

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.862

REQUERENTE: AMERICAN CYANAMID COMPANY, norte-americana,
industrial, com sede em Wayne, New Jersey
Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES
DA PROTEASE RETROVIRAL DERIVADOS DE 3-
-CLORO-2-CLOROMETIL-1-PROPENO"

INVENTORES: Robert E. Babine, Nan Zhang, Steven R. Schow
e Alex Roger Jurgens

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

Estados Unidos da América do Norte, 20 de Dezembro 1990
No.07/630,915

AMERICAN CYANAMID COMPANY

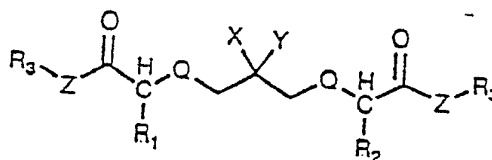
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DA PROTEASE RETROVIRAL
DERIVADOS DE 3-CLORO-2-CLOROMETIL-1-PROPENO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

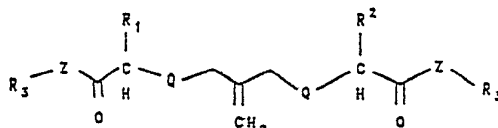
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a
preparação de compostos com a fórmula:



em que Q, é por exemplo NR₉ em que R₉ é por exemplo H, X é por
exemplo OH, Y é por exemplo H, Z é por exemplo O, R₁, R₂ são por
exemplo H e R₃ é por exemplo alquilo de cadeia linear ou ramifi-
cada, os quais são úteis como inibidores do enzima da protease

HIV. É essencialmente caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:



em que $X=OH$ e $Y=H$, $R_1=R_2= nC_4H_9$, $R_6=-CH_3$, $W=OR_7$ em que $R_7=-CH_3$, com o ácido m-cloroperbenzóico em cloreto de metileno a $0^\circ C$.

1. CAMPO DO INVENTO

O presente invento refere-se a novos compostos derivados de 3-cloro-2-clorometil-1-propeno, os quais são úteis como inibidores de enzimas da protease retroviral.

2. DESCRIÇÃO DA TÉCNICA ANTERIOR

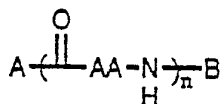
O HIV-1 é um retrovirus que se acredita ser o responsável pelo início da SIDA e pelo complexo relacionado com a SIDA. O ciclo de vida de um retrovirus envolve a utilização de ambas as funções enzimáticas da célula hospedeira, bem como das funções enzimáticas das proteínas codificadas viralmente para replicação viral. Os inibidores da principal função do enzima retroviral possuem um potencial para o controlo de infecções e para a prevenção do início de doenças que ameaçam a vida de uma maneira grave, causada por infecções (Mitsuka et al., Science, 249,1533-44(1990)).

As retroviroses contêm ARN entrançado individual como material genético. Após uma infecção retroviral inicial, uma série de enzimas virais essenciais (transcriptase invertida, RNase-H, e integrase) são responsáveis pela transcrição do ARN viral em ADN entrançado duplo e pela integração deste material genético no ADN da célula hospedeira. Deste modo, uma vez infectado por um retrovirus, o ADN celular infectado e aquele de sua progeneritura apresentam informação genética viral associada ao mesmo. Uma célula infectada é então capaz de produzir novo ARN viral e uma nova proteína, por utilização do mecanismo enzimático do hospedeiro. A proteína retroviral é produzida pelo hospedeiro como uma série de poliproteínas grandes que devem ser modificadas por pós-translação, a fim de produzir um novo vírus (i.e., replicação viral). Algumas destas modificações são efectuadas

através dos enzimas do hospedeiro, embora outras sejam efectuadas através de enzimas codificados viralmente. Um enzima retroviral essencial é uma protease que é responsável pelo processamento de poliproteínas virais em proteínas e enzimas estruturais virais essenciais.

Das proteases retrovirais, a protease HIV-1 foi a que foi estudada em grande pormenor. Este enzima é responsável pela hidrólise selectiva das proteínas "gag" e "gag-pol" codificadas HIV em proteínas estruturais que formam o núcleo viral, bem como em enzimas virais essenciais, incluindo a protease. Os estudos de mutagenase mostraram que os mutantes aos quais faltam a função da protease são não-infecciosos (Kohl et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 85, 4686-90 (1988); Peng et al., J.Virol., 63, 2550 (1989); Gottlinger et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 86, 5781-5(1989); Seelmeier et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 85, 6612-6(1988). Nos estudos da protease HIV-1 está incluída a caracterização estrutural da protease HIV-1 por cristalografia por raios-X. As estruturas por raio-X foram determinadas para ambas as proteínas recombinantes e sintéticas (Navia, et al., Nature, 337, 615-20(1989); Lapatto et al., Nature 342, 299-302 (1989); Wlodawer, et al., Science, 246, 1149-52(1989)). Um dos grupos envolvidos nestes estudos estruturais, o NCI, colocou os seus dados estruturais à disposição do público através da Brooklaven Protein Data Base (PDB). (Entradas PDB: 1HVP, 3HVP, 4HVP). Os dados 4HVP foram fornecidos pelo Dr. A. Wlodawer antes da sua libertação geral. Estes estudos estruturais mostraram que a proteína é um dímero simétrico C2, e um membro da bem conhecida classe de protease aspártica de enzimas hidrolíticos. É provável que estas duas características possam ser características de todas as proteases retrovirais (Lapatto et al., Nature, 342, 299-302 (1989); Wu et al., Arch. Bioch. Biophys., 277, 306-11 (1990)).

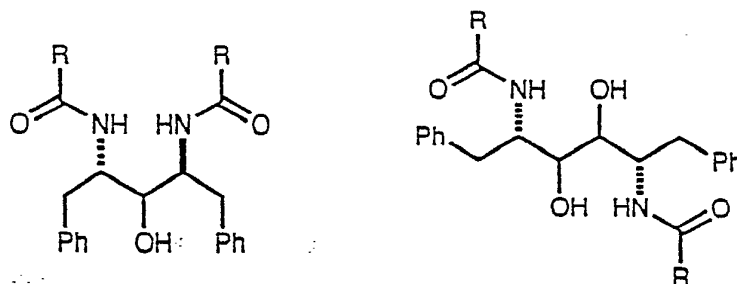
Vários grupos foram referidos como inibidores potentes da protease HIV-1. (Dreyer et al., Proc. Nat. Acad. Sci, 86, 9752-6(1989); Meek et al., Nature, 343, 90-2(1990); Dreyer et al., PE 352000 (1990); Tomaselli et al., Biochem., 29, 264-9(1990); McQuade et al., Science, 247, 454-6(1990); Roberts et al., Science, 248, 358-61(1990); Handa et al., PE 346847 (1989); Sigal et al., 337714 (1989); Rich et al., J. Med. Chem., 33, 1285-8(1990), Kempf et al., PE 0.342.541; Fassler et al., PE 0.374.098; Fassler et al., PE 0.374.097; Schramm et al., WO 90/09191; Raddatz et al., PE 0.369.141; Ruger et al., PE 0.372.537; De et al., PE 0.365.992; Fung et al., PE 0.364.804, Vaca et al., PE 0.356.223; Hanco et al., PE 0.361.341). Em cada um destes trabalhos, os inibidores são referidos como sendo essencialmente um oligopeptido que consiste numa mistura de aminoácidos naturais e não naturais. Os compostos com a fórmula geral:



em que A = grupo terminal C, AA = aminoácidos (naturais ou sintéticos), n = 1 a 8 e B = grupo terminal N, foram referidos pelos grupos anteriores.

Um outro grupo (Erickson et al., Science, 249, 527-33(1990); Kempf et al., J. M. Chem., 33, 2687-9(1990)) referiu duas séries de compostos que são inibidores pseudossimétricos da protease HIV-1. Estes compostos não estão relacionados com os compostos anteriores e possuem as estruturas mostradas a seguir.

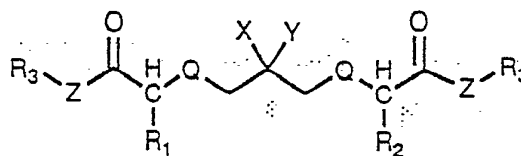
A síntese destes compostos, contudo, envolve a utilização de unidades centrais derivadas de amino ácidos.



Alguns destes grupos mostraram que os inidores do enzima da protease HIV-1 são eficazes na produção de vírus não-infecciosos em cultura celular. Além disso, um grupo mostrou que os inibidores da protease HIV-1 são também inibidores da protease HIV-2.

SUMÁRIO DO INVENTO

Compostos de fórmula:

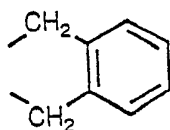


em que:

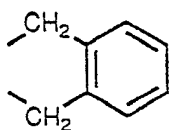
Q é o mesmo ou diferente e é seleccionado entre uma ligação simples, ou NR₉ ou NR₁₀;

em que:

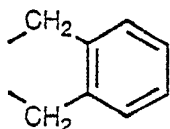
$R_9 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou R_9 e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m=3$ ou 4 ; ou R_9 e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m=3$ ou 4 ; ou R_9 e R_2 tomados em conjunto são



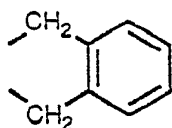
ou R_9 e R_1 tomados em conjunto são



$R_{10} = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R^{10} e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_2 tomados em conjunto são



ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são

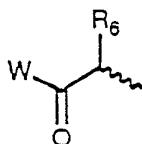


em que:

$Z = O$ ou NH ; $X = OH$ e $Y = H$ ou CH_2OH ou X e Y tomados em conjunto podem ser um epóxido $-(CH_2O)-$;

$R_1 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F , Cl , Br , I , alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo; $R_2 = H$, alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F , Cl , Br , I , alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;

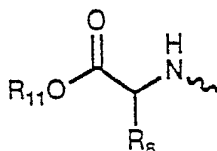
$R_3 =$



ou alquilo C_1-C_{10} linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$, ou alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico, ou $NHCOR_4$; em que:

$R_4 = UR_5$; U = uma ligação singular, oxigénio ou NH; R_5 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-quinoólo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-quinoólo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno. O anel heterocíclico pode ser ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulta na criação de uma estrutura estável. Exemplos destes heterocíclicos incluem piperidinil, piperazinil, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, isoxazoólo, isoxazolidinilo,

morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetraidrofurilo, tetraidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo e oxadiazolilo; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$, heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $R_6 =$ alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; $(CH_2)_2CONH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , ou $CH(CH_3)OH$;
W =



ou OR_7 ou NHR_7 , em que: $R_7 =$ alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; heterociclo $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $R_8 =$ alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo

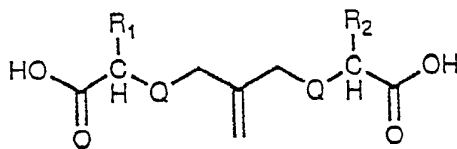
R^{11} = alquilo C_1 - C_8 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_6 linear, ramificado ou cíclico; são úteis como inibidores da função da protease HIV.

Os novos métodos de preparação dos compostos descritos anteriormente são também propostos, assim como o são os novos métodos de utilização dos compostos na inibição do enzima da protease HIV e de composições farmacêuticas que contêm os referidos compostos. São também divulgados novos compostos que são úteis como intermediários para a preparação de compostos inibidores da protease HIV do presente invento.

DESCRIÇÃO DOS MODELOS DE REALIZAÇÃO PREFERIDOS

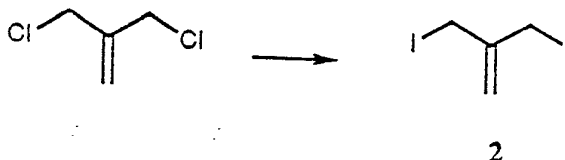
Os compostos inibidores da protease retroviral do presente invento são preparados da seguinte maneira.

Um intermediário importante para a preparação dos compostos deste invento são os compostos de fórmula geral 1, ou os seus derivados éster.

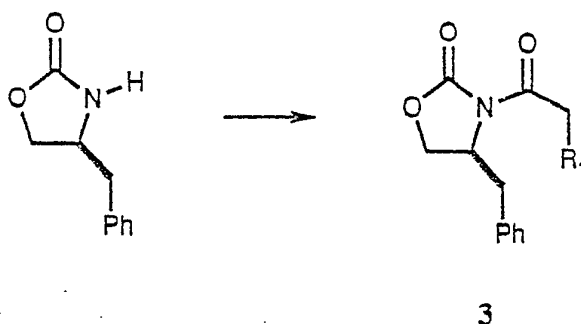


1

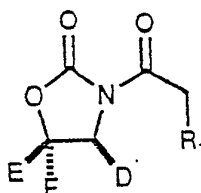
Os compostos de fórmula 1 são preparados como descritos a seguir. O 3-cloro-2-clorometil-1-propeno comercialmente disponível é convertido no diiodeto 2 após tratamento com iodeto de sódio em acetona.



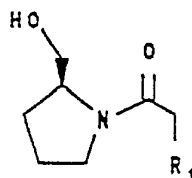
A (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinona comercialmente disponível é convertida nas oxazolidinonas substituídas de fórmula 3 após tratamento com cloretos básicos e ácidos de fórmula R_1CH_2COCl , seguindo-se a metodologia de Evans et al., (J. Am. Chem. Soc., 104, 1737-9 (1982)).



Outras oxazolidinonas de fórmula geral:

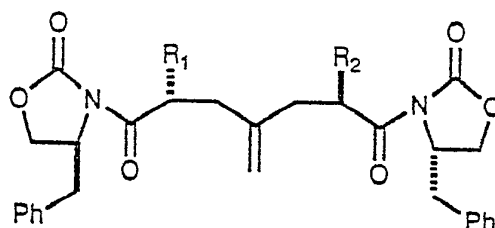


em que D = alquilo $C_1 - C_7$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; E e F são iguais ou diferentes e são seleccionados entre H, alquilo $C_1 - C_7$ e $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, são igualmente eficazes como alternativas a 3. As amidas derivadas de polinol da fórmula geral:



são também úteis como alternativas a 3.

O anião de 3 é preparado por tratamento de 3 com uma base forte, por exemplo $NaN(TMS)_2$, em que TMS = trimetilsililo, a uma temperatura $< -70^\circ C$. Quando o composto 2 é feito reagir com um excesso do anião de 3 a baixas temperaturas, os compostos de fórmula 4 são produzidos. Quando a reacção é efectuada sob estas condições, $R_1 = R_2$.



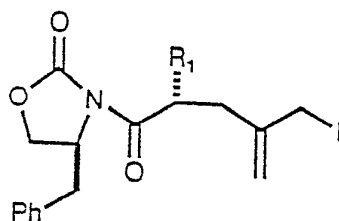
4

Quando um excesso do composto 2 é feito reagir com o anião de 3 a baixas temperaturas, os compostos de fórmula 5 são produzidos. Quando os compostos de fórmula 5 são feitos reagir com um excesso do anião de 3 a baixas temperaturas, os compostos de fórmula 4 são produzidos. Quando a reacção é efectuada sob estas condições, R_1 e R_2 podem ser iguais ou diferentes.

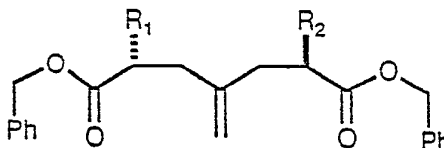
O tratamento dos compostos de fórmula 4 com sais de álcool benzílico produz ésteres de benzilo de fórmula 6, os quais são ésteres derivados de ácidos de fórmula 1 em que Q = uma ligação dupla. A química utilizada para preparar compostos de fórmula 6 é compatível com uma grande variedade de grupos R_1 e R_2 . Especificamente, os compostos de fórmula 6 em que $R_1 =$

alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0-4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0$ a 4 e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico;

R_2 = alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico são preparados por este método.



5

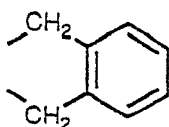


6

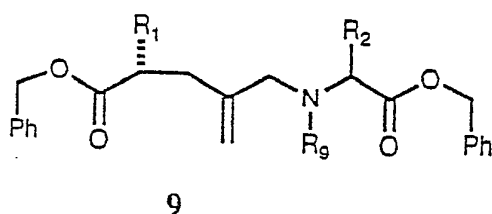
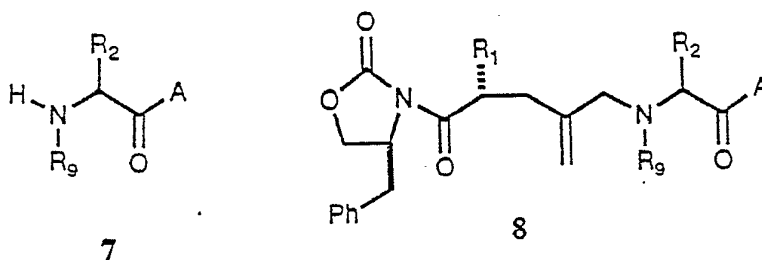
Quando os compostos de fórmula 5 são feitos reagir com aminas secundárias de fórmula 7 ($A = O$ -alquilo C_1-C_7 ou O -aralquilo C_1-C_7), formam-se os compostos de fórmula 8. O tratamento dos compostos de fórmula 8 com sais de álcool benzílico produz os ésteres benzílicos de fórmula 9, os quais são ésteres derivados dos ácidos de fórmula 1, em que um de $Q =$ uma ligação simples e o outro $Q = NR_9$. A química utilizada na preparação dos compostos de fórmula 9 é compatível com uma grande variedade de grupos R_1 , R_2 e R_9 . Concretamente, os compostos de fórmula 9 em que R_1 = alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I,

$R_2 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico;

$R_9 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou R_9 e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m=3$ ou 4 ; ou R_9 e R_2 tomados em conjunto são



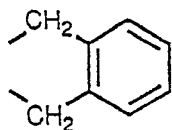
são preparados por este método.



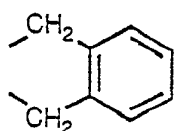
Quando o composto é feito reagir com um excesso de aminas secundárias de fórmula 7, obtêm-se os compostos de fórmula 10. Quando a reacção é efectuada sob estas condições, $R_1=R_2$ e $R_9=R_{10}$. Quando se faz reagir um excesso do composto 2 com uma amina secundária de fórmula 7, seguida por tratamento com um excesso de uma amina secundária diferente de fórmula 7, obtêm-se os compostos de fórmula 10, em que R_1 e R_2 podem ser iguais ou diferentes e R_9 e R_{10} podem ser iguais ou diferentes. Os compostos de fórmula 10 são ésteres derivados de ácidos de fórmula 1, em que Q é igual ou diferente e é seleccionado entre NR_9 ou NR_{10} . A química utilizada para preparar os compostos de fórmula 10 é compatível com uma grande variedade de grupos R_1 , R_2 , R_9 e R_{10} . Concretamente, os compostos de fórmula 10 em que $R_1 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico;

$R_2 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico;

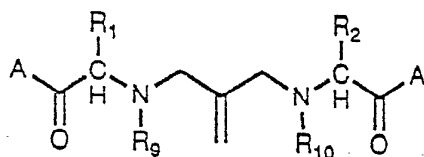
$R_9 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0$ a 4 e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou R_9 e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4 ; ou R_9 e R_1 tomados em conjunto são



R_{10} = H, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou R_{10} e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4; ou R_{10} e R_2 tomados em conjunto são



são preparados por este método.



10

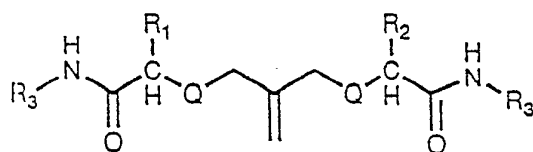
Os compostos de fórmula 1 são então preparados a partir dos seus ésteres correspondentes (6, 9 e 10) por métodos de saponificação correntes.

Quando os compostos de fórmula 1 são feitos reagir com aminas de fórmula R_3NH_2 na presença de BOP, HOBT e trietilamina, produzem-se bisamidas de fórmula 11, em que BOP=benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfôniohexafluorofosfato e HOBT=1-hidroxibenzotriazole.

Outros métodos para a formação de ligações de amida, incluindo a ligação mediada por DCC, são aplicáveis, quando DCC = 1,3-diciclohexilcarbodiimida. Uma grande variedade de grupos R_3 são compatíveis com a química anterior. Especificamente, os compostos de fórmula 11 em que R_3 = alquilo C_1-C_{10} linear ou ramificado; $-(CH_2)_n$ -alquilo C_3-C_7 cíclico, em que $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -alquilo C_3-C_7 cíclico substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico, NH_2 ou $NHCOR_4$; em que: $R_4 = UR_5$, U = uma ligação simples, oxigénio ou NH; R_5 = alquilo C_1-C_5 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , ou alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico mono- ou bicíclico de 5 a 7 membros ou bicíclico de 7 a 10 membros, o qual é saturado ou insaturado e consiste em átomos de carbono e em um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S, e em que os heteroátomos de azoto e enxofre

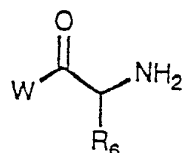
podem facultativamente ser oxidados, e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e inclui qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos anteriormente é fundido a um anel de benzeno; o anel heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável; exemplos de tais heterociclos podem ser piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazoílo, imidazolinilo, imidiazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, indanilo, isoxazoílo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetraidrofurilo, tetraidropirranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo e oxadiazolilo; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$, o heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_6 ou alquilo linear, ramificado ou cíclico C_1-C_6 ; são preparados por este método.

Os compostos de fórmula 11, em que $R_3 = -(CH_2)_n$ -alquilo C_3-C_7 cíclico substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por $NHCOR_4$, em que R_4 é como descrito anteriormente, são preparados por tratamento dos compostos de fórmula 11, em que $R_3 = -(CH_2)_n$ -alquilo C_3-C_7 cíclico substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por NH_2 , com ácidos de fórmula R_5COH na presença de BOP, HOBT e trietilamina, ou com ácidos de fórmula R_5COOH , na presença de DCC ou com cloretos ácidos de fórmula R_4COCl , na presença de uma base.

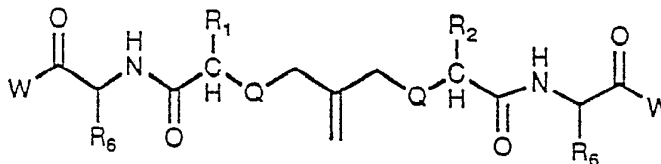


11

Quando os compostos de fórmula 1 são feitos reagir com aminas de fórmula 12, na presença de BOP, HOBT e trietilamina, obtém-se a produção das bisamidas de fórmula 13. São aplicáveis outros métodos para formação de ligações de amidas, incluindo a ligação mediada por DCC. Uma grande variedade de grupos R_6 e W são compatíveis com a química anterior. Concretamente, os compostos de fórmula 13, onde R_6 = alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ linear ou ramificado; alquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cíclico $-(\text{CH}_2)_n$, $n = 0 - 4$; $(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH ou $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; $\text{W} = \text{OR}_7$ ou NHR_7 , em que: R_7 = alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear ou ramificado; alquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ cíclico $-(\text{CH}_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$, $n = 0 - 4$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-fenilo}$ substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou alquilo linear, ramificado ou cíclico $\text{C}_1\text{-C}_6$; heterociclo $-(\text{CH}_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente; heterociclo substituído $-(\text{CH}_2)_n$, em que $n = 0 - 4$, o heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou alquilo linear, ramificado ou cíclico $\text{C}_1\text{-C}_6$; são preparados por este método.

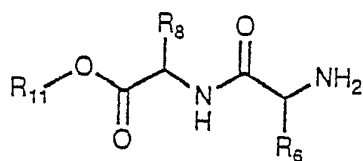


12

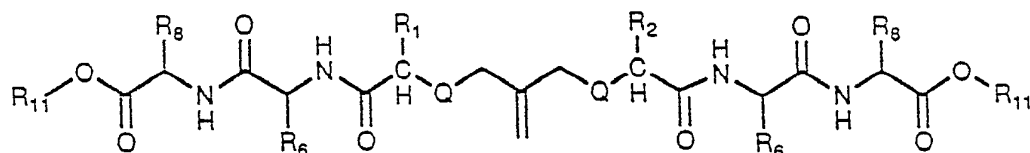


13

Quando os compostos de fórmula 1 são feitos reagir com aminas de fórmula 14 na presença de BOP, HOBT e trietilamina, produzem-se bisamidas de fórmula 15. Neste caso, são aplicáveis outros métodos de formação de ligações de amida, incluindo ligações mediadas por DCC. Uma grande variedade de grupos R_6 , R_8 e R_{11} são compatíveis com a química anterior. Concretamente, preparam-se por este método os compostos de fórmula 15, nos quais R_6 = alquilo C_1 - C_7 linear, ramificado ou cíclico; $(CH_2)_2CONH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , ou $CH(CH_3)OH$; R_8 = alquilo C_1 - C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3 - C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou $-(CH_2)_n-N=C(NH_2)_2$, $n = 0 - 4$; R_{11} = alquilo C_1 - C_8 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$ ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_6 linear, ramificado ou cíclico.



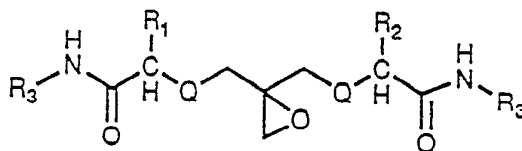
14



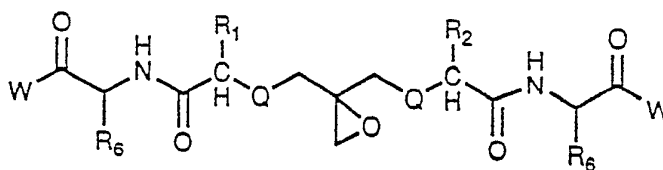
15

Nos métodos anteriores de preparação, os grupos R_6 , R_8 e R_{11} estão presentes num material de partida derivado de amino ácido. Todos os aminos ácidos naturais e muitos dos artificiais podem ser adquiridos comercialmente. Outros amino ácidos podem ser preparados sinteticamente por uma grande variedade de métodos (revistos numa monografia recente de R.M. Williams, "Synthesis of Optically Active α -Amino Acids", Pergamon Press, Oxford 1989) e são, deste modo, considerados como materiais de partida rapidamente disponíveis.

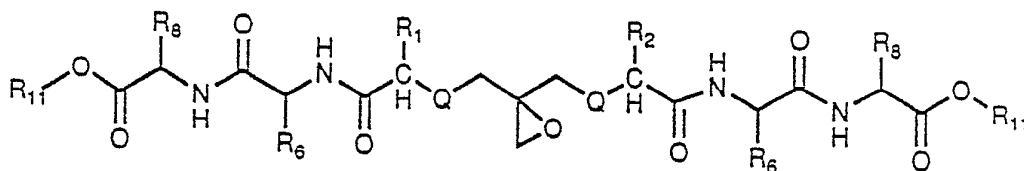
Os compostos de fórmula 11, 13 e 15 são convertidos nos seus epóxidos correspondentes 16, 17 e 18, respectivamente, após tratamento com ácido m-cloroperbenzóico em cloreto de metileno a 0°C .



16

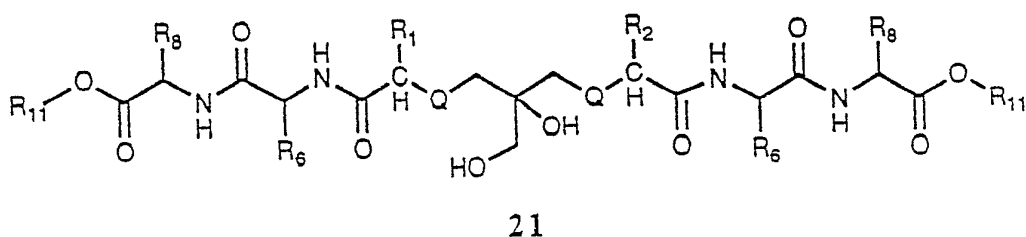
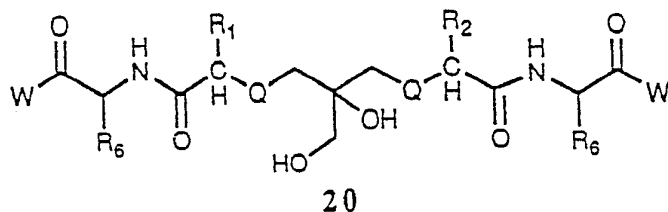
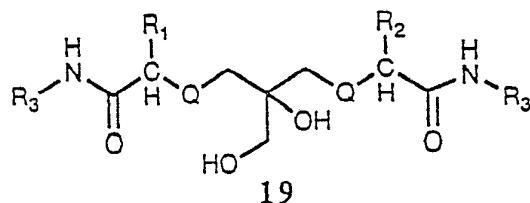


17

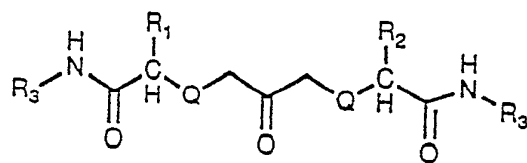


18

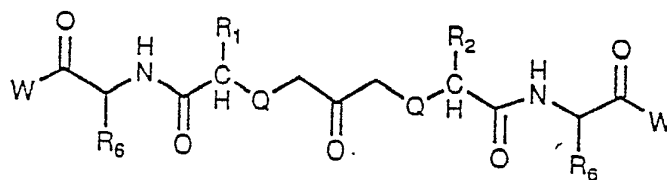
Os compostos de fórmulas 11, 13 e 15 são convertidos nos seus dióis correspondentes 19, 20 e 21, respectivamente, após tratamento com tetróxido de ósmio.



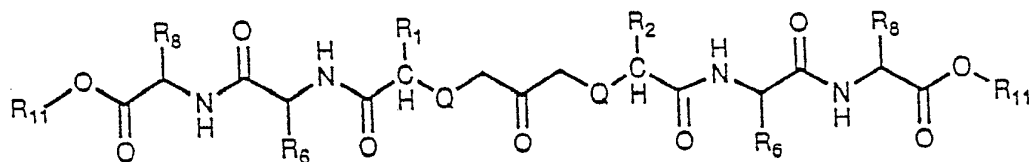
Os dióis de fórmulas 19, 20 e 21, após tratamento com periodato de sódio, são convertidos nas cetonas intermediárias 22, 23 e 24, respectivamente, as quais são reduzidas após tratamento com boroidreto de sódio, para proporcionar os álcoois 25, 26 e 27, respectivamente. Alternativamente, o tratamento de 11, 13 e 15 com tetróxido de ósmio na presença de periodato de sódio proporciona cetonas intermediárias 22, 23 e 24, respectivamente, as quais são reduzidas com boroidreto de sódio para proporcionar 25, 26 e 27, respectivamente.



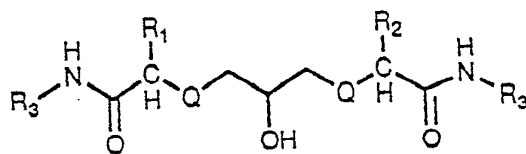
22



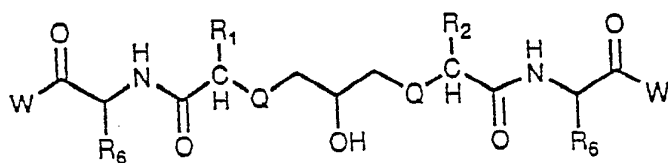
23



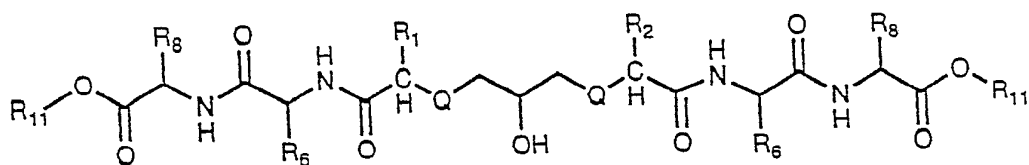
24



25



26



27

A inibição in vitro da protease HIV-1 pelos compostos proporcionados pelo presente invento é demonstrada através do seguinte ensaio:

A protease HIV-1 encontra-se disponível para ser adquirida na Medigenics, 701 Mercy Rd., Suite 420, Omaha, Nebraska 68106. A actividade da protease é ensaiada por utilização de octapeptido H-Val-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Ile-Val-OH como substrato. A clivagem do substrato é quantificada por medição da produção de H-Val-Ser-Gln-Asn-Tyr-OH, por análise de CLAR pelo método descrito por Tomaselli et al., (citado previamente). Quanto menor é o valor CI_{50} , mais potente é o composto.

QUADRO 1

<u>Composto do</u> <u>Exemplo #</u>	<u>CI50 (μM)</u>
9	0,8
11	0,03
12	10,0
18	0,1
20	0,001
26	0,2
31	0,001
33	0,03
36	0,1
39	0,01
42	50,0
46	0,8
49	0,001
52	5,0
53	100,0
54	100,0
55	100,0
58 (Isômero A)	>1000,0
58 (Isômero B)	100,0
60	50,0
323	0,1
324	0,1
331	0,5
110	0,01
328	0,005
327	0,1
329	0,005
330	0,1
326	0,1
325	0,1

Os compostos são também ensaiados relativamente à sua capacidade em actuarem como compostos anti-HIV-1 na cultura de tecido. Os ensaios são efectuados em cultura de tecido à base de H9 infectada com a estirpe HTVL-III_B de HIV-1. O ensaio consiste no cálculo da percentagem de inibição das concentrações de antígeno p24 sobrenadante relativamente às culturas de controlo

infectadas, bem como a percentagem de células viáveis a 20 $\mu\text{g/ml}$ em células não infectadas.

Quadro 2

Composto do <u>Exemplo #</u>	% de Inibição de p24 ($\mu\text{g/ml}$)			<u>% Viab.</u>
	<u>20</u>	<u>2</u>	<u>0,2</u>	
18	93	52	41	>90
20	100	63	7	>90
33	97	59	56	80
11	99	60	75	ND
52	90	0	0	ND
55	0	0	0	ND
330	0	0	0	ND
326	3	0	0	ND

ND = não determinado

Nos dados do Quadro 3 está demonstrada a capacidade destes compostos em inibir o crescimento da estirpe HIV-1 IIIB em linhas de células MT-2 linfóides T. O final destes ensaios ao fim de 5 dias consiste an medição do CPE (morte da célula) com tinta metabólica MTT.

QUADRO 3

Composto do Exemplo #	% de Inibição à Concentração ($\mu\text{g/ml}$) de	
	2,5	0,625
329	97,9	92,5
49	104,1	11,3
31	93,5	31,7
33	54,1	23,7
325	3,8	0,0
323	3,1	0,2
328	72,8	17,1
110	58,7	16,6
327	3,2	3,2

Como pode ser observado pelos dados apresentados anteriormente nos Quadros 1, 2 e 3, os compostos do presente invento são inibidores potentes do enzima da protease HIV-I e deste modo são úteis para o tratamento de mamíferos infectados com retrovíroses, especialmente HIV-1. O presente invento compreende também combinações dos compostos inibidores da protease HIV com um ou mais de outros agentes úteis para o tratamento da SIDA.

Quando os compostos são empregues para os fins referidos anteriormente, eles podem ser combinados com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, solventes, diluentes, etc, e podem ser administrados oralmente em formas tais como comprimidos, cápsulas, pós dispersíveis, grânulos ou suspensões que contêm, por exemplo, desde 0,05 a 5% do agente de

suspensão, xaropes que contêm por exemplo desde cerca de 10 a 50% da açúcar, e elixires que contêm por exemplo desde cerca de 20 a 50% de etanol, etc, ou, parentericamente, na forma de soluções ou suspensões injectáveis esterilizadas que contêm desde cerca de 0,05 a 5% de um agente de suspensão num meio isotónico. Tais preparações farmacêuticas podem conter, por exemplo, desde cerca de 0,05 até 90% do ingrediente activo, em combinação com o veículo, mais frequentemente entre cerca de 5% e 60% em peso.

Uma quantidade eficaz do composto que varia entre 0,2 mg/kg de peso corporal e 100,0 mg/kg de peso corporal deve ser administrada uma a cinco vezes ao dia, por qualquer via de administração tópica, incluindo, sem lhe estar limitado, as vias oral, parentérica (incluindo injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular ou intraesternal ou por técnicas de infusão), spray de inalação, ou rectalmente, em formulações de unidade de dosagem que contenham veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos convencionais. Compreender-se-á, contudo, que o nível e a frequência de dosagem específicos para um determinado doente pode ser feita variar e depende de uma variedade de factores, tais como a actividade do composto empregue, a estabilidade metabólica e a duração da acção desse composto, a idade, o peso corporal, o estado de saúde geral, o sexo, a dieta alimentar, o modo e o tempo de administração, a velocidade de excreção, a combinação de medicamentos, a gravidade do estado em causa, e a terapia à qual o hospedeiro está submetido.

Estes compostos activos podem ser administrados oralmente, bem como pelas vias intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Os veículos sólidos podem ser o amido, a lactose, o fosfato de dicálcio, a celulose microcristalina, a sacarose e o caulino, ao passo que os veículos líquidos incluem água esterilizada, polietileno glicóis, agentes tensio-activos não iónicos e óleos

comestíveis, tais como óleos de milho, de amendoim e de sésamo, conforme for apropriado para a natureza do ingrediente activo e para a forma concreta de administração desejada. Os adjuvantes normalmente empregues na preparação de composições farmacêuticas podem incluir vantajosamente agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes preservativos e antioxidantes, por exemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT e BHA.

As composições farmacêuticas preferidas do ponto de vista de facilidade de preparação e administração são composições sólidas, particularmente comprimidos ou cápsulas cheias na forma dura ou líquida. A administração oral dos compostos é a preferida.

Estes compostos activos podem ser administrados parentérica ou intraperitonealmente. As soluções ou suspensões destes compostos activos na forma de uma base livre ou de um sal farmacologicamente aceitável podem ser preparadas em água, adequadamente, misturados com um agente tensio activo, tal como hidroxipropilcelulose. Podem-se preparar também dispersões em glicerol, polietileno glicóis líquidos e suas misturas em óleos. Sob condições normais de armazenagem e utilização, estas preparações contêm um preservativo para evitar o crescimento de microorganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para injeção compreendem soluções ou dispersões aquosas esterilizadas e pós esterilizados para preparação extemporânea de soluções ou dispersões injectáveis esterilizadas. Em todos os casos, a forma deve ser esterilizada e deve ser fluída, de modo a permitir a administração por meio de seringa. Deve ser estável sob condições de preparação e armazenagem e deve ser preservada contra a acção contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos. O

veículo pode ser um meio solvente ou dispersante que contenha, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol líquido), misturas adequadas dos mesmos e óleos vegetais.

O invento será descrito de uma forma mais completa conjuntamente com os seguintes exemplos específicos, os quais não se destinam a limitar o âmbito do invento.

EXEMPLO 1**(S)-3-(1-Oxohexil)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona**

A uma solução de 1,77 g de (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinona em 30 ml de tetraidrofurano seco, adiciona-se, gota a gota, 4 ml de n-butilítio 2,5 M. A mistura é agitada durante 15 minutos a -78°C, seguida pela adição gota a gota de 1,39 ml de cloreto de hexanoílo. A reacção é aquecida até à temperatura ambiente, é temperada com água, é extraída com acetato de etilo e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna, para proporcionar 2,04 g do produto sob a forma de um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93 (t, 3H); 1,38 (m, 4H); 1,71 (m, 2H);
2,77 (dd, 1H); 2,93 (m, 2H); 3,31 (dd, 1H); 4,19 (m, 2H);
4,68 (m, 1H); 7,12-7,38 (m, 5H).

D.A. Evans et al., JACS, 103, 2127 (1981).

EXEMPLO 2

Bis(fenilmetil)éster do ácido $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]$ -2,6-dibutil-4-metileno-
heptanodiólico

A uma solução a -78°C de 1,32 g do produto do Exemplo 1 em 40 ml de tetraidrofurano, adiciona-se, gota a gota, 4 ml de bis(trimetilsilil)amida de sódio 1 M. A mistura é agitada durante 10 minutos, seguida pela adição gota a gota de 0,248 g de 3-iodo-2-iodometil-1-propeno, em 5 ml de tetraidrofurano. A reacção é agitada a -78°C durante 30 minutos, adicionam-se 0,8 ml de bis(trimetilsilil)amida de sódio e a reacção é mantida a -20°C durante 96 horas. A reacção é temperada com uma solução de

cloreto de amônio saturado, é extraída com acetato de etilo e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna. O produto anterior em 8 ml de tetraidrofurano seco é adicionado, gota a gota, a uma solução a 0°C de 0,869 g de álcool benzílico e de 2,4 de n-butilítio 2,5 M. A reacção é agitada a 0°C durante 1 hora, é temperada com cloreto de amônio saturado e é extraída com acetato de etilo. O extracto orgânico é seco e é concentrado in vacuo, para proporcionar 0,239 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 465 (M+H).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,85(t,6H); 1,25(m,8H); 1,46(m,2H); 1,59(m,2H); 2,14(dd,2H); 2,33(dd,2H); 2,58(m,2H); 4,75(s,2H); 5,08(s,4H); 7,25-7,34(m,10H).

O 3-iodo-2-iodometil-1-propeno utilizado neste exemplo foi preparado a partir de 3-cloro-2-clorometil-1-propeno da maneira descrita por P.S. Skell; R.G. Doerr, JACS, 89, 4688 (1967).

D.A Evans et al., JACS, 104, 1737 (1982).

EXEMPLO 3

Monohidrocloreto do éster metílico de N-L-alanina

Uma mistura de 1,6 g de N-L-alanil-L-alanina, 3 ml de clorotrimetilsilano e 200 ml de álcool metílico é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A concentração in vacuo produz 1,76 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,45(d,3H); 1,65(d,3H); 3,72(s,3H); 4,46(m,2H); 8,15(br s,2H); 8,54(br s,1H).

EXEMPLO 4

Monohidrocloreto do éster metílico de N-L-valil-L-valina

Uma mistura de 1,0 g de N-L-alanil-L-valina, 1,5 ml de clorotrimetilsilano e 100 ml de álcool metílico é agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A concentração in vacuo produz 1,03 g do produto desejado.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 0,99-1,10 (m,12H); 2,12(m,2H); 2,92(br s,3H); 3,74(s,3H); 3,92(d,1H); 4,40(d,1H).

EXEMPLO 5

Monohidrocloreto do éster metílico de N-L-leucil-3-fenil-L-alanina

Uma mistura de 0,557 g de N-L-leucil-3-fenil-L-alanina, 0,6 ml de clorotrimetilsilano e 40 ml de álcool metílico é agitada à temperatura ambiente durante 20 horas. A concentração in vacuo proporciona 0,560 g do produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86(d,3H); 0,91(d,3H); 1,6-1,9 (m,3H); 3,14(m,2H); 3,57(s,3H); 4,22(m,1H); 4,81(dd,1H); 7,20-7,23(m,5H); 7,95(d,1H); 8,3-8,6(br s,2H).

Os Exemplos 3, 4 e 5 foram realizados pelo processo de M.A Brooks, T.H. Chan; Synthesis, 201 (1983).

EXEMPLO 6

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-metileno-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-fenilalanina}]$

Uma mistura de 0,046 g do produto do Exemplo 2 em 1 ml de álcool metílico e 5 ml de hidróxido de potássio a 10% é aquecida à temperatura de refluxo durante 1/2 hora. A reacção é acidificada, extraída e concentrada para proporcionar o diácido em bruto. Ao diácido, em 5 ml de cloreto de metileno, adiciona-se 0,178 g de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(di-metilamino)fosfónio (BOP), 0,131 g do produto do Exemplo 5, 0,1 ml de trietilamina e 0,014 g de 1-hidroxibenzotriazole (HOBT). A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, é temperada com cloreto de sódio saturado e é extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados são lavados com ácido clorídrico 2N, água, uma solução com carbonato de potássio a 5% e hidróxido de potássio a 1% e depois com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica é seca, concentrada in vacuo e cromatografada para produzir 0,044 g do produto desejado.

$^1\text{H RMN}(\text{CDCl}_3)$: δ 0,89(m, 18H); 1,2-1,7(m, 18H); 2,05(dd, 2H); 2,32(dd, 2H); 2,37(m, 2H); 3,06(m, 4H); 3,67(s, 6H); 4,47(m, 2H), 4,71(s, 2H); 4,77(m, 2H); 6,61(d, 2H); 6,84(d, 2H); 7,12-7,27(m, 10H).

EXEMPLO 7

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-metileno-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-alanil-L-alanina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 6, por utilização de 0,42 g do diácido libertado do diéster do Exemplo 2, 0,103 g do produto do Exemplo 3, 0,265 g de BOP, 0,020 g de HOBT, 0,08 ml de trietilamina e 5 ml de cloreto de metileno. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,077 g do produto desejado.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 0,86(t, 6H); 1,2-1,45(m, 10H); 1,33(d, 6H); 1,41(d, 6H); 1,59(m, 2H); 2,03(dd, 2H); 2,35(dd, 2H); 2,42(m, 2H); 3,74(s, 6H); 4,49(q, 2H); 4,62(q, 2H); 4,72(s, 2H); 6,74(d, 2H); 7,34(d, 2H).

EXEMPLO 8

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-metileno-1,7--dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-valil-L-valina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 6, por utilização de 0,46 g do produto do Exemplo 2, 0,177 g de BOP, 0,107 g do produto do Exemplo 4, 0,013 g de HOBT, 0,1 ml de trietilamina e 5 ml de cloreto de metileno. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,040 g do produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,85(t,6H); 0,93(m,24H); 1,05-1,65(m,12H);
1,95-2,42(m,10H); 3,73(s,6H); 4,17(t,2H);
4,45(dd,2H); 4,78(s,2H); 7,08(d,2H); 7,40(d,2H).

Os Exemplos 6, 7 e 8 foram realizados pelo processo do Exemplo B. Castro, Synthesis, 751 (1976).

EXEMPLO 9

Éster dimetílico de $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]_{-\text{N}^{\omega}, \text{N}^{\omega'}}\text{-[oxiranilidenobis-}$
 $(2\text{-butil-1-oxo-3,1-propanodiil})\text{bis}[\text{N-L-leucil-L-fenilalanina}]$

A uma solução a 0°C de 0,012 g do produto do Exemplo 6 em 2 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,009 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico e a reacção é agitada durante 3 horas. Adicionam-se 2 ml de sulfito de sódio a 10% e a mistura é agitada durante 10 minutos. As camadas são separadas; a fase orgânica é lavada com carbonato de sódio 1M e com cloreto de sódio saturado, é seca e concentrada in vacuo, para produzir 0,009 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF $78-83^\circ\text{C}$

EM (FAB): m/z 849 (M+H).

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,10(m,18H); 1,4-1,9(m,22H); 2,22(m,2H);
2,55(m,2H); 3,26(m,4H); 3,87(s,6H); 4,45(m,2H);
4,81(m,2H); 6,41(d,1H); 6,78(d,1H); 6,99(d,1H);
7,31-7,51(m,10H).

EXEMPLO 10

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis-$

 $(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-alanina]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 9, por utilização de 0,030 g do produto do Exemplo 7, 0,016 g + 0,016 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico e 2 ml de cloreto de metileno. A concentração in vacuo produz 0,022 g do produto desejado sob a forma de um sólido ceroso branco.

EM (FAB): m/z 613 (M+H).

1H RMN ($CDCl_3$): δ 0,86(t, 6H); 1,2-1,7(m, 28H); 2,05(t, 2H);
 2,33(m, 1H); 2,41(m, 1H); 3,74(s, 6H); 4,52(m, 4H);
 6,78(d, 1H); 6,96(d, 1H); 7,28(m, 1H); 7,37(m, 1H).

EXEMPLO 11

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis-$

 $(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-valina]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 9, por utilização de 0,008 g do produto do Exemplo 8, 0,008 g de ácido 3-cloroperoxibenzóico e 5 ml de cloreto de metileno. A concentração in vacuo produz 0,005 g do produto desejado sob a forma de um sólido ceroso branco.

PF 132-134°C

EM (FAB): m/z 725 (M+H).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,93(m,30 H); 1,2-1,7(m,16H); 2,0-2,6(m,8H);
3,74(s,6H); 4,24(m,2H); 4,50(m,2H); 6,70(t,2H);
6,83(d,1H); 6,90(d,1H).

Os Exemplos 9, 10 e 11 são realizados pelos processos de J.B. Lambert et al., JACS, 109, 5437 (1987).

EXEMPLO 12

Éster dimetílico de [R-(R^{*},R^{*})]-N^{omega},N^{omega'}-(2,6-dibutil-
-4-hidróxi-4-(hidroximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil]bis-
[N-L-leucil-L-fenilalanina]

A uma solução à temperatura ambiente de 0,017 g do produto do Exemplo 6 em 2 ml de tetraidrofurano seco adiciona-se 0,1 ml de piridina e 0,008 g de tetróxido de ósmio. A reacção é agitada durante 1 hora, seguida pela adição de 0,008 g de tetróxido de ósmio. Após a agitação durante 1/2 hora, adicionam-se 5 ml de metabissulfito de sódio a 5%, a camada aquosa é extraída com acetato de etilo e as camadas orgânicas combinadas são lavadas com metabissulfito de sódio a 5% e com cloreto de sódio saturado. A camada orgânica é seca sobre sulfato de magnésio e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia, para produzir o produto desejado sob a forma de um sólido.

PF 154-156°C

EM (FAB): m/z 867 (M+H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,90 (m, 18H); 1,1-1,7 (m, 18H); 1,95 (m, 2H), 2,42 (m, 2H);

3,10 (t, 4H); 3,23 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,70 (s, 3H);
4,36 (m, 2H); 4,82 (m, 2H); 6,46 (t, 2H); 6,64 (d, 1H);
6,72 (d, 1H); 7,10-7,32 (m, 10H).

EXEMPLO 13

Éster dimetílico de [R-(R^{*}, R^{*})]-N^{omega}, N^{omega'}-(2,6-dibutil-
-4-hidróxi-4-(hidroximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil]bis-
[N-L-alanil-L-alanina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 12, por utilização de 0,032 g do produto do Exemplo 7, 0,20 ml de piridina, 5 ml de tetraidrofurano seco e 0,018 g de tetróxido de osmônio. A concentração in vacuo proporciona 0,030 g do produto desejado sob a forma de um sólido ceroso amarelo.

EM (FAB): m/z 631 (M+H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,86 (t, 6H); 1,23-1,41 (m, 24H); 1,54 (m, 2H);
2,05 (m, 2H); 2,42 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,29 (dd, 2H);
3,74 (s, 6H); 4,53 (m, 4H); 6,92 (d, 1H); 7,02 (d, 1H);
7,28 (d, 1H); 7,37 (d, 1H).

Exemplo 14

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-}$

 $4\text{-hidróxi-4-(hidroximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis-}$

 $[N\text{-L-valil-L-valina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 12, por utilização de 0,018 g do produto do Exemplo 8, 0,1 ml de piridina, 2 ml de tetraidrofurano seco e 0,013 g de tetróxido de osmónio. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,019 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 167-171°C

EM (FAB): m/z 743 (M+H).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 0,83-0,96(m,30 H); 1,1-1,7(m,12H); 1,85-
 -2,25(m,8H); 2,45(m,1H); 2,55(m,1H); 3,28(m,2H);
 3,74(s,6H); 4,28(m,2H); 4,54(dd,2H);
 6,6-6,9(m,4H).

Os Exemplos 12, 13 e 14 são preparados pelo processo de H.G.Selnick, S.J. Danishefsky TL, 28, 4955 (1987) e G. Sodano et al., JOC, 52, 2301 (1987).

EXEMPLO 15

Éster dimetílico de [R-(R*,R*)]-N^{omega},N^{omega'}-(2,6-dibutil-
-1,4,7-trioxo-1,7-pentanodiil)bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]

A uma solução à temperatura ambiente de 0,012 g do produto do Exemplo 6, em 4 ml de dioxano/água, adiciona-se 0,005 g de periodato de sódio e 0,2 ml de uma solução de 0,005 g de tetróxido de osmônio em 1 ml de álcool t-butílico. A reação é agitada durante 4 horas e é filtrada e o sólido lavado é recolhido com 30 ml de clorofórmio. A solução de clorofórmio é lavada com sulfito de sódio a 10%, é seca e concentrada in vacuo para produzir, após cromatografia, 0,007 g do produto desejado, sob a forma de um sólido incolor.

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,87(m,18H); 1,26(m,10 H); 1,60(m,8H);
 3,40(dd,2H); 2,53(m,2H); 2,83(dd,2H); 3,08(d,4H);
 3,69(s,6H); 4,30(m,2H); 4,82(m,2H); 6,19(d,2H);
 6,64(d,2H); 7,08-7,24(m,10 H).

EXEMPLO 16

Éster dimetílico de [R-(R*,R*)]-N^{omega},N^{omega'}-(2,6-dibutil-
-1,4,7-trioxo-1,7-heptanodiil)bis[N-L-alanil-L-alanina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,041 g do produto do Exemplo 7, 0,2 ml de uma solução de 0,005 mg de tetróxido de osmônio em 1 ml de álcool t-butílico e 3 ml de 1:1 de dioxano/água. O resíduo é

purificado por cromatografia para produzir 0,026 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86(t,6H); 1,2-1,7(m,24H); 2,46(dd,2H);
2,65(m,2H); 2,89(dd,2H); 3,74(s,6H);
4,36-4,60(m,4H); 6,45(d,2H); 6,94(d,2H).

EXEMPLO 17

Éster dimetílico de $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]_{\text{N}^{\omega}, \text{N}^{\omega'}}-(2,6\text{-dibutil-1,4,7-trioxo-1,7-pentanodiil})\text{bis}[\text{N-L-valil-L-valina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,018 g do produto do Exemplo 8, 0,2 ml de uma solução de 0,005 mg de tetróxido de osmônio em 1 ml de álcool t-butílico e 15 ml de 2:1 de dioxano/água. A reacção é purificada por cromatografia para produzir 0,020 g do produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,08 (m,30H); 1,41(m,6H); 1,78(m,4H); 2,37 (m,6H); 2,64(dd,2H); 2,85(m,2H); 3,08(dd,2H);
3,89(s,6H); 4,37(m,2H); 4,53(dd,2H); 6,38(d,2H);
6,58(d,2H).

Os Exemplos 15, 16 e 17 são preparados pelo processo de M. Demuth, et al., JACS, 108, 4149 (1986).

EXEMPLO 18

Êster dimetílico de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-}$
 $-4\text{-hidróxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-leucil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}]$

A uma solução à temperatura ambiente de 0,007 g do produto do Exemplo 15 em 2 ml de tetraidrofurano seco, adicionam-se 0,005 g de boroidreto de sódio. A reacção é agitada durante 2 horas, é temperada com 10 ml de água e é extraída com acetato de etilo. Os extractos combinados são lavados com água e com cloreto de sódio saturado, são secos e concentrados in vacuo, para produzirem 0,006 g do produto desejado.

PF 178-181°C

EM (FAB): m/z 859 (M+Na) e 837 (M+H).

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 0,88(m, 18H); 1,15-1,8(m, 22H); 2,30(m, 1H);
 2,43(m, 1H); 2,83(m, 2H); 3,09(m, 2H); 3,55(m, 1H);
 3,92(s, 6H); 4,05(m, 1H); 4,3-4,5(m, 2H);
 4,74(t, 1H); 7,23-7,38(m, 10H).

EXEMPLO 19

Êster dimetílico de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-}$
 $-4\text{-hidróxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-alanil-}\underline{L}\text{-alanina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 18, por utilização de 0,041 g do produto do Exemplo 16, 5 ml de tetraidrofurano seco e 0,007 g de boroidreto de sódio. A reacção é agitada durante 15 minutos. A concentração in vacuo,

após tratamento padrão, produz 0,028 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 183-186°C

EM(FAB): m/z 601 (M+H)

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,88(t,6H); 1,15-1,82(m,28H); 2,27(m,1H);
2,74(m,1H); 3,42(m,1H); 3,75(s,3H); 3,6(s,3H);
4,51(m,4H); 7,35(d,1H); 7,42(d,1H); 7,63(dd,2H).

EXEMPLO 20

Éster dimetílico de [$\underline{\text{R}}-(\underline{\text{R}}^*, \underline{\text{R}}^*)$]- $\underline{\text{N}}^{\omega}, \underline{\text{N}}^{\omega'}$ -(2,6-dibutil-
-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)bis[$\underline{\text{N}}-\underline{\text{L}}$ -valil- $\underline{\text{L}}$ -valina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 18, por utilização de 0,020 g do produto do Exemplo 17, 5 ml de tetraidrofurano seco e 0,010 g de boroidreto de sódio. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos, seguida por tratamento padrão, produzindo-se 0,018 g do produto desejado.

PF 219-223°C

EM(FAB): m/z 713 (M+H)

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95(m,30H); 1,2-1,8(m,16H); 2,04-2,55(m,6H);
3,55(m,1H); 3,74(s,3H); 3,75(s,3H); 4,16(m,2H);
4,47(m,2H); 7,18(d,1H); 7,20(d,1H); 7,44 (t,2H).

EXEMPLO 21

(S)-2-Oxo-3-(1-oxo-3-fenilpropil)-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona

A uma solução a -78°C de 1,77 g de (S)-(-)-4-benzil-2-oxazolidinona em 30 ml de tetraidrofurano seco, adicionam-se, gota a gota, 4 ml de n-butillítio 2,5M. A mistura é agitada a -78°C durante 15 minutos, adicionam-se 1,51 ml de cloreto de hidrocinaomil e a solução é aquecida até à temperatura ambiente. A reacção é temperada com água, é extraída com acetato de etilo, é seca e é concentrada in vacuo. O resíduo é recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano, para produzir 2,28 g do produto desejado.

PF $92-93^{\circ}\text{C}$

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,75(dd, 1H); 3,03(m, 2H); 3,21-3,33 (m, 3H); 4,16(m, 2H); 4,65(m, 1H); 7,15-7,35(m, 10H).

EXEMPLO 22

[S-(R*, S*)]-3-[4-(Iodometil)-1-oxo-2-(fenilmetil)-

4-pentenil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona

A uma solução a -78°C de 0,309 g do produto do Exemplo 21 em 15 ml de tetraidrofurano seco, adicionam-se, gota a gota, 1 ml de bis(trimetilsilil)amida de sódio 1 M. Cinco minutos mais tarde, adicionam-se gota a gota 0,462 g de 3-iodo-metil-1-propeno em 5 ml de tetraidrofurano seco. A mistura de reacção é agitada a -78°C durante 2 horas, seguida por aquecimento à temperatura ambiente e temperamento com cloreto de amónio saturado. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,357 g do produto desejado, sob a forma de um óleo amarelo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,53-2,80(m,3H); 2,89(d,2H); 3,14(dd,1H);
3,65(m,1H); 3,93-4,13(m,3H); 4,34(m,1H);
4,51(m,1H); 5,05(s,1H); 7,12-7,33(m,10H).

EXEMPLO 23

Éster metílico de [$\underline{\text{S}}-(\underline{\text{R}}^*, \underline{\text{S}}^*)$]-1-[2-metileno-5-oxo-5-[2oxo-4-
-(fenilmetil)-pentil]-L-prolina

Uma mistura de 0,510 de sal de cloreto de hidrogénio do éster metílico de L-prolina, 2 ml de trietilamina, 100 ml de tolueno e 0,376 g de produto do Exemplo 22 é agitada durante 48 horas a 80°C. A reacção é temperada com cloreto de amónio saturado, é extraída com acetato de etilo e é cromatografada para produzir 0,232 g do produto desejado sob a forma de um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,43-3,25(m,14H); 3,41(d,1H); 3,59(t,1H);
3,69(s,3H); 3,91(d,1H); 4,33(m,1H); 4,55(m,1H);
4,93(s,1H); 4,99(s,1H); 7,15-7,32(m,10H).

O sal de cloreto de hidrogénio do éster metílico de L-prolina é preparado a partir de L-prolina pelo processo de T.H. Chan, Synthesis, 201 (1983).

EXEMPLO 24

Éster metílico de $[R-(R^*, R^*, R^*)]-N-[N-[1-[5-[[1-[[[1-($
 $(\text{metóxicarbonil})-2\text{-metilpropil}]\text{amino}]\text{carbonil}]-2\text{-metilpropil}]-$
 $\text{amino}]-2\text{-metileno-5-oxo-4-(fenilmetil)pentil}]-L\text{-prolil}]-L\text{-valil}]-$
 $-L\text{-valina}$

A 0,108 g de álcool benzílico em 10 ml de tetraidrofurano seco, adicionam-se 0,4 ml de n-butillítio 2,5M e 0,245 g do produto do Exemplo 23. Após agitação durante 1 hora, a reacção é temperada com cloreto de amónio saturado, é extraída com acetato de etilo, é seca, concentrada in vacuo e cromatografada para produzir o diéster sob a forma de um óleo. O diéster é tratado com 0,112 g de hidróxido de potássio, 2 ml de álcool metílico e 2 ml de água. A mistura é submetida a refluxo durante 30 minutos e depois é concentrada até à secura. O resíduo é tratado com 0,870 g de BOP, 0,464 g do produto do Exemplo 4, 0,5 ml de trietilamina, 0,076 g de HOBT, 15 ml de cloreto de metileno e 10 ml de acetonitrilo. Após 2 horas, a reacção é temperada com cloreto de sódio saturado, é extraída com acetato de etilo e é cromatografada para produzir 0,070 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 0,89(m,24H); 1,7-2,4(m,11H); 2,55 (dd,1H);
 2,75(m,2H); 2,99(m,3H); 3,43(d,1H); 3,71(s,3H);
 3,72(s,3H); 4,13(m,1H); 4,28(dd,1H); 4,40(dd,1H);
 4,54(dd,1H); 4,93(s,1H); 4,98(s,1H); 6,60(d,1H);
 6,87(d,1H); 7,09(d,1H); 7,12-7,28(m,5H);
 7,68(d,1H).

EXEMPLO 25

Éster metílico de $[R-(R^*, R^*, R^*)]-N-[N-[1-[5-[[1-[[[1-($
 $(\text{metóxicarbonil})-2\text{-metilpropil}]\text{amino}]\text{carbonil}]-2\text{-metilpropil}]-$
 $\text{amino}]-2,5\text{-díoxo-4-(fenilmetil)pentil}]-L\text{-prolil}]-L\text{-valil}]-$
 $-L\text{-valina}$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,048 g de produto do Exemplo 24, 0,028 g de periodato de sódio, 0,5 ml de uma solução de tetróxido de ósmio em 1 ml de álcool t-butílico e 1 ml de 3:1 de dioxano/-água. O produto desejado, 0,023 g, é obtido sob a forma de um óleo incolor.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1,10(m, 24H); 1,93-2,41(m, 7H); 2,56(m, 2H);
 2,72(m, 1H); 2,88(dd, 1H); 3,13(m, 2H); 3,33(m, 3H);
 3,63(d, 1H); 3,80(d, 1H); 3,92(s, 3H); 3,93(s, 3H);
 4,13(dd, 1H); 4,34(dd, 1H); 4,47(dd, 1H);
 4,55(dd, 1H); 6,40(d, 1H); 6,70(d, 1H); 7,08(d, 1H);
 7,13-7,28(m, 6H).

EXEMPLO 26

Éster metílico de [2R-[2R*,4R*,5[1S*(1S*)]] e
[2S-[2R*,4S*,5[1R*(1R*)]]]-N-[N-[1-[2-hidróxi-5-[[1-[[[1-
(metóxicarbonil)-2-metilpropil]amino]carbonil]-2-metilpropil]-
amino]-5-oxo-4-(fenilmetil)pentil]-L-prolil]-L-valil]-L-valina

Uma mistura de 0,015 g do produto do Exemplo 25, 0,008 g de boroidreto de sódio e 4 ml de tetraidrofurano seco é agitada à temperatura ambiente durante 1/2 hora. A reacção é temperada com cloreto de amónio saturado e é extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos são lavados com cloreto de sódio saturado, são secos e concentrados in vacuo, para produzirem 0,012 g do produto como uma mistura diastereomérica 2:1.

PF 73-76°C

EM(FAB): m/z 746 (M+H)

¹H RMN (CDCl₃): isómero mais importante.

0,84-0,98(m,24H); 1,63-3,33(m,18H); 3,74(s,6H);
 3,97(dd,1H); 4,18(dd,1H); 4,26(dd,1H);
 4,45(dd,1H); 4,55(dd,1H); 6,37(d,2H); 6,72(d,1H);
 6,83(t,1H); 7,18-7,28(m,5H).

EXEMPLO 27

Éster bis(fenilmetílico) do ácido $[R-(R^*, R^*)]-4$ -metileno-2,6-

Bis(fenilmetil)heptanodióico

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 2, por utilização de 0,743 g do produto do Exemplo 21 em 5 ml de tetraidrofurano seco, 2 ml de bis(trimetilsilil)amida de sódio 1M, 0,123 g de 3-iodo-metil-1-propeno em 3 ml de tetraidrofurano seco, 0,4 ml de bis(trimetilsilil)amida de sódio 0,432 g de álcool benzílico e 1,2 ml de n-butillítio 2,5 M. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,103 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 425 (M- $C_6H_5-CH_2O$).

1H RMN ($CDCl_3$): δ 2,19(dd, 2H); 2,38(dd, 2H); 2,73(m, 2H);
2,86(m, 4H); 4,79(s, 2H); 4,95(s, 4H);
7,06-7,34(m, 20H).

EXEMPLO 28

Éster dimetílico de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[4$ -metileno-1,7-

-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil)bis-

[N-L-valil-L-valina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 6, por utilização de 0,103 g do produto do Exemplo 27, 5

ml de hidróxido de potássio a 10%, 5 ml de álcool metílico, 0,206 g do produto do Exemplo 4, 0,336 g de BOP, 0,2 ml de trietilamina, 0,029 g de HOBT e 5 ml de cloreto de metileno. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,137 g do produto desejado sob a forma de um sólido.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,86(m,24H); 1,95-2,20(m,8H); 2,36(m,2H); 2,62(m,2H); 2,94(m,2H); 3,72(s,6H); 4,13(t,2H); 4,45(dd,2H); 4,78(s,2H); 6,41(d,2H); 6,63(d,2H); 7,12-7,27(m,10H).

EXEMPLO 29

Éster dimetílico de $[\underline{\text{R}}-(\underline{\text{R}}^*, \underline{\text{R}}^*)]_{-\underline{\text{N}}^{\text{omega}}, \underline{\text{N}}^{\text{omega}'}} - [4\text{-metileno-}$

$-1,7\text{-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil)bis-}$

$[\underline{\text{N}}\text{-}\underline{\text{L}}\text{-leucil-}\underline{\text{L}}\text{-fenilalanina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 6, por utilização de 0,167 g do produto do Exemplo 27, 5 ml de hidróxido de potássio a 10%, 5 ml de álcool metílico, 0,411 g do produto do Exemplo 5, 0,556 g de BOP, 0,4 ml de trietilamina, 0,047 g de HOBT e 5 ml de cloreto de metileno. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,33 g do produto desejado.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,84(t,12H); 1,3-1,5(m,6H); 2,30-3,10(m,12H); 3,67(s,6H); 4,38(m,2H); 4,70(s,2H); 4,75(m,2H); 6,25(d,2H); 6,73(d,2H); 7,12-7,38(m,20H).

EXEMPLO 30

Éster dimetílico de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-[1,4,7\text{-trioxo-2,6-}$
 $-(\text{fenilmetil})-1,7\text{-heptanodiil}] \text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-valina}]$

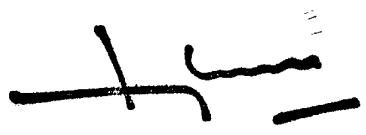
O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,032 g do produto do Exemplo 28, 0,035 g de periodato de sódio, 0,005 mg de tetróxido de ósmio em 1 ml de álcool t-butílico, 15 ml de acetonitrilo e 2 ml de água. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,017 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta \text{ 0,89 (m, 24H); 1,95-3,0 (m, 14H); 3,73 (s, 6H);}$
 $4,15 \text{ (m, 2H); 4,45 (m, 2H); 6,30 (d, 2H); 6,45 (d, 2H);}$
 $6,45 \text{ (d, 2H); 7,12-7,28 (m, 10H).}$

EXEMPLO 31

Éster dimetílico de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}, \underline{N}-[4\text{-hidróxi-1,7-}$
 $\text{-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil}] \text{bis-}$
 $[\underline{N}-\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-valina}]$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 26, por utilização de 0,017 g do produto do Exemplo 30, 5 ml de tetraidrofurano seco e 0,005 g de boroidreto de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,009 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.



PF 203-206°C

EM(FAB): m/z 781 (M+H).

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,90(m,24H); 1,4-2,2(m,8H); 2,6-3,0(m,6H);
3,65(m,1H); 3,72(s,3H); 3,73(s,3H); 4,10(m,2H);
4,45(m,2H); 6,2-6,8(m,4H); 7,13-7,26(m,10H).

EXEMPLO 32

Éster dimetílico de [R-(R*,R*)]-N^{omega},N^{omega'}-[1,4,7-trioxo-2,6-
-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,330 g do produto do Exemplo 29, 0,005 g de tetróxido de ósmio em 1 ml de álcool t-butílico, 0,214 g de periodato de sódio, 15 ml de dioxano e 5 ml de água. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,088 g do produto desejado sob a forma de cristais brancos.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,78(m,12H); 1,25-1,6(m,6H); 2,3-3,1(m,14H);
3,68(s,6H); 4,20(m,2H); 4,79(m,2H); 6,21(d,2H);
6,63(d,2H); 7,09-7,29(m,20H).

EXEMPLO 33

Éster dimetílico de [R-(R*,R*)]-N^{omega},N^{omega'}-[4-hidróxi-1,7-
-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil)bis-
[N-L-leucil-L-fenilalanina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 26, por utilização de 0,044 g do produto do Exemplo 32, 5 ml de tetraidrofurano seco e 0,005 g de boroidreto de sódio. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,014 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 190-193°C

EM(FAB): m/z 905 (M+H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,79(m,12H); 1,10-1,75(m,10H); 2,4-3,0(m,6H);
 3,06(d,4H); 3,50(m,1H); 3,68(s,6H); 4,02(dd,1H);
 4,12(dd,1H); 4,73(dd,1H); 4,82(dd,1H);
 6,29(d,1H); 6,42(d,1H); 6,83(d,1H); 7,04(d,1H);
 7,11-7,29(m,20H).

EXEMPLO 34

[R-(R*,R*)]-N,N'-bis(1,1-dimetilmetil)-4-metileno-2,6-bis(fenil-
metil)heptanodiamida

A uma solução de 0,056 g do produto do Exeplo 27 em 10 ml de álcool metílico, adiciona-se, gradualmente à medida que a

mistura vai sendo aquecida até à temperatura de refluxo, 0,5 g de hidróxido de sódio em 10 ml de água. A mistura é aquecida até à temperatura de refluxo durante 1/2 hora, é arrefecida, acidificada com ácido clorídrico concentrado e extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado e é concentrada in vacuo.

O diácido é dissolvido em 10 ml de cloreto de metileno e é tratado com 0,185 g de BOP e com 0,5 ml de t-butilamina. A reacção é agitada durante 1 hora, é temperada com cloreto de sódio, é extraída com acetato de etilo, é lavada com ácido clorídrico 2N e com cloreto de sódio saturado e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,035 g do produto desejado sob a forma de um óleo incolor.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,13(s,18H); 2,45(dd,2H); 2,56-2,81(m,6H); 2,96(dd,2H); 5,02(s,2H); 7,17-7,28(m,10H).

EXEMPLO 35

$[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-\text{N}, \text{N}'\text{-bis}(1,1\text{-dimetilmetil})\text{-4-oxo-2,6-bis}(\text{fenilmetil})\text{-}$

heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,035 g do produto do Exemplo 34, 0,2 ml de álcool t-butílico, 0,032 g de periodato de sódio, 3 ml de dioxano e 1 ml de água. A reacção é agitada durante 2 horas, seguida de tratamento de acordo com o Exemplo 15. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,035 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,12(s,18H); 2,07(dd,2H); 2,33-2,47(m,4H);
2,68-2,89(m,4H); 4,83(s,2H); 5,10(s,2H);
7,16-7,37(m,10H).

EXEMPLO 36

$[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-\text{N}, \text{N}'\text{-bis}(1,1\text{-dimetilmetil})\text{-4-hidróxi-}$

$\text{-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 12, por utilização de 0,035 g do produto do Exemplo 35, 0,28 g de boroidreto de sódio e 5 ml de tetraidrofurano seco. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 0,023 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 156-160°C

EM(FAB): m/z 467 (M+H)

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,13(s,9H); 1,15(s,9H); 1,8-3,0(m,10H);
3,62(m,1H); 5,09(s,1H); 5,24(s,1H);
7,15-7,28(m,10H).

EXEMPLO 37

$[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]-\text{N}, \text{N}'\text{-díciclopentil-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)-}$

heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 34, por utilização de 0,094 g do produto do Exemplo 27,

1,0 g de hidróxido de sódio, 10 ml de álcool metílico, 10 ml de água, seguida por 0,311 g de BOP, 5 ml de cloreto de metileno e 1 ml de ciclopentil amina. A reacção é agitada durante 2 horas. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,061 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,04(m,2H); 1,12(m,2H); 1,46(m,8H); 1,76(m,4H); 2,05(m,2H); 2,39-2,53(m,4H); 2,69(dd,2H); 2,86(dd,2H); 4,02(m,2H); 4,77(s,2H); 5,50(d,2H); 7,15-7,29(m,10H).

EXEMPLO 38

$[\text{R}^*, \text{R}^*] - \text{N}, \text{N}' - \text{diciclopentil} - 4 - \text{oxo} - 2, 6 - \text{bis}(\text{fenilmetil})\text{heptano} -$
diamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 35, por utilização de 0,061 g do produto do Exemplo 37, 0,5 ml de uma solução de 0,005 g de tetróxido de ósmio em 1 ml de álcool t-butílico, 0,054 g de periodato de potássio, 6 ml de dioxano e 2 ml de água. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,025 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,01-1,85(M,16H); 2,45(dd,2H); 2,66-2,99(m,8H); 4,00(m,2H); 5,24(d,2H); 7,13-7,30(m,10H).

EXEMPLO 39

[R-(R^{*},R^{*})]-N,N'-diciclopentil-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 36, por utilização de 0,025 g do produto do Exemplo 38, 0,019 g de boridreto de sódio e 5 ml de tetraidrofurano seco. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 0,012 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 191-194°C

EM(FAB): m/z 491 (M+H).

¹H RMN (CDCl₃): δ 0,95-1,89(m,20 H); 2,41(m,1H); 2,58-2,93(m,5H); 3,57(m,1H); 4,02(m,2H); 5,40(m,2H); 7,14-7,29(m,10 H).

EXEMPLO 40

[R-(R^{*},R^{*})]-N,N'-Bis(ciclohexilmetil)-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 34, por utilização de 0,081 g do produto do Exemplo 27, 1,0 g de hidróxido de sódio, 10 ml de álcool metílico e 10 ml de água, seguidos por 0,269 g de BOP, 5 ml de cloreto de metileno e 1 ml de ciclohexanometilamina. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna para proporcionar 0,061 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,67-1,6(dd,2H); 2,06(dd,2H); 2,45(dd,2H);
2,58(m,4H); 2,70(dd,2H); 2,89(dd,2H); 3,10(m,2H);
4,77(s,2H); 5,68(t,2H); 7,13-7,29(m,10 H).

EXEMPLO 41

$[\underline{\text{R}}-(\underline{\text{R}}^*, \underline{\text{R}}^*)]-\underline{\text{N}}, \underline{\text{N}}'$ -Bis(ciclohexilmetil)-4-oxo-2,6-bis(fenilmetil)-
heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 35, por utilização de 0,061 g do produto do Exemplo 40, 0,0025 g de tetróxido de ósmio em 0,5 ml de álcool t-butílico, 0,049 g de periodato de sódio, 16 ml de dioxano e 2 ml de água. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,029 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,66-1,70(m,22H); 2,46(dd,2H); 2,66-3,08(m,8H);
3,62-4,02(m,4H); 5,46(t,2H); 7,13-7,30(m,10H).

EXEMPLO 42

$[\underline{\text{R}}-(\underline{\text{R}}^*, \underline{\text{R}}^*)]-\underline{\text{N}}, \underline{\text{N}}'$ -Bis(ciclohexilmetil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilme-
til)heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 36, por utilização de 0,029 g do produto do Exemplo 41, 0,020 g de boroidreto de sódio e 5 ml de tetraidrofurano seco. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,062 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 0,66-1,68 (m, 24H); 1,92 (m, 2H); 2,42-3,15 (m, 10H); 3,53 (m, 1H); 5,50 (t, 1H); 5,57 (t, 1H); 7,14-7,29 (m, 10 H).

EXEMPLO 43

$[1\text{S}-1\alpha[2\text{R}^*, 6\text{R}^*, 7(1\text{R}^*, 2\text{R}^*)], 2\text{B}]]-\text{N}, \text{N}'\text{-Bis}(2\text{-aminociclohexil})\text{-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$

A uma mistura de 0,206 g do produto do Exemplo 27 em 10 ml de álcool metílico adiciona-se, lentamente à temperatura de refluxo, 1,0 g de hidróxido de sódio em 10 ml de água. A reacção é aquecida à temperatura de refluxo durante 1/2 hora, seguida por acidificação, extracção com acetato de etilo e concentração in vacuo. O resíduo é tratado com 0,442 g de $(1\text{S}, 2\text{S})\text{-}(+)\text{-1,2-diaminocicloexano}$, 0,684 g de BOP, 0,5 ml de trietilamina e 25 ml de cloreto de metileno. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, é temperada com cloreto de sódio saturado e é extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com água e com cloreto de sódio saturado e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,137 g do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo.

^1H RMN ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ 0,97-1,27 (8H); 1,68 (m, 6H); 1,87 (m, 2H); 2,17 (m, 4H); 2,49 (dd, 2H); 2,78 (m, 6H); 3,29 (m, 2H); 4,85 (s, 2H); 7,19-7,32 (m, 10H).

EXEMPLO 44

bis-(1,1-dimetiletil)éster do ácido [1S-1α[2R*,6R*,7(1R*,2R*)-
],2β]]-[[4-metileno-1,7-dioxo-2,6-(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]-
 bis(imino-2,1-ciclohexanodiil)]-bis carbâmico

A uma solução de 0,034 g do produto do Exemplo 43 em 10 ml de tetraidrofurano seco, adicionam-se 0,055 g de dicarbonato de di-tert-butilo e 0,1 ml de trietilamina. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, é temperada com cloreto de amónio saturado e é extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com cloreto de sódio saturado, é seca e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,015 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,25(m,8H); 1,42(s,18H); 1,69(m,4H);
1,95(m,6H); 2,31(dd,2H); 2,63(d,4H);
2,97(dd,2H); 3,33(m,2H); 3,61(m,2H); 4,69(s,2H);
5,24(d,2H); 6,51(d,2H); 7,14-7,28(m,10H).

EXEMPLO 45

bis-(1,1-dimetiletil)éster do ácido $[1\text{S}-1\alpha[2\text{R}^*,6\text{R}^*,7(1\text{R}^*,2\text{R}^*)-$
 $]2\beta]]-[1,4,7\text{-trioxo-2,6-bis-(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis-}$
 $(\text{imino-2,1-ciclohexanodiil})]-\text{bis carbâmico}$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,015 g de um produto do Exemplo 44, 0,2 ml de uma solução de 0,005 g de tetróxido de ósmio em 1 ml de álcool t-butílico, 0,008 g de periodato de sódio, 10 ml de dioxano e 3 ml de água. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 48 horas. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,015 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,0-1,3(m,8H); 1,38(s,18H); 1,70(m,4H);
1,98(m,6H); 2,27(d,2H); 2,60(dd,2H); 2,72(m,4H);
3,24(m,2H); 3,47(m,2H); 4,484(d,2H); 5,99(d,2H);
7,09-7,27(m,10 H).

EXEMPLO 46

bis-(1,1-dimetiletil)éster do ácido $[1S-1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R^*)-$
 $], 2\beta]]-[[4\text{-hidróxi-1,7-dioxo-2,6-bis-(fenilmetil)-1,7-heptano-}$
 $diil]bis(imino-2,1-ciclohexanodiil)]\text{-bis carbâmico}$

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 18, por utilização de 0,015 g do produto do Exemplo 45, 0,007 g de boroidreto de sódio e 5 ml de tetraidrofurano seco. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,007 g do produto desejado como um sólido branco.

PF 218-223°C

EM(FAB): m/z 749 (M+H)

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{): } \delta$ 1,0-1,3(m,8H); 1,39(s,18H); 1,70(m,8H);
 2,02(m,4H); 2,48(m,1H); 2,66(m,3H); 2,89(m,2H);
 3,27(m,2H); 3,52(m,3H); 4,79(m,2H); 6,24(m,1H);
 6,40(m,1H); 7,09-7,28(m,10 H).

EXEMPLO 47

$[1S-1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R^*)], 2\beta]]\text{-4-metileno-2,6-bis(feniletil)-}$
 $N,N'\text{-bis[2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-ciclohexil]heptanodiami-}$
 da

A uma solução de 0,034 g do produto do Exemplo 43 em 5 ml de cloreto de metileno adiciona-se 0,043 g de ácido

quináldico, 0,110 g de BOP e 0,2 ml de trietilamina. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, é temperada com cloreto de sódio saturado e é extraída com acetato de etilo. A camada orgânica é lavada com carbonato de sódio a 10%, hidróxido de sódio a 1% e cloreto de sódio saturado. A solução de acetato de etilo é seca e concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,042 g do produto desejado sob a forma de um sólido amarelo.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,0-2,82 (m, 26H); 3,78-3,98 (m, 4H); 4,70 (s, 2H); 6,43 (d, 2H); 6,61 (t, 2H); 6,82 (m, 4H); 6,96 (m, 4H); 7,61 (m, 2H); 7,77 (m, 2H); 7,84 (d, 2H); 8,08 (m, 6H); 8,39 (d, 2H).

EXEMPLO 48

[1S-1 α [2R*, 6R*, 7(1R*, 2R*)], 2B]]-4-oxo-2,6-bis(fenilmetil)-N,N'-bis[2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]ciclohexil]heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 15, por utilização de 0,042 g do produto do Exemplo 47, 0,5 ml de uma solução de 0,005 g de tetróxido de ósmio em 1ml de álcool t-butílico, 0,021 g de periodato de sódio, 10 ml de dioxano e 3 ml de água. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,034 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,17-1,60 (m, 8H); 1,68 (m, 4H); 1,95-2,38 (m, 10H); 2,60-2,70 (m, 4H); 3,62-3,98 (m, 4H); 6,32 (d, 2H); 6,74 (m, 2H); 6,88 (m, 8H); 7,60 (t, 2H); 7,76 (t, 2H); 7,83 (d, 2H); 8,13 (d, 2H); 8,21 (m, 4H); 8,34 (d, 2H).

EXEMPLO 49

[1S-1α[2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2β]]-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)N,N-
bis[2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]-ciclohexil]heptanodiamida

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 18, por utilização de 0,034 g do produto do Exemplo 48, 0,015 g de boroidreto de sódio e 5 ml de tetraidrofurano. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,016 g do produto desejado sob a forma de um sólido branco.

PF 221-225°C

EM(FAB): m/z 859 (M+1)

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,19-1,75(m,12H); 1,78(m,4H); 2,13(m,4H);
 2,31-2,40(m,3H); 2,57-2,70(m,3H); 3,50(m,1H);
 3,72-3,87(m,4H); 6,50(dd,2H); 6,62(dd,2H);
 6,74(m,2H); 6,88(m,6H); 7,60(m,2H); 7,76(m,2H);
 7,85(d,2H); 8,10-8,27(d,6H); 8,33(d,2H).

EXEMPLO 50

Éster dietílico de N,N'-(2-metileno-1,3-propanodiil)bis-[N-(fe-
nilmetil)glicina]

Uma mistura de 0,56 g de éster etílico de N-benzilgli-
 cina, 0,74 g de 3-iodo-2-iodometil-1-propeno e 5 ml de benzeno é
 aquecida até à temperatura de refluxo durante 1 hora. A reacção
 é arrefecida, é diluída com éter dietílico, é lavada com uma
 solução saturada de carbonato de potássio, é seca e concentrada

in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,68 g do produto desejado. O 3-iodo-2-iodometil-1-propeno utilizado neste exemplo foi preparado a partir de 3-cloro-2-clorometil-1-propeno como descrito por P.S.Skell; R.G. Doerr, JACS, 89, 4688 (1967).

EM(FAB): m/z 439 (M+H⁺).

IV(claro): 1737 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25(t,6H); 3,24(s,4H); 3,30(s,4H); 3,75(s,4H); 4,12(q,4H); 5,17(s,2H); 7,25(m,10H).

EXEMPLO 51

2,2'-[(2-Metileno-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)imino]]-bis[N-(1,1-dimetiletil)acetamida]

A uma solução a -10°C de 1,4 ml de trimetilalumínio em 20 ml de cloreto de metileno adiciona-se 1,6 ml de tert-butilamina. A reacção é agitada durante 20 minutos, seguida por aquecimento à temperatura ambiente. 1,1 gramas do produto do Exemplo 50 são adicionados, seguidos por aquecimento à temperatura de refluxo durante 48 horas. A reacção é diluída com cloreto de amónio/água. O precipitado resultante é lavado com cloreto de metileno e a camada orgânica é purificada por cromatografia para proporcionar 1,1 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 493 (M+H⁺).

IV(claro): 3351 cm⁻¹, 1681 cm⁻¹ e 1513 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,27(s,18H); 2,97(s,4H); 3,06(s,4H); 3,56(s,4H); 5,32(s,2H); 6,89(s,6,89); 7,31(m,10H).

Forma-se um sub-produto de menor importância, o éster etílico de N-[2-[[[2-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoetil](fenilmetil)amino]metil]-2-propenil]-N-(fenilmetil)glicina.

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,37(s,9H); 4,13(q,2H); 5,24(s,1H); 5,29(s,1H); 7,38(s,5H).

EXEMPLO 52

2,2'-[[2-Hidróxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[(fenilmetil)imino]]bis[N-(1,1-dimetiletil)acetamida]

A uma solução de 0,25 g do produto do Exemplo 51 em 15 ml de acetona adiciona-se 0,12 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,5 ml de uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água. Adiciona-se uma quantidade de água e/ou acetona suficientes à reacção para manter uma solução homogênea. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 48 horas, é diluída com éter dietílico e é lavada com uma solução de bissulfito de sódio. As camadas são separadas e a camada aquosa é re-extraída com cloreto de metileno. As camadas orgânicas são combinadas, são lavadas com cloreto de sódio saturado, são secas e concentradas in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,150 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 526 (M^+).

IV(claro): 3295 cm^{-1} , 1649 cm^{-1} e 1527 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,30(s,18H); 2,51(d,2H); 2,59(d,2H); 3,06(d,2H); 3,26(d,2H); 3,47(s,2H); 3,59(d,2H); 3,80(d,2H); 6,19(s,2H); 7,23(m,10 H).

EXEMPLO 53

2,2'-[[2-Hidróxi-1,3-propanodiil]bis[(fenilmetil)imino]]bis[N-(1,1-dimetiletil)acetamida]

A uma solução de 0,25 g do produto do Exemplo 52 em 20 ml de tetraidrofurano adiciona-se 0,20 g de periodato de sódio dissolvido num volume mínimo de água. Adiciona-se à reacção uma quantidade de água e/ou tetraidrofurano suficiente para manter a solução homogénea. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, é concentrada in vacuo, é diluída com cloreto de sódio saturado, é extraída com cloreto de metileno e é concentrada in vacuo. O resíduo dissolvido em 20 ml de álcool etílico é tratado com 0,5 g de boroidreto de sódio (excesso). A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, é concentrada in vacuo, é diluída com cloreto de sódio saturado, é extraída com cloreto de metileno e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,17 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 497 (M^+).

IV(claro): 3300 cm^{-1} , 1650 cm^{-1} e 1531 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,35(s,18H); 6,87(s,2H); 7,26(m,10 H).

EXEMPLO 54

**Éster etílico de N-[3-[[2-[(1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoetil]-
(fenilmetil)amino]-2-hidróxi-2-(hidróximetil)propil]-N-
(fenilmetil)glicina]**

O sub-produto, 0,35 g, do Exemplo 51 em 20 ml de acetona é tratado com 0,2 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,5 ml de uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 48 horas, é temperada com bissulfito de sódio aquoso, é extraída com éter dietílico e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,18 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 500 ($M+H^+$) e 454 ($MH^+-C_2H_5OH$).

IV(claro): 3320 cm^{-1} , 1735 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} e 1527 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,24(t,3H); 1,32(s,9H); 4,14(q,2H);
6,54(bs,1H); 7,30(m,10 H).

EXEMPLO 55

**Éster dietílico de N,N'-[2-hidróxi-2-(hidroximetil)-1,3-
-propanodiil]bis[N-(fenilmetil)glicina]**

A uma solução de 0,2 g do produto do Exemplo 50 em 5 ml de acetona adiciona-se 0,10 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,25 ml de uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 18 horas. A

cromatografia de camada fina indica a presença de material de partida. Adiciona-se uma quantidade adicional de 0,3 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,5 ml de uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água e a reacção é agitada durante 7 horas. A mistura é diluída com éter dietílico, é lavada com sulfito de sódio aquoso e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,092 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 473 ($M+H^+$) e 427 ($MH^+-C_2H_5OH$).

IV(claro): 3346 cm^{-1} e 1735 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 1,23(t,6H); 2,53(d,2H); 2,73(d,2H); 3,24(d,2H); 3,45(d,2H); 3,57(s,2H); 3,70(d,2H); 4,03(d,2H); 4,13(q,4H).

EXEMPLO 56

Éster dimetílico do ácido 1,1'-(2-metileno-1,3-propanodiil)bis-2-piperidinocarboxílico

Uma mistura de 1,75 g de éster metílico do ácido pipecólico com 1,88 g de 3-iodo-2-iodometil-1-propeno em 25 ml de benzeno é aquecida à temperatura de refluxo durante 3 horas, seguida por agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. A reacção é diluída com éter dietílico, água e sulfito de sódio. A camada orgânica é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,53 g do produto desejado.

Calculado para $C_{18}H_{30}N_2O$: C=63,88; H=8,93; N=8,28

Encontrado: C=63,72; H=8,73; N=8,89

EM(FAB): m/z 339 ($M+H^+$).

IV(claro): 1737 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN (CDCl}_3\text{)}$: δ 3,69(s,6H); 5,04(s,2H).

EXEMPLO 57

1,1'-(2-Metileno-1,3-propanodiil)bis[N-(1,1-dimetiletil)-2-piperidinocarboxamida]

A uma solução a 0°C de 6,4 ml de trimetilalumínio em 20 ml de cloreto de metileno, adiciona-se 7,2 ml de tert-butilamina. A reacção é agitada durante 30 minutos, seguida por aquecimento à temperatura ambiente. Adicionam-se 1,4 gramas de produto do Exemplo 56. A reacção é aquecida à temperatura de refluxo durante 120 horas, é temperada com cloreto de amónio saturado, é filtrada e o precipitado resultante é lavado com cloreto de metileno. A camada orgânica é purificada por cromatografia para proporcionar 0,94 g do produto desejado sob a forma de uma mistura de diastereoisómeros.

EM(FAB): m/z 421 ($M+H^+$).

IV(claro): 3371 cm^{-1} , 1681 cm^{-1} e 1511 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,30(s,9H); 1,33(s,9H); 5,20(bs,2H);
6,51(s,1H); 6,53(s,1H).

EXEMPLO 58

1,1'-(2-Hidróxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil)bis[N-(1,1-dime-
tiletil)-2-piperidinocarboxamida] (Isómero A) e 1,1'-(2-Hidróxi-
2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil)bis[N-(1,1-dimetiletil)-2-pipe-
ridinocarboxamida] (Isómero B)

Os compostos do título são preparados pelo processo do Exemplo 52, por utilização de 0,86 g do produto do Exemplo 57 em 20 ml de acetona e de 0,5 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,5 ml de uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,11 g do isómero A e 0,45 g do isómero B.

Isómero A:

EM(FAB): m/z 455 ($M+H^+$).

IV(Kbr): 3322 cm^{-1} , 1654 cm^{-1} e 1538 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,35(s,9H); 1,36(s,9H).

Isómero B:

EM(FAB): m/z 455 ($M+H^+$).

IV(Kbr): 3361 cm^{-1} , 1657 cm^{-1} e 1522 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,35(s,18H)

EXEMPLO 59

Éster dietílico de N,N'-(2-metileno-1,3-propadiil)bis[N-ciclohexilmetil)glicina]

Uma mistura de 0,7 g de éster etílico de N-(ciclohexilmetil)glicina, 0,54 g de 3-iodo-2-iodometil-1-propano e 10 ml de benzeno é aquecida à temperatura de refluxo durante 8 horas. A reacção é concentrada in vacuo e o resíduo é purificado por cromatografia para produzir 0,05 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 450 ($M+H^+$).

IV(claro): 1741 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3): δ 1,26(t,4H); 2,36(d,4H); 3,18(s,4H); 3,27(s,4H); 4,13(q,4H); 5,05(s,2H).

EXEMPLO 60

Éster dietílico de N,N'-(2-hidróxi-2-(hidroximetil-1,3-propadiil)bis[N-ciclohexilmetil)glicina]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 52, por utilização de 0,050 g do produto do Exemplo 59 e de 0,25 g de N-óxido de 4-metilmorfolina em 0,25 ml de uma solução a 4% de teróxido de ósmio em água. A reacção é agitada à temperatura ambiente durante 72 horas. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,06 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 485 ($M+H^+$) e 439 ($MH^+-C_2H_5OH$).

IV(claro): 3453 cm^{-1} e 1739 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,27(t,4H); 4,17(q,4H).

EXEMPLO 61

Éster dimetílico de 2,2'-(2-metileno-1,3-propanodiil)bis-[ácido 1,2,3,4-tetraidro-3-isoquinolinocarboxílico]

Uma mistura de 1,3 g do éster metílico do ácido 1,2,3,4-tetraidro-3-isoquinolinocarboxílico, 1,05 g de 3-iodo-2-iodometil-1-propano e 10 ml de benzeno é aquecida à temperatura de refluxo durante 4 horas. A reacção é arrefecida, é diluída com éter dietílico, é lavada com carbonato de potássio saturado e com sulfito de sódio e é concentrada in vacuo. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 1,1 g do produto desejado.

EM(FAB): m/z 435 ($M+H^+$).

IV(claro): 1734 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 3,59(s,3H); 3,60(s,3H); 5,16(s,2H); 7,01(m,2H); 7,11(m,6H).

EXEMPLO 62

2,2'-(2-metileno-1,3-propanodiil)bis[N-(1,1-dimetiletil)-1,2,3,4-tetraidro-3-isoquinolinocarboxamida]

O composto do título é preparado pelo processo do Exemplo 51 por utilização de 0,77 g do produto do Exemplo 61,

1,36 ml de trimetilalumínio em 20 ml de cloreto de metileno e 1,5 ml de tert-butilamina. A reacção é aquecida até à temperatura de refluxo durante 96 horas. O resíduo é purificado por cromatografia para proporcionar 0,58 g do produto desejado sob a forma de diastereoisómeros.

EM(FAB): m/z 516 ($M+H^+$).

IV(claro): 3330 cm^{-1} , 1675 cm^{-1} e 1514 cm^{-1} .

^1H RMN (CDCl_3): δ 1,21(s,9H); 1,22(s,9H).

EXEMPLOS 63-155

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 6-8, 15-20 e 28-33, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos Exemplos 63-155, por utilização do éster de dipeptido indicado.

EXEMPLO 63

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-leucil}]\text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-leucina}$.

EXEMPLO 64

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-fenilalanina}]\text{-dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-valil}-\underline{L}\text{-fenilalanina}$.

EXEMPLO 65

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-valil-L-tirosina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-tirosina.

EXEMPLO 66

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-valil-L-arginina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-arginina.

EXEMPLO 67

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-valil-L-isoleucina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-isoleucina.

EXEMPLO 68

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-valil-L-alanina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-alanina.

EXEMPLO 69

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxi-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-valina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-valina.

EXEMPLO 70

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-leucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-leucina.

EXEMPLO 71

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-tirosina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-tirosina.

EXEMPLO 72

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-arginina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-arginina.

EXEMPLO 73

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-isoleucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-isoleucina.

EXEMPLO 74

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-leucil-L-alanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de

L-leucil-L-alanina.

EXEMPLO 75

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-valina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-valina.

EXEMPLO 76

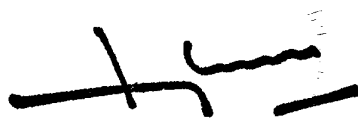
O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-leucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-leucina.

EXEMPLO 77

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 78

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[\underline{N}\text{-}\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-tirosina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-tirosina.



EXEMPLO 79

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N-L\text{-isoleucil}-L\text{-arganina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L\text{-isoleucil}-L\text{-arganina}$.

EXEMPLO 80

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N-L\text{-isoleucil}-L\text{-isoleucina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L\text{-isoleucil}-L\text{-isoleucina}$.

EXEMPLO 81

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N-L\text{-isoleucil}-L\text{-alanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L\text{-isoleucil}-L\text{-alanina}$.

EXEMPLO 82

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N-L\text{-asparaginil}-L\text{-valina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L\text{-asparaginil}-L\text{-valina}$.

EXEMPLO 83

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-leucina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-leucina.

EXEMPLO 84

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-fenilalanina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 85

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-tirosina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-tirosina.

EXEMPLO 86

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-arganina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-arganina.

EXEMPLO 87

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-isoleucina}]\text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-isoleucina.

EXEMPLO 88

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-asparaginil-L-alanina}]\text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-alanina.

EXEMPLO 89

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-valina}]\text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-valina.

EXEMPLO 90

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-(2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-leucina}]\text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-leucina.

EXEMPLO 91

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-fenilalanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 92

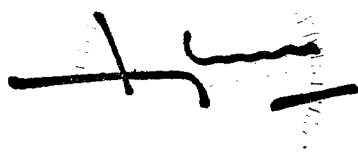
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-tirosina.

EXEMPLO 93

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-arginina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-arginina.

EXEMPLO 94

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-isoleucina.



EXEMPLO 95

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-alanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-alanina.

EXEMPLO 96

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-alanil-L-valina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-valina.

EXEMPLO 97

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-alanil-L-leucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-leucina.

EXEMPLO 98

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-alanil-L-fenilalanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 99

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-alanil-L-tirosina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-tirosina.

EXEMPLO 100

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-arganina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-arganina.

EXEMPLO 101

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-isoleucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-isoleucina.

EXEMPLO 102

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-L-treonil-L-valina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-valina.

EXEMPLO 103

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-treonil-L-leucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-leucina.

EXEMPLO 104

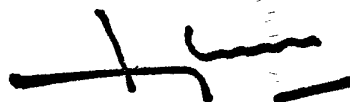
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-treonil-L-fenilalanina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 105

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-treonil-L-tirosina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-tirosina.

EXEMPLO 106

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})\text{bis}[N\text{-L-treonil-L-arginina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-arginina.

**EXEMPLO 107**

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-isoleucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-isoleucina}$.

EXEMPLO 108

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-alanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-alanina}$.

EXEMPLO 109

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-valil-}\underline{L}\text{-leucina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-valil-}\underline{L}\text{-leucina}$.

EXEMPLO 110

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-valil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-valil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}$.

EM(FAB):877

^1H RMN (CDCl_3): 7,02-7,35 (20H,m); 7,01 (1H,d); 6,83 (1H,m);
6,70 (1H,m); 6,68 (1H,m); 4,72 (2H,m); 4,05
(2H,m); 3,71 (3H,s), 3,67 (3H,s), 3,60 (1H,m),
3,05 (4H,m); 2,60-3,00 (6H,m); 1,80-2,25 (6H,m);
0,93 (12H,m).

EXEMPLO 111

O éster de $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]_{\text{N}^{\omega}, \text{N}^{\omega'}}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil]bis[N-L-valil-L-tirosina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-tirosina.

EXEMPLO 112

O éster de $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]_{\text{N}^{\omega}, \text{N}^{\omega'}}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil]bis[N-L-valil-L-arginina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-arginina.

EXEMPLO 113

O éster de $[\text{R}-(\text{R}^*, \text{R}^*)]_{\text{N}^{\omega}, \text{N}^{\omega'}}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil]bis[N-L-valil-L-isoleucina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-isoleucina.

EXEMPLO 114

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-valil-L-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-alanina.

EXEMPLO 115

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-valina.

EXEMPLO 116

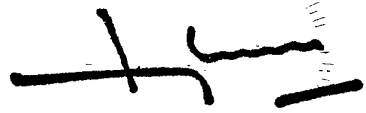
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-leucina.

EXEMPLO 117

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-tirosina.

EXEMPLO 118

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-arganina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-arganina.



EXEMPLO 119

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-isoleucina.

EXEMPLO 120

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucil-L-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-alanina.

EXEMPLO 121

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-valina.

EXEMPLO 122

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-leucina.

EXEMPLO 123

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-fenilalanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 124

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-tirosina.

EXEMPLO 125

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-arganina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-arganina.

EXEMPLO 126

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucil-L-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-isoleucina.

EXEMPLO 127

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-isoleucil-}\underline{L}\text{-alanina}$.

EXEMPLO 128

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-valina}$.

EXEMPLO 129

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-leucina}$.

EXEMPLO 130

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}$.

EXEMPLO 131

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-tirosina}$.

EXEMPLO 132

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-arganina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-arganina}$.

EXEMPLO 133

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-isoleucina}$.

EXEMPLO 134

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-asparaginil-}\underline{L}\text{-alanina}$.

EXEMPLO 135

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1, 7-dioxo-1, 7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-valina}]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-valina}$.

EXEMPLO 136

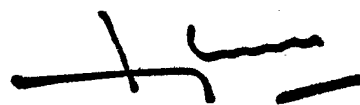
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1, 7-dioxo-1, 7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-leucina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-leucina}$.

EXEMPLO 137

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1, 7-dioxo-1, 7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}$.

EXEMPLO 138

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1, 7-dioxo-1, 7-heptanodiil}) \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-tirosina}]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-tirosina}$.



EXEMPLO 139

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-arganina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-arganina.

EXEMPLO 140

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-isoleucina.

EXEMPLO 141

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-glutaminil-L-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-alanina.

EXEMPLO 142

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-valina.

EXEMPLO 143

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-leucina.

EXEMPLO 144

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-fenilalanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 145

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-tirosina.

EXEMPLO 146

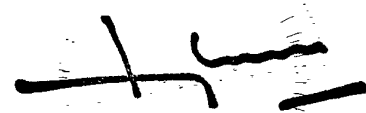
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-arginina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-arginina.

EXEMPLO 147

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-isoleucina.

EXEMPLO 148

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-treonil-L-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-



-L-valina.

EXEMPLO 149

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-leucina.

EXEMPLO 150

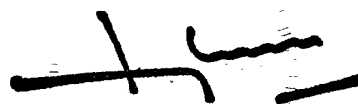
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-fenilalanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 151

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-tirosina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-tirosina.

EXEMPLO 152

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-arginina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-arginina.



EXEMPLO 153

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-treonil-L-iso-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-isoleucina.

EXEMPLO 154

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-treonil-L-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-alanina.

EXEMPLO 155

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanil-L-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-alanina.

EXEMPLOS 156-169

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 6-8, 15-20 e 28-33, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos Exemplos 156-169 por utilização do éster de aminoácido indicado.

EXEMPLO 156

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-valina}] \text{bis(fenilmetilo)}$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-valina.


EXEMPLO 157

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-leucina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-leucina.

EXEMPLO 158

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-isoleucina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-isoleucina.

EXEMPLO 159

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-asparagina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-asparagina.

EXEMPLO 160

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-glutamina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-glutamina.

EXEMPLO 161

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2,6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-L-alanina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-alanina.

EXEMPLO 162

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-treonina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de $\underline{L}$ -treonina.

EXEMPLO 163

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis}(\text{fenilmetil})\text{-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-valina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de $\underline{L}$ -valina.

EXEMPLO 164

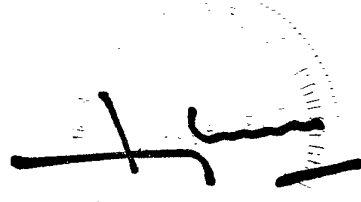
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis}(\text{fenilmetil})\text{-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-leucina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de $\underline{L}$ -leucina.

EXEMPLO 165

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis}(\text{fenilmetil})\text{-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-isoleucina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de $\underline{L}$ -isoleucina.

EXEMPLO 166

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - (2, 6\text{-bis}(\text{fenilmetil})\text{-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}] \text{bis}[N\text{-}\underline{L}\text{-asparagina}] \text{bis}(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de $\underline{L}$ -asparagina.



EXEMPLO 167

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}]bis[\underline{N}-\underline{L}\text{-glutamina}]-bis(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-glutamina.

EXEMPLO 168

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}]bis[\underline{N}-\underline{L}\text{-alanina}]bis(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-alanina.

EXEMPLO 169

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-(2,6\text{-bis(fenilmetil)-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil}]bis[\underline{N}-\underline{L}\text{-treonina}]-bis(\text{fenilmetilo})$ é preparado a partir do éster fenilmetílico de L-treonina.

EXEMPLOS 170-249

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 6-11 e 27-29, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos Exemplos 170-249, por utilização do éster de dipeptido indicado.

EXEMPLO 170

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)]-\underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'}-[oxiranilideno-bis(2\text{-butil-1-oxo-3,1-propanodiil})]bis[\underline{N}-\underline{L}\text{-valil-}\underline{L}\text{-leucina}]dime-$ tilo é preparado a partir do éster metílico de L-valil-L-leucina.

EXEMPLO 171

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-fenilalanina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 172

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-tirosina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-tirosina$.

EXEMPLO 173

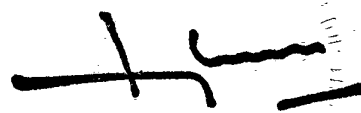
O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-isoleucina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-isoleucina$.

EXEMPLO 174

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-alanina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-alanina$.

EXEMPLO 175

O éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega'}-[oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-valina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-valina$.



EXEMPLO 176

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-leucina$.

EXEMPLO 177

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-tirosina$.

EXEMPLO 178

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-isoleucina$.

EXEMPLO 179

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-alanina$.

EXEMPLO 180

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-valina.

EXEMPLO 181

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-leucina.

EXEMPLO 182

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 183

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-isoleucil-L-tirosina.

EXEMPLO 184

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-isoleucina$.

EXEMPLO 185

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-alanina$.

EXEMPLO 186

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-alanil-L-valina$.

EXEMPLO 187

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-alanil-L-leucina$.

EXEMPLO 188

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-alanil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 189

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -alanil- L -tirosina.

EXEMPLO 190

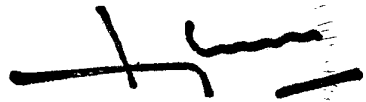
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -alanil- L -isoleucina.

EXEMPLO 191

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -valina.

EXEMPLO 192

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -leucina.



EXEMPLO 193

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -fenilalanina.

EXEMPLO 194

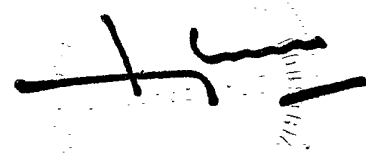
O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -tirosina.

EXEMPLO 195

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -isoleucina.

EXEMPLO 196

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -asparaginil- L -alanina.



EXEMPLO 197

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-valina]$ -dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -glutaminil- L -valina.

EXEMPLO 198

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -glutaminil- L -leucina.

EXEMPLO 199

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -glutaminil- L -fenilalanina.

EXEMPLO 200

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -glutaminil- L -tirosina.

EXEMPLO 201

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - [\text{oxiranilidenobis}(2\text{-butil-1-oxo-1,3-propanodiil})] \text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-isoleucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-isoleucina}$.

EXEMPLO 202

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - [\text{oxiranilidenobis}(2\text{-butil-1-oxo-1,3-propanodiil})] \text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-alanina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-glutaminil-}\underline{L}\text{-alanina}$.

EXEMPLO 203

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - [\text{oxiranilidenobis}(2\text{-butil-1-oxo-1,3-propanodiil})] \text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-valina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-valina}$.

EXEMPLO 204

O éster de $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)] - \underline{N}^{\omega}, \underline{N}^{\omega'} - [\text{oxiranilidenobis}(2\text{-butil-1-oxo-3,1-propanodiil})] \text{bis}[\underline{N}-\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-leucina}] \text{dimetilo}$ é preparado a partir do éster metílico de $\underline{L}\text{-treonil-}\underline{L}\text{-leucina}$.

EXEMPLO 205

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -treonil- L -fenilalanina.

EXEMPLO 206

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -treonil- L -tirosina.

EXEMPLO 207

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -treonil- L -isoleucina.

EXEMPLO 208

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butyl-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L -treonil- L -alanina.

EXEMPLO 209

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-valina$.

EXEMPLO 210

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-leucina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-leucina$.

EXEMPLO 211

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-fenilalanina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 212

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-tirosina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-tirosina$.

EXEMPLO 213

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-isoleucina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-isoleucina$.

EXEMPLO 214

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-alanina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-valil-L-alanina$.

EXEMPLO 215

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-valina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-valina$.

EXEMPLO 216

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-leucina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-leucil-L-leucina$.

EXEMPLO 217

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 218

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-tirosina.

EXEMPLO 219

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-isoleucina.

EXEMPLO 220

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-leucil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-leucil-L-alanina.

EXEMPLO 221

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-valina$.

EXEMPLO 221

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-leucina$.

EXEMPLO 222

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 223

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-tirosina$.

EXEMPLO 224

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-isoleucina$.

EXEMPLO 225

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-isoleucil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-isoleucil-L-alanina$.

EXEMPLO 226

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-alanil-L-valina$.

EXEMPLO 227

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-alanil-L-leucina$.

EXEMPLO 228

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 229

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-tirosina.

EXEMPLO 230

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-isoleucina.

EXEMPLO 231

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-alanil-L-alanina.

EXEMPLO 232

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-asparaginil-L-valina$.

EXEMPLO 233

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-asparaginil-L-leucina$.

EXEMPLO 234

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-asparaginil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 235

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de $L-asparaginil-L-tirosina$.

EXEMPLO 236

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-isoleucina.

EXEMPLO 237

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-asparaginil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-asparaginil-L-alanina.

EXEMPLO 238

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-valina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-valina.

EXEMPLO 239

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-leucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-leucina.



EXEMPLO 240

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-fenilalanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-fenilalanina.

EXEMPLO 241

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-tirosina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-tirosina.

EXEMPLO 242

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-isoleucina.

EXEMPLO 243

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-glutaminil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-glutaminil-L-alanina.

EXEMPLO 244

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-valina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-treonil-L-valina$.

EXEMPLO 245

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-leucina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-treonil-L-leucina$.

EXEMPLO 246

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-fenilalanina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-treonil-L-fenilalanina$.

EXEMPLO 247

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-tirosina]dimetilo$ é preparado a partir do éster metílico de $L-treonil-L-tirosina$.

EXEMPLO 248

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-isoleucina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-isoleucina.

EXEMPLO 249

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-1,3-propanodiil)]bis[N-L-treonil-L-alanina]$ dimetilo é preparado a partir do éster metílico de L-treonil-L-alanina.

EXEMPLOS 250-263

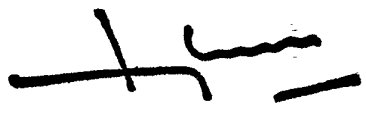
Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor nos Exemplos 6-11 e 27-29, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos Exemplos 250-263, por utilização do éster de aminoácido indicado.

EXEMPLO 250

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-3 1-propanodiil)]bis[N-L-valina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-valina.

EXEMPLO 251

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-butyl-1-oxo-3 1-propanodiil)]bis[N-L-leucina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-leucina.



EXEMPLO 252

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-isoleucina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-isoleucina.

EXEMPLO 253

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-alanina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-alanina.

EXEMPLO 254

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-glutamina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-glutamina.

EXEMPLO 255

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-asparagina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-asparagina.

EXEMPLO 256

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-treonina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-treonina.

EXEMPLO 257

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-valina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-valina.

EXEMPLO 258

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-leucina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-leucina.

EXEMPLO 259

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-isoleucina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-isoleucina.

EXEMPLO 260

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-alanina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-alanina.

EXEMPLO 261

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ 1-propanodiil})]bis[N-L-glutamina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-glutamina.

EXEMPLO 262

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ l-propanodiil})]bis[N-L-asparagina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-asparagina.

EXEMPLO 263

O éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega'} - [oxiranilideno-bis(2-(fenilmetil)-1-oxo-3 \text{ l-propanodiil})]bis[N-L-treonina]bis(fenilmetilo)$ é preparado a partir do (fenilmetil)éster de L-treonina.

EXEMPLOS 264-271

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 34-32, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 264-271, por utilização da amina indicada.

EXEMPLO 264

A $[R-(R^*, R^*)] - N, N' - bis(4\text{-metilciclohexil}) - 4\text{-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina}$ é preparada a partir de 4-metilciclohexilamina.

EXEMPLO 265

A $[R-(R^*, R^*)] - N, N' - bis(ciclopentilmetil) - 4\text{-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina}$ é preparada a partir de ciclopentilmetilamina.

EXEMPLO 266

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(ciclohexil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de ciclohexilamina.

Exemplo 267

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(cicloheptil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de cicloheptilamina.

EXEMPLO 268

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(3,3-dimetilbutil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de 3,3-dimetilbutilamina.

EXEMPLO 269

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(3,3-dimetilpropil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de 3,3-dimetilpropilamina.

EXEMPLO 270

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(2-etilbutil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de 2-etilbutilamina.

EXEMPLO 271

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(1-metiletil)-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamina é preparada a partir de

1-metiletilamina.

EXEMPLOS 272-282

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 34-32, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 272-282, por utilização da amina indicada. O produto do Exemplo 2 é utilizado em vez do produto do Exemplo 27 no Exemplo 34.

EXEMPLO 272

A $[R-(R^*, R^*)-N, N']$ -bis(ciclohexilmetil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de ciclohexilmetil amina.

EXEMPLO 273

A $[R-(R^*, R^*)-N, N']$ -bis(ciclopentil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de ciclopentil amina.

EXEMPLO 274

A $[R-(R^*, R^*)-N, N']$ -bis(1,1-dimetiletil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de 1,1-dimetiletil amina.

EXEMPLO 275

A $[R-(R^*, R^*)-N, N']$ -bis(4-metilciclohexil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de 4-metilciclohexil amina.

EXEMPLO 276

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(ciclopentilmetil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de ciclopentilmetil amina.

EXEMPLO 277

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(ciclohexil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de ciclohexil amina.

EXEMPLO 278

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(cicloheptil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de cicloheptil amina.

EXEMPLO 279

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(3,3-dimetilbutil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de 3,3-dimetilbutil amina.

EXEMPLO 280

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(2,2-dimetilpropil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de 2,2-dimetilpropil amina.

EXEMPLO 281

A $[\underline{R}-(\underline{R}^*, \underline{R}^*)-\underline{N}, \underline{N}']$ -bis(2-etilbutil)-4-hidróxi-2,6-dibutilheptanodiamina é preparada a partir de 2-etilbutil amina.

EXEMPLO 282

A $[R-(R^*, R^*)-N, N']$ -bis(1-metiletil)-4-hidr3xi-2,6-dibutilheptanodiamina 3 preparada a partir de 1-metiletil amina.

EXEMPLOS 283-292

Seguindo-se praticamente os m3todos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 51-53, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 283-292, por utiliza33o da amina indicada.

EXEMPLO 283

A 2,2-[(2-Hidr3xi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-imino]]bis[N-(ciclohexilmetil)acetamida 3 preparada a partir de ciclohexilmetil amina.

EXEMPLO 284

A 2,2-[(2-Hidr3xi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-imino]]bis[N-(ciclopentil)acetamida 3 preparada a partir de ciclopentil amina.

EXEMPLO 285

A 2,2-[(2-Hidr3xi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-imino]]bis[N-(4-metilciclohexil)acetamida 3 preparada a partir de 4-metilciclohexil amina.



EXEMPLO 286

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-
-imino]]bis[N-(4-ciclopentilmetil)acetamida é preparada a partir
de 4-ciclopentilmetil amina.

EXEMPLO 287

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-
-imino]]bis[N-(ciclohexil)acetamida é preparada a partir de
ciclohexilmetil amina.

EXEMPLO 288

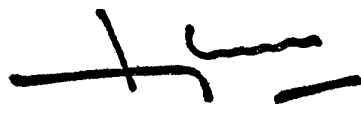
A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-
-imino]]bis[N-(cicloheptil)acetamida é preparada a partir de
cicloheptilmetil amina.

EXEMPLO 289

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-
-imino]]bis[N-(3,3-dimetilbutil)acetamida é preparada a partir de
3,3-dimetilbutil amina.

EXEMPLO 290

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-
-imino]]bis[N-(2,2-dimetilpropil)acetamida é preparada a partir
de 2,2-dimetilpropil amina.



EXEMPLO 291

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-imino]]bis[N-(2-etilbutil)acetamida é preparada a partir de 2-etilbutil amina.

EXEMPLO 292

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(fenilmetil)-imino]]bis[N-(1-metiletil)acetamida é preparada a partir de 1-metiletil amina.

EXEMPLOS 293-303

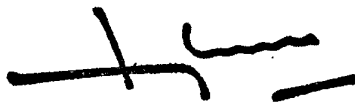
Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 51-53 e 60, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 293-303, por utilização da amina indicada.

EXEMPLO 293

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(ciclohexilmetil)acetamida é preparada a partir de ciclohexilmetil amina.

EXEMPLO 294

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(ciclopentil)acetamida é preparada a partir de ciclopentil amina.



EXEMPLO 295

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(4-metilciclohexil)acetamida é preparada a partir de 4-metilciclohexil amina.

EXEMPLO 296

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(4-ciclopentilmetil)acetamida é preparada a partir de 4-ciclopentilmetil amina.

EXEMPLO 297

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(ciclohexil)acetamida é preparada a partir de ciclohexilmetil amina.

EXEMPLO 298

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(cicloheptil)acetamida é preparada a partir de cicloheptilmetil amina.

EXEMPLO 299

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(3,3-dimetilbutil)acetamida é preparada a partir de 3,3-dimetilbutil amina.

EXEMPLO 300

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(2,2-dimetilpropil)acetamida é preparada a partir de 2,2-dimetilpropil amina.

EXEMPLO 301

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(2-etilbutil)acetamida é preparada a partir de 2-etilbutil amina.

EXEMPLO 302

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(1-metiletil)acetamida é preparada a partir de 1-metiletil amina.

EXEMPLO 303

A 2,2-[(2-Hidróxi-1,3-propanodiil)bis[(ciclohexilmetil)-imino]]bis[N-(1-dimetiletil)acetamida é preparada a partir de 1-dimetiletil amina.

EXEMPLOS 304-312

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 43 e 47-49, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 304-312, por utilização do ácido carboxílico indicado.

EXEMPLO 304

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[2-[(furoicarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 2-furóico.

EXEMPLO 305

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[3-[(furoicarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 3-furóico.

EXEMPLO 306

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[3-[(piridinilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido nicotínico.

EXEMPLO 307

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[4-[(piridinilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido isonicotínico.

EXEMPLO 308

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(fenilmetil)carbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido (fenilmetil)carbóxílico.

EXEMPLO 309

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidr3xi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(fenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida 3 preparada a partir do 3cido benz3ico.

EXEMPLO 310

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidr3xi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(4-metoxifenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida 3 preparada a partir do 3cido 4-metoxibenz3ico.

EXEMPLO 311

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidr3xi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(3,4,5-trimetoxifenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida 3 preparada a partir do 3cido 3,4,5-trimetoxibenz3ico.

Exemplo 312

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidr3xi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(2-benzofuranilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida 3 preparada a partir do 3cido 2-benzofuran carbox3ilico.

EXEMPLOS 313-322

Seguindo-se praticamente os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 43 e 47-49, preparam-se os compostos deste invento listados a seguir nos exemplos 313-322, por utilização do ácido carboxílico indicado. O produto do Exemplo 2 é utilizado em vez do produto do Exemplo 27 no Exemplo 43.

EXEMPLO 313

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[2-[(furoicarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 2-furóico.

EXEMPLO 314

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[3-[(furoicarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 3-furóico.

EXEMPLO 315

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[3-[(piridinilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido nicotínico.

EXEMPLO 316

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[4-[(piridinilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido isonicotínico.

EXEMPLO 317

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[(fenilmetil)carbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido (fenilmetil)carboxílico.

EXEMPLO 318

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[(fenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido benzóico.

EXEMPLO 319

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[(4-metoxifenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 4-metoxibenzóico.

EXEMPLO 320

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[(3,4,5-trimetoxifenilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico.

EXEMPLO 321

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[(2-benzofuranilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 2-benzofuran carboxílico.

EXEMPLO 322

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-dibutil-N,N'-bis[[2-quinolilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do ácido 2-benzofuran quináldico.

EXEMPLO 323

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)-N,N'-bis[[4-piridil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do produto do Exemplo 43 e do ácido 4-piridino carboxílico, seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 43-47.

EM(FAB):759

¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD): 8,65 (4H, d), 8,07 (2H, m), 7,64 (2H, d), 7,63 (2H, d), 7,36 (2H, m), 6,92-7,06 (10H, m), 3,69 (3H, m), 3,39 (2H, m), 2,46-3,73 (6H, m), 2,19 (2H, m), 1,69-1,95 (8H, m), 1,25-1,40 (10H, m).



EXEMPLO 324

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[3-piridil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do produto do Exemplo 43 e do ácido 3-piridino carboxílico, seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 43-47.

EM(FAB):759

¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD): 8,95 (2H, d), 8,66 (2H, m), 8,03 (4H, d), 7,18-7,40 (4H, d), 6,92-7,05 (10H, m), 3,69 (3H, m), 3,38 (2H, m), 2,47-2,74 (6H, m), 2,18 (2H, m), 1,69-1,95 (8H, m), 1,24-1,42 (10H, m).

EXEMPLO 325

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2B]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[2-piridil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do produto do Exemplo 43 e do ácido 2-piridino carboxílico, seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 43-47.

EM(FAB):759

¹H RMN (CDCl₃): 8,54 (2H, m), 8,12 (4H, m), 7,78 (2H, m), 7,40 (2H, m), 6,82-7,11 (10H, m), 6,64 (1H, d), 6,56 (1H, d), 3,41-3,82 (5H, m), 3,00 (2H, m), 2,66 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,04 (4H, m), 1,76 (4H, m), 1,17-1,57 (12H, m).

EXEMPLO 326

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(2-acetil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do produto do Exemplo 43 e do ácido acético, seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 43-47.

EM(FAB): 633

¹H RMN (CDCl₃): 7,10-7,35 (10H, m), 6,70-7,00 (4H, m), 3,39-3,61 (5H, m), 2,38-2,92 (6H, m), 1,58-2,06 (8H, m), 1,84 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,10-1,39 (12H, m).

EXEMPLO 327

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[[(2-piridil)acetil]amino]ciclohexil]-heptanodiamida é preparada a partir do produto do Exemplo 43 e do ácido 2-piridilacético, seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 43-47.

EM(FAB): 759

¹H RMN (CDCl₃): 8,54 (2H, m), 8,12 (4H, m), ,78 (2H, m), 7,40 (2H, m), 6,82-7,11 (10H, m), 6,64 (1H, d), 6,56 (1H, d), 3,41-3,82 (5H, m), 3,00 (2H, m), 2,66 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,04 (4H, m), 1,76 (4H, m), 1,17-1,57 (12H, m).

EXEMPLO 328

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[1-[(1-H-benzimidazoil-2ilmetil)amino]carbonil]-2-metilpropil]-heptanodiamida é preparada seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 29, 30 e 31. No Exemplo 29, emprega-se a N-(2-benzimidazoilmetil)-valinilamida (preparada de acordo com a PE 0 337 714 A2) em vez do produto do Exemplo 5.

EM(FAB): 813

¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD): 7,55 (4H, m), 7,26 (4H, m), 7,09 (10H, m), 4,46 (4H, m), 4,11 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,62-3,04 (10H, m), 2,15 (2H, m), 0,87 (12H, m).

EXEMPLO 329

A [1S-[1 α [2R*,6R*,7(1R*,2R*)],2 β]]-4-Hidróxi-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis[1-[(1-H-benzimidazoil-2ilmetil)amino]carbonil]-2-metilbutil]-heptanodiamida é preparada seguindo-se praticamente os métodos descritos anteriormente nos Exemplos 29, 30 e 31. No Exemplo 29, emprega-se a N-(2-benzimidazoilmetil)-isoleucinilamida (preparada de acordo com a PE 0 337 714 A2) em vez do produto do Exemplo 5.

EM(FAB): 841

¹H RMN (CDCl₃/CD₃OD): 7,55 (4H, m), 7,25 (6H, m), 7,09 (8H, m), 4,46 (4H, m), 4,15 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,60-3,00 (10H, m), 1,89 (2H, m), 0,95-1,70 (4H, m), 0,83 (12H, m).

EXEMPLO 330

[R-(R*,R*)-N,N'-diciclohexil-4-hidróxi-2,6-bis(fenilmetil)
heptanodiamina

Seguindo-se os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 34-42, preparou-se o composto do título deste exemplo por utilização de ciclohexilamina.

EM(FAB): 519

¹H RMN (CDCl₃): 7,12-7,30 (10H, m), 5,31 (2H, t), 3,57 (3H, m),
2,35-2,89 (6H, m), 1,18-1,88 (24H, m).

EXEMPLO 331

[R-(R*,R*)-N,N'-4-hidróxi-N,N'-bis(2-metilpropil)-2,6-bis(fenil-
metil) heptanodiamina

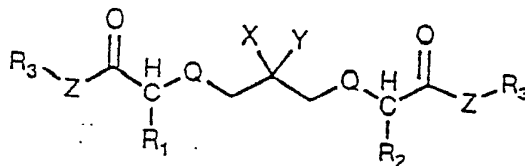
Seguindo-se os métodos descritos em pormenor anteriormente nos Exemplos 34-42, preparou-se o composto do título deste exemplo por utilização de 2-metilpropilamina.

EM(FAB): 467

¹H RMN (CDCl₃): 7,10-7,30 (10H, m), 7,02 (1H, t), 6,85 (1H, t),
3,33 (1H, m), 2,43-3,03 (10H, m), 2,11 (2H, m),
1,50 (4H, m), 0,68 (12H, m).

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula:

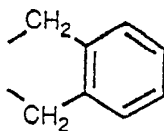


em que:

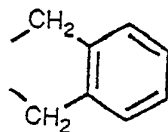
Q é o mesmo ou diferente e é seleccionado entre uma ligação simples, ou NR₉ ou NR₁₀;

em que:

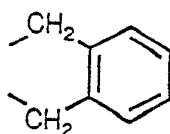
R₉ = H, alquilo C₁-C₇ linear ou ramificado; alquilo C₃-C₇ -(CH₂)_n-cíclico, n = 0 - 4; -(CH₂)_n-fenilo, n = 0 - 4; ou -(CH₂)_n-fenilo substituído, em que n = 0 - 4 e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são



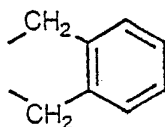
ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são



R^{10} = H, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R^{10} e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_2 tomados em conjunto são



ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são

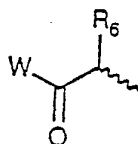


em que:

Z = O ou NH; X = OH e Y = H ou CH_2OH ou X e Y tomados em conjunto podem ser um epóxido $-(CH_2O)-$;

$R_1 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo; $R_2 = H$, alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;

$R_3 =$

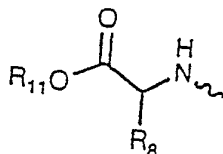


ou alquilo C_1-C_{10} linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$, ou alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico, ou $NHCO R_4$; em que:

$R_4 = UR_5$; U = uma ligação singular, oxigénio ou NH; $R_5 =$ alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I,

alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_6 = alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; $(CH_2)_2CONH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , ou $CH(CH_3)OH$;

W =

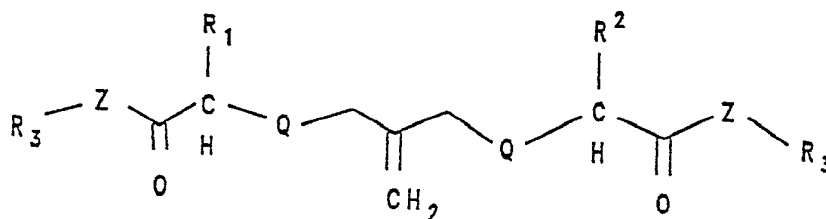


ou OR_7 ou NHR_7 , em que: R_7 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; heterociclo $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_8 = alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$;

R^{11} = alquilo C_1 - C_8 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_6 linear, ramificado ou cíclico.

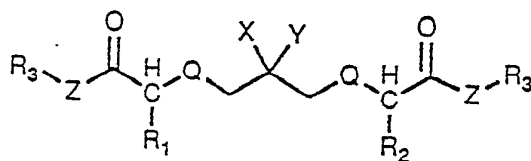
em que X e Y são tomados em conjunto para serem um epóxido $-(CH_2O)-$;

caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:

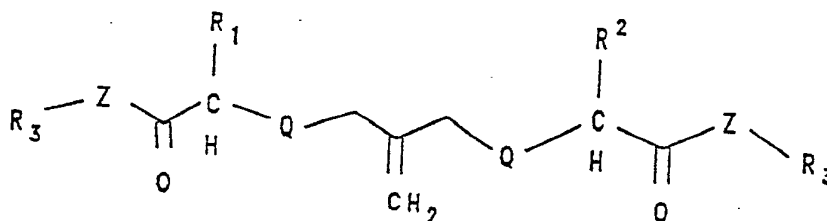


cujos radicais são como a seguir definidos de acordo com a Reivindicação 11, com o ácido m-cloroperbenzóico em cloreto de metileno a 0°C.

2ª. - Processo para a preparação de um composto de acordo com a fórmula:

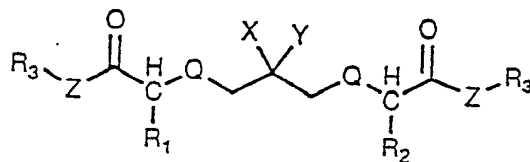


de acordo com a Reivindicação 1, em que X é OH e Y é $-\text{CH}_2\text{OH}$ caracterizado por compreender a reacção de um composto com a fórmula:

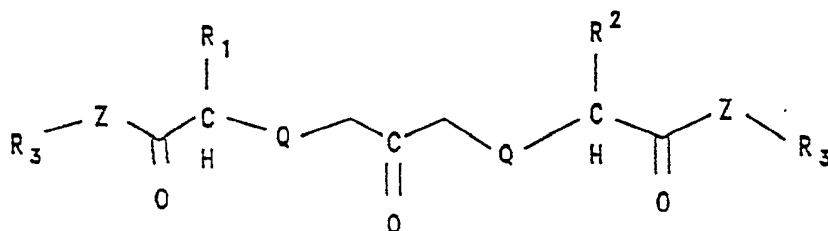


cujos radicais são coo a seguir definidos de acordo com a Reivindicação 11 com tetróxido de ósmio.

3ª. - Processo para a preparação de um composto com a fórmula:

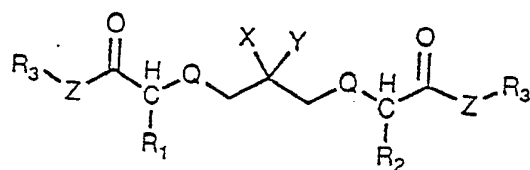


de acordo com a Reivindicação 1, em que X é OH e Y=H, caracterizado por compreender a reacção:

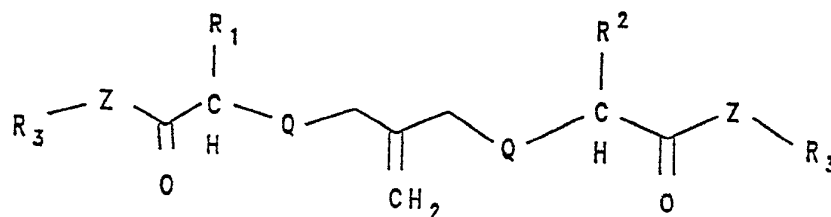


cujos radicais são como a seguir definidos de acordo com a Reivindicação 13, com borohidreto de sódio.

4ª. - Processo para a preparação de um composto de acordo com a fórmula:

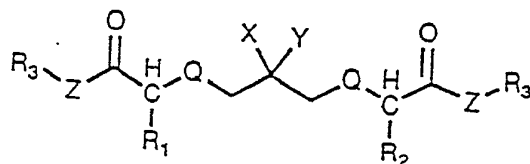


de acordo com a Reivindicação 1, em que X é OH e Y=H, caracterizado por compreender a reacção de um composto com a fórmula:

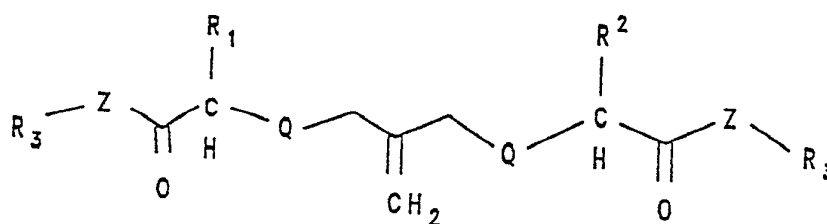


cujos radicais são como a seguir definidos de acordo com a Reivindicação 11, com tetróxido de ósmio na presença de periodato de sódio e a redução do produto assim formado com borohidreto de sódio.

5ª. - Processo para a preparação de um composto de acordo com a fórmula:

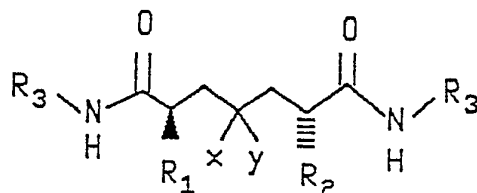


de acordo com a Reivindicação 1, em que X é OH e Y=H, caracteri-
zado por compreender a reacção de um composto com a fórmula:



cujos radicais são como a seguir definidos de acordo com a
Reivindicação 11, com tetróxido de ósmio e periodato de sódio,
nas etapas 1 ou 2, e a redução do produto assim formado com
borohidreto de sódio.

6ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracte-
rizado por se preparar um composto com a fórmula:

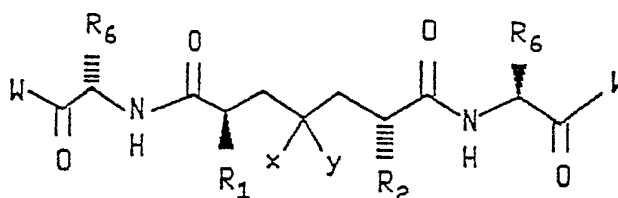


em que: X=OH e Y=H ou CH₂OH ou X e Y tomados em conjunto são um epóxido -CH₂O-;

R₁=R₂=-nC₄H₉, fenilo -CH₂, ou ciclohexilo CH₂; e

R₃=-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, -CH₂(ciclopentilo), -CH₂(ciclohexilo), -CH₂(cicloheptilo), 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, ou 4-metilciclohexilo.

7^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto com a fórmula:



em que:

X=OH e Y=H ou CH₂OH, ou X e Y tomados em conjunto são um epóxido

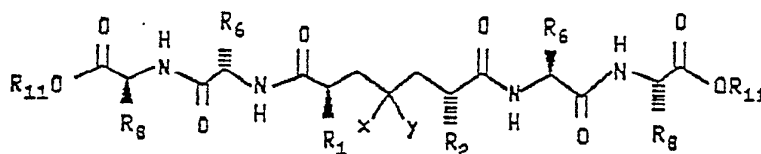
R₁=R₂=nC₄H₉, -CH₂ fenilo, ou -CH₂ ciclohexilo e

R₆=-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂CONH₂ ou -CH(OH)CH₃ e

W=OR₇ ou NHR₇, em que:

$R_7 = -CH_3, -CH_2CH_3, -CH(CH_3)_2, -C(CH_3)_3, -CH_2CH(CH_3)_2, -CH_2C(CH_3)_3, -CH_2$ fenilo, $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico.

8ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracterizado por se preparar um composto com a fórmula:



em que:

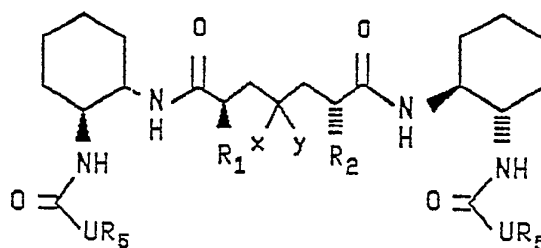
$X=OH$ e $Y=H$ ou CH_2OH , ou X e Y tomados em conjunto são epóxido;

$R_1=R_2=n$ -butilo, $-CH_2$ fenilo, ou $-CH_2$ ciclohexilo e

$R_6 = -CH_3, -CH(CH_3)_2, -CH(CH_3)CH_2CH_3, -CH_2CH(CH_3)_2, -CH_2CONH_2, -CH_2CH_2CONH_2,$ ou $-CH(OH)CH_3$ e $R_8 = -CH_2$ fenilo,

$\text{CH}_2(4\text{-hidroxifenilo})$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ou $-(\text{CH}_2)_3\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, e $\text{R}_{11} = -\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2$ fenilo.

9a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1 caracte-
 rizado por se preparar um composto com a fórmula:



em que:

$\text{X}=\text{OH}$ e $\text{Y}=\text{H}$ ou CH_2OH , ou X e Y tomados em conjunto são epóxido;

$\text{R}_1=\text{R}_2=\text{nC}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2$ fenilo ou $-\text{CH}_2$ cicloexilo;

$\text{U}=\text{O}$, NH ou uma ligação simples; e

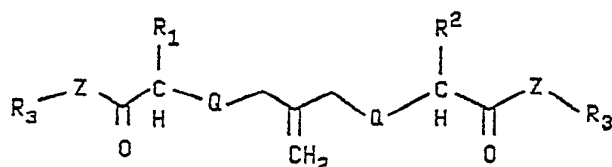
R_5 = alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ linear ou ramificado; alquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ $-(\text{CH}_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(\text{CH}_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo substituído $-(\text{CH}_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear, ramificado ou cíclico; $-(\text{CH}_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(\text{CH}_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear, ramificado ou cíclico; $-(\text{CH}_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(\text{CH}_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear, ramificado ou cíclico; $-(\text{CH}_2)_n$ 2-quinoílo, $n = 0 - 4$; $-(\text{CH}_2)_n$ 2-quinoílo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ linear,

ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico;

10ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar o composto éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -[oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-fenilalanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -[oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-alanil-L-alanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -[oxiranilidenobis(2-butil-1-oxo-3,1-propanodiil)]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-4-(hidróximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-4-(hidróximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-alanil-L-alanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-4-(hidróximetil)-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-alanil-L-alanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)-N^{\omega}, N^{\omega'}]$ -(2,6-dibutil-4-hidróxi-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)]bis[N-L-valil-L-vali-

na]dimetilo; éster de $[2R-[2R^*,4R^*,5[1S^*(1S^*)]]$ e $2S-[2R^*,4S^*,5[1R^*(1R^*)]]-N-[N-[1-[2hidroxi-5-[[1-[[1-(metoxicarbonil)-2-metilpropil]amino[carbonil]-2-metilpropil]amino]-5-oxo-4-(fenilmetil)pentil]-L-prolil]-L-valil]-L-valina metilo$; éster de $[R-(R^*,R^*)-N,N-[4-hidrôxi-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo$; éster de $[R-(R^*,R^*)-N^{\omega},N^{\omega'}-[4-hidrôxi-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo$; éster de $[R-(R^*,R^*)-N,N'-bis(1,1-dimetiletilo)-4-hidrôxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiimida$; éster de $[R-(R^*,R^*)-N,N'-diciclopentil-4-hidrôxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiimida$; éster de $[R-(R^*,R^*)-N,N'-bis(ciclohexilmetil)-4-hidrôxi-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiimida$; éster de bis(1,1-dimetiletilo) do ácido $[1S-[1\alpha[2R^*,6R^*,7(1R^*,2R^*)],2\beta]-[4-hidrôxi-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis(imino-2,1-ciclohexanodiil)]bis$ carbâmico; $[1S-[1\alpha[2R^*,6R^*,7(1R^*,2R^*)],2\beta]-4-hidrôxi-2,6-bis(fenilmetil)-N,N'-bis[2-quinolinilcarbonil]amino]ciclohexil]-heptanodiamida$; $2,2'-[[2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[(fenilmetil)imino]]bis[N-(1,1-dimetiletil)acetamida]$; $2,2'-[[2-hidrôxi-1,3-propanodiil]bis[(fenilmetil)imino]]bis[N-(1,1-dimetiletil)acetamida]$; éster etílico de $N-[3-[[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-2-oxoetil](fenilmetil)amino]-2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-propil]-N-(fenilmetil)glicina$; éster dietílico de $N,N'-[2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[N-(fenilmetil)glicina]$; $1,1'-[2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[N-(1,1-dimetiletil)-2-piperidinocarboxamida]$ (Isómero A); $1,1'-[2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[N-(1,1-dimetiletil)-2-piperidinocarboxamida]$ (Isómero B); ou éster dietílico $N,N-[2-hidrôxi-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiil]bis[N-(ciclohexilmetil)glicina]$.

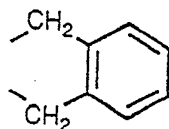
11a. - Processo caracterizado por se preparar um composto com a fórmula



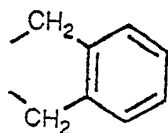
em que:

Q é o mesmo ou diferente e é seleccionado entre uma ligação simples, ou NR₉ ou NR₁₀;

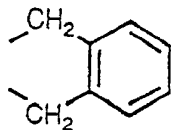
R₉ = H, alquilo C₁-C₇ linear ou ramificado; alquilo C₃-C₇ -(CH₂)_n-cíclico, n = 0 - 4; fenilo-(CH₂)_n, em que n = 0 - 4, ou fenilo -(CH₂)_n-substituído, em que n = 0 - 4 e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C₁-C₄, alquilo ou fenilo C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são



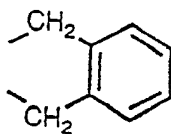
ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são



R^{10} = H, alquilo C_1 - C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3 - C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1 - C_4 , alquilo C_1 - C_6 linear, ramificado ou cíclico; R^{10} e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$, $m = 3$ ou 4 ; ou R^{10} e R_2 tomados em conjunto são



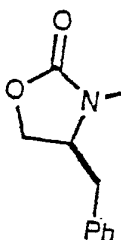
ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são



em que:

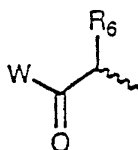
$R_1 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo; $R_2 = H$, alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$ -, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;

$R_3 Z =$



ou $Z = O$ ou NH e

$R_3 =$

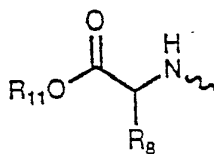


ou alquilo C_1-C_{10} linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$, ou alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$ -substituído,

em que $n = 0 - 4$ e é substituído por alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico, ou $NHCO R_4$; em que:

$R_4 = UR_5$; U = uma ligação singular, oxigénio ou NH; R_5 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_6 = alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; $(CH_2)_2CONH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , ou $CH(CH_3)OH$;

W =



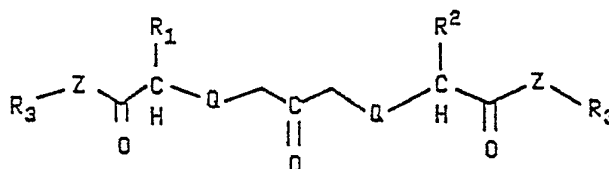
ou OR_7 ou NHR_7 , em que: R_7 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; fenilo $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; heterociclo $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_8 = alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou $-(CH_2)_nN=C(NH_2)_2$, $n = 0 - 4$;

R^{11} = alquilo C_1-C_8 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico.

12ª. - Processo de acordo com a Reivindicação 11, caracterizado por se preparar o éster de bis(fenilmetilo) do ácido $[R-(R^*, R^*)]-2,6$ -bibutil-4-metilenoheptanodióico; éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega}, -(2,6$ -dibutil-4-metileno-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)]-N^{\omega}, N^{\omega}, -(2,6$ -dibutil-4-metileno-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil)bis[N-L-alanil-L-alanina]dimetilo; éster de

$[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega}, -(2,6\text{-dibutil-4-metileno-1,7-dioxo-1,7-heptanodiil})bis[N-L\text{-valil-L-valina}]dimetilo$; éster metílico de $[S-(R^*, S^*)] - 1-[2\text{-metileno-5-oxo-5-[2-oxo-4-(fenilmetil)-3-oxazolidinil]-4-(fenilmetil)pentil}] - L\text{-prolina}$; éster metílico de $[R-(R^*, R^*, R^*)] - N-[N-[1-[5-[1-[1-[(1-(metoxicarbonil)-2-metilpropil]amino]carbonil]-2-metilpropil]amino]-2-metileno-5-oxo-4-(fenilmetil)pentil]] - L\text{-prolil}] - L\text{-valil}] - L\text{-valina}$; éster de bis(fenilmetilo) do ácido $[R-(R^*, R^*)] - 4\text{-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodióico}$; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega}, -(4\text{-metileno-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil})bis[N-L\text{-valil-L-valina}]dimetilo$; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega}, N^{\omega}, -(4\text{-metileno-1,7-dioxo-2,6-bis(fenilmetil)-1,7-heptanodiil})bis[N-L\text{-leucil-L-fenilalanina}]dimetilo$; $[R-(R^*, R^*)] - N, N'\text{-bis(1,1-dimetilmetil)-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$; $[R-(R^*, R^*)] - N, N'\text{-diciclopentil-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$; $[R-(R^*, R^*)] - N, N'\text{-bis(ciclohexilmetil)-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$; $[1S-[1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R_*)], 2\beta]] - N, N'\text{-bis(2-aminociclohexil)-4-metileno-2,6-bis(fenilmetil)heptanodiamida}$; éster bis-(1,1-dimetiletilo) do ácido $[1S-[1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R_*)], 2\beta]] - [[4\text{-metileno-1,7-dioxo-2,6-(fenilmetil)-1,7-heptanodiil}]bis(imino-2,1-ciclohexanodiil)]biscarbâmico$; $[1S-[1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R_*)], 2\beta]] - 4\text{-metileno-2,6-bis(fenilmetil)-}N, N'\text{-bis[2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]ciclohexil]heptanodiamida}$; éster dietílico de $N, N'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[N\text{-(fenilmetil)-glicina}]$; $2,2'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[(fenilmetil)imino]bis[N\text{-1,1-dimetiletil)acetamida}]$; éster dimetílico do ácido $1,1'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis\text{-2-piperidinocarboxílico}$; $1,1'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[N\text{-(1,1-dimetiletil)-2-piperidinocarboxamida}]$; $N, N'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[N\text{-ciclohexilmetil)glicina}]$; éster dimetílico de $2,2'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[1,2,3,4\text{-tetraidro-3-isoquinolinocarboxílico}]$; ou $2,2'\text{-(2-metileno-1,3-propanodiil)}bis[N\text{-(1,1-dimetiletil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinocarboxamida}]$.

13ª. - Processo caracterizado por se prepararem compostos com a fórmula:

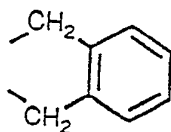


em que:

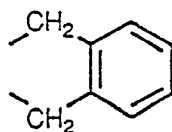
Q é o mesmo ou diferente e é seleccionado entre uma ligação simples, ou NR₉ ou NR₁₀;

em que:

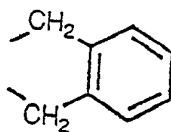
R₉ = H, alquilo C₁-C₇ linear ou ramificado; alquilo C₃-C₇ -(CH₂)_n-cíclico, n = 0 - 4; -(CH₂)_n-fenilo, n = 0 - 4; ou -(CH₂)_n-fenilo substituído, em que n = 0 - 4 e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C₁-C₄, alquilo C₁-C₆ linear, ramificado ou cíclico; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são -(CH₂)_m-, m=3 ou 4; ou R₉ e R₂ tomados em conjunto são



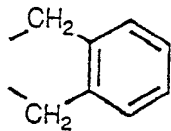
ou R₉ e R₁ tomados em conjunto são



R^{10} = H, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou fenilo $-(CH_2)$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou R^{10} e R_2 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m = 3$ ou 4; ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são $-(CH_2)_m$ -, $m = 3$ ou 4; ou R^{10} e R_2 tomados em conjunto são



ou R^{10} e R_1 tomados em conjunto são

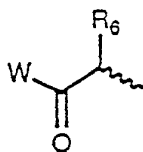


em que:

Z = O ou NH;

R_1 = H, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo; R_2 = H, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico, ou fenilo;

R_3 =

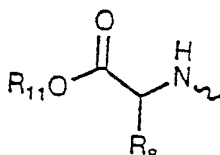


ou alquilo C_1-C_{10} linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ -cíclico, $n = 0 - 4$, ou alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$ -substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico, ou $NHCO R_4$; em que:

$R_4 = UR_5$; U = uma ligação singular, oxigénio ou NH; R_5 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 1-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-naftilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear,

ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ 2-quinoílo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ heterociclo, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é definido como um anel heterocíclico estável de 5 ou de 7 membros mono ou bicíclico ou como um anel heterocíclico estável de 7 a 10 membros bicíclicos que é saturado ou insaturado e que é constituído por átomos de carbono e por um a três heteroátomos seleccionados dentro do grupo que consiste em N, O e S e em que os heteroátomos de azoto e de enxofre podem ser facultativamente oxidados e o heteroátomo de azoto pode facultativamente ser quaternizado e pode incluir qualquer grupo bicíclico, no qual qualquer um dos heterociclos definidos atrás é fundido a um anel de benzeno; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_6 = alquilo C_1-C_7 linear, ramificado ou cíclico; $(CH_2)_2CONH_2$, CH_2CONH_2 , CH_2OH , ou $CH(CH_3)OH$;

W =



ou OR_7 ou NHR_7 , em que: R_7 = alquilo C_1-C_8 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; heterociclo $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido anteriormente; heterociclo substituído $-(CH_2)_n$, em que $n = 0 - 4$ e o heterociclo é como definido

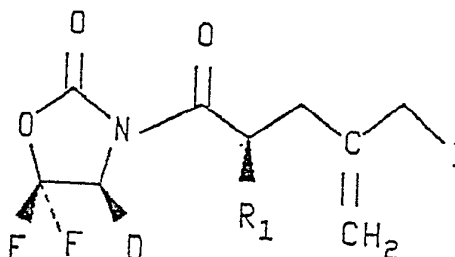
anteriormente e é substituído por F, Cl, Br, I alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; R_8 = alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 $-(CH_2)_n$ cíclico, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico; ou $-(CH_2)_n N=C(NH_2)_2$, $n = 0 - 4$;

R^{11} = alquilo C_1-C_8 linear, ramificado ou cíclico; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$, ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico.

14^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 13 caracterizado por se preparar éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - [2,6-dibutil-1,4,7-trioxo-1,7-pentanodiil]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - [2,6-dibutil-1,4,7-trioxo-1,7-heptanodiil]bis[N-L-alanil-L-alanina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - [2,6-dibutil-1,4,7-trioxo-1,7-pentanodiil]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo; éster metílico de $[R-(R^*, R^*, R^*)] - N - [N - [1 - [5 - [1 - [1 - [1 - metoxicarbonil] - 2 - metilpropil]amino]carbonil] - 2 - metilpropil]amino] - 2,5 - dioxo - 4 - (fenilmetil)pentil] - L - prolil] - L - valil] - L - valina$; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - [1,4,7-trioxo-2,6-(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis[N-L-valil-L-valina]dimetilo; éster de $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - [1,4,7-trioxo-2,6-(fenilmetil)-1,7-heptanodiil]bis[N-L-leucil-L-fenilalanina]dimetilo; $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - bis(1,1-dimetiletil)-4-oxo-2,6-bis-(fenilmetil)-heptanodiamida; $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - diciclopentil-4-oxo-2,6-bis-(fenilmetil)heptanodiamida; $[R-(R^*, R^*)] - N^{\omega} N^{\omega'}$ - bis(ciclohexilmetil)-4-oxo-2,6-bis-(fenilmetil)heptanodiamida; bis((1,1-dimetiletil)éster do ácido [1S-[1 α [2R*, 6R*, 7(1R*, 2R*)], 2 β]]-[1,4,7-trioxo-bis(fe-

nilmetil)-1,7-heptanodiil]bis(imino-2,1-ciclohexanodiil)biscarbâmico; ou $[1S-[1\alpha[2R^*, 6R^*, 7(1R^*, 2R^*)], 2B]]-4-oxo-2,6-bis-(fenilmetil)-N,N'-bis-[2-[(2-quinolinilcarbonil)amino]ciclohexil]-heptanodiamida$.

15^a. - Processo caracterizado por se prepararem compostos com a fórmula:

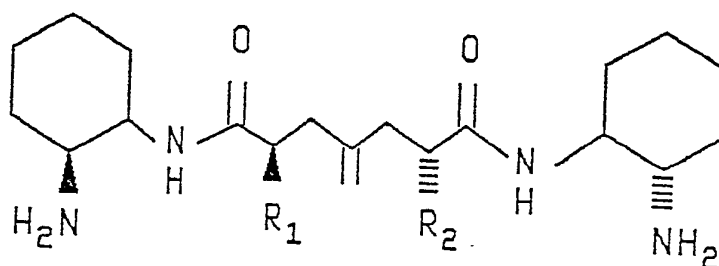


em que:

D = alquilo C_1-C_7 ; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; E e F são os mesmos ou diferentes e são seleccionados a partir de H, alquilo C_1-C_7 e $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; $R_1 = H$, alquilo C_1-C_7 linear ou ramificado; alquilo C_3-C_7 cíclico $-(CH_2)_n$, $n = 0 - 4$; $-(CH_2)_n$ -fenilo, $n = 0 - 4$; ou $-(CH_2)_n$ -fenilo substituído, em que $n = 0 - 4$ e é substituído por F, Cl, Br, I, alcóxido C_1-C_4 , alquilo ou fenilo C_1-C_6 linear, ramificado ou cíclico.

16^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 15, caracterizado por se preparar $[S, -(R^*, S^*)]-3-[4-(iodometil)-1-oxo-2-(fenilmetil)-4-pentenil]-4-(fenilmetil)-2-oxazolidinona$.

17^a. - Processo de acordo com a Reivindicação 11 caracterizado por se prepararem compostos com a fórmula:



em que:

$R_1=R_2=nC_4H_9$, $-CH_2$ fenilo ou $-CH_2$ ciclohexilo.

18ª. - Método de inibição do enzima protease de um retrovirus HIV caracterizado por compreender a colocação do referido enzima em contacto com uma quantidade eficaz de um composto preparado de acordo com a Reivindicação 1, de preferência numa gama de dosagem de cerca de 0,2 mg/Kg de peso corporal até 100 mg/Kg de peso corporal durante uma ou cinco vezes por dia.

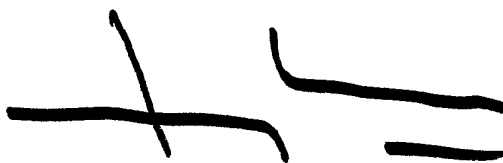
19ª. - Método para o tratamento de um mamífero infectado com um rectrovirus HIV caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de um compostos preparados de acordo com a Reivindicação 1, de preferência numa gama de dosagem de cerca de 0,2 mg/Kg de peso corporal até 100 mg/Kg de peso corporal durante uma ou cinco vezes por dia.

20ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se misturar uma quantidade eficaz de um composto preparado de acordo com a Reivindicação 1, com um veículo farmacêuticamente aceitável.

21ª. - Processo de acordo com as Reivindicações 1, 7, 9, 11 ou 13, caracterizado por os referidos heterociclos poderem

ser piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, isoxazoilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetraidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo e oxadiazolilo.

Lisboa, 19 de Dezembro de 1991



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA