del composto desiderato (R_f 0,20, metanolo al 10% in cloroformio).

20 B. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con il risultante composto dell'Esempio 82A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% in cloroformio, 86,7 mg (69%) del composto desiderato come un solido bianco, p.f. 84–85°C.

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 670.

Anal. Calc. per C₃₇H₄₃N₅O₆ · 1,0 H₂O: C, 64,61; H, 6,59; N, 10,18.

Trovato: C, 64,46; H, 6,22; N, 10,04.

30

Esempio 83

(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 75B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 75A con il risultante composto dell'Esempio 37A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 11C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, 98,6 mg (74%) del composto desiderato (R_f 0,45, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 80–82°C.

Spettro di massa (M + 1)⁺ = 571.

Anal. Calc. per C₃₂H₃₄N₄O₆ · 0,5 H₂O: C, 66,31; H, 6,08; N, 9,67.

Trovato: C, 66,09; H, 5,95; N, 9,53.

40

Esempio 84

A. (2S,3R,4S,5S)-5-Ammino-2-(N-(N-(((benzil)ossi)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con Cbz-valina p-nitrofenil estere si otteneva il composto desiderato.

50 B. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-((4-Metilpiperazin-1-il)-carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(N-(((benzil)ossi)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 81C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 62A con il risultante composto dell'Esempio 84A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 96,3 mg (71%) del composto desiderato (R_f 0,11, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 216–219°C.

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 759.

Anal. Calc. per C₄₂H₅₈N₆O₇ · 0,75 H₂O: C, 65,30; H, 7,76; N, 10,88.

Trovato: C, 65,48; H, 7,49; N, 10, 97.

60

Esempio 85

(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(N-metil-N-((4-tiazolil)-metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

65 Una soluzione di 75 mg (0,25 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 43B e 0,75 mmoli del ri-

sultante composto dell'Esempio 4A in 1 ml di tetraidrofurano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 54 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, dava 182 mg (91%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 92–94°C.

- 5 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2 \cdot H_2O$: C, 58,23; H, 6,84; N, 13,58.
 Trovato: C, 57,87; H, 6,49; N, 13,40.

Esempio 86

- 10 (2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)-metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 3G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 1E con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 43B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, 179 mg (89%) del composto desiderato (R_f 0,35, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 94–95°C.

- 15 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,87; H, 6,79; N, 13,73.
 20 Trovato: C, 58,69; H, 6,52; N, 13,66.

Esempio 87

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)-metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 25 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, 169 mg (85%) del composto desiderato (R_f 0,31, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 165–167°C.

- 30 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,87; H, 6,79; N, 13,73.
 Trovato: C, 58,61; H, 6,57; N, 13,57.

Esempio 88

- 35 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 1E si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, 151 mg (77%) del composto desiderato (R_f 0,31, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 154–156°C.

- 40 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 791$.
 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_5S_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 60,39; H, 6,90; N, 14,09.
 Trovato: 60,30; H, 6,74; N, 13,96.

Esempio 89

A. (2S,3S,4S,5S)-5-Ammino-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 50 Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 13D con il risultante composto dell'Esempio 11C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 282 mg (40%) del composto desiderato (R_f 0,14, metanolo al 10% in cloroformio).

- 55 B. (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 43B e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 89A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima all'1,5% poi al 3% poi al 5% in cloroformio, 73 mg (83%) del composto desiderato (R_f 0,37, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 84–88°C.

- 60 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 801$.
 Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_6S \cdot 0,5 H_2O$: C, 62,28; H, 7,09; N, 13,83.
 65 Trovato: C, 62,03; H, 6,89; N, 13,64.

Esempio 90

(2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 24F e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 89A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice in successione con metanolo al 2%, 4% e 6% in cloroformio, 64 mg (73%) del composto desiderato (R_f 0,25, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 92–94°C.

10 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 795$.

Esempio 91

(2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((4-metil-piperazin-1-il)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 81C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 62A con il risultante composto dell'Esempio 89A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 5% e al 10% in cloroformio, 65 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,15, metanolo al 10% in cloroformio).

20 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 773$.

Esempio 92

(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

25 Ad una soluzione di 70 mg (0,23 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 11C, 0,52 mmoli del risultante composto dell'Esempio 45D, 94 mg (0,69 mmoli) di 1-idrossibenzotriazolo monoidrato 50 μ l (0,46 mmoli) di 4-metilmorfolina in 1 ml di dimetilformammide si aggiunsero 130 mg (0,69 mmoli) di etil-(3-dimetilamminopropil)-carbodiimide. La soluzione risultante fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente, fu diluita con etil acetato, lavata con NaHCO_3 , acquoso saturo, essiccata su Na_2SO_4 , e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2% e al 5% in cloroformio dava 210 mg (88%) del composto desiderato (R_f 0,57, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 143–145°C.

35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 1037$.

Esempio 93

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)carbopnil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 13D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2% in cloroformio, 188 mg (80%) del composto desiderato (R_f 0,5, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 138–140°C.

45 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 1037$.

Esempio 94

(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 1E si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2% in cloroformio, 102 mg (43%) del composto desiderato (R_f 0,57, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 115–120°C.

55 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 1021$.

Esempio 95

(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 92 si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 62 mg (43%) del composto desiderato (R_f 0,16, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido biancastro, p.f. 122–124°C.

65

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 837$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{56}N_{10}O_6S_2 \cdot 0,5 CH_3OH \cdot 0,5CHCl_3$: C, 53,98; H, 6,41; N, 15,35.

Trovato: C, 53,80; H, 6,36; N, 14,98.

5 Esempio 96

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 93 si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, seguito da 2% isopropilammina/10% metanolo in cloroformio, 53 mg (38%) del composto desiderato (R_f 0,15, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 130–134°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 837$.

15 Anal. Calc. per $C_{40}H_{56}N_{10}O_6S_2 \cdot 2,25 H_2O$: C, 54,74; H, 6,95; N, 15,96.

Trovato: C, 54,74; H, 6,56; N, 15,57.

Esempio 97

20 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 94 si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 52 mg (72%) del composto desiderato (R_f 0,18, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 110–114°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 821$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{56}N_{10}O_6S_2 \cdot 0,5 CH_3OH \cdot 0,25CHCl_3$: C, 56,47; H, 6,75; N, 16,16.

Trovato: C, 56,85; H, 6,47; N, 15,45.

30 Esempio 98

(2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

35 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 89A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 5% in cloroformio, 68 mg (78%) del composto desiderato (R_f 0,34, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 96–97°C.

40 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 801$.

Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_6S \cdot 0,5 H_2O$: C, 62,28; H, 7,09; N, 13,83.

Trovato: C, 62,35; H, 6,98; N, 13,67.

Esempio 99

45 A. (2S,3S,4S,5S)-2-Ammino-5-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 13D con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 43B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 10% in cloroformio, 113 mg (32%) del composto desiderato (R_f 0,21, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 669$.

55 B. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)-ammino)-5-(N-(N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)-valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 99A si otteneva il composto desiderato grezzo (R_f 0,71, metanolo al 10% in cloroformio).

C. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 99B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 4% e 6% in cloroformio, 61 mg (58%) del composto desiderato (R_f 0,24, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 118–120°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 822$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{55}N_9O_6S_2 \cdot 0,5 CHCl_3$: C, 55,20; H, 6,29; N, 14,30.

10 Trovato: C, 55,46; H, 5,91; N, 14,21.

Esempio 100

(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-benzimidazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 69D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in cloroformio, 78 mg (40%) del composto desiderato (R_f 0,18, metanolo al 10% in cloroformio).

20 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 873$.

Esempio 101

(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-benzimidazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 69D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 11C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in cloroformio, 100 mg (50%) del composto desiderato (R_f 0,15, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 107–109°C.

30 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 873$.

Esempio 102

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-benzimidazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

35 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 69D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in cloroformio, 100 mg (50%) del composto desiderato (R_f 0,22, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 145–146°C.

40 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 873$.

Esempio 103

45 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-benzimidazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 69D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 1E si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 6% in cloroformio, 130 mg (61%) del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 150–152°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 857$.

55 Esempio 104

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((4-metil-piperazin-1-il)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 81B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in cloroformio seguito da 2% isopropilammino/2% metanolo in cloroformio, 74 mg (42%) del composto desiderato (R_f 0,25, 2% isopropilammina/5% metanolo in cloroformio).

65 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 751$.

Esempio 105

(2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((4-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 5 Impiegando la procedura dell'Esempio 81C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 62A con il risultante composto dell'Esempio 99A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 4% e 6% in cloroformio, 68 mg (69%) del composto desiderato (R_f 0,24, metanolo al 10% in cloroformio).
Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 779$.

10

Esempio 106

(2S,3R,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 15 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 47A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 3,5% e 4% in cloroformio, 87 mg (85%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 174–176°C.
20 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 801$.
Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_6S$: C, 62,98; H, 7,05; N, 13,99.
Trovato: C, 62,59; H, 6,99; N, 13,83.

25 Esempio 107

A. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 30 Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 89A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,65, metanolo al 10% in cloroformio).

35 B. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 107A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 3%, 5% e 7% in cloroformio, 53 mg (35%) del composto desiderato (R_f 0,21, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 97–99°C.
40 Anal. Calc. per $C_{42}H_{57}N_9O_6S \cdot H_2O$: C, 60,48; H, 7,13; N, 15,11.
Trovato: C, 60,25; H, 6,85; N, 14,84.

Esempio 108

45 A. (2S,3S,4S,5S)-2-Ammino-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- Impiegando la procedura dell'Esempio 47A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 13D con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, 248 mg (54%) del composto desiderato (R_f 0,20, metanolo al 10% in cloroformio).

55 B. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 108A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,60, metanolo al 10% in cloroformio).

60 C. (2S,3S,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 65 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A

con il risultante composto dell'Esempio 108B si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 3%, 5% e 7% in cloroformio, 69 mg (60%) composto desiderato (R_f 0,18, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 108–111°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 822$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{55}N_9O_6S_2 \cdot 1,5 H_2O$: C, 56,58; H, 6,88; N, 14,85.

Trovato C, 56,66; H, 6,51; N, 14,62.

Esempio 109

A. (2S,3R,4S,5S)-2-ammino-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 62B si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 5% poi al 10% in cloroformio, una resa del 67% del composto desiderato (R_f 0,23, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3R,4S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il restante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 109A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 3,5% e 4% in cloroformio, 91 mg (79%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 173–175°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 801$.

Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_6S \cdot 0,5 H_2O$: C, 62,28; H, 7,09; N, 13,83.

Trovato: C, 62,23; H, 7,00; N, 13,45.

Esempio 110

A. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 47A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,63, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3R,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 110A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 5% e 7% in cloroformio, 68 mg (57%) del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio).

Esempio 111

A. N-((4-Morfolinil)carbonil)valina Metil Estere.

Impiegando la procedura dell'Esempio 41B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con morfolina si otteneva una resa del 91% del composto desiderato.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 245$.

B. N-((4-Morfolinil)carbonil)valina.

Impiegando la procedura dell'Esempio 41C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41B con il risultante composto dell'Esempio 111A si otteneva il composto desiderato con una resa del 98%.

C. N-((4-Morfolinil)carbonil)valina p-Nitrofenil Estere.

Impiegando la procedura dell'Esempio 41D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41C con il risultante composto dell'Esempio 111B si ottenne il composto desiderato.

D. (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((4-Morfolinil)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(N-((2-piridinil)-metossicarbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 111B e sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 82A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2% e al 4% in cloroformio, 75 mg (68%) del composto desiderato (R_f 0,29, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 747$.

Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_6O_8 \cdot 1,5 H_2O$: C, 62,08; H, 7,42; N, 10,86.

Trovato: C, 62,20; H, 7,16; N, 11,11.

Esempio 112

A. (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-4-tiazolil)metil)-ammino)-carbonil)valinil)-ammino)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 45E ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 82A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,66, metanolo al 10% in cloroformio).

B. (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)-metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-2-(N-(N-((2-piridinil)-metossicarbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 112A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 5% e 7% in cloroformio, 60 mg (50%) del composto desiderato (R_f 0,24, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 188–192°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 803$.

Anal. Calc. per $C_{41}H_{54}N_8O_7S \cdot H_2O$: C, 59,98; H, 6,87; N, 13,65.

Trovato: C, 60,27; H, 6,58; N, 13,48.

Esempio 113

(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((4-morfolinil)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 111C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in cloroformio, 62 mg (58%) del composto desiderato (R_f 0,28, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 198–201°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 709$.

Esempio 114

A. (2S,3S,5S)-5-Ammino-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 63B si otteneva il composto desiderato (R_f 0,28, 2% isopropilammina/2% metanolo in cloroformio).

B. (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 41D sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 114A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 4% in cloroformio, 75 mg (73%) del composto desiderato (R_f 0,34, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 158–160°C.

Spettro di massa $(M + 1)^+ = 785$.

Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_5S$: C, 64,26; H, 7,19; N, 14,27.

Trovato: C, 63,89; H, 7,14; N, 14,08.

Esempio 115

A. (2S,3S,5S)-2-Ammino-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

- 5 Impiegando la procedura dell'Esempio 58B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 58A con il risultante composto dell'Esempio 64 si otteneva il composto desiderato (R_f 0,20, 2% isopropilammina/2% metanolo in cloroformio).

10 B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)-carbonil)valinil)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

- 15 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante com posto dell'Esempio 41D e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3 idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 115A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 4% in cloroformio, 81 mg (78%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 156–158°C.

- 20 Spettro di massa ($M + 1$)⁺ = 785.
Anal. Calc. per $C_{42}H_{56}N_8O_5S$: C, 64,26; H, 7,19; 14,27.
Trovato: C, 63,96; H, 6,99; N, 13,89.

Esempio 116

A. Metil 3-(1-Benzimidazolil)propionato.

- 25 Una soluzione di 10,0 g (84 mmoli) in benzimidazolo, 22,7 ml (250 mmoli) di metil acrilato e 3 gocce di DBU 50 ml di tetraidrofurano fu riscaldata a riflusso per 10 giorni. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 3% in cloroformio ottenendosi 15,7 g (92%) del composto desiderato (R_f 0,58, metanolo al 10% in cloro formio).

30 B. Acido 3-(1-Benzimidazolil)propionato.

- Impiegando la procedura dell'Esempio 41C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41B con il risultante composto dell'Esempio 116A si otteneva il composto desiderato.

35 C. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(3-(1-benzimidazolil)propanoil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 40 Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 116B e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 4C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in cloroformio, 216 mg (48%) del compo sto desiderato (R_f 0,20, metanolo al 10% in cloroformio).

- 45 Spettro di massa: ($M + 1$)⁺ = 843.

Esempio 117

A. (2S,3R,4R,5S)-5-Ammino-2-(N-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 50 Impiegando la procedura dell'Esempio 62A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 13D con il risultante composto dell'Esempio 4A che otteneva il composto desiderato (R_f 0,58, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: ($M + 1$)⁺ = 401.

55 B. (2S,3R,4R,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(((t-butil)ossi)-carbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

- 60 Impiegando la procedura dell'Esempio 48B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 48A con il risultante composto dell'Esempio 117A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima all'1% poi al 2% in cloroformio, 101 mg (83%) del composto desiderato (R_f 0,50, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: ($M + 1$)⁺ = 648.

Esempio 118(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)-metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 24F si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2%, poi al 5%, poi al 10% in cloroformio, 460 mg (58%) del composto desiderato (R_f 0,17) metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 174–175°C.

10 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 795$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{58}N_8O_6 \cdot H_2O$: C, 65,00; H, 7,44; N, 13,78.

Trovato: C, 65,09; H, 7,29; N, 13,61.

Esempio 119

15 (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

20 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 24F si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 5%, poi al 7,5%, poi al 10% in cloroformio, 249 mg (96%) del composto desiderato (R_f 0,31, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 95–97°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 795$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{58}N_8O_6 \cdot 1,5H_2O$: C, 64,29; H, 7,48; N, 13,63.

Trovato: C, 64,30; H, 7,20; N, 13,56.

25 Esempio 120

(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)isoleucinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

30 Impiegando la procedura dell'esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 16C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2%, poi al 3%, poi al 5% in cloroformio, 160 mg (59%) del composto desiderato (R_f 0,38, metanolo al 7,5% in cloroformio).

35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 823$.

Anal. Calc. per $C_{46}H_{62}N_8O_6 \cdot H_2O$: C, 65,69; H, 7,67; N, 13,32.

Trovato: C, 65,61; H, 7,49; N, 13,06.

Esempio 121

40 (2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)isoleucinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano.

45 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 16C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima all'1% poi al 3% in cloroformio, 565 mg (67%) del composto desiderato (R_f 0,37, metanolo al 7,5% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 823$.

Anal. Calc. per $C_{46}H_{62}N_8O_6 \cdot 0,25 H_2O$: C, 66,76; H, 7,61; N, 13,54.

50 Trovato C, 66,56; H, 7,53; N, 13,45.

Esempio 122A. N-(N-Metil-N-((2-piridinil)etil)ammino)-carbonil)valina p-nitrofenil estere

55 Impiegando in successione le procedure degli Esempi 41B, 41C e 41D, ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 41A con 2-((metilammino)etil)piridina si otteneva il composto desiderato.

B. (2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)etil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

60 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 122A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 5% in cloroformio, 170 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,21, metanolo al 7,5% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 109–111°C.

65 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 823$.

Anal. Calc. per $C_{46}H_{62}N_8O_6 \cdot 0,5 H_2O$: C, 66,40; H, 7,63; N, 13,47.
Trovato: C, 66,17; H, 7,51; N, 13,41.

Esempio 123

5 (2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)etil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 122A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 7,5% poi al 10% in cloroformio, 220 mg (78%) del composto desiderato (R_f 0,06, metanolo al 7,5% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 823$.

Anal. Calc. per $C_{46}H_{62}N_8O_6 \cdot H_2O$: C, 65,69; H, 7,67; N, 13,32.

Trovato C, 65,64; H, 7,46; N, 13,26.

15

Esempio 124

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)etil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-2,3-diidrossi-1,6-difenilesano

20 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 122A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 5%, poi al 7,5%, poi al 10% in cloroformio, 186 mg (65%) del composto desiderato (R_f 0,23, metanolo al 10% in cloroformio).

25 Spettro di massa $(M + 1)^+ = 823$.

Esempio 125

(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

30

Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 24F si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 7% e 10% in cloroformio, 189 mg (72%) del composto desiderato (R_f 0,20, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido biancastro, p.f. 174–176°C.

35

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 795$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{58}N_8O_6 \cdot H_2O$: C, 65,00; H, 7,44; N, 13,78.

Trovato: C, 65,18; H, 7,19; N, 13,68.

40

Esempio 126

(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossietano

45 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 24F si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 2%, poi al 7%, più al 10% in cloroformio, 132 mg (81%) del composto desiderato (R_f 0,18, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido biancastro, p.f. 193–196°C.

50

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 779$.

Anal. Calc. per $C_{44}H_{58}N_8O_5 \cdot H_2O$: C, 66,31; H, 7,59; N, 14,06.

Trovato: C, 66,22; H, 7,51; N, 13,59.

Esempio 127

(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-(3-(tiazol-2-il)propanoil)valinil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

55

Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 34A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 4C si otteneva il composto desiderato.

60

Esempio 128

(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(3-(tiazol-2-il)propanoil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

65 Impiegando la procedura dell'Esempio 92 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 45D con il risultante composto dell'Esempio 34A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 11C con il risultante composto dell'Esempio 6H si otteneva il composto desiderato.

Esempio 129(2S,3R,4R,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

- 5 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 41D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo all'1,5%, 2% e 5% in cloroformio, 140 mg (87%) del composto desiderato (R_f 0,27, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 146–148°C.
- Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
- 10 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,87; H, 6,79; N, 13,73.
Trovato: C, 58,57; H, 6,60; N, 13,47.

Esempio 130(2S,3S,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

- 15 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 11C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 41D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo all'1,5%, 2% e 5% in cloroformio, 138 mg (85,7%) del composto desiderato (R_f 0,29, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 176–178°C.
- Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
- 20 Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2 \cdot 0,5 H_2O$: C, 58,87; H, 6,79; N, 13,73.
Trovato: C, 58,77; H, 6,59; N, 13,61.

Esempio 131(2S,3R,4S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)-ammino)carbonil)valinil)-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

- 30 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 13D e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 41D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione il metanolo all'1,5%, 2% e 5% in cloroformio, 121,7 mg (75,4%) del composto desiderato (R_f 0,27, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 198–200°C.
- 35 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 807$.
Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_6S_2$: C, 59,53; H, 6,74; N, 13,88.
Trovato: C, 59,67; H, 6,66; N, 13,80.

Esempio 132(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 40 Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 41D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo all'1,5%, 2% e 5% in cloroformio, 102 mg (64,6%) del composto desiderato (R_f 0,30, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 195–197°C.
- 45 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 791$.
Anal. Calc. per $C_{40}H_{54}N_8O_5S_2 \cdot 0,25 H_2O$: C, 60,39; H, 6,90; N, 14,09.
50 Trovato: 60,27; H, 6,79; N, 13,94.

Esempio 133A. (2S,3R,4R,5S)-5-Ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

- 55 Impiegando la procedura dell'Esempio 48A ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando in successione metanolo al 2%, 3,5%, 10% e 12% in cloroformio, 238 mg (41%) del composto desiderato (R_f 0,10, metanolo al 10% in cloroformio).
- Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 436$.

- 60 B. (2S,3R,4R,5S)-2-(N-(N-((2-Piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

- 65 Impiegando la procedura dell'Esempio 38 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D e sostituendo il (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicar-

bonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con il risultante composto dell'Esempio 133A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, 62,1 mg (58%) del composto desiderato (R_f 0,32, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 189–190°C.

5 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 770$.

Anal. Calc. per $C_{37}H_{43}N_5O_7 \cdot 0,25 H_2O$: C, 65,91; H 6,50; N 10,39.

Trovato: C 65,91; H 6,28; N 10,36.

Esempio 134

10 (2S,3S,4S,5S)-5-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con il risultante composto dell'Esempio 89A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, una miscela dei due composti desiderati. La cromatografia, su gel di silice, della miscela impiegando dapprima isopropilammina al 2% in cloroformio seguita da 2% isopropilammina/1% metanolo in cloroformio infine 2% isopropilammina/2% metanolo in cloroformio dava 111 mg (16%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 185 mg (28%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Spettro di massa $(M + 1)^+ = 683$.

Anal. Calc. per $C_{38}H_{46}N_6O_6 \cdot 0,5 H_2O$: C, 65,97; H, 6,85; N, 12,15.

Trovato: C, 65,61; H 6,73; N 11,70.

20

Esempio 135

A. (2S,3S,5S)-2-Ammino-5-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano-e (2S,3S,5S)-5-Ammino-2-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 37B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 37A con il risultante composto dell'Esempio 80C si otteneva, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 5% in cloroformio, una miscela dei due composti desiderati. La cromatografia, su gel di silice, della miscela impiegando dapprima isopropilammina al 2% in cloroformio seguita da 2% isopropilammina/1% metanolo in cloroformio infine 2% isopropilammina/2% metanolo in cloroformio dava 111 mg (16%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 185 mg (28%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

Spettro di massa per ogni composto: $(M + 1)^+ = 426$.

35 B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-Piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-5-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 1% – 3% – 5% in cloroformio, 56 mg (72%) del composto desiderato (R_f 0,50, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 176–177°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 660$.

45 Anal. calc. per $C_{35}H_{41}N_5O_6S \cdot 1,5 H_2O$: C, 61,21; H, 6,46; N, 10,20.

Trovato: C, 61,08; H, 6,00; N, 10,39.

Esempio 136

50 (2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-Piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo all'1%, – 3% – 5% in cloroformio 48 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,47, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 166–168°C.

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 660$.

Esempio 137

60 (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)isoleucinil)ammino)-5-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

65 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-tiazolil)metossicar-

bonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 16C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo prima al 2% poi al 5% in cloroformio, 51 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,43, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 66–69°C.

5 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 687$.

Esempio 138

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)isoleucinil)ammino)-2-(N-((5-tiazolil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 37C ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 16C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–5% in cloroformio, 51 mg (62%) del composto desiderato (R_f 0,47, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 64–67°C.

15 Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 687$.

Esempio 139

20 (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-ammino-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)-ammino)-5-(N-((5-tiazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 47B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 47A con il risultante composto dell'Esempio 57B e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 37A con il risultante composto dell'Esempio 80C si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2%–3%–5% in cloroformio, 46 mg (55%) del composto desiderato (R_f 0,24, metanolo al 10% in cloroformio).

Spettro di massa: $(M + 1)^+ = 694$.

Esempio 140

30 (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-(Boc-glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-1,3-idrossipentano

35 Una soluzione di 100 mg (0,21 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6H e 79,0 mg (0,94 mmoli) di bicarbonato di sodio in 2 ml di tetraidrofurano e 2 ml di acqua fu trattata con una soluzione di 116,2 mg (0,43 mmoli) di N-t-Bocglicina N-idrossisuccinimide di tetraidrofurano. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su $MgSO_4$ e concentrata sotto vuoto. La cromatografia, su gel di silice, del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 129,6 mg (78%) del composto desiderato come un solido bianco.

40 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,69–0,82 (m, 12H), 1,37 (s, 18H), 1,73 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,45–2,62 (m, 2H), 2,73 (br d, 2H), 2,97 (dd, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,86 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 5,29 (br d, 1H), 7,02–7,32 (m, 13H), 7,46–7,59 (m, 3H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 783$.

Esempio 141

45 (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6F ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6E con il risultante composto dell'Esempio 140 si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in diclorometano, 48,7 mg (91%) del composto desiderato come un solido bianco.

50 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,70–0,83 (quattro d, 12H), 1,78 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,74 (br d, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,46–3,87 (m, 5H), 4,02 (m, 2H), 4,21 (m, 1H), 5,33 (br d, 1H), 7,08–7,26 (m, 10H), 7,57 (br d, 2H), 7,67 (br d, 1H), 7,86 (br d, 1H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 583$.

Esempio 142

55 (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-((4-piridiniltio)acetil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

A. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(bromoacetil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

60 Una soluzione di 100 mg (0,21 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 6H e 34,5 μ l (0,43 mmoli) di piridina in 10 ml di diclorometano fu trattata con 37,2 μ l (0,43 mmoli) di bromoacetil bromuro a 0°C. Dopo aver agitato a 0°C per un'ora, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su $MgSO_4$ e concentrata sotto vuoto. La cromatografia, su gel di silice, del residuo, impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 108,3 mg (71%) del composto desiderato come un solido bianco.

65 Spettro di massa: $(M+H)^+ = 709$.

B. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-((4-piridinil)acetil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una soluzione di 50,0 mg (0,070 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 142A e 18,4 μ l (0,14 mmoli) di trietilammmina in 2 ml di dimetilformammide fu trattata con 15,6 mg (0,14 mmoli) di 4-mercaptopiridina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su NgSO_4 , e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 57,2 mg (73%) del composto desiderato come un solido di colore giallo pallido.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,72 (t, 6H), 0,79 (t, 6H), 1,74 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,76 (br d, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,70–3,95 (m, 5H), 4,03 (m, 2H), 4,23 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 7,047–7,25 (m, 10H), 7,31 (m, 4H), 7,54 (br d, 1H), 7,62 (br d, 1H), 8,02 (br d, 1H), 8,18 (br d, 1H), 8,34 (m, 4H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 771$.

Esempio 143(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)acetil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 142B ma sostituendo la 4-mercaptopiridina con la 2-mercaptopiridina si ottenevano 32,3 mg (85%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,62 (d, 3H), 0,68 (due d, 6H), 0,76 (d, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,58 (dd, 2H), 2,70 (br d, 2H), 2,96 (dd, 1H), 3,73–3,96 (m, 5H), 4,01 (m, 2H), 4,18 (dd, 1H), 5,29 (d, 1H), 7,04–7,23 (m, 12H), 7,36 (dd, 2H), 7,49 (br d, 1H), 7,56 (br d, 1H), 7,64 (td, 2H), 7,83 (br d, 1H), 8,00 (br d, 1H), 8,38 (tt, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 771$.

Esempio 144(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-(acetil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Una soluzione di 200 mg (0,34 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 141 e 98,4 μ l (0,75) di trietilammmina in 4 ml di dimetilformammide fu trattata con 68,0 μ l (0,72 mmoli) di anidride acetica. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione fu diluita con acqua ed estratta con quattro porzioni da 10 ml di metanolo al 10% in diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 164,1 mg (72%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,69–0,81 (quattro d, 12H), 1,76 (m, 1H), 1,84 (due s, 6H), 1,92 (m, 1H), 2,60 (dd, 2H), 2,74 (br d, 2H), 2,97 (dd, 1H), 3,67 (d, 2H), 3,72 (d, 2H), 3,85 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,07–7,26 (m, 10H), 7,46 (br d, 1H), 7,53 (br d, 1H), 7,56 (br d, 1H), 7,72 (br d, 1H), 8,07 (br t, 1H), 8,12 (br t, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 667$.

Esempio 145(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentanoA. N-((2-piridinil)metossicarbonil)glicina metil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 2B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 2A con isocianato-glicina metil estere si otteneva il composto desiderato.

B. N-((2-piridinil)metossicarbonil)glicina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 145A si otteneva il composto desiderato.

C. (2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con il risultante composto dell'Esempio 142B si ottenevano 289,8 mg (80%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,63–0,75 (quattro d, 12H), 1,66 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,59 (d, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 5,00 (s, 4H), 5,19 (d, 1H), 6,98–7,23 (m, 12H), 7,29 (d, 2H), 7,42 (br d, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (br t, 1H), 8,44 (d, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 853$.

Esempio 146(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-(3-Cbz-ammino)-3-metilbutiril)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

5 Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con N-(3-(Cbz-ammino)-3-metil-butiril)glicina si ottenevano 261,1 mg (86%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,66 (d, 3H), 0,69 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,34–1,42 (quattro s, 12H), 1,72 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,46–2,65 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 3,04–3,12 (m, 2H), 3,27 (dd, 1H), 3,47 (d, 2H), 3,55–3,69 (m, 4H), 3,89 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 5,03 (s, 4H), 5,35 (br, 1H), 5,73 (br, 1H), 6,48 (br d, 1H), 6,55 (br d, 1H), 6,70 (br, 1H), 6,84 (br d, 1H), 7,02 (br d, 2H), 7,10–7,38 (m, 20H).
 10 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 1049.

Esempio 147(2S,4S)-2,4-Bis-N-(N-(N-(metossicarbonil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 144 ma sostituendo l'anidride acetica con metil cloroformiato si ottenevano 77,0 mg (43%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 699.

Esempio 148(2S,4S)-2,4-Bis-(N-(N-(N-(3-ammino-3-metilbutiril)glicinil)-valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 6H ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6G con il risultante composto dell'Esempio 146 si ottenevano 127,0 mg (95%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,73 (t, 6H), 0,87 (d, 6H), 1,23 (s, 6H), 1,24 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,61 (br s, 5H), 1,96 (m, 1H), 2,17–2,31 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,70–3,77 (m, 6H), 4,04–4,18 (m, 2H), 6,56 (br d, 1H), 6,94 (br d, 1H), 7,14–7,26 (m, 10H), 7,46 (br d, 1H), 7,83 (br d, 1H), 8,34 (m, 2H).
 30 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 781.

Esempio 149(2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(N-(3-piridinil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

35 Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con N-(3-piridinil)glicina si ottenevano 94,2 mg (80%) del composto desiderato come un solido di colore giallo pallido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,63 (d, 3H), 0,70 (d, 6H), 0,77 (d, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,71 (d, 2H), 2,97 (dd, 1H), 3,55–3,87 (m, 5H), 4,03 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 6,22 (due d, 2H), 6,86 (m, 2H), 7,04–7,23 (m, 12H), 7,52–7,59 (m, 3H), 7,74 (br d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,96 (m, 2H).
 40 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 737.

Esempio 150(2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(N-(2-piridinil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

45 Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con N-(2-piridinil)glicina si ottenevano 119,9 mg (76%) del composto desiderato come un solido di colore giallo pallido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,58 (d, 3H), 0,65 (d, 3H), 0,69 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,57 (dd, 2H), 2,70 (dd, 2H), 2,96 (dd, 1H), 3,78–3,85 (m, 5H), 4,00 (m, 2H), 4,22 (dd, 1H), 5,29 (d, 1H), 6,49–6,58 (m, 4H), 6,78 (m, 2H), 7,04–7,23 (m, 10H), 7,32–7,41 (m, 3H), 7,48 (br d, 1H), 7,53 (br d, 2H), 7,94 (m, 2H).
 55 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 737.

Esempio 151(2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(N-(3,3-dimetilbutil)glicinil)valinil)-ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

60 Una soluzione di 200,0 mg (0,28 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 142A in 5 ml di dimetilformammide fu trattata con 152 µl (1,13 mmoli) di 3,3-dimetilbutilammina. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione fu diluita con cloroformio, fu lavata con acqua, essiccata su MgSO₄ e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in di clorometano dava 155,5 mg (74%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,71–0,83 (quattro d, 12H), 0,85 (s, 18H), 1,33 (m, 4H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,96–3,12 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 4,27 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 7,06–7,24 (m, 10H), 7,58 (br d, 2H), 7,64 (br d, 1H), 7,81 (br d, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 751

5

Esempio 152

(2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(2-metossietil)glicinil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 151 ma sostituendo la 3,3-dimetilbutilammina con la 2-metossietilammina si ottenevano 150,5 mg (77%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,76 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,57–2,78 (m, 4H), 2,88–3,38 (m, 10H), 3,33 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,84 (t, 1H), 4,11 (t, 1H), 6,76 (br d, 1H), 7,14–7,28 (m, 12H), 7,42 (br d, 1H), 7,72 (br d, 1H), 7,77 (br d, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 699.

15

Esempio 153

(2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-(Cbz-alaninil)valinil)ammino)-1,5-difenil-3-idrossipentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con Cbz-D-alanina si ottenevano 171,1 mg (91%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 879.

20

Esempio 154

(2S,3R,4S)-2,4-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(3,5-dimetilfenil)-3-idrossi-1-fenilpentano

A. (2S,3R,4R)-2-(Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-5-(3,5-dimetilfenil)-1-fenilpentano

Una sospensione di 235 mg (3,6 mmoli) di polvere di zinco e 2,24 g (6,0 mmoli) di VCl₃ (tetraidrofurano)₃ in 20 ml di diclorometano secco fu sottoposta ad agitazione sotto un'atmosfera di N₂ per 1 ora a 25°C. Poi vi si aggiunsero 490 mg (3,3 mmoli) di 3,5-dimetilfenilacetaldeide, in una porzione, e si aggiunse una soluzione di 850 mg (3,0 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1A in 20 ml di diclorometano, goccia a goccia, in un periodo di 40 minuti. Dopo aver agitato a temperatura ambiente sotto un'atmosfera di N₂ per 6 ore, la miscela risultante fu aggiunta a 50 ml di HCl acquoso 1 M e fu sbattuta vigorosamente per 1 ora. Lo strato organico fu lavato con HCl acquoso 1 M, fu separato, essiccato su MgSO₄ e concentrato sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 20% in esano dava 666,0 mg (51%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa (M+H)⁺ = 434.

30

B. (2S,3R,4S)-3-acetossi-4-bromo-2-(Cbz-ammino)-5-(3,5-dimetilfenil)-1-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 1C ma sostituendo il (2S,3R,4S,5S)-2,5-bis-(N-Cbz-ammino)-3,4-diidrossi-1,6-difenilesano con il risultante composto dell'Esempio 154A si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 25% in esano, 506,2 mg (62%) del composto desiderato come un olio incolore.

Spettro di massa: (M+HN₄)⁺ = 555.

45

C. (2S)-2-(Cbz-ammino)-5-(3,5-dimetilfenil)-1-fenilpent-3-ene-3,4-ossido

50

Una soluzione di 480 mg (0,89 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 154B e 72 mg (1,33 mmoli) di metossido di sodio in 25 ml di tetraidrofurano fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore. La soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su MgSO₄ e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 25% in esano dava 328,1 mg (89%) del composto desiderato come un olio che solidificava quando lasciato a sè.

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 416.

55

D. (2S,3R,4S)-4-azido-2-(Cbz-ammino)-5-(3,5-dimetilfenil)-3-idrossi-1-fenilpentano

60

Impiegando la procedura dell'Esempio 6D ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6C con il risultante composto dell'Esempio 154C si ottenevano 285,7 mg (86%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: (M+NH₄)⁺ = 476.

65

E. (2S,3R,4S)-2,4-diammino-5-(3,5-dimetilfenil)-3-idrossi-1-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6D con il risultante composto dell'Esempio 154D si ottenevano 109,1 mg (84%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 299$.

F. (2S,4S)-2,4-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(3,5-dimetilfenil)-3-idrossi-1-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 6G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6F con il risultante composto dell'Esempio 154E e sostituendo l'N-Cbz-valina p-nitrofenil estere con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano 142,7 mg (69%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,67 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,31 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,07 (m, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,78 (br t, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 5,02–5,17 (m, 6H), 5,76 (br d, 1H), 6,21 (br d, 1H), 6,77 (br d, 3H), 7,09–7,31 (m, 9H), 7,66 (m, 2H), 8,52 (dd, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 767$.

Esempio 155(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(tricloroacetossi)esano

Impiegando la procedura dell'Esempio 35 ma sostituendo l'anidride trifluoroacetica con l'anidride tricloroacetica, si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano, 102,8 mg (86%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,71 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 0,82 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,81 (br t, 1H), 3,89 (br t, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,93 (m, 2H), 5,16–5,25 (m, 6H), 5,92 (br, 1H), 6,03 (br d, 1H), 7,12–7,24 (m, 12H), 7,36 (br t, 2H), 7,73 (br t, 2H), 8,61 (br d, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 897$.

Esempio 156(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(propanossi)esano

Impiegando la procedura dell'Esempio 35 ma sostituendo l'anidride trifluoroacetica con anidride propanoica si ottenevano 106,1 mg (99%) del composto desiderato come un cristallo incolore.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,77 (d, 6H), 0,85 (due d, 6H), 1,15 (t, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 2,03 (m, 2H), 2,32 (q, 2H), 2,73 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,23 (s, 4H), 5,35 (br, 2H), 6,00 (br, 2H), 7,06–7,36 (m, 14H), 7,72 (br t, 2H), 8,59 (br s, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 809$.

Esempio 157(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(metossiacetossi)esano

Una sospensione di 100 mg (0,13 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 2E e 24,3 mg (0,20 mmoli) di 4-dimetilamminopiridina in 10 ml di diclorometano fu trattata con 0,017 ml (0,20 mmoli) di metossiacetil cloruro. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e poi fu bloccata con un tampone a pH 6. Lo strato acquoso fu estratto con diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto ottenendosi 107,0 mg (98%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,74 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,66 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 3,45 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 5,22 (br s, 5H), 5,30 (br d, 1H), 5,92 (br d, 1H), 6,11 (br d, 1H), 7,07 (br d, 2H), 7,15–7,24 (m, 10H), 7,36 (br t, 2H), 7,71 (tt, 2H), 8,59 (br t, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 825$.

Esempio 158(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(formossi)esano

Impiegando la procedura dell'Esempio 35 ma sostituendo l'anidride trifluoroacetica con l'anidride acetico-formica si ottenevano 106,3 mg (100%) del composto desiderato come un solido bianco, p.f. 206–207°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,73 (due d, 6H), 0,84 (due d, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,65–2,79 (m, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,36 (br, 1H), 4,68 (br q, 1H), 5,00 (br t, 1H), 5,14–5,28 (m, 6H), 5,87 (br, 1H), 6,04 (br d, 1H), 7,07 (br d, 2H), 7,13–7,23 (m, 10H), 7,34 (br d, 2H), 7,69 (td, 2H), 8,04 (br, 1H), 8,58 (br t, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 781$.

Anal. Calc. per $C_{43}H_{52}N_6O_8 \cdot 0,5 H_2O$: C, 65,38; H, 6,76; N, 10,64;

Trovato: C, 65,69; H, 6,75; N, 10,60.

5 Esempio 159

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-((N,N-dimetilammino)acetossi)esano

10 A. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(bromoacetossi)esano

Una sospensione di 100 mg (0,13 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3G e 23,5 mg (0,19 mmoli) di 4-dimetilamminopiridina in 2 ml di diclorometano fu trattata con 0,022 ml (0,26 mmoli) di bromoacetil bromuro. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 5 ore e poi fu bloccata con tampone a pH 6. Lo strato organico fu diluito con diclorometano, fu separato, essiccato su Na_2SO_4 e concentrato sotto vuoto ottenendosi, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 10% in diclorometano, 97,8 mg (85%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 899$.

20 B. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-((N,N-dimetilammino)acetossi)esano

Una soluzione di 115,5 mg (0,13 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 159A in 5 ml di diclorometano fu trattata con 0,020 ml (0,26 mmoli) di dimetilammina (1,3 M in dietil etere). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 0,5 ore, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 5% in diclorometano dava 81,7 mg (73%) del composto desiderato come un solido bianco, p.f. 109–111°C.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,79–0,88 (quattro d, 12H), 1,12 (m, 1H), 1,19 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,61–2,84 (m, 4H), 2,98 (s, 6H), 3,13 (br s, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,43–4,58 (m, 5H), 5,02 (br t, 1H), 6,01 (br, 1H), 6,12 (br, 1H), 6,20 (br, 2H), 6,52 (br d, 1H), 7,06–7,27 (m, 14H), 7,69 (m, 2H), 8,53 (m, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 864$.

Anal. Calc. per $C_{48}H_{65}N_9O_6$: C, 66,72; H, 7,58; N, 14,59;

35 Trovato: C, 66,35; H, 7,55; N, 14,69.

Esempio 160

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(1-(2-propossi)-etossi)esano

40 Una soluzione di 80 mg (0,10 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3G e 40 mg (0,16 mmoli) di p-toluenosolfonato di piridina in 4 ml di acetonitrile fu trattata con 4 ml di isopropil vinil etere. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente sotto N_2 per 20 ore e poi fu bloccata con tampone a pH 6. Lo strato acquoso fu estratto con diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 86,1 mg (97%) del composto desiderato come un solido bianco.

45 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,73 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 0,86 (due d, 6H), 1,08 (m, 6H), 1,24 (dd, 3H), 1,61–1,75 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,64–2,92 (m, 4H), 2,96 (due d, 6H), 3,53–3,75 (m, 2H), 50 4,00–4,14 (m, 2H), 4,33–4,64 (m, 6H), 5,94–6,47 (m, 4H), 7,10–7,24 (m, 14H), 7,22 (td, 2H), 8,54 (m, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 864$.

Anal. Calc. per $C_{49}H_{68}N_8O_6$: C, 68,03; H, 7,92; N, 12,95;

55 Trovato: C, 67,67; H, 7,90; N, 12,95.

55 Esempio 161

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(((N-(2-idrossietil)-N-metil)ammino)acetossi)esano

60 Una soluzione di 100 mg (0,11 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 159A in 5 ml di diclorometano fu trattata con 0,018 ml (0,22 mmoli) di 2-(metilammino)etanolo. Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, la soluzione fu diluita con diclorometano, fu lavata con acqua, essiccata su Na_2SO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 27,9 mg (28%) del composto desiderato come un solido bianco.

65 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,79 (d, 6H), 0,84 (t, 6H), 1,73 (br, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,48 (s, 3H),

2,64–2,84 (m, 6H), 2,96 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,43 (br, 1H), 3,72 (br, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 4,42–4,57 (m, 6H), 5,07 (td, 1H), 6,09 (br, 2H), 6,97 (br d, 2H), 7,08–7,26 (m, 14H), 7,69 (td, 2H), 8,52 (m, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 894$.

- 5 Anal. Calc. per $C_{49}H_{67}N_9O_7 \cdot CH_3OH$: C, 64,84; H, 7,73; N, 13,61;
Trovato: C, 65,08; H, 7,52; N, 13,41.

Esempio 162

- 10 (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(((N-(2-acetossietil)-N-metil)ammino)acetossi)esano

- 15 Una soluzione di 20,6 mg (0,023 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 161 e 5,6 mg (0,046 mmoli) di 4-dimetilamminopiridina in 2 ml di diclorometano fu trattata con 3,3 μ l (0,035 mmoli) di anidride acetica. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1,5 ore e poi fu bloccata con un tampone a pH 6. Lo strato organico fu diluito con diclorometano, fu separato, essiccato su Na_2SO_4 e concentrato sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 19,3 mg (92%) del composto desiderato come un solido bianco.

- 20 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,80 (d, 6H), 0,86 (d, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,49–2,79 (m, 4H), 2,84 (t, 2H), 2,97 (s, 6H), 3,29 (q, 2H), 4,04 (q, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,48 (br t, 4H), 4,56 (m, 1H), 5,01 (br t, 1H), 6,01 (br, 1H), 6,12 (br, 1H), 6,21 (br d, 1H), 6,48 (br d, 1H), 7,07–7,25 (m, 14H), 7,68 (m, 2H), 8,53 (br t, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 936$.

- 25 Anal. Calc. per $C_{51}H_{69}N_9O_8$: C, 65,43; H, 7,43; N, 13,47;
Trovato: C, 65,18; H, 7,10; N, 13,42.

Esempio 163

- 30 (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(acetossimetossi)esano

- A. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-benziliden)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

- 35 Una soluzione di 150 mg (0,53 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E in 6 ml di tetraidrofurano fu trattata con 0,11 ml di benzaldeide. Dopo aver agitato a temperatura ambiente sotto atmosfera di N_2 per 3 ore, fu concentrata sotto vuoto e fu lasciata su una pompa ad olio per un giorno ottenendosi il composto desiderato grezzo.

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 461$.

- 40 B. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(benziliden)ammino)-1,6-difenil-3-(2-metil-2-propenossi)esano

- Una soluzione del risultante composto grezzo dell'Esempio 163A in 6 ml di tetraidrofurano fu trattata con 0,58 ml di una soluzione 1 M di sodio bis(trimetilsilil)ammide in tetraidrofurano a 0°C sotto atmosfera di N_2 . La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione per 40 minuti e fu poi trattata con 3-iodo-2-metilpropene. Si continuò ad agitare a 0°C per 1 ora e a temperatura ambiente per 5 ore. L'evaporazione del solvente dava il composto desiderato grezzo.

- 45 ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,71 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,82–3,11 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,92 (q, 1H), 7,02–7,37 (m, 16H), 7,54–7,58 (m, 4H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 515$.

- 50 C. (2S,3S,5S)-2,5-diammino-1,6-difenil-3-(2-metil-2-propenossi)esano

- 55 Una soluzione del composto risultante grezzo dell'Esempio 163B in 6 ml di tetraidrofurano fu trattata con 6 ml di HCl acquoso 1 M e fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 1,5 ore. La miscela di reazione fu estratta con 3 porzioni da 10 ml di esano. Lo strato acquoso fu neutralizzato con bicarbonato di sodio e poi fu estratto con 5 porzioni da 10 ml di diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando isopropilammina al 2% e metanolo al 5% in diclorometano dava 114,0 mg (64%, 3 stadi) del composto desiderato come un olio.

- 60 Spettro di massa: $(M+H)^+ = 339$.

- D. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(2-metil-2-propenossi)esano

- 65 Impiegando la procedura dell'Esempio 6G ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6F con

il risultante composto dell'Esempio 163C e sostituendo l'N-Cbz-valina p-nitrofenil estere con il risultante composto dell'Esempio 3F si ottenevano 228,4 mg (93%) del composto desiderato come un solido bianco.

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 833$.

5

E. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-(acetossimetossi)esano

10

Si fece passare una corrente di ozono attraverso una soluzione di 150 mg (0,18 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 163D in 9 ml di $CH_2Cl_2/MeOH$ 5:1 a $-78^\circ C$, fino a quando persisteva il debole colore blu dell'ozono. La miscela venne poi lavata con N_2 per 10 minuti e poi fu concentrata sotto vuoto. Il residuo e 11,1 mg (0,09 mmoli) di 4-dimetilaminopiridina furono disciolti in 6 ml di diclorometano, e si aggiunsero 35,1 μl (0,27 mmoli) di trietilammina e 20,4 μl (0,22 mmoli) di anidride acetica. La miscela risultante fu sottoposta ad agitazione a $40^\circ C$ per 2 ore e poi fu bloccata con tampone a pH 6. Lo strato organico fu diluito con diclorometano, fu separato, essiccato in Na_2SO_4 e concentrato sotto vuoto ottenendosi, dopo cromatografia su gel di silice impiegando 2-propanolo al 10% in diclorometano, 90,7 mg (59%) del composto desiderato come un solido bianco.

15

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 0,72 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 0,84 (d, 6H), 1,54 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 2,63–2,87 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,66 (dd, 1H), 4,00–4,11 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,40–4,53 (m, 4H), 4,62 (m, 1H), 5,18 (dd, 2H), 6,08 (br d, 2H), 6,22 (br d, 1H), 6,28 (br d, 1H), 7,08–7,23 (m, 14H), 7,71 (m, 2H), 8,54 (m, 2H).

20

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 851$.

Anal. Calc. per $C_{47}H_{62}N_8O_7 \cdot li-ProH$: C, 65,91; H, 7,74; N, 12,30;

Trovato: C, 66,14; H, 7,64; N, 12,21.

25

Esempio 164

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(3-(3-piridinil)propanoil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

30

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con l'acido 3-(3-piridinil)propanoico si ottenevano 42,1 mg (47%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,33 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,57–2,72 (m, 8H), 3,59 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,10–7,27 (m, 10H), 7,52 (m, 3H), 7,58 (br d, 1H), 8,37 (m, 4H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 551$.

35

Esempio 165

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-(N-(3-piridinil)glicinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40

Impiegando la procedura dell'Esempio 6I ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con il risultante composto dell'Esempio 1E e sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con N-(3-piridinil)glicina si ottenevano 29,1 mg (44%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 1,39 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 3,43–3,58 (m, 5H), 4,14 (m, 2H), 4,87 (d, 1H), 6,07 (br t, 1H), 6,16 (br t, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,01 (m, 4H), 7,11–7,24 (m, 8H), 7,53 (br d, 1H), 7,65 (br d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,93 (t, 2H).

45

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 553$.

Esempio 166

(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((3-pirazinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

50

A. Fenil ((2-pirazinil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 176 ma sostituendo la 2-(idrossimetil)piridina con 2-(idrossimetil)pirazina si ottenevano 188,9 mg (70%) del composto desiderato come un olio giallo.

55

B. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((3-pirazinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 176 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 176A con il risultante composto dell'Esempio 166A si ottenevano 21,2 mg (36%) del composto desiderato come un solido bianco.

60

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,70 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,88 (d, 2H), 3,12 (d, 1H), 3,72 (br, 1H), 3,83 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,99 (br d, 1H), 5,22 (m, 5H), 7,09–7,27 (m, 10H), 8,54 (m, 6H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 557$.

65

Esempio 167(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoA. p-nitrofenil ((5-pirimidinil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 175 ma sostituendo la 4-(idrossimetil)piridina con 5-(idrossimetil)pirimidina si ottenevano 433,4 mg (77,5%) del composto desiderato come un solido bianco.

B. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((3-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 175 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 175A con il risultante composto dell'Esempio 167A si ottenevano 45,8 mg (78%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,66 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,85 (d, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,67 (br, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,87–5,14 (m, 6H), 7,04–7,28 (m, 10H), 8,70 (d, 4H), 9,19 (s, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 557.

Esempio 168(2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((3,5-dimetil-4-isossazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoA. Fenil ((3,5-dimetil-4-isossazolil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 175 ma sostituendo la 4-(idrossimetil)piridina con 3,5-dimetil-4-(idrossimetil)-isossazolo si ottenevano 0,79 g (69%) del composto desiderato come un olio giallo pallido.

B. (2S,3S,5S)-2,5-bis-(N-((3,5-dimetil-4-isossazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 175 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 175A con il risultante composto dell'Esempio 168A si ottenevano 57,1 mg (92%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,44 (br t, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,64 (m, 4H), 3,53 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,72 (m, 4H), 6,80 (br d, 1H), 7,02 (br d, 1H), 7,06–7,21 (m, 10H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 591.

Esempio 169(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una miscela di 40 mg (0,095 mmoli) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano dell'Esempio 37B e 57,3 mg (0,14 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 16C in 1 ml di tetraidrofurano secco fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto e il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano ottenendosi 62,1 mg (96%) del composto desiderato come un solido schiumoso bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H), 0,88 (d, 3H), 1,03 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,65 (t, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,72 (dd, 2H), 2,82 (dd, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,65 (br, 1H), 3,96 (br q, 1H), 4,09 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 5,03 (dd, 2H), 5,32 (br d, 1H), 6,49 (br d, 2H), 7,08–7,26 (m, 14H), 7,59 (br d, 1H), 7,71 (td, 1H), 8,49 (dt, 1H), 8,54 (dd, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 681.

Anal. Calc. per C₃₉H₄₈N₆O₅ · 0,5 H₂O: C, 67,90; H, 7,16; N, 12,18;

Trovato: C, 67,71; H, 7,03; N, 12,13.

Esempio 170(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)isoleucinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 169 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 16C con il risultante composto dell'Esempio 25C si ottenevano 37,4 mg (77%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H), 0,84 (d, 3H), 0,97 (m, 1H), 1,25 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,75 (br d, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,96 (br t, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,03 (dd, 2H), 5,13–5,32 (m, 4H), 6,28 (br d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,17–7,27 (m, 11H), 7,32 (d, 1H), 7,58 (dt, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,56 (m, 3H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 668$.

Anal. Calc. per $C_{38}H_{45}N_5O_6 \cdot 0,75 H_2O$: C, 66,99; H, 6,88; N, 10,28;

Trovato: C, 66,87; H, 6,66; N, 10,18.

5 Esempio 171

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 169 ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano dell'Esempio 37B si ottenevano 62,1 mg (96%) del composto desiderato come un solido schiumoso bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,82 (t, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,02 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,73 (br t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,75 (br q, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 5,04 (dd, 2H), 5,18 (br d, 2H), 6,48 (br d, 1H), 6,57 (br, 1H), 7,07–7,27 (m, 14H), 7,60 (dt, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,47 (br d, 1H), 8,28 (br d, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 681$.

Anal. Calc. per $C_{39}H_{48}N_6O_5 \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,90; H, 7,16; N, 12,18;

Trovato: C, 67,54; H, 7,01; N, 12,10.

20

Esempio 172

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)isoleucinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 171 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 16C con il risultante composto dell'Esempio 25C si ottenevano 25,9 mg (56%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,80 (t, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,22 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,75 (br t, 2H), 2,86 (br d, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,94 (br t, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,04 (dd, 2H), 5,13–5,30 (m, 4H), 6,40 (br, 1H), 7,09–7,34 (m, 14H), 7,59 (br d, 1H), 7,62 (br d, 1H), 8,58 (m, 3H).

30 Spettro di massa: $(M+H)^+ = 668$.

Anal. Calc. per $C_{38}H_{45}N_5O_6 \cdot 0,5 H_2O$: C, 67,44; H, 6,85; N, 10,35;

Trovato: C, 67,71; H, 6,72; N, 10,30.

35 Esempio 173

(2S,3R,4R,5S)-2,4-Di-{N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)aminocarbonil]-L-valil}ammino-3,4-diidrossi-1,6-di-(4-idrossifenil)-esano

A. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Di(toluensolfonilammino)-1,6-di-(4-metossimetilossifenil)-3,4-O-isopropiliden esano

40

Ad una soluzione di 1-iodo-4-metossimetossibenzene (2,112 mg, 8,0 mmoli) sciolto in etere anidro (25 ml) e raf fredda in un bagno di ghiaccio secco/acetone si aggiunse butil litio 1,7M (5,2 ml, 8,8 mmoli). Dopo 2 ore, la miscela venne trasferita mediante una cannula in una miscela di bromuro di rame (I) e dimetilsolfuro (820 mg, 4,0 mmoli) in etere (10 ml) raffreddata a -30°C. Dopo 30 minuti, si aggiunse 1,2-di(1-tosilaziridin-2-il)-1-O,2-O-isopropiliden etano (492 mg, 1,0 mmoli) in etere. La miscela di reazione fu lasciata riscaldare gradualmente a 0°C e fu sottoposta ad agitazione per 2 ore prima del bloccaggio con idrossido di ammonio/cloruro di ammonio. Dopo 30 minuti la miscela fu filtrata e il filtrato fu diluito con etil acetato, essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 30% in esano ottenendosi il composto del titolo (132 mg).

50

B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-diammino-3,4-O-isopropiliden-1,6-di(4-metossimetossifenil) esano

55 Il composto risultante dall'Esempio 173A (387 mg, 0,564 mmoli) disciolto in etere (10 ml) venne aggiunto ad ammoniaca liquida (125 ml) raffreddato in un bagno di ghiaccio secco/acetone. Si aggiunsero piccoli pezzi di sodio metallico fino a quando rimaneva il colore blu; il colore venne mantenuto aggiungendo piccoli pezzi di sodio nei successivi 30 minuti. La reazione fu bloccata impiegando cloruro di ammonio solido, il bagno di raffreddamento venne rimosso e l'ammoniaca venne lasciata evaporare. Il residuo fu disciolto in cloruro di metilene, fu lavato con idrossido di sodio 1N, essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta ottenendosi il composto grezzo del titolo (211 mg).

60

C. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Di-{N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-carbonil]-L-valil}ammino-3,4-O-isopropiliden-1,6-di(4-idrossifenil) esano

65 Il composto risultante dall'Esempio 173B (210 mg, 0,456 mmoli) fu trattato con N-[N-metil-N-(2-piridil-

metil)amminocarbonil]-L-Valina 4-nitrofenil estere (610 mg, 1,5 mmoli) in tetraidrofurano (2 ml) e dimetilformammide (1 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente e fu poi concentrata a pressione ridotta. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (381 mg, 87%).

5

D. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Di-[N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)]ammino-carbonil]-L-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-di(4-idrossifenil) esano

10

Il composto risultante dall'Esempio 173C (233 mg, 0,244 mmoli) venne disciolto in acido trifluoroacetico al 90% in acqua (4 ml) e si mantenne in un congelatore durante la notte. La miscela di reazione fu diluita con cloruro di metilene e fu lavata con soluzione di bicarbonato di sodio e di cloruro di sodio. L'imbuto separatore venne estratto con cloroformio/metanolo/alcool isopropilico e gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 10% in cloruro di metilene dava il prodotto del titolo.

15

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,77 (d, 6H), 0,80 (d, 6H), 1,90 (m, 2H), 2,74 (d, 4H), 3,94 (d, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,59 (d di d, 4H), 6,61 (m, 4H), 7,05 (m, 4H), 7,31 (m, 4H), 7,83 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).
MS (Spettro di massa) (FAB) (bombardamento con atomi veloci) m/e 827 (M+H)⁺.

20

Esempio 174

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-[3-piridilmetil]ossi-carbonil]ammino}-3-idrossi-1,6-difenil esano

25

Al composto risultante dall'Esempio 1E (2,205 g, 7,866 mmoli) disciolto in dimetilformammide anidra (10 ml), si aggiunse ((3-piridinil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato (6,385 g, 0,0233 mmoli). Dopo 5,5 ore, il solvente venne rimosso a pressione ridotta e il residuo fu disciolto in cloruro di metilene, fu lavato con bicarbonato di sodio e soluzione salina, fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%, 10%) ottenendosi il composto del titolo (2,215 g, 52%).

30

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,50–2,75 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,98 (d, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,00–7,27 (m, 12H), 7,33 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 8,50 (m, 3H).
Anal. Calc. per C₃₂H₃₄N₄O₅ · 0,33 H₂O: C, 68,64; H, 5,97; N, 9,89.
Trovato: C, 68,57; H, 6,19; N, 10,00.
MS (DCI/NH₃) m/e 555 (M+H)⁺.

35

Esempio 175

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-[(4-piridilmetil)ossi-carbonil]ammino}-3-idrossi-1,6-difenil esano

A. ((4-piridinil)metil)-(4-nitrofenil)carbonato

40

Ad una soluzione di 4-piridilcarbinolo (169 mg, 1,0 mmoli) e 4-metilmorfolina (NMR) (165 µl, 1,5 mmoli) sciolta in cloruro di metilene (1,0 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio si aggiunse (4-nitrofenil)cloroformiato (300 mg, 1,5 mmoli). Dopo 1,33 ore, si aggiunse altro cloruro di metilene (1 ml). Dopo 2,5 ore, la miscela di reazione fu trattata con cloruro di metilene e acqua e fu filtrata. Il filtrato fu lavato con acqua, con una soluzione satura di bicarbonato di sodio e con soluzione salina, fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con cloruro di metilene e metanolo dall'1% al 2% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (83 mg).

45

B. (2S,3S,5S)-2,5-Di[N-[4-piridilmetil]ossi-carbonil]ammino}-3-idrossi-1,6-difenil esano

50

Il composto risultante dall'Esempio 175A (213 mg, 0,777 mmoli) e il composto risultante dall'Esempio 1E (70 mg, 0,246 mmoli) furono disciolti in dimetilformammide (0,8 ml) e si agitò a temperatura ambiente per 3 giorni. Il solvente venne rimosso a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu disciolto in cloroformio, filtrato e il filtrato fu lavato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio e con una soluzione salina, fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene dava il composto del titolo.

55

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,50–2,75 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,98 (d, 4H), 6,95 (d, 1H), 7,00–7,27 (m, 12H), 7,33 (m, 2H), 8,50 (m, 3H).
MS (DCI/NH₃) m/e 555 (M+H)⁺.

60

Esempio 176

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-[2-piridilmetil]ossicarbonil]ammino}-3-idrossi-1,6-difenil esano

A. (2-piridilmetil)fenilcarbonato

65

Ad una soluzione di 2-piridin carbinolo (109 mg, 1,0 mmoli) disciolto in cloruro di metilene (3 ml) e

NMR (165 μ l, 1,5 mmoli) e raffreddato in un bagno di ghiaccio si aggiunse, goccia a goccia, fenil cloroformiato (188 μ l, 1,5 mmoli) di sciolto in cloruro di metilene (1,0 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 1 ora, fu diluita con cloruro di metilene, lavata con bicarbonato di sodio saturo e con soluzione salina, essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 40% in esano ottenendosi il composto del titolo (176 mg).

B. (2S,3S,5S)-2,5-Di[N-(2-piridilmetil)ossi-carbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'Esempio 1E (92,5 mg, 0,326 mmoli) e il composto risultante dall'Esempio 176A (310 mg, 1,35 mmoli) furono disciolti in dimetilformammide (1 ml) e furono riscaldati a 60°C per 6,5 ore, furono lasciate a sè durante la notte a temperatura ambiente, e poi riscaldate a 80°C per 4 ore. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (104 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,56 (m, 2H), 2,54–2,75 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 4,80–5,06 (m, 4H), 7,04–7,30 (m, 17H), 7,72 (m, 2H), 8,49 (m, 2H).

MS (DCI/ NH_3) m/e 555 (M+H) $^+$.

Esempio 177

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-(benzilamminocarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Ad una soluzione del composto risultante dall'Esempio 1E (72,6 mg, 0,256 mmoli) disciolto in dimetilformammide (1 ml) si aggiunse benzil isocianato (95 μ l, 0,768 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente e poi fu concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%) ottenendosi il composto del titolo.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,40 (m, 2H), 2,54–2,80 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,98 (d, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,11–7,32 (m, 19H).

MS (DCI/ NH_3) m/e 551 (M+H) $^+$.

Esempio 178

(2S,3S,5S)-2,5-Di[1-(3-piridil)etil]ossi-carbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'Esempio 1E (70 mg, 0,246 mmoli) e [1-(3-piridil)etil]-(4-nitrofenil)carbonato (220 mg, 0,764 mmoli) furono disciolti in dimetilformammide (1,0 ml) e si agitò a temperatura ambiente per 2,5 giorni. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%, 10%, 20%) che conteneva lo 0,5% di idrossido di ammonio ottenendosi il composto del titolo (80,6 mg).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,30–1,56 (m, 8H), 2,36–2,78 (m, 4H), 3,37–3,93 (m, 5H), 5,57 (m, 2H), 6,78–7,56 (m, 16H), 7,72 (m, 1H), 8,40–8,60 (m, 4H).

MS (DCI/ NH_3) m/e 583 (M+H) $^+$.

Esempio 179

(2S,3S,5S)-2-[terz-butilossi-carbonil]ammino]-5-[N-((3-piridil)metilossi-carbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

A. (2S,3S,5S)-2-ammino-5-[N-((3-piridil)metilossi-carbonil]-ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'Esempio 1E (820 mg, 2,89 mmoli) e (3-piridilmetil) fenil carbonato (728 mg, 3,179 mmoli) furono disciolti in dimetilformammide e furono riscaldati a 50°C per 15,5 ore. Il solvente venne rimosso a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%, 10%) ottenendosi una miscela di composti (919 mg). Questo materiale fu ri-cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene che conteneva 1% di isopropilammina ottenendosi il composto del titolo (424 mg, 35%). Venne pure isolato il regio-isomero in cui la sostituzione si aveva in corrispondenza del gruppo 2-amminico invece che del gruppo 4-amminico.

B. (2S,3S,5S)-2-[terz-butilossi-carbonil]ammino]-5-[N-((3-piridil)metilossi-carbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Al prodotto dell'Esempio 179A (92,5 mg, 0,215 mmoli) disciolto in cloruro di metilene si aggiunse di-*t*-butil-dicarbonato (90 mg). Dopo 2 ore, si aggiunse altro di-*t*-butil-dicarbonato (33 mg). Dopo un'altra ora, la miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%) ottenendosi il composto del titolo (194 mg, 79%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 2,53–2,74 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,72–3,97 (m, 3H), 4,58 (d, 1H), 4,82–5,00 (m, 2H), 6,31 (bd, 1H), 7,10–7,27 (m, 15H), 7,34 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 520 (M+H)⁺.

5

Esempio 180

(2S,3S,5S)-2-[(Benzilossicarbonil)ammino]-5-[N-[(3-piridil)-metilossicarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Al prodotto dell'Esempio 179A (76 mg, 0,1814 mmoli) disciolti in cloruro di metilene (2 ml) si aggiunse N-[benzilossicarbonil]ossisuccinimide (68 mg, 0,272 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente e poi fu concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene (0%, 2%, 5%) ottenendosi il composto del titolo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,51 (m, 2H), 2,54–2,75 (m, 4H), 3,57 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,72–4,90 (m, 1H), 4,96 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 7,00–7,38 (m, 18H), 7,60 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 554 (M+H)⁺.

Esempio 181

(2S,3S,5S)-5-[(terz-butilossicarbonil)ammino]-2-[N-[(3-piridil)metilossicarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'isolamento del regio-isomero nell'Esempio 179A (80 mg, 0,191 mmoli) fu fatto reagire mediante la procedura descritta nell'Esempio 179B ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene (0%, 2%, 5%) dava il composto del titolo (87 mg, 88%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,30 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 2,53–2,78 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 4,63 (bd, 1H), 4,83–5,03 (m, 3H), 6,63 (bd, 1H), 6,90 (bd, 1H), 7,00–7,27 (m, 14H), 7,34 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,49 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 520 (M+H)⁺.

Esempio 182

(2S,3S,5S)-5-[(Benzilossicarbonil)ammino]-2-[N-[(3-piridil)-metilossicarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'isolamento del regione-isomero nell'Esempio 179A (80 mg, 0,191 mmoli) fu fatto reagire con N-[benzilossicarbonil]ossisuccinimide (71 mg, 0,286 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 180 ottenendosi, dopo cromatografia in colonna su gel di silice, il composto del titolo (89,3 mg, 85%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,53–2,74 (m, 6H), 3,57 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,87 (m, 5H), 6,94 (bd, 1H), 7,00–7,37 (m, 18H), 7,60 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 554 (M+H)⁺.

Esempio 183

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-[(2-metilpiridin-5-il)metilossicarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Si convertì il 2-metilpiridin-5-carbinolo (246 mg, 2,0 mmoli) nel 4-nitrofenil carbonato mediante la procedura descritta nell'Esempio 175A. Il materiale grezzo fu cromatografato su una colonna di gel di silice eluendo con un gradiente di etil acetato in esano (50%, 90%) ottenendosi il carbonato.

Lo spettro ¹H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

Il composto risultante dall'Esempio 1E (93 mg, 0,327 mmoli) fu fatto reagire con il carbonato di cui sopra (282 mg, 0,981 mmoli) in dimetilformammide (0,60 ml) durante la notte, a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%) ottenendosi il composto del titolo (103 mg, 54%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,47 (m, 2H), 2,43 (bd, 6H), 2,53–2,74 (m, 4H), 3,52–3,60 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,67 (bd, 1H), 4,68–4,83 (m, 1H), 4,91 (bd, 4H), 6,89 (bd, 1H), 7,00–7,38 (m, 14H), 7,49 (d di d, 2H), 8,35 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 583 (M+H)⁺.

Esempio 184

(2S,3S,5S)-2,5-Di[N-(2-(3-piridil)propan-2-il)ossicarbonil]ammino]-3-idrossi-1,6-difenil esano

Si convertì la 3-(2-idrossipropan-2-il)piridina (57 mg, 0,416 mmoli) nel 4-nitrofenil carbonato mediante

la procedura descritta nell'Esempio 175A. Il residuo grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 50% in esano ottenendosi il carbonato. Lo spettro ^1H NMR a 300 MHz risultò essere conforme con la struttura proposta.

Il composto risultante dall'Esempio 1E (88 mg, 0,31 mmoli) fu fatto reagire con il carbonato di cui sopra (281 mg, 0,93 mmoli) in dimetilformammide (0,60 ml) durante la notte, a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%, 10%) ottenendosi il composto del titolo (109 mg).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,34–1,69 (m, 8H), 2,43–2,85 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,71 (m, 3H), 4,57 (d, 1H), 6,72 (bd, 1H), 6,86–7,32 (m, 14H), 7,49 (m, 2H), 8,36 (m, 2H), 8,51 (m, 2H).

MS (DCI/NH_3) m/e 611 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 185

(2S,3R,4R,5S)-1,6-Di(propilammino)-2,5-di[N-(N-cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

15 A. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Di[N-(N-Cbz-valil)ammino]-1,6-di(propilammino)-3,4-O-isopropiliden esano

Al composto risultante dall'Esempio 186A (580 mg, 0,892 mmoli) raffreddato in un bagno di ghiaccio si aggiunse n-propilammina (0,80 ml, 9,0 mmoli). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare gradualmente fino a temperatura ambiente poi fu concentrata a pressione ridotta. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (5%,10%) ottenendosi il composto del titolo (316 mg, 46%).

25 B. (2S,3R,4R,5S)-1,6-Di(propilammino)-2,5-di[N-(N-Cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

Il composto risultante dall'Esempio 185A (100 mg) fu trattato con acido trifluoroacetico al 90% in acqua (3 ml) per 2,5 giorni, a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu trattato con idrossido di ammonio concentrato e fu estratto con cloruro di metilene. Gli estratti organici combinati furono lavati con soluzione salina, essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (5%, 10%, 20%) contenente 0,5% di idrossido di ammonio ottenendosi il composto del titolo (30 mg).

30 ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 0,91 (t, 6H), 0,99 (d, 12H), 1,50 (m, 6H), 2,06 (m, 3H), 2,50–2,84 (m, 8H), 2,97 (m, 3H), 3,85 (bd, 2H), 4,49 (m, 2H), 7,34 (m, 10H).

35 MS (DCI/NH_3) m/e 729 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 186

(2S,3R,4R,5S)-1,6-Di(morfolin-1-il)-2,5-di[N-(N-Cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

40 A. 1,2-Di[N-(N-Cbz-valil)aziridin-2-il]-1,2-O-isopropiliden etano

A 1,2-di(aziridin-2-il)-1,2-isopropilidene etano (2,5 g) e Z-valina (3,51 g, 0,014 mmoli) disciolti in tetraidrofuran (30 ml) e raffreddato in un bagno di ghiaccio si aggiunse 1-etil-3-(3'-dimetilammino)-propilcarbodiimmide (EDAC) (2,684 g, 0,014 mmoli) seguita da trietilammina (1,95 ml). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione durante la notte. La miscela fu diluita con etil acetato e fu lavata con una soluzione satura di bicarbonato di sodio fino a quando i lavaggi erano incolori. La fase organica fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 40% in esano ottenendosi il composto del titolo (1,324 g).

50 B. (2S,3R,4R,5S)-2,5-Di[N-(N-cbz-valil)ammino]-3,4-O-isopropiliden-1,6-di(morfolin-1-il) esano

Il composto risultante dall'Esempio 186A (750 mg, 1,154 mmoli) fu trattato con morfolina (2,0 ml) in un bagno di ghiaccio. La miscela di reazione fu lasciata riscaldare gradualmente fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione durante la notte. L'ammina in eccesso fu rimossa a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (677 mg).

60 C. (2S,3R,4R,5S)-1,6-Di(morfolin-1-il)-2,5-di[N-(N-Cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

Il composto risultante dall'Esempio 186B (160 mg) fu trattato con acido trifluoroacetico al 90% in acqua (3 ml) a temperatura ambiente, per 2 giorni, e poi fu concentrato a pressione ridotta. Rimaneva del materiale di partenza non reagito, così si aggiunse acido trifluoroacetico al 90% in acqua (4 ml) e la miscela di reazione fu riscaldata a 35°C durante la notte. La miscela di reazione venne poi concentrata a pressione ridotta e il residuo ottenuto fu disciolto in cloruro di metilene, fu trattato con cloruro di ammo-

nio, lavato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio e con soluzione salina, essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 10% in cloruro di metilene che conteneva lo 0,5% di idrossido di ammonio ottenendosi il composto del titolo (67 mg).

¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 0,97 (m, 12H), 2,13 (m, 2H), 2,38 (m, 6H), 2,52 (m, 6H), 3,60 (m, 8H), 3,96 (bd, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,33 (m, 10H).

MS (DCI/NH₃) m/e 785 (M+H)⁺.

Esempio 187

(2S,3R,4R,5S)-1,6-Di(imidazol-1-il)-2,5-di[N-(N-(Cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

Il composto risultante dall'Esempio 186A (330 mg, 0,508 mmoli) fu trattato con imidazolo (2,761 g, 0,0406 mmoli) in dimetilformammide (4 ml) a 100°C per 3,5 ore. La soluzione fu raffreddata a temperatura ambiente e fu diluita con cloruro di metilene, fu lavata con acqua, essiccata con solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (5%, 10%) che conteneva 0,5% di idrossido di ammonio. Il composto ottenuto fu riscaldato a 60°C sotto vuoto per rimuovere eventuale imidazolo residuo ottenendosi il composto del titolo (258 mg, 65%).

Il composto di cui sopra (250 mg, 0,318 mmoli) fu riscaldato in acido cloridrico 2 N (8 ml) ad 80°C, per 2 ore. La miscela di reazione fu concentrata a pressione ridotta e fu scacciata con metanolo ed etanolo. Il residuo ottenuto fu disciolto in cloroformio, fu trattato con idrossido di ammonio (2 ml) e si separò la fase organica. La fase organica fu lavata con soluzione salina, fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi del materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (5%, 10%) che conteneva 0,5% di idrossido di ammonio dava il composto del titolo (101,5 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,73 (m, 12H), 1,87 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,87–4,08 (m, 4H), 4,56 (m, 2H), 5,06 (q, 4H), 5,11 (m, 2H), 6,80 (bs, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,14 (bd, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,39 (m, 8H), 7,53 (m, 2H), 7,66 (bd, 2H).

MS (FAB) m/e 747 (M+H)⁺.

Esempio 188

(2S,3R,4R,5S)-1,6-Difenilammino-2,5-di[N-(N-cbz-valil)ammino]-3,4-diidrossi esano

Il composto risultante dall'Esempio 186A (514 mg, 0,791 mmoli) ed anilina (3,725 g, 40 mmoli) furono riscaldati in dimetilformammide (10 ml) in un bagno d'olio a 100°C per 22 ore. Il solvente fu rimosso a pressione ridotta ed il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con cloruro di metilene seguito da un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (1%, 2%) ottenendosi un residuo che fu ricromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato a 30° in cloruro di metilene ottenendosi 1,6-difenil-2,5-di[N-(N-Cbz-valil)ammino]-3-O,4-O-isopropiliden esano (300 mg).

Questo composto (239 mg, 0,256 mmoli) fu trattato con acido cloridrico 2 N (10 ml) in metanolo (5 ml) a 50°C per 2,5 ore. Il solvente fu rimosso a pressione ridotta ed il residuo ottenuto fu disciolto in cloroformio, fu trattato con idrossido di ammonio concentrato, lavato con acqua e soluzione salina, essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo in cloruro di metilene (2%, 5%) ottenendosi il composto del titolo (142 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,84 (d di d, 12H), 1,98 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,89 (bs, 1H), 5,06 (d di d, 6H), 6,53 (m, 7H), 7,04 (m, 4H), 7,36 (m, 12H), 7,66 (bd, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 797 (M+H)⁺.

Esempio 189

2(S),5(S)-diammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

A. Etil 4(S)-((t-butilossicarbonil)ammino-5-fenil-2,2-difluoro-3-(R)-idrossipentanoato

Ad una soluzione di 9,6 g di Boc-L fenilalaninale in 100 ml di THF si aggiunsero 10 g di polvere di zinco. A questa miscela trattata con ultrasuoni si aggiunse, in un periodo di 1,5 ore, un totale di 10 ml di etil bromodifluoroacetato. La miscela di reazione fu filtrata attraverso celite e fu concentrata. L'olio residuo fu disciolto in etil acetato e lavato con KHSO₄ al 10%. Lo strato organico combiato fu lavato con soluzione salina, essiccato e concentrato. La miscela di isomeri 3(R) e 3(S) fu purificata mediante HPLC impiegando EtOAc al 10% in esano come solvente eluente ottenendosi 4,1 g di isomero 3(R) puro. p.f. 137–139°C.

B. 2-Ossazolidinon-derivato dell'etil 4(S)-ammino-5-fenil-2,2-difluoro-3(R)-idrossipentanoato

A 26,7 mmoli del risultante prodotto di 189A si aggiunsero 30 ml di HCl 4N in diossano. La soluzione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora. Il solvente venne rimosso sotto vuoto ed il cloridrato fu essiccato a vuoto spinto per 18 ore. A questo cloridrato si aggiunsero, a 0°C, 300 ml di diclorometano e 4,1 ml di trietilammina, poi 2,84 g di trifosgene. Dopo 1 ora a 0°C, si aggiunsero 8,2 ml di TEA e 0,41 g di trifosgene. Dopo 1,5 ore a 0°C e 0,5 ore a temperatura ambiente, la miscela di reazione fu lavata con HCl 1N e fu estratta con diclorometano. Lo strato organico combinato fu lavato con soluzione salina ed essiccato e concentrato. La cromatografia su colonna di gel di silice (5% EtOAc in CH₂Cl₂) dava 6,1 g (76%) del prodotto desiderato.

C. 2-Ossazolidinon-derivato dell'N,O-dimetilidrossi-ammido dell'acido 4(S)-ammino-5-fenil-2,2-difluoro-3(R)-idrossipentanoico

Ad una soluzione di 10,86 g del risultante composto dell'Esempio 189B in 200 ml di diossano e 100 ml di acqua si aggiunsero 2,28 g di idrossido di litio. La soluzione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 0,5 ore ed il solvente fu rimosso sotto vuoto. L'olio residuo fu disciolto in EtOAc ed si acidificò con HCl 1N; la fase acquosa fu estratta con EtOAc. La soluzione di EtOAc fu lavata con soluzione salina, essiccata e concentrata ottenendosi 9,54 g di acido carbossilico. A 5,93 g di questo acido in 110 ml di DMF secca si aggiunsero 6,42 g di EDAC, 2,72 g di N,O-dimetil idrossilammina cloridrato e 9,1 ml di TEA. La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente durante la notte, fu filtrata e concentrata sotto vuoto. Il residuo fu disciolto in EtOAc ed acidificato con HCl 1N. La fase acquosa fu estratta con EtOAc. Il prodotto grezzo fu purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice ottenendosi 6,34 g di prodotto desiderato (94%).

D. 4(S)-Benzil-5(R)-(3'(3'3'-difluoro-2'-osso-1'-fenil))propil-2-ossazolidinone

Ad una soluzione di 6,45 g del risultante composto dell'Esempio 189C in 200 ml di THF secco a -78°C, si aggiunsero 30,8 ml di una soluzione 2M di cloruro di benzilmagnesio. La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione per 1 ora a -78°C, per 1 ora a -20°C inferiore per 1 ora a 0°C. La reazione fu bloccata con una soluzione satura di NH₄Cl, fu concentrata ed estratta con EtOAc. Il prodotto grezzo fu purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice (5% di EtOAc in CH₂Cl₂) ottenendosi 6,59 g di prodotto desiderato (93%).

E. Derivato ossimico del 4(S)-benzil-5(R)-(3'(3'3'-difluoro-2'-osso-1'-fenil))-propil-2-ossazolidinone

Ad una soluzione di 0,6 g del risultante prodotto dell'Esempio 189D in 15 ml di etanolo si aggiunsero 0,24 g di idrossilammina cloridrato e 0,42 ml di piridina. La soluzione fu tenuta a riflusso per 1 ora, fu raffreddata a temperatura ambiente e concentrata. Il residuo fu ripreso in EtOAc e lavato con HCl 1N e poi con soluzione salina satura, fu essiccato e concentrato. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice (20% di EtOAc in CH₂Cl₂) dava 0,64 g di prodotto desiderato (98%).

F. 4(S)-Benzil-5(R)-(3'(3'3'-difluoro-2'(S)-ammino-1'-fenil))-propil-2-ossazolidinone

Ad una soluzione di 2 g di ossima dell'Esempio 189E in 100 ml ciascuno di EtOAc/EtOH si aggiunsero 25 g di catalizzatore di nichel Raney. La miscela fu sbattuta in una bomba a 1500 psi di idrogeno per 2 giorni. La filtrazione e la concentrazione sotto vuoto davano una miscela di 2'(S) - e 2'(R)-ammina che fu separata mediante cromatografia su colonna di gel di silice (EtOAc/CH₂Cl₂ 1:1) ottenendosi 0,59 g di 2'(S)-ammina e 0,83 g di 2'(R)-ammina. La cristallografia ai raggi X di un singolo cristallo della 2'(R)-ammina stabiliva la stereochimica assoluta.

G. 2(S),5(S)-diammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossi-esano

Ad una soluzione di 1,03 g del composto risultante dall'Esempio 189F in 60 ml di diossano e 60 ml di acqua si aggiunsero 2,5 g di idrossido di bario. La miscela di reazione fu riscaldata a riflusso per 4 ore, fu raffreddata a temperatura ambiente, fu filtrata e concentrata. La soluzione acquosa fu estratta con etil acetato (3 x 100 ml), essiccata su Na₂SO₄ anidro e concentrata ottenendosi 930 mg del prodotto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,3-1,5 (brn, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,72 (m, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 321.

Esempio 1902(S),5(S)-Bis-(Cbz-valinil)ammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

Impiegando il prodotto risultante dall'Esempio 189G, ed accoppiandolo alla Cbz-valina impiegando la procedura con carbodiimide, seguita da ossidazione impiegando dicromato di sodio in acido acetico (Synthesis, 466, (1989)) si otteneva il prodotto desiderato.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,62 (d, 3H), 0,65 (d, 3H), 0,70 (d, 3H), 0,72 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,80 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 5,0 (s, 4H), 7,10–7,40 (m, 20H).

Spettro di massa: (M+H) = 785.

Esempio 1912(S),5(S)-Bis-(2-piridinil-metossicarbonil-valinil)ammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

Impiegando il composto risultante dall'Esempio 189G ed accoppiandolo alla 2-piridinil-metossicarbonil-valina usando la procedura con carbodiimide, seguita da ossidazione con bicromato di sodio in acido acetico si otteneva il prodotto desiderato.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,70 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 0,80 (d, 6H), 5,08 (s, 4H), 7,10–7,30 (m, 14H), 7,70 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,60 (m, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 787.

Esempio 1922(S),5(S)-Bis-(N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)carbonil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Impiegando il composto risultante dall'Esempio 189G ed accoppiandolo alla (N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)-carbonil)valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il prodotto desiderato con una resa del 68%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,68 (d, 3H), 0,70 (m, 9H), 1,80 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 5,90 (d, 1H), 6,02 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,20–7,30 (m, 14H), 7,50 (d, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 815.

Esempio 1932(S),5(S)-Bis-(N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)carbonil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 192 impiegando dicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 60%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,63 (d, 3H), 0,70 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 6,0 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 7,15–7,30 (m, 14H), 7,70 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 813.

Esempio 1942(S),5(S)-Bis-(N-(3-(2-piridil)propenil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossi-esano

Impiegando il prodotto risultante dall'Esempio 189G ed accoppiandolo alla (N-(3-(2-piridil)propenil)-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il prodotto desiderato con una resa dell'80%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,70–0,80 (m, 12H), 1,85 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,60–2,95 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 7,10–7,60 (m, 18H), 7,80 (m, 2H), 8,05–8,20 (m, 3H), 8,62 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 781.

Esempio 1952(S),5(S)-Bis-(N-(3-(2-piridil)propanoil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

L'idrogenazione del prodotto risultante dall'Esempio 194 impiegando 10% Pd/C come catalizzatore e metanolo come solvente, dava il prodotto desiderato con una resa quantitativa.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,62–0,70 (m, 12H), 1,75 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,80–2,95 (m, 12H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 6,02 (d, 1H), 7,18–7,22 (m, 14H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,45 (m, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 785.

Esempio 1962(S).5(S)-Bis-(N-(3-(2-piridil)propanoil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 195 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 40%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,70–0,80 (m, 12H), 7,15–7,30 (m, 12H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,60 (d, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 783.

Esempio 197N-(2-(4-Piridil)etansolfonil)valina

Ad 1 g del sale dell'acido p-toluensolfonico con valina benzil estere in 40 ml di CH₂Cl₂ a 0°C si aggiunsero 1,12 g di 4-piridiletansolfonil cloruro (brevetto USA N. 4 315 014 (1982) e 1,9 ml di trietilammina. Dopo 1 ora, la soluzione fu lavata con acqua ed estratta con CH₂Cl₂ (2 × 100 ml), essiccata e concentrata. La cromatografia su colonna di gel di silice dava il 4-piridil-etansolfonil-valina benzil estere che fu trattato con 10% Pd/C in metanolo sotto un'atmosfera di azoto ottenendosi il prodotto desiderato con una resa globale dell'85%.

Esempio 198N-(2-(2-Piridil)etansolfonil)valina

Impiegando la procedura dell'Esempio 197, ma sostituendo il 4-piridiletansolfonil cloruro con 2-piridiletansolfonil cloruro si otteneva il prodotto desiderato con una resa globale dell'82%.

Esempio 1992(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valina)-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Impiegando il prodotto risultante dall'Esempio 189G, ed accoppiandolo al 4-piridiletansolfonil-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il prodotto desiderato con una resa del 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,80 (m, 12H), 1,90–2,10 (m, 2H), 2,30–3,00 (m, 12H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 6,80–7,20 (m, 14H), 7,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 857.

Esempio 2002(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valina)-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 199 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 60%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,90 (m, 12H), 2,00 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 6,80–7,30 (m, 14H), 7,80 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,38–8,52 (m, 4H), 8,40 (d, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 855.

Esempio 2012(S).5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil)-valina)-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Impiegando il prodotto risultante dall'Esempio 189G, ed accoppiandolo alla 4-piridiletansolfonil-valina si otteneva il prodotto desiderato con una resa del 75%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,80 (m, 12H), 1,90–2,00 (m, 1H), 2,45–3,10 (m, 12H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,90–7,30 (m, 14H), 7,70 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,40–8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 857.

Esempio 2022(S).5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil-valina)-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 201 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 53%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,84 (m, 12H), 1,90 (m, 2H), 2,40–3,10 (m, 12H), 3,65 (m, 2H), 4,95–5,10 (m, 3H), 6,90–7,25 (m, 15H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,46 (m, 2H), 8,40 (d, 1H).

Spettro di massa (M+H)⁺ = 855.

Esempio 2032(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(R).4(R)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 4-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 4A dava il prodotto desiderato con una resa del 51%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,84 (m, 12H), 1,96 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,80–3,00 (m, 12H), 3,70 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 6,80–7,20 (m, 14H), 7,80 (d, 2H), 8,45 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2042(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

L'accoppiamento della 4-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 1E dava il prodotto desiderato con una resa del 78%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,88 (m, 12H), 4,30 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 6,90–7,20 (m, 14H), 7,25 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,46 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 821.

Esempio 2052(S).5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

L'accoppiamento della 2-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 1E con la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa dell'88%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,82 (m, 12H), 1,85 (m, 2H), 2,60–3,10 (m, 12H), 3,50 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,15–4,30 (m, 2H), 4,92 (d, 1H), 6,90–7,25 (m, 14H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,45 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 821.

Esempio 2062(S).5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(R).4(R)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 2-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 4A impiegando la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa del 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,75 (d, 6H), 0,80 (d, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,55–3,10 (m, 12H), 3,60 (m, 2H), 4,65–4,80 (m, 4H), 6,90–7,35 (m, 14H), 7,70 (m, 4H), 8,45 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2072(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valina)ammino)-1,6-difenil-3(R)-4(S)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 4-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 13D impiegando la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa del 65%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,80 (m, 12H), 1,90 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,30–3,00 (m, 12H), 3,60 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 6,85–7,20 (m, 14H), 7,40 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,45 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2082(S).5(S)-Bis-(N-(4-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(S).4(S)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 4-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 11C impiegando la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa del 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,83 (d, 6H), 0,90 (d, 6H), 1,95 (m, 2H), 2,40–3,00 (m, 12H), 3,45 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 4,90 (d, 2H), 6,90–7,20 (m, 14H), 7,40 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 8,40 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2092(S).5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(R).4(S)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 2-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 13D impiegando la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa del 60%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,73 (d, 3H), 0,80 (d, 6H), 0,85 (d, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,55–3,05 (m, 12H), 3,88 (d, 3H), 3,70 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 6,85–7,30 (m, 14H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,50 (m, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2102(S),5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil-valinil)-ammino)-1,6-difenil-3(S),4(S)-diidrossiesano

L'accoppiamento della 2-piridiletansolfonil-valina al prodotto risultante dall'Esempio 11C impiegando la procedura con carbodiimmide dava il prodotto desiderato con una resa dell'82%.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,80 (m, 12H), 1,88 (m, 2H), 2,60–3,05 (m, 12H), 3,50–3,60 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 5,0 (d, 2H), 6,90–7,30 (m, 16H), 7,65 (m, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 837.

Esempio 2112(S),5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil)-ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

Ad una soluzione di 100 mg del prodotto risultante dall'Esempio 1E in 3 ml di diclorometano si aggiunsero 0,108 ml di trietilammina e 0,186 g di 2-piridiletansolfil cloruro. Dopo 0,5 ore a temperatura ambiente il prodotto venne purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice ottenendosi il prodotto desiderato con una resa del 35%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,70–2,00 (m, 4H), 2,70–3,20 (m, 10H), 3,65–3,95 (m, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 7,00–7,28 (m, 14H), 7,60 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 623.

Esempio 2122(S),5(S)-Bis-(N-(2-piridiletansolfonil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Ad una soluzione di 150 mg del prodotto risultante dall'Esempio 189G in 5 ml di diclorometano si aggiunsero 0,32 g di trietilammina e 0,25 g di 2-piridiletansolfonil cloruro. Dopo la lavorazione e la purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice, si ottennero 0,13 g del prodotto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃): δ 1,90 (m, 4H), 2,50–2,70 (m, 4H), 2,90–3,10 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 4,20–4,50 (m, 3H), 5,10 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 7,00–7,30 (m, 14H), 7,60 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 659.

Esempio 2132(S),5(S)-Bis(N-(2-piridilesansolfonil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 212 impiegando il bicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 70%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,60–3,40 (m, 12H), 4,40–4,60 (m, 2H), 5,0 (m, 2H), 6,95–7,30 (m, 14H), 7,60 (m, 2H), 8,45–8,60 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 657.

Esempio 2142(S),5(S)-Bis-(N-benzilossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Ad una soluzione di 30 mg del prodotto risultante dall'Esempio 189G in 1 ml di DMF si aggiunse 0,1 g di Cbz-NOS. La soluzione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 48 ore, fu concentrata sotto vuoto e la purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava 29 mg del prodotto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,65 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 7,10–7,35 (m, 20H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 589.

Esempio 2152(S),5(S)-Bis-(N-benzilossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

L'ossidazione del prodotto risultante dall'Esempio 214 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,70–5,15 (m, 8H), 7,10–7,40 (m, 20H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 587.

Esempio 2162(S),5(S)-Bis-(N-3-piridil-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Ad una soluzione di 150 mg del prodotto risultante dall'Esempio 189G in 1 ml di DMF si aggiunsero 515 mg del prodotto risultante dall'Esempio 37A. Dopo 48 ore a temperatura ambiente, il solvente fu

rimosso sotto vuoto e la purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava il composto desiderato con una resa dell'81%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,62 (m, 1H), 2,85–3,15 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,70–5,20 (m, 6H), 7,10–7,60 (m, 14H), 8,45–8,55 (m, 4H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 591$.

Esempio 217

2(S),5(S)-Bis-(N-3-piridil-metossicarbonil)ammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del composto desiderato dall'Esempio 216 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il prodotto desiderato con una resa del 68%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,70 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,90–5,15 (m, 8H), 7,10–7,60 (m, 14H), 8,40–8,55 (m, 4H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 588$.

Esempio 218

2(S),5(S)-Bis-(N-(p-nitrofenossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3(S)-trimetilsilossi-esano

Ad una soluzione di 200 mg del prodotto risultante dall'Esempio 1E in 5 ml di diclorometano si aggiunsero, a 0°C , 0,112 ml di TEA e 0,098 ml di trimetilsilil cloruro. Dopo 30 min a 0°C , si aggiunsero 0,215 ml di TEA e 0,3 g di p-nitrofenilcloroformiato. Dopo 1 ora a 0°C , il solvente fu rimosso sotto vuoto ed il prodotto grezzo fu purificato mediante cromatografia su colonna di gel di silice ottenendosi 0,3 g di prodotto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,20 (s, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,85 (m, 4H), 3,90 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 14H), 8,20 (m, 4H).

Esempio 219

2(S),5(S)-Bis-(N-(3-piridilmetilammino-carbonil)-ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

Ad una soluzione di 87 mg del composto risultante dall'Esempio 218 in 1 ml di DMF si aggiunsero 0,028 ml di 3-amminometilpiridina. Dopo 18 ore, il solvente fu rimosso sotto vuoto ed il residuo fu disciolto in 1 ml di metanolo e si aggiunsero 0,05 ml di cloro-trimetilsilano. Dopo 0,5 ore, il solvente fu rimosso sotto vuoto, fu neutralizzato con una soluzione di bicarbonato di sodio e si estrasse con etil acetato (2×25 ml). La soluzione organica fu essiccata e concentrata. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava 35 mg di prodotto desiderato.

^1H NMR (CD_3OD): δ 1,60 (t, 2H), 2,60–2,80 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,25–4,35 (m, 4H), 7,10–7,25 (m, 10H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 8,40 (m, 4H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 553$.

Esempio 220

2(S),5(S)-Bis-(N-(N-metil-N-3-piridilmetil)carbonil-ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

Impiegando la procedura descritta nell'Esempio 219, ma sostituendo la 3-amminometilpiridina con la N-metil-3-amminometilpiridina si otteneva il prodotto desiderato con una resa del 50%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,65 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,80–3,00 (m, 4H), 3,70 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,38–4,55 (m, 4H), 4,80 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,48 (m, 2H), 8,45 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 581$.

Esempio 221

2(S)-Ammino-5(S)-(N-(N-metil-N-((2-piridil)metil)ammino)carbonil)-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

Ad una soluzione di 250 mg del composto risultante dall'Esempio 189 in 5 ml di THF secco si aggiunsero 440 mg del composto risultante dall'Esempio 3F. Dopo 3 ore a temperatura, il solvente fu evaporato sotto vuoto e la purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava il composto desiderato con una resa del 70%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,90 (d, 3H), 0,96 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,85–3,05 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,20 (m, 2H), 3,80–3,90 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,46–4,05 (m, 3H), 6,05 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,70 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 568$.

Esempio 222

2(S)-(N-(3-piridilmetossicarbonil)ammino-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

- 5 Ad una soluzione di 240 mg del composto risultante dall'Esempio 221 in 2 ml di DMF si aggiunsero 230 mg del composto risultante dall'Esempio 37A. Dopo 72 ore, il solvente fu rimosso sotto vuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava il composto desiderato con una resa del 90%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,86 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,95–3,20 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,83 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 14H), 7,40 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,45–8,55 (m, 3H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 703.

Esempio 223

15 2(S)-(N-(3-piridilmetossicarbonil)ammino-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 222 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 40%.

20 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,85 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,70–3,25 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,80–5,00 (m, 2H), 5,20–5,30 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,10–7,25 (m, 13H), 7,45 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,45–8,50 (m, 3H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 701.

Esempio 224

25 2(S)-(Acetil-ammino-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

- 30 Ad una soluzione di 100 mg del composto risultante dall'Esempio 221 in 2 ml di THF secco, si aggiunsero, a 0°C, 0,037 ml di TEA e 0,014 ml di acetil cloruro. Dopo 0,5 ore, il solvente venne evaporato sotto vuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava 87 mg del composto desiderato.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,70 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,95–3,15 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,70 (m, 1H), 8,50 (m, 1H).

35 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 610.

Esempio 225

2(S)-(Acetil-ammino)-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

- 40 L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 224 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 40%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,86 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,80 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,70–3,30 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 5,05 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,70 (m, 1H), 8,46 (m, 1H).

45 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 608.

Esempio 226

2(S)-(N-Metossicarbonil-ammino)-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

- 50 Ad una soluzione di 100 mg del composto risultante dall'Esempio 221 in 2 ml di THF secco si aggiunsero 0,043 ml di TEA e 0,030 ml di metilcloroformiato. Dopo 24 ore a temperatura ambiente, il solvente venne rimosso sotto vuoto. La purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice dava 52 mg del composto desiderato.

55 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,88 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,65–3,15 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,70 (m, 1H), 5,25 (d, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,70 (m, 1H), 8,52 (m, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 626.

Esempio 227

2(S)-(N-Metossicarbonil-ammino)-5(S)-(N-(N-metil-N-(2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-osso-esano

- 60 L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 226 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 50%.

65

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,86 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,70–3,30 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 12H), 7,70 (m, 1H), 8,50 (m, 1H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 624$.

5

Esempio 2283(S).6(S)-Diammino-4,4-difluoro-5(R)-idrossi-2-metil-7-cicloesileptano

10

Impiegando la procedura descritta in dettaglio negli Esempi da 189A a 189G, eccetto per il fatto di sostituire Boc-L-fenilalaninale con Boc-L-cicloesil-alaninale e di sostituire il cloruro di benzil magnesio con il cloruro di isopropil magnesio, si otteneva il composto desiderato. Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 279$.

Esempio 229

15

3(S).6(S)-Bis-(2-piridil-metossicarbonil-valinil)ammino-4,4-difluoro-5(R)-idrossi-2-metil-7-cicloesileptano

Impiegando il composto risultante dall'Esempio 228 ed accoppiandolo alla 2-piridilmetossicarbonil-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il prodotto desiderato con una resa del 75%.

20

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,80–1,20 (m, 22H), 1,60 (m, 6H), 2,15 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,30–4,50 (m, 2H), 5,20 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,55 (m, 2H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 747$.

Esempio 230

25

2(S).6(S)-Bis-(2-piridilmetossicarbonil-valinil)ammino-4,4-difluoro-5-osso-2-metil-7-cicloesileptano

L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 229 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 60%.

30

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,90–1,80 (m, 21H), 2,00 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,25 (m, 4H), 5,60 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,60 (m, 2H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 745$.

Esempio 231

35

3(S).6(S)-Bis-(N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-4,4-difluoro-5(R)-idrossi-2-metil-7-cicloesileptano

Impiegando il composto risultante dall'Esempio 228 e accoppiandolo alla (N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)carbonil-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il composto desiderato con una resa del 68%.

40

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,85 (d, 3H), 0,88 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 1,10–1,60 (m, 13H), 2,20 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,78 (d, 1H), 6,20 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,20–7,30 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 773$.

45

Esempio 2323(S).6(S)-Bis-(N-(N-metil-N((2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-4,4-difluoro-5-osso-2-metil-7-cicloesil-eptano

50

L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 231 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 55%.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,85 (d, 6H), 0,88 (d, 6H), 0,96 (m, 12H), 1,10–1,80 (m, 13H), 2,00 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 4,00 (t, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 5,05 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,10–7,30 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 8,55 (m, 2H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 771$.

55

Esempio 2334(S).7(S)-Diammino-2,9-dimetil-5,5-difluoro-6(R)-idrossi-decano

60

Impiegando la procedura descritta in dettaglio negli Esempi da 189A a 189G, eccetto per il fatto di sostituire Boc-L-fenilalaninale con Boc-L-leucinala e di sostituire il cloruro di benzil magnesio con il cloruro di isobutil magnesio, si otteneva il composto desiderato.

^1H NMR (CDCl_3): δ 0,95 (m, 12H), 1,25–1,45 (m, 4H), 1,65 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 3,20–3,35 (m, 2H), 3,40 (t, 1H), 3,50–3,60 (m, 1H).
Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 253$.

65

Esempio 2344(S).7(S)-(N-Benzilossicarbonil-valinil)-ammino-2.9-dimetil-5.5-difluoro-6(R)-idrossi-decano

5 Impiegando il composto risultante dall'Esempio 233 ed accoppiandolo alla benzilossicarbonil-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il composto desiderato con una resa del 65%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,90 (m, 24H), 1,45–1,60 (m, 2H), 2,15 (m, 12H), 3,90 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 5,10 (m, 4H), 5,40 (m, 2H), 6,00 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 7,35 (m, 10H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 719.

10 Esempio 2354(S).7(S)-Bis-(N-(N-metil-N-((2-piridil)metil)ammino)carbonil-valinil-ammino)-2.9-dimetil-5.5-difluoro-6(R)-idrossidecano

15 Impiegando il composto risultante dall'Esempio 233 ed accoppiandolo alla (N-(N-metil-N-((2-piridil)metil)ammino)carbonil-valina impiegando la procedura con carbodiimide si otteneva il composto desiderato con una resa del 76%.

¹H NMR (CDCl₃): δ 0,85 (d, 12H), 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,25–1,60 (m, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,50 (m, 4H), 4,85 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,15–7,30 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 8,52 (m, 2H).

20 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 747.

Esempio 23625 4(S).7(S)-Bis-(N-(N-metil)-N-((2-piridil)metil)ammino-carbonil-valinil-ammino)-2.9-dimetil-5.5-difluoro-6-osso-decano

L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 235 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 50%.

30 ¹H NMR (CDCl₃): δ 0,82 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 0,93 (d, 6H), 0,96 (d, 6H), 1,20–1,60 (m, 6H), 2,20 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,52 (m, 4H), 4,70–4,75 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,20–7,25 (m, 4H), 7,70 (m, 2H), 8,55 (d, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 745.

35 Esempio 237(2S,4S)-2,4-Di-[[N-[N-82-piridilmetil]ossi-carbonil]-L-terzleucil]ammino]-3-idrossi-1.5-difenil pentanoA. L-terz-leucina metil estere cloridrato

40

A del metanolo anidro (15 ml) a –20°C sotto azoto si aggiunse tionil cloruro (4 ml), goccia a goccia. La soluzione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e poi si aggiunse terz-leucina (4,00 g). La miscela di reazione fu riscaldare a 50°C per 5 ore, fu ri-raffreddata a –20°C e poi si aggiunse, goccia a goccia, altro tionil cloruro (3 ml). La miscela di reazione fu riscaldata altre 2,5 ore a 50°C e poi fu concentrata a pressione ridotta e fu scacciata due volte con metanolo (15 ml) ottenendosi un solido amorfo. Il solido fu triturato con etere ottenendosi il composto del titolo con una resa del 92%. Lo spettro ¹H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

45

MS (DCI/NH₃) m/e 146 (M+H)⁺.

50 B. N-[N-(2-Piridilmetil)ossi-carbonil]-L-terz-leucina metil estere

Al composto risultante dall'Esempio 237A (3,03 g, 16,6 mmoli) disciolti in toluene (30 ml) sotto azoto si aggiunse trifosgene (5,4 g, 1,1 equiv). La miscela di reazione fu riscaldata a 100°C per 3 ore, e poi il solvente fu rimosso a pressione ridotta. Il residuo fu cacciato due volte con toluene (2 × 15 ml) e fu essiccato sotto vuoto per 1 ora.

55

All'isocianato di cui sopra (2,89 g, 16,88 mmoli), sciolto in cloruro di metilene (20 ml), a temperatura ambiente, si aggiunse 2-piridilcarbinolo (1,79 ml, 1,1 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente durante la notte e poi fu concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:1. Il prodotto fu ricromatografato eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo. Lo spettro ¹H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

60

MS (DCI/NH₃) m/e 281 (m+H)⁺.

65

C. N-[N-(2-Piridilmetil)ossi-carbonil]-L-terz-leucina

Al composto risultante dall'Esempio 237B (1,00 g, 3,57 mmoli) disciolti in tetraidrofurano (15 ml) si aggiunse idrossido di litio 0,5M (14,2 ml, 2 equiv). Dopo 5 ore, la miscela di reazione fu versata in cloruro di metilene (25 ml) ed acqua (25 ml). La fase acquosa venne separata, acidificata a pH 4-5 con acido cloridrico 1N e fu estratta con cloruro di metilene. Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo come un solido bianco (60%). Lo spettro ^1H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

MS (DCI/NH₃) m/e 267 (M+H)⁺.

D. N-[N-(2-Piridilmetil)ossi-carbonil]-L-terz-leucina 4-nitrofenil estere

Al composto risultante dall'Esempio 237C (410 mg, 1,54 mmoli) disciolto in tetraidrofurano/dimetilformammide 1:1 si aggiunse 4-nitrofenolo (256 mg, 1,2 equiv) seguito da 1-etil-3-(3'-dimetilammino)-propilcarbodiimmide (EDAC) (354 mg, 1,9 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente e poi fu diluita con cloruro di metilene (50 ml). La soluzione fu lavata con acqua (35 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con esano/etila acetato 3:2 ottenendosi il composto del titolo con una resa del 73%. Lo spettro ^1H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

MS (DCI/NH₃) m/e 388 (M+H)⁺.

E. (2S,4S)-2,4-Di-[(N-[N-(2-piridilmetil)ossi-carbonil]-L-terz-leucil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Al composto risultante dall'Esempio 237D (269 mg, 3 equiv) disciolto in tetraidrofurano (10 ml) contenente trietilammina (0,4 ml, 4 equiv) si aggiunse il composto risultante dall'Esempio 6F (65 mg). La miscela di reazione fu riscaldata in un bagno d'olio ad 80°C per 6 ore, fu raffreddata a temperatura ambiente, fu sottoposta ad agitazione con idrossido di sodio 3N (2 ml) per 1 ora e poi fu estratta con cloruro di metilene. Lo fase organica fu lavata con acqua (35 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 10% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (37%).

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,92 (s, 18H), 2,57-3,44 (m, 14H), 3,80 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 4,53 (m, 1H), 5,10 (bd, 1H), 5,22 (m, 9H), 5,41 (bd, 2H), 5,54 (bd, 1H), 6,35 (bd, 1H), 6,90 (bd, 1H), 7,10-7,35 (m, 18H), 7,69 (m, 2H), 8,59 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 767 (M+H)⁺.

Esempio 238(2S,4S)-2,4-Di-[(N-[N-(2-piridilmetil)ossi-carbonil]-L-norvalil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

In modo analogo alla procedura descritta nell'Esempio 237 si preparò la N-[N-(2-piridilmetil)ossi-carbonil]-L-norvalina dalla Norvalina. A questo composto (84 mg, 0,353 mmoli) disciolto in dimetil formammide anidra (5 ml) e raffreddata a 0°C si aggiunse il composto risultante dall'Esempio 6F (75 mg, 0,277 mmoli) seguito da 1-idrossibenzotriazolo (HOBt) (131 mg, 3,5 equiv), 1-etil-3-(3'-dimetilammino)-propilcarbodiimmide (EDAC) (160 mg, 3 equiv) e trietilammina (0,1 ml, 3 equiv). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente, fu sottoposta ad agitazione per 2 giorni e fu diluita con cloruro di metilene (50 ml). La soluzione fu lavata con acqua (50 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 10% in cloruro di metilene, ottenendosi il composto del titolo con una resa del 40%.

^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,79 (t, 3H), 0,90 (t, 3H), 1,00-1,70 (m, 8H), 2,94 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,16 (m, 1H), 5,00 (m, 2H), 5,21 (m, 2H), 5,69 (bd, 1H), 6,35 (bd, 1H), 7,05-7,40 (m, 16H), 7,67 (m, 2H), 8,48 (bd, 1H), 8,54 (bd, 1H).

MS (DCI/NH₃) m/e 739 (M+H)⁺.

Esempio 239(2S,4S)-2,4-Di-[(N-[N-(2-benzilossicarbonil)ammino]-2-ciclobutilacetil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentanoA. Ciclobutilacetoneitrile

Ad una soluzione di ciclobutanmetanolo (1,2 g, 0,0139 moli) sciolto in piridina (5 ml) e raffreddata a 0°C si aggiunse una quantità catalitica di dimetilaminopiridina (DMAP) e tosil cloruro (2,92 g, 1,1 equiv). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione per 4 ore. La miscela di reazione fu ripresa in cloruro di metilene (50 ml), fu lavata con acqua (50 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi il tosilato (92%).

Al tosilato (14,3 g, 59,5 mmoli) disciolto in dimetil solfossido (20 ml) si aggiunse cianuro di sodio (3,2 g, 1,1 equiv). La miscela di reazione fu riscaldata a 90°C per 2 ore, fu raffreddata a temperatura ambiente, fu diluita con etil acetato (300 ml), fu lavata con H₂O (3 × 100 ml), fu essiccata su solfato di so-

dio e fu concentrata a pressione ridotta ottenendosi un liquido giallo. La distillazione sotto vuoto dava il composto del titolo (60%). p.e. 62°C.

B. Acido ciclobutilacetico

Il composto risultante dall'Esempio 239A (0,8 g, 8,41 mmoli) fu disciolto in idrossi di sodio acquoso al 50% (4 ml) e si riscaldò a riflusso per 4 ore. Dopo aver raffreddato a temperatura ambiente, la miscela di reazione fu acidificata a pH 2-3 con acido cloridrico 1N e fu estratta con etil acetato (100 ml). La fase organica fu lavata con acqua (3 x 100 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta.

C. N-Ciclobutilacetil-4-benzil-2-ossazolidinone

Al composto risultante dall'Esempio 239B (0,95 g, 8,32 mmoli) disciolto in tetraidrofurano anidro (8 ml) e raffreddato a -78°C si aggiunse trietilamina (1,5 ml, 1,3 equiv) seguita da pivaloil cloruro (1,12 ml, 1,1 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a -78°C per 15 min ed a temperatura ambiente per 1 ora e poi fu raffreddata di nuovo a -78°C.

All'(S) (-)-4-benzil-2-ossazolidinone (2,65 g, 1,8 equiv), disciolto in tetraidrofurano (25 ml) a -78°C si aggiunse butil litio 2,5M (5,98 ml, 1,8 equiv). Dopo 5 min, questa soluzione fu introdotta tramite una cannula nella soluzione di cui sopra. La miscela di reazione fu lasciata arrivare a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione per 2 ore. La miscela di reazione fu diluita con cloroformio (150 ml), fu lavata con bisolfito di sodio al 10% (100 ml) fu essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con esano/etil acetato 3:2 ottenendosi il composto del titolo con una resa del 58%.

D. N-[Ciclobutil-2-azidoacetil]-4-benzil-2-ossazolidinone

Al composto risultante dall'Esempio 239C (287 mg, 1,05 mmoli) disciolto in tetraidrofurano anidro (10 ml) e raffreddato a -78°C sotto azoto, si aggiunse potassio esametildisilazide (0,5M in toluene, 2,1 ml, 1 equiv). Dopo 15 min a -78°C, 2,4,6-trisopropilbenzensolfonil azide (Trisilazide) (389 mg, 1,2 equiv) in tetraidrofurano (5 ml) a -78°C venne introdotta mediante una cannula nella miscela di reazione. Dopo 2 min a -78°C, si aggiunse acido acetico glaciale (0,18 ml, 3 equiv) e si lasciò salire la temperatura a 30°C con l'impiego di un bagno d'acqua. Dopo 1,5 ore, si aggiunse cloruro di metilene (100 ml); la soluzione fu lavata con acqua (3 x 50 ml), essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con esano/etil acetato 3:2 ottenendosi il composto del titolo con una resa del 77%.

E. N-[Ciclobutil-2-(Cbz-ammino)acetil]-4-benzil-2-ossazolidinone

Al composto risultante dall'Esempio 239D (0,44 g, 1,4 mmoli) disciolto in metanolo, tetraidrofurano ed acido trifluoroacetico 10:8:1 si aggiunse palladio al 10% su carbone (100 mg). La miscela di reazione fu posta sotto idrogeno per 3 ore. Il catalizzatore venne rimosso mediante filtrazione attraverso Celite, fu lavato con metanolo (10 ml) ed il filtrato fu concentrato a pressione ridotta. Si aggiunse cloruro di metilene (10 ml) al residuo ottenuto e la miscela fu raffreddata a 0°C. Si aggiunse benzilcloroformiato (0,38 ml, 2 equiv) seguito da trietilamina (0,3 ml, 3 equiv). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione durante la notte. Si aggiunse bisolfito di sodio e la miscela di reazione fu estratta con cloruro di metilene (100 ml). Gli estratti organici combinati furono lavati con acqua (3 x 20 ml), furono essiccati su solfato di sodio e concentrati a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:3 ottenendosi il composto del titolo con una resa del 53%.

F. Acido 2-ciclobutil-2-(Cbz-ammino)acetico

Al composto risultante dall'Esempio 239E (170 mg, 0,402 mmoli) disciolto in acqua/tetraidrofurano 1:3 (4 ml) raffreddato a 0°C si aggiunse idrossido di litio (34 mg, 2 equiv). Dopo 40 minuti, la miscela di reazione venne aggiunta a cloruro di sodio acquoso (20 ml) e si lavò poi con cloruro di metilene (3 x 30 ml). La fase acquosa fu acidificata a pH 2 con acido cloridrico 1N e fu poi estratta con etil acetato (4 x 30 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di sodio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo come un solido bianco (71%).

G. (2S,4S)-2,4-Di-[N-{2-(N-benzilossicarbonil)ammino-2-ciclobutilacetil}ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Il composto risultante dall'Esempio 239F (80 mg, 0,34 mmoli) fu accoppiato al composto risultante dall'Esempio 6F (68 mg, 0,252 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi del

materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 3% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (70 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,46 (m, 14H), 2,32 (m, 1H), 2,60–3,30 (m, 6H), 3,42 (bs, 1H), 3,70 (bs, 2H), 4,07 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,83–5,05 (m, 4H), 5,20 (bs, 1H), 5,52 (bs, 1H), 6,15 (bs, 1H), 7,10–7,38 (m, 20H).

MS (DCI/NH₃) m/e 761 (M+H)⁺, 778 (M+H+NH₃)⁺.

Esempio 240

(2S,4S)-2,4-Di-[N-(2-(N-benzilossicarbonil)ammino-2-ciclopentilacetil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Si preparò l'acido 2-ciclopentil-2-(Cbz-ammino)acetico in modo analogo alla procedura descritta nell'Esempio 239 partendo dall'acido ciclopentilacetico. Questo composto (135 mg) fu accoppiato con il composto risultante dall'Esempio 6F (107 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi il prodotto grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 3% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (110 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,02–1,66 (m, 18H), 1,96 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,77 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 5,01 (d, 4H), 5,34 (bd, 1H), 7,00–7,47 (m, 22H).

MS (DCI/NH₃) m/e 789 (M+H)⁺.

Esempio 241

(2S,4S)-2,4-Di-[N-(2-(N-benzilossicarbonil)ammino-2-ciclopropilacetil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Si preparò l'acido 2-ciclopropil-2-(Cbz-ammino)acetico in modo analogo alla procedura descritta nell'Esempio 239 partendo da acido ciclopropilacetico. Questo composto (230 mg, 0,923 mmoli) venne accoppiato con il composto risultante dall'Esempio 6F (208 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi un prodotto grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (220 mg) come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,10–0,66 (m, 10H), 0,91 (m, 1H), 1,13 (m, 1H), 2,90–3,30 (m, 8H), 3,57 (bs, 2H), 3,95 (bs, 1H), 4,40–4,93 (m, 4H), 5,30 (m, 2H), 5,55 (bd, 1H), 6,49 (m, 1H), 7,10–7,37 (m, 20H).

MS (DCI/NH₃) m/e 733 (M+H)⁺.

Esempio 242

(2S,4S)-2,4-Di-[N-(N-Boc-(tiazolo-2-il)alanil)ammino]-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Si accoppiò la N-Boc-(Tiazol-2-il)alanina (264 mg) con il composto risultante dall'Esempio 6F mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 7% in cloruro di metilene dava il composto del titolo come un solido bianco (58%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,22 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 2,80–3,50 (m, 11H), 3,64 (bs, 1H), 3,77 (bs, 1H), 4,21 (bs, 1H), 4,64 (bs, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,97 (m, 1H), 6,07 (bs, 1H), 6,89–7,33 (m, 14H), 7,48 (m, 1H), 7,77 (bs, 1H), 8,61 (bs, 1H).

MS (DCI/NH₃) m/e 779 (M+H)⁺.

Esempio 243d

(2S,5R)-N-[2-(N-Cbz-valil)ammino-3-fenil-1-propil]-N-idrossi-fenilalanil-valil N-(2-idrossietil)ammide

A. N-Boc-fenilalaninale

A dimetil solfossido (2,82 ml, 39,8 mmoli) disciolto in cloruro di metilene anidro (5 ml) e raffreddato a –78°C si aggiunse, goccia a goccia, ossalil cloruro (2,6 ml, 1,5 equiv). Dopo 10 min a –78°C, nella miscela di reazione si introdusse mediante una cannula N-Boc-penilalaninolo (5,00 g, 19,9 mmoli) disciolto in cloruro di metilene anidro (75 ml). Dopo 15 min a –78°C, la reazione fu sottoposta ad agitazione per 2 min a 0°C e poi fu di nuovo raffreddata a –78°C. Si aggiunse, goccia a goccia, trietilammina (11,9 ml, 4,3 equiv). Dopo 25 min, la reazione fu bloccata con acido citrico al 10% raffreddato (15 ml) e poi fu diluita con acido acetico al 10% addizionale (75 ml). Si aggiunse etere (300 ml) e la soluzione fu lavata con acqua (5 × 100 ml), soluzione salina, acqua (5 × 100 ml), e soluzione salina, fu essiccata su solfato di sodio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo (4,22 g).

B. (2S,5R)-N-[2-(N-Boc-ammino)-3-fenil-1-propil]-fenilalanil metil estere

Al composto risultante dall'Esempio 243A (4,22 g, 16,9 mmoli) disciolto in alcool isopropilico (60 ml)

a 0°C si aggiunse fenilalanina metil estere cloridrato (3,94 g, 1,08 equiv) seguito da acetato di sodio (2,91 g, 2,1 equiv). Dopo aver agitato per 30 min a 0°C la miscela di reazione fu raffreddata a -35°C e fu trattata con cianoborodruro di sodio (1,33 g, 1,25 equiv). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione durante la notte. Il solvente fu rimosso a pressione ridotta ed il solido ottenuto fu disciolto in etil acetato (300 ml). La soluzione fu lavata con bicarbonato di sodio saturo (2 x 100 ml), acqua (100 ml), e soluzione salina (100 ml), fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/cloruro di metilene 1:4 ottenendosi il prodotto del titolo. Lo spettro ¹H NMR a 300 MHz risultò essere conforme alla struttura proposta.

MS (DCI/NH₃) m/e 413 (M+H)⁺.

C. (2S,5R)-N-[2-(N-Boc-ammino)-3-fenil-1-propil]-N-idrossifenilalanil metil estere

Al composto risultante dall'Esempio 243B (325 mg, 0,788 mmoli) disciolti in acetone (3 ml) a -40°C si aggiunse, goccia a goccia, dimetildiossirrano 0,09M (3 equiv). Dopo 1 ora a -40°C, la reazione fu riscaldata a 0°C e fu sottoposta ad agitazione per 1 ora. La reazione fu riscaldata fino a temperatura ambiente e si aggiunse altro dimetildiossirrano 0,09M (2 equiv). Dopo 1 ora, il solvente fu rimosso a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato in cloruro di metilene 1:9 ottenendosi il composto del titolo come un solido bianco (53%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,43 (s, 9H), 2,50 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,98 (d di d, 1H), 3,10 (d, 2H), 3,49 (t, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,74 (bd, 1H), 6,61 (bs, 1H), 7,04 (bd, 1H), 7,24 (m, 10H).

MS (DCI/NH₃) m/e 429 (M+H)⁺.

D. (2S,5R)-N-[2-(N-Boc-ammino)-3-fenil-1-propil]-fenilalanina

Al composto risultante dall'Esempio 243B (335 mg, 8,12 mmoli) disciolto in tetraidrofurano/acqua 2:1 (15 ml) si aggiunse idrossido di litio monoidrato (1,5 equiv). Dopo 1,74 ore, si aggiunse acido cloridrico 1N (1,5 equiv) il solvente fu rimosso a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo come un solido bianco (73%).

MS (DCI/NH₃) m/e 399 (M+H)⁺.

E. (2S,5R)-N-[2-(N-Boc-ammino)-3-fenil-1-propil]-fenilalanilvalil benzil estere

Il composto risultante dall'Esempio 243D (223 mg, 0,819 mmoli) fu accoppiato col sale metansolfonato di valina benzil estere (257 mg, 0,6766 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 2% con cloruro di metilene dava il composto del titolo come un solido bianco (166 mg, 35%).

F. (2S,5R)-N-[2-(N-Boc-ammino)-3-fenil-1-propil]-N-idrossi-fenilalanil-valil benzil estere

Il composto risultante dall'Esempio 243F (166 mg) fu fatto reagire con dimetildiossirrano mediante la procedura descritta nell'Esempio 243C ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene dava il composto del titolo come un solido bianco (63%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85 (m, 6H), 0,95 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 2,19 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,62-2,90 (m, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,49 (m, 1H), 4,20 (bs, 1H), 4,54 (m, 2H), 5,15 (m, 3H), 7,09 (bd, 1H), 7,10-7,46 (m, 15H).

MS (DCI/NH₃) m/e 604 (M+H)⁺.

G. (2S,5R)-N-[2-Ammino-3-fenil-1-propil]-fenilalanil-valil benzil estere

Al composto risultante dall'Esempio 243E (528 mg, 0,99 mmoli) disciolto in diossano (20 ml) e raffreddato a 0°C si aggiunse, goccia a goccia, acido cloridrico 4,4M in diossano (0,56 ml). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e poi si aggiunse altro acido cloridrico 4,4M in diossano (10 ml). Dopo 30 minuti, la reazione fu lavorata ottenendosi il composto del titolo con una resa del 72%.

H. (2S,5R)-N-[2-(N-Cbz-valil)ammino-3-fenil-1-propil]-fenilalanil-valil benzil estere

Il composto risultante dall'Esempio 243G (100 mg, 0,2046 mmoli) venne accoppiato con N-Cbz-L-valina (62 mg, 1,2 equiv) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene dava il composto del titolo con una resa del 53%.

I. (2S,5R)-N-[2-(N-Cbz-valil)ammino-3-fenil-1-propil]-N-idrossi-fenilalanil-valil benzil estere

Il composto risultante dall'Esempio 243H (50 mg, 0,07 mmoli) fu fatto reagire con dimetildiossirrano mediante la procedura descritta nell'Esempio 243C ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (74%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,65 (m, 8H), 2,10 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 5,00–5,24 (m, 3H), 6,13 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,14–7,49 (m, 15H).

MS (DCI/NH₃) m/e 737 (M)⁺.

J. (2S,5R)-N-[2-(N-Cbz-valil)ammino-3-fenil-1-propil]-fenilalanil-valil N-(2-idrossietil)ammide

Il composto risultante dall'Esempio 243H (232 mg, 0,3213 mmoli) fu idrolizzato mediante la procedura descritta nell'Esempio 239F e fu triturato con acetonitrile ottenendosi l'acido carbossilico come un solido bianco (88%).

L'acido carbossilico di cui sopra (203 mg, 0,3213 mmoli) fu accoppiato con etanolammina (15,9 mg, 0,2678 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 238 ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo all'8% in cloruro di metilene dava il composto del titolo come un solido bianco (51%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,70–0,97 (m, 12H), 2,60–2,94 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 5,10 (m, 2H), 5,52 (bd, 1H), 6,78 (bd, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,10–7,40 (m, 15H), 7,96 (bd, 1H).

MS (DCI/NH₃) m/e 674 (M+H)⁺.

K. (2S,5R)-N-[2-(N-Cbz-valil)ammino-3-fenil-1-propil]-N-idrossi-fenilalanil-valil N-(2-idrossietil)ammide

Il composto risultante dall'Esempio 243J (110 mg, 0,163 mmoli) fu fatto reagire con dimetil diossirrano mediante la procedura descritta nell'Esempio 243C ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo all'8% in cloruro di metilene dava il composto del titolo come un solido bianco (50%). Questo composto fu ri-cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 6% in cloruro di metilene.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,70–1,00 (m, 12H), 2,11 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,55–3,19 (m, 6H), 3,29 (m, 2H), 3,64 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 6,21 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,90–7,40 (m, 15H).

MS (DCI/NH₃) m/e 690 (M+H)⁺.

Esempio 244(2S,3R,4S)-2,4-Di-[N-(2-piridilmetil)ossicarbonil]-L-valil)ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil)pentanoA. 2-Boc-ammino-1-fenil-5-(4-metilfenil) pent-3-ene

Ad una soluzione di cianuro di rame (I) anidro (0,29 g, 3,2 mmoli) disciolto in tetraidrofurano anidro (100 ml) sotto azoto e raffreddata in un bagno di ghiaccio secco/acetone si aggiunse una soluzione di bromuro di p-tolil magnesio (soluzione 1M in etere) (33 ml, 33 mmoli) mediante una siringa. Il bagno di ghiaccio secco/acetone fu rimosso e fu sostituito con un bagno di acqua calda. Quando la temperatura interna raggiungeva -1°C, la miscela fu raffreddata in un bagno di ghiaccio secco/acetone e, mediante una siringa, si aggiunse una soluzione di 2-Boc-ammino-3-metansolfonilossi-1-fenilpent-4-ene (3,58 g, 10,5 mmoli) disciolto in tetraidrofurano (20 ml). La miscela fu sottoposta ad agitazione a -70°C per 15 min. Il bagno venne rimosso e la soluzione fu immediatamente trattata con una soluzione satura di cloruro di ammonio (20 ml) seguita da etere (60 ml). Quando la miscela si era riscaldata, si aggiunse idrossido di ammonio 1N (20 ml). La miscela fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente durante la notte e fu poi estratta con etere (100 ml). La fase organica fu lavata con una soluzione satura di cloruro di sodio, fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi il composto grezzo come un residuo semi-solido (3,77 g). La cromatografia su gel di silice eluendo con esano ed etil acetato al 5% in esano dava il prodotto del titolo come un solido bianco (1,6607 g, 45%). p.f. 92–93°C.

B. 2-Boc-ammino-3,4-epossi-1-fenil-5-(4-metilfenil) petano

Ad una sospensione del prodotto risultante dall'Esempio 244A (1,63 g, 4,64 mmoli) e bicarbonato di sodio (2,0 g, 23,8 mmoli) in cloruro di metilene (26,7 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio si aggiunse acido m-cloroperbenzoico (50%, 3,20 g, 9,27 mmoli). Quando la miscela di reazione diventava una massa densa, si aggiunse altro cloruro di metilene (7 ml) e si continuò ad agitare alla temperatura del bagno di ghiaccio per 7 ore e poi la miscela di reazione fu posta nel frigorifero per 2 giorni. La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione in etere (40 ml) ed in tiosolfato di sodio pentaidrato acquoso al 10% (53 ml) per 2,5 ore. Gli strati furono separati e lo strato organico fu lavato con idrossido

di sodio 2N (27 ml); si aggiunse altro etere (75 ml). Lo strato organico fu lavato con acqua (27 ml) e con soluzione salina (27 ml). Gli strati acquosi combinati furono contro-estratti con etere (3 x 50 ml) e questi estratti in etere combinati furono lavati con acqua (50 ml) e soluzione salina (50 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:5 dava un olio che solidificava quando lasciato a sè ottenendosi il prodotto del titolo (1,158 g, 68%).

C. 2-Boc-ammino-4-azido-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-pentano

Una soluzione del prodotto risultante dall'Esempio 244B (1,1464 g, 3,12 mmoli), litio azide (844,9 mg, 17,25 mmoli) e cloruro di ammonio (208,8 mg, 3,90 mmoli) in dimetil formammide (10 ml) ed acqua (1,0 ml) fu sottoposta ad agitazione e fu riscaldata a 70°C sotto azoto per 32 ore e fu lasciata a sè per 2 giorni a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu ripartita tra etil acetato/esano 1:1 (120 ml) ed acqua (96 ml). Lo strato acquoso fu contro-estratto con etere/esano 1:1 (2 x 60 ml). Gli estratti organici combinati furono lavati con acqua (50 ml) e soluzione salina (25 ml), furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente di etil acetato/esano da 1:9 a 1:5 ottenendosi il composto del titolo (1,0674 g, 83%). p.f. 110°C.

D. 2-Boc-ammino-4-ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-pentano

Ad una sospensione di palladio al 10% su carbone (206 mg) in metanolo (5,8 ml) si aggiunse formiato di ammonio (1,14 g, 18,1 mmoli) con agitazione, sotto azoto. Dopo 10 min si aggiunse il composto risultante dall'Esempio 244C (1,05 g, 2,56 mmoli) disciolto in metanolo (9,2 ml più 1,0 ml di lavaggio). Dopo 2,25 ore, la miscela di reazione fu filtrata attraverso un filtro Millipore (tipo EH). Il filtrato fu concentrato a circa 6 ml sotto pressione ridotta, si aggiunse cloruro di sodio e la miscela fu estratta con cloroformio (3 x 25 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo (942 mg). La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo/esano 1:20 dava il composto del titolo (698 mg).

E. 2,4-Diammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-pentano

Una soluzione del composto risultante dall'Esempio 244D (691 mg, 1,797 mmoli) in acido cloridrico 4M in diossano (10 ml) fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore e poi fu concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu ripreso in una miscela costituita da cloroformio (100 ml), metanolo (3,32 ml), una soluzione di bicarbonato di sodio al 5% (6,65 ml), ed una soluzione di idrossido di sodio 3,0M (6,65 ml). Lo strato acquoso fu estratto con cloroformio (50 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo come un solido bianco (467 mg, 91%). p.f. 126–128°C.

F. (2S,3R,4S)-2,4-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-L-valil]ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil)-pentano

Si aggiunse trietilammina (0,15 ml, 1,052 mmoli) ad una soluzione sotto agitazione del composto risultante dall'Esempio 244E (74,8 mg, 0,263 mmoli) e N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-valina 4-nitrofenil estere (294,5 mg, 0,789 mmoli) disciolti in tetraidrofurano anidro (7,5 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a riflusso sotto azoto per 5 ore e poi a temperatura ambiente durante la notte. Si aggiunse una soluzione di idrossido di sodio 3M (1,5 ml) e la miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 ore, fu diluita con cloroformio (100 ml), lavata con idrossido di sodio 0,5M (4 x 15 ml) e con soluzione salina (15 ml), fu essiccata sul solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene 1:30 dava il composto del titolo (106 mg, 54%). p.f. 195–198°C.

MS (DCI/NH₃) m/e 753 (M+H)⁺.

Esempio 245

(2S,3R,4S)-2,4-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-L-valil]ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(2-metilfenil)-pentano

Si preparò 2,4-diammino-3-idrossi-1-fenil-5-(2-metilfenil)-pentano in modo analogo all'Esempio 244E impiegando il reagente di Grignard orto-sostituito invece che para-sostituito. Questo composto (149,6 mg) fu accoppiato con N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-valina 4-nitrofenil estere (589 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 244F ottenendosi il composto del titolo (172 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,57–1,02 (M, 12H), 1,98 (M, 1H), 2,25 (M, 2H), 2,29 (S, 3H), 2,77 (M, 1H), 3,10 (BD, 2H), 3,35 (M, 1H), 3,70 (M, 3H), 4,02 (M, 2H), 5,10 (M, 6H), 5,72 (BD, 1H), 6,30 (BD, 1H), 7,00–7,30 (M, 18H), 7,66 (M, 2H), 8,55 (M, 2H).

MS (FAB) m/e 753 (M+H)⁺.

Esempio 246(2S,3R,4S)-2,4-Di-{N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-L-valil}ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(3-metilfenil) pentano

Si preparò 2,4-diammino-3-idrossi-1-fenil-5-(3-metilfenil) pentano in un modo analogo all'Esempio 244E impiegando il reagente di Grignard meta-sostituito invece che para-sostituito. Questo composto (149,6 mg) fu accoppiato con N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-valina 4-nitrofenil estere (589 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 244F ottenendosi il composto del titolo (136 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,68 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 0,90 (m, 6H), 2,01 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,29 (m, 2H), 2,95 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,85 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 5,14 (m, 5H), 5,33 (m, 1H), 5,87 (bs, 1H), 6,40 (bs, 1H), 6,90–7,40 (m, 18H), 7,74 (m, 2H), 8,57 (m, 2H).

MS (FAB) m/e 753 (M+H)⁺.

Esempio 247(2S,3R,4S)-2,4-Di-{N-[(3-piridilmetil)ossicarbonil]-L-valil}ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-fluorofenil) pentano

Si preparò 2,4-diammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-fluorofenil) pentano in modo analogo all'Esempio 244E impiegando il reagente di Grignard para-fluoro-sostituito invece che parametil-sostituito. Questo composto (152,8 mg) venne accoppiato con N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-valina 4-nitrofenil estere (589 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 244F ottenendosi il composto del titolo (186 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,67 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 0,89 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 3,10 (m, 4H), 3,55–4,10 (m, 6H), 5,04–5,37 (m, 6H), 5,66 (bd, 1H), 6,27 (bd, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,05–7,35 (m, 16H), 7,67 (m, 2H), 8,54 (m, 2H).

MS (DCI/NH₃) m/e 757 (M+H)⁺.

Esempio 248(2S,3R,4S)-2,4-Di-{N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-L-valil}ammino-3-idrossi-1,5-difenil pentanoA. (1-Carbometossiisobutil)isocianato

Ad una sospensione sotto agitazione di valina metil estere cloridrato (1,0 g, 5,96 mmoli) in cloroformio (10 ml) raffreddata a -20°C si aggiunse tiofosgene (0,48 ml, 6,26 mmoli) seguito dall'aggiunta goccia a goccia di trietilammina (2,49 ml, 17,88 mmoli) in cloroformio (10 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a -20°C per 15 min e poi si aggiunse acido cloridrico 0,1M (10 ml). Lo strato organico fu lavato con acqua (4 × 5 ml), fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo (1,01 g).

B. N-[N-Metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-valina metil estere

Ad una sospensione di N-metil-N-(2-piridilmetil)ammina diidrocloreidrato (809,9 mg, 4,15 mmoli) in cloruro di metilene (40 ml) si aggiunse 4-metilmorfolina (1,14 ml, 10,37 mmoli) seguita da una soluzione del composto risultante dall'Esempio 248A (1,01 g) in cloruro di metilene (10 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione fu lavata con acqua (3 × 15 ml), essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo (1,54 g). La cromatografia su gel di silice eluendo con etil acetato in cloruro di metilene 1:7 dava il composto del titolo (1,2275 g, 100%).

C. N-[N-Metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-valina

Ad una soluzione del composto risultante dall'Esempio 248B (1,22 g, 4,13 mmoli) disciolto in tetraidrofuran (15 ml) e raffreddato in un bagno di ghiaccio si aggiunse idrossido di litio 0,5M (16,5 ml, 2 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione nel bagno di ghiaccio per 1,5 ore e poi a temperatura ambiente per 3 ore. Si aggiunse acqua (25 ml) e la miscela fu lavata con cloruro di metilene (25 ml). Lo strato acquoso fu separato, acidificato a pH 3–4 con acido cloridrico 1N (8,25 ml), e fu estratto con etil acetato (5 × 25 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo (929 mg).

D. (2S,4S)-2,4-Di-{N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-valil}ammino-3-idrossi-1,5-difenil pentano

Ad una soluzione sotto agitazione del risultante composto dell'Esempio 6F (54 mg, 0,2 mmoli), del composto risultante dall'Esempio 248C (135,1 mg, 0,48 mmoli), di 1-etil-3-(3'-dimetilammino)-propilcarbodiimmide (EDAC) (191,7 mg, 1 mmole) e di 1-idrossibenzotriazolo idrato (HOBt) (189,2 mg, 1,4 mmoli) in dimetilformammide anidra (2,5 ml) sotto azoto e raffreddata in un bagno di ghiaccio, si ag-

giunse trietilammina (0,14 ml, 1 mmole) mediante una siringa. La miscela fu sottoposta ad agitazione nel bagno di ghiaccio lasciando salire gradualmente la temperatura fino a temperatura ambiente in un periodo di 2 ore. Dopo 24 ore, la miscela fu concentrata a pressione ridotta ed il residuo ottenuto fu triturato con acqua (20 ml) e fu estratto con etil acetato (4 × 20 ml). Gli estratti organici combinati furono

essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo (250 mg). La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene 1:40 dava il composto del titolo (49,7 mg, 31%) come un solido amorfo.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,69–1,10 (m, 12H), 1,67 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,60–3,94 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,37–4,56 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,00 (bd, 1H), 7,08–7,48 (m, 15H), 7,56–7,83 (m, 3H), 8,15 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,54 (m, 2H).

MS (FAB) m/e 797 ione molecolare.

Esempio 249

(2S,3R,4R,5S)-2,4-Di-[(N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-L-valil)ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

A. N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-valina 4-nitrofenil estere

Ad una soluzione del composto risultante dall'Esempio 248C (281,3 mg, 1 mmole) e 4-nitrofenolo (153 mg, 1,1 mmoli) disciolti in cloruro di metilene anidro (14 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio si aggiunse dicicloesilcarbodiimmide (DCC) (227 mg, 1,1 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione nel bagno di ghiaccio per 2 ore e poi a temperatura ambiente per 3 ore. Il sottoprodotto venne rimosso mediante filtrazione ed il filtrato fu concentrato a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo.

B. (2S,3R,4R,5S)-2,4-Di-[(N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)ammino-(tiocarbonil)]-L-valil)ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il composto risultante dall'Esempio 249A (0,8 mmoli) ed il composto risultante dall'Esempio 4A (132 mg, 0,4 mmoli) furono sottoposti ad agitazione in dimetilformammide anidra (4 ml) a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione fu diluita con etil acetato (200 ml) e fu lavata con una soluzione di bicarbonato di sodio al 5% (3 × 30 ml). La fase organica fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo (683,4 mg). La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo in cloruro di metilene 1:30 dava il composto del titolo (77,2 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,71 (d, 3H), 0,81 (d, d di d, 9H), 0,90 (d di d, 6H), 2,05 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,80–2,95 (m, 4H), 3,30–3,36 (2s, 6H), 3,58 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 4,58–4,85 (m, 6H), 6,39 (m, 2H), 7,05–7,35 (m, 16H), 7,64–7,80 (m, 2H), 8,47 (m, 2H).

MS (FAB) m/e 827 (M+H)⁺, 849 (M+Na)⁺.

Esempio 250

(2S,3R,4S)-2,4-Di-[(N-Cbz-L-istidil)ammino-3-idrossi-1-fenil-5-(4-metilfenil) pentano

Ad una soluzione sotto agitazione del composto risultante dall'Esempio 244E (85,3 mg, 0,3 mmoli), HOBT (121,6 mg, 0,9 mmoli), e EDAC (172,5 mg, 0,9 mmoli) disciolti in dimetilformammide (5 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio si aggiunse 4-metilmorfolina (NMM) (0,099 ml, 0,9 mmoli) mediante una siringa. La miscela fu sottoposta ad agitazione nel bagno di ghiaccio e fu lasciata riscaldare gradualmente fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 24 ore. La miscela fu concentrata a pressione ridotta ed il residuo ottenuto fu triturato con acqua (20 ml) e fu estratto con etil acetato (4 × 20 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con metanolo al 10–20% in cloruro di metilene dava il composto del titolo (48 mg, 19%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2,50 (s, 3H), 2,55–2,92 (m, 4H), 3,00–3,87 (m, 4H), 4,00–4,25 (m, 2H), 4,97 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,90–7,45 (m, 14H), 7,50 (m, 1H), 7,79 (m, 2H).

MS (FAB) m/e 827 (M+H)⁺, 849 (M+Na)⁺.

Esempio 251

2,5-Di-[(L)-Bromoacetil-(L)-Valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Si sciolse 2,5-Di-[(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano (1,00 g, 2 mmoli) in dimetilformammide (75 ml) con riscaldamento e poi si raffreddò a temperatura ambiente sotto azoto. Si aggiunse trietilammina (0,59 ml) seguita da anidride bromoacetica (1,043 g) in cloruro di metilene (1 ml). Dopo 30 min, i solventi vennero rimossi sotto vuoto ed il residuo ottenuto fu triturato con etere e filtrato. Il solido ottenuto fu lavato con acqua ed essiccato ottenendosi il composto del titolo (0,7 g, 47%).

^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 0,80 (m, 12H), 2,83 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,83 (d di d, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 7,07–7,27 (m, 10H), 7,52 (d, 2H).
MS (FAB) m/e 741 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Esempio 252

2,5-Di-[N-[(1-metilimidazol-2-il)-tiometilcarbonil]-(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Ad una soluzione del risultante composto dell'Esempio 251 (100 mg, 0,135 mmoli) disciolti in dimetilformammide che conteneva trietilammina (40 μl) si aggiunse 2-mercapto-1-metil imimidazolo (31 mg). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 30 min. Il solvente venne rimosso a pressione ridotta e fu scacciato con metanolo al 10% in cloruro di metilene. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 10% in cloruro di metilene ottenendosi il prodotto del titolo (62 mg, 57%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,83 (m, 12H), 2,17 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,40–3,80 (m, 10H), 4,20 (m, 2H), 4,47–4,85 (m, 2H), 6,82–7,37 (m, 14H), 8,69 (bd, 2H).
MS (FAB) m/e 807 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 253

2,5-Di-[N-[(1imidazol-2-il)-tiometilcarbonil]-(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il risultante composto dell'Esempio 251 (150 mg, 0,2 mmoli) fu fatto reagire con 2-mercaptoimidazolo (40,6 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 252 e fu purificato in modo simile ottenendosi il composto del titolo (74 mg, 47%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 0,63 (m, 12H), 1,84 (m, 2H), 2,25–2,80 (m, 4H), 3,05–3,82 (m, 12H), 4,44 (m, 2H), 7,14 (m, 14H), 7,48 (bd, 2H), 8,07 (bd, 2H).
MS (FAB) m/e 779 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 254

2,5-Di-[N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)amminocarbonil]-(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il risultante composto dell'Esempio 4A (199 mg, 0,66 mmoli) ed il risultante composto dell'Esempio 3F (766 mg) furono disciolti in dimetilformammide anidra (3 ml) e furono sottoposti ad agitazione durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu diluita con etil acetato e fu lavata con bicarbonato di sodio saturo (3x) ed acqua. La fase organica fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (303 mg, 58%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,68 (d, 6H), 0,86 (d, 6H), 2,13 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 3,57 (bs, 2H), 4,00 (d of d, 2H), 4,25 (m, 4H), 4,48 (s, 4H), 6,40 (m, 4H), 7,07–7,30 (m, 14H), 7,74 (d of t, 2H), 8,54 (d, 2H).
MS (FAB) m/e 795 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 817 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

Esempio 255

2,5-Di-[N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)amminocarbonil]-(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano 3-0,4-0-carbonato

Al risultante composto dell'Esempio 254 (300 mg, 0,31 mmoli) disciolto in tetraidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente e poi raffreddato a 0°C si aggiunse N-metil morfolina (0,125 ml) seguita da trifosgene (112 mg). Il bagno di raffreddamento fu rimosso e la miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione per 3 ore a temperatura ambiente e fu poi concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu lavato con acqua ed estratto con cloruro di metilene. Lo strato organico fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (247 mg, 80%). p.f. 118–119°C.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,69 (d, 6H), 0,79 (d, 6H), 2,04 (m, 2H), 2,74–3,04 (m, 4H), 3,00 (s, 6H), 3,95 (t, 2H), 4,40 (s, 4H), 4,58 (m, 4H), 6,56 (bd, 4H), 7,10–7,32 (m, 14H), 7,75 (d di t, 2H), 8,51 (m, 2H).

Anal. Calc. per $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_7$: C, 65,83; H, 6,88; N, 13,65.

Trovato: C, 65,72; H, 7,44; N, 12,36.

MS (FAB) m/e 821 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

60 Esempio 256

2,5-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-(L)-isoleucil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il risultante composto dell'Esempio 4A (150 mg, 0,5 mmoli) ed il risultante composto dell'Esempio 25C (580 mg) furono sottoposti ad agitazione in dimetilformammide (3 ml) a temperatura ambiente durante la notte. La miscela di reazione fu diluita con etil acetato e fu lavata con bicarbonato di sodio

(3x). Lo strato organico fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo (278 mg, 70%).

p.f. 220–221°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,58 (d, 6H), 0,73 (t, 6H), 0,97 (m, 2H), 1,22 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,54–2,73 (m, 4H), 3,82 (d di d, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,82 (bs, 2H), 5,10 (d di d, 4H), 7,03–7,42 (m, 20H), 7,84 (d di t, 2H), 8,55 (bd, 2H).

MS (FAB) m/e 797 (M+H)⁺, 819 (M+Na)⁺.

Esempio 257

2,5-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-(L)-valil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano 3-0,4-0-carbonato

Il risultante composto dell'Esempio 260 (300 mg, 0,39 mmoli) fu fatto reagire con trifosgene (116 mg) mediante la procedura descritta nell'Esempio 255. La purificazione come descritto nell'Esempio 255 diede il prodotto del titolo (268 mg, 86%). p.f. 118–120°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,74 (d, 6H), 0,84 (d, 6H), 1,98 (m, 2H), 2,67–2,98 (m 4H), 3,98 (m, 2H), 4,53 (m, 4H), 5,23 (m, 4H), 6,80 (bd, 4H), 7,10–7,38 (m, 14H), 7,70 (d di t, 2H), 8,60 (d, 2H).

Anal. calc. per C₄₃H₅₀N₆O₉ · 0,5 H₂O: C, 64,24; H, 6,39; N, 10,45.

Trovato: C, 63,91; H, 6,33; N, 10,38.

MS (FAB) m/e 795 (M+H)⁺.

Esempio 258

2,5-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-(L)-valil]ammino 3,4-diidrossi-1,6-difenil esano 3-0,4-0-tiocarbonato

Al risultante composto dell'Esempio 260 (300 mg, 0,26 mmoli) disciolti in toluene (5 ml) si aggiunse tiocarbonildimidazolo (140 mg). La miscela di reazione fu riscaldata a riflusso per 3 ore e fu diluita con cloruro di metilene e lavata con acido citrico al 10% (2x). La fase organica fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta ottenendosi il composto del titolo (177 mg, 56%).

p.f. 115–117°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,66 (d, 6H), 0,80 (d, 6H), 2,00 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 3,84 (d di d, 2H), 4,60 (m, 2H), 5,08 (bd, 2H), 5,20 (s, 4H), 6,23 (bd, 4H), 7,00–7,40 (m, 14H), 7,72 (d di t, 2H), 8,61 (bd, 2H).

Anal. calc. per C₄₃H₅₀N₆O₈S · 0,5 H₂O: C, 62,98; H, 6,27; N, 10,25.

Trovato: C, 62,69; H, 6,13; N, 10,15.

MS (FAB) m/e 811 (M+H)⁺.

Esempio 259

2,5-Di-[N-[N-metil-N-(2-piridilmetil)amminocarbonil]-(L)isoleucil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il risultante composto dell'Esempio 4A (150 mg) ed il risultante composto dell'Esempio 16C (630 mg) furono sottoposti ad agitazione dimetilformammide anidra (3 ml) durante la notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione fu diluita con etil acetato e fu lavata con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (2x) ed acqua. Lo strato organico fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 4% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (250 mg, 81%).

p.f. 160–161°C. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,78 (m, 12H), 0,84–1,13 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,97 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 4,02 (d di d, 2H), 4,27 (m, 4H), 4,45 (s, 4H), 6,35 (bs, 2H), 6,45 (bd, 2H), 7,07–7,30 (m, 14H), 7,74 (d di t, 2H), 8,03 (m, 2H).

Anal. calc. per C₄₆H₆₂N₈O₆: C, 67,13; H, 7,59; N, 13,62.

Trovato: C, 67,06; H, 7,54; N, 13,55.

MS (DCI/NH₃) m/e 823 (M+H)⁺.

Esempio 260

2,5-Di-[N-[(2-piridilmetil)ossicarbonil]-(L)-valinil]ammino-3,4-diidrossi-1,6-difenil esano

Il risultante composto dell'Esempio 4A (2,5 g, 8,3 mmoli) fu fatto reagire con il risultante composto dell'Esempio 2D (9,00 g) mediante la procedura descritta nell'Esempio 254. La cristallizzazione da cloruro di metilene ed etil acetato dava il composto del titolo (2,88 g, 45%).

p.f. 221°C. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0,64 (d, 6H), 0,70 (d, 6H), 1,82 (m, 2H), 2,56–2,83 (m, 4H), 3,78 (m, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,85 (bs, 2H), 5,10 (s, 4H), 7,05–7,42 (m, 20H), 7,84 (d di t, 2H), 8,54 (bd, 2H).

Anal. calc. per C₄₂H₅₂N₆O₈: C, 65,61; H, 6,82; N, 10,93.

Trovato: C, 65,60; H, 6,85; N, 10,94.

MS (FAB) m/e 769 (M+H)⁺.

Esempio 261(2S,3S,5S)-2,5-Di-(Boc-ammino)-1,6-difenil-3-idrossi-esano

Ad una soluzione del risultante composto dell'Esempio 1E (1,00 g, 4,1 mmoli) disciolto in cloruro di metilene (40 ml) si aggiunse di-t-butildicarbonato (1,98 g, 2,2 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 1 ora e poi fu concentrata sotto vuoto a 40°C. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:3 a 1:2 ottenendosi il composto del titolo (1,315 g, 72%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,39 (s, 18H), 1,62 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,85 (t, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,86 (d di d, 1H), 4,55 (bs, 1H), 4,80 (bd, 1H), 7,07–7,32 (m, 10H).

Anal. calc. per C₂₈H₄₀N₂O₅: C, 69,39; H, 8,32; N, 5,78.

Trovato: C, 69,21; H, 8,38; N, 5,73.

MS (DCI/NH₃) m/e 485 (M+H)⁺, 502 (M+H+NH₃)⁺.

15 Esempio 262(2S,3S,5S)-1,6-Difenil-2,5-di-(fenilossicarbonil)-3-idrossi-esano

Ad una soluzione del risultante composto dell'Esempio 1E (100 mg, 0,35 mmoli) e trietilammina anidra (0,12 ml, 2,5 equiv) disciolti in cloruro di metilene anidro (4 ml) e raffreddata sotto azoto a -40°C si aggiunse fenil cloroformiato (0,09 ml, 2 equiv). Dopo aver agitato a -40°C per 1 ora, la miscela di reazione fu diluita con cloruro di metilene (50 ml) e fu lavata con bicarbonato di sodio saturo (20 ml) e con cloruro di sodio saturo (20 ml). La fase organica fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata a pressione ridotta. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:4 a 1:2 a 1:1 ottenendosi il composto del titolo (64 mg, 35%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,80 (m, 2H), 2,86 (d, 2H), 2,94 (d di d, 2H), 3,02 (bd, 1H), 3,76 (bs, 1H), 3,86 (d di d, 1H), 4,03 (d di d, 1H), 5,13 (bd, 1H), 5,35 (bd, 1H), 7,00–7,40 (m, 20H).

MS (DCI/NH₃) m/e 525 (M+H)⁺, 542 (M+H+NH₃)⁺.

30 Esempio 263(2S,3S,5S)-2,5-Di-(isopropilossicarbonilammino)-1,6-difenil-3-idrossi-esano

Il risultante composto dell'Esempio 1E (100 mg, 0,35 mmoli) fu fatto reagire con isopropil cloroformiato 1M in toluene (0,70 ml, 2,0 equiv) mediante la procedura descritta nell'Esempio 262. La cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:2 a 1:1 dava il composto del titolo (92 mg, 57%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,17 (m, 12H), 1,63 (m, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,86 (m, 2H), 3,31 (bs, 1H), 3,69 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,89 (m, 3H), 7,04–7,42 (m, 10H).

Anal. calc. per C₂₆H₃₆N₂O₅: C, 68,40; H, 7,95; N, 6,14.

Trovato: C, 68,10; H, 7,99; N, 6,14.

MS (DCI/NH₃) m/e 457 (M+H)⁺, 474 (M+H+NH₃)⁺.

40 Esempio 264(2S,3S,5S)-2,5-Di-(3,3-dimetilacriloilammino)-1,6-difenil-3-idrossi-esano

Il risultante composto dell'Esempio 1E (150 mg, 0,53 mmoli) fu fatto reagire con 3,3-dimetilacriloil cloruro (0,12 ml, 2,0 equiv) mediante la procedura descritta nell'Esempio 262 eccetto che si impiegò piridina (0,26 ml, 6 equiv) invece di trietilammina. La cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:2 a 1:1 dava il composto del titolo (182 mg, 77%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,65 (m, 3H), 1,82 (m, 6H), 2,10 (m, 6H), 2,87 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,62 (bs, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,53 (bd, 1H), 5,72 (bd, 1H), 7,05–7,30 (m, 10H).

Anal. calc. per C₂₈H₃₆N₂O₃: C, 74,97; H, 8,09; N, 6,24.

Trovato: C, 74,25; H, 8,43; N, 6,12.

MS (DCI/NH₃) m/e 449 (M+H)⁺, 466 (M+H+NH₃)⁺.

55

Esempio 265(2S,3S,5S)-2,5-Di-(isovalerilammino)-1,6-difenil-3-idrossi-esano

Il risultante composto dell'Esempio 1E (150 ml, 0,53 mmoli) fu fatto reagire con isovaleril cloruro (0,13 ml, 2,0 equiv) mediante la procedura con piridina descritta nell'Esempio 264. La cromatografia in colonna eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:2 a 1:1 dava il composto del titolo (38 mg, 16%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,84 (m, 12H), 1,65 (m, 3H), 1,97 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 2,89 (d, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,52 (bs, 1H), 5,60 (d, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,07–7,30 (m, 10H).

MS (DCI/NH₃) m/e 453 (M+H)⁺, 470 (M+H+NH₃)⁺.

Esempio 266(2S,3S,5S)-2,5-Di-(isobutilossicarbonilammino)-1,6-difenil-3-idrossi-esano

Il risultante composto dell'Esempio 1E (100 mg, 0,35 mmoli) fu fatto reagire con isobutilcloroformiato (0,09 ml, 2,0 equiv) mediante la procedura descritta nell'Esempio 262. La cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:2 dava il composto del titolo (114 mg, 69%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,89 (m, 12H), 1,65 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,77 (bd, 2H), 2,87 (m, 2H), 3,30 (bs, 1H), 3,60–3,97 (m, 7H), 4,70 (m, 1H), 4,97 (bd, 1H), 7,07–7,32 (m, 10H).

Anal. calc. per $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 69,39; H, 8,32; N, 5,78.

Trovato: C, 69,20; H, 8,32; N, 5,75.

MS (DCI/NH_3) m/e 485 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 502 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$)⁺.

Esempio 267(2S,3R,5S)-1,6-Difenil-3-idrossi-2,5-di-(Boc-ammino)-esanoA. 1,6-Difenil-3-osso-2,5-di-(Boc-ammino)-esano

Ad una soluzione di ossalil cloruro (0,09 ml, 1,03 mmoli) disciolto in cloruro di metilene anidro (3 ml) e raffreddata a -78°C si aggiunse, goccia a goccia, dimetil solfossido (0,147 ml, 2,07 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a -78°C per 10 min e poi si aggiunse, goccia a goccia, una soluzione del risultante composto dell'Esempio 261 (250 mg, 0,52 mmoli) disciolto in cloruro di metilene anidro (5 ml). Dopo aver agitato a -78°C per 1 ora, si aggiunse trietilammina anidra (0,57 ml, 4,12 mmoli), il bagno di raffreddamento venne rimosso e la miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione per 15 min. La miscela di reazione fu diluita con cloruro di metilene (50 ml) e fu lavata con bicarbonato di sodio saturo (20 ml) e con cloruro di sodio saturo (20 ml), fu essiccata su solfato di magnesio e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:6 a 1:4 ottenendosi il composto del titolo (235 mg, 94%).

MS (DCI/NH_3) m/e 483 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 500 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$)⁺.

B. (2S,3S,4R)-1,6-Difenil-3-idrossi-2,5-di-(Boc-ammino)-esano

Al risultante composto dell'Esempio 267A (20 mg, 0,04 mmoli) disciolti in metanolo (0,4 ml) e cloruro di metilene (0,3 ml) e raffreddata a -78°C si aggiunse boroidruro di sodio (1,6 mg, 1,0 equiv). La miscela di reazione fu lasciata riscaldare lentamente fino a -20°C e fu mantenuta a quella temperatura per 18 ore. La miscela di reazione fu diluita con cloruro di metilene (10 ml) e fu lavata con una soluzione satura di cloruro di sodio (3 ml) essiccata su solfato di magnesio e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato/esano che passava da 1:4 a 1:2 ottenendosi il composto del titolo (14,7 mg, 73%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,35 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,42–1,73 (m, 3H), 2,80 (m, 2H), 2,87 (bd, 2H), 3,56 (bs, 1H), 3,84 (bs, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 7,12–7,32 (m, 10H).

MS (DCI/NH_3) m/e 485 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Esempio 2681,5-Dicloro-2,3,4-triformil arabitolo

Ad una soluzione di dimetil formammide anidra (146 ml, 1,9 moli) in cloruro di metilene anidro (1450 ml) a 0°C si aggiunse, goccia a goccia, ossalil cloruro (126 ml, 1,5 moli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a 0°C sotto azoto per 1 ora e poi si aggiunse una soluzione di ara bitolo (22 g, 0,14 mmoli) disciolto in dimetil formammide (350 ml) ad una velocità tale che la temperatura rimaneva al di sotto di 5°C . Completata l'aggiunta, il bagno venne rimosso e la miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente sotto azoto per 1 ora e poi a riflusso per 7 ore. La miscela di reazione fu diluita con etil acetato (2 l) e fu lavata con acqua fredda (2 l). Lo strato acquoso fu contro-estratto con etil acetato (1 l). Gli estratti organici combinati furono lavati con cloruro di sodio saturo (1 l) essiccati su solfato di magnesio e concentrati a pressione ridotta ottenendosi un materiale grezzo (58,2 g). La cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente da 2:8 a 8:2 di cloruro di metilene/esano diede il composto del titolo (21,7 g, 55%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3,61 (d, 2H), 3,66 (d di d, 2H), 3,81 (d di d, 1H), 5,35 (m, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,71 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Anal. calc. per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_6$: C, 35,19; H, 3,69.

Trovato: C, 35,30; H, 3,75.

MS (DCI/NH_3) m/e 290 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$)⁺.

Spettro di massa ad elevata risoluzione calc. per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_6$: 272,9933.

Trovato: 272,9930. IR (CDCl_3) 1150, 1720 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25} = +31,1^\circ$ ($c = 1,12$, CHCl_3 , 22°C).

Esempio 2691,2:4,5-Bis-epossi-3-idrossi-pentano

Al risultante composto dell'Esempio 268 (1,00 g, 3,7 mmoli) disciolto in tetraidrofurano anidro (20 ml) e raffreddato a 0°C sotto azoto si aggiunse metossido di sodio (1,00 g, 6 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a 0°C sotto azoto per 30 min e poi fu diluita con etere (40 ml) e filtrata attraverso Celite. Il filtrato fu concentrato sotto vuoto ottenendosi un materiale grezzo (278 mg). La cromatografia su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:1 dava il composto del titolo (102 mg, 24%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,04 (d, 1H), 2,79–2,89 (m, 4H), 3,11–3,20 (m, 2H), 3,60 (d di d, 1H).

MS (DCI/NH₃) m/e 134 (M+H+NH₃)⁺. IR (CDCl₃) 3540, 3060, 3000, 2925 cm⁻¹.

[α]_D = -4,3° (c = 1,07, CHCl₃, 22°C).

Esempio 2701,2:4,5-Bis-epossi-3-metansolfonilossi-pentano

Al risultante composto dell'Esempio 269 (4,2456 g, 36,6 mmoli) disciolto in tetraidrofurano anidro (200 ml) e raffreddato a -20°C sotto azoto si aggiunse idruo di sodio (878 mg, 1,0 equiv). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 30 min e poi fu raffreddata a -20°C e fu trattata con trietilammina anidra (9,2 ml, 1,9 equiv) e metansolfonil cloruro (4,3 ml, 1,5 equiv). Dopo aver agitato a -20°C sotto azoto per 30 min, la reazione venne diluita con cloroformio (400 ml) e fu lavata con tampone fosfato a pH 6 (80 ml). Il lavaggio acquoso fu contro-estratto con cloroformio (100 ml). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati sotto vuoto ottenendosi un materiale grezzo (9,8 g). La cromatografia su gel di silice eluendo con cloruro di metilene/esano 8:2 che passava a cloruro di metilene/etil acetato 9/1 diede il composto del titolo (6,23 g, 88%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,80–2,85 (m, 2H), 2,92 (d di d, 1H), 2,98 (d di d, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,24–3,33 (m, 2H), 4,13 (d di d, 1H).

Anal. calc. per C₆H₁₀O₅S: C, 37,11; H, 5,19.

Trovato: C, 36,52; H, 5,12

MS (DCI/NH₃) m/e 212 (M+H+NH₃)⁺.

IR (CDCl₃) 1365, 1175, 955 cm⁻¹.

[α]_D = +3,9° (c = 1,44, CHCl₃, 22°C).

Esempio 2711,5-Dicloro-2,3,4-triidrossi pentano

Il risultante composto dell'Esempio 268 (250 mg, 0,92 mmoli) venne disciolto in metanolo (5 ml), sottoposto ad agitazione a 50°C per 1 ora e poi concentrato sotto vuoto ottenendosi un materiale grezzo (192 mg). La cromatografia su gel di silice eluendo con etil acetato/esano 1:1 dava il composto del titolo (172 mg, 99%).

¹H NMR (D₂O, 300 MHz) δ 3,67–3,71 (m, 2H), 3,76–3,79 (m, 1H), 3,86–3,89 (m, 2H), 3,96–4,02 (m, 1H), 4,06–4,11 (m, 1H). ¹³C NMR (D₂O, 300 MHz) PPM 48,278, 50,574, 72,434, 72,741, 72,951.

Anal. calc. per C₅H₁₀Cl₂O₃: C, 31,77; H, 5,33.

Trovato: C, 31,67; H, 5,29.

MS (DCI/NH₃) m/e 206 (M+H+NH₃)⁺.

[α]_D = -3,2° (c = 1,21, H₂O, 22°C).

Esempio 272(2S,3S,5S)-1,6-Difenil-2,5-di[N-(furan-2-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esanoA. (Furan-2-il) (4-nitrofenil)carbonato

Ad una soluzione di 2-furanmetanolo (413 mg, 0,261 mmoli) e N-metilmorfolina (468 μl, 4,261 mmoli) disciolta in cloruro di metilene (3 ml) e raffreddata in un bagno di ghiaccio si aggiunse una soluzione di 4-nitrofenilcloroformiato (859 mg, 4,261 mmoli) disciolto in cloruro di metilene (3 ml). La miscela fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 3,5 ore poi fu lavorata ottenendosi un residuo che fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 10% in esano seguito da etil acetato al 10% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo (113 mg) dopo cristallizzazione da etil acetato ed esano.

B. (2S,3S,5S)-1,6-Difenil-2,5-di[N-(furan-2-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Al composto risultante dall'Esempio 1E (75 mg, 0,264 mmoli) disciolto in dimetilformammide (0,6 ml) si aggiunse il composto risultante dall'Esempio 272A (208 mg, 0,79 mmoli). La miscela fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente durante la notte e poi il solvente fu rimosso a pressione ridotta. Il

prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 5–10% in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,46 (m, 2H), 2,53–2,79 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,89 (m, 3H), 4,64 (d, 1H), 4,79–4,95 (m, 5H), 6,41 (m, 4H), 6,89 (d, 1H), 7,08–7,29 (m, 13H), 7,63 (m, 2H).

Anal. calc. per $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 67,67; H, 6,01; N, 5,26.

Trovato: C, 67,25; H, 5,94; N, 5,22.

MS (DCI/ NH_3) m/e 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 550 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$) $^+$.

Esempio 273

(2S,3S,5S)-1,6-Difenil-2,5-di[N-(furan-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Si preparò (Furan-3-il)(4-nitrofenil)carbonato in modo analogo all'Esempio 272A partendo con 3-furanmetanolo invece che con 2-furanmetanolo. Il composto risultante dall'Esempio 1E (70 mg, 0,249 mmoli) fu fatto reagire con il carbonato di cui sopra (144 mg, 0,548 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (5%, 10%, 50%) di etil acetato in cloruro di metilene dava il composto del titolo.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,48 (m, 2H), 2,52–2,78 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,64 (d, 1H), 4,78 (d, 4H), 6,37 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,10–7,28 (m, 10H), 7,60 (m, 3H).

Anal. calc. per $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 67,67; H, 6,01; N, 5,26.

Trovato: C, 67,31; H, 5,99; N, 5,21.

MS (DCI/ NH_3) m/e 533 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 550 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$) $^+$.

Esempio 274

(2S,3S,5S)-1,6-Difenil-2,5-di[N-(5-bromopiridin-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

A. (5-Bromo-piridin-3-ilmetil)(4-nitrofenil)carbonato

Si sciolse acido 5-bromo-nicotinico (5,00 g, 24,7 mmoli) in metanolo (50 ml) e si saturò con acido cloridrico gassoso. La miscela di reazione fu lasciata a sé per 2,5 giorni e poi fu filtrata. Il filtrato fu concentrato a pressione ridotta e si aggiunse cloruro di metilene. La soluzione fu lavata con una soluzione satura di bicarbonato di sodio. Il lavaggio acquoso fu contro-estratto con cloruro di metilene (2x). Gli estratti organici combinati furono essiccati su solfato di magnesio e concentrati sotto vuoto ottenendosi il metil estere dell'acido 5-bromo-nicotinico (4,72 g).

Al metil estere di cui sopra (4,536 g, 21 mmoli) disciolti in tetraidrofurano (15 ml) e raffreddati in un bagno di ghiaccio secco/acetone si aggiunse idruo di litio ed alluminio 1M (21 ml, 21 mmoli), diluito con tetraidrofurano (10 ml). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione per 40 min e poi si aggiunsero acqua (0,80 ml) seguita da idrossido di sodio al 15% (0,80 ml) ed acqua (2,4 ml). La miscela fu sottoposta ad agitazione per 1 ora e fu filtrata. Il filtrato fu essiccato su solfato di magnesio e concentrato a pressione ridotta. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% in cloruro di metilene ottenendosi 5-bromo-3-piridinmetanolo (2,472 g).

Il composto di cui sopra (817 mg, 4,346 mmoli) fu fatto reagire con 4-nitrofenilcloroformiato (1,051 g, 5,21 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi il composto del titolo (847 mg, 55%).

B. (2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-di[N-(5-bromopiridin-3-ilmetil-ossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Il composto risultante dall'Esempio 1E (65 mg, 0,229 mmoli) fu fatto reagire con il composto risultante dall'Esempio 274A (242 mg, 0,687 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272 ottenendosi il composto del titolo (114 mg, 70%).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,53–2,74 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,98 (d, 4H), 6,99–7,25 (m, 12H), 7,92 (m, 2H), 8,49 (m, 2H), 8,64 (dd, 2H).

Anal. calc. per $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_5$: C, 53,93; H, 4,49; N, 7,86.

Trovato: C, 54,46; H, 4,63; N, 7,93.

MS (DCI/ NH_3) m/e 711 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Esempio 275

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-di[N-(5-metilpiridin-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Si preparò 5-metilpiridin-3-metanolo in modo analogo alla procedura descritta nell'Esempio 274A. Esso fu fatto reagire con 4-nitrofenilcloroformiato mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi (5-metilpiridin-3-il)(4-nitrofenil)carbonato (474 mg).

Il composto risultante dall'Esempio 1E (36,1 mg, 0,127 mmoli) fu fatto reagire con il carbonato di cui sopra (110 mg, 0,38 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene dava il composto del titolo (64 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,48 (m, 2H), 2,25 (d, 6H), 2,52–2,73 (m, 5H), 3,55 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,93 (d, 4H), 6,92 (d, 1H), 7,08–7,26 (m, 12H), 7,46 (s, 2H), 8,32 (m, 3H).

Anal. calc. per C₃₄H₃₈N₄O₅: C, 70,10; H, 6,53; N, 9,62.

Trovato: C, 70,29; H, 6,62; N, 9,60.

5 MS (DCI/NH₃) m/e 583 (M+H)⁺.

Esempio 276

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-di[N-(N-Boc-6-ammino-piridin-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

10 Si esterificò l'acido 6-ammino-nicotinico (5,00 g, 36,2 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 274A ottenendosi il metil estere. Al metil estere (2,013 g, 9,32 mmoli) disciolto in acetonitrile (80 ml) di aggiunse di-t-buti-dicarbonato (2,235 g, 10,25 mmoli) seguito da dimetilamminopiridina (122 mg, 1,0 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 4 ore e poi si aggiunse altro di-t-buti-dicarbonato (450 mg). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione
15 per un'altra ora a temperatura ambiente e poi fu conservata in frigorifero durante la notte. Il solvente fu rimosso a pressione ridotta e il materiale grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente (5%, 10%) di etil acetato in cloruro di metilene ottenendosi il metil estere dell'acido N-Boc-6-ammino-nicotinico (1,85 g, 79%).

Il metil estere (1,85 g, 7,34 mmoli) fu ridotto con idruro di litio e alluminio mediante la procedura descritta nell'Esempio 274A ottenendosi, dopo cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene, N-Boc-6-ammino-piridin-3-metanolo (1,064 g). Questo composto (311 mg, 1,388 mmoli) fu fatto reagire con 4-nitrofenilcloroformiato (308 mg, 1,53 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi (N-boc-6-ammino-piridin-3-ilmetil)(4-nitrofenil)-carbonato (388 mg).

25 Il composto risultante dall'Esempio 1E (87 mg, 0,301 mmoli) fu fatto reagire con il carbonato di cui sopra (340 mg, 0,904 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi un materiale grezzo. La cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene dava il composto del titolo (133 mg).

30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,47 (s, 20H), 2,53–2,75 (m, 5H), 3,55 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,89 (d, 4H), 6,87 (d, 1H), 7,07–7,27 (m, 11H), 7,59 (dd, 2H), 7,75 (dd, 2H), 8,18 (m, 2H), 9,80 (d, 2H).

Anal. calc. per C₄₂H₅₂N₆O₉ · 0,33 H₂O: C, 63,80; H, 6,71; N, 10,63.

Trovato: C, 63,94; H, 6,67; N, 10,57.

MS (FAB) M/E 785 (M + 1)

35

Esempio 277

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2-[N-(furan-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-5-[N-(piridin-3-ilmetilossicarbonil)-ammino]-3-idrossi esano

40 Si fece reagire 3-piridinmetanolo con 4-nitrofenilcloroformiato mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi (3-piridilmetil)(4-nitrofenil)carbonato. Questo composto fu fatto reagire con il composto risultante dall'Esempio 1E mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi una miscela di composto 2-sostituito e di composto 5-sostituito che erano separabili mediante cromatografia in colonna. Il composto (2S,3R,5S)-1,6-difenil-5-[N-(piridin-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi
45 esano (55 mg, 0,131 mmoli) fu fatto reagire con (furan-3-il)(4-nitrofenil)carbonato, preparato come descritto nell'Esempio 273, mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi, dopo cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene, il composto del titolo (63,1 mg).

50 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,54–2,75 (m, 5H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,66 (d, 1H), 4,68–4,92 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,90–7,38 (m, 12H), 7,25 (dd, 1H), 7,6 (m, 3H), 8,50 (m, 2H).

Anal. calc. per C₃₁H₃₃N₃O₆ · 0,33 H₂O: C, 67,78; H, 6,19; N, 7,65.

Trovato: C, 67,97; H, 6,15; N, 7,69.

MS (DCI/NH₃) m/e 544 (M+H)⁺.

55

Esempio 278

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-5-[N-(furan-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-2-[N-(piridin-3-ilmetilossicarbonil)-ammino]-3-idrossi esano

60 L'altro regio-isomero descritto nell'Esempio 277, (2S,3R,5S)-1,6-difenil-2-[N-(piridin-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano, (31,7 mg, 0,0756 mmoli) fu fatto reagire con (furan-3-il)(4-nitrofenil)carbonato (24 mg, 0,091 mmoli), preparato come descritto nell'Esempio 273, mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi, dopo cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene, il composto del titolo (22,7 mg).

65 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,48 (m, 2H), 2,53–2,76 (m, 5H), 3,57 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,68

(d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,08–7,27 (m, 10H), 7,33 (dd, 1H), 7,60 (m, 3H), 8,50 (m, 2H).
MS (DCI/NH₃) m/e 544 (M+H)⁺.

5 Esempio 279

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-[N-(tiofen-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Si fece reagire 3-tiofenmetanolo (285 mg, 2,5 mmoli) con 4-nitrofenilcloroformiato (554 mg, 2,75 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi (tiofen-3-ilmetil)(4-nitrofenil)carbonato (598 mg). Questo composto (170 mg, 0,61 mmoli) fu fatto reagire con il composto risultante dall'Esempio 1E (57,8 mg, 0,203 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi, dopo cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (5%, 10%, 20%) di etil acetato in cloruro di metilene, il composto del titolo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,50 (m, 2H), 2,54–2,78 (m, 5H), 3,58 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 4,67 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,91 (m, 4H), 6,84 (d, 1H), 6,95–7,33 (m, 16H), 7,49 (m, 2H).

Anal. calc. per C₃₀H₃₂N₂O₅S₂: C, 63,83; H, 5,67; N, 4,96.

Trovato: C, 63,74; H, 5,76; N, 4,97.

MS (DCI/NH₃) m/e 565 (M+H)⁺, 582 (M+H+NH₃)⁺.

20 Esempio 280

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-[N-(tiofen-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Questo composto fu preparato in modo analogo all'Esempio 279 partendo da 2-tiofenmetanolo invece che da 3-tiofenmetanolo. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con un gradiente (5%, 10%) di etil acetato in cloruro di metilene ottenendosi il composto del titolo.

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,48 (m, 2H), 2,53–2,77 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,63 (d, 1H), 5,00–5,17 (m, 5H), 6,86 (d, 1H), 6,94–7,28 (m, 16H), 7,50 (m, 2H).

Anal. calc. per C₃₀H₃₂N₂O₅S₂: C, 63,83; H, 5,67; N, 4,96.

Trovato: C, 63,80; H, 5,74; N, 4,89.

MS (DCI/NH₃) m/e 565 (M+H)⁺, 582 (M+H+NH₃)⁺.

30 Esempio 281

(2S,3S,5S)-1,6-difenil-2,5-[N-(2-metil-piridin-3-ilmetilossi-carbonil)ammino]-3-idrossi esano

Si ridusse il metil 2-metilnicotinato (2,00 g, 12,1 mmoli) a 2-metil-3-piridinmetanolo impiegando idruro di litio e alluminio mediante la procedura descritta nell'Esempio 274A. Questo composto fu convertito a (2-metil-piridin-3-ilmetil)(4-nitrofenil)carbonato mediante la procedura pure descritta nell'Esempio 274A. Questo carbonato (170 mg, 0,59 mmoli) fu fatto reagire con il composto risultante dall'Esempio 1E (56 mg, 0,0197 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272B ottenendosi, dopo cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene, il composto del titolo (63,6 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,51 (m, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,54–2,75 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,95 (m, 4H), 7,00 (d, 1H), 7,03–7,28 (m, 16H), 7,47 (m, 2H), 8,35 (m, 2H).

Anal. calc. per C₃₄H₃₈N₄O₅ · 0,5 H₂O: C, 69,04; H, 6,60; N, 9,48.

Trovato: C, 68,98; H, 6,48; N, 9,39.

MS (DCI/NH₃) m/e 583 (M+H)⁺.

Esempio 282

(2S,3(S),5(S))-1,6-Difenil-2,5-[N-(tetraidrofuran-3-ilmetilossicarbonil)ammino]-3-idrossi esano

Si fece reagire 3-tetraidrofuranmetanolo (265 mg, 2,59 mmoli) con 4-nitrofenilcloroformiato (575 mg, 2,85 mmoli) mediante la procedura descritta nell'Esempio 272A ottenendosi (tetraidrofuran-3-ilmetil)(4-nitrofenil)carbonato (585 mg). Questo composto (155 mg, 0,581 mmoli) fu fatto reagire con il composto risultante dall'Esempio 1E (55 mg, 0,194 mmoli) ottenendosi, dopo cromatografia in colonna su gel di silice eluendo con un gradiente (2%, 5%) di metanolo in cloruro di metilene, il composto del titolo (68,8 mg).

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1,48 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,54–2,77 (m, 5H), 3,52–3,88 (m, 16H), 4,64 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,10–7,28 (m, 10H).

Anal. calc. per C₃₀H₄₀N₂O₇ · H₂O: C, 64,52; H, 7,53; N, 5,02.

Trovato: C, 64,87; H, 7,22; N, 5,00.

MS (DCI/NH₃) m/e 541 (M+H)⁺, 558 (M+H+NH₃)⁺.

Esempio 283(2R,3S,4R)-5-cicloesil-2,4-bis-(N-(N-((benzilossicarbonil)-valinil)ammino)-3-idrossi-1-fenilpentanoA. (4S,5R)-N-Boc-5-(cicloesilmetil)-4-idrossi-2-pirrolidinone

Ad una soluzione di N-Boc-cicloesilalanina (8,76 g, 32,3 mmoli), acido di Neldrum (4,89 g, 33,9 mmoli) e DMAP (9,07 g, 74,2 mmoli) in diclorometano anidro (160 ml) a circa -10°C si aggiunse isopropenil cloroformiato (3,80 g, 31,8 mmoli) in diclorometano anidro (7 ml) goccia a goccia, in periodo di 35 min. Dopo 2 ore ad una temperatura da circa -5° a 0°C , la reazione fu bloccata mediante l'aggiunta di una soluzione fredda di KHSO_4 al 5% (200 ml). Gli strati furono separati e le sostanze organiche furono lavate con una soluzione fredda di KHSO_4 al 5% (200 ml) poi le porzioni acquose combinate furono estratte con diclorometano (50 ml) e le sostanze organiche combinate furono lavate con soluzione salina (100 ml) ed essiccate (Na_2SO_4). L'evaporazione del solvente lasciava 12,41 g dell'addotto di condensazione come un olio giallo chiaro che fu sciolto in etil acetato (350 ml) e fu riscaldato a riflusso per 30 min. La soluzione fu lasciata raffreddare e fu estratta con una soluzione semi-satura di bicarbonato di sodio (6×200 ml). Le porzioni acquose combinate furono acidificate cautamente a circa pH 2 con acido citrico in polvere. La soluzione fu estratta con etil acetato (3×200 ml) e le sostanze organiche combinate furono essiccate (MgSO_4), filtrate e concentrate ottenendosi 10,26 g di (5R)-N-Boc-5-(cicloesilmetil)-2,4-pirrolidinone come un olio giallo denso che fu disciolto in diclorometano (150 ml) ed acido acetico glaciale (20 ml). Dopo aver raffreddato a circa 0°C , si aggiunse, a porzioni, in un periodo di 1 ora, boroidruo di sodio (4,69 g, 124 mmoli). Dopo aver agitato la miscela risultante per circa 3 ore essa fu versata in ghiaccio ed acqua (300 ml) e fu sottoposta ad agitazione per 10 min. Gli strati furono separati e la porzione acquosa fu estratta con diclorometano (2×100 ml). Le sostanze organiche furono lavate una volta con soluzione salina (300 ml) e poi furono essiccate (Na_2SO_4). L'evaporazione lasciava 9,0 g di olio che fu applicato ad una colonna di gel di silice a vaporizzazione rapida (flash) ($2'' \times 16''$) e fu eluito con 50% etil acetato/esano ottenendosi, dopo rimozione del solvente, 5,58 g del desiderato (4S,5R)-N-Boc-5-(cicloesilmetil)-4-idrossi-2-pirrolidinone:

 $R_f = 0,35$ (50% etil acetato/esano); $[\alpha]_D^{25} = +40,9^{\circ}$ ($c = 2,1$, CHCl_3).B. (3R,4S,5R)-N-Boc-3-Benzil-5-(cicloesilmetil)-4-idrossi-2-pirrolidinone

Ad una soluzione di LDA preparato da diisopropilammina (0,60 ml, 4,28 mmoli) e n-BuLi (2,90 ml, 3,97 mmoli) in THF (6,50 ml) a -78°C si aggiunse, goccia a goccia, una soluzione del risultante composto dell'Esempio 283A in THF (15,0 ml). Dopo 2 ore a -78°C , si aggiunse DMPU (0,98 ml, 8,10 mmoli) e dopo 15 min benzil bromuro (0,64 ml, 5,38 mmoli). La miscela di reazione fu sottoposta ad agitazione a -78°C per circa 2,5 ore e poi fu lasciata riscaldare lentamente fino a circa -30°C in un periodo di 1,25 ore ed a questo punto la reazione fu bloccata mediante l'aggiunta di una soluzione di acido citrico 0,1 N. La miscela fu riscaldata a temperatura ambiente e fu ripartita fra acqua ed etere. Gli strati furono separati e la porzione acquosa fu estratta con etere ($2 \times$). Le sostanze organiche combinate furono lavate con soluzione salina ($2 \times$) e poi essiccate (MgSO_4). La cromatografia su gel di silice a vaporizzazione rapida (col. $1'' \times 8''$; da esano a 20% etil acetato/esano) diede il prodotto 0,482 g;

 $R_f = 0,35$ (1:2 EA/Hx); $[\alpha]_D^{25} = +41,4^{\circ}$ ($c = 3,01$, CHCl_3).C. Acetonide dell'acido (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-benzil-5-cicloesil-3-idrossi-pentanoico

Ad una soluzione del risultante del composto dell'Esempio 283B (176 mg, 0,45 mmoli) in THF (5,0 ml) si aggiunse una soluzione di LiOH (1,35 ml, 1,35 mmoli) e la miscela risultante fu sottoposta ad agitazione per 1,5 ore ed a questo punto i solventi vennero rimossi sotto vuoto ed il residuo fu ripartito fra etil acetato ed una soluzione di acido citrico 1,0 N. La fase acquosa fu estratta con etil acetato ($2 \times$) e le sostanze organiche combinate furono essiccate (Na_2SO_4). L'evaporazione del solvente dava 256 mg di residuo che fu disciolto in CH_2Cl_2 (6 ml) ed a cui si aggiunse 2-metossipropene (0,13 ml, 1,35 mmoli) e PPTS (ca. 5 mg). Dopo aver agitato per 2 ore a temperatura ambiente, la miscela fu concentrata ed il residuo fu applicato ad una colonna di gel di silice a vaporizzazione rapida ($1'' \times 5''$; da 5% a 25% etil acetato/esano) ottenendosi 191,9 mg del composto desiderato;

 $R_f = 0,38$ (1:2 EA/Hx); $[\alpha]_D^{20} = -10,1^{\circ}$ ($c = 0,68$, CHCl_3).D. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-(N-Cbz-ammino)-5-cicloesil-3-idrossi-1-fenilpentano acetonide

Una soluzione del risultante composto dell'Esempio 283C (176 mg, 395 μmoli), trietilammina (0,11 ml, 790 μmoli), e difenilfosforil azide (0,13 ml, 603 μmoli) in xilene secco (1,30 ml) fu riscaldata a circa 50°C per 1 ora, la temperatura fu fatta aumentare a circa 85°C e si aggiunsero DMAP (circa 10 mg) ed alcool benzilico (0,20 ml, 1,93 mmoli). La reazione fu sottoposta ad agitazione per 19 ore e poi fu

lasciata raffreddare a temperatura ambiente ed evaporata. Il residuo fu sottoposto a cromatografia a vaporizzazione rapida (1" x 8"; 10% etil acetato/esano) ottenendosi 150,6 mg del composto desiderato;

- 5 $R_f = 0,48$ (20% EA/Hx);
 $[\alpha]^{20}_D = +2,7^\circ$ (c = 1,11, CHCl₃).

E. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-ammino-5-cicloesil-3-idrossi-1-fenilpentano acetoneide

10 Una miscela del risultante composto dell'Esempio 283D (133 mg, 240 μ mol), 10% Pd/carbone (0,13 g) ed acido acetico glaciale (circa 6 ml) furono sottoposti assieme ad agitazione sotto un'atmosfera di idrogeno per 21 ore. Dopo filtrazione, il solvente fu rimosso dal filtrato ed il residuo fu ripreso in CH₂Cl₂ e fu lavato con NaOH 1 M. La fase acquosa fu estratta due volte e le sostanze organiche combinate furono lavate con soluzione salina (1x) ed essiccate (MgSO₄). La filtrazione e l'evaporazione lasciarono

- 15 96,9 mg del prodotto desiderato;
 $R_f = 0,41$ (1:2 EA/Hx);
 $[\alpha]^{20}_D = +3,8^\circ$ (c = 1,20, CHCl₃).

F. (2R,3S,4R)-5-cicloesil-2,4-diammino-3-idrossi-1-fenilpentano

20 Ad una soluzione del risultante composto dell'Esempio 283E (79 mg, 189 μ mol) in MeOH (1,50 ml) a 0°C si aggiunse HCl 4,8 M/diossano (0,40 ml, 1,9 mmol). La reazione fu sottoposta ad agitazione per circa 2 ore e poi fu lasciata riscaldare lentamente fino a temperatura ambiente in un periodo di circa 23 ore. Dopo aver lavato la soluzione con N₂ con parecchi minuti, si aggiunse carbonato di sodio solido e si agitò per 10 min. La miscela fu diluita con CH₂Cl₂ (circa 2x volume) e fu filtrata attraverso Celite.

- 25 L'evaporazione lasciava 80 mg di un vetro giallo che fu purificato mediante cromatografia a vaporizzazione rapida su gel di silice (1/2" x 4"; NH₄OH conc/MeOH/CH₂Cl₂) 1:10:89 ottenendosi 41 mg del prodotto desiderato;
 $R_f = 0,05$ (7% MeOH/CH₂Cl₂); $[\alpha]^{20}_D = -32,0^\circ$ (c=0,67, CHCl₃);
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,8–1,45 (m, 8H), 1,6–1,85 (m, 5H), 1,9–2,2 (br s, 5H), 2,50 (dd, J = 10,5, 13,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 4, 13,8 Hz, 1H), 3,1–3,2 (m, 2H), 3,25 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 7,1–7,4 (m, 5H);
 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 277;
 Spettro IR: (CDCl₃) 3390 cm⁻¹.

35 G. (2R,3S,4R)-5-Cicloesil-2,4-bis-(N-(N-((benzilossicarbonil)-valinil)-ammino)-3-idrossi-1-fenilpentano

Una soluzione di (2S,3S,4R)-5-cicloesil-2,4-diammino-3-idrossi-1-fenilpentano (37,3 mg, 135 μ mol) e N-(benzilossicarbonil)-valina p-nitrofenil estere (111 mg, 298 μ mol) in THF (1,3 ml) fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2,5 giorni. Si aggiunse NaOH 1 M (circa 1 ml) e la miscela fu sottoposta ad agitazione per 45 min quando fu ripartita fra etil acetato ed una soluzione satura di bicarbonato di sodio. Gli strati furono separati e la porzione acquosa fu saturata con NaCl ed estratta con etil acetato (3x). Le sostanze organiche combinate furono lavate con soluzione salina (1x) ed essiccate (Na₂SO₄ e carbone attivo). La filtrazione e l'evaporazione lasciavano circa 150 mg di un olio giallo che fu sottoposto a cromatografia a vaporizzazione rapida (1" x 6"; etil acetato al 50%) ottenendosi 70 mg

- 45 del composto desiderato;
 $R_f = 0,42$ (1:2 EA/Hx);
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,7–0,9 (m, 3H), 0,68 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,75 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,05–1,35 (m, 5H), 1,4–1,8 (m, 4H), 1,9–2,0 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 6, 13,5 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 9, 13,8 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 3, 13,8 Hz, 1H), 3,45–3,55 (m, 1H), 3,55–3,7 (m, 1H), 3,7–3,75 (m, 1H), 3,8–3,9 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,95–5,05 (m, 4H), 5,05 (t, J = 12 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 7 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,1–7,4 (m, 15H);
 Spettro di massa: (M+NH₄)⁺ = 760, (M+H)⁺ = 743.

55 Esempio 284

(2R,3S,4R)-5-cicloesil-2,4-bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-3-idrossi-1-fenilpentano

Una soluzione del risultante composto dell'Esempio 283F (20 mg, 72 μ mol), del risultante composto dell'Esempio 2D (85 mg, 228 μ mol) e di trietilammina (33 μ l, 236 μ mol) in THF (0,70 ml) fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 2 giorni. I solventi furono rimossi sotto vuoto ed il residuo fu sottoposto a cromatografia a vaporizzazione rapida (1/2" x 6"; da 2% a 5% MeOH(CH₂Cl₂) ottenendosi 31,5 mg del composto desiderato;

- 60 $R_f = 0,50$ (10% MeOH/CH₂Cl₂);
 $[\alpha]^{20}_D = -19,5^\circ$ (c = 0,80, CHCl₃);
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,7–1,3 (m, 3H), 0,68 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,78 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,98

(d, J = 7 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,4–1,5 (m, 1H), 1,5–1,85 (m, 9H), 2,05 (dd, J = 6,13 Hz, 1H), 2,3–2,4 (m, 1H), 2,95 (dd, 9,13,8 Hz, 1H), 3,18 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,5–3,65 (m, 2H), 3,82 (t, J = 3 Hz, 1H), 3,85–3,95 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 5,4, 7,5 Hz, 1H), 4,7–4,8 (m, 1H), 5,1–5,3 (m, 5H), 5,73 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 6 Hz, 1H), 7,1–7,4 (m, 9H), 7,6–7,8 (m, 2H), 8,5–8,6 (m, 2H);

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 745;

Anal. calc. per C₄₁H₅₆N₆O₇ · 1/2H₂O: C, 65,32; H, 7,62; N, 11,15.

Trovato: C, 65,32; H, 7,54; N, 11,10.

10 Esempio 285

(2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-3-idrossi-1-(2-naftil)-5-fenilpentano

A (4S,5R)-N-Boc-5-Benzil-4-idrossi-2-pirrolidinone

15 Impiegando la procedura dell'Esempio 283A ma con la N-Boc-fenilalanina che sostituisce la N-Boc-cicloesilalanina si ottenne il composto desiderato.

B. (3R,4S,5R)-N-Boc-5-benzil-4-idrossi-3-(2-naftilmetil)-2-pirrolidinone

20 Ad una soluzione di LDA (preparazione da diisopropilammina (0,68 ml, 4,85 mmoli) e n-BuLi (3,45 ml, 4,66 mmoli) in THF (8,0 ml)) a 0°C si aggiunse HMPA (1,29 ml, 7,41 mmoli); si raffreddò a -78°C e si aggiunse il risultante composto dell'Esempio 285A (0,540 g, 1,85 mmoli) in THF (7,0 ml). Dopo 50 minuti si aggiunse una soluzione di 2-(bromometil)naftalene in THF (5,0 ml) e la reazione fu sottoposta ad agitazione a -78°C per 30 min prima di bloccarla mediante l'aggiunta di una soluzione di acido citrico 1,0 N. La miscela fu diluita con etere (100 ml) e fu lavata con una soluzione di acido citrico 1,0 N (2 × 50 ml). Le porzioni acquose furono estratte con etere (1 × 50 ml) e scartate. Le sostanze organiche combinate furono lavate con soluzione salina (3 × 50 ml) ed essiccate (MgSO₄). L'evaporazione e la cromatografia a vaporizzazione rapida su gel di silice (1" × 12"); da esano a 20% etil acetato/esano) diedero 0,28 g del composto desiderato;

30 R_f = 0,39 (1:2 EA/YHz);

[α]_D²⁵ = -4,4° (c = 0,59, CHCl₃).

C. Acetonide dell'acido (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-3-idrossi-2-(2-naftilmetil)-5-fenilpentanoico

35 Impiegando la procedura dell'Esempio 283C ma con il risultante composto dell'Esempio 285B (0,23 g, 0,53 mmoli) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283B, si ottennero 0,21 g del composto desiderato;

R_f = 0,61 (50% EA/Hx).

40 D. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-(N-Cbz-ammino)-3-idrossi-1-(2-naftalil)-5-fenilpentano acetonide

Impiegando la procedura dell'Esempio 283D ma con il risultante composto dell'Esempio 285C (203 mg, 414 μmoli) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283C, si ottennero 187 mg del composto desiderato; R_f = 0,36 (20% EA/Hx);

45 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,36 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 2,6–2,9 (m, 2H), 3,05–3,30 (m, 2H), 3,7–4,2 (m, 4H), 4,8–5,0 (m, 2H), 7,0–7,3 (m, 11H), 7,4–7,5 (m, 3H), 7,65–7,8 (m, 3H);

Spettro di massa: (M+NH₄)⁺ = 612, (M+H)⁺ = 595.

E. (2R,3S,4R)-2-ammino-4-(N-Boc-ammino)-3-idrossi-1-(2-naftil)-5-fenilpentano acetonide

50 Impiegando la procedura dell'Esempio 283E ma con il risultante composto dell'Esempio 285D (180 mg, 303 μmoli) che sostituisce il risultante composto dell'Esempio 283D, si ottennero 119 mg del composto desiderato; R_f = 0,06 (EA/Hx);

55 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,33 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,6–1,7 (m, 2H), 1,75 (s, 3H), 2,3–2,5 (m, 1H), 2,6–2,8 (m, 1H), 2,85–2,95 (m, 1H), 3,1–3,2 (m, 1H), 3,2–3,3 (m, 1H), 3,7–3,85 (m, 1H), 4,1–4,25 (m, 1H), 7,15–7,3 (m, 6H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,7–7,9 (m, 3H);

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 460.

60

65

F. (2R,3S,4R)-2,4-diammino-3-idrossi-1-(2-naftil)-5-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 283F ma con il risultante composto dell'Esempio 285E (114 mg, 248 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283E, si ottennero 111 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,28$ (1:10:89 conc. $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 321$.

G. (2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil-valinil)-ammino)-3-idrossi-1-(2-naftil)-5-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 284A ma con il risultante composto dell'Esempio 285F (58,5 mg, 182 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283F, si ottennero 80 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,50$ (10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,53 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7 Hz, 6H), 1,65–2,0 (m, 4H), 2,2–2,4 (m, 1H), 3,0–3,2 (m, 3H), 3,3–3,4 (m, 1H), 3,5–3,8 (m, 3H), 4,05–4,15 (m, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,05–5,25 (m, 4H), 5,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,0–7,5 (m, 12H), 7,55–7,8 (m, 6H) $\cdot$ 8,4–8,6 (m, 2H);

Spettro di massa (FAB): $(\text{M}+\text{Na})^+ = 811$, $(\text{M}+\text{H})^+ = 789$.

Esempio 286(2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil-valinil)-ammino)-3-idrossi-1-(1-naftil)-5-fenilpentanoA. (3R,4S,5R)-N-Boc-5-benzil-4-idrossi-3-(1-naftilmetil)-2-pirrolidinone

Impiegando la procedura dell'Esempio 285B con il risultante composto dell'Esempio 285A (0,694 g, 2,38 mmol) ma sostituendo il 2-(bromometil)naftalene con 1-(bromometil)naftalene, si ottennero 0,440 g del composto desiderato;

$R_f = 0,39$ (1:2 EA/Hx);

$[\alpha]^{25}_D = +36,3^\circ$ (c = 2,59, CHCl_3).

B. Acetonide dell'acido (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-3-idrossi-2-(1-naftilmetil)-5-fenilpentanoico

Impiegando la procedura dell'Esempio 283C ma con il risultante composto dell'Esempio 286A (0,46 g, 1,08 mmol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283B, si ottennero 319 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,34$ (1:2 EA/Hx);

$[\alpha]^{24}_D = -53,4^\circ$ (c = 2,6, CHCl_3).

C. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-(N-Cbz-ammino)-3-idrossi-1-(1-naftil)-5-fenilpentano acetone

Impiegando la procedura dell'Esempio 283D ma con il risultante composto dell'Esempio 286B (131 mg, 264 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283C, si ottennero 119 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,38$ (20% EA/Hx);

$[\alpha]^{24}_D = -73,7^\circ$ (c = 2,6, CHCl_3).

D. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-ammino-3-idrossi-1-(1-naftil)-5-fenilpentano acetone

Impiegando la procedura dell'Esempio 283E ma con il risultante composto dell'Esempio 286C (233 mg, 392 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283D, si ottennero 140 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,52$ (1:2 EA/Hx);

$[\alpha]^{24}_D = -60,6^\circ$ (c = 1,04, CHCl_3).

E. (2R,3S,4R)-2,4-diammino-3-idrossi-1-(1-naftil)-5-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 283F ma con il risultante composto dell'Esempio 286D (116 mg, 251 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283E, si ottennero 51,3 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,114$ (1:10:89 conc. $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$);

$[\alpha]^{20}_D = -33,5^\circ$ (c = 1,07, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,1 (br s, 5H), 2,72 (dd, J = 10,14 Hz, 1H), 2,82 (dd, J = 10,5, 14,8 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 6,14 Hz, 1H), 3,28 (ddd, J = 3,6, 10 Hz, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,63 (dd, J = 3,14 Hz, 1H), 7,2–7,55 (m, 9H), 7,74 (d, J = 9 Hz, 1H), 7,8–7,9 (m, 1H), 8,0–8,1 (m, 1H);

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 321$;
 Spettro IR: $(CDCl_3)$ 3390, 3020, 1590 cm^{-1} .

F. (2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-3-idrossi-1-(1-naftil)-5-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 284A ma con il risultante composto dell'Esempio 286E (45 mg, 140 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283E, si ottennero 77,7 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,32$ (5% MeOH/ CH_2Cl_2); $[\alpha]^{20}_D = -54,8^\circ$ ($c = 2,14$, $CHCl_3$);

^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 0,47 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0,67 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6$ Hz, 3H), 1,92 (dd, $J = 7,12,6$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 7,12$ Hz, 1H), 2,69 (br s, 1H), 3,12 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,27 (dd, $J = 9,13,8$ Hz, 1H), 3,7–3,9 (m, 3H), 3,95–4,15 (m, 2H), 4,85–5,3 (m, 5H), 5,64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,1–7,35 (m, 13H), 7,4–7,5 (m, 2H), 7,55–7,7 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,53 (br s, 2H);

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 789$;

Spettro IR: $(CDCl_3)$ 3420, 3140, 1720, 1660, 1510 cm^{-1} ;

Anal. calc. per $C_{45}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2O$: C, 66,98; H, 6,74; N, 10,41.

Trovato: C, 66,69; H, 6,51; N, 10,29.

Esempio 287

(2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-3-idrossi-5-(1-naftil)-1-fenilpentano

A. (4S,5R)-N-Boc-4-idrossi-5-(1-naftilmetil)-2-pirrolidinone

Impiegando la procedura dell'Esempio 283A ma con la N-Boc-(1-naftil)alanina che sostituiva la N-Boc-cicloesilalanina si ottenne il composto desiderato;

$R_f = 0,77$ (2:3:95 HOAc(MeOH/EA) e 0,04 (1:1:2 etere/ CH_2Cl_2 /Hx);

$[\alpha]^{24}_D = -59,5^\circ$ ($c = 2,6$, $CHCl_3$).

B. (3R,4S,5R)-N-Boc-3-benzil-4-idrossi-5-(1-naftilmetil)-2-pirrolidinone

Impiegando la procedura dell'Esempio 285B ma con il risultante composto dell'Esempio 287A (0,708 g, 2,07 mmol) ma sostituendo il 2-(bromometil)naftalene con benzil bromuro, si ottennero 0,497 g del composto desiderato;

$R_f = 0,25$ (1:1:2 etere(CH_2Cl_2 /Hz);

$[\alpha]^{20}_D = -17,4^\circ$ ($c = 1,21$, $CHCl_3$).

C. Acetonide dell'acido (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-benzil-3-idrossi-5-(1-naftil)pentanoico

Impiegando la procedura dell'Esempio 283C ma con il risultante composto dell'Esempio 287B (0,41 g, 0,95 mmol) che sostituivano il risultante composto dell'Esempio 283B, si ottennero 190 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,25$ (1:2 EA/Hz);

$[\alpha]^{20}_D = -41,3^\circ$ ($c = 0,15$, $CHCl_3$).

D. (2R,3S,4R)-4-(N-Boc-ammino)-2-(N-Cbz-ammino)-3-idrossi-5-(1-naftil)-1-fenilpentano acetonide

Impiegando la procedura dell'Esempio 283D ma con il risultante composto dell'Esempio 287C (155 mg, 317 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283C si ottennero 152 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,36$ (20% EA/Hz);

$[\alpha]^{20}_D = -58,4^\circ$ ($c = 2,16$, $CHCl_3$).

E. (2R,3S,4R)-2-ammino-4-(N-Boc-ammino)-3-idrossi-5-(1-naftil)-1-fenilpentano acetonide

Impiegando la procedura dell'Esempio 283E ma con il risultante composto dell'Esempio 287D (140 mg, 230 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283D, si ottennero 49,1 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,22$ (1:2 EA/hz);

$[\alpha]^{20}_D = -62,2^\circ$ ($c = 0,83$, $CHCl_3$).

F. (2R,3S,4R)-2,4-diammino-3-idrossi-5-(1-naftil)-1-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 283F ma con il risultante composto dell'Esempio 287E (40 mg,

87 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283E, si ottennero 21,2 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,32$ (1:15:84 conc. $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]^{20}_D = -6,8^\circ$ ($c = 0,56$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2,15 (br s, 5H), 2,54 (dd, $J = 9,13,5$ Hz, 1H), 2,94 (dd, $J = 4,13,5$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 9,14$ Hz, 1H), 3,23 (ddd, $J = 4,5,4,9$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J = 5,4, 14$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 2,4,5,4$ Hz, 1H), 3,57 (ddd, $J = 2,4,5,4,9$ Hz, 1H), 7,1–7,6 (m, 9H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,85–7,9 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H);

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 321$;

Spettro IR: (CDCl_3) 3380, 3320, 1595 cm^{-1} .

G. (2R,3S,4R)-2,4-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)-valinil)-ammino)-3-idrossi-5-(1-naftil)-1-fenilpentano

Impiegando la procedura dell'Esempio 284A ma con il risultante composto dell'Esempio 287F (18 mg, 56 μ mol) che sostituiva il risultante composto dell'Esempio 283F, si ottennero 20 mg del composto desiderato;

$R_f = 0,31$ (5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$); $[\alpha]^{20}_D = -34,9^\circ$ ($c = 0,37$, CHCl_3);

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,58 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0,68 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1,85–2,0 (m, 1H), 2,31 (dd, 6,12 Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,13,5$ Hz, 1H), 3,20 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 3,5–3,9 (m, 6H), 3,95–4,1 (m, 1H), 4,12 (dd, $J = 5,4,9$ Hz, 1H), 4,7–4,9 (m, 2H), 5,0–5,2 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,68 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,0–7,45 (m, 12H), 7,48 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,55–7,7 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,55 (d, $J = 4$ Hz, 1H);

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 789$;

Anal. calc. per $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 66, 98; H, 6, 74; N, 10, 41.

Trovato: C, 66,77; H, 6,66; N, 10,01.

Esempio 288

(6-Metilpiridin-2-il)metossicarbonil-valina

Ad una soluzione dell'isocianato derivato da valina metil estere (17,9 mmol) sciolto in toluene si aggiunse 6-metil-piridin-2-metanolo (2,42 g, 1,1 equiv). La soluzione fu riscaldata a refluxo per 2 ore. Dopo concentrazione sotto vuoto e purificazione mediante cromatografia su colonna di gel di silice si ottenne (6-metilpiridin-2-il)metossicarbonil-valina metil estere (2,8 g). L'idrolisi del metil estere impiegando idrossido di litio acquoso dava il composto del titolo per ricristallizzazione da etil acetato caldo.

Esempio 289

(2S,3S,5S)-2-(N-[(6-Metilpiridin-2-il)metossicarbonil-valil]ammino)-5-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Accoppiando il composto risultante dall'Esempio 288 con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino)-1,6-difenil-3-idrossi esano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBT si otteneva il composto del titolo con una resa del 79%. p.f. 175–176°C.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 0,73 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,95 (ABq, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,10–7,20 (m, 12H), 7,35 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 8,50 (m, 2H).

MS (DCI/NH_3) m/e 668 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Esempio 290

(2S,3S,5S)-2-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino)-5-(N-[(6-metilpiridin-2-il)metossicarbonil-valil]ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento del composto risultante dall'Esempio 288 con (2S,3S,5S)-2-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBT dava il composto del titolo con una resa del 70%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz): δ 0,75 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,60 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 7,05–7,70 (m, 15H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 668$.

Esempio 291

[(6-Metilpiridin-3-il)metil](4-nitrofenil)carbonato

Ad una soluzione di 4-nitrofenilcloroformiato (2,00 g) disciolto in cloruro di metilene (20 ml) e raffreddata a 0°C si aggiunse (6-metilpiridin-3-il)metanolo (1 equiv) e trietilammina (1 equiv). La soluzione fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione per 0,5 ore, fu diluita con

cloruro di metilene, fu lavata con una soluzione satura di bicarbonato di sodio, essiccata su solfato di sodio e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto fu cromatografato in colonna su gel di silice ottenendosi il composto del titolo (80%).

5 Esempio 292
(6-Metilpiridin-3-il)metossicarbonil-valina

Ad una soluzione del composto risultante dall'Esempio 291 (2,00 g) disciolto in dimetilformammide (20 ml) si aggiunse valina metil estere cloridrato (1 equiv) e trietilammina (2 equiv). Dopo aver agitato a temperatura ambiente per 1 ora, il solvente venne rimosso sotto vuoto. Il residuo ottenuto fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 5% in cloruro di metilene ottenendosi il metil estere del composto del titolo. L'idrolisi con idrossido di litio in diossano acquoso dava il composto del titolo.

15 Esempio 293
(2S,3S,5S)-2-(N-[(6-Metilpiridin-3-il)metossicarbonil-valil]ammino)-5-(N[(piridin-3-il)metossicarbonil]-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento del composto risultante dall'Esempio 292 con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N[(piridin-3-il)metossicarbonil]-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBt dava il composto del titolo.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,70 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,90 (m, 3H), 5,03 (s, 2H) 7,10–7,65 (m, 16H), 8,45 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 668.

25 Esempio 294
(2S,3S,5S)-2-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino-5-(N-[(6-metil-piridin-3-il)metossicarbonil-valil]ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento del composto risultante dall'Esempio 292 con (2S,3S,5S)-2-(N[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBt dava il composto del titolo.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,73 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 4,67 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,90 (br d, 1H), 7,05–7,70 (m, 16H), 8,47 (m, 3H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 668.

35 Esempio 295
A. (2R,5R)-2,5-Diammino-1,6-difenilesano

Una miscela di 200 mg (0,75 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 18B e 20 mg di 10% Pd/C in 5 ml di metanolo fu sottoposto ad agitazione sotto un'atmosfera di H₂ per 16 ore. La miscela risultante fu filtrata e concentrata sotto vuoto ottenendosi il composto desiderato.

B. (2R,5R)-2,5-Bis-(N-(N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil]ammino)-1,6-difenilesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 85 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 4A con il risultante composto dell'Esempio 295A e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 43B con il risultante composto dell'Esempio 3F si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando metanolo dapprima al 2% poi al 3,5% in cloroformio, 17 mg (55%) del composto desiderato (R_f 0,34, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco.

Spettro di massa: (M + 1)⁺ = 763.

Esempio 296
A. 1-Iodo-2-(iodometil)-2-propene

Una miscela di 4 ml (3,5 mmoli) di 1-cloro-2-(clorometil)-2-propene e 15 g di ioduro di sodio in 50 ml di acetone fu riscaldata a refluxo per 5 ore. La miscela risultante fu filtrata, concentrata sotto vuoto, ripresa in diclorometano, lavata in successione con NaHSO₃ acquoso e con acqua, essiccata su MgSO₄ e concentrata sotto vuoto ottenendosi 7,2 g (68%) del composto desiderato grezzo come un olio.

60 B. (2R,5R,4'R,5'S)-2,5-Bis-((4-metil-2-osso-5-fenilossazolidinil)carbonil)-1,7-difenil-4-metileneptano

Una soluzione di 1,36 ml di diisopropilammina secca (9,7 ml) in 30 ml di tetraidrofurano anidro fu raffreddata sotto N₂ a -78°C, fu trattata con 6 ml (9,7 mmoli) di n-butil litio, fu lasciata riscaldare per 10 min, ri-raffreddata, trattata con 3,0 g (9,7 mmoli) di (4R-5S)-3-diidrocinnamoil-4-metil-5-fenilossazolidin-2-one, agitata a -78°C per 30 min, trattata con 1,5° del risultante composto dell'Esempio 296A in 5 ml

di tetraidrofurano, e sottoposta ad agitazione a -40°C per 16 ore. La soluzione risultante fu bloccata con NH_4Cl acquoso, fu estratta con diclorometano, essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice del residuo impiegando etil acetato al 10%–20% in esano dava 2,0 g (60%) del composto desiderato.

5

C. Acido (2R,5R)-1,7-Difenil-4-metilenepentano-2,5-dicarbossilico

10

Una soluzione di 2,0 g (3 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 296B in 60 ml di tetraidrofurano:acqua 1:1 fu raffreddata a 0°C e fu trattata con una miscela di 19 ml di LiOH 0,5 M e 4,5 ml di perossido di idrogeno al 30%. La soluzione risultante fu lasciata a sè per 20 ore, fu trattata con NaHSO_3 acquoso, sottoposta ad agitazione per 1 ora, concentrata sotto vuoto, resa basica con NaOH 1 N, lavata con etil acetato, acidificata con HCl 6 N ed estratta con cloroformio. La fase organica fu essiccata su Na_2SO_4 e concentrata ottenendosi 0,9 g (86%) del composto desiderato grezzo.

15

D. (2R,5R)-2,5-Bis-(N-(benzilossicarbonil)ammino)-1,7-difenil-4-metilen-pentano

20

Una soluzione di 600 mg (1,7 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 296C, 0,73 ml (3,4 mmoli) di difenilfosforilazide, e 0,47 ml (3,4 mmoli) di trietilammina in 6 ml di toluene fu riscaldata a riflusso per 3 ore, fu trattata con 0,7 ml (6,8 mmoli) di alcool benzilico e riscaldata per altre 2 ore. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto, ripresa in diclorometano, lavata con soluzione salina satura, essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando dapprima cloroformio poi etil acetato al 10% in cloroformio dava 302 mg (32%) del composto desiderato.

25

E. (2R,5R)-2,5-Bis-(N-(benzilossicarbonil)ammino)-1,7-difenil-4-idrossipentano

30

Una soluzione di 50 mg (0,09 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 296D in 1 ml di diossano e 0,3 ml di acqua fu trattata con 0,0055 ml di tetrossido di osmio al 4% in acqua. Dopo 10 min si aggiunsero 41 mg di periodato di sodio e la miscela fu sottoposta ad agitazione per 1,5 ore, fu trattata con NaHSO_3 acquoso al 10%, agitata per 15 min ed estratta con etil acetato. La fase organica fu essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto ottenendosi composto desiderato grezzo.

F. (2R,5R)-2,5-Bis-(N-(benzilossicarbonil)-ammino)-1,7-difenil-4-idrossieptano

35

Il risultante composto grezzo dell'Esempio 296E (40 mg) fu messo in sospensione in 4 ml di metanolo, fu trattato con 5,5 mg di boridruo di sodio, fu sottoposto ad agitazione per 45 min, fu trattato con soluzione salina satura, sottoposto ad agitazione per 10 min ed estratto con diclorometano. La fase organica fu essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia su gel di silice impiegando etil acetato al 25%–30% in esano dava 14,2 mg del composto desiderato.

40

Spettro di massa: $(M + H)^+ = 567$.

Esempio 297

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

45

L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 91%.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz) δ 0,72 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 4,92 (m, 2H), 6,37 (br d, 1H), 7,0–7,65 (m, 15H), 8,50 (m, 2H).

50

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 681$.

Esempio 298

(2S,3S,5S)-2-(N-((3-Piridinil)-metossicarbonil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)-metil)-ammino)carbonil)-valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55

L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'88%.

60

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$; 300 MHz); δ 0,74 (d, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 4,42 (br s, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 6,27 (br d, 1H), 6,87 (br d, 1H), 7,10–7,70 (m, 15H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 681$.

65

Esempio 299(2S,3S,5S)-2-(N-((5-metil-3-piridinil)-metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

5 L'accoppiamento della (5-metil-3-piridinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'82%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,72 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 4,88 (br d, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,10–7,58 (m, 15H), 8,35 (m, 2H), 8,45 (m, 2H).

10 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 668.

Esempio 300(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N((5-metil-3-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

15 L'accoppiamento della (5-metil-3-piridinil)metossicarbonil-valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,73 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 4,63 (br d, 1H), 4,95 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,90 (br d, 1H), 7,10–7,60 (m, 15H), 7,70 (br d, 1H), 8,37 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 668.

Esempio 301

25 (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((6-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della (N-((N-Metil-N-((6-metil-3-piridinil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'85%.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,70 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,40 (m, 2H), 4,85 (br d, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,0 (br d, 1H), 7,10–7,55 (m, 15H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 681.

35

Esempio 302(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N-(N-((N-metil-N-((6-metil-3-piridinil)metil)-ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 L'accoppiamento della (N-((N-Metil-N-((6-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'83%.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,72 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 5,85 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,10–7,58 (m, 16H), 7,70 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 681.

Esempio 303

50 (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della (N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato.

55 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,74 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 4,25 (m, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,92 (m, 2H), 6,20 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,05–7,60 (m, 15H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 667.

Esempio 304

60 (2S,3S,5S)-2-(N-((3-Piridinil)-metossicarbonil)ammino)-5-(N-((N-6-metil-2-piridinil)metil)-ammino)carbonil)-valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della N-((N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossi-carbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

65

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,72 (d, 3H), 0,78 (d, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 4,25 (d, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 6,15 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,05–7,60 (m, 15H), 7,27 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 667.

5

Esempio 305

(2S,5S)-Bis-(N-((6-metil-2-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)-idrossiesano

10 L'accoppiamento della N-((6-metil-2-piridinil)metossicarbonil)valina con (2S,5S)-diammino-1,6-difenil-3,3-difluoro-4(R)idrossiesano impiegando la metodologia standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 70%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,62–0,73 (m, 12H), 2,47 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,10 (br d, 1H), 7,20 (m, 10H), 7,50 (br d, 2H), 7,70 (m, 2H), 8,00 (br d, 2H).

15 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 817.

Esempio 306

(2S,5S)-Bis-(N-((6-metil-2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3,3-difluoro-4-ossoesano

20 L'ossidazione del composto risultante dall'Esempio 305 impiegando bicromato di sodio in acido acetico dava il composto desiderato con una resa del 69%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): 0,68 (d, 3H), 0,74 (d, 3H), 0,80 (d, 6H), 1,80 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,80–3,90 (m, 2H), 5,03 (s, 4H), 7,15 (m, 14H), 7,30 (br d, 1H), 7,67 (t, 2H), 8,25 (br d, 1H), 8,62 (br d, 1H).

25 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 815.

Esempio 307

(2S,3S,5S)-2-(N-((5-metil-2-pirazinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

30

L'accoppiamento della ((5-metil-2-pirazinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5(N((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): 0,72 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,88 (br d, 1H), 4,92 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,10–7,30 (m, 14H), 7,45 (br d, 1H), 7,50 (br d, 1H), 8,50 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 669.

Esempio 308

40 (2S,3S,5S)-2-(N((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N((5-metil-2-pirazinil)metossicarbonil)-valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della ((5-metil-2-pirazinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): 0,70 (d, 3H), 0,73 (d, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,60 (m, 4H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,90 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 6,85 (br d, 1H), 7,05–7,30 (m, 12H), 7,50 (br d, 1H), 7,70 (br d, 1H), 8,45 (m, 4H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 669.

50

Esempio 309

(2S,3S,5S)-2-(N((6-metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55 L'accoppiamento della ((6-metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5(N((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 90%.

60 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): 0,70 (d, 3H), 0,73 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,65 (m, 4H), 3,82 (s, 3H), 4,90–4,96 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 7,10–7,20 (m, 12H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,46 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 684.

65

Esempio 310(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N-((6-metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

5 L'accoppiamento della ((5-metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 79%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,73 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,97 (m, 4H), 6,80 (br d, 1H), 6,90 (br d, 1H), 7,00–7,35 (m, 12H), 7,57 (br d, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,18 (m, 1H), 8,50 (m, 2H).

10 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 684.

Esempio 311(2S,3S,5S)-2-(N-((N-Metil-N-((6-metossi-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

15 L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((6-metossi-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'83%.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,71 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,5 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,65–2,73 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,86 (br d, 1H), 4,93 (m, 2H), 6,00 (br d, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,05–7,20 (m, 10H), 7,36 (m, 1H), 7,48 (br d, 1H), 7,55 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

25 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 697.

Esempio 312(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N-((N-metil-N-((6-metossi-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

30 L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((6-metossi-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 90%.

35 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,73 (d, 3H), 0,76 (d, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,60–2,70 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,95 (m, 2H), 5,80 (br d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,88 (br d, 1H), 7,07–7,21 (m, 10H), 7,32 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,70 (br d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 697.

Esempio 313(2S,3S,5S)-2-(N-((N-Metil-N-((5-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((5-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'82%.

45 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): 0,72 (d, 3H), 0,77 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,60–2,76 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,85–4,10 (m, 3H), 4,45 (m, 2H), 4,86 (d, 1H), 4,93 (m, 2H), 6,02 (d, 1H), 7,10–7,20 (m, 11H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,27 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

50 Spettro di massa: (M+H)⁺ = 681.

Esempio 314(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N-((N-metil-N-((5-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

55 L'accoppiamento della (N-((N-metil-N-((5-metil-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa dell'80%.

60 ¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,72 (d, 3H), 0,75 (d, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,55–2,70 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 5,96 (br d, 1H), 6,92 (br d, 1H), 7,10–7,20 (m, 11H), 7,30 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,70 (br d, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,50 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 681.

65

Esempio 315(2S,5S)-Bis-(-(6-Metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3(S)-idrossiesano

L'accoppiamento della ((6-metossi-3-piridinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2,5-diammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il prodotto desiderato con una resa del 60%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,70 (d, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,82 (s, 6H), 4,05 (m, 2H), 4,90 (d, 2H), 4,98 (4H), 6,82 (d, 2H), 7,00–7,20 (m, 14H), 7,45 (br d, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,20 (m, 2H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 813.

Esempio 316(2S,3S,5S)-2-(N-((2-pirazinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della N-((2-pirazinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano dava il composto desiderato con una resa del 95%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,73 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,90 (m, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,10–7,20 (m, 12H), 7,35 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 8,50–8,70 (m, 5H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 655.

Esempio 317(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-(N-((2-pirazinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

L'accoppiamento della N-((2-pirazinil)metossicarbonil)valina con (2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-5-ammino-1,6-difenil-3-idrossiesano impiegando il metodo standard con EDAC/HOBt dava il composto desiderato con una resa del 60%.

¹H NMR (DMSO-d₆; 300 MHz): δ 0,77 (t, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,60–2,70 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,96 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,90 (br d, 1H), 7,10–7,30 (m, 14H), 7,55 (m, 1H), 7,70 (br d, 1H), 8,50 (m, 2H), 8,60 (m, 2H), 8,68 (s, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 655.

Esempio 318A. (2S,3S,5S)-5-Ammino-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano-e (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 37B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 37A con il risultante composto dell'Esempio 167A si ottenevano 68,1 mg (13%) di (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 148,1 mg (28%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-Metil-N-((2-piridinil)-metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((5-pirimidinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una miscela di 50 mg (0,119 mmoli) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 68,9 mg (0,178 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 3F in 1 ml di tetraidrofurano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 16 ore. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto ed il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano ottenendosi 63,5 mg (80%) del composto desiderato come un solido bianco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,78 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,65 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,02 (dd, 2H), 5,33 (br d, 1H), 6,48 (br d, 1H), 6,56 (br, 1H), 7,07–7,24 (m, 12H), 7,72 (td, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Spettro di massa: (M+H)⁺ = 668.

Esempio 319(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 318B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano 48,9 mg (63%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 0,76 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,75 (d, 2H), 2,85 (d, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,96–5,33 (m, 6H), 6,34 (br, 1H), 7,04–7,22 (m, 11H), 7,33 (d, 1H), 7,70 (td, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,68 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 655$.

5

Esempio 320

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-Metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10 Impiegando la procedura dell'Esempio 318B ma sostituendo (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano 60,4 mg (76%) del composto desiderato come un solido bianco.

15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,77 (d, 3H), 0,90 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,43 (dd, 2H), 5,03 (dd, 2H), 5,24 (br d, 1H), 6,52 (br d, 1H), 6,66 (br, 1H), 7,08–7,28 (m, 12H), 7,74 (td, 1H), 8,49 (dd, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 668$.

20 Esempio 321

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)-ammino)-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

25 Impiegando la procedura dell'Esempio 318B ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((5-pirimidinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3F con il risultante composto dell'Esempio 2D si ottenevano 14,6 mg (78%) del composto desiderato come un solido schiumoso bianco.

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,71 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,67 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,30 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 5,03 (dd, 2H), 5,19 (dd, 2H), 5,22 (br, 1H), 6,45 (br, 1H), 7,09–7,23 (m, 12H), 7,34 (d, 1H), 7,73 (td, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,67 (s, 2H), 9,18 (s, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 655$.

Esempio 322

35 A. (2S,3S,5S)-5-Ammino-2-(N-((3-furil)metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-furil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 Impiegando la procedura dell'Esempio 37B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 37A con 3-furilmetil 4-nitrofenil carbonato dall'Esempio 273 si ottenevano 69,0 mg (17%) di (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-furil)metossicarbonil)-ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e 156,4 mg (36%) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-furil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano.

B. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-(2-(6-Metilpiridinil)-metossicarbonil)-valinil)ammino)-5-(N-((3-furil)metossicarbonil-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

45

Impiegando la procedura dell'Esempio 61 ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 6H con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-furil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano e sostituendo l'acido trans-3-(piridinil)acrilico con il risultante composto dell'Esempio 288 si ottenevano 92,9 mg (96%) del composto desiderato come un solido bianco.

50 ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,73 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,64 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,76 (dd, 2H), 2,84 (d, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,09 (br d, 1H), 5,15–5,22 (m, 3H), 6,31 (br d, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,07–7,25 (m, 12H), 7,39 (m, 2H), 7,60 (t, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 657$.

55 Esempio 323

A. Metil 3-(metossimetossi)-5-isossazolo carbossilato

60 Una soluzione di 2,0 g (14,0 mmoli) di metil 3-idrossi-5-isossazolo carbossilato e 29,2 ml (16,8 mmoli) di N,N-diisopropiletilammina in 20 ml di tetraidrofurano fu trattata con 1,27 ml di clorometil metil etere. Dopo essere stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore, la soluzione fu diluita con diclorometano, lavata con acqua, essiccata su MgSO_4 e concentrata sotto vuoto. La cromatografia sul gel di silice del residuo impiegando metanolo al 10% in diclorometano dava 129,6 mg (78%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,57 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,64 (s, 1H).

65

B. 5-(idrossimetil)-3-(metossimetossi)isossazolo

Una sospensione di 0,40 g (10,7 mmoli) di idruro di litio ed alluminio in 40 ml di tetraidrofurano fu trattata con 2,0 g del risultante composto dell'Esempio 323A in 40 ml di tetraidrofurano. Dopo essere stata agitata a temperatura ambiente per 5 min, la soluzione fu trattata con 20 ml di una soluzione satura di cloruro di ammonio, fu estratta con tre porzioni da 20 ml di diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto ottenendosi 1,25 g del composto desiderato come un olio giallo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,55 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,97 (s, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 160$.

C. p-Nitrofenil (5-(3-(metossimetossi)isossazolil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 37A ma sostituendo la 3-(idrossimetil)piridina con il risultante composto dell'Esempio 323B si ottenevano 2,14 g (84%) del composto desiderato come un solido di colore giallo pallido.

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,57 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,42 (dt, 2H), 8,30 (dt, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 325$.

D. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(5-(3-(metossimetossi)isossazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una miscela di 50 mg (0,176 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 171,0 mg (0,527 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 323C in 2 ml di tetraidrofurano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto ed il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano ottenendosi 78,2 mg (69%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,64 (m, 2H), 2,76 (d, 2H), 2,85 (d, 2H), 3,54 (s, 6H), 3,66 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,95 (br, 2H), 4,99 (s, 4H), 5,19 (br d, 1H), 5,30 (s, 4H), 5,91 (d, 2H), 7,07–7,30 (m, 10H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 655$.

Esempio 324A. 4-(Idrossimetil)isossazolo

0,50 g (2,57 mmoli) di 3,3-dimetossi-2-(dimetossimetil)-1-propanolo vennero aggiunti, goccia a goccia, ad una soluzione di 0,18 g (2,57 mmoli) di idrossiammina cloridrato in 2 ml di acqua e 0,2 ml di HCl acquoso 1N. La miscela venne poi tenuta a riflusso per 1 ora. Dopo aver raffreddato, la soluzione risultante fu neutralizzata con NaHCO_3 solido, fu estratta con cinque porzioni da 5 ml di diclorometano. Gli strati organici combinati furono essiccati su MgSO_4 e concentrati sotto vuoto ottenendosi 1,25 g del composto desiderato come un olio giallo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,67 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

B. p-Nitrofenil (4-isossazolil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 37A ma sostituendo la 3-(idrossimetil)piridina con il risultante composto dell'Esempio 324A si ottenevano 134,0 mg (39%) del composto desiderato come un solido di colore giallo pallido.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5,23 (s, 2H), 7,39 (dt, 2H), 8,29 (dt, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,63 (s, 1H).

C. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(4-isossazolil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una miscela di 50 mg (0,176 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 116,0 mg (0,440 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 324B in 1 ml di tetraidrofurano fu sottoposto ad agitazione a temperatura ambiente per 20 ore. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto ed il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano ottenendosi 68,0 mg (72%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,61 (m, 2H), 2,74 (d, 2H), 2,83 (d, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,73 (br, 1H), 4,94 (dd, 4H), 4,98 (br, 1H), 7,05–7,25 (m, 10H), 8,26 (due s, 2H), 8,40 (due s, 2H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535$.

Esempio 325(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-piridazinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoA. Fenil ((3-Piridazinil)metossi)formiato

Impiegando la procedura dell'Esempio 176 ma sostituendo la 2-(idrossimetil)piridina con la 3-(idrossimetil)piridazina si ottenevano 252,0 mg (60%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 5,63 (s, 2H), 7,20–7,29 (m, 3H), 7,37–7,44 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 9,21 (dd, 1H).

Spettro di massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 231$.

B. (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-piridazinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una miscela di 50 mg (0,176 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 1E e 122,0 mg (0,527 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 325A in 1 ml di dimetilformammide fu sottoposto ad agitazione a 50°C per 2 giorni. Il solvente venne poi rimosso sotto vuoto ed il residuo fu purificato mediante cromatografia su gel di silice impiegando metanolo al 5% in diclorometano ottenendosi 48,2 mg (49%) del composto desiderato come un solido bianco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,73 (m, 2H), 2,79 (d, 2H), 2,91 (d, 2H), 3,78 (br, 1H), 3,89 (dd, 1H), 4,04 (br, 1H), 5,33 (dd, 2H), 5,36 (dd, 2H), 5,49 (br, 1H), 5,64 (br d, 1H), 7,11–7,34 (m, 12H), 7,43 (m, 2H), 9,11 (d, 2H).

Esempio 326A. 2-(Idrossimetil)chinolina

Una soluzione di 3,0 g di chinolin-2-carbossaldeide in 100 ml di etanolo fu trattata con 750 mg di boridruo di sodio e fu sottoposta ad agitazione a temperatura ambiente per 15 min. La soluzione risultante fu neutralizzata con HCl 1N, fu concentrata sotto vuoto ed estratta tre volte con etil acetato. Gli strati organici combinati furono essiccati su Na_2SO_4 e concentrati ottenendosi 2,65 g (88%) del composto desiderato grezzo.

B. N-((2-chinolinil)metossicarbonil)valina metil estere

Impiegando la procedura dell'Esempio 2B ma sostituendo il piridin-2-metanolo con il risultante composto dell'Esempio 326A si otteneva il composto desiderato (R_f 0,55, etil acetato al 50% in esano) con una resa dell'85%.

C. N-((2-chinolinil)metossicarbonil)valina

Impiegando la procedura dell'Esempio 3E ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 3D con il risultante composto dell'Esempio 326B si otteneva il composto desiderato.

D. (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-chinolinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 81C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 81B con il risultante composto dell'Esempio 326C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 62A con (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice eluendo con un gradiente di metanolo al 2–4% in cloroformio, 105 mg (60%) del composto desiderato (R_f 0,63, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 159–163°C.

Spettro di massa: $(\text{M}+1)^+ = 704$.

Esempio 327(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-chinolinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 81C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 81B con il risultante composto dell'Esempio 326C e sostituendo il risultante composto dell'Esempio 62A con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente di metanolo al 2–4% in cloroformio, 101 mg (59%) del composto desiderato (R_f 0,61, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 141–143°C.

Spettro di massa: $(\text{M}+1)^+ = 704$.

Esempio 328A. (1S,2S)-2-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentanol

Impiegando la procedura dell'Esempio 42A ma sostituendo il (S,S)-2-amminocicloesanol con (S,S)-2-amminociclopentanol (Overman e Sugai e al., J. Org. Chem. 1985, 50, 4145), si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima etil acetato al 20% in cloroformio, poi metanolo al 5% in cloroformio, 324 mg (66%) del composto desiderato (R_f 0,33, metanolo al 10% in cloroformio).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,40 (dq, $J = 12, 8$ Hz, 1H), 1,6–1,9 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 4,01 (br q, 1H), 4,91 (br, 1H), 5,13 (s, 2H), 7,30 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,59 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H), 8,62 (br s, 1H).

Spettro di massa: $(M+1)^+ = 237$.

B. (1'S,2'S)-2-((piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentil)-4-nitrofenilcarbonato

Impiegando la procedura dell'Esempio 42B ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 42A con il risultante composto dell'Esempio 328A, si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando dapprima etil acetato al 20% in cloroformio poi metanolo al 4% in cloroformio, 495 mg (90%) del composto desiderato (R_f 0,63, metanolo al 10% in cloroformio).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,5–1,6 (m, 1H), 1,75–1,95 (m, 3H), 2,1–2,3 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,98 (br, 1H), 5,04 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 7,29 (dd, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 10$ Hz, 2 H), 7,70 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 8,27 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 8,58 (br d, 1H), 8,63 (br s, 1H).

Spettro di massa: $(M+H)^+ = 402$.

C. (2S,3S,5S,1'S,2'S,1''S,2''S)-2,5-Bis-(N-(2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentil)-ossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 42C ma sostituendo il risultante composto dell'Esempio 42B con il risultante composto dell'Esempio 328B, si otteneva, dopo filtrazione, il composto desiderato (R_f 0,27, metanolo al 10% in cloroformio) con una resa del 65%, p.f. 190–192°C.

Spettro di massa $(M+1)^+ = 809$.

Esempio 329(2S,3S,5S,1'S,2'S)-2-(N-(2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentil)ossicarbonil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Una soluzione di 25 mg (0,06 mmoli) del risultante composto dell'Esempio 328B e 26 mg (0,06 mmoli) di (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano in 5 ml di tetraidrofurano fu sottoposta ad agitazione per 16 ore a temperatura ambiente. La soluzione risultante fu concentrata sotto vuoto e purificata mediante cromatografia su gel di silice impiegando dapprima etil acetato al 20% in cloroformio poi metanolo al 4% in cloroformio ottenendosi 35 mg (86%) del composto desiderato (R_f 0,21, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 98–100°C.

Spettro di massa: $(M+1)^+ = 682$.

Esempio 330(2S,3S,5S,1'S,2'S)-5-(N-(2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentil)ossicarbonil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Impiegando la procedura dell'Esempio 329 ma sostituendo il (2S,3S,5S)-2-ammino-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano con (2S,3S,5S)-5-ammino-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano si ottenevano, dopo cromatografia su gel di silice impiegando un gradiente dapprima di etil acetato al 20% in cloroformio poi di metanolo al 4% in cloroformio, 35 mg (85%) del composto desiderato (R_f 0,22, metanolo al 10% in cloroformio) come un solido bianco, p.f. 125–128°C.

Spettro di massa: $(M+1)^+ = 682$.

Esempio 331(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-metossietan-3-il)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoEsempio 331A3-Fenilossicarbonilossimetil-3-metilossetano

Un campione da 0,552 ml (4,42 mmoli) di fenossicarbonilcloruro in 2 ml di cloruro di metilene venne aggiunta ad una soluzione di 376 mg (3,68 mmoli) di 3-idrossimetil-3-metilossetano e 60,7 ml (5,52 mmoli) di 4-metilmorfolino in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La miscela fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 3,5 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene, fu lavata

con acqua, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 20% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto essiccato ottenendosi 0,582 g del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

5 Esempio 331B
(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((3-metilossetano-3-il)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

10 Un campione da 180 mg del composto dell'Esempio 331A di cui sopra venne aggiunto a 57 mg (0,203 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E e poi si sciolse in DMF e si riscaldò a 50°C durante la notte. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo venne cromatografato su gel di silice, eluendo con metanolo al 2% in cloroformio. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 52,9 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 541 (M+H), 558 (M+18).

Anal. calc. per C₃₀H₄₀N₂O₇ · 0,5 H₂O: C, 65,57; H, 7,47; N, 5,10;

15 Trovato: C, 65,80; H, 7,41; N, 5,19. NMR protonica (DMSO): δ 1,18 (m, 6H), 1,51 (t, 2H), 2,58–2,73 (4H), 3,58 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 4,15 (m, 4H), 4,30 (m, 4H), 4,67 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,11–7,27 (10H).

20 Esempio 332
(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((2,3-diidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)ossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Esempio 332A

3-p-Nitrofenossicarbonilossi)-2,3-diidrofuro[2,3-b]piridina

25 Un campione da 534 mg (2,65 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro in cloruro di metilene venne aggiunto ad una soluzione di 330 mg (2,41 mmoli) di 3-idrossi-2,3-diidrofuro [2,3-b]piridina (preparata come descritto da H. Sliwa, Bull. Socx. Chim. Fr. 1970 (2), 646–652) e 0,291 ml di 4-metilmorfolina in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La miscela fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 2,75 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene, fu lavata con acqua, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 5% in cloruro di metilene. Il solvente fu rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 0,493 g del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

35 Esempio 332B
(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-((2,3-diidrofuro[2,3-b]piridin-3-il)ossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

40 Un campione da 164 mg (0,544 mmoli) del composto dell'Esempio 332A di cui sopra venne aggiunto a 51,5 mg (0,181 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E in 0,5 ml di DMF e si agitò per 7 ore. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% e al 5% in cloroformio. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 62,8 mg del composto del titolo.

MS M/Z (FAB): 611 (M+H).

Anal. calc. per C₃₄H₃₄N₄O₇ · 2H₂O: C, 63,15; H, 5,88; N, 9,18;

45 Trovato: C, 63,22; H, 5,41; N, 8,64. NMR protonica (DMSO): δ 1,50 (m, 2H), 2,50–2,75 (4H), 3,92 (bs, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,68 (m, 2H), 6,0 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 7,1–7,3 (11H), 7,59 (m, 1H) 7,83 (d, 1H), 8,12 (m, 2H).

50 Esempio 333
(2S,3S,5S,1'S)-2,5-Bis-(N-(1-(3-piridil)etossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Esempio 333A

(S)-3-(1-(p-Nitrofenossicarbonilossi)etil)piridina

55 Un campione da 534 mg (2,65 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro in cloruro di metilene venne aggiunto ad una soluzione di 74 mg (0,606 mmoli) di (S)-1-(3-piridil)etanolo e 0,080 ml di 4-metilmorfolina in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La miscela fu sottoposta ad agitazione a 0°C per 3,5 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene fu lavata con acqua, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 50% e al 90% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 0,078 g del composto del titolo, che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

Esempio 333B(2S,3S,5S,1'S)-2,5-Bis-(N-(1-(3-piridil)etossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Un campione da 68 mg (0,236 mmoli) del composto dell'Esempio 333A di cui sopra venne aggiunto a 22 mg (0,079 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E in 1,0 ml di DMF e si agitò per 16 ore. Il solvente fu rimosso e il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con metanolo al 2%, 5% e 10% in cloruro di metilene. Il solvente fu rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 25,0 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 583 (M+H). NMR protonica (DMSO): δ 1,02–1,16 (1H), 1,43 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 2,58–2,70 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,75–3,90 (2H), 4,70 (d, 1H), 5,62 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,14–7,22 (9H), 7,30 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 8,47 (br, 4H).

Esempio 334(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(isossazol-5-iletossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

15

Esempio 334A5-(p-Nitrofenossicarbonilossimetil)isossazolo

Un campione da 631 mg (2,65 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro in 2 ml di cloruro di metilene venne aggiunto ad una soluzione di 310 mg (3,13 mmoli) di 5-idrossimetilisossazolo e 0,344 ml di 4-metilmorfolino in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 4 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene che fu lavato con acqua, essiccato e concentrato. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 2% in cloruro di metilene. Il solvente fu rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 0,473 g del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

25

Esempio 334B(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(isossazol-5-ilmetossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Un campione da 125,8 mg (0,476 mmoli) del composto dell'Esempio 334B di cui sopra venne aggiunta a 45 mg (0,159 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E in 0,5 ml di DMF si agitò per 16 ore. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 20% in cloruro di metilene. Il solvente fu rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 30,6 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 552 (m+H₂O), 535 (M+H). NMR protonica (DMSO): δ 1,5 (t, 2H), 2,65–2,77 (4H), 3,57 (m, 1H), 3,86 (br, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,95–5,12 (4H), 6,32 (m, 2H), 7,07–7,34 (12H), 8,53 (d, 2H).

Anal. calc. per C₂₈H₃₀N₄O₇ · 1/3 H₂O: C, 62,22; H, 5,68; N, 10,37;

Trovato: C, 62,06; H, 5,63; N, 10,33.

40 Esempio 335(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(2-idrossietossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoEsempio 335A1-(t-Butildimetilsililossi)-2-(p-nitrofenossicarbonilossi)etano

45

Un campione da 604 mg (3,00 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro in 3 ml di cloruro di metilene venne aggiunta una soluzione di 0,528 g (3,00 mmoli) di 2-(t-butildimetilsililossi)etanolo e 0,330 ml di 4-metilmorfolino in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 2 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene, fu lavato con acqua, essiccato e concentrato. Il prodotto grezzo venne cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 10% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 0,453 g del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

50

Esempio 335B55 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(2-(t-butildimetilsililossi)etossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Un campione da 328 mg (0,961 mmoli) del composto dell'Esempio 335A di cui sopra venne aggiunta 91 mg (0,32 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E in 0,8 ml di DMF e si agitò per 16 ore. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo venne cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 50% in esano. Il prodotto fu ri-cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 2% e al 10% in cloruro di metilene. Il solvente venne rimosso e il prodotto venne essiccato ottenendosi 100 mg del composto del titolo. Questo materiale fu impiegato direttamente nella fase successiva.

60

65

Esempio 335C(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(2-idrossietossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

In due cariche, 81,4 mg (0,016 mmoli) del composto dell'Esempio 335B di cui sopra furono disciolti in 2 ml di metanolo a cui si aggiunsero 14,9 µl di trimetilsilil cloruro e si agitò per 2 ore. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo venne cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% e al 5% in cloruro di metilene. Il solvente venne rimosso e il prodotto venne essiccato ottenendosi 42,6 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 461 (M+H), 478 (M+NH₄). NMR protonica (DMSO): δ 1,46 (t, 2H), 2,53–2,77 (4H), 3,45 (m, 3H), 3,55 (d, 1H), 3,64–3,92 (6H), 4,64 (m, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,07–7,27 (10H).

Anal. calc. per C₂₄H₃₂N₂O₇ · H₂O: C, 60,25; H, 7,11; N, 5,86;

Trovato: C, 60,38; H, 6,56; N, 5,86.

15 Esempio 336(2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(2,5-diidrofuran-3-il-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesanoEsempio 336AAcido 3-(t-butildimetilsililossi)metil)-4-idrossibut-2-eneico, 1,4-lattone

Un campione di 2,960 g (196 mmoli) di t-butildimetilsilil cloruro venne aggiunto ad una soluzione di 1,86 g (163,7 mmoli) di acido 3-idrossimetil-4-idrossibut-2-eneico, 1,4-lattone e 2,783 g (40,9 mmoli) di imidazolo in 6 ml di DMF. La miscela venne sottoposta ad agitazione per 5,5 ore. La miscela fu diluita con acqua ed estratta con etil acetato. Il solvente venne rimosso e il residuo fu cromatografato su una colonna di gel di silice eluendo con etil acetato al 20% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 3,109 g del prodotto del titolo.

Esempio 336B2-((t-Butildimetilsililossi)metil)-but-2-en-1,4-diolo

Un campione da 2,210 g (9,69 mmoli) di acido 3-(t-butildimetilsililossi)metil)-4-idrossibut-2-eneico, 1,4-lattone, dell'Esempio 336A, venne disciolto in 6 ml di cloruro di metilene, fu raffreddato in un bagno di ghiaccio secco e si aggiunsero 14,2 ml (21,3 mmoli) di DIBAL. La miscela fu sottoposta ad agitazione a -78°C per 4 ore, fu lasciata riscaldare fino a temperatura ambiente e fu sottoposta ad agitazione per 16 ore. La miscela fu raffreddata a -78°C e fu bloccata con 1,53 ml di metanolo e 2,55 ml di acqua. La miscela fu filtrata e il filtrato fu concentrato e cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 50% e 90% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 1,055 g del prodotto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

40 Esempio 336C3-t-(Butildimetilsililossi)metil-2,5-diidrofurano

Ad un campione di 0,792 g del composto dell'Esempio 336B di cui sopra in 5 ml di cloruro di metilene si aggiunse una soluzione di 4,59 g (6,53 mmoli) di Solforano di Martin (Aldrich) in cloruro di metilene. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 3,25 ore, fu diluita, lavata con KOH al 20% e con soluzione salina satura, essiccata e concentrata. Il residuo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 10% in esano. Il solvente fu rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 0,282 g del prodotto del titolo, che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

50 Esempio 336D3-idrossimetil-2,5-diidrofurano

Ad un campione da 0,270 g (1,26 mmoli) del composto dell'Esempio 336C di cui sopra disciolto in 2 ml di metanolo si aggiunsero 0,160 ml (1,26 mmoli) di trimetilsilil cloruro. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 2,25 ore, il solvente fu rimosso e il residuo fu cromatografato su una colonna di gel di silice eluendo con etil acetato al 50% e 90% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 65 mg del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

Esempio 336E60 3-p-nitrofenossicarbonilossimetil-2,5-diidrofurano

A 65 mg (0,65 mmoli) del composto dell'Esempio 336D in cloruro di metilene si aggiunsero 0,079 ml di 4-metilmorfolina e 144 mg (0,715 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro. La miscela fu sottoposta ad agitazione per 2 ore, fu diluita con un solvente, fu lavata con soluzione salina satura e il solvente venne rimosso. Il residuo fu cromatografato su una colonna di gel di silice eluendo con etil acetato al 20%

e al 30% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto venne essiccato ottenendosi 0,115 g del prodotto del titolo.

Esempio 336F

5 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(2,5-diidrofuran-3-il-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Un campione da 0,110 g (0,415 mmoli) del composto dell'Esempio 336D di cui sopra e 47 mg (0,166 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E furono sottoposti ad agitazione in 0,80 ml di DMF per 16 ore. Il solvente venne rimosso e il residuo fu cromatografato su una colonna di gel di silice eluendo con etil acetato al 20% e al 50% in cloruro di metilene. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 34,8 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 537 (M+H), 554 (M+NH₄).

NMR protonica (DMSO): δ 1,48 (t, 2H), 2,62–2,72 (4H), 3,56 (m, 1H), 3,78–3,93 (2H), 4,36 (br, 4H), 4,47 (br, 8H), 4,68 (d, 1H), 5,67 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,05–7,25 (11H).

Esempio 337

15 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(3-idrossi-1-propossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Esempio 337A

20 1-(t-Butildimetilsililossi)-3-(p-nitrofenossicarbonilossi)-propano

Un campione da 0,604 g (3,00 mmoli) di p-nitrofenossicarbonilcloruro in 3 ml di cloruro di metilene venne aggiunto ad una soluzione di 0,570 g (3,00 mmoli) di 3-(t-butildimetilsililossi)-1-propanolo e 0,329 ml di 4-metilmorfolino in 2 ml di cloruro di metilene raffreddato in un bagno di ghiaccio. La soluzione fu sottoposta ad agitazione per 2 ore. La miscela fu diluita con cloruro di metilene, che fu lavata con acqua, essiccata e concentrata. Il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 10% in esano. Il solvente venne rimosso e il prodotto venne essiccato ottenendosi 0,831 g del composto del titolo che fu impiegato direttamente nella fase successiva.

Esempio 337B

30 2,5-Bis-(N-(3-(t-butildimetilsililossi)-1-propossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

Un campione da 328 mg (0,961 mmoli) del composto dell'Esempio 337A di cui sopra venne aggiunto a 105 mg (0,32 mmoli) del prodotto dell'Esempio 1E in 1,2 ml di DMF e si agitò per 16 ore. Il solvente venne mosso e il prodotto grezzo venne cromatografato su gel di silice eluendo con etil acetato al 50% in esano. Il prodotto fu ri-cromatografato su gel di silice, eluendo con etil acetato al 10% e al 20% in cloruro di metilene. Il solvente venne rimosso e il prodotto venne essiccato ottenendosi 185 mg del composto del titolo. Questo materiale fu impiegato direttamente nella fase successiva.

Esempio 337C

40 (2S,3S,5S)-2,5-Bis-(N-(3-idrossi-1-propossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano

0,170 g (0,237 mmoli) del composto dell'Esempio 337B di cui sopra furono disciolti in 2 ml di metanolo a cui si aggiunsero 30 µl di trimetilsilil cloruro e si agitò per 2,25 ore. Il solvente venne rimosso e il prodotto grezzo fu cromatografato su gel di silice eluendo con metanolo al 2% e al 5% in cloruro di metilene. Il solvente venne rimosso e il prodotto fu essiccato ottenendosi 22,7 mg del composto del titolo.

MS M/Z (DCI/NH₃): 489 (M+H), 506 (M+NH₄). NMR protonica (DMSO): δ 1,45 (t, 2H), 1,60 (m, 4H), 2,55–2,75 (4H), 3,40 (m, 2H), 3,55 (br, 1H), 3,74–3,96 (8H), 4,44 (t, 2H), 4,62 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,07–7,27 (10H).

Prova fluorogenica per la valutazione di inibitori di HIV proteasi

La potenza inibitoria dei composti dell'invenzione può essere determinata mediante il seguente metodo.

Un composto dell'invenzione viene disciolto in DMSO ed una piccola aliquota viene ulteriormente diluita con DMSO a 100 volte la concentrazione finale desiderata per la prova. La reazione viene effettuata in una provetta da 6 × 50 mm in un volume totale di 300 microlitri. Le concentrazioni finali dei componenti nel tampone di reazione sono: acetato di sodio 125 mM, cloruro di sodio 1 M, ditiotreitol 5 mM, siero albumina bovina 0,5 mg/ml, substrato fluorogenico 1,3 µM, dimetilsolfossido 2% (v/v), pH 4,5. Dopo l'aggiunta dell'inibitore, la miscela di reazione viene posta nel dispositivo che contiene la cella fluorometrica e si incuba a 30°C per parecchi minuti. La reazione viene iniziata mediante l'aggiunta di una piccola aliquota di HIV proteasi fredda. Si registra l'intensità della fluorescenza (eccitazione 340 nM, emissione 490 nM), come una funzione del tempo. La velocità di reazione viene determinata per i primi 6–8 minuti. La velocità osservata è direttamente proporzionale alle moli di substrato scisse per

unità di tempo. L'inibizione percentuale è $100 \times (1 - (\text{velocità in presenza dell'inibitore})/(\text{velocità in assenza dell'inibitore}))$.

Substrato fluorogenico: Dabcyl-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-EDANS in cui DABCYL = acido 4-(4-dimetilamminofenil)-azobenzoico e EDANS = acido 5-((2-amminoetil)ammino)naftalen-1-solfonico.

La Tabella 1 mostra le potenze inibitrici dei composti dell'invenzione nei confronti dell'HIV-1 proteasi.

Tabella 1

Composto dell'Esempio	Inibizione percentuale	Concentrazione dell'inibitore (nanomolare)
37C	61	1
38	55	0,5
39	61	0,5
40	61	0,5
171	62	0,5
174	51	0,5
290	65	0,5
297	43	0,5
298	56	0,5
305	91	0,5
306	88	0,5
307	64	0,5
308	67	0,5
309	97	0,5
310	83	0,5
311	84	0,5
312	84	0,5
314	63	0,5
315	80	0,5
319	52	0,5
320	60	0,5
321	64	0,5
322B	72	0,5
326	66	0,5
327	69	0,5
334B	56	1,0

Attività antivirale

L'attività anti-HIV dei composti dell'invenzione può essere determinata in cellule MT4 secondo la procedura di Pauwels e al. (J. Virol. Methods 1988, 20, 309). La IC_{50} è la concentrazione di composto che dà una inibizione del 50% dell'effetto citopatico dell'HIV. La LC_{50} è la concentrazione di composto alla quale il 50% delle cellule rimangono vive.

La Tabella 2 indica le potenze inibitrici dei composti dell'invenzione nei confronti dell'HIV-1_{3B} in cellule MT4.

Tabelle 2

	Composto dell'Esempio	IC ₅₀ (micromolare)	LC ₅₀ (micromolare)
5	37C	0,84–1,44	> 100
	38	0,55–0,61	> 100
	39	0,13–0,25	> 100
10	40	0,23–0,55	64
	171	0,38–0,55	> 100
	174	0,14–0,23	> 100
15	290	0,026–0,075	> 100
	297	0,31–0,35	81
	298	0,22–0,29	59
20	305	0,005–0,017	> 100
	306	0,007–0,019	> 100
	307	0,16–0,26	> 100
	308	0,077–0,124	96
25	310	0,013–0,025	55
	311	0,058–0,067	58
	312	0,058–0,077	61
30	313	0,46–0,5	> 100
	314	0,098–0,144	> 100
	315	0,003–0,005	> 100
35	319	0,21–0,29	> 100
	320	0,4–0,5	> 100
	321	0,14–0,19	> 100
	322B	0,086–0,094	> 100
40	326	0,053–0,086	27
	327	0,034–0,064	84
	334B	0,74–1,6	91

I composti della presente invenzione possono essere impiegati sotto forma di sali derivati da acidi inorganici o organici. Questi sali includono, ma non sono ad essi limitati, i seguenti: acetato, adipato, alginato, citrato aspartato, benzoato, benzensolfonato, bisolfato, butirrato, canforato, canforsolfonato, digluconato, ciclopentanpropionato, dodecilsolfato, etansolfato, glucoeptanoato, glicerofosfato, emisolfato, eptanoato, esanoato, fumarato, cloridrato, bromidrato, iodidrato, 2-idrossi-etansolfonato (isetionato), lattato, maleato, metansolfonato, nicotinato, 2-naftalensolfonato, ossalato, pamoato, pectinato, persolfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluensolfonato e undecanoato. Inoltre, i gruppi che contengono azoto possono essere quaternizzati come agenti come alogenuri alchilici inferiori, come metil, etil, propil, e butil cloruro, bromuri e ioduri; dialchil solfati come dimetil, dietile, dibutil e diamil solfati, alogenuri a catena lunga come decil, lauril, miristil e stearil cloruri, bromuri e ioduri, aralchil alogenuri come benzil e fenetil bromuri, e altri. Si ottengono così prodotti solubili o disperdibili in acqua o oli.

Esempi degli acidi che possono essere impiegati per formare sali di addizione con acidi farmaceuticamente accettabili includono acid inorganici come acido cloridrico, acido solforico e acido fosforico e acidi organici come acido ossalico, acido maleico, acido succinico e acido citrico. Altri sali includono sali con metalli alcalini o con metalli alcalino-terrosi come sodio, potassio, calcio o magnesio o con basi organiche.

I sali preferiti dei composti dell'invenzione includono cloridrato, metansolfonato, solfonato, fosfanato e isetionato.

I composti della presente invenzione possono anche essere impiegati in forma di esteri. Esempi di

tali esteri includono un composto idrossil-sostituito di formula I che è stato acilato con un residuo di una ammino-acido bloccato o non bloccato, una funzione fosfato, un residuo di emi-succinato, un residuo acilico di formula $R^*C(O)-$ o $R^*C(S)-$ in cui R^* è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi, alcossialchile, tioalcossialchile o aloalcossi, o un residuo acilico di formula $R_a-C(R_b)(R_d)-C(O)-$ o $R_a-C(R_b)(R_d)-C(S)-$ in cui R_b e R_d sono indipendentemente scelti da idrogeno o alchile inferiore e R_a è $-N(R_e)$ (R_f), OR_e o $-SR_e$ in cui R_e e R_f sono indipendentemente scelti da idrogeno, alchile inferiore e aloalchile, o un residuo ammino-acilico di formula $R_{180}NH(CH_2)_2NHCH_2C(O)-$ o $R_{180}NH(CH_2)_2O-CH_2C(O)-$ in cui R_{180} è idrogeno, alchile inferiore, arilalchile, cicloalchilalchile, alcanoi, benzoile o un gruppo α -ammino-acilico. Gli esteri di ammino acidi di particolare interesse sono glicina e lisina; tuttavia, si possono anche impiegare residui di altri amminoacidi, inclusi quelli in cui il gruppo ammino-acilico è $-C(O)CH_2NR_{200}R_{201}$ in cui R_{200} e R_{201} sono indipendentemente scelti da idrogeno e alchile inferiore o il gruppo $-NR_{200}R_{201}$ forma un anello eterociclico contenente azoto. Questi esteri servono come pro-farmaci dei composti della presente invenzione e servono per far aumentare la solubilità di queste sostanze nel tratto gastro-intestinale. Questi esteri servono anche per far aumentare la solubilità per una somministrazione endovenosa dei composti. Altri profarmaci includono un composto idrossil-sostituito di formula I in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)O-C(O)R_{181}$ o $CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile. I profarmaci della presente invenzione vengono metabolizzati in vivo dando il composto idrossil-sostituito di formula I. La preparazione degli esteri profarmaci viene effettuata facendo reagire un composto idrossil-sostituito di formula I con un derivato ammino-acilico, fosforilico, emisuccinilico o acilico attivato, come sopra definito. Il prodotto risultante viene poi deproteggato per dare il desiderato estere profarmaco. I profarmaci dell'invenzione possono anche essere preparati mediante alchilazione del gruppo idrossile con (aloalchile)esteri, transacetilizzazione con bis-(alcanoi)acetali o condensazione del gruppo idrossile con una aldeide attivata seguita da acilazione dell'emiacetale intermedio.

I composti dell'invenzione sono utili per inibire proteasi retrovirale, in particolare l'HIV proteasi, in vitro o in vivo. I composti della presente invenzione sono anche utili per il trattamento o la profilassi di malattie provocate da retrovirus, in particolare la sindrome di immunodeficienza acquisita o una infezione da HIV nell'uomo o in un altro mammifero.

La dose giornaliera totale somministrata ad un ospite umano o ad un altro ospite mammifero, in dosi singole o suddivise, può essere in quantità, per esempio, da 0,001 a 300 mg/kg di peso corporeo al giorno e più usualmente da 0,1 a 10 mg. Le composizioni a dosaggio unitario possono contenere tali quantità o loro sottomultipli per realizzare la dose giornaliera.

La quantità di ingrediente attivo che può essere combinata con i materiali-veicolo per produrre una singola forma di dosaggio varia a seconda dell'ospite trattato e del particolare modo di somministrazione.

Tuttavia, è chiaro che lo specifico livello di dosaggio per qualsiasi particolare paziente dipenderà da vari fattori inclusi l'attività dello specifico composto impiegato, l'età, il peso corporeo, lo stato generale di salute, il sesso, la dieta, il tempo di somministrazione, la via di somministrazione, la velocità di escrezione, la combinazione di farmaci, e la gravità della particolare malattia sottoposta a terapia.

I composti della presente invenzione possono essere somministrati per via orale, parenterale, sublinguale, mediante uno spray per inalazione, per via rettale o topica, in formulazioni di dosaggio unitario che contengono eccipienti, coadiuvanti e veicoli non tossici, farmaceuticamente accettabili, tradizionali, come si desidera. La somministrazione topica può anche implicare l'impiego di una somministrazione transdermica come cerotti transdermici o dispositivi di iontoforesi. Il termine parenterale come qui impiegato include iniezioni sottocutanee, iniezioni endovenose, intramuscolari, intrasternali o tecniche di infusione.

Le preparazioni iniettabili, per esempio, sospensioni sterili iniettabili acquose o oleaginose possono essere formulate secondo la tecnica nota impiegando agenti disperdenti o bagnanti adatti e adatti agenti sospendenti. La preparazione iniettabile sterile può anche essere una soluzione o sospensione iniettabile sterile in un diluente o solvente non tossico, accettabile per via parenterale, per esempio, una soluzione in 1,3-propandiolo. Fra i veicoli e i solventi accettabili che possono essere impiegati vi sono l'acqua, la soluzione di Ringer e una soluzione di cloruro di sodio isotonica. Inoltre, come solvente o mezzo sospendente si impiegano convenzionalmente oli sterili, fissi. Per questo scopo, si può impiegare qualsiasi olio fisso blando, inclusi mono- o digliceridi sintetici. Inoltre, nella preparazione di preparazioni iniettabili trovano impiego gli acidi grassi, per esempio l'acido oleico.

Le supposte per una somministrazione rettale del farmaco possono essere preparate miscelando il farmaco con un eccipiente adatto non irritante come burro di cacao e polietilen glicoli che sono solidi alle temperature usuali ma sono liquidi alla temperatura rettale e perciò fondono nel retto e rilasciano il farmaco.

Le forme di dosaggio solide per una somministrazione orale possono includere capsule, compresse, pillole, polvere e granuli. In tali forme di dosaggio solide, il composto attivo può essere miscelato con almeno un diluente inerte come saccarosio, lattosio o amido. Tali forme di dosaggio possono anche comprendere, come avviene nella pratica normale, sostanze addizionali diverse dai diluenti inerti, per esempio, agenti lubrificanti come stearato di magnesio. Nel caso di capsule, compresse e pillole, le forme di

dosaggio possono anche comprendere agenti tampone. Le compresse e le pillole possono inoltre essere preparate con rivestimenti gastroresistenti.

Le forme di dosaggio liquide per una somministrazione orale possono includere emulsioni, soluzioni, sospensioni, sciroppi ed elisir farmaceuticamente accettabili che contengono diluenti inerti comunemente impiegati nel settore, per esempio acqua. Tali composizioni possono anche comprendere coadiuvanti, come agenti bagnanti, agenti emulsionanti e sospendenti, e agenti edulcoranti, aromatizzanti e profumazione.

I composti della presente invenzione possono anche essere somministrati sotto forma di liposomi. Come noto nel settore, i liposomi sono in generale derivati da fosfolipidi o da altre sostanze lipidiche. I liposomi sono formati da cristalli liquidi idrati mono- o multilamellari che sono dispersi in un mezzo acquoso. Si può impiegare qualsiasi lipide non tossico, fisiologicamente accettabile e metabolizzabile capace di formare liposomi. Le presenti composizioni in forma di liposomi possono contenere, oltre ad un composto della presente invenzione stabilizzanti, conservanti, eccipienti e simili. I lipidi preferiti sono i fosfolipidi e le fosfatidil coline (lecitini), sia naturali sia sintetici.

I metodi per formare liposomi sono noti nel settore. Si veda, per esempio, Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y. (1976), p.33 e seg.

Anche se i composti della presente invenzione possono essere somministrati come unico agente farmaceutico attivo, essi possono anche essere impiegati in combinazione con uno o più immunomodulatori, agenti antivirali, altri agenti antiinfettivi o vaccini. Altri agenti antivirali da somministrare in combinazione con un composto della presente invenzione includono AL-721, beta-interferone, polimannoacetato, inibitori della trascrittasi inversa (per esempio, ganciclovir, didesossicitidina (DDC), didesossinosina (DDI), BCH-189, AzdU, carbovir, DDA, D4C, D4T, DP-AZT, FLT (fluorotimidina), BCH-189, 5-alo-3'-tidadesossicitidina, PMEA, zidovudina (AZT) e simili), inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (per esempio, R82193, L-697,661, BI-RG-587 (nevirapina), composti HEPT, L, 697, 639, R82150, U-87201E e simili), inibitori TAT (per esempio, R0-24-7429 e simili), fosfonoformiato trisodico, HPA-23, eflonitina, Peptide T, Reticulosio (nucleofosfoproteina), ansamicina LM 427, trimetrexato, UA001, ribavirina alfa interferone, oxetanocina, oxetanocina-G, cilobut-G, ciclobut-A, ara-M- BW882C87, foscarnet, BW256U87, BW348U87, BV ara-U, anticorpi triclionali CMV, FIAC, HOE-602, HPMP, MSL-109, TI-23, trifluoridina, vidarabina, famciclovir, penciclovir, aciclovir, castanospermina, rCD4/CD4-IgG, CD4-PE40, butil-DNJ, ipericina, acido ossamiristico, destran solfato e pentosan polisolfato. Immunomodulatori che possono essere somministrati in combinazione con un composto della presente invenzione includono brompirimina, Ampligen, anticorpo diretto contro l'interferone alfa umano, il fattore di stimolazione di colonie, CL246,738, Imreg-1, Imreg-2, dietilditiocarbamato, interleuchina-2, alfa-interferone, inosina pranobex, metionina encefalina, muramil-tripeptide, TP-5, eritropoietina, naltrexone, fattore di necrosi tumorale, beta interferone, gamma interferone, interleuchina-4, infusione CD8+ autologa, immunoglobulina dell'alfa-interferone, anti-Leu-3A, autovaccinazione, biostimolazione, fotoforesi extra corporea, FK-565, FK-506, G-CSF, GM-CSF, ipertermia, isopinosina, IVIG, immunoterapia passiva ed iperimmunizzazione con il vaccino della poliomielite. Altri agenti anti-infettivi che possono essere somministrati in combinazione con un composto della presente invenzione includono pentamidina isetonato. In combinazione con un composto della presente invenzione si può impiegare uno qualsiasi di vari vaccini per l'HIV o l'AIDS (per esempio gp120 (ricombinante), Env 2-3 (gp120), HIVAC-le (gp120), gp160 (ricombinante), VaxSyn HIV-1 (gp160), Immuno-Ag (gp160), HGP-30, HIV-Immunogeno, p24 (ricombinante), VaxSyn HIV-1 (p24).

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono ansamicina LM 427, acido apurino, ABPP, A1-721, carrisina, AS-101, avarol, azimexon, colchicina, composto Q, CS-85, N-acetil cisteina (2-ossotiazolidin-4-carbossilato), D-penicillamina, difenilidantoina, EL-10, eritropoietina, acido fusidico, glucano, HPA-23, ormone della crescita umano, idoxclorochina, iscador, L-oflaxacina o altri antibiotici chinolonici, lentinan, carbonato di litio, MM-I, monolaurina, MTP-PE, naltrexone, neurotropina, ozono, PAI, panax ginseng, pentofillina, Peptide T, estratto di pigne di pino, polimannoacetato, reticulosio, retrogeno, ribavirina, ribozimi, RS-47, Sdc-28, silicotungstato, THA, fattore timico umorale, timopentina, frazione 5 della timosina, timosina alfa uno, timostimolina, UA001, uridina, vitamina B12 e wobemugos.

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono composti antifungini come anfotericina B, clortrimazolo, flucitosina, fluconazolo, itraconazolo, chetconazolo e nistatina e simili.

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono sostanze antibatteriche come amikacina solfato, azitromicina, ciprofloxacina, temafloxacina, tosu-floxacina, claritromicina, clofazimina, etambutolo, isoniazide, pirazinammide, rifabutina, rifampina, strop-tomicina e TLC G-65 e simili.

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono anti-neoplastici come α -interferone, COMP (ciclofosfamide, vincristina, metotrexato e prednisone), etoposide, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamide, vincristina e desametasone), PRO-MACE/MOPP (prednisone, metotrexato (w/leucovin rescue), doxorubicina, ciclofosfamide, etoposide/mecloretammina, vincristina, prednisone e procarbazine), vincristina, vinblastina, angiobinibine, pentosan polisolfato, fattore delle piastrine 4 e SP-PG e simili.

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono farmaci per il trattamento di disturbi neurologici come peptide T, ritalina, litio, elavil, fenitoina, carbamazepina, mexitetina, eparina e citosina arabinoside e simili.

Altri agenti che possono essere impiegati in combinazione con i composti della presente invenzione sono agenti anti-protozoari come albendazolo, azitromicina, claritromicina, clindamicina, corticosteroidi, dapstone, DIMP, eflornitina, 566C80, fansidar, furazolidone, L, 671, 329, letrazuril, metronidazolo, paromicina, pefloxacin, pentamidina, piritrexima, primachina, pirimetamina, somatostatina, spiramicina, solfadiazina, trimetoprim, TMP/SMX, trimetrexato e WR 6026 e simili.

Fra gli agenti preferiti per il trattamento dell'HIV o dell'AIDS in combinazione con i composti dell'invenzione vi sono gli inibitori della trascrittasi inversa.

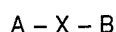
E' chiaro che gli agenti che possono essere combinati con i composti della presente invenzione per il trattamento o la profilassi dell'AIDS o di una infezione da HIV non sono limitati a quelli elencati sopra, ma includono, di principio, qualsiasi agente utile per il trattamento o la profilassi dell'AIDS o di una infezione da HIV.

Quando somministrati come una combinazione, gli agenti terapeutici possono essere formulati come composizioni separate che vengono somministrate contemporaneamente o in tempi differenti, oppure gli agenti terapeutici possono essere somministrati come una singola composizione.

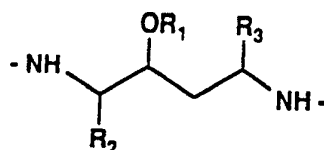
Quanto precede è puramente illustrativo dell'invenzione e non deve essere inteso nel senso di limitare l'invenzione ai composti descritti. Si intende che variazioni e cambiamenti che sono ovvii ad un esperto nel settore rientrano nell'ambito e nella natura dell'invenzione che sono definiti nelle rivendicazioni allegate.

Rivendicazioni

1. Composto di formula:



in cui X è



in cui R_1 è idrogeno, alchil inferiore, alcossialchile, tioalcossialchile o alcossialcossialchile e R_2 e R_3 sono indipendentemente $-(R_0)_d-R_5$ in cui in ogni caso R_0 è indipendentemente scelto da $-(CH_2R_4)-$ e alchenilene inferiore in cui in ogni caso d è indipendentemente scelto da 0 e 1, in ogni caso R_4 è indipendentemente scelto da $-S-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(\text{alchil inferiore})-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ e $-CH_2-$ e in ogni caso R_5 sono indipendentemente scelti da

(i)	alchil inferiore,
(ii)	arile,
(iii)	tioalcossialchile,
(iv)	(aril)alchile,
(v)	cicloalchile,
(vi)	cicloalchilalchile,
(vii)	idrossialchile,
(viii)	alcossialchile,
(ix)	arilossialchile,
(x)	aloalchile,
(xi)	carbossialchile,
(xii)	alcossicarbonilalchile,
(xiii)	amminoalchile,
(xiv)	(N-protetto)amminoalchile,

(continua)		
5	(xv)	alchilamminoalchile,
	(xvi)	((N-protetto) (alchil)ammino)alchile,
	(xvii)	dialchilamminoalchile,
10	(xviii)	guanidinoalchile,
	(xix)	alchenil inferiore,
	(xx)	eterociclico,
15	(xxi)	(eterociclico)alchile,
	(xxii)	idrogeno,
	(xxiii)	ariltioalchile,
20	(xxiv)	arilsolfonilalchile,
	(xxv)	(eterociclico)tioalchile,
	(xxvi)	(eterociclico)solfonilalchile,
25	(xxvii)	(eterociclico)ossialchile,
	(xxviii)	arilalcossialchile,
	(xxix)	ariltioalcossialchile,
30	(xxx)	arilalchilsolfonilalchile,
	(xxxi)	(eterociclico)alcossialchile,
	(xxxii)	(eterociclico)tioalcossialchile,
35	(xxxiii)	(eterociclico)alchilsolfonilalchile,
	(xxxiv)	cicloalchilossialchile,
	(xxxv)	cicloalchiltioalchile,
40	(xxxvi)	cicloalchilsolfonilalchile,
	(xxxvii)	cicloalchilalcossialchile,
	(xxxviii)	cicloalchiltioalcossialchile,
45	(xxxix)	cicloalchilalchilsolfonilalchile,
	(xl)	amminocarbonile,
	(xli)	alchilamminocarbonile,
50	(xlii)	dialchilamminocarbonile,
	(xlili)	aroilalchile,
	(xliv)	(eterociclico)carbonilalchile,
55	(xlv)	polidrossialchile,
	(xlvi)	amminocarbonilalchile,
	(xlvii)	alchilamminocarbonilalchile e
	(xlviii)	dialchilamminocarbonilalchile;

55 A e B sono indipendentemente scelti da

(1) Z-W-

60 in cui ogni caso W è assente o rappresenta una catena peptidica che contiene 1-3 ammino acidi in cui e in ogni caso Z è $R_6-(C(R_{5^*})(R_5))_e-(C(T))_f-(C(R_{5^*})(R_5))_g-(U)_i-(C(R_{5^*})(R_5))_j-C(T)_f$ o $R_6-C(T)_f-(U)_{ii}-CH(R_{5a})-CH(R_{5b})-(U)_{iii}-C(T)_f$. In ogni caso $R_6-(C(R_{5^*})(R_5))_e-(C(T))_f-(C(R_{5^*})(R_5))_g-(U)_i-(C(R_{5^*})(R_5))_j-C(T)_f$ o $R_6-C(T)_f-(U)_{ii}-CH(R_{5a})-CH(R_{5b})-(U)_{iii}-C(T)_f$ è legato alla terminazione amminica della catena peptidica, in ogni caso T è indipendentemente scelto da O e S, in ogni caso R_5 e R_{5^*} sono indipendentemente definiti come sopra R_5 o R_5 , R_{5^*} e l'atomo di carbonio a cui sono legati o R_{5a} , R_{5b} e gli

65

- atomi di carbonio a cui sono legati presi assieme formano un anello carbociclico con da 3 a 8 atomi di carbonio che può essere facoltativamente sostituito con un gruppo alchil inferiore o quando e, g o j è 2 o più, R₅ e R₅* su atomi di carbonio adiacenti, quando presi assieme, formano un anello carbociclico con da 3 a 8 atomi di carbonio che può essere facoltativamente sostituito con un gruppo alchil inferiore, in ogni caso U è indipendentemente scelto da O, S e -N(R₅)- in cui R₅ è indipendentemente definito come sopra, in ogni caso ed è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso f e ff sono indipendentemente scelti da 0 e 1, in ogni caso g è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso i, ii e iii sono indipendentemente scelti da 0 e 1, in ogni caso j è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, e in ogni caso R₆ è indipendentemente scelto da
- (a) R₇-(R₉)_k- in cui in ogni caso R₉ è indipendentemente scelto da N(R₇), O e S e in ogni caso k è indipendentemente scelto da 0 e 1,
- (b) (R₇)₂N-O-,
- (c) R₇S(O)₂N(R₅)- e
- (d) R₁₇₀R₁₇₁CH=CH- in cui in ogni caso R₁₇₁ è assente, O, S, NH o -N(alchile)- e in ogni caso R₁₇₀ è arile o eterociclico e in cui in ogni caso R₅ è indipendentemente definito come sopra e in ogni caso R₇ è indipendentemente scelto da:

20	(i)	idrogeno,
	(ii)	alchile inferiore,
	(iii)	cicloalchile,
	(iv)	arile,
25	(v)	arilalchile,
	(vi)	(aril)alcossialchile,
	(vii)	amminoalchile,
30	(viii)	N-protetto-amminoalchile,
	(ix)	alchilamminoalchile,
	(x)	(N-protetto)(alchil)amminoalchile,
	(xi)	dialchilamminoalchile,
35	(xii)	carbossialcossialchile,
	(xiii)	(alcossicarbonil)alcossialchile,
	(xiv)	carbossialchile,
40	(xv)	alcossicarbonilalchile,
	(xvi)	(ammino)carbossialchile,
	(xvii)	((N-protetto)ammino)carbossialchile,
45	(xviii)	(alchilammino)carbossialchile,
	(xix)	((N-protetto)alchilammino)carbossialchile,
	(xx)	(dialchilammino)carbossialchile,
	(xxi)	(ammino)alcossicarbonilalchile,
50	(xxii)	((N-protetto)ammino)alcossicarbonilalchile,
	(xxiii)	(alchilammino)alcossicarbonilalchile,
	(xxiv)	((N-protetto)alchilammino)alcossicarbonilalchile,
55	(xxv)	(dialchilammino)alcossicarbonilalchile,
	(xxvi)	amminocicloalchile,
	(xxvii)	alcossialchile,
60	(xxviii)	(polialcossi)alchile,

(continua)	
5	(xxix) eterociclico,
	(xxx) (eterociclico)alchile,
	(xxxi) (idrossiammino)alchile,
10	(xxxii) (alcossiammino)alchile,
	(xxxiii) gruppo N-protettivo,
	(xxiv) cicloalchilalchile,
15	(xxxv) alchenil inferiore,
	(xxxvi) idrossialchile,
	(xxxvii) diidrossialchile,
20	(xxxviii) (alcossi)(alchil)amminoalchile,
	(xxxix) alchilamminocicloalchile,
	(lx) dialchilamminocicloalchile,
25	(lxi) poliidrossialchile,
	(lxii) arilossialchile,
	(lxiii) ariltioalchile,
30	(lxiv) arilsolfonilalchile,
	(lxv) (eterociclico)tioalchile,
	(lxvi) (eterociclico)solfonilalchile,
35	(lxvii) (eterociclico)ossialchile,
	(lxviii) arilalcossialchile,
	(lxix) ariltioalcossialchile,
40	(lxx) arilalchilsolfonilalchile,
	(lxxi) (eterociclico)alcossialchile,
	(lxxii) (eterociclico)tioalcossialchile,
45	(lxxiii) (eterociclico)alchilsolfonilalchile,
	(lxxiv) cicloalchilossialchile,
	(lxxv) cicloalchiltioalchile,
50	(lxxvi) cicloalchilsolfonilalchile,
	(lxxvii) cicloalchilalcossialchile,
	(lxxviii) cicloalchiltioalcossialchile,
55	(lxxix) cicloalchilalchilsolfonilalchile,
	(lxxx) aroialchile,
	(lxxxi) (eterociclico)carbonilalchile,
60	(lxxxii) (aril)amminoalchile,
	(lxxxiii) (aril)(alchil)amminoalchile,
	(lxxxiv) (arilalchil)amminoalchile,
65	(lxxxv) (arilalchil)(alchil)amminoalchile,
	(lxxxvi) (eterociclico)amminoalchile,
	(lxxxvii) (eterociclico)(alchil)amminoalchile,
	(lxxxviii) ((eterociclico)alchil)amminoalchile,
	(lxxxix) ((eterociclico)alchil)alchilamminoalchile,

(continua)

	(xc)	(alcossialchil)amminoalchile,
5	(xci)	tioalcossialchile,
	(xcii)	mercaptoalchile,
	(xciii)	amminocarbonilalchile,
10	(xciv)	alchilamminocarbossialchile e
	(xcv)	dialchilamminocarbonilalchile; e

(2) Z' - W'-

15 in cui in ogni caso W' è assente o rappresenta una catena peptidica che contiene 1-3 ammino acidi e in cui in ogni caso Z' è

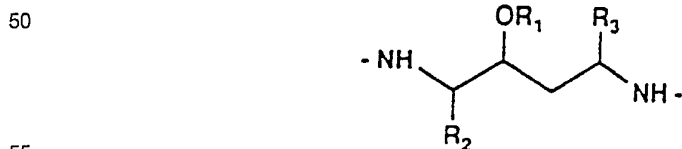
20 $R_6-(C(R_5^*)(R_5))_e-(S(O))_m-(C(R_5^*)(R_5))_g-(U)_i-(C(R_5^*)(R_5))_j-C(T)_i-$ o $R_6-(S(O))_m-(U)_{ii}-CH(R_{5a})-CH(R_{5b})-(U)_{iii}-C(T)_i-$ in cui $R_6-(C(R_5^*)(R_5))_e-(S(O))_m-(C(R_5^*)(R_5))_g-(U)_i-(C(R_5^*)(R_5))_j-C(T)_i-$ o $R_6-(S(O))_m-(U)_{ii}-CH(R_{5a})-CH(R_{5b})-(U)_{iii}-C(T)_i-$ è legato alla terminazione amminica della catena peptidica. In ogni caso, T è indipendentemente scelto da O e S, in ogni caso R_5 e R_5^* sono indipendentemente definiti come sopra o R_5 , R_5^* e l'atomo di carbonio a cui sono legati o R_{5a} , R_{5b} e gli atomi di carbonio a cui sono legati, presi assieme, formano un anello carbociclico con da 3 a 8 atomi di carbonio che può essere facoltativamente sostituito con un gruppo alchil inferiore o quando e, g o j è 2 o più, R_5 e R_5^* su atomi di carbonio adiacenti, quando presi assieme, formano un anello carbociclico con da 3 a 8 atomi di carbonio che può essere facoltativamente sostituito con un gruppo alchil inferiore, in ogni caso U è scelto indipendentemente da O, S e $-N(R_5)-$ in cui R_5 è indipendentemente definito come sopra, in ogni caso e è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso m è indipendentemente scelto da 1 e 2, in ogni caso g è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, in ogni caso i, ii e iii sono indipendentemente scelti da 0 e 1, in ogni caso j è indipendentemente scelto da 0, 1, 2 e 3, e in ogni caso R_6 è indipendentemente definito come sopra, colla condizione che si d è 0, allora $-(CH_2R_4)_d-R_5$ è in ogni caso indipendentemente scelto da cicloalchile, (aril)alchile e (eterociclico)alchile, o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)OC(O)R_{181}$ o $-CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è idrogeno e R_2 e R_3 sono arilalchile e in cui A è $R_6-C(O)-NH-CH(R_5)-C(O)-$ o $-C(O)-R_6$ in cui R_5 è arilalchile e R_6 è R_7-NH- , $R_7-N(alchil\ inferiore)-$, R_7-O- o R_7-S- in cui R_7 è (eterociclico)alchile e B è $-C(O)-R_6$ o $R_6-C(O)-NH-CH(R_5)-C(O)-$ in cui R_6 è indipendentemente R_7-NH- , $R_7-N(alchil\ inferiore)-$, R_7-O- o R_7-S- in cui R_7 è (eterociclico)alchile e R_5 è indipendentemente arilalchile, e A non è uguale a B e vice-versa.

3. Composto secondo la rivendicazione 1, di formula:

45 A - X - B

in cui X è



in cui R_1 è idrogeno, alchil inferiore, alcossialchile, tioalcossialchile o alcossialcossialchile e R_2 e R_3 sono indipendentemente scelti da arilalchile, cicloalchilalchile e (eterociclico)alchile;

60 A e B sono indipendentemente scelti da $R_6-C(O)-(NH)-(CH-(R_5))-C(O)-$ e $R_6-C(O)-$ in cui in ogni caso R_6 è indipendentemente scelto da R_7-NH- , $R_7-N(alchil\ inferiore)-$, R_7-O- e R_7-S- in cui R_7 è (eterociclico)alchile e in ogni caso R_5 è indipendentemente scelto da alchile inferiore; o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)O-C(O)R_{181}$ o $-CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

65

4. Composto secondo la rivendicazione 1, che è il (2S,3S,5S)-2-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano; o un suo derivato idrossil sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituyente di formula $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{O})\text{R}_{181}$ o $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{S})\text{R}_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceutica mente accettabile.

5. Composto secondo la rivendicazione 1, scelto dal gruppo costituito da: (2S,3S,5S)-5-(N-(N-(N-metil-N-(2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-(3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino-5-(N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)-carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metosicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((2-piridinil)metossicarbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-piridinil)metil)ammino)carbonil)isoleucinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2,5-Di{N-(3-piridilmetil)ossi-carbonil)ammino}-3-idrossi-1,6-difenilesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-(N-((N-metil-N-((6-metil-2-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)-metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

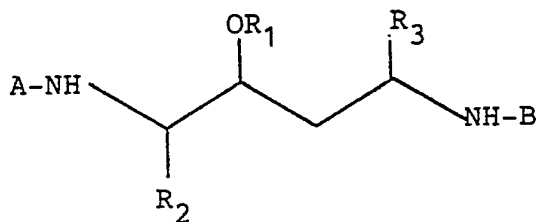
(2S,3S,5S)-2-(N-[(piridin-3-il)metossicarbonil]ammino)-5-(N-[(6-metilpiridin-2-il)metossicarbonil]valilammi-
no)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-5-(N-(N-((N-metil-N-((2-metil-4-tiazolil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-2-(N-((3-piridinil)-metossi-carbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano;

(2S,3S,5S)-2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-5-(N-((N-metil-N-((6-metossi-3-piridinil)metil)ammino)carbonil)valinil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano; e

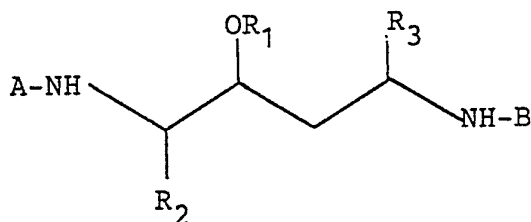
(2S,3S,5S,1'S,2'S)-2-(N-(2-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino-1-ciclopentil)ossicarbonil)ammino)-5-(N-((3-piridinil)metossicarbonil)ammino)-1,6-difenil-3-idrossiesano; o da un loro derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituyente di formula $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{O})\text{R}_{181}$ o $-\text{CH}(\text{Rg})\text{OC}(\text{S})\text{R}_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcoossi o aloalcoossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, aminocarbonile, alchilaminocarbonile o dialchilaminocarbonile, o da un loro sale o estere farmaceuticamente accettabile.

6. Composto secondo la rivendicazione 1, di formula:



in cui R₁ è idrogeno, R₂ e R₃ sono indipendentemente scelti da (aril)alchile, A è R₆-CO-NH-CH(R_{5a'})-CO- in cui R_{5a'} è alchile inferiore e R₆ è R₇-R₉ in cui R₇ è eterociclico o (eterociclico)alchile e R₉ è -N(R_{7a})-, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore et B è -CO-R_{6'} in cui R_{6'} è R₇-R_{9'} in cui R_{7'} è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_{9'} è -N(R_{7a'})-, S o O in cui R_{7a'} è idrogeno o alchile inferiore; o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula -CH(Rg)OC(O)R₁₈₁ o -CH(Rg)OC(S)R₁₈₁ in cui R₁₈₁ è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e Rg è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

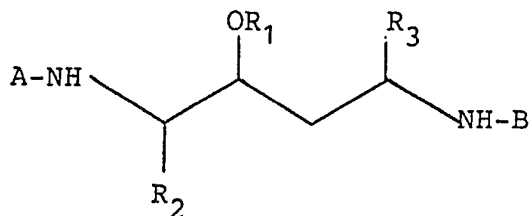
7. Composto secondo la rivendicazione 1, di formula:



in cui R_1 è idrogeno, R_2 e R_3 sono indipendentemente scelti da (aril)alchile, A è $-\text{CO}-R_6'$ in cui R_6' è

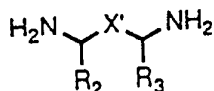
R_7-R_9 in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_9 è $-N(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore e B è $R_6-CO-NH-CH(R_{5a'})-CO-$ in cui $R_{5a'}$ è alchile inferiore e R_6 è R_7-R_9 in cui R_7 è eterociclico o (eterociclico)alchile e R_9 è $-N(R_{7a})-$, S o O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore; o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)OC(O)R_{181}$ o $-CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

8. Composto secondo la rivendicazione 1, di formula:



in cui R_1 è idrogeno, R_2 e R_3 sono indipendentemente scelti da aril(alchile) e A e B sono indipendentemente scelti da $-CO-R_6$ in cui R_6 è R_7-R_9 in cui in ogni caso R_7 è indipendentemente scelto da eterociclico e (eterociclico)alchile e in ogni caso R_9 è indipendentemente scelto da $-N(R_{7a})-$, S e O in cui R_{7a} è idrogeno o alchile inferiore; o un suo derivato idrossil-sostituito in cui il gruppo idrossile è funzionalizzato con un sostituito di formula $-CH(R_g)OC(O)R_{181}$ o $-CH(R_g)OC(S)R_{181}$ in cui R_{181} è alchile inferiore, aloalchile, alcossi, tioalcossi o aloalcossi e R_g è idrogeno, alchile inferiore, aloalchile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile o dialchilamminocarbonile, o un suo sale o estere farmaceuticamente accettabile.

9. Procedimento per la preparazione di un composto secondo la rivendicazione 1, che comprende far reagire un composto di formula:



in cui R_2 e R_3 sono come sopra definiti e X' è $-CH(OH)CH_2-$, con A-OH o con un suo derivato di estere attivo e con B-OH o con un suo derivato di estere attivo, in cui A e B sono come sopra definiti.

10. Uso di un composto secondo una delle rivendicazioni 1, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 per la produzione di un medicamento per inibire la proteasi dell'HIV.

11. Uso secondo la rivendicazione 10 di un composto della rivendicazione 4.

12. Uso di un composto secondo una delle rivendicazioni 1, 3, 4, 5, 6, 7 e 8 per la produzione di un medicamento per il trattamento di una infezione da HIV.

13. Uso secondo la rivendicazione 12 di un composto della rivendicazione 4.

14. Composizione farmaceutica che comprende un veicolo farmaceutico e un composto secondo una delle rivendicazioni 1, 3, 4, 5, 6, 7 e 8.

15. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 14, che comprende un composto della rivendicazione 4.