

Modalidade e n.º (11)		T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
101010..				
Requerente (71): SMITHKLINE BEECHAM plc, New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP, Inglaterra, Reino Unido				
Inventores (72): David James Hunter, Roger Edward Markwell e Robert William Ward, Reino Unido				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido		
28/10/91	Reino Unido	9122859.3		
Epígrafe: (54) "Derivados de fósforo, processos para a sua preparação e seu uso em medicina"				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) O presente invento refere-se a novos compostos de fórmula (I), a processos para a sua preparação e ao seu uso como inibidores da colagenase:				
(I)				
na qual, R_1 é $-(CH_2)_n-W$ onde n é 0-6 e W é amino, fenilo opcionalmente substituído, $-CONR_5R_6$, $-NR_5COR_6$, $NR_5CO_2CH_2R_6$ ou $NR_5CONR_5R_6$ onde				

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

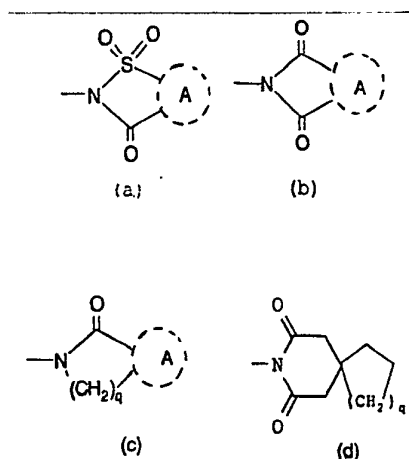
CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

R_5 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} e R_6 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , fenilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros, com um átomo opcional de oxigénio ou enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel; ou W é $-S(O)_p-R_7$ onde p é 0, 1 ou 2 e R_7 é alquilo C_{1-6} ; ou W é um grupo de sub-fórmula (a), (b), (c) ou (d):



onde, na sub-fórmula (a), (b) e (c) A representa um anel arilo ou heteroarilo, mono ou bicíclico opcionalmente substituído, e na sub-fórmula (c) e (d) q é um número inteiro entre 1 e 3;

R_2 é alquilo C_{3-6} ;

R_3 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , $-CH_2-Z$ onde Z é fenilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, $-(CH_2)_rNR_8R_9$, $-(CH_2)_rNHCOR_{10}$, $-(CH_2)_rNR_{11}C(=NR_{12})NR_8R_9$, $-(CH_2)_rCONH(CH_2)_sNR_8R_9$ ou $(CH_2)_r-R_{13}$ onde r é 1 a 6, s é 2 a 4, sendo cada um de R_8 e R_9 , independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros, com um átomo opcional de oxigénio ou enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel, R_{10} é alquilo C_{1-6} ou

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

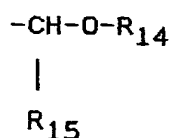
CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18358 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

Resumo (continuação) (57)

$-(CH_2)_tNR_8R_9$, onde t é 1 ou 2 e R_8 e R_9 são definidos como anteriormente, R_{11} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ou R_{11} e R_8 em conjunto com os átomos de azoto aos quais estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído, R_{12} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} e R_{13} é um anel piperídilo opcionalmente substituído ou R_3 é um grupo:



onde R_{14} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou benzilo opcionalmente substituído e R_{15} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ; e

R_4 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou $-(CH_2)_rNR_8R_9$ na qual r , R_8 e R_9 são definidos tal como para R_3 ; e R_3 e R_4 são ligados conjuntamente como $-(CH_2)_m-$ onde m é um inteiro entre 4 e 12, ou R_3 e R_4 são ligados como $-(CH_2)_x-NR_{16}-(CH_2)_y-$ onde x é um número inteiro entre 1 e 9, y é um número inteiro entre 2 e 10, e a porção $-(CH_2)_x-$ está adjacente ao átomo de carbono que suporta R_3 assinalado com um asterisco na fórmula (I), e R_{16} é seleccionado de entre hidrogénio, alquilo C_{1-6} , alcenoilo C_{2-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , aroilo, aralquilo ou aralquiloalcóxicarbonilo, estando em cada um deles a porção arilo opcionalmente substituída.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se a novos derivados de fósforo, processos para a sua preparação e o seu uso em medicina. Em particular, o presente invento refere-se ao seu uso como inibidores dos enzimas metaloproteases neutras da família da collagenase, para tratamento de doenças artríticas e outras.

A família de enzimas collagenase dos mamíferos, compreende um certo número de proteases, exemplificadas pela própria collagenase intersticial (tipo I), pelas estromelisinases (também conhecidas por proteoglicanases ou transinas), pelas gelatinases de leucócito polimorfonuclear e fibroblasto (também conhecidas por collagen-IV-ases) e pela "pump-1" ("metaloprotease putativa 1, metaloprotease uterina") [Goldberg et al, J. Biol. Chem. 2610, 6600, 1986; Whitham et al, Biochem. J. 240, 913, 1986; Breathnach et al, Nucleic Acids Res., 15, 1139, 1987; Muller et al, Biochem. J., 253, 187, 1988; Collier et al, J. Biol. Chem., 263, 6579, 1988; Murphy et al, Biochem. J., 258, 463, 1989; Quantin et al, Biochem. (N.Y.), 28, 5327, 1989; Birkedal-Hansen, J. Oral Pathol., 17, 445, 1988; P. Basset et al, Nature 348, 699, 1990]. A inclusão da família das collagenases de mamífero nas proteases é evidente pela posse de um certo número de propriedades altamente características e experimentalmente verificáveis, descritas em EPA 401963 (Beecham Group), que podem ser adoptadas como critério de alocação nesta família de enzimas.

Como exemplo particular do valor terapêutico dos inibidores da família de enzimas collagenase, tal como são descritos no presente invento, as doenças artríticas crónicas que conduzem a uma grande perda dos componentes de cartilagens, colagénico, proteoglicano e elastina, dos ossos e dos tendões nas articulações, são passíveis de tratamento com os inibidores das collagenases, proteoglicanases (estromelisinases) e gelatinases que se pensa correntemente serem os principais enzimas envolvidos. Estes enzimas foram detectados em extractos de tecidos sinovial e cartilaginoso e têm sido estudados extensivamente em culturas de

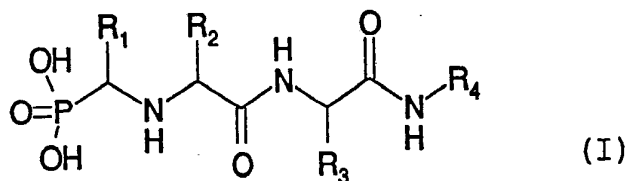
tecidos de uma vasta gama de tecidos conjuntivos. Para além do controlo da biossíntese, secreção e activação dos enzimas, considera-se que a regulação natural mais importante destes enzimas nos estados normais e de doença é a produção endógena de inibidores tal como o Inibidor das Metaloproteinases dos tecidos e a macroglobulina alfa-2. Um desequilíbrio entre os níveis locais dos enzimas proteolíticos e os seus inibidores naturais permitirá que ocorra a destruição dos componentes dos tecidos conjuntivos.

Os compostos descritos no presente invento, sendo inibidores sintéticos e de baixa massa molecular desta família de enzimas, oferecem um meio terapêutico útil, pelo qual um equilíbrio normal ou não patológico entre a actividade enzimática e a inibição pode ser restaurado: actuam assim como complemento e suplemento dos inibidores de enzimas endógenos. De facto, como estes enzimas normalmente actuam apenas dentro de domínios pericelulares restritos, antes de serem inactivados pelos inibidores que circulam no sangue e que estão presentes na maioria dos exsudados inflamatórios, os inibidores de baixa massa molecular aqui descritos podem ser mais eficazes do que os inibidores proteínáceos endógenos que são excluídos, pelo seu tamanho, das regiões localizadas de destruição do tecido conjuntivo.

A EPA-320118 (Grupo Beecham) descreve uma classe de derivados de fósforo com actividade como inibidores da collagenase e com utilidade no tratamento da artrite reumatoide e de doenças correlacionadas onde a actividade collagenolítica constitui um factor de contribuição.

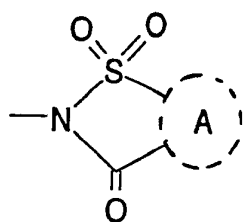
Encontraram-se agora novos derivados de fósforo que são inibidores da collagenase e são portanto potencialmente úteis no tratamento de doenças em que esteja implicada a actividade collagenolítica e a reconformação de tecidos.

De acordo com o presente invento, proporciona-se um composto de fórmula geral (I), ou um seu sal:

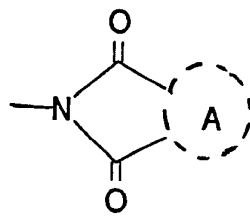


onde

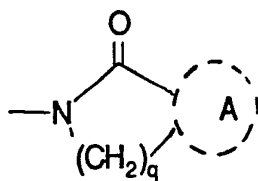
R_1 é $-(CH_2)_n-W$ onde n é 0-6 e W é amino, fenilo opcionalmente substituído, $-CONR_5R_6$, $-NR_5COR_6$, $NR_5CO_2CH_2R_6$ ou $NR_5CONR_5R_6$ onde R_5 é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e R_6 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , heteroarilo ou fenilo opcionalmente substituído, ou R_5 e R_6 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5, 6 ou 7 membros, com um átomo opcional de oxigénio ou de enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel, ou W é $-S(O)_p-R_7$ onde p é 0, 1 ou 2 e R_7 é alquilo C_1-C_6 ; ou W é um grupo de sub-fórmula (a), (b), (c) ou (d):



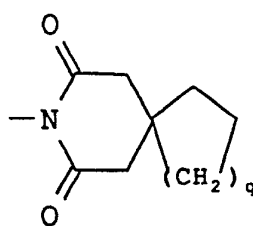
(a)



(b)



(c)

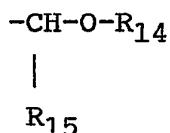


(d)

onde, na sub-fórmula (a), (b) e (c), A representa um anel de arilo ou heteroarilo mono- ou bi-cíclico opcionalmente substituído e, na sub-fórmula (c) e (d), q é um número inteiro de 1 a 3;

R_2 é alquilo C_3-C_6 ;

R_3 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , $-CH_2-Z$ onde Z é heteroarilo ou fenilo opcionalmente substituído, $-(CH_2)_rNR_8R_9$, $-(CH_2)_rNHCOR_{10}$, $-(CH_2)_rNR_{11}C(=NR_{12})NR_8R_9$, $-(CH_2)_rCONH(CH_2)_sNR_8R_9$ ou $-(CH_2)_r-R_{13}$, onde r é 1 a 6, s é 2 a 4, cada R_8 e R_9 é, independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 , ou R_8 e R_9 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5, 6 ou 7 membros com um átomo opcional de oxigénio ou de enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel, R_{10} é alquilo C_1-C_6 ou $-(CH_2)_tNR_8R_9$ onde t é 1 ou 2 e R_8 e R_9 são como acima definidos, R_{11} é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ou R_{11} e R_8 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de 5, 6 ou 7 membros, opcionalmente substituído, R_{12} é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 e R_3 é um anel piperidilo opcionalmente substituído ou R_3 é um grupo:



onde R_{14} é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou benzilo opcionalmente substituído e R_{15} é hidrogénio ou alquilo C_1-C_6 ; e

R_4 é hidrogénio, alquilo C_1-C_6 ou $-(CH_2)_rNR_8R_9$ onde r , R_8 e R_9 são definidos como para R_3 ; ou R_3 e R_4 estão juntos um ao outro como $-(CH_2)_m-$ onde m é um número inteiro de 4 a 12, ou R_3 e R_4 estão juntos como $-(CH_2)_x-NR_{16}-(CH_2)_y-$ onde x é um número inteiro de 1 a 9, y é um número inteiro de 2 a 10 e a porção $-(CH_2)_x-$ está adjacente ao átomo de carbono que suporta R_3 assinalado com um asterisco na fórmula (I), e R_{16} é escolhido entre hidrogénio, alquilo C_1-C_6 , alcanoóilo C_2-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , aroóilo, aralquilo ou aralquiloxicarbonilo, onde em cada um destes a porção arilo está opcionalmente substituída.

Os grupos alquilo C_1-C_6 (quer sozinhos quer como parte de um outro grupo) podem ser de cadeia linear ou ramificada.

Os substituintes opcionais para os grupos arilo e heteroarilo podem ser escolhidos entre OH, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halogéneo, $-NHCO$ (alquilo C_1-C_6), $-NHCOPh$ e $-CONR_5R_6$, onde Ph é fenilo opcionalmente substituído e R_5 e R_6 são defini-

dos como acima.

O termo arilo inclui fenilo e naftilo.

Deverá entender-se que o termo heteroarilo inclui grupos heterocíclicos aromáticos contendo um ou mais heteroátomos e inclui grupos heteroarilo, de 5 ou 6 membros monocíclicos e de 9 ou 10 membros bicíclicos que de preferência contêm um ou dois heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigénio e enxofre. Quando Z for heteroarilo bicíclico de 9 ou 10 membros, os dois anéis estarão fundidos com um anel de 5 ou 6 membros de preferência contendo um único heteroátomo, por exemplo, indolilo.

Quando os grupos R_5 e R_6 ou R_8 e R_9 se combinam com o seu átomo de azoto ao qual estão ligados para formar um anel heterocíclico, constituem exemplos de estruturas de anel adequadas a piperidina ou a pirrolidina, piperazina e a morfolina. Quando estes grupos contiverem um segundo heteroátomo de azoto, este poderá estar opcionalmente substituído, por exemplo, por um grupo alquilo C_1-C_6 .

R_1 é, adequadamente, $-(CH_2)_n-W$ onde n é 0, 1, 2 ou 3.

W é, adequadamente, amino, fenilo, N-ftalimido ou 1,8-naftalenodicarboxamido, podendo cada um destes estar opcionalmente substituído, $NHCO_2CH_2R_6$ onde R_6 é fenilo opcionalmente substituído ou $S(O)_pCH_3$ onde p é 0, 1 ou 2.

De preferência, R_1 é 2-hidroxifenilo, $-(CH_2)_n-W$ onde n é 2 e W é amino, fenilo, 2-hidroxifenilo, $NHCO_2CH_2Ph$, N-ftalimido, 4-bromo-1,8-naftalenodicarboxamido, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decilo, metilmercapto, metilsulfinilo ou metilsulfonilo, ou R_1 é $-(CH_2)_n-W$ onde n é 1, 2 ou 3 e W é um grupo 1,8-naftalenodicarboxamido.

R_2 é, adequadamente, um grupo alquilo C_4 , como o n-butilo, iso-butilo ou sec-butilo. De preferência R_2 é iso-butilo.

R_3 é, adequadamente, benzilo, alquilamino C_1-C_6 , 4-hidroxibenzilo, (alcoxi C_1-C_6)benzilo como o 4-metoxibenzilo ou um heteroarilmetilo bicíclico fundido de 9 ou 10 membros como o 3-indolilmetilo. De preferência R_3 é benzilo, 4-metoxibenzilo, $-(CH_2)_4NH_4$ ou 3-indolilmetilo.

R_4 é, adequadamente, metilo, etilo ou $-(CH_2)_rNR_8R_9$. De preferência R_4 é metilo ou $-(CH_2)_2NR_8R_9$ onde R_8 e R_9 são ambos hidrogénio ou R_8 e R_9 , juntamente com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um anel de pirrolidina ou de N-metilpiperazina.

Adequadamente, quando os grupos R_3 e R_4 estão combinados como $-(CH_2)_m-$ então $m=10$, do que resulta uma estrutura lactâmica baseada num anel de 13 membros.

Adequadamente quando os grupos R_3 e R_4 se combinam como $-(CH_2)_x-NR_{16}-(CH_2)_y-$ então x e y terão valores tais que R_3 e R_4 formam parte de uma estrutura azalactâmica de 11 a 16 membros e R_{16} será hidrogénio, metilo, benzilo, t-butoxicarbonilo ou benziloxicarbonilo.

De preferência, quando os grupos R_3 e R_4 estão combinados, formam um grupo $-(CH_2)_{10}-$.

Os compostos particulares deste invento incluem:

N-[N-(1-fosfono-1-(2-hidroxifenil)metil)-leucil]-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximida)propil)-(S)-leucil]-N-O-dimetil-(S)-tirosinamida,

N-[N-(1-fosfono-3-ftalimidopropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-4-(1,8-naftalenodicarboximido)butil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-2-(1,8-naftalenodicarboximido)etil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-fenilpropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(benziloxicarbonilamina)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(2-hidroxifenil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(metilmercapto)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfinil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfonil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-triptofano-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-metilamida,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-aminoazaciclotridecan-2-ona,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(aminoetil)amida,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(etilpirrolidina)amida,
N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(etil-N-metilpiperazina)amida,
N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida, ou
N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-metilamida,
e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de fórmula (I) podem formar sais com bases como p. ex. o hidróxido de sódio. Os compostos de fórmula (I) têm um átomo de azoto básico e podem formar sais de adição de ácidos, p. ex., hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, citrato, lactato, tartarato, oxalato e outros sais de adição de ácidos

Os isómeros preferidos são aqueles que têm a configuração (S)- ou (-)- no centro quiral que suporta R_3 quando R_3 for diferente de hidrogénio, e aqueles que têm a configuração (S)- no centro quiral que suporta R_2 , ambos marcados com um asterisco na fórmula (I).

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \quad \text{R}_2 \quad \text{O} \\
 | \quad | \quad || \\
 \text{OR}_{20} - \text{P} - \text{CH} - \text{NH} - \text{CH} - \text{NH} - \text{CH} - \text{C} - \text{NH} - \text{R}_4 \\
 | \quad | \quad || \\
 \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\
 \text{OR}_{21} \quad \text{O} \quad \text{R}_3
 \end{array}
 \quad \text{(II)}$$

A clivagem de R_{20} e, quando necessário, a de R_{21} , podem ser conduzidas em meio aquoso ácido ou alcalino ou usando um halogeneto de trimetilsililo, de preferência o bromotrimetilsilano, num solvente inerte, p. ex., o diclorometano. Os ésteres benzílicos podem, em alternativa, ser removidos por hidrogenólise ou por outros processos comuns de desbenzilação.

Quando ambos R_{20} e R_{21} forem alquilo C_1-C_6 , a clivagem de

apenas R_{20} para dar um composto de fórmula (II) onde R_{20} seja hidrogénio e R_{21} seja alquilo C_1-C_6 , pode ser realizada por tratamento com base em excesso, em condições suaves, por exemplo, com hidróxido de sódio aquoso num solvente alcoólico à temperatura ambiente.

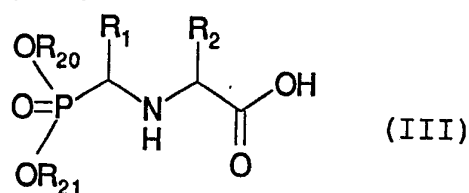
Analogamente, quando R_{20} for benzilo opcionalmente substituído e R_{21} for alquilo C_1-C_6 , o grupo benzilo só poderá ser clivado por hidrogenólise para se obter um composto de fórmula (II) onde R_{20} seja hidrogénio e R_{21} seja alquilo C_1-C_6 .

A clivagem de um R_{21} , como grupo alquilo C_1-C_6 , pode depois ser realizada como acima se descreveu para se obter o composto de fórmula (I).

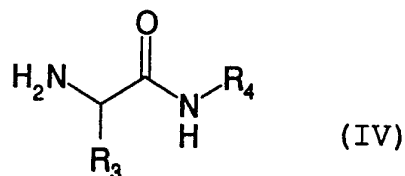
Quando R_{21} não for hidrogénio, então a clivagem tanto de R_{21} como de R_{20} realiza-se convenientemente numa única reacção. De preferência R_{20} e R_{21} são ambos alquilo C_1-C_6 , tais como metilo ou etilo, ou R_{20} e R_{21} , são ambos benzilo.

Crê-se que os compostos de fórmula (II) são novos e constituem um outro aspecto do invento.

Os compostos de fórmula (II) podem ser preparados tratando um composto de fórmula (III):



onde R_1 , R_2 , R_{20} e R_{21} são definidos como para a fórmula (II) (com a excepção de R_{21} não ser H), com um composto de fórmula (IV):



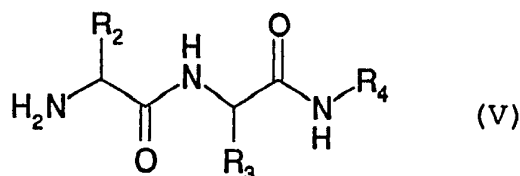


onde R_3 e R_4 são definidos como para a fórmula (I).

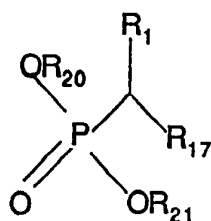
A reacção realiza-se de preferência na presença de um agente de acoplamento, como a diciclo-hexilcarbodiimida ou o hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida, na presença de 1-hidroxibenzotriazolo ou usando 1,1'-carbonildiimidazolo, num solvente inerte como o diclorometano ou o acetonitrilo.

A clivagem selectiva do grupo R_{21} pode realizar-se ulteriormente usando os processos acima descritos para a preparação dos compostos de fórmula (I) para se obterem compostos de fórmula (II) onde R_{21} é hidrogénio.

Em alternativa, os compostos de fórmula (II) onde R_{20} e R_{21} são alquilo C_1-C_6 ou benzilo opcionalmente substituído, podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (V):



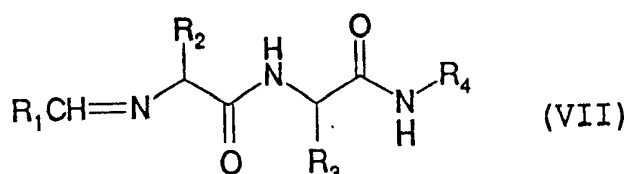
onde R_2 , R_3 e R_4 são definidos como para a fórmula (I), com um composto de fórmula (VI):



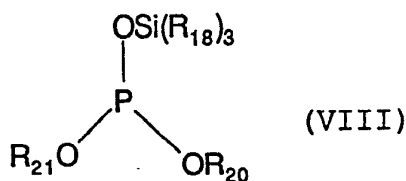
onde R_1 é definido como para a fórmula (I), R_{20} e R_{21} são alquilo C_1-C_6 ou benzilo opcionalmente substituído e R_{17} é um grupo que se despede, como halogéneo, metanossulfoniloxi ou trifluorometanossulfoniloxi, na presença de uma base como a trietilamina ou uma Esponja de Protões (1,8-bis(dimetilamino)naftaleno), ou usando carbonato de potássio anidro num solvente alcoólico.

Quando R_{17} for um grupo que se despede com base em oxigénio, p. ex. o trifluorometanossulfoniloxi, o qual é preferido, o deslocamento do grupo que se despede é convenientemente realizado na presença da Esponja de Protões num solvente inerte, como o acetonitrilo ou o diclorometano, ao longo de um período de vários dias, na ausência de luz.

Numa outra alternativa, os compostos de fórmula (II) onde R_{20} e R_{21} são alquilo C_1-C_6 , arilo opcionalmente substituído ou benzilo opcionalmente substituído, podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula VII:



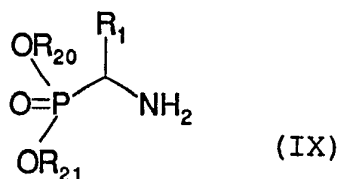
onde R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são definidos como para a fórmula (I) com um composto de fórmula (VIII):



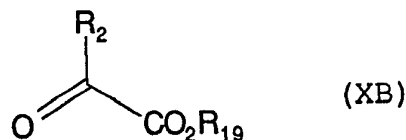
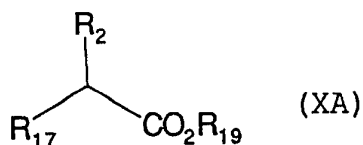
onde R_{18} é alquilo C_1-C_6 e R_{20} e R_{21} são definidos como para a fórmula (II), com a condição de que R_{21} não seja hidrogénio, e removendo depois o grupo protector do ácido fosfónico.

A reacção é adequadamente realizada num solvente orgânico como o diclorometano, a temperatura reduzida, p. ex., -10 a $5^\circ C$.

Os compostos intermediários de fórmula (III) podem ser preparados tratando um composto de fórmula (IX) ou um seu sal:



onde R_1 , R_{20} e R_{21} são definidos como para a fórmula (III), com um composto de fórmula (XA) ou (XB) ou um seu sal:



onde R_2 é definido como para a fórmula (I), R_{17} é definido como para a fórmula (VI) e R_{19} é hidrogénio ou um grupo protector de carboxilo, e removendo depois o grupo protector de carboxilo R_{19} .

Quando se usa um composto de fórmula (XB), a aminação reductiva pode realizar-se por hidrogenação com um catalisador de metal nobre, tal como o paládio sobre carbono, ou por reacção com cianoboro-hidreto de sódio a pH 6-7. Para ambas as reacções são adequados os solventes de álcoois de alquilo inferiores, como o metanol e o etanol. Estas reacções podem realizar-se na presença de peneiros moleculares.

Prefere-se uma reacção de hidrogenação mas este processo exclui o uso dos compostos de fórmulas (IX) e (XB) onde qualquer dos grupos R_{20} , R_{21} ou R_{19} é benzilo. De preferência o grupo protector de carboxilo é um éster metílico ou etílico. Os grupos protectores ésteres podem ser removidos sob condições comuns de hidrólise básica, usando uma base diluída como o hidróxido de sódio aquoso 1N em metanol.

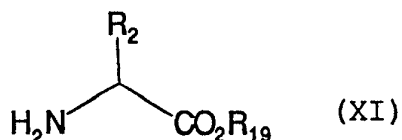
Quando o composto de fórmula (IX) se encontra sob a forma de base livre, o composto de fórmula (XB) é adequadamente um α -cetoéster (R_{19} = alquilo C_1 - C_6).

Quando o composto de fórmula (IX) é um sal, p. ex. como o sal hidrocloreto, o composto de fórmula (XB) será adequadamente um sal de um α -ceto-ácido (R_{19} =H), p. ex. o sal de sódio.

A preparação de compostos de fórmula (III), usando um com-

posto de fórmula (XA), pode realizar-se nas condições clássicas da alquilação. Um grupo que se despede halogéneo é de preferência o bromo e um grupo de substituição baseado em oxigénio é de preferência o trifluorometanossulfonilo.

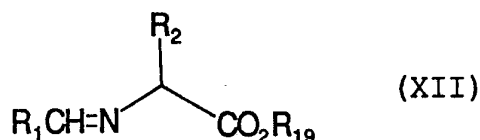
Os compostos de fórmula (III) podem, em alternativa, ser preparados condensando um composto de fórmula (XI) ou um seu sal:



onde R_2 é definido como para a fórmula (I) e R_{19} é um grupo protector de carboxilo com um aldeído $\text{R}_1\text{-CHO}$, onde R_1 é definido como para a fórmula (I) e tratando o produto da condensação com um fosfito apropriado, p. ex. o dimetilfosfito, difenilfosfito ou dibenzilfosfito, removendo depois o grupo protector de carboxilo. O grupo carboxilo está convenientemente protegido sob a forma de um éster alquílico ou benzílico que pode ser removido usando condições comuns de hidrólise ou hidrogenação.

Tal como acima se descreveu em relação à aminação redutiva de compostos de fórmula (XB) onde o grupo protector benzilo R_{19} é removido por hidrogenação, também R_{20} e R_{21} estão restritos a serem alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Numa outra alternativa, os compostos de fórmula (III) podem ser preparados tratando um composto de fórmula (XII):



onde R_1 e R_2 são definidos como para a fórmula (I) e R_{19} é um grupo protector de carboxilo definido como para a fórmula (XI) com um composto de fórmula (VIII), como atrás se definiu, usando as condições descritas para a reacção dos compostos de fórmulas

(VII) e (VIII).

Uma outra preparação alternativa de compostos de fórmula (III) pode ser realizada fazendo reagir um composto de fórmula (VI), como atrás se definiu, com um composto de fórmula (XI), como atrás se definiu, usando as condições descritas para a reacção dos compostos de fórmula (V) com compostos de fórmula (VI), e removendo depois o grupo protector R_{19} .

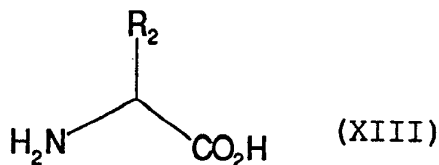
Os grupos adequados de protecção de carboxilo incluem grupos alquilo, benzilo e trialkilsililo. Um grupo protector trialkilsililo, p. ex. trimetilsililo, é especialmente útil pois pode ser facilmente incorporado "in situ", p. ex., por adição de hexametildissilazano aos reagentes em acetonitrilo, na presença de trietilamina, e pode ser removido selectivamente em metanol aquoso, sem impor quaisquer limitações aos valores de R_{20} e R_{21} . Outros agentes de sililação incluem o cloreto de trimetilsililo e a N,N-dietiltrimetilsililamina.

Um grupo alquilo R_{19} , protector de carboxilo, pode ser removido por hidrólise básica, por exemplo usando hidróxido de sódio em metanol aquoso.

Note-se que quando o grupo protector de carboxilo R_{19} for alquilo, R_{20} e R_{21} podem ser derivados de alquilo ou benzilo, mas quando R_{19} for um grupo benzilo, R_{20} e R_{21} estarão limitados a ser alquilo.

Quando se preparam por esta via compostos de fórmula (III), prefere-se que R_{20} e R_{21} sejam benzilo e R_{17} seja trifluorometanossulfonilo no composto de fórmula (VI) e R_{19} seja trimetilsililo ou metilo no composto de fórmula (XI).

Os compostos de fórmula (V) podem ser preparados tratando um composto de fórmula (XIII):



onde R_2 é definido como para a fórmula (I) e onde o grupo amino está opcionalmente protegido, com um composto de fórmula (IV), como atrás se definiu, na presença de um agente de acoplamento, como atrás se descreveu para a preparação de compostos de fórmula (II) a partir de compostos de fórmulas (III) e (IV).

Os compostos de fórmula (VII) podem ser preparados por reacção de um aldeído R_1 -CHO, onde R_1 é definido como para a fórmula (I), com uma amina de fórmula (V), como atrás se definiu, num solvente orgânico como o diclorometano, a temperatura reduzida (p. ex. -10 a 5°C), na presença de sulfato de magnésio.

Os compostos de fórmula (VIII) podem ser preparados por reacção do fosfito correspondente, p. ex. o dimetilfosfito ou o dibenzilfosfito com um halogeneto de trialquilsililo, p. ex. o cloreto de trimetilsililo, num solvente inerte como o diclorometano, a pressão reduzida (p. ex. -10 a 5°C) na presença de uma base como uma trialquilamina.

Os compostos de fórmula (VI) podem ser preparados a partir de derivados de hidroxialquilfosfonatos por conversão do grupo hidroxilo no grupo que se despede R_{17} pelos métodos convencionais. Por exemplo, quando R_{17} é trifluorometanossulfonilo, pode juntar-se anidrido trifluorometanossulfónico a uma solução do hidroxialquilfosfonato, num solvente inerte como o diclorometano, realizando-se a reacção a temperatura reduzida, sob atmosfera inerte, de acordo com o método geral de E. Vedejs et al., Journal of Organic Chemistry 50, 2165 (1985).

Os compostos hidroxialquilfosfonato podem por seu turno ser preparados por reacção do fosfito correspondente, p. ex. o dibenzilfosfito, com um aldeído R_1 -CHO onde R_1 é definido como para a fórmula (I), de acordo com o método geral de F. Texier-Boullet e A. Foucaud, Synthesis, 916 (1982). Os benzil- e alquil-fosfitos estão ambos disponíveis no comércio ou podem ser preparados a partir de materiais iniciais disponíveis, por métodos comuns.



Os compostos intermediários de fórmula (IX) ou são já conhecidos ou podem ser preparados a partir de derivados de ácidos aminoalquilfosfónicos, usando procedimentos comuns para introduzir R_{20} e R_{21} , conforme pretendido. Pode ser necessária a protecção da função amina durante estas reacções. A introdução de um grupo metilo R_{20} ou R_{21} pode efectuar-se por reacção com diazometano num solvente inerte adequado.

Os compostos de fórmula (IX) de uma configuração fixa podem ser preparados pelo método geral de R. Jacquier et al., Phosphorus and Sulfur 36, 73, 1983.

Os compostos de fórmulas (IV) e (XIII) são derivados de aminoácidos já conhecidos ou podem ser preparados a partir destes derivados por métodos já conhecidos. Os compostos de fórmula (XA) e (XB) são compostos já conhecidos ou podem ser preparados a partir de compostos conhecidos por métodos também conhecidos.

Os compostos de fórmula (XII) podem ser preparados a partir de um aldeído R_1 -CHO, atrás definido, e de um composto de fórmula (XI), atrás definido, por um processo análogo ao descrito para a preparação de compostos de fórmula (VII).

Os intermediários de fórmulas (II), (III) e certos intermediários de fórmula (IX) aqui descritos, são compostos novos e constituem um aspecto do presente invento bem como os processos descritos para a sua preparação.

Quando se devam obter, os sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados do modo convencional, por reacção com o ácido ou base adequados.

Como anteriormente se mencionou, os compostos de fórmula (I) existem em mais do que uma forma diastereoisomérica. Quando os processos do invento produzirem as suas misturas, os isómeros individuais podem ser separados uns dos outros por cromatografia, p. ex. cromatografia em coluna ou HPLC.



Em alternativa, os compostos diastereoisoméricos de fórmula (I) separados, podem ser obtidos utilizando materiais de partida estereoisomericamente puros ou por separação dos isómeros pretendidos dos compostos intermediários em qualquer fase do processo sintético global, e convertendo esses intermediários em compostos de fórmula (I).

Note-se que quando se prepara um único distereoisómero de um composto de fórmula (I) por mais de uma das variantes do processo atrás descritas, onde cada uma das quais permite que seja definido um centro quiral diferente, pode ser possível deduzir a configuração num centro quiral que não seja o predeterminado usando uma variante em particular do processo.

Além disso, note-se que ainda que a configuração com um dado centro quiral possa não ser conhecida, é possível caracterizar um dado diastereoisómero em relação ao seu epímero ou em relação a outro diastereoisómero, recorrendo à espectroscopia de RMN ou à rotação óptica.

Num outro aspecto, o presente invento proporciona compostos de fórmula (I) ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis para uso como agentes terapêuticos activos, particularmente como agentes para tratamento de estados em que ocorra degradação do tecido conjuntivo e de outros componentes proteicos do corpo, tais como distúrbios músculo-esqueléticos resultantes da actividade collagenolítica, particularmente o reumatismo e/ou estados artríticos, e a remodelação de tecidos.

Os compostos de fórmula (I) têm também utilidade potencial no tratamento do cancro; na prevenção da degradação da mielina no sistema nervoso central e periférico; no tratamento ou prevenção de danos no cólon p. ex. a doença do intestino irritável; e noutros estados em que os membros da família da collagenase das metaloproteases neutras desempenhem papéis patológicos ou outros.

O presente invento proporciona ainda uma composição

farmacêutica que compreende um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

Uma composição deste invento é útil no tratamento de distúrbios músculo-esqueléticos, em particular doenças artríticas e para a modulação da remodelação de tecidos, tendo também utilidade potencial no tratamento das doenças acima descritas.

Uma composição do invento, que pode ser preparada por mistura, poderá conter um diluente, ligante, carga, desintegrante, agente saborizante, agente corante, lubrificante ou conservante, do modo habitual. Estes excipientes convencionais podem ser utilizados de modo convencional, p. ex. na preparação de composições de inibidores relacionados com enzimas peptídicos, como o inibidor de ACE enalapril.

Uma composição do invento pode ser adaptada à administração oral, tópica, rectal ou parentérica, mas prefere-se a administração oral. As composições parentéricas podem ser administradas por via intravenosa, intramuscular, intra-articular, intradérmica, subcutânea ou no fluido cérebro-espinal.

De preferência, uma composição farmacêutica do invento encontra-se na forma de dosagem unitária e sob uma forma adaptada ao uso nos campos da medicina ou da veterinária. Por exemplo, estas preparações podem estar em embalagem acompanhada por instruções escritas ou impressas para uso como agentes no tratamento ou profilaxia de qualquer dos distúrbios acima mencionados.

A gama de dosagem adequada dos compostos do invento pode variar de composto para composto e pode depender do estado a ser tratado. Dependerá também, inter alia, da relação entre a sua potência e o seu grau de absorção e do modo de administração escolhido.

O composto ou composição do invento pode ser formulado para



ser administrado por qualquer via, estando a via preferida dependente do distúrbio para o qual é necessário tratamento, e encontra-se de preferência sob a forma de dosagem unitária ou sob uma forma que um paciente humano possa administrar a si próprio numa única dosagem.

As composições podem, por exemplo, encontrar-se sob a forma de comprimidos, cápsulas, saquetas, pequenos frascos, pós, grânulos, trociscos, pós reconstituíveis ou preparações líquidas, por exemplo soluções ou suspensões, ou supositórios.

As composições, por exemplo aquelas que sejam adequadas à administração oral, podem conter excipientes convencionais como agentes de ligação, p. ex. xarope, acácia, gelatina, sorbitol, tragacanto ou polivinilpirrolidona; cargas, p. ex. lactose, açúcar, amido de milho, fosfato de cálcio, sorbitol ou glicina; lubrificantes de comprimidos, p. ex. estearato de magnésio; desintegrantes, p. ex. amido, polivinilpirrolidona, amido-glicolato de sódio ou celulose microcristalina; ou agentes molhantes farmacêuticamente aceitáveis como o laurilsulfato de sódio.

As composições sólidas podem ser obtidas pelos métodos convencionais de mistura, enchimento, produção de comprimidos ou semelhantes. Podem usar-se operações repetidas de mistura para distribuir o princípio activo pelas composições que utilizam grande quantidade de cargas. Quando a composição se encontra sob a forma de comprimido, pó ou trocisco, pode usar-se qualquer veículo adequado para formular composições farmacêuticas sólidas, sendo disso exemplo o estearato de magnésio, amido, glucose, lactose, sacarose, farinha de arroz e cré. Os comprimidos podem ser revestidos de acordo com métodos já bem conhecidos na prática normal farmacêutica, em particular com um revestimento entérico. A composição pode também encontrar-se sob a forma de uma cápsula ingestível, por exemplo, de gelatina contendo o composto e, se tal for pretendido, com um veículo ou outros excipientes. Por exemplo, numa cápsula de gelatina dura, contendo a quantidade pretendida de um composto do invento sob a

forma de pó ou de granulado em mistura íntima com um lubrificante, como o estearato de magnésio, uma carga, como a celulose microcristalina, e um desintegrante, como o amido-glicolato de sódio.

As composições para administração oral como líquidos podem encontrar-se sob a forma de , p. ex., emulsões, xaropes ou elixires, ou podem apresentar-se como um produto seco para ser reconstituído com água ou com outro veículo adequado, antes de ser usado. Estas composições líquidas podem conter aditivos convencionais como os agentes de suspensão, p. ex. sorbitol, xarope, metilcelulose, gelatina, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, gel de estearato de alumínio, gorduras edíveis hidrogenadas; agentes emulsionantes, p. ex. lecitina, monooleato de sorbitano ou acácia; veículos aquosos ou não aquosos que incluem óleos edíveis, p. ex. óleo de amêndoas, óleo de coco fraccionado, ésteres oleosos, p. ex. ésteres de glicerina, ou propilenoglicol, ou álcool etílico, glicerina, água ou solução salina normal; conservantes p. ex. p-hidroxibenzoato de metilo ou de propilo ou ácido sórbico e, se tal for pretendido, agentes saborizantes ou corantes, convencionais.

Os compostos deste invento podem também ser administrados por via não oral. De acordo com a rotina farmacêutica, as composições podem ser formuladas p. ex. para administração rectal como supositório, ou para administração parentérica sob forma injectável. Para injeção, p. ex. por injeção intra-articular ou por injeção no fluido cérebro-espinhal ou por outras vias que dêem acesso aos locais de desmielinação, como a injeção intramuscular, intradérmica ou subcutânea, como soluções livremente solúveis ou como depósitos fracamente dispersos, os compostos do invento podem apresentar-se em solução aquosa ou não aquosa, suspensão ou emulsão num líquido farmacêuticamente aceitável, p. ex. em água estéril isenta de pirogêneos ou num óleo parentericamente aceitável ou numa mistura de líquidos, que pode conter agentes bacteriostáticos, anti-oxidantes ou outros conservantes, tampões ou solutos para tornarem a solução



isotónica com o sangue, agentes espessantes, agentes de suspensão ou outros aditivos farmacêuticamente aceitáveis. Estas formas deverão apresentar-se sob a forma de dose unitária estéril, como as ampolas ou dispositivos de injeção descartáveis ou em formas de doses múltiplas como num frasco a partir do qual se retira a dose apropriada ou em forma sólida ou em concentrado que possa ser usada na preparação de uma formulação injectável.

Para administração tópica e percutânea, as preparações podem também apresentar-se como unguento, creme, loção, gel, pulverização, aerossol, lavagem, pintura da pele ou penso.

Uma dose unitária para tratar doenças em que estejam envolvidos enzimas da família das collagenases, conterà geralmente de 10 a 1000 mg e de preferência conterà de 10 a 500 mg, em particular 10, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 ou 500 mg. A composição pode ser administrada uma ou mais vezes por dia, por exemplo 2, 3 ou 4 vezes por dia, de modo a que a dose total diária para um adulto de 70 kg esteja normalmente na gama de 10 a 3000 mg. Esta dosagem corresponde a aproximadamente 0,15 a 50 mg/kg por dia. Em alternativa, em particular para o caso da injeção, a dose unitária conterà 2 a 200 mg de um composto do invento e, se tal for desejado, poderá ser administrada em múltiplos para se obter a dose diária pretendida.

O presente invento proporciona ainda um método para tratar casos em que ocorre degradação do tecido conjuntivo e de outros componentes proteicos do corpo, que compreende a administração ao mamífero necessitado de tal tratamento, de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável.

O presente invento proporciona também a utilização de um composto de fórmula (I) ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, para o fabrico de um medicamento para uso no tratamento de casos em que ocorre a degradação do tecido conjuntivo e de outros componentes proteicos do corpo.

As seguintes Descrições e Exemplos ilustram a preparação dos compostos do invento. Todas as temperaturas se expressam em °C.

Descrição 1

N-[1-(dietoxifosfinil)-1-(2-hidroxifenil)metil]-leucina, éster benzílico (D1)

Aqueceram-se em refluxo durante 2 h num aparelho de Dean-Stark salicilaldeído (1,83 g), sal p-toluenossulfonato de éster benzílico de leucina (5,9 g) e trietilamina (2,1 ml) em tolueno (100 ml). Arrefeceu-se a solução e removeu-se o solvente no vácuo. Juntou-se dietilfosfito (3,2 g) e aqueceu-se a solução a 120°C durante 24 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional e a cromatografia em coluna em sílica-gel, eluindo com acetato de etilo, originou o composto do título como um óleo amarelo (2,8 g).

Descrição 2

N-[1-(dietoxifosfinil)-1-(2-hidroxifenil)metil]-leucina (D2)

Preparou-se o composto do título (1,0 g) a partir de (D1) (1,4 g) por hidrogenação à pressão atmosférica sobre 10% de paládio em carvão vegetal, em etanol.

Descrição 3

N-[N-(1-dietoxifosfinil-1-(2-hidroxifenil)metil)leucil]-N,O-dimetil-L-tirosinamida (D3)

Uma solução de N-[1-(dietoxifosfinil)-1-(2-hidroxifenil)metil]-leucina (D2) (0,5 g) em acetonitrilo seco, foi arrefecido a 0°C em banho de gelo e juntou-se 1,1'-carbonildiimidazolo. Manteve-se a mistura a 0°C durante 1 h e depois juntou-se gota a gota, com agitação, O-metil-(S)-tirosina-N-metilamida, no volume mínimo de acetonitrilo. Deixou-se a mistura aquecer até temperatura ambiente, agitou-se por mais 2 dias e depois evaporou-se até à secura. Retomou-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com ácido cítrico diluído e com água. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura, obtendo-se o produto em bruto. Por purificação por cromatografia em coluna em sílica-gel, inicialmente com clorofórmio e subindo

até 10% de metanol/clorofórmio como eluente, obteve-se o composto do título (0,43 g).

Observou-se EI M⁺563.

Descrição 4

3-(1,8-naftalenodicarboximido)propanol (D4)

Dissolveu-se 3-amino-1-propanol (3,75 g) em diclorometano (500 ml) e dimetilformamida (50 ml) e juntou-se anidrido naftálico (9,9 g) seguido de trietilamina (6,9 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 h, juntou-se 1-hidroxi-benzotriazolo (8,75 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (13,4 g) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 24 h. Filtrou-se a solução, lavou-se com água, ácido clorídrico 1N, solução saturada de bicarbonato de sódio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um sólido, amarelo-claro (7,5 g).

Descrição 5

3-(1,8-naftalenodicarboximido)propanal (D5)

Uma solução de cloreto de oxalilo (3,5 ml) em diclorometano (100 ml) foi arrefecida até -60°C e juntou-se lentamente, ao longo de 15 min, dimetilsulfóxido (5,95 ml) em diclorometano (10 ml). Juntou-se gota a gota, ao longo de 30 min, o álcool (D4) (9 g) em diclorometano (100 ml) e agitou-se a solução a -60°C durante 15 min. Deixou-se a mistura reaccional aquecer até -15°C, arrefeceu-se até -60°C e juntou-se trietilamina (24,5 ml). Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente, lavou-se com água, ácido clorídrico diluído, solução de carbonato de sódio a 10% e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um sólido branco (8,3 g).

δ (CDCl₃): 2,86 (2H, dt), 4,53 (2H, t), 7,75 (2H, t), 8,22 (2H, d), 8,56 (2H, d), 9,90 (1H, s).

Descrição 6

N-[N-(1-dibenziloxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil-(S)-leucil]-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida (D6)

Juntou-se 3-(1,8-naftalenodicarboximido)propanal (3,2 g) (D5) em diclorometano (50 ml) a uma solução de N-((S)-leucil)-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida (4,04 g) em diclorometano (50 ml) a 0°C. Juntou-se sulfato de magnésio e agitou-se a mistura reaccional a 0°C durante 15 min e depois à temperatura ambiente durante 15 min.

Por meio de uma seringa juntou-se trimetilsililfosfito de dibenzilo (4,25 g), preparado pelo método J.I.G. Cadogan et al [Tetrahedron 1990, 46, 7175], à mistura reaccional acima referida, sob atmosfera de azoto a 0°C. Deixou-se a solução aquecer até temperatura ambiente e agitou-se durante 18 h, lavou-se com água, com solução a 10% de ácido cítrico e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um óleo cor de laranja.

Por purificação por coluna cromatográfica, eluindo com acetato de etilo, obteve-se um único diastereoisómero.

Isómero D6A (0,9 g)

δ (CDCl₃): 0,81 (6H, dd), 0,90-2,35 (6H, m), 2,77 (3H, d), 2,87 (2H, m), 3,22 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,12 (2H, t), 4,74 (1H, m), 4,95 (4H, m), 6,78 (2H, d), 7,10 (2H, d), 7,31 (10H, s), 7,60 (1H, d), 7,74 (3H, t), 8,22 (2H, d), 8,58 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 819. C₄₆H₅₁N₄O₈P exige M 818.

Nova eluição fez correr um só diastereoisómero mais lento.

Isómero D6B (1,8 g).

δ (CDCl₃): 0,82 (6H, dd), 1,12-2,24 (6H, m), 2,69 (3H, d), 2,83 (1H, m), 3,13 (2H, m), 3,62 (1H, m), 3,68 (3H, s), 4,15 (1H, m), 4,27 (1H, m), 4,60 (1H, t), 4,95 (4H, m), 6,59 (1H, d),

6,76 (2H, d), 7,15 (2H, d), 7,30 (10H, m), 7,62 (1H, d), 7,76 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,60 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 819. C₄₆H₅₁N₄O₈P exige M 818.

Descrição 7

3-(Ftalimido)propanol (D7)

Dissolveu-se 3-amino-1-propanol (7,5 g) em etanol (200 ml), juntou-se N-carbetoxiftalimida (21,9 g) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 24 h. Evaporou-se o solvente no vácuo, dissolveu-se o resíduo em clorofórmio e lavou-se com água (2x). Secou-se a solução de clorofórmio com sulfato de sódio, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título (12,7 g).

Descrição 8

3-ftalimido)propanal (D8)

Preparou-se o composto do título (11,5 g) a partir de 3-(ftalimido)propanol (D7) (12,7 g) pelo processo descrito na Descrição 5.

δ (CDCl₃): 2.89 (2H, dt), 4,05 (2H, t), 7,74 (2H, m), 7,86 (2H, m), 9,83 (1H, s).

Descrição 9

N-[N-(1-dimetoxi-fosfinil)-3-ftalimidopropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D9)

Juntou-se 3-(ftalimido)propanal (4,06 g) (D8) em diclorometano (50 ml) a uma solução de (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (5,82 g) em diclorometano (50 ml) a 0°C. Juntou-se sulfato de magnésio, agitou-se a mistura reaccional a 0°C durante 15 min e depois à temperatura ambiente durante 15 min.

Juntou-se trimetilsililfosfito de dimetilo (3,3 g), preparado pelo método de J.I.G. Cadogan et al [Tetrahedron 1990, 46, 7175], por meio de uma seringa, à mistura reaccional acima citada, sob azoto a 0°C. Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 18 h, lavou-se com

água, com solução a 10% de ácido cítrico e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um óleo cor de laranja.

Por purificação por cromatografia em coluna com sílica-gel, eluindo com acetato de etilo seguido de 10% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título como mistura de 2 diastereoisômeros (8 g) (D9).

δ (CDCl_3): 0,85 (6H, m), 0,95-2,18 (5H, m), 2,67 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,75 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,80-3,32 (3H, m), 3,55 ($\frac{1}{2}\text{H}$, t), 3,72 (8H, m), 3,84 ($\frac{1}{2}\text{H}$, m), 4,60 ($\frac{1}{2}\text{H}$, q), 4,75 ($\frac{1}{2}\text{H}$, m), 6,22 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d), 7,22 ($5\frac{1}{2}\text{H}$, m), 7,53 (1H, t), 7,74 (3H, m), 7,85 (2H, m).

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 587

$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige M 586

O composto do título foi também preparado como um só diastereoisômero (D9A) (0,09 g) a partir do ácido (D24A) (0,1 g) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,05 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl_3): 0,88 (6H, d), 1,28 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,67 (3H, d), 3,14 (2H, m), 3,55 (1H, t), 3,75 (8H, m), 3,84 (1H, m), 4,60 (1H, q), 6,26 (1H, d), 7,23 (5H, m), 7,51 (1H, d), 7,73 (2H, m), 7,85 (2H, m).

Descrição 10

4-(1,8-naftalenodicarboximido)butanol (D10)

O composto do título (4,5 g) foi preparado a partir do 4-amino-1-butanol (4,45 g) pelo processo referido na Descrição 4.

Descrição 11

4-(1,8-naftalenodicarboximido)butanal (D11)

O composto do título (3,96 g) foi preparado a partir de 4-(1,8-naftalenodicarboximido)butanol (D10) (4,38 g) pelo processo referido na Descrição 5.

δ (CDCl_3): 2,10 (2H, 2 t sobrepostos), 2,60 (2H, t), 4,20 (2H, t), 7,70 (2H, t), 8,17 (2H, d), 8,58 (2H, d), 9,83 (1H, s).

Descrição 12

N-[N-(1-dibenziloxifosfinil)-4-(1,8-naftalenodicarboximido)butil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D12)

O composto do título (3,33 g) foi preparado como uma mistura de 2 diastereoisômeros, a partir de 4-(1,8-naftalenodicarboximido)butanal (D11) (3,96 g), da (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (4,32 g) e do trimetilsililfosfito de dibenzilo (4,99 g) pelo processo referido na Descrição 6.

δ (CDCl_3): 0,67 (3H, dd), 0,79 (3H, dd), 0,99-2,03 (8H, m), 2,56 ($1\frac{1}{2}$ H, d), 2,74 ($1\frac{1}{2}$ H, d), 2,70-3,69 (4H, m), 4,12 ($2\frac{1}{2}$ H, m), 4,50 ($\frac{1}{2}$ H, q), 4,93 (4H, m), 6,23 ($\frac{1}{2}$ H, d), 7,23 (15H, m), 7,74 (3H, m), 8,22 (2H, m), 8,61 (2H, d).

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 803. $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 802.

Descrição 13

2-(1,8-naftalenodicarboximido)etanol (D13)

O composto do título (7 g) foi preparado a partir da etanolamina (3,05 g) pelo processo referido na Descrição 4.

Descrição 14

2-(1,8-naftalenodicarboximido)etanol (D14)

O composto do título (3,15 g) foi preparado a partir do 2-(1,8-naftalenodicarboximido)etanol (D13) (3,21 g) pelo processo referido na Descrição 5.

δ (CDCl_3): 5,05 (2H, s), 7,73 (2H, t), 8,24 (2H, d), 8,60 (2H, d), 9,74 (1H, s).

Descrição 15

N-[N-(1-dibenziloxifosfinil)-2-(1,8-naftalenodicarboximido)etil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D15)

O composto do título (3,0 g) foi preparado como uma mistura de 2 diastereoisômeros, a partir do 2-(1,8-naftalenodicar-

boximido)etanal (D14) (3,13 g), da (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (3,81 g) e do trimetilsililfosfito de dibenzilo (4,4 g) pelo processo referido na Descrição 6.

δ (CDCl₃): 0,19 (1½H, d), 0,39 (1½H, d), 0,70 (3H, dd), 0,70-1,48 (3H, m), 2,22 (½H, dd), 2,68 (1½H, d), 2,74 (1½H, d), 2,74-3,65 (3½H, m), 4,30 (1H, m), 4,49 (1½H, m), 4,74 (½H, m), 4,98 (4H, m), 6,20 (½H, m), 6,78 (1H, dd), 6,86 (½H, d), 7,22 (15H, m), 7,76 (2H, t), 8,22 (2H, d), 8,57 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 775. C₄₄H₄₇N₄O₇P exige M 774.

Descrição 16

N-[N-(1-(dibenziloxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D16)

O composto do título (2,5 g) foi preparado a partir do 3-(1,8-naftalenodicarboximido)propanal (D5) (3,5 g), da (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (4,03 g) e do trimetilsililfosfito de dibenzilo (4,65 g) pelo processo referido na Descrição 6.

Por purificação por cromatografia em coluna com sílica-gel, eluindo com um gradiente de 0-5% metanol/acetato de etilo, obteve-se um só diastereoisômero.

Isômero D16A

δ (CDCl₃): 0,77 (6H, dd), 0,83-2,03 (5H, m), 2,17 (1H, m), 2,77 (3H, d), 2,77-3,37 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,78 (1H, m), 4,96 (4H, m), 7,24 (15H, m), 7,62 (1H, d), 7,76 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,57 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 789. C₄₅H₄₉N₄O₇P exige M 788.

Análise: C₄₅H₄₉N₄O₇P exige C, 68,51; H, 6,26; N, 7,10%. Obteve-se C, 68,44; H, 6,17; N, 7,55%.

Nova eluição deu um diastereoisômero mais lento.



Isómero D16B

δ (CDCl_3): 0,79 (6H, dd), 1,05-2,28 (5H, m), 2,66 (3H, d), 2,78 (1H, m), 3,17 (2H, m), 3,58 (1H, t), 4,20 (2H, m), 4,63 (1H, m), 4,93 (4H, m), 6,63 (1H, d), 7,21 (15H, m), 7,65 (1H, d), 7,75 (2H, t), 8,21 (2H, d), 8,58 (2H, d).

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 789. $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 788.

Análise: $\text{C}_{45}\text{H}_{49}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige C, 68,51; H, 6,26; N, 7,10%. Obteve-se C, 68,83; H, 6,18; N, 7,40%.

Descrição 17

éster metílico da N-[1-(dibenziloxifosfinil)-3-fenilpropil]-(S)-leucina (D17)

Juntou-se hidrocinaamaldeído (4,62 g) em diclorometano (50 ml) a uma solução de éster metílico da (S)-leucina (5,0 g) em diclorometano (50 ml) a 0°C. Juntou-se sulfato de magnésio e agitou-se a mistura reaccional a 0°C durante 15 min e depois à temperatura ambiente durante 15 min.

Com uma seringa juntou-se trimetilsililfosfito de dibenzilo (11,6 g), preparado pelo método J.I.G Cadogan et al (Tetrahedron 1990, 46, 7175] à referida mistura reaccional, sob atmosfera de azoto, a 0°C. Deixou-se a solução aquecer até temperatura ambiente, agitou-se durante 18 h, lavou-se com água, com solução a 10% de ácido cítrico e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um óleo amarelo.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel eluindo com uma mistura de pentano/éter/acetona (10:9:1), obteve-se um só diastereoisómero.

Isómero D17A (1,47 g)

δ (CDCl_3): 0,88 (6H, dd), 1,40 (1H, m), 1,61-1,90 (2H, m), 2,10 (1H, m), 2,56-2,92 (5H, m), 3,63 (3H, s), 3,75 (1H, t),

4,97 (4H, m), 7,25 (15H, m).

Observou-se EI M^+ 524.

Nova eluição deu um só diastereoisómero mais lento.

Isómero D17B (0,61 g)

δ ($CDCl_3$): 0,87 (6H, dd), 1,40 (2H, m), 1,75 (2H, m), 2,05 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,84 (2H, m), 3,42 (1H, t), 3,58 (3H, s), 4,93 (4H, m), 7,26 (15H, m).

Observou-se EI M^+ 524.

Análise: $C_{30}H_{38}NO_5P$ exige C, 68,82; H, 7,73; N, 2,68%. Obteve-se C, 68,87; H, 7,23; N, 2,37%.

Descrição 18

N-[1-(dibenziloxifosfinil)-3-fenilpropil]-(S)-leucina (D18)

O éster metílico (D17A) (1,35 g) foi dissolvido em dioxano (30 ml) e água (15 ml). Juntou-se hidróxido de sódio (0,12 g) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 24 h. Evaporou-se o dioxano no vácuo, lavou-se a solução aquosa com éter, acidificou-se com ácido clorídrico 2N e extractou-se com acetato de etilo (2x). Os extractos orgânicos foram secos com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um sólido branco, (0,65 g), como um só diastereoisómero (D18A).

δ ($CDCl_3$): 0,87 (6H, dd), 1,48 (2H, m), 1,77 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,86 (2H, m), 3,76 (1H, t), 5,02 (4H, m), 7,16 (5H, m), 7,33 (10H, s).

Observou-se EI M^+ 510

$[\alpha]_D^{22} = -12,08^\circ$ (c=1% em metanol)

Análise: $C_{29}H_{36}NO_5P \cdot 1/2H_2O$ exige C, 67,17; H, 7,19; N,

2,70%. Obteve-se C, 67,13; H, 6,93; N, 2,79%.

Preparou-se analogamente o composto do título, como um óleo amarelo claro (0,22 g), como um diastereoisômero único (D18B), a partir do éster metílico (D17B) (0,52 g).

δ (CDCl₃): 0,88 (6H, t), 1,38 (1H, m), 1,62 (2H, m), 1,85 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,75 (3H, m), 3,37 (1H, t), 5,03 (4H, m), 7,16 (5H, m), 7,33 (10H, s).

Observou-se EI M⁺ 510

Descrição 19

N-[N-(1-dibenziloxifosfinil)-3-fenilpropil)-(S)-leucil]-(S)- -fenilalanina-N-metilamida (D19)

Dissolveu-se o ácido (D18A) (0,6 g) em diclorometano (20 ml), arrefeceu-se até 0°C e juntou-se 1-hidroxibenzotriazolo (0,23 g) e hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbo-diimida (0,33 g). Agitou-se a solução a 0°C durante 15 min e depois à temperatura ambiente durante 15 min, arrefeceu-se a 0°C e juntou-se (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,24 g) em diclorometano (20 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 24 h, lavou-se com água, com solução a 10% de ácido cítrico e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um sólido "beige" (0,69 g).

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com acetato de etilo, obteve-se o composto do título, como um sólido branco (0,52 g) como um diastereoisômero único (D19A).

δ (CDCl₃): 0,80 (6H, d), 1,20 (2H, m), 1,50 (1H, m), 1,73 (2H, m), 2,00 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,65 (3H, d), 2,73 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,57 (1H, t), 4,54 (1H, q), 4,97 (4H, m), 6,05 (1H, s largo), 7,19 (10H, m), 7,33 (10H, s).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 670. C₃₉H₄₈N₃O₅P exige M 669.

$$[\alpha]_D^{22} = -30,85^\circ \text{ (c=0,98\% em metanol)}$$

Análise: $C_{39}H_{48}N_3O_5P$ exige C, 69,94; H, 7,22; N, 6,27%. Obteve-se C, 70,05; H, 7,28; N, 6,38%.

Preparou-se de modo análogo o composto do título a partir do ácido (D18B) (0,20 g), como um óleo amarelo claro (0,23 g), como um diastereoisômero único (D19B).

δ ($CDCl_3$): 0,78 (6H, dd), 1,02-1,32 (3H, m), 1,65-2,14 (3H, m), 2,60 (3H, m), 2,76 (3H, d), 2,92 (1H, dd), 3,14 (1H, dd), 3,32 (1H, dd), 4,80 (1H, m), 5,00 (4H, m), 7,00 (1H, d), 7,20 (10H, m), 7,33 (10H, m), 7,63 (1H, d largo).

Observou-se FAB $(M+H)^+$ 670. $C_{39}H_{48}N_3O_5P$ exige M 669.

Descrição 20

Ester benzílico da N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil]-(S)-leucina (D20)

Juntou-se 3-(1,8-naftalenodicarboximido)propanal (D5) (9,5 g) a uma solução de éster benzílico da (S)-leucina (sal p-toluenossulfonato) (14,75 g) e de trietilamina (5,8 ml) em diclorometano (100 ml). Juntaram-se peneiros moleculares e sulfato de magnésio e agitou-se a mistura durante 18 h sob azoto. Filtrou-se a solução e juntou-se gota a gota a trimetilsililfosfito de dimetilo (7,5 g), preparado pelo método de J.I.G. Cadogan *et al* [Tetrahedron 1990, 46, 7175], sob azoto, a 0°C. Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 18 h, lavou-se com água, com solução a 10% de ácido cítrico, com solução saturada de bicarbonato de sódio e com solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a solução com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um óleo amarelo.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com uma mistura de éter/acetato de etilo (1:1), obteve-se um diastereoisômero único (D20A) (5,51 g).

δ (CDCl_3): 0,95 (6H, dd), 1,53 (2H, t), 1,75-2,00 (3H, m), 2,27 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,72 (3H, d), 3,80 (3H, d), 3,90 (1H, t), 4,20 (1H, m), 4,46 (1H, m), 5,65 (2H, m), 7,35 (5H, m), 7,77 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,62 (2H, d).

^{31}P : δ (CDCl_3): 28,73

Observou-se CI $(\text{M}+\text{H})^+$ 567, $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 566

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -14,94$ ($c=0,38$, MeOH)

Análise: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ exige C, 63,60; H, 6,23; N, 4,94%. Obteve-se C, 63,28; H, 6,20; N, 4,83%

Nova eluição deu um diastereoisômero único, mais lento.

Isômero D20B (5,23 g)

δ (CDCl_3): 0,93 (6H, dd), 1,53 (2H, t), 1,80 (2H, m), 2,17 (1H, m), 3,10 (1H, m), 3,63 (1H, t), 3,71 (3H, d), 3,77 (3H, d), 4,29 (1H, m), 4,44 (1H, m), 5,15 (2H, m), 7,36 (5H, m), 7,75 (2H, t), 8,21 (2H, d), 8,59 (2H, d).

^{31}P : δ (CDCl_3): 29,65

Observou-se CI $(\text{M}+\text{H})^+$ 567 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 566.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13,20$ ($c=0,44$, MeOH)

Análise: $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \cdot \text{H}_2\text{O}$ exige C, 61,64; H, 6,38; N, 4,79%. Obteve-se C, 61,56; H, 6,35; N, 4,62%.

Descrição 21

N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil]-
-(S)-leucina (D21)

O éster benzílico (D20A) (3,7 g) foi dissolvido em metanol (100 ml) e hidrogenado sobre 10% de paládio sobre carvão, à pressão atmosférica, durante 3 h. Filtrou-se a solução e evapo-

rou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um só diastereoisômero (2,7 g) (D21).

δ (CDCl₃): 0,96 (6H, t), 1,58 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,26 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,76 (3H, d), 3,83 (3H, d), 4,29 (1H, m), 4,47 (1H, m), 7,67 (2H, t), 8,14 (2H, d), 8,49 (2H, d).

³¹P: δ (CDCl₃): 29,22.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 477 C₂₃H₂₉N₂O₇P exige M 476.

$[\alpha]_D^{22} = -1,50$ (c = 1,00, MeOH).

Análise: C₂₃H₂₉N₂O₇P.H₂O exige C, 55,87; H, 6,31; N, 5,66%.
Obteve-se C, 55,67; H, 5,84; N, 5,66%.

Descrição 22

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D22)

Preparou-se o composto do título (1,2 g) a partir do ácido (D21) (0,95 g) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,24 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl₃): 0,89 (6H, dd), 1,26 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,84 (2H, m), 2,11 (1H, s largo), 2,60 (3H, d), 2,85 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,55 (1H, t), 3,71 (3H, d), 3,78 (3H, d), 4,19 (1H, m), 4,33 (1H, m), 4,65 (1H, q), 6,56 (1H, d), 7,23 (5H, m), 7,71 (1H, d), 7,76 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,60 (2H, d).

Descrição 23

Ester benzílico da N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-ftalimidopropil]-(S)-leucina (D23)

Preparou-se o composto do título a partir do 3-(ftalimido-propil)propanal (3,36 g) e do éster benzílico da (S)-leucina (sal p-toluenossulfonato) (6,51 g) pelo processo referido na Descrição 20.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel,

eluindo com uma mistura de éter/acetato de etilo (1:1), obteve-se um só diastereoisómero.

Isómero D23A (1,62 g)

δ (CDCl₃): 0,92 (6H, m), 1,38-1,92 (5H, m), 2,13 (1H, m), 2,93 (1H, m), 3,47-4,06 (3H, m), 3,73 (3H, d), 3,79 (3H, d), 5,13 (2H, m), 7,33 (5H, m), 7,70 (2H, m), 7,83 (2H, m).

Nova eluição deu um só diastereoisómero mais lento.

Isómero D23B (1,52 g)

δ (CDCl₃): 0,90 (6H, dd), 1,50 (2H, t), 1,70-2,20 (4H, m), 2,95 (1H, m), 3,53 (1H, t), 3,70 (3H, d), 3,75 (3H, d), 3,75-4,03 (3H, m), 5,14 (2H, m), 7,35 (5H, m), 7,70 (2H, m), 7,83 (2H, m).

Descrição 24

N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-ftalimidopropil]-(S)-leucina (D24)

Preparou-se o composto do título, como um diastereoisómero único (D24A) (0,97 g) a partir do éster benzílico (D23A) (1,52 g) pelo processo referido na Descrição 21.

δ (CDCl₃): 0,96 (6H, dd), 1,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,20 (1H, m), 3,03 (1H, dt), 3,78 (8H, m), 3,98 (1H, m), 7,70 (2H, m), 7,83 (2H, m).

O composto do título foi preparado de modo análogo como um diastereoisómero único (D24B) (0,83 g) a partir do éster benzílico (D23B) (1,4 g).

δ (CDCl₃): 0,96 (6H, d), 1,55 (2H, m), 1,85 (2H, m), 2,15 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,44 (1H, m), 3,78 (8H, m), 7,73 (2H, m), 7,85 (2H, m).

³¹P: δ (CDCl₃): 29,01

Descrição 253-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propanol (D25)

Aqueceu-se em refluxo, durante 30 min, uma mistura de anidrido 4-bromoftálico e 3-amino-1-propanol (12 g) em etanol (200 ml). Deixou-se a solução arrefecer até à temperatura ambiente e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um sólido que foi lavado com éster de que resultou o composto do título (12,2 g) (D25).

δ (CDCl₃): 2,00 (2H, dt), 3,60 (2H, t), 4,35 (2H, t), 7,88 (1H, t), 8,07 (1H, d), 8,44 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,70 (1H, d).

Descrição 263-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propanal (D26)

Preparou-se o composto do título (10,3 g) (D26) a partir do álcool (12,2 g) (D25), pelo processo referido na Descrição 5.

δ (CDCl₃): 2,90 (2H, dt), 4,54 (2H, t), 7,85 (1H, t), 8,04 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,59 (1H, dd), 8,66 (1H, dd), 9,90 (1H, s).

Descrição 27Éster trimetilsililetilílico da N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propil]-(S)-leucina (D27)

Preparou-se o composto do título (D27) a partir do 3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propanal (D26) (3,0 g) e do éster trimetilsililetilílico da (S)-leucina (2,17 g), pelo processo referido na Descrição 20.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com éter de petróleo 40-60°, aumentando até 20% acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°, obteve-se um diastereoisómero único.

Isómero D27A (1,0 g)

δ (CDCl₃): 0,96 (8H, m), 1,48 (2H, t), 1,82 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,94 (1H, m), 3,75 (8H, m), 4,15 (2H, m), 4,24 (1H, m),

4,52 (1H, dt), 7,81 (1H, t), 8,02 (1H, d), 8,39 (1H, d), 8,56 (1H, d), 8,63 (1H, d).

Nova eluição deu um único diastereoisómero mais lento.

Isómero D27B (0,95 g)

δ (CDCl₃): 0,91 (8H, m), 1,47 (2H, t), 1,8 (2H, m), 2,13 (1H, m), 3,06 (1H, m), 3,51 (1H, t), 3,73 (3H, d), 3,79 (3H, d), 4,12 (3H, m), 4,26 (1H, m), 4,41 (1H, m), 7,80 (1H, t), 8,00 (1H, d), 8,38 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,62 (1H, d).

Descrição 28

N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)-propil]-(S)-leucina (D28)

O éster trimetilsililetilico (1,0 g) (D27A) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (50 ml) e arrefeceu-se a solução até 0°C. Juntou-se gota a gota, sob azoto, uma solução 1M de fluoreto de tetrabutylamónio (1,5 ml) em tetra-hidrofurano (10 ml) e agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 24 h. Juntou-se água (20 ml), arrefeceu-se a solução até 0°C e acidificou-se com ácido clorídrico 2N. Extractou-se a solução com acetato de etilo (3x) e lavaram-se os extractos orgânicos juntos com água, secaram-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um só diastereoisómero (0,8 g) (D28A).

δ (CDCl₃): 1,04 (6H, m), 1,73 (2H, m), 2,00-2,60 (3H, m), 3,88 (7H, m), 4,21 (2H, m), 4,40 (2H, m), 7,55 (1H, t), 7,82 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,32 (2H, t).

Preparou-se de modo análogo o composto do título, como um só diastereoisómero, (0,28 g) (D28B) a partir do éster trimetilsililetilico (0,33 g) (D27B).

δ (CDCl₃): 0,98 (6H, d), 1,20-2,20 (5H, m), 3,07 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,50 (1H, t), 3,82 (6H, t), 4,34 (2H, t), 7,87 (1H, t), 8,06 (1H, t), 8,40 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,66 (1H, d).

Descrição 29

N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D29)

Preparou-se o composto do título a partir do ácido (1,0 g) (D28A) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,65 g) pelo método referido na Descrição 19.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 5% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título como um só diastereoisómero (0,3 g) (D29A).

δ (CDCl₃): 0,89 (6H, d), 1,27 (2H, m), 1,62 (1H, m), 1,69 (2H, m), 2,26 (1H, m), 2,70 (3H, d), 2,84 (1H, m), 2,93-3,25 (1H, m), 3,56 (1H, t), 3,72 (3H, t), 3,79 (3H, d), 4,17 (1H, m), 4,31 (1H, m), 4,58 (1H, m), 6,48 (1H, d), 7,23 (5H, m), 7,68 (1H, d), 7,87 (1H, t), 8,06 (1H, d), 8,42 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,68 (1H, d).

Preparou-se de modo análogo o composto do título, como um só diastereoisómero, (0,1 g) (D29B) a partir do ácido (0,28 g) (D28B) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,18 g).

δ (CDCl₃): 0,85 (6H, dd), 1,13 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,90-2,24 (2H, m), 2,80 (3H, d), 3,00 (2H, m), 3,28 (2H, m), 3,70 (3H, d), 3,75 (3H, d), 4,27 (2H, t), 4,77 (1H, m), 7,23 (5H, m), 7,50 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,87 (1H, t), 8,05 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,65 (1H, d).

Descrição 30

N-[N-(1-dibenziloxifosfinil)-3-(2-benziloxifenil)propil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D30)

Preparou-se o composto do título (4,0 g) a partir de 3-(2-benziloxifenil)propanol (4,8 g), da (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (5,82 g) e do fosfito de dibenziltrimetilsililo (6,7 g) pelo processo referido na Descrição 6.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 776 C₄₆H₅₄N₃O₆P exige M 775.

Descrição 31N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(metilmercapto)propil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D31)

O composto do título (4,1 g) (D31) foi preparado a partir do 3-(metilmercapto)propanal (2,08 g), da (S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (5,82 g) e do fosfito de dimetiltrimetilsililo (3,3 g) pelo processo referido na Descrição 9.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 3% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título como mistura de 2 diastereoisômeros (4,1 g) (D31).

δ (CDCl_3): 0,90 (6H, m), 0,90-1,95 (6H, m), 2,08 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, s), 2,10 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, s), 2,60 (2H, t), 2,73 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,76 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,82-3,12 (2H, m), 3,26 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, m), 3,57 ($\frac{1}{2}\text{H}$, m), 3,74 (3H, d), 3,78 (3H, d), 4,55 ($\frac{1}{2}\text{H}$, q), 4,76 ($\frac{1}{2}\text{H}$, m), 6,14 ($\frac{1}{2}\text{H}$, s largo), 7,22 (5H, m), 7,38 ($\frac{1}{2}\text{H}$, s largo), 7,53 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d), 7,64 ($\frac{1}{2}\text{H}$, d).

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 488 $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5\text{PS}$ exige M 487

Descrição 32N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(metilsulfinil)propil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D32)

Juntou-se periodato de sódio (0,86 g) em água (5 ml) a uma solução de N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(metilmercapto)propil]-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (0,98 g) (D31) em metanol (50 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 h e evaporou-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se com água, com solução saturada de cloreto de sódio e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 5% metanol/clorofórmio, obteve-se o composto do título, como uma mistura de 2 diastereoisômeros (0,63 g) (D32).

δ (CDCl_3): 0,87 (6H, m), 1,03-2,35 (6H, m), 2,60 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,66 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,70 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,73 ($1\frac{1}{2}\text{H}$, d), 2,77-3,10 ($4\frac{1}{2}\text{H}$, m),

3,22 (1H, dd), 3,60 ($\frac{1}{2}$ H, m), 3,77 (3H, d), 3,80 (3H, d), 4,53-4,77 (1H, m), 6,14 ($\frac{1}{2}$ H, s largo), 7,10 ($\frac{1}{2}$ H, s largo), 7,22 (5H, m), 7,50 ($\frac{1}{2}$ H, d), 7,57 ($\frac{1}{2}$ H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 504 C₂₂H₃₈N₃O₆PS exige M 503.

Descrição 33

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(metilsulfonil)propil)-(S)-leucil]-
-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D33)

Juntou-se uma solução de periodato de sódio (4,26 g) em água (20 ml) a N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(metilmercapto)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (0,98 g) (D31) em metanol (50 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 72 h e evaporou-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio, lavou-se com água e com solução saturada de cloreto de sódio e secou-se com sulfato de sódio anidro. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 10% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título como mistura de 2 diastereoisômeros (0,52 g) (D33).

δ (CDCl₃): 0,84 (6H, m), 1,02-2,40 (7H, m), 2,70 (1 $\frac{1}{2}$ H, d), 2,74 (1 $\frac{1}{2}$ H, d), 2,93 (1 $\frac{1}{2}$ H, s), 3,01 (1 $\frac{1}{2}$ H, s), 3,03 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,40 ($\frac{1}{2}$ H, m), 3,58 ($\frac{1}{2}$ H, m), 3,78 (6H, m), 4,56 ($\frac{1}{2}$ H, q), 4,66 ($\frac{1}{2}$ H, m), 5,73 ($\frac{1}{2}$ H, d), 6,80 ($\frac{1}{2}$ H, d), 7,23 (5H, m), 7,44 (1H, t).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 520 C₂₂H₃₈N₃O₇PS exige M 519.

Descrição 34

N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil]-
-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D34)

Preparou-se o composto do título (0,53 g), como um só diastereoisômero (D34), a partir do ácido (0,6 g) (D21) e da (S)-triptofano-N-metilamida (0,31 g) pelo processo descrito na Descrição 19.

δ (CDCl_3): 0,89 (6H, dd), 1,35 (2H, m), 1,72 (3H, m), 1,96 (1H, m), 2,71 (3H, d), 2,78 (1H, m), 3,27 (1H, dd), 3,44 (1H, dd), 3,55 (1H, m), 3,62 (3H, d), 3,75 (3H, d), 3,94 (1H, m), 4,17 (1H, m), 4,74 (1H, q), 6,42 (1H, d), 6,97 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,27 (1H, s), 7,62 (2H, dd), 7,77 (2H, t), 8,24 (2H, d), 8,43 (1H, s largo), 8,59 (2H, d).

Descrição 35

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-N ϵ -benziloxycarbonil-lisina-N-metilamida (D35)

Preparou-se o composto do título (1,4 g) como um só diastereoisómero (D35), a partir do ácido (0,95 g) (D21) e da S-N- ϵ -benziloxycarbonil-lisina-N-metilamida (0,42 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl_3): 0,99 (6H, t), 1,32-2,04 (11H, m), 2,23 (1H, m), 2,74 (3H, d), 3,00 (1H, m), 3,73 (3H, d), 4,22-4,55 (3H, m), 5,09 (2H, s), 5,18 (1H, m), 6,50 (1H, d), 7,33 (5H, m), 7,57 (1H, d), 7,75 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,60 (2H, d).

^{31}P δ (CDCl_3): 29,96

p.f. 128-132°C

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 742 $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 751

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -22,49$ (c=0,98%, MeOH).

Análise: $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_9\text{P}$ exige C, 60,71; H, 6,70; N, 9,32%. Obteve-se C, 60,37; H, 6,47; N, 9,12%.

Descrição 36

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)-propil)-(S)-leucil]-(-)-aminoazaciclotridecan-2-ona (D36)

O composto do título (0,75 g) foi preparado como um só diastereoisómero (D36) a partir do ácido (0,6 g) (D21) e da (-)-3-aminoazaciclotridecan-2-ona (0,3 g) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63,6$ (c=1% em metanol)) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl₃): 0,95 (6H, dd), 1,28 (16H, m), 1,52 (2H, m), 1,65-2,11 (5H, m), 2,25 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,04 (1H, s largo), 3,62 (2H, m), 3,71 (3H, d), 3,79 (3H, d), 4,36 (2H, m), 4,54 (1H, m), 6,43 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,76 (2H, t), 8,22 (2H, d), 8,60 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 671 C₃₅H₅₁N₄O₇P exige M 670.

Descrição 37

(S)-N α -t-butiloxicarbonil-N ϵ -benziloxicarbonil-lisina-N-(benziloxicarbonil-aminoetil)amida (D37)

Preparou-se o composto do título (7,2 g) a partir da N α -t-butiloxicarbonil-N ϵ -benziloxicarbonil-lisina (5,3 g) e da 2-(benziloxicarbonilamino)etilamina (2,72 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl₃): 0,90 (15H, m), 1,75 (1H, m), 3,17 (2H, q), 3,32 (4H, s largo), 4,00 (1H, q), 5,10 (4H, s), 5,39 (1H, d), 5,56 (1H, t), 6,76 (1H, s largo), 7,33 (10H, s).

Descrição 38

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-(N ϵ -benziloxicarbonil)lisina-N-(benziloxicarbonilaminoetil)amida (D38)

Dissolveu-se N α -t-butiloxicarbonil-N ϵ -benziloxicarbonil-lisina-N-(benziloxicarbonil-aminoetil)amida (1,22 g) (D37) em diclorometano (20 ml) e juntou-se ácido trifluoroacético (15 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 h e evaporou-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em clorofórmio (25 ml) e juntou-se trietilamina até pH 10, obtendo-se a N ϵ -benziloxicarbonil-lisina-N-(benziloxicarbonil-aminoetil)amida.

Preparou-se o composto do título a partir da referida amina (1,0 g) e do ácido (0,95 g) (D21) pelo processo referido na Descrição 19.



Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 5% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título, como um só diastereoisômero (1,0 g) (D38).

δ (CDCl_3): 0,93 (3H, d), 0,97 (3H, d), 1,30-2,10 (11H, m), 2,20 (1H, m), 3,15 (2H, m), 3,30 (4H, s largo), 3,64 (3H, d), 3,74 (3H, d), 4,32 (4H, m), 5,04 (4H, s), 5,15 (1H, s largo), 5,78 (1H, s largo), 7,08 (1H, s largo), 7,28 (10H, m), 7,65 (1H, d), 7,74 (2H, t), 8,22 (2H, d), 8,59 (2H, d).

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 915 $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_{11}\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 914.

Descrição 39

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-(N_ε-benziloxycarbonil)lisina-N-(etilpirrolidina)amida (D39)

Preparou-se o composto do título a partir da (S)-(N_ε-benziloxycarbonil)lisina-N-(etilpirrolidina)amida (0,73 g) e do ácido (0,83 g) (D21), pelo processo referido na Descrição 19.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 10% metanol/clorofórmio, obteve-se o composto do título como um só diastereoisômero (1,2 g) (D39).

δ (CDCl_3): 0,97 (6H, t), 1,34-1,66 (6H, m), 1,66-2,08 (9H, m), 2,25 (1H, m), 2,58 (6H, m), 3,03 (1H, m), 3,20 (2H, q), 3,30 (2H, q), 3,69 (1H, m), 3,72 (3H, d), 3,80 (3H, d), 4,21-4,44 (2H, m), 4,50 (1H, m), 5,09 (2H, s), 5,31 (1H, t), 6,78 (1H, s largo), 7,32 (5H, m), 7,54 (1H, d), 7,74 (2H, t), 8,22 (2H, d), 8,60 (2H, d).

^{31}P δ (CDCl_3): 30,05

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 835 $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_9\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 834

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -17,21$ (c=1,00, MeOH)

Descrição 40

(S)-N_α-t-butiloxicarbonil-N_ε-benziloxicarbonil-lisina-N-(etil-N-metilpiperazina)amida (D40)

Preparou-se o composto do título (4,2 g) a partir da N_α-t-butiloxicarbonil-N_ε-benziloxicarbonil-lisina (3,8 g) e da 1-aminoetil-4-metilpiperazina (1,43 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl₃): 1,42 (9H, s), 1,50 (7H, m), 1,80 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,50 (10H, m), 3,19 (2H, q), 3,23 (2H, q), 4,05 (1H, m), 4,95 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,17 (1H, m), 6,55 (1H, m), 7,36 (5H, s).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 506 C₂₆H₄₃N₅O₅ exige M 505.

Descrição 41

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-(N_ε-benziloxicarbonil)lisina-N-(etil-N-metilpiperazina)amida (D41)

Preparou-se o composto do título a partir de (D40) (1,1 g) e do ácido (D21) (0,92 g), pelo processo referido na Descrição 38.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com 10% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto do título como um só diastereoisômero (D41) (1,2 g).

δ (CDCl₃): 0,93 (6H, t), 1,30-2,05 (12H, m), 2,26 (3H, s), 2,40 (10H, m), 3,00 (1H, m), 3,22 (4H, m), 3,67 (1H, m), 3,73 (3H, d), 3,80 (3H, d), 4,20-4,42 (2H, m), 4,50 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,25 (1H, m), 6,52 (1H, t largo), 7,30 (5H, s), 7,50 (1H, d), 7,70 (2H, t), 8,20 (2H, d), 8,58 (2H, d).

³¹P δ (CDCl₃): 29,99

Observou-se FAB (M+H)⁺ 864 C₄₄H₆₂N₇O₉P exige M 863

$[\alpha]_D^{22} = -18,80$ (c=0,74, MeOH)

Descrição 423-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propanol (D42)

Dissolveu-se anidrido 3,3-tetrametileno-glutárico (8,4 g) em tolueno (200 ml) e juntou-se, ao longo de 5 min, 3-aminopropan-1-ol (4,5 g) em tolueno (50 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 2 h e depois aqueceu-se em refluxo durante 3 h. Deixou-se a solução arrefecer e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como óleo amarelo-claro (13,8 g) (D42).

δ (CDCl₃): 1,53 (4H, m), 1,72 (6H, m), 2,65 (4H, s), 3,51 (2H, t), 3,92 (2H, t).

Descrição 433-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propanal (D43)

Preparou-se o composto do título (3,3 g) (D43) a partir do álcool (3,4 g) (D42) pelo processo referido na Descrição 5.

δ (CDCl₃): 1,50 (4H, m), 1,71 (4H, m), 2,60 (4H, s), 2,64 (2H, dt), 4,12 (2H, t), 9,75 (1H, s).

Observou-se CI M+H 224

Descrição 44Ester benzílico da N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil]-(S)-leucina (D44)

Preparou-se o composto do título a partir do aldeído (3,2 g) (D43), do sal p-toluenossulfonato do éster benzílico da (S)-leucina (5,7 g) e do trimetilsililfosfite de dimetilo (2,6 g), pelo processo descrito na Descrição 20.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel, eluindo com uma mistura (2:1) de éter/acetato de etilo e aumentando para (1:1) de éter/acetato de etilo, obteve-se um só diastereoisómero.

Isómero D44A (2,14 g)

δ (CDCl_3): 0,92 (6H, t), 1,37-1,87 (13H, m), 1,96 (1H, m), 2,57 (4H, s), 2,82 (1H, m), 3,71 (3H, d), 3,78 (3H, d), 3,83 (2H, m), 4,00 (1H, m), 5,13 (2H, m), 7,34 (5H, m).

^{31}P δ (CDCl_3): 28,74

Observou-se EI MH^+ 537

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -13,33$ ($c=1,00$, MeOH)

Análise: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ exige C, 59,44; H, 7,76; N, 5,13%. Obteve-se C, 59,42; H, 7,65; N, 4,99%.

Nova eluição deu uma mistura de 2 diastereoisômeros (3,12 g). Nova eluição deu um único diastereoisômero mais lento.

Isômero D44B (0,70 g)

δ (CDCl_3): 0,91 (6H, dd), 1,50 (6H, t largo), 1,70 (7H, m), 1,94 (1H, m), 2,59 (4H, s), 2,93 (1H, m), 3,53 (1H, t), 3,74 (6H, d), 3,84 (1H, m), 4,00 (1H, m), 5,16 (2H, s), 7,34 (5H, m).

^{31}P δ (CDCl_3): 29,55

Observou-se EI MH^+ 537

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11,47$ ($c=0,78$, MeOH)

Análise: $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_7\text{P} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ exige C, 59,44; H, 7,76; N, 5,13%. Obteve-se C, 59,27; H, 7,58; N, 4,87%.

Descrição 45

N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]-propil]-(S)-leucina (D45)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisômero (D45A) (1,7 g) a partir do éster benzílico (D44A) (2,1 g) pelo processo descrito na Descrição 21.

δ (CDCl_3): 0,96 (6H, dd), 1,50 (6H, m), 1,70 (6H, m), 1,74

(1H, m), 2,06 (1H, s largo), 2,60 (4H, s), 2,98 (1H, m), 3,76 (3H, d), 3,81 (3H, d), 3,90 (2H, m), 4,03 (1H, m).

^{31}P δ (CDCl_3): 29,13

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 447 $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 446

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -9,11$ ($c=0,48$, MeOH)

Preparou-se de modo análogo o composto do título, como um só diastereoisômero (D45B) (0,5 g) a partir do éster benzílico (D44B) (0,7 g).

δ (CDCl_3): 0,96 (6H, dd), 1,50 (6H, s largo), 1,60-1,90 (7H, m), 2,00 (1H, m), 2,59 (4H, s), 2,92 (1H, m), 3,41 (1H, t), 3,73 (1H, m), 3,80 (3H, d), 3,84 (3H, d), 3,92 (1H, m).

Descrição 46

N-[1-(dimetoxifosfinil)-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]-propil)-(S)-leucil-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D46)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisômero (0,43 g) (D46A) a partir do ácido (D45A) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,2 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl_3): 0,87 (6H, dd), 1,20 (2H, m), 1,51 (5H, m), 1,73 (6H, s largo), 1,90 (1H, m), 2,61 (4H, s), 2,73 (3H, d), 3,12 (2H, m), 3,49 (1H, m), 3,72 (3H, d), 3,77 (3H, d), 3,74 (2H, m), 3,90 (1H, m), 4,57 (1H, q), 6,32 (1H, d largo), 7,25 (5H, m), 7,48 (1H, d).

^{31}P δ (CDCl_3): 30,10

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 607 $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 606

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25,38$ ($c=0,76$, MeOH)

Análise: $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ exige C, 58,52; H, 7,86; N, 9,10%.
Obteve-se C, 58,67; H, 7,50; N, 9,17%.

O composto do título foi preparado de modo análogo, como um só diastereoisômero (D46B) (0,46 g) a partir do ácido (0,5 g) (D45B) e da (S)-fenilalanina-N-metilamida (0,22 g).

δ (CDCl₃): 0,82 (6H, t), 1,00 (1H, m), 1,16 (1H, m), 1,50 (5H, m), 1,70 (6H, m), 1,95 (1H, m), 2,60 (4H, s), 2,70 (3H, d), 2,98 (1H, dd), 3,10 (1H, m), 3,30 (1H, dd), 3,73 (3H, d), 3,78 (3H, d), 3,85 (3H, m), 4,77 (1H, m), 7,22 (5H, m), 7,34 (1H, d largo), 7,47 (1H, d).

Descrição 47

N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil)-(S)-leucil]-(S)-benziloxycarbonil-lisina-N-metilamida (D47)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisômero (0,5 g) (D47) a partir do ácido (0,45 g) (D45A) e da (S)-N_ε-benziloxycarbonil-lisina-N-metilamida (0,29 g) pelo processo referido na Descrição 19.

δ (CDCl₃): 0,96 (6H, dd), 1,47 (8H, m), 1,75 (11H, m), 1,98 (1H, m), 2,59 (4H, s), 2,75 (3H, d), 2,80 (1H, m), 3,20 (2H, m), 3,60 (1H, t), 3,72 (3H, d), 3,79 (3H, d), 3,85 (1H, m), 4,00 (1H, m), 4,30 (1H, q), 5,09 (2H, s), 5,17 (1H, s largo), 6,40 (1H, d largo), 7,34 (5H, s), 7,44 (1H, d).

³¹P δ (CDCl₃): 30,01

Observou-se FAB (M+H)⁺ 722 C₃₅H₅₆N₅O₉P exige M 721

$[\alpha]_D^{22} = -28,87$ (c=0,95, MeOH)

Análise: C₃₅H₅₆N₅O₉P $\frac{1}{2}$ H₂O exige C, 57,72; H, 7,86; N, 9,58%.
Obteve-se C, 57,22; H, 7,37; N, 9,54

Descrição 48

N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-aminopropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D48)

Dissolveu-se N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-ftalimidopropil]-
-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (1 g) (D9) em solução
metanólica 0,2M de hidrazina (50 ml) e agitou-se a solução à
temperatura ambiente durante 24 h. Evaporou-se o solvente no
vácuo, tratou-se a mistura com metanol, filtrou-se e evaporou-se
o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título, como mis-
tura de 2 diastereoisômeros (0,7 g) (D48) que foi usada na fase
seguinte sem purificação adicional.

Descrição 49

N-[N-(1-dimetoxifosfinil)-3-(benziloxycarbonilamino)propil]-(S)-
-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (D49)

Dissolveu-se N-[N-(1-(dimetoxifosfinil)-3-aminopropil)-(S)-
-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (4,5 g) (D48) em água (20
ml) e dioxano (20 ml). Juntou-se cloroformato de benzilo (1,8
ml) e manteve-se o pH a 9-9,5 pela adição de solução a 10% de
hidróxido de sódio. Depois de agitar à temperatura ambiente du-
rante a noite, extractou-se a solução com clorofórmio.
Lavaram-se os extractos orgânicos com água, secaram-se com
sulfato de sódio anidro, filtraram-se e evaporou-se o solvente
no vácuo, obtendo-se um óleo incolor.

Por purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel,
eluindo com 10% metanol/acetato de etilo, obteve-se o composto
do título como uma mistura de 2 diastereoisômeros (4,7 g) (D49).

δ (CDCl₃): 0,87 (6H, m), 0,96-2,17 (6H, m), 2,59 (1½H, d),
2,62 (1½H, d), 2,62 (1½H, d), 2,80 (1H, m), 3,00 (2H, m), 3,24
(2H, m), 3,44 (1H, m), 3,70 (6H, t), 4,66 (1H, m), 5,07 (2H, m),
5,36 (½H, t largo), 6,12 (½H, d), 6,41 (½H, t largo), 7,24 (11H,
m), 7,60 (½H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 591 C₂₉H₄₃N₄O₇P exige M 590

Exemplo 1

N-[N-(1-fosfono-1-(2-hidroxifenil)metil)leucil]-N,O-dimetil-(S)-
-tirosinamida (E1)

Dissolveu-se o éster dietílico (D3) (0,2 g) em diclorometa-

no (10 ml) e tratou-se com bromotrimetilsilano (0,5 ml). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 4 dias, juntou-se metanol (20 ml) e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o produto em bruto. Por cromatografia em coluna com sílica de fase inversa, eluindo com um gradiente de 5% até 30% de metanol em água, obteve-se o composto do título (0,16 g) como mistura de diastereoisômeros.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 508. C₂₄H₃₄N₃O₇P exige M 507.

Exemplo 2

N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximida)propil)-(S)-leucil]-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida (E2)

Dissolveu-se o éster dibenzílico (D6A) (0,5 g) em etanol (100 ml) e hidrogenou-se com 10% de paládio sobre carvão, à pressão atmosférica, durante 24 h. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um só diastereoisômero (E2A) (0,38 g).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 639. C₃₂H₃₉N₄O₈P exige M 638.

Analogamente, o éster dibenzílico (D6B) deu o composto do título como um só diastereoisômero (E2B).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 639. C₃₂H₃₉N₄O₈P exige M 638.

Exemplo 3

N-[N-(1-fosfono-3-ftalimidopropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida

Dissolveu-se o éster dimetílico (D9) (1 g) em diclorometano (10 ml) e juntou-se bromotrimetilsilano (1,56 g) sob azoto à temperatura ambiente. Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 3 h e depois sob refluxo durante 1,5 h. Deixou-se a solução arrefecer, evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se um óleo incolor que se dissolveu em dioxano (5 ml) e água (0,5 ml) e se submeteu a refluxo durante 1 h. Evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um produto cristalino, branco, (0,7 g), como mistura de 2 diastereoi-

sómeros.

δ (CD₃OD): 0,98 (6H, m), 1,55-2,40 (5H, m), 2,65 (3H, s), 2,80-3,25 (3H, m), 3,68 (1½H, m), 3,84 (½H, m), 4,21 (½H, m), 4,43 (½H, t), 4,67 (1H, m), 7,27 (5H, m), 7,84 (4H, m).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 559 C₂₇H₃₅N₄O₇P exige M 558

Dissolveu-se o éster dimetílico (D9A) (0,06 g) em dicloro-
metano (10 ml) e arrefeceu-se a solução até -20°C. Juntou-se io-
dotrimetilsilano (0,1 ml) sob azoto, a -20°C, e agitou-se a
solução durante 30 min. Deixou-se a solução aquecer até
temperatura ambiente e agitou-se durante 3 h. Evaporou-se o
solvente no vácuo, dissolveu-se o resíduo em metanol (20 ml) e
agitou-se durante 2 h. Evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-
se o composto do título (0,05 g) como um só diastereoisómero.

δ (CD₃OD): 1,00 (6H, t), 1,70 (3H, m), 2,06 (1H, m), 2,42
(1H, m), 2,69 (3H, s), 2,83-3,20 (3H, m), 3,70 (1H, m), 3,86
(1H, m), 4,42 (1H, t), 4,68 (1H, dd), 7,30 (5H, m), 7,85 (4H,
m).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 559 C₂₇H₃₅N₄O₇P exige M 558

Exemplo 4

N-[N-(1-fosfono-4-(1,8-naftalenodicarboximido)butil)-(S)-leu-
cil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E4)

O composto do título (2,7 g) foi preparado a partir do
éster dibenzílico (D12) (3,23 g) pelo processo referido no
Exemplo 2.

δ (CD₃OD): 0,68 (3H, dd), 0,83 (3H, dd), 1,06-1,90 (7H, m),
2,25-3,15 (4H, m), 2,53 (1½H, s), 2,60 (1½H, s), 3,94 (1½H, m),
4,24 (½H, t), 4,50 (1H, m), 7,06 (5H, m), 7,51 (2H, t), 8,14
(2H, d), 8,22 (2H, d).

Observou-se FAB (M+Na)⁺ 645. C₃₂H₃₉N₄O₇P exige M 622.

Exemplo 5

N-[N-(1-fosfono-2-(1,8-naftalenodicarboximido)etil)-(S)-leucil]-
-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E5)

O composto do título (0,69 g) foi preparado a partir do éster dibenzílico (D15) (1,14 g) pelo processo descrito no Exemplo 2.

δ (CD₃OD): 0,27 (1½H, d), 0,42 (1½H, d), 0,96 (3H, d), 0,96-1,80 (3H, m), 2,46 (1½H, s), 2,74 (1½H, s), 2,50-3,30 (3H, m), 4,14 (½H, t), 4,50 (2H, m), 4,66 (1H, m), 4,81 (½H, m), 7,17 (5H, m), 7,76 (2H, t), 8,32 (2H, t), 8,50 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 595. C₃₀H₃₅N₄O₇P exige M 594.

Exemplo 6

N

-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leu-
cil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E6)

O composto do título (0,63 g) foi preparado, como um só diastereoisómero (E6A), a partir do éster dibenzílico (D16A) pelo processo descrito no Exemplo 2.

O composto do título (0,4 g) foi também preparado, como um só diastereoisómero (E6A) a partir do éster dimetílico (D22) por tratamento com bromotrimetilsilano (1 ml) em diclorometano (50 ml), à temperatura ambiente, sob azoto, durante 48 h. Evaporou-se o solvente no vácuo, dissolveu-se o resíduo em metanol (25 ml) e água (5 ml) e agitou-se durante 2 h. Evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título (E6A) (0,4 g) como um sólido branco.

δ (CD₃OD): 1,02 (6H, dd), 1,78 (4H, m), 2,14 (1H, m), 2,70 (3H, s), 2,96 (1H, dd), 3,12 (1H, dd), 3,99 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,78 (1H, dd), 7,22 (5H, m), 7,78 (2H, t), 8,34 (2H, d), 8,53 (2H, d).

³¹P: δ (CD₃OD): 18,47

Observou-se FAB (M+H)⁺ 609. C₃₁H₃₇N₄O₇P exige M 608

$$[\alpha]_D^{22} = -25,39 \text{ (c=0,81, MeOH)}$$

Analogamente, o éster dibenzílico (D16B) deu o composto do título como um só diastereoisômero (E6B).

δ (CD₃OD): 1,00 (6H, m), 1,76 (3H, m), 2,03 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,95 (2H, m), 3,14 (1H, dd), 4,16 (2H, m), 4,46 (1H, t), 4,69 (1H, dd), 7,30 (5H, m), 7,75 (2H, t), 8,30 (2H, d), 8,46 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 609. C₃₁H₃₇N₄O₇P exige M 608

Exemplo 7

N-[N-(1-fosfono-3-fenilpropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E7)

Dissolveu-se o éster dibenzílico (D19A) (0,46 g) em etanol (100 ml) e hidrogenou-se com 10% de paládio sobre carvão vegetal, à pressão atmosférica, durante 24 h. Filtrou-se a solução e evaporou-se o solvente no vácuo, obtendo-se o composto do título como um sólido branco como um só diastereoisômero (E7A) (0,35 g).

δ (CD₃OD): 0,95 (6H, dd), 1,66 (3H, m), 1,85 (1H, m), 2,14 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,50-2,84 (2H, m), 2,70 (3H, s), 2,92 (1H, dd), 3,07 (1H, dd), 4,40 (1H, t), 4,63 (1H, dd), 7,23 (10H, m).

$$[\alpha]_D^{22} = -26,24^\circ \text{ (c=1\% em metanol)}$$

p.f. = 147-150°C.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 490. C₂₅H₃₆N₃O₅P exige M 489.

Análise: C₂₅H₃₆N₃O₅P.½H₂O exige C, 60,23; H, 7,48; N, 8,43%. Obteve-se C, 59,84; H, 7,29; N, 8,43%.

Analogamente, preparou-se o composto do título a partir do

éster dibenzílico (D19B) (0,14 g) como um sólido branco, como um só diastereoisómero (E7B) (0,10 g).

δ (CD₃OD): 0,81 (6H, dd), 1,52 (3H, m), 1,78 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,52 (3H, s), 2,60 (1H, m), 2,65-3,04 (4H, m), 3,91 (1H, s largo), 4,49 (1H, t), 7,13 (10H, m).

$[\alpha]_D^{22} = -13,71^\circ$ (c=1% em metanol).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 490. C₂₅H₃₆N₃O₅P exige M 489.

Exemplo 8

N-[N-(1-fosfono-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propil)-
-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E8)

Preparou-se o composto do título, como um só diastereoisómero (0,08 g), (E8A), a partir do éster dimetílico (0,2 g) (D29A), pelo processo descrito no Exemplo 6.

δ (CD₃OD): 1,02 (6H, dd), 1,76 (3H, d largo), 2,02 (1H, s largo), 2,40 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,84 (1H, m), 2,94 (1H, dd), 3,11 (1H, dd), 4,04 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,47 (1H, t), 4,67 (1H, dd), 7,30 (5H, m), 7,79 (1H, t), 7,98 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,45 (2H, t).

Analogamente, preparou-se o composto do título, como um só diastereoisómero (E8B) a partir do éster dimetílico (D29B).

δ (CD₃OD): 0,97 (6H, dd), 1,78 (4H, m), 2,16 (1H, m), 2,94 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), 3,20 (1H, m), 3,93 (1H, s largo), 4,05 (1H, s largo), 4,47 (1H, m), 4,70 (1H, t), 7,77 (1H, t), 7,95 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,42 (2H, t).

Exemplo 9

N-[N-(1-fosfono-3-(benziloxicarbonilamino)propil)-
-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E9)

Preparou-se o composto do título a partir do éster dimetílico (D49) por tratamento com bromotrimetilsilano durante 3 h como se descreve no Exemplo 6.

δ (CD₃OD): 0,96 (6H, m), 1,55-2,30 (5H, m), 2,70 (3H, m), 2,88-3,21 (5H, m), 3,65 (1H, m), 4,05-4,45 (1H, m), 5,10 (2H, m), 7,30 (10H, m).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 563. C₂₇H₃₉N₄O₇P exige M 562

Exemplo 10

N-[N-(1-fosfono-3-(2-hidroxifenil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E10)

Preparou-se o composto do título, como mistura de 2 diastereoisómeros (2,5 g) E10), a partir do éster dibenzílico (D30) (4 g), pelo processo descrito no Exemplo 2.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 506. C₂₅H₃₆N₃O₆P exige M 505

Exemplo 11

N-[N-(1-fosfono-3-(metilmercapto)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E11)

Preparou-se o composto do título, como mistura de 2 diastereoisómeros (0,15 g) (E11), a partir do éster dimetílico (0,19 g) (D31), por tratamento com bromotrimetilsilano durante 24 h, como se descreveu no Exemplo 6.

Observou-se FAB (M+H)⁺ 460. C₂₀H₃₄N₃O₅PS exige M 459

Exemplo 12

N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfinil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E12)

Preparou-se o composto do título, como mistura de 2 diastereoisómeros (0,42 g) (E12), a partir do éster dimetílico (D32) (0,52 g), por tratamento com bromotrimetilsilano durante 24 h, como se descreveu no Exemplo 6.

δ (CD₃OD): 0,99 (6H, m), 1,60-2,47 (5H, m), 2,70 (3H, m), 2,77-3,53 (8H, m), 4,36 ($\frac{1}{2}$ H, m), 4,45 ($\frac{1}{2}$ H, m), 4,70 (1H, m), 7,31 (5H, m).

Exemplo 13N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfonil)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenil-alanina-N-metilamida (E13)

Preparou-se o composto do título, como mistura de 2 diastereoisómeros (0,4 g), (E13), a partir do éster dimetílico (D33) (0,5 g), por tratamento com bromotrimetilsilano, durante 48 h, como se descreveu no Exemplo 6.

δ (DMSO): 9,80 (6H, m), 1,22-1,54 (5H, m), 2,43 (1H, m), 2,50 (1½H, d), 2,57 (1½H, d), 2,84 (1H, m), 2,90 (1½H, s), 2,94 (1½H, s), 2,94-3,40 (4H, m), 4,50 (1H, m), 7,22 (5H, m), 8,06 (½H, d), 8,14 (½H, d), 8,33 (½H, d), 8,49 (½H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 492. C₂₀H₃₄N₃O₇PS exige M 491

Exemplo 14N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-triptofano-N-metilamida (E14)

Preparou-se o composto do título, como um só diastereoisómero (0,4 g) (E14), a partir do éster dimetílico (D34) (0,52 g) por tratamento com iodotrimetilsilano, como se descreveu no Exemplo 3.

δ (CD₃OD): 0,65 (3H, d), 0,73 (3H, d), 1,20 (3H, m), 1,52 (1H, m), 1,72 (1H, m), 2,00 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,50 (3H, s), 2,58 (1H, m), 3,45 (1H, t), 4,06 (2H, m), 4,50 (1H, dd), 6,77 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,10 (1H, t), 7,45 (1H, d), 7,70 (2H, t), 8,23 (2H, d), 8,42 (2H, d).

³¹P: δ (CD₃OD): 24,58

Observou-se FAB (M+Na)⁺ 670. C₃₃H₃₈N₅O₇P exige M 647

$[\alpha]_D^{22} = -20,41$ (c=0,8%, MeOH)

Exemplo 15Hidrocloreto de N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-metilamida (E15)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisóme-

ro (0,62 g) (E15) a partir do éster dimetílico (1,0 g) (D35) por tratamento com bromotrimetilsilano durante 48 h como se descreveu no Exemplo 6. Dissolveu-se o produto em metanol e tratou-se com éter/HCl, obtendo-se o sal hidrocloreto.

δ (CD₃OD): 0,90 (6H, t), 1,44 (2H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 2,08 (1H, m), 2,40 (1H, m), 2,60 (3H, s), 2,92 (2H, m), 3,26 (1H, m), 4,24 (2H, m), 4,34 (1H, m), 4,45 (1H, t), 7,73 (2H, t), 8,27 (2H, d), 8,45 (2H, d).

³¹P δ (CD₃OD): 17,00

$[\alpha]_D^{22} = -9,03$ (c=0,89, MeOH)

Observou-se FAB (M+H)⁺ 590. C₂₈H₄₀N₅O₇P exige M 589

Exemplo 16

Sal dissódico da N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)-propil)-(S)-leucil]-(-)-aminoazaciclotridecan-2-ona (E16)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (0,6 g) (E16) a partir do éster dimetílico (0,7 g) (D36) por tratamento com bromotrimetilsilano durante 48 h como se descreveu no Exemplo 6. Dissolveu-se o produto em metanol/água e converteu-se no sal dissódico pela adição de dois equivalentes de hidróxido de sódio.

δ (CD₃OD): 0,98 (6H, m), 1,10-1,98 (22H, m), 2,18 (1H, s largo), 2,68 (2H, m), 3,63 (1H, q), 4,30 (3H, m), 7,75 (2H, q), 8,24 (2H, t), 8,46 (2H, t).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 687. C₃₃H₄₇N₄O₇PNa₂ exige M 686

Exemplo 17

Di-hidrocloreto de N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(aminoetil)amida (E17)

Dissolveu-se o éster dimetílico (D38) (0,4 g) em diclorometano (40 ml) e juntou-se uma solução etérea 1,0M de cloreto de hidrogénio (1,2 ml). Juntou-se bromotrimetilsilano (4 ml), agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 48 h e evaporou-

-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em metanol (20 ml) e agitou-se a solução durante 2 h. Pela adição de acetona obteve-se o composto do título (0,75 g) como um só diastereoisómero (E17).

δ (CD₃OD): 1,02 (3H, d), 1,05 (3H, d), 1,47-2,03 (10H, m), 2,20 (1H, m), 2,54 (1H, m), 3,08 (4H, m), 3,37-3,63 (3H, m), 4,40 (2H, m), 4,58 (1H, t), 7,88 (2H, t), 8,41 (2H, d), 8,62 (2H, d).

Observou-se FAB (M+H)⁺ 619. C₂₉H₄₃N₆O₇P exige M 618

Exemplo 18

Di-hidrocloreto de N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(etilpirrolidina)amida (E18)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (0,4 g) (E18) a partir do éster dimetílico (D39) (0,6 g) pelo processo descrito no Exemplo 17.

δ (CD₃OD): 1,03 (3H, d), 1,06 (3H, d), 1,50-2,22 (13H, m), 2,55 (1H, m), 3,03 (2H, q), 3,12 (2H, m), 3,32 (4H, m), 3,54 (1H, m), 3,66 (1H, m), 3,75 (2H, m), 4,34 (2H, m), 4,62 (1H, t), 7,87 (2H, t), 8,40 (2H, d), 8,50 (2H, d).

³¹P δ (CD₃OD): 15,71

Observou-se FAB (M+H)⁺ 673. C₃₃H₄₉N₆O₉P exige M 672

Exemplo 19

Tri-hidrocloreto de N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-(etil-N-metilpiperazina)amida (E19)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (E19) (0,9 g) a partir do éster dimetílico (D41) (1,1 g) pelo processo descrito no Exemplo 17.

δ (CD₃OD): 1,03 (6H, dd), 1,55 (2H, m), 1,69-2,03 (7H, m), 2,25 (1H, m), 2,53 (1H, m), 3,01 (1H, t), 3,05 (3H, s), 3,50

(4H, m), 3,65 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,81 (8H, s largo), 4,31-4,47 (4H, m), 4,55 (1H, t), 7,82 (2H, t), 8,35 (1H, d), 8,54 (1H, d).

^{31}P δ (CD_3OD): 17,45

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 702. $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_7\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 701

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1,79$ ($c=0,78$, MeOH)

Exemplo 20

N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida (E20)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (E20A) (0,37 g) a partir do éster dimetílico (D46A) (0,4 g) por tratamento com bromotrimetilsilano durante 48 h como se descreve no Exemplo 6.

δ (CD_3OD): 0,97 (6H, d), 1,50 (4H, m), 1,72 (8H, m), 2,17 (1H, m), 2,65 (4H, s), 2,69 (3H, s), 2,75 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,12 (1H, m), 3,77 (2H, m), 4,39 (1H, q), 4,68 (1H, q), 7,28 (5H, m).

^{31}P δ (CD_3OD): 18,54

Observou-se FAB $(\text{M}+\text{H})^+$ 579. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{P}$ exige $\underline{\text{M}}$ 578

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -23,45$ ($c=0,64$, MeOH)

Analogamente, preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (E20B) (0,41 g) a partir do éster dimetílico (D46B) (0,46 g).

Exemplo 21

Hidrocloreto de N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]propil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-metilamida (E21)

Preparou-se o composto do título como um só diastereoisómero (E21) (0,3 g) a partir do éster dimetílico (D47) (0,5 g) pelo processo descrito no Exemplo 17.

δ (CD₃OD): 1,02 (6H, t), 1,55 (6H, m), 1,66-1,87 (11H, m), 1,95 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,72 (4H, s), 2,74 (3H, s), 3,00 (2H, t), 3,23 (1H, m), 3,90 (1H, m), 4,09 (1H, m), 4,42 (1H, q), 4,49 (1H, t)

^{31}P δ (CD₃OD): 18,04

Observou-se FAB (M+H)⁺ 560. C₂₅H₄₆N₅O₇P exige M 559

$[\alpha]_D^{22} = -16,72$ (c=0,66, MeOH)

Exemplo 22

Prepararam-se composições para administração oral combinando o seguinte:

1) Formulação de Dosagem Sólida

	<u>% p/p</u>
Composto de Fórmula 1	10
Estearato de magnésio	0,5
Amido	2,0
Celulose HPM	1,0
Celulose microcristalina	86,5

A mistura pode ser sujeita a pressão para dar comprimidos ou pode encher cápsulas de gelatina dura.

O comprimido pode ser revestido pela aplicação de uma suspensão de um formador de película (p. ex. celulose HPM), pigmentos (p. ex. dióxido de titânio) e plastificante (p. ex. ftalato de dietilo), secando a película por evaporação do solvente. A película de revestimento pode constituir 2,0% a 6,0% do peso do comprimido, de preferência cerca de 3,0%.

2) Cápsula

	<u>% p/p</u>
Composto de Fórmula 1	20
Polietilenoglicol	80

O composto é disperso ou dissolvido no veículo líquido, adicionando, se necessário, um agente espessante. A formulação é depois fechada numa cápsula de gelatina mole por tecnologia adequada.

Exemplo 23

Pode-se preparar uma composição farmacêutica para administração parentérica combinando o seguinte:

	<u>Nível Preferido</u>
Composto de Fórmula 1	1,0%
Solução salina	99,0%

A solução é esterilizada e selada em recipientes estéreis.

Ensaio dos Inibidores da Colagenase

O ensaio é essencialmente conduzido como em Cawston e Barrett, Anal. Biochem. 99, 340-345 (1979). Os compostos de ensaio são dissolvidos em metanol por sonicação e adicionados à colagenase (purificada a partir de sobrenadantes de culturas de linhas de células de fibroblastos do pulmão humano, WI-38) em tampão. Após 5 min de pré-incubação a 37°C, os tubos de ensaio são arrefecidos até 4°C e junta-se-lhe colagénico tipo I de pele de ratazana ³H-acetilado. Incubam-se os tubos de ensaio a 37°C durante a noite. O ³H-colagénico forma fibrilas insolúveis que são o substrato para o enzima.

Para terminar o ensaio, os tubos de ensaio são centrifugados a 12 000 rpm durante 15 min. O ³H-colagénico não digerido é pelletizado, enquanto que o ³H-colagénico digerido é obtido sob a forma de péptidos solúveis no sobrenadante. Retira-se uma amostra do sobrenadante para contagem por cintilação líquida.

A actividade dos inibidores da colagenase (IC₅₀: 50% da concentração inibitória) é expressa como a concentração do composto que inibe uma concentração conhecida (padrão) do enzima, em 50%.

Os compostos dos Exemplos 2-12 tinham valores IC₅₀ na gama

74 483

P30181

-62-

$2,3 \times 10^{-6} - 1,3 \times 10^{-8} \text{ M.}$

Lisboa,

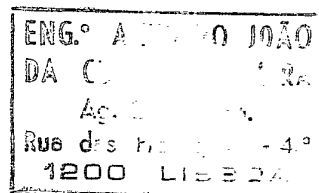
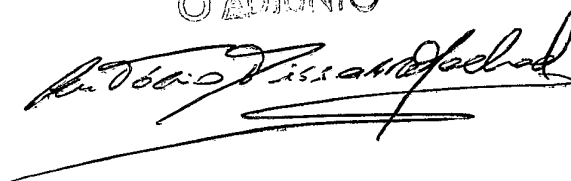
21 OUT 1973

Por SMITHKLINE BEECHAM plc

=O AGENTE OFICIAL=

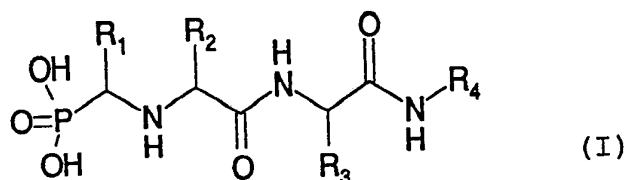
O ADJUNTO

22 OUT 1973



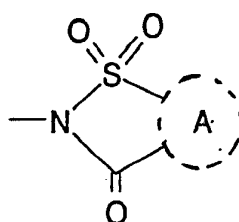
REIVINDICAÇÕES

1 - Composto caracterizado por ter a fórmula (I) ou um seu sal:

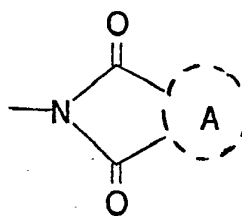


na qual,

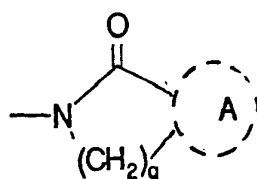
R_1 é $-(CH_2)_n-W$ onde n é 0-6 e W é amino, fenilo opcionalmente substituído, $-CONR_5R_6$, $-NR_5COR_6$, $NR_5CO_2CH_2R_6$ ou $NR_5CONR_5R_6$ onde R_5 é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} e R_6 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , fenilo ou heteroarilo opcionalmente substituído, ou R_5 e R_6 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros, com um átomo opcional de oxigénio ou enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel; ou W é $-S(O)_p-R_7$ onde p é 0, 1 ou 2 e R_7 é alquilo C_{1-6} ; ou W é um grupo de sub-fórmula (a), (b), (c) ou (d):



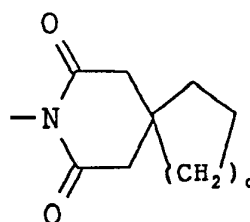
(a)



(b)



(c)



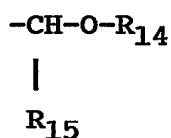
(d)

onde, na sub-fórmula (a), (b) e (c) A representa um anel arilo ou heteroarilo, mono ou bicíclico, opcionalmente substituído, e na sub-fórmula (c) e (d) q é um número inteiro entre 1 e 3;

R_2 é alquilo C_{3-6} ;

R_3 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , $-CH_2-Z$ onde Z é fenilo ou

heteroarilo opcionalmente substituído, $-(CH_2)_rNR_8R_9$, $-(CH_2)_rNHCOR_{10}$, $-(CH_2)_rNR_{11}C(=NR_{12})NR_8R_9$, $-(CH_2)_rCONH(CH_2)_sNR_8R_9$ ou $(CH_2)_r-R_{13}$ onde r é 1 a 6, s é 2 a 4, sendo cada um de R_8 e R_9 , independentemente um do outro, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ou R_8 e R_9 em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros, com um átomo opcional de oxigénio ou enxofre ou um segundo átomo de azoto opcionalmente substituído no anel, R_{10} é alquilo C_{1-6} ou $-(CH_2)_tNR_8R_9$, onde t é 1 ou 2 e R_8 e R_9 são definidos como anteriormente, R_{11} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ou R_{11} e R_8 em conjunto com os átomos de azoto aos quais estão ligados formam um anel com 5, 6 ou 7 membros opcionalmente substituído, R_{12} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} e R_{13} é um anel piperidilo opcionalmente substituído ou R_3 é um grupo:



onde R_{14} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou benzilo opcionalmente substituído e R_{15} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ; e R_4 é hidrogénio, alquilo C_{1-6} ou $-(CH_2)_rNR_8R_9$ na qual r , R_8 e R_9 são definidos tal como para R_3 ; ou R_3 e R_4 são ligados conjuntamente como $-(CH_2)_m-$ onde m é um número inteiro entre 4 e 12, ou R_3 e R_4 são ligados como $-(CH_2)_x-NR_{16}-(CH_2)_y-$ onde x é um número inteiro entre 1 e 9, y é um número inteiro entre 2 e 10, e a porção $-(CH_2)_x-$ está adjacente ao átomo de carbono que suporta R_3 assinalado com um asterisco na fórmula (I), e R_{16} é seleccionado de entre hidrogénio, alquilo C_{1-6} , alcanóilo C_{2-6} , alcóxicarbonilo C_{1-6} , aroílo, aralquilo ou aralquilóxicarbonilo, estando em cada um deles a porção arilo opcionalmente substituída.

2 - Composto de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por R_1 ser 2-hidroxifenilo, $-(CH_2)_n-W$, onde n é 2 e W é amino, fenilo, 2-hidroxifenilo, $NHCO_2CH_2Ph$, N-ftalimido, 4-bromo-1,8-naftalenodicarboxamido, 7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decilo, metilmercapto, metilsulfinilo ou metilsulfonilo, ou R_1 ser $-(CH_2)_n-W$,

onde n é 1, 2 ou 3 e W é um grupo 1,8-naftalenodicarboxamido.

3 - Composto de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R₂ ser n-butilo, iso-butilo ou sec-butilo.

4 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por R₃ ser benzilo, alquilamino C₁₋₆, 4-metoxibenzilo, -(CH₂)₄NH₂ ou 3-indolilmetilo e R₄ ser metilo ou -(CH₂)₂NR₈R₉ onde R₈ e R₉ são ambos hidrogénio ou em conjunto com o átomo de azoto ao qual estão ligados, formam um grupo pirrolidina ou N-metilpiperazina, ou R₃ e R₄ serem combinados para formarem um grupo -(CH₂)₁₀.

5 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por os centros quirais marcados com um asterisco na fórmula (I) terem a configuração (S) quando R₃ não é hidrogénio.

6 - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser:

N-[N-(1-fosfono-1-(2-hidroxifenil)metil)-leucil]-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximida)propil)-(S)-leucil]-N,O-dimetil-(S)-tirosinamida,

N-[N-(1-fosfono-3-ftalimidopropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-4-(1,8-naftalenodicarboximido)butil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-2-(1,8-naftalenodicarboximido)etil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

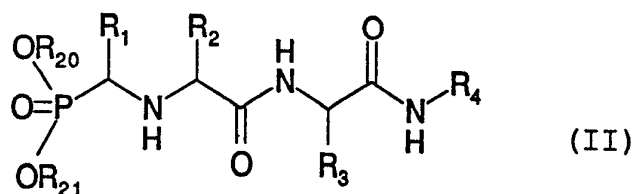
N-[N-(1-fosfono-3-fenilpropil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(4-bromo-1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(benziloxicarbonilamino)propil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-metilamida,

N-[N-(1-fosfono-3-(2-hidroxifenil)propil)-(S)-leucil]-(S)-feni-
 lalanina-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(metilmercapto)propil)-(S)-leucil]-(S)-feni-
 lalanina-N-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfinil)propil)-(S)-leucil]-(S)-feni-
 lalanina-N-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(metilsulfonil)propil)-(S)-leucil]-(S)-feni-
 lalanina-N-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S) triptofan-N-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S)-lisina-N-metilamida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S)-aminoazaciclotridecan-2-ona,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S)-lisina-N-(aminoetil)-amida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S)-lisina-N-(etilpirrolidina)-amida,
 N-[N-(1-fosfono-3-(1,8-naftalenodicarboximido)propil)-(S)-
 -leucil]-(S)-lisina-N-(etil-N-metilpiperazina)-amida,
 N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]pro-
 pil)-(S)-leucil]-(S)-fenilalanina-N-metilamida, ou
 N-[N-(1-fosfono-3-[8-(7,9-dioxo-8-azaspiro[4,5]decil)]pro-
 pil)-(S)-leucil]-(S)-lisina-N-metilamida,
 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

7 - Processo para a preparação de um composto de acordo com
 a reivindicação 1, caracterizado por o processo compreender a
 clivagem de um grupo R_{20} de um composto de fórmula (II):



na qual, R_{20} é alquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente substituído ou

benzilo opcionalmente substituído e R_{21} é hidrogénio ou alquilo C_{1-6} ou benzilo opcionalmente substituído e R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são como definidos na fórmula (I) e, quando necessário, a conversão de R_{21} em hidrogénio através de uma reacção de clivagem adicional.

8 - Composição farmacêutica caracterizada por compreender um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, e um transportador farmaceuticamente aceitável.

9 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por o composto ser utilizado como substância terapêutica activa.

10 - Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por o composto ser utilizado no tratamento de condições nas quais ocorre a degradação de tecido conjuntivo e de outros componentes proteicos do corpo.

Lisboa, 27 OUT 1992

Por SMITHKLINE BEECHAM plc

=O AGENTE OFICIAL=

O ADJUNTO

