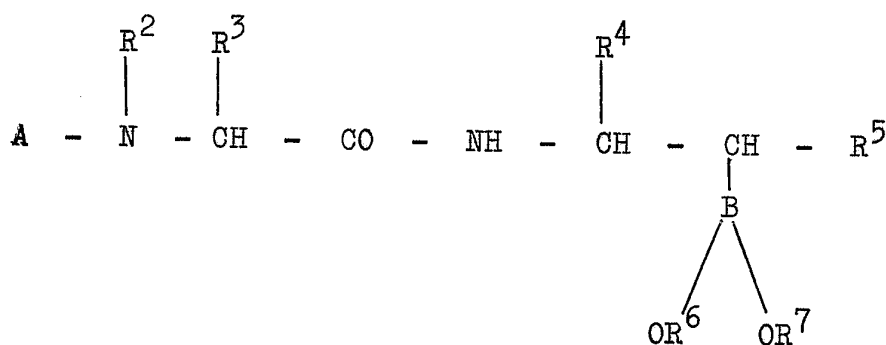


Descrição referente à patente de invenção de HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Heinz-Werner Kleemann, Dr. Hansjörg Urbach, Dr. Dieter Rupert e Dr. Bernward Schölkens, residentes na Alemanha Ocidental), para, "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO B-AMINO-BORÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM".

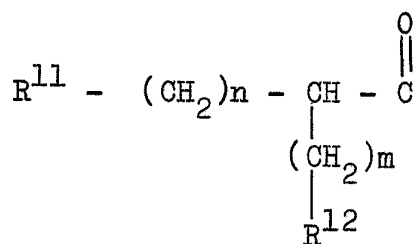
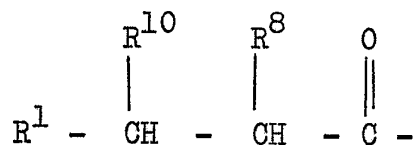
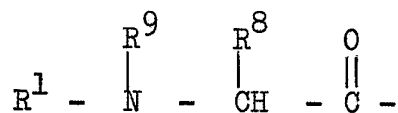
### DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de fórmula I



na qual

A representa um radical de fórmulas II, III ou IV



nas quais

$\text{R}^1$  representa

a<sub>1</sub>) hidrogénio, alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que está eventualmente insaturado uma ou duas vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, carba-  
moilo, alcancioilo com 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, al-  
coxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, por  
fluor, cloro, bromo, iodo, amino, por amidino que pode estar  
eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais alquilo com  
1 a 8 átomos de carbono, guanidino que pode eventualmente estar  
substituído por 1, 2, 3 ou 4 radicais alquilo com 1 ou 8 áto-  
mos de carbono, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dial-  
quilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilo,  
alcoxicarbonilamino com 1 a 5 átomos de carbono na parte alco-

xi, aralcoxicarbonilamino com 7 a 15 átomos de carbono na parte arilo e por 9-fluorenilmtoxycarbonilamino; representa cicloalquilo com 3 a 18 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 18 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono e estando a parte arilo eventualmente substituída por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcoxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino e trifluor-metilo;

representa aril-alquilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, estando a parte arilo eventualmente substituída por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcoxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, carboxi, carboximetóxi, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, dialquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alcoxicarbonilmtoxí com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, alcoxissulfonilo com 1 a 7 átomos de carbono, sulfoalquilo e guanidinoalquilo com 1 a 8 átomos de carbono em cada parte alquilo; ou representa o radical de um grupo heteroaromático, total ou parcialmente hidrogenado, com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel, e que está eventualmente monossubstituído, dissubstituído ou trissubstituído como foi definido para arilo com 6 a 14 átomos de carbono em  $a_1$ ),

ou

$a_2$ ) representa um radical de fórmula V



na qual  $R^{1'}$  é definido como  $R^1$  em  $a_1$ ) e W representa

-CO-, -O-CO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO-, -NH-SO<sub>2</sub>-, -NH-CO-, -CH(OH)-  
ou -N(OH)-

$R^2$  representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou conjuntamente com  $R^3$  e com átomos a que estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 a 12 membros de anel;  $R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro são definidos como  $R^1$  em  $a_1$ ), ou conjuntamente com  $R^2$  ou com  $R^9$  e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, como definidos acima;

$R^4$  representa alquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilmetilo ou cicloalquiletilo tendo 3 a 18 átomos de carbono em cada parte cicloalquilo, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; ditiolanilo; arilmetilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo; ditiolanilmetilo; ditiolaniletilo; ditianilo; ditianilmetilo ou ditianiletilo;

$R^5$  representa hidrogénio; azido; azido-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que pode estar eventualmente substituído por hidróxi, azido ou hidróxi e azido; representa cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; cicloalquilsulfonil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo; arilo com 6 a 14 átomos de carbono, aril-alquilo com 6 a 14 átomos de carbono na

parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, podendo também arilo representar o radical de um grupo heteroaromático com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel o qual pode também estar hidrogenado total ou parcialmente, sendo ainda possível igualmente que o grupo arilo e heteroarilo estejam substituídos como definido em a<sub>1</sub>),

R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; ou

conjuntamente com o átomo de boro e com os átomos de oxigénio formam um sistema de anel com 5 a 18 membros de anel, monocíclico, bicíclico ou tricíclico, saturado ou parcialmente insaturado, mono, di, tri ou tetrassubstituído por grupos alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono cada um ou por grupos fenilo, podendo o sistema de anel, além do átomo de boro, dos átomos de oxigénio e do ou dos átomos de carbono, conter ainda um membro -O-, um membro -NR<sup>13</sup>- ou um membro -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-;

R<sup>9</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou em conjunto com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estão ligados formam um sistema de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 a 12 membros de anel;

R<sup>10</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou em conjunto com R<sup>1</sup> ou R<sup>8</sup> e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual além do átomo de carbono, pode conter ainda um átomo de enxofre, o qual pode estar eventualmente oxidado na forma de sulfóxido ou de sulfona;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio hidroxil ou arilo com 6 a 14 átomos de carbono, estando o radical arilo eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxil,

alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilo, carboxi, carboximetoxi, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, dialquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alcóxicarbonilmetoxi com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, alcóxisulfonilo com 1 a 7 átomos de carbono, sulfoalquilo e guanidinoalquilo tendo cada um 1 a 8 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo; ou representa o radical de um grupo heteroaromático de 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou de 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, eventualmente total ou parcialmente hidrogenado, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigênio como membros de anel, o qual está eventualmente monossubstituído ou dissubstituído como arilo com 6 a 14 átomos de carbono definido acima,

m e n independentemente um do outro podem ter os valores 0, 1, 2, 3 e 4

R<sup>13</sup> representa hidrogênio ou alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que está eventualmente insaturado 1 ou 2 vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxil, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, amino, monoalquilamino ou dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo,

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> independentemente um do outro representam hidrogênio, alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, hidroximetil, 2-hidroxietil, (3-hidroxissulfonil, 2-hidroxipropil)-amino, (2-hidroxissulfoniletil)-amino, (2-hidroxissulfonilpropil)-amino, (carboximetil)-amino, bis-(2-hidroxietil)-amino, assim como aos seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Por um radical de um grupo heteroa-

romático com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, tendo pelo menos um átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 ou 2 átomos de enxofre, e/ou 1 ou 2 átomos de oxigênio como membros de anel, entendem-se radicais de heteroaromáticos, tal como estão definidos por exemplo em Katritzky, Lagowski, Chemie der Heterocyclen, Berlin, Heidelberg 1968. O radical heteroaromático pode estar substituído por 1, 2 ou 3 radicais, de preferência 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino ou trifluorometilo. Os radicais heteroaromáticos monocíclicos são por exemplo tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazol, tiazol, tetrazol, isotiazol, oxazol e isoxazol. Os grupos heteroaromáticos bicíclicos são por exemplo benzotiofeno, benzofurano, indol, isoindol, indazol, benzimidazol, quinolina, isoquinolina, ftalazina, quinoxalina, quinazolina e cinolina. O mesmo é válido analogamente para radicais derivados de heteroarilo, como por exemplo grupos heteroarilo total ou parcialmente hidrogenados, e entre outros também por exemplo benzodioxolano, heteroariloxi, heteroariltio e heteroaril-alquilo.

Alquilo pode ter cadeia linear ou ramificada. O mesmo é válido analogamente para os radicais dele derivados, como por exemplo alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alcanóilo e aralquilo.

Arilo com 6 a 14 átomos de carbono é por exemplo fenilo, naftilo, bifenililo ou fluorenilo; são preferidos fenilo e naftilo. O mesmo é válido analogamente para os radicais deles derivados, como por exemplo ariloxi, aroilo, aralquilo e aralquiloxi. Por aralquilo entende-se um radical arilo com 6 a 14 átomos de carbono, substituído ou insubstituído, acoplado com alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, como por exemplo benzilo, 1- e 2-naftilmetilo, halogenobenzi-

lo e alcóxibenzilo, não estando todavia aralquilo limitado aos radicais citados concretamente.

Por sais dos compostos de fórmula I entendem-se especialmente sais farmacêuticamente utilizáveis ou sais não tóxicos.

Estes sais são formados por exemplo a partir de compostos de fórmula I que contêm grupos ácidos por exemplo carboxi, com metais alcalinos ou alcalinoterrosos tais como sódio, potássio, magnésio e cálcio, assim como com aminas orgânicas fisiologicamente aceitáveis, como por exemplo trietilamina e tri-(2-hidroxi-etil)-amina.

Os compostos de fórmula I que contêm grupos básicos, por exemplo um grupo amino ou um grupo guanidino, formam sais com ácidos inorgânicos, como por exemplo com ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico, e com ácidos carboxílicos ou sulfônicos orgânicos, como por exemplo com os ácidos acéticos, cítrico, benzoico, maleico, fumárico, tartárico e p-toluenosulfônico.

São preferidos os compostos de fórmula I nos quais os radicais são definidos do seguinte modo: A é definido como na página 1,

R<sup>1</sup> representa de preferência hidrogénio ou representa alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; ciclopentilo; ciclohexilo; ciclopentil-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; ciclohexil-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; fenil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo, eventualmente substituído; 2-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; 3-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; 4-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; H<sub>2</sub>N-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; HO-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; alcoxi-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; alcoxi-carbonil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi e 1 a 10 átomos de carbono na 2ª parte alquilo; alquilsulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfinilo com 1 a 8 á-



tomos de carbono; hidroxialquilsulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilsulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono hidroxialcanoilo com 1 a 10 átomos de carbono, como por exemplo 2-hidroxipropionilo, 3-hidroxipropionilo, 3-hidroxibutirilo ou 2-hidroxil-3-metil-butirilo; alcanoiloxi-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; alcanoiloxi com 1 a 11 átomos de carbono, como por exemplo n-decanoiloxi, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi, pivaloiloxi, isovaleriloxi ou isobutiriloxi; amino-alcanoiloxi com 1 a 11 átomos de carbono, eventualmente bloqueado, como (3-amino,3,3-dimetil)-propioniloxi, 4-amino-butiriloxi, 5-amino-pentaniloxi, 6-aminohexaniloxi, 4-N-t-butoxicarbonilaminobutiriloxi, 5-N-t-butoxicarbonilaminopentaniloxi ou 6-N-t-butoxicarbonilaminohexaniloxi; dialquilamino-alcanoiloxi com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilamino e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanoiloxi, como dimetilaminoacetiloxi; piperidino-4-carboniloxi; morfolino-4-carboniloxi; cicloalquilcarboniloxi "com 3 a 9 átomos de carbono na parte cicloalquilo, como por exemplo ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi ou ciclohexilcarboniloxi; aril-alcanoiloxi com 6 a 10 átomos de carbono na parte arilo e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanoiloxi, como por exemplo fenilacetiloxi, fenilpropaniloxi ou fenilbutaniloxi; 2-piridil-alcanoiloxi com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi; 3-piridil-alcanoiloxi com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi; 4-piridil-alcanoiloxi com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi; nebenzoiloxi eventualmente substituído por halogênio, por alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, por alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono ou por alcóxicarboniloxi com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, como por exemplo 4-clorobenzoiloxi, 4-metil-benzoiloxi, 2-metóxicarbonilbenzoiloxi ou 4-metóxi-benzoiloxi; pirrolil-2-carboniloxi, piridil-3-carboniloxi; benzenosulfoniloxi; alcóxicarboniloxi com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi, como por exemplo metóxicarboniloxi, etóxicarboniloxi, isobutoxicarboniloxi ou t-butoxicarboniloxi; alcóxicarboniloxi com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi, substituído, como por exemplo 2-(trimetilsilil)-etóxicarboniloxi, 2,2,2-tricloroetóxicarboniloxi ou 1,1-dime-

1

til-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; aril-alcoxycarbonilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, como por exemplo benziloxicarbonilo, 1- ou 2-naftilmetoxicarbonilo ou 9-fluorenilmetoxicarbonilo; ou preferivelmente  $R^1$  forma conjuntamente com  $R^{10}$ , um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 a 12 membros de anel, o qual, além de carbono, pode conter ainda um átomo de enxofre, o qual pode estar eventualmente oxidado na forma de sulfóxido ou de sulfona,  $R^2$  representa de preferência hidrogénio, metilo ou etilo, ou em conjunto com  $R^3$  e com os átomos a que estão ligados formam um anel pirrolidino ou piperidino, podendo cada um estar ainda condensado a um anel ciclopentilo, ciclohexilo ou fenilo,  $R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro representam de preferência hidrogénio,; alquilo com 1 a 10 átomos de carbono que está eventualmente insaturado uma ou duas vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxil, alcoxi, com 1 a 7 átomos de carbono, alcanóiloxi com 1 a 7 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, cloro, bromo, amino, amidino, guanidino, carbamóilo, alcaxycarbonilamino com 1 a 5 átomos de carbono na parte alcoxi, aralcoxycarbonilamino com 6 a 15 átomos de carbono na parte arilo e por 9-fluorenilmetoxicarbonil-amino; representa cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo, aril-alquilo monocíclico ou bicíclico com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo, o qual está eventualmente substituído por 1 a 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxil, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcoxycarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino e trifluormetilo; ou representam de preferência alquilo com 1 a 3 átomos de carbono substituído com um radical de um grupo heteroaromático com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, eventualmente hidrogenado

total ou parcialmente, tendo pelo menos 1 átomo de carbono 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel, o qual está eventualmente monossustituído ou dissustituído como foi descrito na página 2 para a parte arilo, ou em conjunto com R<sup>2</sup> ou com R<sup>9</sup> formam sistemas de anel como foram descritos anteriormente para R<sup>2</sup>;

R<sup>4</sup> representa de preferência alquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo ou cicloalquimetilo tendo cada um 3 a 18 átomos de carbono na parte cicloalquilo, monocíclicos bicíclicos ou tricíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, representa arilmetilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo; ditiolanilo; ditiolanilmetilo; ditianilo e ditianilmetilo;

R<sup>5</sup> representa de preferência hidrogénio, azido, azido-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, alquilo com 1 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, (2-piridil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (3-piridil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (4-piridil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, (imidazol-2-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imidazol-1-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imidazol-4-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo,  $\overline{1}$ -alquilimidazol-2-il-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo substituinte de imidazol e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imidazolino-2-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo  $\overline{1}$ -alquilimidazolino-2-il-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo substituinte de imidazolino e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo.

R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro representam de preferência hidrogénio, ou em conjunto com o átomo de boro e com os

átomos de oxigênio formam um sistema de anel com 5 a 18 membros de anel, monocíclico, bicíclico ou tricíclico, saturado ou parcialmente insaturado, mono, ditri ou tetrasubstituído por alquilo ou por fenilo, podendo o sistema de anel, além do átomo de boro, dos átomos de oxigênio e do ou dos átomos de carbono conterem ainda um membro -O-, um membro -NR<sup>13</sup>- ou um membro -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-;

R<sup>9</sup> representa de preferência hidrogênio, metilo ou etilo, ou em conjunto com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estão ligados formam um anel pirrolidino ou piperidino que pode adicionalmente estar condensado, em cada caso, com anéis ciclopentilo, ciclohexilo ou fenilo;

R<sup>10</sup> representa de preferência hidrogênio ou metilo, ou em conjunto com R<sup>1</sup> ou com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 átomos de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado o qual além de carbono pode conter ainda um átomo de enxofre o qual pode eventualmente estar oxidado na forma de sulfóxido ou de sulfona.

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> independentemente um do outro representam de preferência hidrogênio, hidroxil, fenilo, 2- ou 3-tienilo, 2, 3 ou 4-piridil, 1, 2, ou 4-imidazolil, 1 ou 2-naftil; 2 ou 3-benzo[b]tienil; m e n independentemente um do outro têm os valores 0, 1, 2, 3 e 4;

R<sup>13</sup> representa de preferência hidrogênio ou alquilo com 1 a 12 átomos de carbono,

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> independentemente um do outro representam de preferência hidrogênio, hidroximetil, 2-hidroxietil, (3-hidroxissulfonil, 2-hidroxipropil)-amino, (2-hidroxissulfonietil)-amino, (2-hidroxissulfonilpropil)-amino, (carboximetil)-amino, bis-(2-hidroxietil)-amino,.

R<sup>1</sup> representa especialmente de preferência alquilsulfonil com 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfonil com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilsulfonil com 1 a 8 átomos de carbono, especialmente 2-hidroxietilsulfonil ou 2-hidroxipropilsulfo-

nilo; hidroxialcanoilo com 1 a 10 átomos de carbono, como por exemplo 2-hidroxipropionilo, 3-hidropropionilo, 3-hidroxibutirilo ou 2-hidroxi-3-metilbutirilo; alcanoiloxi-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; alcanoiloxi com 1 a 11 átomos de carbono, como por exemplo n-decanoilo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, isovalerilo ou isobutirilo; amino-alcanoilo com 1 a 11 átomos de carbono, como' (3-amino, 3,3-dimetil)-propionilo, 4-aminobutirilo, 5-aminopentanoilo, 6-aminohexanoilo; dialquilamino-alcanoilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilamino e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanoiloxi, tal como dimetilaminoacetilo; piperidino-4-carbonilo; morfolino-4-carbonilo; cicloalquilocarbonilo com 3 a 9 átomos de carbono na parte cicloalquilo, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo ou ciclohexilcarbonilo; aril-alcanoilo com 6 a 10 átomos de carbono na parte arilo e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanoiloxi, como fenilacetilo, fenilpropanoilo ou fenilbutanoilo; 2-piridil-alcanoilo, 3-piridil-alcanoilo; 4-piridil-alcanoilo, com 1 a 8 átomos de carbono em cada uma das partes alcanoiloxi individuais; benzoilo eventualmente substituído por halogênio, por alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, por alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono ou por alcoxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, como por exemplo 4-clorobenzoilo 4-metilbenzoilo, 2-metoxicarbonilbenzoilo ou 4-metoxibenzoilo; piridil-2-carbonilo; piridil-3-carbonilo; benzenosulfonilo; alcoxicarbonilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi, como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo ou t-butoxicarbonilo; alcoxicarbonilo substituído com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi, como 2-(trimetilsilil)-etoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ou 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; aril-alcoxicarbonilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi; como por exemplo benziloxicarbonilo, 1- ou 2-naftilmetoxicarbonilo ou 9-fluorenilmetoxicarbonilo,

. R<sup>2</sup> representa especialmente de preferência hidrogênio ou me-  
.  
.  
.

tilo, ou em conjunto com  $R^3$  e com o grupo  $-N-CH$  que transporta este radical, formam um resíduo tetrahydroisoquinolino ou azabicyclooctano,  $R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro representam especialmente de preferência hidrogénio, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, 3-guanidinopropilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, mercaptometilo, 2-(metiltio)-etilo, (1-mercpto, 1-metil)-etilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, amino, aminometilo, 2-aminoetilo, 3-amino-propilo, 4-aminobutilo, N-N-dimetilamino, ciclohexilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, benzilo, 2-metilbenzilo, 3-metilbenzilo, indol-3-il-metilo, 4-hidroxibenzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dihidroxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, (benzodioxolano-5-il)-metil, 2-tienilo, 2-tienil-etilo, 4-clorobenzilo, 2-(metilsulfinil)-etilo, 2-(metilsulfonil)-etilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, ciclohexilo, (1-metil-imidazol-4-il)-metilo, (3-metil-imidazol-4-il)-metilo, fenilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo, 2-feniletilo, 2-tiazolilmetilo, 4-tiazolilmetilo, 3-pirazolilmetilo, 4-pirimidinilmetilo, indol-2-il-metilo, 2-benzo [b] tienilmetilo, 2-furilmetilo,

ou conjuntamente com  $R^2$  ou com  $R^{19}$  formam sistemas de aneis como foram definidos anteriormente para  $R^2$ ,

$R^4$  representa especialmente de preferência alquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo ou cicloalquilmetilo com 3 a 12 átomos de carbono em cada parte cicloalquilo, monocíclicos ou bicíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; representa arilmetilo com 6 a 10 átomos de carbono na parte arilo; ditiolanilo; ditiolanilmetilo; ditianilo e ditianilmetilo;

$R^5$  representa especialmente de preferência hidrogénio, azido azidometilo, 2-azidoetilo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilalquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo; 3-(2-piridil)-propilo, 3-(3-piridil)-propilo, imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(4-piridil)-propilo, (imidazol-2-il)-propilo

(imidazol-1-il)-propilo, (imidazol-4-il)-propilo,  $\angle$ 1-alquilimidazol-2-il $\angle$ -propilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imidazolino-2-il)-propilo,

R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> são definidos como na página 10

R<sup>9</sup> representa especialmente de preferência hidrogénio ou metilo, ou em conjunto com R<sup>8</sup> e com o grupo -N-CH contendo este radical formam um resíduo tetrahydroisoquinolino ou azabicyclooctano,

R<sup>10</sup> representa especialmente de preferência hidrogénio, ou em conjunto com R<sup>1</sup> e com os átomos que transportam este radical formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual, além de carbono, contém ainda um átomo de enxofre, o qual especialmente de preferência está oxidado na forma de sulfona, ou em conjunto com R<sup>8</sup> e com os átomos que transportam este radical forma um sistema tiocromano, cujo átomo de enxofre especialmente de preferência está oxidado na forma de sulfona,

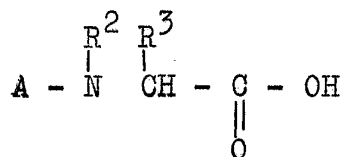
R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> independentemente um do outro representam especialmente de preferência hidrogénio, hidroxil, fenilo, 2-tienilo, 2-, 3 ou 4-piridilo, 1 ou 2-imidazolilo, 1-naftilo, 2 ou 3-benzo $\angle$ b $\angle$ tienilo, m e n independentemente um do outro representam 0, 1 ou 2,

R<sup>13</sup> representa especialmente de preferência hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

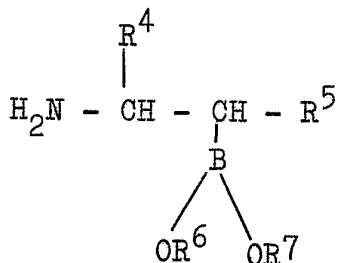
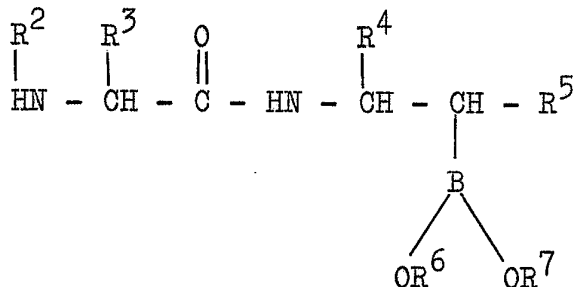
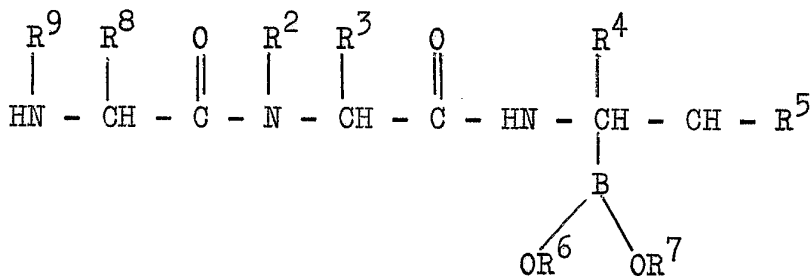
R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> são definidos como na página 11.

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação dos compostos de fórmula I, o qual se caracteriza por se acoplar um fragmento com grupos carboxilo terminais, ou um seu derivado reactivo, com um correspondente fragmento com grupos amino livres, por eventualmente se dissociarem grupos de bloqueio eventualmente introduzidos temporariamente para a protecção de outros grupos funcionais, e por eventualmente se transformar o composto assim obtido num seu sal fisiologicamente aceitável.

Os fragmentos de um composto de fórmula I com um grupo carboxilo terminal possuem as seguintes fórmulas VI e VII



Os fragmentos de um composto de fórmula I com um grupo amino terminal possuem as seguintes fórmulas VIII a X

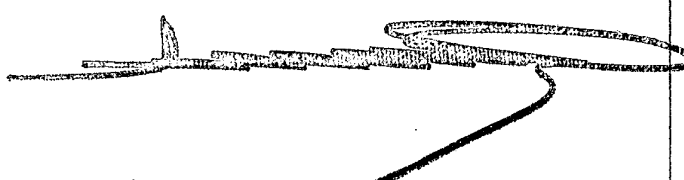




Os métodos que são apropriados para a preparação de uma ligação amida estão descritos por exemplo em Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, vol 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis, 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) ou Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979). Salientam-se de preferência os seguintes métodos: método do éster activo com N-hidroxi-succinimida, 1-hidróxi-benzotriazol ou 3-hidroxi-4-oxo-3,4-dihidro-1,2,3-benzotriazina como componente álcool, acoplamento com uma carbodiimida como por exemplo diciclohexilcarbodiimida, ou com anidrido de ácido propanofesfónico, e o método do anidrido misto com cloreto de pivaloilo ou cloroformiato de etilo ou de isobutilo.

Os fragmentos de fórmula VI, desde que se enquadrem

- a) na fórmula II, são sintetizados de acordo com métodos gerais correntes para a preparação de aminoácidos;
- b) na fórmula III, são sintetizados a partir dos correspondentes aminoácidos, permanecendo inalterados os seus centros de quiralidade. A diazotação a  $-20^{\circ}\text{C}$  até  $50^{\circ}\text{C}$  em ácidos minerais diluídos conduz a ácidos  $\alpha$ -bromocarboxílicos, ou através do ácido láctico a ácidos  $\alpha$ -trifluormetanosulfoniloxi-carboxílicos que podem ser submetidos a reacção com um agente nucleófilo que transporta  $R^1$  e  $R^{10}$ ;
- c) na fórmula IV, são preparados a partir de malonatos cuja alquilação com halogenetos de arilalquilo produz malonatos monosubstituídos ou disubstituídos que, depois da saponificação, podem ser transformados por descarboxilação nos derivados pretendidos. No caso de um dos radicais  $R^{11}$  ou  $R^{12}$  representar hidróxi, parte-se dos correspondentes aminoácidos e, depois da diazotação (como descrita acima) obtêm-se o ácido láctico (número de grupos  $\text{CH}_2$  que transportam  $R^{11}$  ou  $R^{12}=0$ ) ou parte-se de ácido malónico substituído, e neste caso a monosaponificação e a redução selectiva (por exemplo com diborano ou aluminohidreto de lítio) produzem ácido 3-hidroxi-propiónico substituído na posição 2.



Os fragmentos de fórmula VII são sintetizados de acordo com métodos gerais conhecidos para a preparação de aminoácidos e peptídeos.

Para a síntese dos fragmentos de fórmula X transformam-se -aminoácidos protegidos no azoto, de acordo com B. Castro et al (Synthesis 1983, 676) nos  $\alpha$  -aminoaldeídos. Seguidamente realiza-se uma reacção de Wittig com um sal de fosfónio que transporta o radical  $R^5$  e em seguida uma hidroboração.

As operações prévias e posteriores necessárias à preparação dos compostos de fórmula I, tais como a introdução e dissociação de grupos de bloqueio, são conhecidas da literatura e são descritas por exemplo em T. W., Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Nova York, 1981). Os sais de compostos de fórmula I com grupos susceptíveis de formar sais são preparados de forma convencional e conhecida por si, por exemplo fazendo reagir um composto de fórmula I com um grupo básico, com a quantidade estequiométrica de um ácido apropriado. As misturas de estereoisómeros, especialmente as misturas de diastereómeros, que ocorrem eventualmente na síntese dos compostos de fórmula I, podem ser separadas de forma conhecida por si, por cristalização fraccionada ou por cromatografia.

Os compostos de acordo com a invenção de fórmula I, possuem propriedades inibitórias de enzimas, em particular inibem aspartilproteases como a renina.

Em consequência de diversos estímulos (depleção de volume, carência de sódio, estimulação de  $\beta$ -receptores) a renina é expulsa das células juxtaglomerulares dos rins para a circulação sanguínea. Ali promove a dissociação do decapeptídeo angiotensina I dos angiotensinogénios segregados pelo fígado. Aquele é convertido na angiotensina II pelo enzima "angiotensi converting enzyme" (ACE). A angiotensina II desempenha um papel essencial na regulação da pressão sanguínea visto que aumenta directamente a pressão

sanguínea por constrição dos vasos sanguíneos. Adicionalmente ela estimula a secreção de aldosterona pelas glândulas supra-renais e aumenta deste modo, através da inibição da secreção de sódio, o volume dos fluidos extracelulares, o que por sua vez desencadeia um aumento da pressão sanguínea,. Os inibidores da actividade enzimática da renina causam uma reduzida formação da angiotensina I, o que tem como consequência uma reduzida formação da angiotensina II,. A redução da concentração desta hormona peptídica activa é a causa directa da acção hipotensora sanguínea dos inibidores de renina.

A eficácia dos inibidores de renina pode ser comprovada por testes in vitro. Neste caso a redução da formação de angiotensina I é medida em diversos sistemas (plasma humano, renina humana purificada).

### 1º Princípio do ensaio

Um sistema, por exemplo plasma humano, que contém tanto a renina como também angiotensinogénios, é incubado a 37°C com o composto a ensaiar. Neste caso é libertada dos angiotensinogénios, pela acção da renina, a angiotensina I, que pode ser em seguida medida com um Radioimmunoassay comercial. Esta libertação de angiotensina é inibida por inibidores de renina.

### 2º Obtenção do plasma

O sangue é obtido de doadores voluntários (cerca de 0,5 l por pessoa; aparelho de recolha Bluko da firma ASID Bonz & Sohn, Unterschleißheim) e é recolhido em frascos parcialmente evacuados, mediante arrefecimento por gelo. A coagulação é impedida por adição de EDTA (concentração final 10 mM). Depois da centrifugação [rotor HS 4 (Sorvall), 3500 rpm, 0-4°C, 15 min; repetição se necessário] o plasma é transferido cuidadosamente por pipetagem e é congelado, em proporções apropriadas, a -30°C. Para o ensaio utilizam-se apenas plasmas com actividade de renina suficientemente alta. Os plasmas com reduzida actividade de renina são activados por um tratamento a frio (-4°C, 3 dias) (pró-renina → renina).

### 3º Realização do ensaio

A angiotenina I é determinada com o aparelho Renin-Maia<sup>(R)</sup>-Kit (Serono Diagnostics S.A., Coinsins, Suíça).

A incubação do plasma é realizada de acordo com as indicações que ali são dadas:

Preparado de incubação:

1000 µl de plasma (arrefecido a 0-4°C)

100 µl de tampão de fosfato (pH 7,4) adicionado de 10<sup>-4</sup>M de ramiprilato)

10 µl de solução de PMSF

10 µl de Genapol PFIC a 0,1%

12 µl de DMSO ou preparado de ensaio.

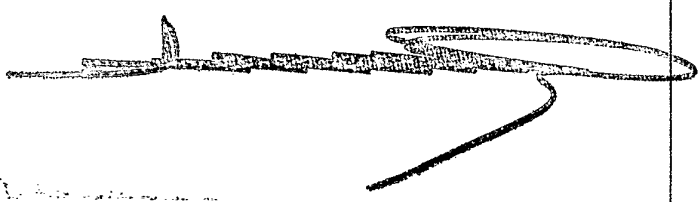
Os preparados de ensaio são dissolvidos i.a. a 10<sup>-2</sup>M em sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 100% e são convenientemente diluídos com sulfóxido de dimetilo; o preparado de incubação contém no máximo 1% de DMSO.

Os preparados são misturados em gelo e são colocados durante 1 h, para incubação, em banho-maria (37°C). A partir de um preparado adicional sem inibidor toma-se um total de 6 amostras (de 100 µl cada uma) sem incubação posterior, para determinação do teor inicial de angiotensina I do plasma utilizado.

As concentrações dos preparados de ensaio são escolhidas de modo que cubram sensivelmente o intervalo de 10 a 90% de inibição enzimática (pelo menos 5 concentrações). No termo do período de incubação tomam-se de cada preparado 3 amostras de 100 µl em vasos de Eppendorf previamente arrefecidos, congelam-se sobre gelo seco e conservam-se a cerca de -25°C para a determinação da angiotensina I (valor médio das 3 amostras individuais).

Radioimmunoassay (RIA) da angiotensina I

Segue-se exatamente as instruções de trabalho do aparelho RIA-Kit (Renin-Maia<sup>(R)</sup>-Kit, Serono Diagnostics S.A., Coinsins, Suíça).

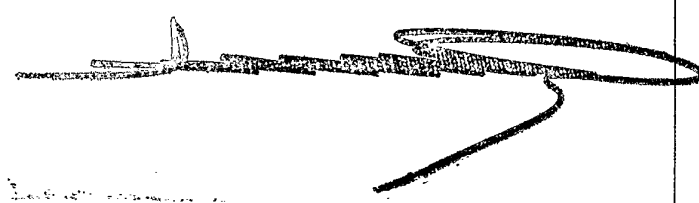


A curva padrão abrange o intervalo de 0,2 a 25,0 ng de angiotensina I por ml. O teor básico de angiotensina I do plasma é obtido a partir de todos os valores medidos. A actividade plasma-renina(PRA) é indicada como ng de Ang. I/ml  $\times$  hora. Os valores PRA na presença da substância ensaiada são referidos a um preparado sem inibidor (= 100 %) e são indicados como percentagem da actividade residual. A partir da correspondência da percentagem da actividade residual contra a concentração (M) do preparado de ensaio (em escala logarítmica) determinam-se os valores  $1C_{50}$ .

Os compostos de fórmula geral I descritos na presente invenção apresentam no teste in-vitro acções de inibição para concentrações de cerca de  $10^{-5}$  até  $10^{-10}$  mol/litro.

Os inibidores de renina causam nos animais carenciados de sal uma redução da pressão sanguínea. Como a renina humana se distingue da renina de outras espécies para os ensaios in vivo de inibidores de renina recorre-se a primatas, por exemplo macacos Rhesus. A renina dos primatas e a renina humana são amplamente homólogas na sua sequência. Por injeção intravenosa de furosemida desencadeia-se uma secreção endógena de renina. Em seguida os compostos ensaiados são administrados por infusão contínua e mede-se a sua acção sobre a pressão sanguínea e a frequência cardíaca. Os compostos da presente invenção neste caso são eficazes numa gama de doses de cerca de 0,1 a 5 mg/kg, e na aplicação intra duodenal por gastroscópio numa gama de doses de cerca de 1 a 50 mg/kg. Os compostos de fórmula geral I descritos na presente invenção podem ser utilizados como agentes anti-hipertensivos, bem como para o tratamento de insuficiência cardíaca.

A invenção refere-se, pois também à utilização de compostos de fórmula I para a preparação de medicamentos para a terapia de hipertensão sanguínea e o tratamento de insuficiências cardíacas congestivas, bem como aos



referidos medicamentos.

As composições farmacêuticas contêm uma quantidade eficaz da substância activa de fórmula I em combinação com uma substância veicular inorgânica ou orgânica, farmacêuticamente aceitável.

A aplicação pode ser realizada por via intranasal, intravenosa, subcutânea ou peroral. A dose da substância activa depende da espécie de mamífero, do peso corporal, da idade e da via de aplicação.

As composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas de forma conhecida por si, por processos de dissolução, mistura, granulação ou drageação.

Para uma forma de aplicação oral os compostos activos são misturados com os aditivos correntes para o efeito, tais como substâncias veiculares, estabilisadores ou diluentes inertes, e recorrendo-se a métodos correntes são formulados em forma apropriadas, tais como comprimidos, drageias, cápsulas, suspensões tanto aquosas como alcoólicas ou oleosas, ou soluções tanto aquosas como alcoólicas ou oleosas. Como substâncias veiculares inertes podem ter aplicação, por exemplo, goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, estearilfumarato de magnésio ou amidos, especialmente fécula de milho. Neste caso a composição pode realizar-se tanto como granulado seco como granulado húmido. Como substâncias veiculares ou dissolventes oleosos interessam por exemplo óleos vegetais ou animais, tais como óleo de girassol e óleo de fígado de bacalhau.

Para a aplicação subcutânea ou intravenosa os compostos activos, ou os seus sais fisiologicamente aceitáveis, são postos na forma de soluções, suspensões ou emulsões, eventualmente combinação com outras substâncias correntes para o efeito, como por exemplo auxiliares de dissolução, emulsionantes e outras substâncias auxiliares. Como dissolventes interessam por exemplo: água, soro fisiológico

ou álcoois, por exemplo etanol, propanodiol ou glicerina, e além destes também soluções de açúcares, tais como soluções de glucose ou de manite, ou também uma mistura de diversos dissolventes mencionados.

Descrição das abreviaturas utilizadas:

|                   |                                 |
|-------------------|---------------------------------|
| AC                | acetilo                         |
| Boc               | t-butoxicarbonilo               |
| BuLi              | n-butil-lítio                   |
| DC                | cromatografia de camada delgada |
| DCC               | diciclohexilcarbodiimida        |
| DCI               | Desorption Chemical Ionisation  |
| DIP               | éter diisopropílico             |
| DNP               | 2,4-dinitrofenilo               |
| DMF               | dimetilformamida                |
| DMSO              | sulfóxido de dimetilo           |
| EE                | acetato de etilo                |
| EI                | Electron Impact                 |
| Etoc              | etoxicarbonilo                  |
| FAB               | Fast atom bombardment           |
| H                 | Hexano                          |
| HOBt              | 1-hidroxibenzotriazol           |
| Iva               | Isovalerilo                     |
| M                 | pico molecular                  |
| MeOH              | Metanol                         |
| MS                | espectro de massa               |
| MTB               | éter metil-t-butílico           |
| Nva               | Norvalina                       |
| Nle               | Norleucina                      |
| R.T.              | temperatura ambiente            |
| Schmp             | ponto de fusão                  |
| Sdp <sub>xx</sub> | ponto de ebulição a XX Torr     |
| Thi               | 2-tienilalamina                 |
| THF               | tetrahidrofuran                 |
| Z                 | benziloxycarbonilo              |

As restantes abreviaturas utilizadas para os aminoácidos correspondem ao código de 3 letras utilizado correntemente na química dos peptídeos, como está descrito por exemplo em Eur. J. Biochem. 138, 9-37 (1984). Caso não seja expressamente indicado o contrário, trata-se sempre de aminoácidos de configuração L.

Os exemplos adiante servem para uma melhor elucidação da presente invenção sem contudo a limitarem a estes.

Exemplo 1

L<sup>3</sup>-t-butilsulfonil, 2-(2)-tienilmetil<sup>7</sup>-propionil-Nva-L<sup>1</sup>-ciclohexilmetil, 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil<sup>7</sup>-hexalamida

346 mg de L<sup>3</sup>-t-butilsulfonil,2-(2)-tienilmetil<sup>7</sup>-propionil-Nva-OH são dissolvidos em 40 ml de THF e misturam-se-lhes a -20°C primeiro 98 µl de N-metilmorfolina, seguidamente 115 µl de cloroformiato de isobutilo. Após 10 min a +20°C adicionam-se 123 µl de trietilamina, . O anidrido misto assim obtido é misturado a -20°C com uma solução de 400 mg de trifluoracetato de L<sup>1</sup>-ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil<sup>7</sup>-hexilamónio em 40 ml de THF. Agita-se uma hora a -20°C e depois deixa-se repousar 22 horas à temperatura ambiente. Dilui-se com 100 ml de MTB, lava-se 2 vezes utilizando-se de cada vez 30 ml de uma solução aquosa a 5% de hidrogenosulfato de sódio e duas vezes com uma solução aquosa de carbonato de sódio, com 30 ml de cada vez. A fase aquosa é seca com sulfato de sódio e o dissolvente é eliminado em vácuo. Depois da cromatografia em silica-gel com MTB/DIP = 1:1 obtêm-se 160 mg do composto de título na forma de cristais incolores.

R<sub>f</sub> (MTB/DIP 1:1) = 0,50 MS (FAB) : 709 (M+1)

a) L<sup>3</sup>-t-butilsulfonil,2-(2-tienilmetil)<sup>7</sup>-propionil-Nva-OH



490 mg 3-t-butilsulfonil, 2-(2-tienilmetil)7-propionil-Nva-OMe são dissolvidos em 4ml de metanol, adicionam-se 0,4 ml de água bem como 0,7 ml de soda cáustica 2N e agita-se 5 horas à temperatura ambiente. Acidifica-se com solução de hidrogenossulfato de sódio a pH=2" e extrai-se 3 vezes com 50 ml de acetato de etilo. Em seguida seca-se com sulfato de sódio e o dissolvente é eliminado em vácuo. Obtêm-se 470 mg de uma resina amarela mate.

$R_f$  (EE) = 0,24

MS (FAB): 390 (M+1)

b) 3-t-butilsulfonil, 2-(2-tienilmetil)7-propionil-Nva-OMe  
1,5 g de ácido 3-t-butilsulfonil, 2-(2-tienilmetil)7-propiónico, bem como 0,95 g de Nva-OMe x HCl são dissolvidos em 40 ml de diclorometano e adicionam-se-lhes a 10°C primeiro 3,8ml de trietilmamina e em seguida 3,5 ml de uma solução a 50% de anidrido do ácido propanofosfónico em diclorometano. Agita-se 20h à temperatura ambiente, o dissolvente é eliminado em vácuo, é tomado em 100 ml de MTB e é lavado, com 100 ml de cada vez, com solução de hidrogenossulfato de sódio e com solução de hidrogenocarbonato de sódio. Seca-se com sulfato de sódio, o dissolvente é depois eliminado em vácuo e cromatografa-se com EE/H 1:1. Obtêm-se 2 óleos diastereoméricos que são posteriormente separados.

Diastereomero 1  $R_f$  (EE/H 1:1) = 0,30                      0,95 g

Diastereomero 2  $R_f$  (EE/H 1:1) = 0,20                      0,95 g

MS (DCI, igual para ambos os diastereomeros): 404 (M+1)

c) ácido 3-t-butilsulfonil, 2-(2-tienilmetil)7-propiónico  
4,4 g de 3-t-butilsulfonil, 2-(2-tienilmetil)7-propionato de metilo são postos em suspensão em 50 ml de ácido clorídrico 5N e aquece-se ao refluxo durante 2 h. Depois do arrefecimento

extraí-se 3 vezes com 50 ml de acetato de etilo de cada vez, seca-se com sulfato de sódio e o dissolvente é depois eliminado em vácuo. Obtêm-se 4,0 g do composto de título na forma de um óleo amarelado.

$R_f$  (MTB) = 0,15 - 0,25

MS (DCI): 291 (M+1)

d) 3-t-butilsulfonil,2-(2-tienilmetil)7-propionato de metilo  
8,4g de 3-t-butiltio,2-(2-tienilmetilo)7-propionato de metilo são dissolvidos em 100 ml de diclorometano e adicionam-se-lhes 10,6 g de ácido m-cloroperbenzoico mediante arrefecimento por gelo, às porções. Agita-se uma hora à temperatura ambiente, seguidamente lava-se primeiro com 100 ml de solução a 10% de sulfito de sódio e em seguida com 100 ml de solução de hidrogenocarbonato de sódio. Seca-se com sulfato de sódio e o dissolvente é eliminado em vácuo. Obtêm-se 7,2 g do composto de título na forma de um óleo incolor.

$R_f$  (MTB) = 0,56

MS (DCI): 305 (M+1)

e) 3-t-butiltio, 2-(2-tienilmetil)7-propionato de metilo  
6,1 ml de t-butilmercaptano são dissolvidos em 100 ml de metanol (anidro) e adicionam-se-lhe 130 mg de hidreto de sódio sob atmosfera de argon. Em seguida adicionam-se gota a gota 7,6 g de 2-(2-tienilmetil)-acrilato de metilo e agita-se 4h à temperatura ambiente. O dissolvente é eliminado em vácuo, é tomado em 100 ml de MTB e lava-se com 100 ml de solução a 5% de hidrogenossulfato de sódio. Seca-se com sulfato de sódio e o dissolvente é depois eliminado em vácuo. Obtêm-se 10,4 g do composto de título na forma de um líquido amarelado que é utilizado posteriormente sem purificação e caracterização.

$R_f$  (DIP/H 1:5) = 0,31

F) 2-(2-tienilmetil)-acrialto de metilo

11,8 g de 2-tienilmetilmalonato de monometilo, 5,8 ml de idietilamina e 5,0 ml de solução aquosa a 36% de formaldeído são agitados à temperatura ambiente durante 1 h sob atmosfera de argon. A água é depois eliminada em vácuo e o resíduo é cromatografado. Obtêm-se 7,6 g do composto de título na forma de um líquido incolor.

$$R_f \text{ (MTB/H 1:5) } = 0,49$$

g) 2-tienilmetilmalonato de monometilo

20,1 g de 2-tienilmetilmalonato de dimetilo são dissolvidos em 300 ml de metanol e adicionam-se-lhes 5,0 g de potassa cáustica. Agita-se à temperatura ambiente durante 7 h, o dissolvente é em seguida eliminado em vácuo e toma-se o resíduo com solução a 5% de carbonato de sódio e acetato de etilo, 100 ml de cada um. Seguidamente a fase aquosa é acidificada até pH=2 e extrai-se por 3 vezes com acetato de etilo, com 100ml de cada vez. Seca-se com sulfato de sódio e o dissolvente é depois eliminado em vácuo. Obtêm-se 16,0 g do composto de título na forma de um óleo amarelado.

$$R_f \text{ (EE/MeOH 6:1) } = 0,3 - 0,4$$

h) 2-tienilmetilmalonato de dimetilo

87,8 g de malonato de dimetilo e 41,0 g de t-butilato de potássio são dissolvidos, mediante arrefecimento por gelo, em 1,1 l de tetrahidrofurano anidro e, mediante atmosfera de argon, adicionam-se-lhes gota a gota 44,1 g de cloreto de 2-tienilmetilo em 500 ml tetrahidrofurano. Agita-se 3 h à temperatura ambiente, o cloreto de potássio é removido por filtração o dissolvente é eliminado em vácuo e o resíduo é cromatografado. Obtêm-se 33,8 g do composto de título (I) como um óleo incolor, além de 8,8 g de bis-(2-tienilmetil)-malonato de dimetilo (II)

  
 $R_f$  (I) (Tolueno/DIP 20:1) = 0,35

$R_f$  (II) (Tolueno/DIP 20 :1) = 0,44

i) Cloreto de 2-tienilmetilo

252 g de tiofeno são postos em suspensão em 128 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado e faz-se borbulhar a 0°C, durante 1 h, cloreto de hidrogénio gasoso. Seguidamente, e sem interrupção da corrente de hidrogénio gasoso, adicionam-se gota a gota 255 ml de solução aquosa de formaldeído a 35% e agita-se por mais 15 min a 0°C. Depois da separação da fase orgânica a fase aquosa é extraída ainda por 2 vezes com 600 ml de diclorometano . Seguidamente lava-se 2 vezes com 600 ml de solução aquosa saturada de carbonato de sódio, seca-se com sulfato de sódio, elimina-se o dissolvente em vácuo e destila-se . Obtêm-se 174 g do composto de título na forma de líquido incolor.

$P_{e22}=81-84^{\circ}\text{C}$

j) trifluoracetato de /1-ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il), 5-metil7-hexilamónio

520 mg de Z-/1-ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il), 5-metil7-hexilamina e 95 ul de ácido trifluoracético são dissolvidos em 10 ml de etanol, misturam-se com 105 mg de paládio/carvão e procede-se à hidrogenação à pressão de 1 bar durante 2,5 h à temperatura ambiente. Seguidamente o catalisador é recuperado por filtração e o dissolvente é eliminado em vácuo. Obtêm-se 400 mg do composto de título na forma de um óleo incolor que é utilizado posteriormente sem purificação.

MS (DCI) : 338 (M+1)

k) Z-/1-ciclohexilmetil, 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il), 5-metil7-hexilamina

6,5 g de Z-(1-ciclohexilmetil,5-metil)-hexa-2-eno-amina são dissolvidos em 190 ml de tetrahidrofurano sob atmosfera de argon.

Adicionam-se gota a gota a 0°C 5,7 ml de  $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$  e agita-se uma hora à temperatura ambiente. Seguidamente adiciona-se gota a gota água, lentamente, até que termine a libertação de hidrogénio. O dissolvente é então eliminado em vácuo e evapora-se em evaporador rotativo por 2 vezes, com 100 ml de tolueno de cada vez,. O resíduo é dissolvido em 120 ml de diclorometano e adicionam-se 11,2 g de pinacol. Ferve-se durante 4 h num separador de água, elimina-se o diclorometano em vácuo e cromatografa-se através de sílica-gel com acetato de etilo/n-hexano=1:8. Obtêm-se 4,7 g do composto de título na forma de uma mistura de diastereómeros que podem ser separados novamente por cromatografia.

$R_f$  (EE/n-Hexano = 1:8) = 0,25 MS (DCI) : 472 (M+1)

1) Z-(1-ciclohexilmetil, 5-metil)-hexa-2-eno-amina  
13,1 g de brometo de (isopentil, trifenil)-fosfónio são postos em suspensão em 280 ml de tetrahidrofurano e misturam-se com 3,2 g de t-butilato de potássio. Agita-se à temperatura ambiente durante 2,5 horas, seguidamente arrefece-se a 0°C e adicionam-se então gota a gota 8,3 g de Z-(2(S)-ciclohexilmetil)-aminoacetaldeído em 100 ml de tetrahidrofurano. Agita-se 1 hora à temperatura ambiente, mistura-se com 200 ml de MTB e lava-se duas vezes utilizando-se de cada vez 50 ml de uma solução aquosa a 5% de hidrogenossulfato de sódio e ainda duas vezes utilizando de cada vez 50 ml de solução aquosa a 5% de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e o dissolvente é eliminado em vácuo. Depois da cromatografia através de sílica-gel obtêm-se 6,5 g do composto de título na forma de um óleo incolor.

$R_f$  (EE/n-Hexano = 1:8) = 0,28 MS (DCI) : 344 (M+1)

Os exemplos 2 e 3 foram sintetizados analogamente ao exemplo 1:

Exemplo 2

$\alpha$ -(S)-benzil,3-t-butilsulfonil- $\gamma$ -propionil-Nva- $\beta$ -ciclohexilmetil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il), 5-metil- $\gamma$ -hexilamida

$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,52

MS (FAB) : 703 (M+1)

Exemplo 3

$\beta$ -t-butilsulfonil,2-(1-naftilmetil)- $\gamma$ -propionil-Val- $\beta$ -ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il), 2-ciclopentil- $\gamma$ -metilamida

$R_f$  (MTB/DIP 1:1) = 0,42

MS (FAB) : 751 (M+1)

Exemplo 4

Boc-Phe-His- $\beta$ -ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil- $\gamma$ -hexilamida

300 mg de Boc-Phe-His(DNP)- $\beta$ -ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil- $\gamma$ -hexilamida são dissolvidos em 5 ml de acetonitrilo e são misturados com 281  $\mu$ l de tiofenol. Agita-se 3 horas à temperatura ambiente, o dissolvente é depois eliminado em vácuo e o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com metanol/acetato de etilo 1:20. Obtêm-se 130 mg do composto de título na forma de um amorfo incolor.

$R_f$  (EE/MeOH 20:1) = 0,35

MS (FAB) : 722 (M+1)

a) Boc-Phe-His(DNP)- $\beta$ -ciclohexilmetil,2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil- $\gamma$ -hexilamida

O composto de título foi sintetizado analogamente ao exemplo 1.

$R_f$  (MTB) = 0,27

MS (FAB) : 872 (M+1)

O exemplo 5 foi sintetizado analogamente ao exemplo 4:

#### Exemplo 5

$\alpha$ -(S)-benzil,3-t-butilsulfonil- $\gamma$ -propionil- $\beta$ -ciclohexilmetil,-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il),5-metil- $\gamma$ -hexilamida

$R_f$  (EE/MeOH 10:1) = 0,20

MS (FAB) : 741 (M+1)

#### Exemplo 6

$\alpha$ -(S)-benzil,3-t-butilsulfonil- $\gamma$ -propionil-His- $\beta$ -ciclohexilmetil,2-dihidroxiboril,5-metil- $\gamma$ -hexilamida

210 mg do composto de título do exemplo 5 e 220  $\mu$ l de isopropóxido de titânio são dissolvidos em 100 ml de n-propanol e ferve-se 8 horas com um extractor de Soxhlet que estava cheio com vcrivo molecular 0,3 nm. A solução reactiva é vertida em 100 ml de solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio; filtra-se para remover o dióxido de titânio, extrai-se por 3 vezes com 50 ml de acetato de etilo e seca-se com sulfato de sódio. O dissolvente é eliminado em vácuo e o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com diclorometano/metanol 10:1. Obtêm-se 43 mg do composto de título na forma de um pó branco amorfo.

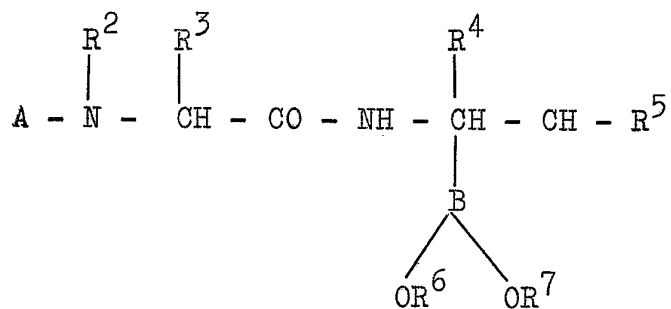
$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 10:1) = 0,28

MS (FAB) : 659 (M+1)

REIVINDICAÇÕES

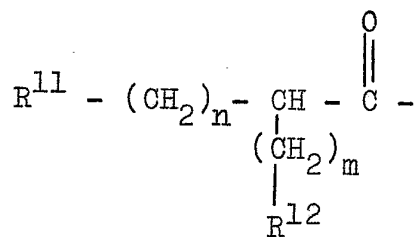
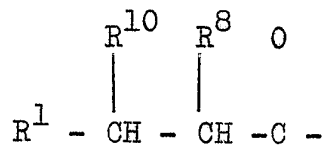
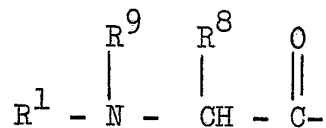
- 1ª -

Processo para a preparação de um  
composto de fórmula I



na qual

A representa um radical de fórmula II, III ou IV



nas quais

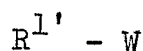
$R^1$  representa

a<sub>1</sub>) hidrogénio, alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que está eventualmente insaturado uma ou duas vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxi, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, carbo-moilo, alcanoiloxi com 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, por fluor, cloro, bromo, iodo, amino, por amidino que pode estar eventualmente substituído por 1, 2 ou 3 radicais alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, guanidino que pode eventualmente estar substituído por 1, 2, 3 ou 4 radicais alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilo, alcóxicarbonilamino com 1 a 5 átomos de carbono na parte alcoxi, aralcóxicarbonilamino com 7 a 15 átomos de carbono na parte arilo e por 9-fluorenilmetóxicarbonilamino; representa cicloalquilo com 3 a 18 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 18 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, ou arilo com 6 a 14 átomos de carbono, monocíclicos, bicíclicos ou triéclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 6 átomos de carbono e estando a parte arilo eventualmente substituída por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino e trifluormetilo; representa aril-alquilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, estando a parte arilo eventualmente substituída por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das

partes alquilo, alcoxi, carboximetoxi, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, dialquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alcoxicarbonilmetoxi com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, alcoxissulfonilo com 1 a 7 átomos de carbono, sulfoalquilo e guanidinoalquilo com 1 a 8 átomos de carbono em cada parte alquilo; ou representa o radical de um grupo heteroaromático, total ou parcialmente hidrogenado, com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, tendo pelo menos 1 átomos de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel e que está eventualmente monossustituído, dissustituído ou trissustituído como foi definido para arilo com 6 a 14 átomos de carbono em  $a_1$ ),

ou

$a_2$ ) representa um radical de fórmula V



na qual  $R^{1'}$  é definido como  $R^1$  em  $a_1$ ) e W representa  $-CO-$ ,  $-O-CO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO-$ ,  $NH-SO_2-$ ,  $-NH-CO-$ ,  $-CH(OH)-$  ou  $-N(OH)-$ ;

$R^2$  representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou conjuntamente com  $R^3$  e com os átomos a que estão ligados formam um sistema de anel monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 a 12 membros de anel;

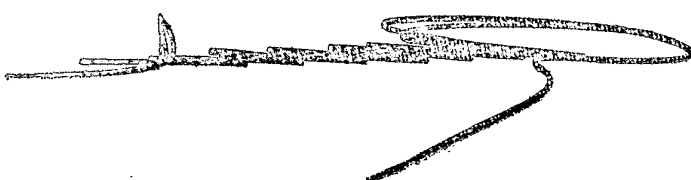
$R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro são definidos como  $R^1$  em  $a_1$ ), ou conjuntamente com  $R^2$  ou com  $R^9$  e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, como definido acima;

$R^4$  representa alquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquilo, cicloalquilmetilo ou cicloalquiletilo tendo 3 a 18 áto-

mos de carbono em cada parte cicloalquilo, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; ditiolanilo; arilmetilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo, ditiolanilmetilo; ditiolaçiletilo; ditianilo; ditianilmetilo ou ditianiletilo;

R<sup>5</sup> representa hidrogénio; azido; azido-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo; alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que pode estar eventualmente substituído por hidróxi, azido, ou hidróxi e azido; representa cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; cicloalquilsulfonil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo; alquilsulfonil-alquilo com 1 a 6 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo; arilo com 6 a 14 átomos de carbono, aril-alquilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, podendo também arilo representar o radical de um grupo heteroaromático com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel, o qual pode também estar hidrogenado total ou parcialmente, sendo ainda possível igualmente que o grupo arilo e heteroarilo estejam substituídos como definidos em a<sub>1</sub>),

R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio ou alquilo com 1 a 6 átomos de carbono; ou conjuntamente com o átomo de boro e com os átomos de oxigénio formam um sistema de anel com 5 a 18 membros de anel, monocíclico, bicíclico ou tricíclico, saturado ou parcialmente insaturado, mono, di, tri ou tetrassubstituído por grupos alquilo possuindo 1 a 6 átomos de carbono cada um ou por grupos fenilo, podendo o sistema de anel, além do átomo de boro, dos átomos de oxigénio e do ou dos átomos de carbono, conter ainda um membro -O-, um membro -NR<sup>13</sup>- ou um membro -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-;

  
R<sup>9</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou em conjunto com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estão ligados formam um sistema de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, com 5 a 12 membros de anel;

R<sup>10</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, ou em conjunto com R<sup>1</sup> ou R<sup>8</sup> e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual além do átomo de carbono, pode conter ainda um átomo de enxofre, o qual pode estar eventualmente oxidado na forma de solfóxido ou de sulfona;

R<sup>11</sup> e R<sup>12</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio, hidroxi ou arilo com 6 a 14 átomos de carbono, estando o radical arilo eventualmente substituído por 1 ou 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxi, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino, alquilamino com 1 a 7 átomos de carbono, dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilo, carboxi, carboximetoxi, aminoalquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, dialquilamino-alquilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo, alcóxicarbonilmetoxi com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, carbamoilo, sulfamoilo, alcóxissulfonilo com 1 a 7 átomos de carbono, sulfoalquilo e guanidinoalquilo tendo cada um 1 a 8 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo; ou representa o radical de um grupo heteroaromático de 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou de 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, eventualmente total ou parcialmente hidrogenado, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel, o qual está eventualmente monosubstituído ou dissubstituído como arilo com 6 a 14 átomos de carbono definido acima,

m e n independentemente um do outro podem ter os valores

0, 1, 2, 3 e 4,



R<sup>13</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 12 átomos de carbono que está eventualmente insaturado 1 ou 2 vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxil, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono amino, monoalquilamino ou dialquilamino com 1 a 7 átomos de carbono em cada uma das partes alquilo,

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio, alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, hidroximetil, 2-hidroxietil, (3-hidroxissulfonil, 2-hidroxipropil)-amino, 2-hidroxissulfoniletil)-amino, (2-hidroxissulfonilpropil)-amino, (carboximetil)-amino, bis-(2-hidroxietil)-amino, assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, caracterizado pelo facto de se acoplar um fragmento com grupos carboxilo terminais, ou um seu derivado reactivo, com um correspondente fragmento com grupos amino livres, de se dissociarem grupos de bloqueio eventualmente introduzidos temporariamente para a protecção de outros grupos funcionais, e eventualmente se transformar o composto assim obtido num seu sal fisiologicamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de se obterem compostos de fórmula I nos quais

R<sup>1</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; ciclopentil; ciclohexil; ciclopentil-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; ciclohexil-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; fenil-alquilo eventualmente substituído, com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; 2-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; 3-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; 4-piridil-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alquilo; H<sub>2</sub>N-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; HO-alquilo com 1 a 10 átomos de carbono; alcoxi-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcoxi e 1 a 10 átomos de car-

~~CONFIDENTIAL~~

bono na parte alquilo; alcóxicarbonil-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alcóxi e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; alquilsulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilsulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquilsulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcanoilo com 1 a 10 átomos de carbono, alcanóilóxi-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo; alcanóilo com 1 a 11 átomos de carbono; aminoalcanoilo com 1 a 11 átomos de carbono eventualmente bloqueado; dialquilamino-alcanoilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilamino e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanóilo; piperidino-4-carbonilo; morfolino-4-carbonilo; cicloalquilcarbonilo com 3 a 9 átomos de carbono na parte cicloalquilo; aril-alcanoilo com 6 a 10 átomos de carbono na parte arilo e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanóilo; 2-piridil-alcanoilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; 3-piridil-alcanoilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; 4-piridil-alcanoilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; benzoilo eventualmente substituído por halogéneo, por alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, por alcóxi com 1 a 7 átomos de carbono ou por alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcóxi; pirrolil-2-carbonilo, piridil-3-carbonilo; benzenossulfonilo, alcóxicarbonilo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcóxi; alcóxicarbonilo substituído com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcóxi; aril-alcóxicarbonilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alcóxi, ou em conjunto com  $R^{10}$  forma um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual além de carbono pode conter ainda um átomo de enxofre, o qual pode estar eventualmente oxidado na forma de sulfoxido ou de sulfona,

$R^2$  representa hidrogénio, metilo ou etilo, ou em conjunto com  $R^3$  e com os átomos a que estão ligados formam um anel pirrolidino ou piperidino, podendo cada um estar ainda condensado

~~CONFIDENTIAL~~

a um anel ciclopentilo, ciclohexilo ou fenilo,  $R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro representam hidrogénio; alquilo com 1 a 10 átomos de carbono que está eventualmente insaturado uma ou duas vezes e que está eventualmente substituído por até 3 radicais iguais ou diferentes da série hidroxí, alcoxi, com 1 a 7 átomos de carbono, alcanoiloxi com 1 a 7 átomos de carbono, carboxi, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, cloro, bromo, amino, amidino, guanidino, carbamoilo, alcóxicarbonilamino com 1 a 5 átomos de carbono na parte alcoxi, aralcóxicarbonilamino com 6 a 15 átomos de carbono na parte arilo e por 9-fluorenilmetóxicarbonilamino; representam cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo, aril-alquilo monocíclico ou bicíclico com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo o qual está eventualmente substituído por 1 a 2 radicais iguais ou diferentes da série fluor, cloro, bromo, iodo, hidroxí, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcóxicarbonilo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi, amino e trifluormetilo, ou representa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono substituído com um radical de um grupo heteroaromático com 5 ou 6 membros no caso de ser monocíclico, ou com 9 ou 10 membros no caso de ser bicíclico, eventualmente hidrogenado total ou parcialmente, tendo pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 4 átomos de azoto e/ou 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio como membros de anel, o qual está eventualmente monossubstituído ou dissu-  
bstituído ou como foi descrito na reivindicação L para a parte arilo, ou em conjunto com  $R^2$  ou com  $R^9$  formam sistemas de anel como foram descritos anteriormente para  $R^2$ ;

$R^4$  representa alquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo ou cicloalquilmetilo tendo cada um 3 a 18 átomos de carbono na parte cicloalquilo, monocíclicos, bicíclicos ou tricíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; representa a-

rilmetilo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo; ditio-  
lanilo; ditiolanilmetilo; ditianilo e ditianilmetilo;

R<sup>5</sup> representa hidrogénio, azido, azido-alquilo com 1 a 4 á-  
tomos de carbono na parte alquilo, alquilo com 1 a 12 átomos  
de carbono, cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, ciclo-  
alquilo-alquilo com 3 la 12 átomos de carbono na parte ciclo-  
alquilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo, (2-piri-  
dil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo,  
(3-piridil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte al-  
quilo, (4-piridil)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na  
parte alquilo, imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo,  
(imidazol-2-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte  
alquilo, (imidazol-1-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono  
na parte alquilo, (imidazol-4-il)-alquilo com 1 a 4 átomos  
de carbono na parte alquilo,  $\angle \overline{1}$ -alquilimidazol-2-il $\overline{7}$ -alquilo  
com 1 a 6 átomos de carbono na parte alquilo substituído de  
imidazol e 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imida-  
zolino-2-il)-alquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte al-  
quilo,  $\angle \overline{1}$ -alquilimidazolino-2-il $\overline{7}$ -alquilo com 1 a 6 átomos  
de carbono na parte alquilo substituinte de imidazolino e 1  
a 4 átomos de carbono na parte alquilo;

R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio,  
ou em conjunto com o átomo de boro e com os átomos de oxigé-  
nio formam um sistema de anel com 5 a 18 membros de anel, mo-  
nocíclico, bicíclico ou tricíclico, saturado ou parcialmente  
insaturado, mono, di, tri ou tetrassubstituído por alquilo ou  
por fenilo, podendo o sistema de anel, além do átomo de boro  
dos átomos de oxigénio e do ou dos átomos de carbono, conterem  
ainda um membro -O-, um membro -NR<sup>13</sup>- ou um membro -CR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>-;

R<sup>9</sup> representa hidrogénio, metilo ou etilo, ou em conjunto  
com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estão ligados formam um anel pir-  
rolidino ou piperidino que pode adicionalmente estar conden-  
sado, em cada caso, com aneis ciclopentilo, ciclohexilo ou  
fenilo;

R<sup>10</sup> representa hidrogénio ou metilo, ou em conjunto com R<sup>1</sup>

ou com R<sup>8</sup> e com os átomos a que estes estão ligados formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual além de carbono pode conter ainda um átomo de enxofre, o qual pode eventualmente estar oxidado na forma de sulfóxido ou de sulfona,

R<sup>11</sup> R<sup>12</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio, hidróxi, fenilo, 2 ou 3-tienilo, 2, 3 ou 4-piridilo, 1, 2, ou 4-imidazolilo, 1 ou 2-naftalilo; 2 ou 3-benzo[b]tienilo; m e n independentemente um do outro têm os valores

0, 1, 2, 3, e 4;

R<sup>13</sup> representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 12 átomos de carbono

R<sup>14</sup> e R<sup>15</sup> independentemente um do outro representam hidrogénio, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, (3-hidroxissulfonil, 2-hidroxipropil)-amino, (2-hidroxissulfoniletil)-amino, (2-hidroxissulfonilpropil)-amino, (carboximetil)-amino, bis-(2-hidroxietil)-amino.

- 3ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2 caracterizado pelo facto de se obterem compostos de fórmula I nos quais

R<sup>1</sup> representa alquilsulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; alquilsulfinilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialquisulfonilo com 1 a 8 átomos de carbono; hidroxialcanoilo com 1 a 10 átomos de carbono; alcanoiloxi-alquilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanoiloxi e 1 a 10 átomos de carbono na parte alquilo, alcanoiloxi-alcanoilo com 1 a 11 átomos de carbono; aminoalcanoilo com 1 a 11 átomos de carbono; dialquilamino-alcanoilo com 1 a 7 átomos de carbono em cada parte alquilo e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanoiloxi, piperidino-4-carbonilo, morfolino-4-carbonilo; cicloalquilcarbonilo com 3 a 9 átomos de carbono na parte cicloalquilo; aril-alcanoilo com 6 a 10

átomos de carbono na parte arilo e 2 a 11 átomos de carbono na parte alcanóilo; 2-piridil-alcanóilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; 3-piridil-alcanóilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; 4-piridil-alcanóilo com 1 a 8 átomos de carbono na parte alcanóilo; benzoílo eventualmente substituído por halogénio, alquilo com 1 a 7 átomos de carbono, alcoxi com 1 a 7 átomos de carbono ou alcóxicarbonílo com 1 a 7 átomos de carbono na parte alcoxi; pirrolil-2-carbonílo; piridil-3-carbonílo; benzenosulfonílo; alcóxicarbonílo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi; alcóxicarbonílo com 1 a 10 átomos de carbono na parte alcoxi, ou aril-alcóxicarbonílo com 6 a 14 átomos de carbono na parte arilo e 1 a 6 átomos de carbono na parte alcoxi, substituídos,  $R^2$  representa hidrogénio ou metilo, ou em conjunto com  $R^3$  e com o grupo  $-N-CH$  que transporta este radical formam um resíduo tetrahidroisoquinolino ou azabíciclooctano;

$R^3$  e  $R^8$  independentemente um do outro representam hidrogénio metilo, etilo isopropilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, 3-guanidinopropilo, carbamoílmétilo, 2-carbamoíletilo, carboximétilo, 2-carboxietilo, mercaptométilo, 2-(metiltio)-etilo, (1-mercpto, 1-métilo)-etilo, hidroximétilo, 1-hidroxietilo, amino, aminométilo, 2-aminoetilo, 3-amino-propilo, 4-aminobutilo, N,N-dimetilamino, ciclohexílmétilo, imidazol-4-il-métilo, benzilo, 2-metilbenzilo, 3-metilbenzilo, indol-3-il-métilo, 4-hidroxibenzilo, 4-metoxibenzilo, 3,4-dihidroxibenzilo, 3,4-dihidroxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo, (benzodioxolano-5-il)-métilo, 2-tienilo, 2-tienílmétilo, 2-(2-tienil)-etilo, 3-tienilo, 3-tienílmétilo, 2-(3-tienil)-etilo, 4-clorobenzilo, 2-(metilsulfinil)-etilo, 2-(metilsulfonyl)-etilo, 2-piridílmétilo, 3-piridílmétilo, 4-piridílmétilo, ciclohexilo, (1-metil-imidazol-4-il)-métilo, (3-metil-imidazol-4-il)-métilo, fenilo, 1-naftílmétilo, 2-naftílmétilo, 2-feniletilo, 2-tiazolílmétilo, 4-tiazolílmétilo, 3-pirazolílmétilo, 4-pirimidinílmétilo, indol-2-il-métilo, 2-benzo[b]tienílmétilo, 2-furílmétilo;

ou conjuntamente com  $R^2$  ou com  $R^{19}$  formam sistemas de aneis

como foram definidos anteriormente para  $R^2$ ,

$R^4$  representa alquilo com 3 a 12 átomos de carbono; cicloalquilo ou cicloalquilmetilo com 3 a 12 átomos de carbono em cada parte cicloalquilo, monocíclicos ou bicíclicos, estando a parte cicloalquilo eventualmente substituída por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono; representa arilmetilo com 6 a 10 átomos de carbono na parte arilo; ditiolanilo; ditiolanilmetilo; ditianilo e ditianilmetilo;

$R^5$  representa hidrogênio, azido, azidometilo, 2-azidoetilo, alquilo com 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo com 3 a 12 átomos de carbono, cicloalquil-alquilo com 3 a 12 átomos de carbono na parte cicloalquilo e 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilo; 3-(2-piridil)-propilo, 3-(3-piridil)-propilo, imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, imidazol-4-ilo, 3-(4-piridil)-propilo, (imidazol-2-il)-propilo, (imidazol-1-il)-propilo, (imidazol-4-il)-propilo,  $\text{[1-alquilimidazol-2-il]-propilo}$  com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilo, (imidazolino-2-il)-propilo,

$R^6$  e  $R^7$  são definidos como na reivindicação 2,

$R^9$  representa hidrogênio ou metilo, ou em conjunto com  $R^8$  e com o grupo  $-N-CH$  contendo este radical formam um resíduo tetrahidroisoquinolino ou azabicyclooctano,

$R^{10}$  representa hidrogênio, ou em conjunto com  $R^1$  e com os átomos que transportam este radical formam um sistema de anel com 5 a 12 membros de anel, monocíclico ou bicíclico, saturado ou parcialmente insaturado, o qual, além de carbono, contém ainda um átomo de enxofre, o qual especialmente de preferência está oxidado na forma de sulfona, ou em conjunto com  $R^8$  e com os átomos que transportam este radical forma um sistema tiocromano, cujo átomo de enxofre especialmente de preferência está oxidado na forma de sulfona,

$R^{11}$  e  $R^{12}$  independentemente um do outro representam hidrogênio, hidroxil, fenilo, 2-tienilo, 2-, 3 ou 4-piridilo, 1 ou 2-imidazolilo, 1-naftilo, 2 ou 3-benzo**[b]**tienilo,

m e n independentemente um do outro representam 0,1 ou 2,  
 $R^{13}$  representa hidrogénio ou alquilo com 1 a 4 átomos de carbono,

$R^{14}$  e  $R^{15}$  são definidos como na reivindicação 2.

- 4ª -

Processo para preparação de uma composição farmacêutica, caracterizada pelo facto de se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula I, quando preparado por um processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, em combinação com uma substância veicular fisiologicamente aceitável eventualmente outras substâncias auxiliares e aditivos, e se lhe conferir uma forma apropriada para administração.

A requerente reivindica a prioridade do pedido alemão apresentado em 1 de Dezembro de 1988, sob o Nº. P 38 40 452.1.

Lisboa, 29 de Novembro de 1989

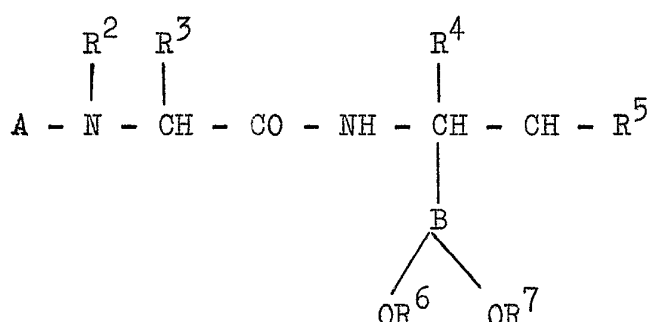
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



## R E S U M O

### "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE ÁCIDO $\beta$ -AMINO-BORÓNICO E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

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



assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, que compreende acoplar-se um fragmento com grupos carboxilo terminais, ou um seu derivado reactivo, com um correspondente fragmento com grupos amino livres, de se dissociarem grupos de bloqueio eventualmente introduzidos temporariamente para a protecção de outros grupos funcionais, e eventualmente se transformar o composto assim obtido num seu sal fisiologicamente aceitável.