

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

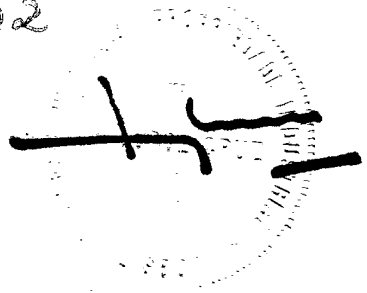
N.º 100.222

REQUERENTE: PFIZER INC., norte-americana, industrial,
com sede em 235 East 42nd Street, New
York, Estados Unidos da América do Norte

EPIGRAFE: "AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS À BASE DE
GLUTARAMIDAS DERIVADAS DE CICLOPENTANO"

INVENTORES: David Brown, Keith James, Alan John Collis,
Ryszard Jurek Kobylecki e John Christopher
Danilewicz

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



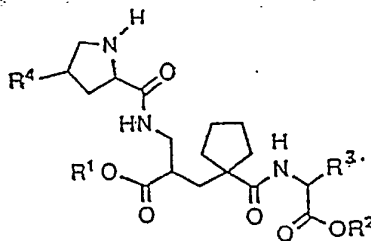
"AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS À BASE DE GLUTARAMIDAS DERIVADAS DE CICLOPENTANO"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

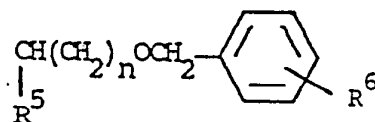
Resumo

O presente invento diz respeito a compostos de fórmula:



em que R^1 e R^2 representam cada um, independentemente, H ou um grupo formador de éster biolábil, e um ou ambos de OR^1 e R^2 podem

ser facultativamente substituídos por NH_2 ; R^3 representa, por exemplo:



em que R^5 representa H ou metilo, R^6 representa H ou halo, e n representa 0 ou 1; e R^4 representa H ou hidroxil; e seus sais farmacologicamente aceitáveis; e ao processo para a sua preparação.

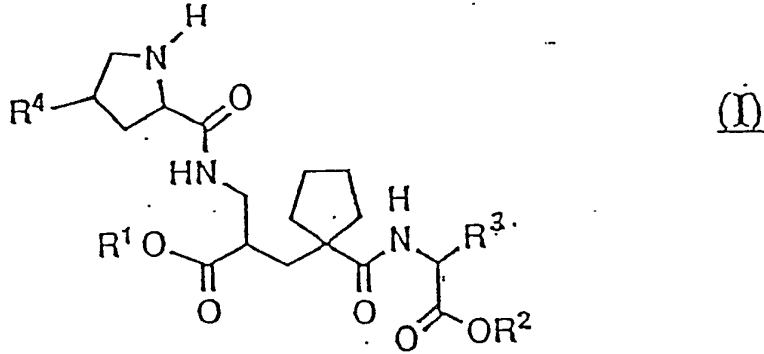
Estes compostos são agentes diuréticos e natriuréticos, possuindo utilidade no tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca, insuficiência renal e outras doenças.

Este invento relaciona-se com uma série de derivados da glutaramida substituídos com ciclopentilo que são agentes anti-hipertensivos apresentando utilidade no tratamento de várias perturbações cardiovasculares tais como a hipertensão e insuficiência cardíaca.

De acordo com a Memória Descritiva dos nosso pedido de patente Europeia 0358398, revelamos determinados derivados de glutaramida substituídos com ciclopentilo, que são inibidores das enzimas metaloendopeptidases neutras, dependentes do zinco (E.C.3.4.24.11) e da enzima conversora da angiotensina. Estes compostos possuem, deste modo, uma acção farmacológica dupla, através da inibição das duas enzimas principais envolvidas no controlo da pressão sanguínea, o que os torna particularmente úteis para o tratamento de várias formas de hipertensão e de perturbações cardiovasculares associadas, por exemplo insuficiência cardíaca congestiva e glaucoma.

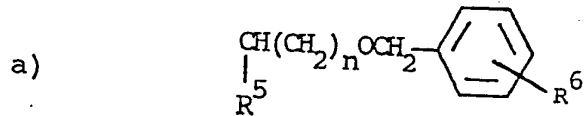
O presente invento inclui ainda novos diácidos de glutaramida substituída com ciclopentilo, que também possuem actividade dupla inibidora de enzimas. Mais especificamente, o invento proporciona derivados biolábeis (e deste modo pró-drogas) monoéster, diéster, monoamida; diamida e monoéster-monoamida, dos compostos, os quais apresentam perfis de biodisponibilidade oral melhorados, relativamente aos dos biprecursores revelados na EP-A-0358398. Isto é, depois da administração oral das pró-drogas reveladas nesta Memória Descritiva, são conseguidos níveis sistémicos relativamente aumentados dos diácidos derivados. Sem pretender estar ligado por qualquer mecanismo de acção, pensa que isto, pelo menos em parte, é devido à sua resistência melhorada à decomposição por meio de enzimas gastrointestinais, o que permite aos compostos serem mais completamente absorvidos antes que a conversão das espécies diácido activas tenha lugar.

Os compostos apresentam a fórmula:

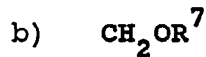


em que R^1 e R^2 representam cada um, independentemente, H ou um grupo formador de éster biolábil, e um ou ambos de OR^1 e R^2 podem ser facultativamente substituídos por NH_2 ;

R^3 representa:

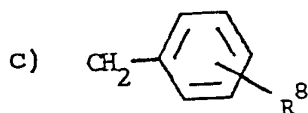


em que R^5 representa H ou metilo, R^6 representa H ou halo, e n representa 0 ou 1;

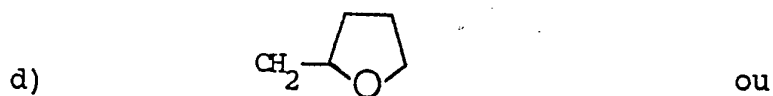


em que R^7 representa alquilo C_1-C_6 , alquênilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_4)alquênilo C_3-C_6 ,

(halo)alquênilo C₃-C₆, (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo C₁-C₆
ou (CF₃)alquilo C₁-C₆;



em que R⁸ representa CH₂OH, CH₂OCH₃, OCH(R⁵)CH₂OH ou
OCH₂CH₂OCH₃ e R³ é como previamente definido;



e) (alcoxi C₁-C₄)alquênilo C₃-C₆ ou (alco-
xi C₁-C₄)alquilo C₂-C₆;

e R⁴ representa H ou hidroxí;

e incluem seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Nas definições anteriores halo significa fluoro, cloro, bromo ou iodo. Os grupos alquilo tendo três ou mais átomos de carbono, e alquênilo ou alquênilo tendo quatro ou mais átomos de carbono, podem ter uma cadeia linear ou ramificada.

O termo grupo formador de éster biolábil é bem compreendido na técnica como significando um grupo que proporciona um éster o qual pode ser facilmente clivado in vivo a fim de libertar o correspondente ácido.

No caso dos compostos de fórmula (I), estes mono- ou diésteres pró-droga biolábeis são especialmente vantajosos na medida em que fornecem compostos de fórmula (I) apropriados para a administração por via oral. A adequabilidade de qualquer grupo formador de ésteres particular pode ser avaliada através de estudos convencionais, in vivo em animais ou in vitro, para a hidrólise enzimática. Assim, para se obter um efeito desejadamente óptimo, o éster deveria apenas sofrer hidrólise depois da absorção estar completa. Ppor conseguinte, o éster deveria mostrar-se resistente à hidrólise prematura pelas enzimas digestivas antes da absorção, mas deveria sofrer pronta hidrólise, por exemplo, pelas enzimas da parede intestinal, do plasma ou do fígado. Desta maneira, o diácido activo será libertado na corrente sanguínea a seguir à absorção oral da pró-droga.

Ésteres biolábeis adequados incluem ésteres de alquilo, ésteres de alcanoiloxialquilo, ésteres de cicloalcanoiloxialquilo, ésteres de aroiloxialquilo e ésteres de alcoxicarboniloxialquilo, incluindo os seus derivados substituídos por cicloalquilo e arilo, ésteres de arilo, ésteres de cicloalquilo, ésteres de haloalquilo, ésteres de oxoalquilo, ésteres de hidroxialquilo, incluindo os seus derivados cetá, ésteres de piridilo e ésteres de [4-(5-alkil- ou 5-aril-1,3-dioxolen-2-onil)metilo], em que os referidos grupos alcanóilo e alquilo podem conter entre 1 e 8 átomos de carbono e apresentam uma cadeia linear ou ramificada, os referidos grupos cicloalquilo podem conter entre 3 e 8 átomos de carbono e os referidos grupos cicloalcanoilo podem conter entre 4 e 8 átomos de carbono, em que ambos são facultativamente benzo-condensados, e os referidos grupos arilo representam fenilo, naftilo ou indanilo, eventualmente substituídos por um ou mais grupos alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 ou alcoxi C_1-C_4 -carbonilo ou por átomos de halo.

Assim, exemplos de R^1 e R^2 , quando representam grupos biolábeis formadores de ésteres, incluem alquilo C_1-C_5 , cicloalquilo C_5-C_7 , (ciclohexil)alquilo C_1-C_3 , (fenil)alquilo C_1-C_3 , 1-(alcanoil C_2-C_5 -oxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_6 -acetoxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_7 -carboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(2-indanilcarboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(benzoiloxi)alquilo C_1-C_4 , 3-ftalidilo, 1-(alcoxi C_1-C_4 -carboniloxi)alquilo C_1-C_4 , [4-(5-[alquil C_1-C_4]-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, acetnilo, indanilo e piridilo.

Grupos biolábeis formadores de ésteres preferidos, incluem metilo, etilo, (3-ciclo-hexil)propilo, (3-fenil)propilo, pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexil-carboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]-metilo.

O invento inclui também derivados amida (em que um ou ambos de entre OR^1 e OR^2 está(estão) substituído(s) por NH_2). Estes compostos são também bioprecusores dos ácidos carboxílicos e a sua adequabilidade pode ser também avaliada como anteriormente indicado.

Os compostos com a fórmula (I) contêm três ou mais centros assimétricos e assim eles podem existir como enantiómeros e como diastereómeros. O invento inclui tanto os isómeros individuais separados como as misturas de isómeros. Os estereoisómeros preferidos são os derivados quer da (S)-prolina quer da 4(R)-hidroxi-(S)-prolina, nos quais cada um dos grupos ácido carboxílico/éster/amida está ligado a um átomo de carbono assimétrico de configuração (S).

Estão também incluídos no invento os derivados de compostos de fórmula (I) marcados radioactivamente, os quais são adequados para estudos biológicos.

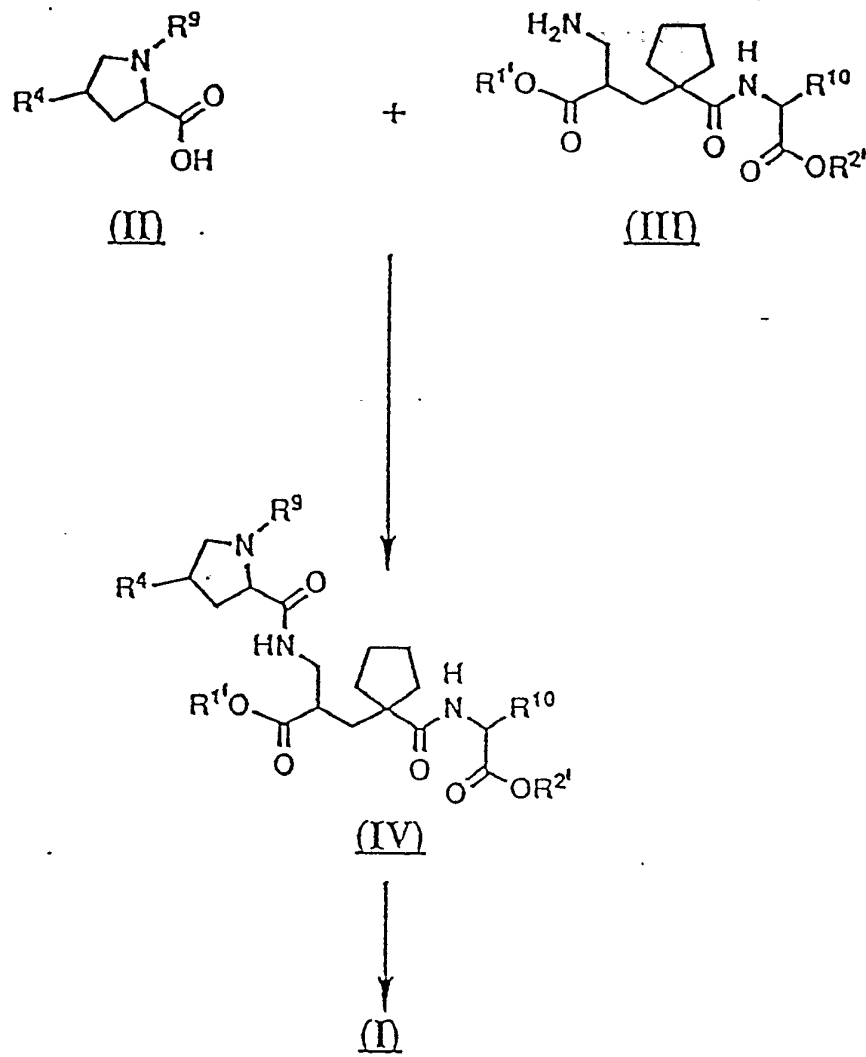
Os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos com a fórmula (I) contendo um centro ácido são os formados com bases que formam sais não tóxicos. Exemplos incluem sais de metais alcalinos ou alcalino-terrosos tais como sais de sódio, potássio ou cálcio ou sais com aminas tais como dietilamina. Os compostos tendo um centro básico podem também formar sais de adição de ácido com ácidos farmacologicamente aceitáveis. Exemplos incluem os sais hidrocloreto, hidrobrometo, sulfato ou bissulfato, fosfato ou hidrogenofosfato, acetato, benzoato, citrato, tartarato, lactato, fumarato, maleato, succinato, gluconato, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato e p-tolueno-sulfonato.

Compostos preferidos são os mono- ou diésteres pró-droga de compostos da fórmula (I) em que R^3 representa benziloximetilo (derivados O-benzil-serina), 1-(2-butenil)oximetilo, 1-(4-metoxi-2-butenil)oximetilo ou 2-cloro-2-propeniloximetilo. R^4 representa, de preferência, H. Os monoésteres preferidos são aqueles em que R^1 representa H e R^2 representa metilo, (3-fenil)propilo ou (3-ciclo-hexil)propilo, e os diésteres preferidos são aqueles em que R^1 representa pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexilcarboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, e R^2 representa etilo.

Deverá ser tido em consideração, a partir da discussão anterior, que as espécies biologicamente activas in vivo são os diácidos, isto é compostos da fórmula (I) em que R^1 e R^2 representam ambos H, e R^3 e R^4 são como previamente definidos para a

fórmula (I). Deste modo, estes diácidos formam um outro aspecto preferido do invento.

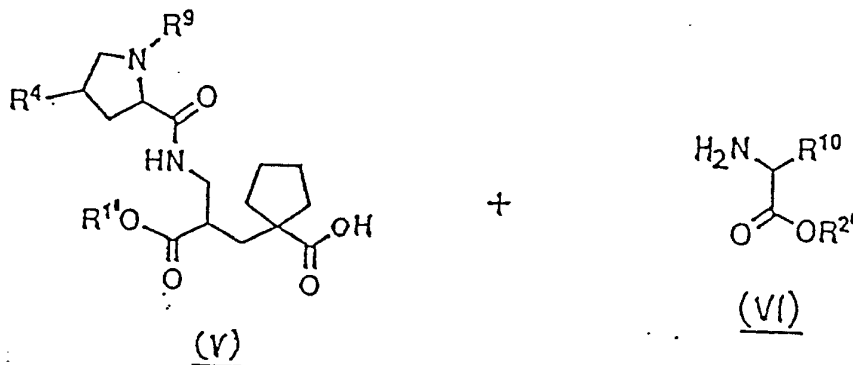
Os compostos com a fórmula (I) podem ser preparados por meio de uma série de métodos que utilizam os procedimentos de acoplamento e de protecção da química dos aminoácidos. Um dos procedimentos envolve o acoplamento de um derivado prolina ou 4-hidroxi prolina adequadamente N-protegido da fórmula (II), em que R^4 é como previamente definido e R^9 representa um grupo convencional de N-protecção de amino-ácidos, tal como t-butoxi-carbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo ou benziloxicarbonilo, com uma amina da fórmula (III), em que $R^{1'}$ e $R^{2'}$ são como previamente definidos relativamente a R^1 e R^2 , respectivamente, mas não representam H, e R^{10} é como definido relativamente a R^3 , em que quaisquer grupos reactivos aí presentes se encontram facultativamente protegidos, de modo a proporcionar um composto da fórmula (IV) como mostrado no esquema de reacção que se segue:



A reacção dos compostos de fórmula (II) e (III) é conseguida utilizando técnicas convencionais de acoplamento de amidas. Assim, num processo, a reacção é conseguida com os reagentes dissolvidos num solvente orgânico, por exemplo diclorometano, usando um agente de condensação di-imida, por exemplo 1-etil-3-(dimetilaminopropil)-carbodi-imida, ou N,N'-díciclo-hexilcarbodi-imida, vantajosamente na presença de 1-hidroxibenzotriazole e de uma base orgânica tal como N-metilmorfolina. A reacção fica geralmente completa após um período que vai de 12 a

24 horas à temperatura ambiente e o produto é então isolado por meio de processos convencionais, isto é, por lavagem com água, ou filtração, a fim de remover o subproduto ureia e evaporação do solvente. O produto pode ainda ser purificado por cristalização ou cromatografia, se necessário.

Num procedimento análogo alternativo, os produtos diéster de fórmula (IV) podem ser obtidos por meio de acoplamento de compostos de fórmulas:



e a reacção é conseguida seguindo procedimentos semelhantes aos anteriormente descritos.

Os diésteres com a fórmula (IV) podem ser subsequentemente desprotegidos para dar origem aos derivados monoéster, diéster ou diácido com a fórmula (I). As condições usadas vão depender da natureza precisa dos grupos R^{1'} e R^{2'} presentes no composto com a fórmula (IV) sendo possível uma série de variações. Assim, por exemplo, quando um de entre R^{1'} e R^{2'} representa t-butilo e o outro representa alquilo, o tratamento do composto da fórmula (IV) com cloreto de hidrogénio ou ácido trifluoroacético produz um éster de monometilo de fórmula (I) em que um de

entre $R^{1'}$ e $R^{2'}$ representa H e o outro representa alquilo. Alternativamente, quando ambos $R^{1'}$ e $R^{2'}$ representam t-butilo, a desprotecção do referido ácido irá proporcionar o diácido com a fórmula (I) em que R^1 e R^2 representam ambos H. Como grupo protector de ácido carboxílico alternativo, pode ser empregado o benzilo em vez do t-butilo. Nos casos referidos, a hidrogenação catalítica remove o(s) grupo(s) benzilo para proporcionar quer o monoéster quer o diácido, conforme requerido.

Uma outra variação é aquela na qual um monoéster de fórmula (I), em que R^1 representa H e R^2 representa um grupo formador de ésteres biolábil, é convertido num diácido de fórmula (I), em que quer R^1 quer R^2 representam H, por meio de hidrólise básica, por exemplo utilizando um meio aquoso contendo hidróxido de sódio ou de potássio.

As amidas em que um ou ambos de entre OR^1 e OR^2 estão substituídos por NH_2 são obtidas partindo do derivado amida apropriado correspondente com a fórmula (III), (V) ou (VI) no passo de acoplamento, isto é, em que um de $OR^{1'}$ ou $OR^{2'}$ representa NH_2 ou ambos $OR^{1'}$ ou $OR^{2'}$ representam NH_2 .

Dependendo da estratégia de protecção/desprotecção empregada podem ser requeridos outros passos convencionais de desprotecção para remover R^9 e/ou quaisquer grupos de protecção presentes em R^{10} .

As pró-drogas de diéster requeridas, que não são directamente acessíveis a partir de compostos de fórmula (IV) podem ser obtidas a partir de monoésteres de fórmula (IV), em que um de $R^{1'}$ ou $R^{2'}$ representa H. Isto pode ser conseguido, por exemplo, por meio de alquilação de um sal de metal alcalino, de preferência de céσιο, do monoácido com o haleto de alquilo

requerido, de preferência brometo ou iodeto, ou por meio de acoplamento do monoácido com um álcool ou fenol por meio de técnicas convencionais como anteriormente descrito. Outros passos de desprotecção, por exemplo para remover R^9 e/ou qualquer grupo de protecção contido em R^{10} , são levados a cabo, quando apropriado, a fim de se obter compostos de fórmula (I) em que nem $R^{1'}$ nem $R^{2'}$ representa H.

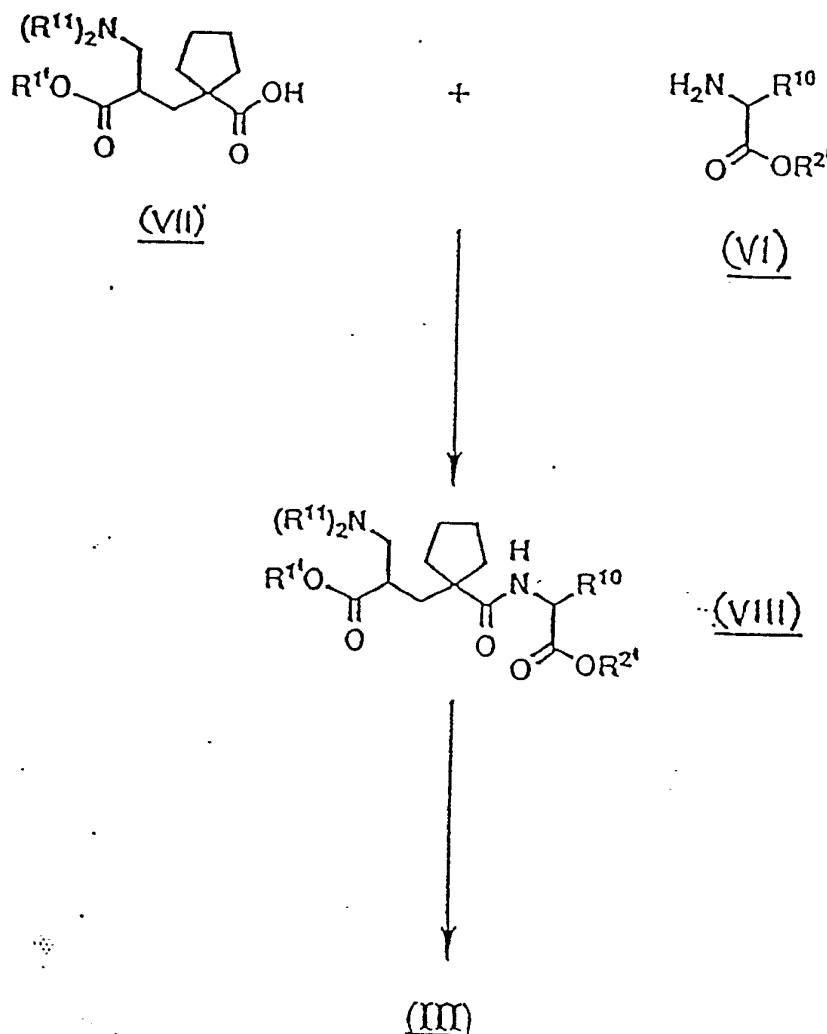
Deste modo, certos compostos da fórmula (IV), em que $R^{1'}$ e $R^{2'}$ são, cada um independentemente, seleccionados a partir de t-butilo ou benzilo, são intermediários úteis para a preparação de compostos da fórmula (I) e fazem também parte do invento.

Os compostos de fórmula (I) podem ser isolados sob a forma de, por exemplo, sais hidrocloreto ou de sódio directamente a partir dos passos de desprotecção prévios. Alternativamente, eles podem ser convertidos noutros sais farmacologicamente aceitáveis de adição de ácidos, de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por meio de procedimentos de rotina.

Métodos de acoplamento, de protecção e de desprotecção apropriados para todos os passos anteriormente referidos e variações e procedimentos alternativos serão bem conhecidos pelos especialistas nesta técnica tendo como referência os livros de texto padrão e os exemplos proporcionados aqui a seguir.

Os derivados prolina de fórmula (II) ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por meio de métodos padrão de acordo com as referências anteriores. As aminas de fórmula (III) podem ser preparadas por analogia com processos descritos na EP-A-0358398 utilizando o derivado de ácido aminometilglutárico de fórmula (VII), em que R^{11} representa benzilo ou 1(S)-feniletilo e $R^{1'}$ é como previamente definido, e o

α -aminoéster apropriado de fórmula (VI), em que R^{10} e $R^{2'}$ são como previamente definidos, de modo a obter-se o produto acoplado da fórmula (VIII), seguido de remoção por hidrogenação catalítica dos grupos R^{11} como mostrado no esquema de reacção que se segue:



Os compostos de fórmula (V) podem ser preparados de acordo com o processo descrito na EP-A-0358398, por meio de acoplamento do sal de sódio do ácido 1-(2-t-butoxicarbonil-3-aminopropil)ciclopentanocarboxílico com um fragmento de prolina (II).

Os novos aminoésteres de fórmula (VI) podem ser preparados a partir de derivados de α -aminoácidos N-protetidos comercialmente disponíveis, tais como os de glicina, serina ou tirosina por meio de métodos estabelecidos de acordo com as referências anteriores. Por exemplo, a alquilação padrão dos grupos hidroxilo alcoólicos da serina proporciona derivados éter, enquanto que a modificação de Mitsunobu ou Heck do grupo hidroxilo fenólico da tirosina ou do seu derivado trifluorometano-sulfonilo, conduz, respectivamente, a uma variedade de derivados 4-alcoxi- ou 4-alkil-fenilalanina, os quais podem também ser obtidos por meio de C-benzilação de derivados de glicina utilizando o procedimento de alquilação assimétrica desenvolvido por O'Donell et al. A N-desprotecção subsequente dá origem, em seguida, aos compostos de fórmula (VI).

Tal como foi anteriormente mencionado, as pró-drogas do invento oferecem a vantagem da biodisponibilidade oral na administração sistêmica dos diácidos inibidores duplos, potentes, da fórmula (I), delas derivados, em que R^1 e R^2 representam H. Estes diácidos são potentes inibidores da endopeptidase neutra (E.C.3.4.24.11). Esta enzima está envolvida na decomposição de uma série de hormonas peptídicas e, em particular está envolvida na decomposição do factor natriurético atrial (ANF). Deste modo, ao evitar a degradação de ANF, por meio da endopeptidase E.C.3.4.24.11, os compostos do invento podem potenciar os seus efeitos biológicos e os compostos são assim agentes diuréticos, natriuréticos e anti-hipertensivos com utilidade numa série de perturbações incluindo a hipertensão, insuficiência cardíaca, angina, insuficiência renal, síndrome pré-menstrual, edema cíclico, doença de Menière, hiperaldosteronismo (primário e secundário) e hipercalciúria. Para além disso, devido à sua capacidade para potenciar os efeitos de ANF os compostos têm utilidade no tratamento do glaucoma. Como corolário adicional da

sua capacidade para inibir a endopeptidase neutra E.C.3.4.24.11 os compostos do invento podem ter actividade noutras áreas terapêuticas incluindo, por exemplo, o tratamento da asma, inflamações, estados dolorosos, epilepsia, perturbações do foro afectivo, demência e estados confusionais geriátricos, obesidade e distúrbios gastrointestinais (especialmente diarreia e síndrome do intestino irritável), na modulação da secreção ácida gástrica e no tratamento da hiper-reninemia.

A actividade contra a endopeptidase neutra E.C.3.4.24.11 é avaliada usando um processo tendo como base o ensaio descrito por J. T. Gafford, R. A. Skidgel, E. G. Erdos and L. B. Hersh, Biochemistry, 1983, 32, 3265-3271. O método envolve a determinação da concentração do composto requerida para reduzir em 50% a taxa de libertação do ácido hipúrico marcado radioactivamente a partir de hipuril-L-fenilalanil-L-arginina por meio de uma preparação de endopeptidase neutra a partir do rim da ratazana.

Os diácidos do invento são também inibidores da enzima conversora da angiotensina. Na medida em que eles são úteis no tratamento de uma outra variedade de estados para os quais os inibidores de ACE são conhecidos como sendo úteis incluindo a limitação dos danos isquémicos relativamente ao miocárdio, a protecção do rim contra os danos da hiperfiltração, a prevenção ou anulação da hipertrofia ventricular esquerda, o melhoramento da memória, o controlo da função cognitiva, a demência, e a prevenção da reoclusão que se segue à angioplastia coronária ou à cirurgia de derivação da artéria coronária. A sua actividade contra esta enzima é avaliada utilizando um procedimento modificado baseado no ensaio descrito por Rohrbach, M.S., Anal. Biochem., 1978, 84, 272. O método envolve a determinação da concentração do composto que é necessária para reduzir em 50% a

extensão da libertação de ácido hipúrico marcado radioactivamente a partir da hipuril-L-histidil-L-leucina por meio da enzima conversora da angiotensina isolada a partir do rim de ratazana.

A actividade inibidora é também medida in vivo a seguir à injeção intravenosa a ratazanas anestesiadas utilizando os métodos descritos por I. L. Natoff et al, Journal of Pharmacological Methods, 1981, 5, 305 e por D. M. Gross et al, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1981, 216, 552. É determinada a dose de inibidor que é necessária para inibir a resposta vasoconstritora produzida por injeção intravenosa de angiotensina I (bolus de 50 ng) em 50%.

A actividade dos diácidos como agentes diuréticos é determinada medindo a sua capacidade para aumentar a eliminação de urina e a excreção do ião sódio em ratinhos conscientes carregados com solução salina. Neste teste, ratinhos machos (Charles River CD1, 22-28 g) são aclimatados e submetidos a jejum em recipientes metálicos. Os ratinhos são injectados intravenosamente pela veia caudal, sendo o composto do teste dissolvido num volume de solução salina equivalente a 2,5% do peso corporal. As amostras de urina são recolhidas de uma em uma hora durante duas horas em tubos previamente pesados e analisadas quanto à concentração electrolítica. O volume de urina e a concentração do ião sódio dos animais do teste são comparados com um grupo de controlo o qual apenas recebeu a solução salina.

A actividade anti-hipertensiva das pró-drogas do invento e dos diácidos delas derivados, é avaliada por meio da medida da queda da pressão sanguínea que se segue à administração oral ou intravenosa, respectivamente, a ratazanas com falta de sal, providas de diurético, espontaneamente hipertensas, a cães

com falta de sal, renalmente hipertensos, ou a ratazanas hipertensas com DOCA/sal.

Para administração a seres humanos no tratamento curativo ou profilático da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva ou insuficiência renal, as dosagens orais dos compostos do invento variarão geralmente entre 3-1500 mg por dia para um doente adulto médio (70 kg). Assim para um doente adulto típico, comprimidos ou cápsulas individuais contêm de 1 a 500 mg do composto activo, num veículo ou excipiente farmacologicamente apropriado para administração única, ou em doses múltiplas, uma ou várias vezes por dia. As dosagens para administração intravenosa variarão tipicamente entre 1 e 500 mg por dose simples conforme requerido. Na prática o médico determinará a dosagem real que será mais apropriada para um determinado indivíduo e ela variará com a idade, peso e resposta desse indivíduo em particular. As dosagens anteriormente indicadas constituem exemplos dos casos médios mas podem, evidentemente, existir casos em que seja necessário administrar doses mais ou menos elevadas, e esses casos situam-se no âmbito deste invento.

Para utilização humana, os compostos com a fórmula (I) podem ser administrados isoladamente, mas em geral serão administrados misturados com um veículo farmacêutico seleccionado de acordo com a via de administração pretendida e com a prática farmacêutica padrão. Por exemplo, podem ser administrados oralmente sob a forma de comprimidos contendo excipientes tais como o amido ou a lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer isoladamente quer em mistura com excipientes, ou sob a forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Podem ser injectados parentericamente, por exemplo, intravenosamente, intramuscularmente ou subcutaneamente. Para administração parentérica, são melhor usados sob a forma de uma solução aquosa

estéril a qual pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou glucose suficientes para tornar a solução isotónica com o sangue.

Os compostos podem ser co-administrados com outros agentes conforme for benéfico para o controlo da pressão sanguínea ou para o tratamento de perturbações cardíacas ou da insuficiência renal. Deste modo os compostos podem ser co-administrados com digitalis ou com outra droga estimulante cardíaca ou com um bloqueador alfa, um bloqueador beta, ANF exógeno ou com um activador de canal de potássio ou outro agente diurético consoante for determinado pelo médico conforme apropriado para o tratamento do doente e situação de doença particulares.

Assim num outro aspecto o invento proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um composto com a fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

O invento também inclui um composto com a fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica contendo um deles, para utilização em medicina.

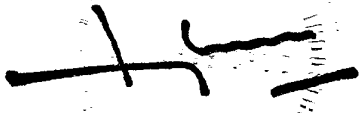
O presente invento inclui ainda a utilização de um composto de fórmula (I), de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica contendo um deles, para a preparação de um medicamento destinado ao tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

A invenção inclui ainda adicionalmente um método para o tratamento profiláctico ou curativo da hipertensão, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal num ser humano, que compreende a administração ao referido ser humano de uma quantidade eficaz de

um composto de fórmula (I), de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica contendo um deles.

A preparação dos compostos do invento e dos intermediários para serem utilizados na sua preparação, é ilustrada através dos seguintes Exemplos e Preparações. A pureza dos compostos foi avaliada rotineiramente através de cromatografia em camada fina, utilizando placas de Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ e os sistemas solventes (SS) seguintes:

- 1 hexano/acetato de etilo, 4:1
- 2 hexano/éter de dietílico, 1:1
- 3 hexano/acetato de etilo, 1:1
- 4 hexano/éter de dietílico, 6:4
- 5 hexano/éter de dietílico, 1:4
- 6 hexano/éter de dietílico, 3:7
- 7 acetato de etilo/etanol, 9:1
- 8 acetato de etilo
- 9 diclorometano/metanol/ácido acético, 80:20:1
- 10 metil-isobutil-cetona/ácido acético/água, 2:2:1 (fase superior)
- 11 hexano/acetato de etilo, 1:4
- 12 acetato de etilo/etanol, 19:1
- 13 hexano/éter de dietílico, 4:1
- 14 diclorometano/metanol, 9:1
- 15 éter dietílico/diclorometano, 1:1
- 16 éter dietílico
- 17 hexano/acetato de etilo, 6:4
- 18 hexano/éter de dietílico, 4:6
- 19 diclorometano/metanol/amoníaco, 90:100:1
- 20 hexano/2-propanol/amoníaco, 90:10:0,5
- 21 diclorometano/etanol/ácido acético, 90:10:1
- 22 diclorometano/metanol/ácido acético, 90:10:1

- 
- 23 n-butanol/água/ácido acético, 12:5:3
 - 24 diclorometano/metanol/ácido acético, 40:10:1
 - 25 acetato de etilo/tolueno, 1:1
 - 26 diclorometano/metanol/ácido acético/hexano, 90:10:1:150

Os espectros da ressonância magnética nuclear de ^1H (rmn) foram registados utilizando um espectrómetro Nicolet QE-300 ou Brucker AC-300, e revelaram-se, em todos os casos, consistentes com as estruturas dos compostos descritas, mais adiante, nesta Memória Descritiva.

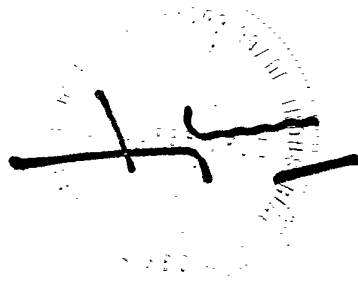
EXEMPLO 1

Éster de metilo de N-[1-{3-[N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino]-2(S)-t-butoxicarbonilpropil}ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina

A uma solução agitada, arrefecida por gelo, de ácido 1-{3-[N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino]-2(S)-t-butoxicarbonilpropil}ciclopentanocarboxílico (Preparação 80, 351 mg, 0,75 mmol) em diclorometano (15 ml) foram adicionados, sequencialmente, 1-hidroxibenzotriazole (122 mg, 0,90 mmol), N-metilmorfolina (265 mg, 2,62 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (287 mg, 1,50 mmol) e, o,25 h mais tarde, hidrocloreto do éster de metilo da O-benzil-(S)-serina (202 mg, 0,82 mmol). O banho de gelo foi removido, a agitação continuou durante 24 horas, em seguida a mistura reaccional foi evaporada sob vacuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (100 ml) e ácido clorídrico 2M (50 ml), em seguida a fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2M (2 x 30 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (30 ml) e solução salina saturada (30 ml), seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou uma espuma (546 mg) a qual foi purificada por meio de cromatografia sobre gel de sílica, utilizando acetato de etilo a 30% em hexano como eluente, de modo a proporcionar o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma branca (409 mg, 83%), Rf 0,54 (SS 15) e 0,24 (SS 3).

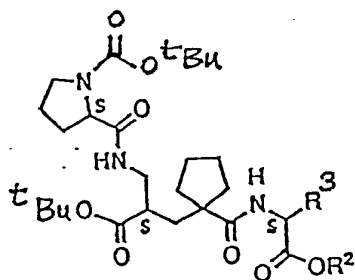
$[\alpha]_D^{25} -18^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

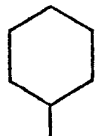


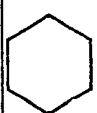
Encontrado: C, 63,35; H, 8,12; N, 6,23.
C₃₅H₅₃N₃O₉ requer: C, 63,71; H, 8,10; N, 6,37%.



EXEMPLO 2-40

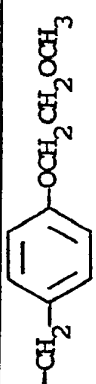
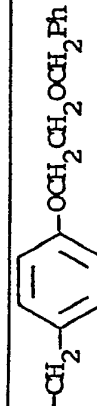
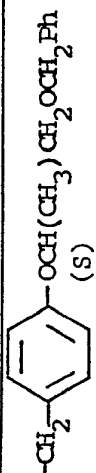
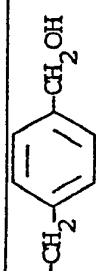
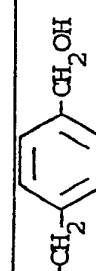
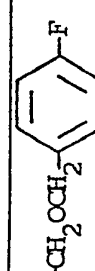
Os Exemplos que se seguem foram obtidos de acordo com o método do Exemplo 1 utilizando ácido 1-{3-[N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil}ciclopentanocarboxílico e α -aminoéster apropriado de fórmula (VI) proveniente da secção de Preparações.




Exemplo No.	R ³	R ²	Rf	ANALISE % C (teórica entre parentesis)	H	N
2	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	0,45 (SS 3)	65,28 (65,43)	8,59 8,59	5,86 5,87)
3	-CH(CH ₃)OCH ₂ Ph (R)	-CH ₃	0,57 (SS 16)			
4	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,38 (SS 16)	65,78 (65,99)	8,30 8,45	5,59 5,77)
5	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,66 (SS 8)	67,26 (67,77)	7,96 7,80	5,47 5,51)
6	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,44 (SS 3)	67,58 (67,77)	7,83 7,80	5,47 5,51)
7	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ - 	0,67 (SS 16)	67,37 (67,07)	8,62 8,77	5,26 5,46)

Handwritten signature or initials.

Handwritten signature or initials.

8	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,64 (SS 16)	67,64 (67,60)	8,06 8,05	5,50 5,50
9		^tBu	0,40 (SS 17)	62,43 (62,80)	8,39 8,69	5,72 5,49) a
10		^tBu	0,56 (SS 3)	67,51 (67,21)	7,89 8,21	4,84 5,11)
11		^tBu	0,22 (SS 18)	67,53 (67,52)	8,59 8,32	4,87 5,03)
12		^tBu	0,22 (SS 6)	64,86 (65,03)	8,41 8,47	5,92 5,99)
13		$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$		66,92 (66,82)	7,90 8,08	5,45 5,44) b
14		$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,54 (SS 3)	65,84 (66,05)	7,80 7,73	5,31 5,37)




Handwritten signature or initials.

15	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,65 (SS 3)	
16	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,65 (SS 3)	
17		^t Bu	0,65 (SS 5)	65,24 (65,43) 8,59 5,72 5,87)
18	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ E	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,79 (SS 16)	64,94 (64,97) 8,25 5,41 5,54)
19	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,45 (SS 3)	66,22 (66,00) 8,34 5,58 5,77)
20	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,39 (SS 3)	61,59 (61,61) 8,69 6,86 6,74)
21	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	-	-

11

22	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,6 (SS 5)	62,19 (61,95)	8,89 8,98	6,46 6,57)
23	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,38 (SS 3)	61,97 (61,41)	8,62 8,86	6,67 6,71)
24	$-\text{CH}_2\text{CH}=\underset{\text{E}}{\text{CH}}\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	0,26 (SS 3)	61,99 (62,14)	8,48 8,69	6,45 6,59)
25	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	0,79 (SS 16)	-	-	-
26	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,34 (SS 3)	64,37 (64,40)	8,27 8,51	5,58 5,63)
27	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\underset{\text{CH}_2}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{OCH}_2\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,65 (SS 3)	64,36 (64,41)	7,97 8,31	5,42 5,48)C
28	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,46 (SS 3)	66,04 (65,80)	8,14 8,07	5,96 5,90)

Handwritten signature or initials.

29	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$0,09$ (SS 26)	-	-
30	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CF}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$0,09$ (SS 26)	-	-
31	$-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$0,09$ (SS 26)	-	-
32	$-\text{CH}_2\text{OCHCF}_3$ CH_3	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$0,09$ (SS 26)	$55,44$ (55,29)	$7,03$ $7,42$ $6,31$ $6,45$
33	$-\text{CH}_2\text{O}-$ 	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	$0,10$ (SS 26)	-	-
34	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ CH_2	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	$0,74$ (16)	$65,32$ (65,40)	$8,42$ $8,38$ $5,63$ $5,71$)C
35	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$0,41$ (SS 3)	$62,91$ (63,13)	$8,95$ $8,93$ $6,28$ $6,31$)

Handwritten signature and a circular stamp.

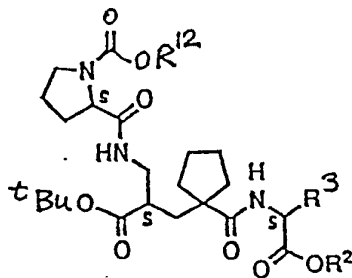
36	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,46 (SS 3)	62,31 (62,46)	8,89 9,09	6,35 6,43)
37	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\underset{\text{E}}{\text{CHCH}_2\text{OCH}_3}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,50 (SS 16)	61,04 (61,15)	8,47 8,60	6,25 6,29)
38	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\underset{\text{E}}{\text{CHCH}_3}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,80 (SS 16)	62,11 (62,14)	8,42 8,69	6,60 6,59)
39	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	0,36 (SS 3)	64,16 (64,02)	8,23 8,00	6,24 6,15)
40	$-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$	0,35 (SS 3)	61,19 (61,42)	8,78 8,86	6,67 6,71)


- a. H_2O
- b. $0,50 \text{ H}_2\text{O}$
- c. $0,1 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$

[Handwritten signature]

EXEMPLO 41-45

Os compostos que se seguem foram preparados seguindo o procedimento de acoplamento do Exemplo 1 mas utilizando a prolina N-protegida apropriada de fórmula (V) (ver Preparações 81 e 82) e acoplando com o derivado α -aminoéster ou amida apropriado de fórmula (VI).



Exemplu No.	R ³	OR ²	R ^{1,2}	Rf	C (teorica entre parentesi)	Analise % H N
41	-CH ₂ OCH ₃	-O(CH ₂) ₃ Ph	PhCH ₂ -	0,28 (SS 20)	66,83 (66,55)	7,74 7,68 5,76 5,82
42		-O(CH ₂) ₃ Ph	PhCH ₂ -	0,3 (SS 20)	67,62 (67,78)	7,78 7,80 5,39 5,31
43	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-OC ₂ H ₅	PhCH ₂ -	0,51 (SS 16)	65,56 (65,50)	7,34 7,58 5,86 5,87
44	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-OC ₂ H ₅	Cl ₃ CCH ₂ -	0,28 (SS 3)	54,13 (54,51)	6,48 6,46 5,73 5,61
45	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-NH ₂	Cl ₃ CCH ₂ -	0,58 (SS 8)	52,03 (52,18)	6,21 6,43 7,57 7,77

d. 0.40 H₂O

e. 0.25 CH₂Cl₂

Handwritten signature or initials.

EXEMPLO 46

Éster de (3-fenil)propilo de N-{1-[3-benziloxicarbonilamino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]ciclopentanocarbonil}-O-benzil-(S)-serina

Este foi obtido por meio do procedimento do Exemplo 1 utilizando ácido 1-[3-benziloxicarbonilamino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]ciclopentanocarboxílico (Preparação 83) e o produto da Preparação 38 de modo a proporcionar o composto em epígrafe, Rf 0,52 (SS 3).

Encontrado: C, 67,25; H, 7,44; N, 3,89.
C₄₁H₅₂N₂O₈; 1,50 H₂O requer: C, 67,65; H, 7,61; N, 3,85%.

EXEMPLO 47

Éster de (3-fenil)propilo de N-{1-[3-amino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]ciclopentanocarbonil}-O-benzil-(S)-serina

Este foi obtido a partir do Exemplo 1 pelo Método C (hidrogenação catalítica - ver Preparação 37) de modo a proporcionar o composto em epígrafe, Rf 0,67 (SS 10).

Encontrado: C, 69,54; H, 8,45; N, 4,66.
C₃₃H₄₆N₂O₆ requer: C, 69,93; H, 8,18; N, 4,94%.

EXEMPLO 48

Éster de (3-fenil)propilo de N-[1-{2(S)-t-butoxicarbonil-3-[N-t-butoxicarbonil-4(R)-hidroxi-(S)-prolilamino]propil}ciclopentano-carbonil]-O-benzil-(S)-serina

Este foi obtido a partir da N-t-butoxicarbonil-4(R)-hidroxi-(S)-prolina e do Exemplo 47 utilizando a metodologia de acoplamento do Exemplo 1, Rf 0,61 (SS 8).

Encontrado: C, 65,91; H, 7,73; N, 5,31.
C₄₃H₆₁N₃O₁₀ requer: C, 66,22; H, 7,88; N, 5,39%.

EXEMPLO 49

Éster de etilo de N-[1-{3-(N-benziloxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-carboxipropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina

O composto em epígrafe foi preparado a partir do Exemplo 43, por meio de desprotecção com ácido trifluoroacético (ver Método de desprotecção A, Exemplo 76) e foi obtido sob a forma de uma espuma branca, Rf 0,68 (SS 10).

Encontrado: C, 64,92; H, 6,90; N, 6,13.
C₃₅H₄₅N₃O₉ requer: C, 64,49; H, 6,96; N, 6,45%.

EXEMPLO 50**Éster de etilo de N-[1-{3-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-carboxipropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina**

Preparado a partir do Exemplo 44 como anteriormente descrito de modo a obter-se o produto em epígrafe sob a forma de uma espuma branca, Rf 0,39 (SS 14).

Encontrado: C, 51,31; H, 5,61; N, 5,86.
 $C_{30}H_{40}N_3Cl_3O_9$; 0,5 H₂O requer C, 51,33; H, 5,89; N, 5,98%.

EXEMPLO 51**Éster de etilo de N-[1-{3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-carboxipropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-[trans-4-metoxibut-2-enil]-S-serina**

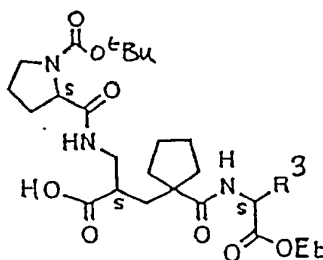
A solução agitada de éster de etilo da N-[1-{3-(N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-t-butoxicarbonilpropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-[trans-4-metoxibut-2-enil]-S-serina (1,13 g, 1,69 mmol) em diclorometano seco (20 ml) a -5°C foi saturada com cloreto de hidrogénio anidro. Depois de cinco horas a reacção foi desgasificada com azoto, o solvente evaporado sob vácuo e a espuma residual seca azeotropicamente com diclorometano. Este produto bruto foi dissolvido numa solução de bicarbonato de sódio (0,427 g, 5,076 mmol) em água (20 ml) e a solução resultante foi arrefecida até 15°C. Uma solução de dicarbonato de di-t-butilo (0,739 g, 3,384 mmol) em dioxano (20 ml) foi

adicionada, gota a gota, com agitação, e a mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. Depois de dezoito horas a reacção foi evaporada sob vácuo até um volume pequeno, foram adicionados éter dietílico (20 ml) e água (20 ml) e a camada aquosa foi separada, lavada com éter dietílico e em seguida acidificada até pH 2 com ácido clorídrico 2N. O produto bruto foi extraído com acetato de etilo (3 x 30 ml) e os extractos combinados foram lavados com solução salina, secos (MgSO₄) e evaporados sob vácuo. O tratamento azeotrópico do resíduo com diclorometano deu origem ao produto requerido sob a forma de uma espuma incolor (960 mg, 92%), Rf 0,55 (SS 22).

Encontrado: C, 58,62; H, 7,97; N, 7,04.
 C₃₀H₄₉N₃O₁₀; 0,5 H₂O requer C, 58,90; H, 8,07; N, 6,87%.

EXEMPLO 52-53

Os compostos que se seguem foram preparados a partir dos Exemplos 38 e 39 utilizando o procedimento anteriormente descrito para o Exemplo 51.



Exemplo No.	R ³	Rf	Análise %		
			(teórico entre parenteses)		
			C	H	N
52	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\underset{\text{E}}{\text{CH}=\text{CH}}\text{CH}_3$	0,56 (SS 22)	59,24 (59,41)	8,16 8,17	7,35 7,17)a
53	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	0,53 (SS 22)	51,31 (51,33)	5,61 5,89	5,86 5,98)b

a. 0,25 H₂O

b. 0,50 H₂O

EXEMPLO 54

Éster de etilo de N-[1-{3-(N-benziloxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-pivaloiloximetoxicarbonilpropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina

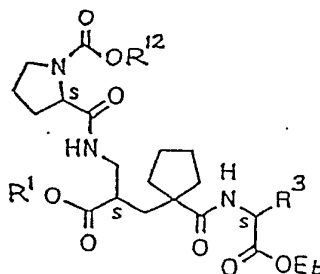
O éster de etilo da N-[1-{3-(N-benziloxicarbonil-(S)-prolilamino)-2(S)-carboxipropil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina (Exemplo 49, 0,648 g, 0,99 mmol) foi dissolvido em acetonitrilo (10 ml) e adicionou-se água (5 ml). Foi adicionado carbonato de céσιο (12%) até o pH ser de 8, a solução resultante foi evaporada sob vácuo e em seguida o resíduo foi submetido a azeotropia com tolueno (4 x 10 ml). A espuma resultante foi

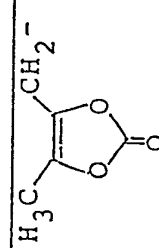
dissolvida em N,N-dimetilacetamida (5 ml) e foi adicionado cloreto de pivaloiloimetilo (0,298 g, 1,98 mmol). Depois de 16 horas à temperatura ambiente o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo partilhado entre éter dietílico (100 ml) e ácido clorídrico 2M (50 ml). A camada de éter foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2M (2 x 25 ml) e solução salina saturada (25 ml), seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou o produto bruto o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna (40 g de sílica, eluente acetato de etilo a 30% em hexano) de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de espuma branca, Rf 0,61 (SS 15).

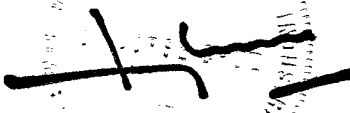
Encontrado: C, 64,50; H, 7,33; N, 5,43.
 C₄₁H₅₅N₃O₁₁ requer C, 64,29; H, 7,24; N, 5,49%.

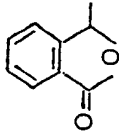
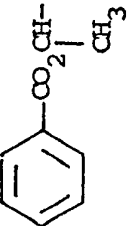
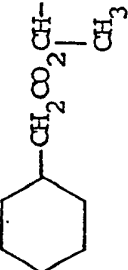
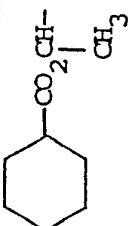
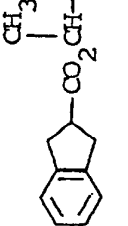
EXEMPLO 55-71

Os Exemplos que se seguem foram preparados utilizando o procedimento descrito anteriormente por meio de reacção do sal de céσιο do monoéster apropriado com o cloreto apropriado de fórmula R¹-Cl, excepto que para o Exemplo 67 foi utilizado o iodeto de alquilo correspondente e para os Exemplos 59, 61 e 68 foram utilizados os brometos de alquilo correspondentes.



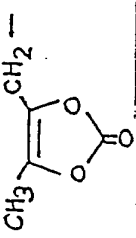
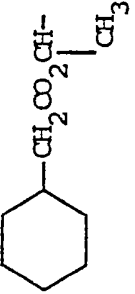
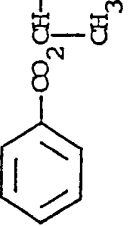
Exempl. No.	R ³	R ¹	R ¹²	Rf	C (teorico entre parentesis)	Analise % H N
55	-CH ₂ OCH ₂ Ph	(CH ₃) ₂ CHCO ₂ CH- CH ₃	Cl ₃ CCH ₂ -	0,68 (SS 8)	53,77 (53,57)	6,23 6,24 5,22 5,20
56	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ CH- CH ₃	Cl ₃ CCH ₂ -	0,66 (SS 8)	53,75 (53,57)	6,35 6,24 5,18 5,20
57	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ CH ₂ OCO ₂ CH- CH ₃	Cl ₃ CCH ₂ -	0,19 (SS 3)	52,50 (51,95)	6,04 5,97 5,13 5,19
58	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ COCH ₂	Cl ₃ CCH ₂ -	0,51 (SS 8)	-	-
59	-CH ₂ OCH ₂ Ph		^t Bu	0,48 (SS 8)	60,39 (60,55)	7,06 7,01 5,65 5,71)a
60	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ CH ₂ CO ₂ C- CH ₃	Cl ₃ CCH ₂ -	0,36 (SS 25)	-	-


 INSTITUTO DE QUÍMICA
 UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

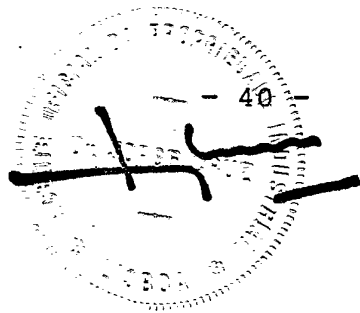
61	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$		$\text{Cl}_3\text{CCH}_2^-$	0,22 (SS 16)	54,72 (54,54)	5,13 5,29	4,45 4,96)b
62	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ E	$(\text{CH}_3)_3\text{COO}_2\text{CH}_2^-$	$t\text{Bu}$	0,55 (SS 16)	60,09 (59,57)	8,28 8,19	5,71 5,79)
63	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,35, 0,40 (SS 16)	61,33 (61,64)	7,23 7,56	5,19 5,53)
64	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,60, 0,65 (SS 16)	61,50 (61,60)	8,53 8,40	5,03 5,39)
65	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,57, 0,51 (SS 16)	61,87 (62,02)	8,15 8,35	5,70 5,71)
66	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,55, 0,65 (SS 16)	62,37 (62,36)	7,33 7,55	5,09 5,28)c
67	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	$n\text{Bu}$	$t\text{Bu}$	0,40 (SS 3)	62,66 (62,14)	8,33 8,69	6,78 6,59)

11

- 39 -

68	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,30 (SS 16)	58,98 (58,86)	7,38 7,41	6,08 6,06
69	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	$(\text{CH}_3)_3\text{COOCH}_2-$	$t\text{Bu}$	0,57 (SS 16)	60,69 (60,41)	8,15 8,26	5,89 6,04
70	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,51, 0,62 (SS 16)	62,36 (62,46)	8,20 8,47	5,58 5,60
71	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		$t\text{Bu}$	0,43, 0,51 (SS 16)	62,35 (62,53)	7,64 7,60	5,71 5,76

- a. 0,0625 CH_2Cl_2
b. 0,22 CH_2Cl_2
c. 0,3 CH_2Cl_2



EXEMPLO 72

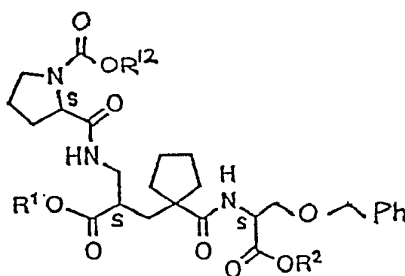
**N-[1-{3-[N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-(S)-prolilamino]-2(S)-
-(1-isobutiriloxi)etoxicarbonil}-1-ciclopentanocarbonil]-O-ben-
zil-(S)serinamida**

A desprotecção do composto do Exemplo 45 com ácido trifluoroacético de acordo com o Método A (Exemplo 76), seguido por conversão do produto ácido monocarboxílico no seu sal de céσιο e reacção com cloreto de (1-isobutiriloxi)etilo seguindo os procedimentos descritos anteriormente, deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de uma espuma branca, Rf 0,44, 0,51 (SS 8).


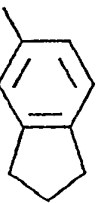
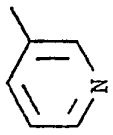
Encontrado: C, 52,63; H, 6,21; N, 7,15.
 $C_{34}H_{47}N_4O_{10}Cl_3$ requer C, 52,48; H, 6,09; N, 7,20%.

EXEMPLO 73-75

Os ésteres que se seguem foram preparados a partir dos materiais de partida ácido e amina apropriados utilizando o acoplamento carbodiimida descrito no Exemplo 1.



Handwritten signature or initials.

Exemplo No.	R ¹	OR ²	R ¹²	Rf	C (teorico entre parentesis)	Analise % H	N
73		OEt	PhCH ₂ -	0,41 (SS 16)	68,85 (68,81)	6,99 6,96	5,44 5,47
74		NH ₂	Cl ₃ CCH ₂	0,60 (SS 8)	56,93 (56,89)	5,64 5,94	7,04 7,17
75		OEt	Cl ₃ CCH ₂	0,28 (SS 8)	54,69 (54,59)	5,45 5,63	6,97 7,27

EXEMPLO 76 (MÉTODO DE DESPROTECÇÃO A)

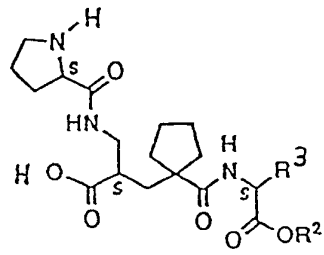
Éster de (3-fenil)propilo de N-{1-[2(S)-carboxi-3(S)-prolilamino-propil]ciclopentanocarbonil}-4-hidroximetil-(S)-fenilalanina

Foi adicionado ácido trifluoroacético (6 ml, 78 mmol) a uma solução agitada, arrefecida por gelo, do composto do Exemplo 13 (458 mg, 0,6 mmol) e anisole (973 mg, 9 mmol) em diclorometano (6 ml). Depois de 14 horas a 0°C, a mistura reaccional foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi submetido a azeotropia com tolueno (3 x 20 ml), em seguida dissolvido em água (5 ml). A solução aquosa foi lavada com éter dietílico (2 x 50 ml), em seguida sujeita a cromatografia de permuta iónica (AG50W-X8) utilizando água e em seguida piridina aquosa a 8% como eluentes. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas (positivas a ninidrina) proporcionou o composto em epígrafe sob a forma de um pó branco (210 mg, 55%), Rf 0,40 (SS 10).

Encontrado: C, 66,26; H, 7,46; N, 6,85.
C₃₄H₄₅N₃O₇; 0,50 H₂O requer C, 66,21; H, 7,52; N, 6,81%.

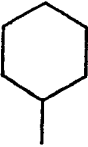
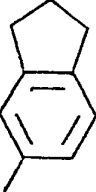

EXEMPLO 77-104

Os Exemplos que se seguem foram obtidos a partir do diéster correspondente utilizando o Método de desprotecção adequado A, (ácido trifluoroacético, ver anteriormente), B, (cloreto de hidrogénio, descrito na Preparação 36), C, (hidrogenação catalítica, descrito na Preparação 37), D, (ácido fórmico, descrito na Preparação 24) ou E (zinco em ácido acético, descrito a Preparação 66) de modo a obterem-se os produtos monoéster.

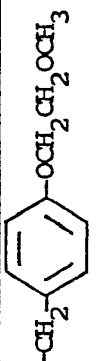
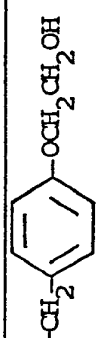
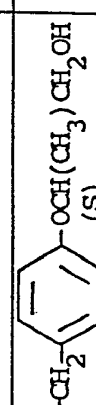
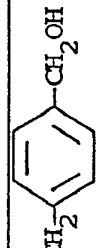



.....

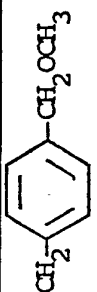
Handwritten signature or initials.

Exempl.o No.	Metodo	R ³	R ²	Rf	Anal. ise. % C (teorico entre parenthesis) H N
77	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-CH ₃	0,30 (SS 10)	
78	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	0,31 (SS 10)	62,31 (62,36) 8,07 8,19 7,20 7,27)a
79	B	-CH(CH ₃)OCH ₂ Ph (R)	-CH ₃	0,28 (SS 10)	56,12 (55,80) 7,03 7,45 6,95 7,23)b
80	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,37 (SS 10)	60,54 (60,50) 7,75 7,67 6,72 6,83)c
81	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,58 (SS 10)	62,24 (62,27) 6,98 6,99 6,29 6,40)d
82	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,30 (SS 10)	64,67 (64,53) 7,35 7,33 6,52 6,64)e

Handwritten signature or initials.

83	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	0,26 (SS 10)	65,44 (65,56)	8,10 8,42	6,55 6,75) f
84	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,31 (SS 10)	61,81 (61,81)	7,18 7,04	6,15 6,31) g
85	A		H	0,15 (SS 10)	60,08 (59,65)	7,28 7,23	7,66 7,73)
86	C then A		H	0,18 (SS 9)	58,13 (58,09)	7,27 7,31	7,58 7,82) a
87	C then A		H	0,24 (SS 9)	59,57 (59,76)	7,28 7,43	7,60 7,74)
88	A		H	0,18 (SS 10)	61,19 (61,33)	7,14 7,21	8,69 8,58)
89	B		$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,19 (SS 9)	61,60 (61,67)	6,62 6,85	6,09 6,35) h

Handwritten signature and a circular stamp.

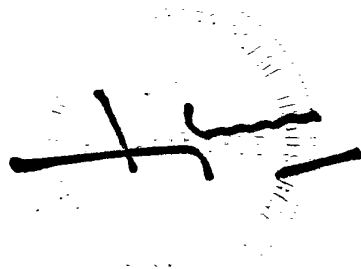
90	A	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{C}=\text{CH}_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,20 (SS 9)	50,66 (51,11)	5,57 5,67	5,18 5,39) i
91	B	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,25 (SS 9)	63,34 (63,43)	7,44 7,38	6,11 6,34) j
92	A		H	0,25 (SS 9)	62,04 (62,01)	7,57 7,41	8,05 8,34)
93	A	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3 \\ \text{E} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,21 (SS 22)	59,63 (59,38)	7,33 7,48	6,32 6,49) k
94	A	$\begin{array}{c} \text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3 \\ \text{E} \end{array}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,15 (SS 22)	60,65 (60,33)	7,62 7,67	6,63 6,81) k
95	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0,29 (SS 22)			
96	B	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	0,53 (SS 23)	59,90 (59,83)	7,46 7,62	7,06 7,22)

Handwritten signature or initials.

97	B	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0,45 (SS 10)		
98	B	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0,29 (SS 29)		
99	B	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ E	$-\text{CH}_3$	0,15 (SS 22)		
100	A	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}=\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	0,40 (SS 23)	62,08 (64,30)	7,12 7,26 7,66 7,76
101	A	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,24 (SS 22)	59,55 (59,46)	7,66 7,73 6,60 6,71)h
102	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ CH ₂	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,40 (SS 22)	54,28 (54,36)	6,36 6,64 5,39 5,51)l

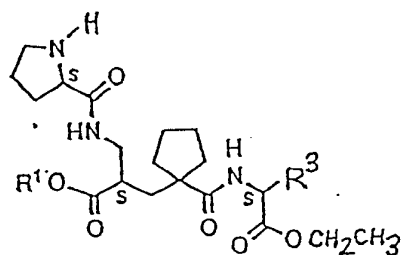
103	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,05 (SS 22)	54,61 (54,63)	6,28 6,26	5,75 5,93)g
104	E	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,09 (SS 22)	60,29 (60,45)	7,93 7,77	6,40 6,61)M

- a. H_2O
- b. $\text{HCl}; 1,50 \text{ H}_2\text{O}$
- c. $\text{HCl}; 0,40 \text{ H}_2\text{O}$
- d. $\text{HCl}; 0,75 \text{ H}_2\text{O}$
- e. $1,50 \text{ H}_2\text{O}$
- f. $0,50 \text{ H}_2\text{O}$
- g. $\text{HCl}; 0,25 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$
- h. HCl
- i. $1,5 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}; 0,2 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$
- j. $\text{HCl}; 0,25 \text{ H}_2\text{O}$
- k. $\text{HCl}; 0,5 \text{ H}_2\text{O}$
- l. $1,25 \text{ CF}_3\text{CO}_2\text{H}; \text{H}_2\text{O}$
- m. $\text{H}_2\text{O}; \text{HCO}_2\text{H}$

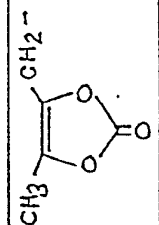


EXEMPLO 105-123


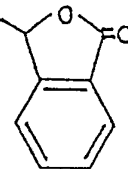
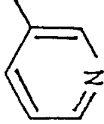
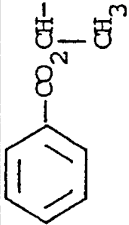
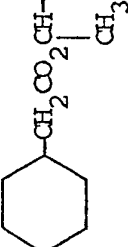
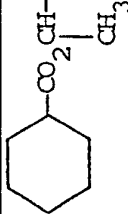
Os compostos que se seguem foram preparados por meio de desprotecção do composto diéster da prolina N-protegida correspondente de modo a obterem-se os produtos diéster que se seguem. Os derivados tricloroetoxicarbonilo foram desprotegidos seguindo o Método de desprotecção E (zinco em ácido acético) e os derivados tricloroetoxicarbonilo foram desprotegidos seguindo o Método de desprotecção B (cloreto de hidrogénio).



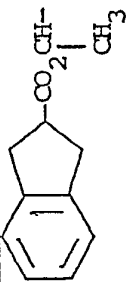
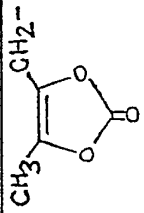
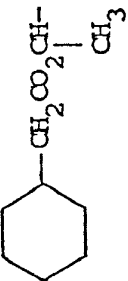
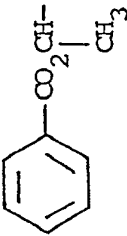
11

Exemplo No.	Metodo	R ³	R ¹	Rf	Análise % (teórico entre parêntesis)
					C H N
105	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph	(CH ₃) ₂ CHCO ₂ CH- CH ₃	0,45 (SS 10)	
106	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ (CH ₂) ₂ CO ₂ CH- CH ₃	0,43 (SS 10)	
107	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ CH ₂ COO ₂ CH- CH ₃	0,40 (SS 10)	57,92 7,45 6,35 (57,35) 7,22) 6,26)a
108	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ COOCH ₂ -	0,34 (SS 10)	57,14 7,30 6,30 (57,08) 7,05) 6,58)b
109	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,29 (SS 10)	56,61 6,43 6,06 (56,77) 6,73) 6,20)c
110	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₃ CH ₂ CO ₂ C- CH ₃	0,28 (SS 22)	

Handwritten signature or initials.

111	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,32 (SS 10)		
112	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,37 (SS 10)		
113	E	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,26 (SS 10)		
114	B	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃ E	(CH ₃) ₃ COOCH ₂ -	0,30 (SS 22)	55,58 (55,47)	7,90 7,96
115	B	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃ E		0,30 (SS 22)	57,91 (57,90)	7,11 7,29
116	B	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃ E		0,30 (SS 22)	58,40 (58,69)	8,04 8,16
117	B	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₃ E		0,30 (SS 22)	58,72 (58,33)	7,28 8,13
						6,05 6,26)d
						5,61 5,96)d
						5,78 5,89)a
						6,05 6,18)e

11

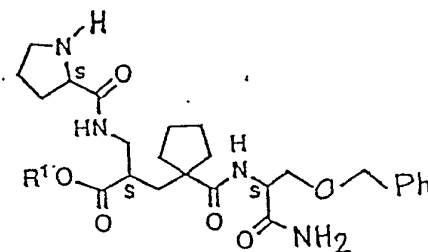
118	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		0,30 (SS 22)	55,97 (56,17)	6,38 6,88	4,93 5,31)f
119	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	$n\text{Bu}$	0,25 (SS 22)	58,48 (58,57)	8,18 8,43	7,18 7,32)a
120	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		0,20 (SS 22)	54,65 (54,50)	6,95 7,10	6,39 6,57)d
121	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	$(\text{CH}_3)_3\text{CCO}_2\text{CH}_2-$	0,35 (SS 22)	56,88 (57,00)	7,71 7,97	6,49 6,65)a
122	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		0,39 (SS 22)	59,22 (59,50)	8,12 8,22	5,91 6,12)a
123	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E		0,36 (SS 22)	59,29 (59,49)	7,14 7,26	6,07 6,31)a

a. HCl
b. HCl; 0,33 CH_2Cl_2
c. HCl; 0,6 H_2O^2

d. HCl; 0,5 H_2O
e. HCl; 0,4 H_2O
f. HCl; CH_2Cl_2

EXEMPLO 124-126

Estas amidas foram obtidas directamente, no caso dos Exemplos 124 e 125, por meio de desprotecção dos precursores tricloroetoxicarbonilo correspondentes da prolina (Exemplos 74 e 72, respectivamente), utilizando zinco e ácido acético (Método E). O Exemplo 126 foi obtido a partir do Exemplo 45 em duas etapas, pelo que o Método E foi seguido por desprotecção do éster de t-butilo com ácido trifluoroacético (Método A).



Exemplo No.	R ¹	Rf	Analise %		
			(teorico entre parentesis)		
			C	H	N
124		0.56 (SS 23)	60.85 (60.60)	6.93 (6.78)	7.38 (8.19)a
125	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCO}_2\text{CH}- \end{matrix}$	0.53 (SS 23)	47.85 (48.45)	5.90 (6.56)	7.06 (7.29)b
126	H	0.38 (SS 23)	58.29 (58.24)	7.48 (7.62)	10.66 (10.87)c

- a. 0.5 CH₂Cl₂
 b. 0.75 ZnCl₂; 2H₂O
 c. 1.5 H₂O

EXEMPLO 127

Éster de (3-fenil)propilo de N-[1-{2(S)-carboxi-3-[4(R)-hidroxi-(S)-prolilamino]propil}ciclopentanocarbonil]-O-benzil-(S)-serina

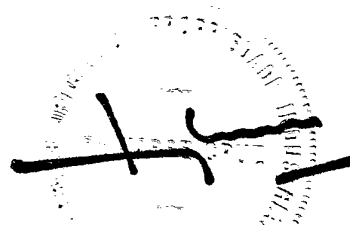
Este foi obtido a partir do Exemplo 48 por meio de reacção com cloreto de hidrogénio em diclorometano (Método de desprotecção B) de modo a proporcionar o composto em epígrafe, Rf 0,45 (SS 10).

Encontrado: C, 60,78; H, 6,88; N, 6,22.
C₃₄H₄₅N₃O₁₀; HCl; H₂O requer C, 60,21; H, 7,13; N, 6,20%.

EXEMPLO 128

N-{1[2(S)-Carboxi-3-(S)-prolilaminopropil]ciclopentanocarbonil}-O-benzil-(S)-serina

Foi adicionada solução aquosa de hidróxido de sódio (1,5 ml, 1,5 mmol) a uma solução agitada do composto do Exemplo 77 (171 mg, 0,30 mmol) em 1,4-dioxano (2 ml). Depois de 48 horas o pH da solução foi ajustado até 8 utilizando ácido clorídrico diluído, em seguida a solução foi sujeita a cromatografia de permuta iónica (resina AG50) utilizando água e em seguida piridina aquosa a 1-10% como eluentes. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas (positivas a ninidrina), seguida por secagem por congelação de uma solução aquosa do resíduo, proporcionou o composto em epígrafe sob a forma de um pó branco (108 mg, 70%), Rf (SS 10).

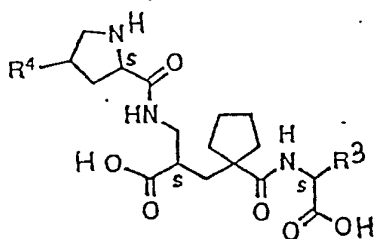


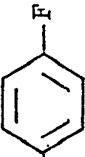
Encontrado: C, 59,52; H, 7,19; N, 8,28.
C₂₅H₃₅N₃O₇; H₂O requer C, 59,15; H, 7,35; N, 8,28%.

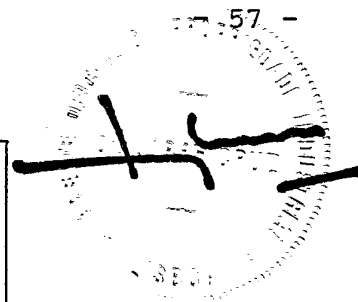
EXEMPLO 129-148

Os Exemplos que se seguem foram obtidos por meio de hidrólise do éster apropriado seguindo o procedimento do Exemplo 128.

Os Exemplos 129-147 são derivados (S)-prolina insubstituídos (R⁴ = H) enquanto que o Exemplo 148 é o derivado 4(R)-hidroxi-(S)-prolina (R⁴ = OH) derivado do Exemplo 127.



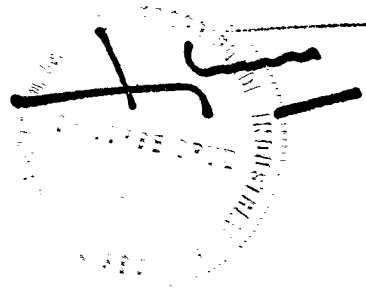
Examplo No. 57.	R ³ .	Rf	Analise % C H N (teorico entre parentesis)
129	-CH(CH ₃)OCH ₂ Ph (R)	0,16 (SS 10)	58,99 (58,84) 7,48 (7,60) 7,61 (7,91)a
130	-CH ₂ OCH ₂ - 	0,06 (SS 9)	57,51 (57,73) 6,63 (6,86) 8,09 (8,08)
131	-CH ₂ OCH ₂ C(=CH ₂)Cl	0,20 (SS 10)	53,11 (53,22) 6,90 (6,80) 8,87 (8,87)
132	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph	0,20 (SS 10)	60,79 (60,92) 7,66 (7,47) 8,20 (8,20)




Exempl. o No.	R ³	Rf	Anal. % C (teórico entre parentesis)	H (teórico entre parentesis)	N
133	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_3$ E	0,08 (SS 22)	56,18 (56,08)	7,60 7,78	8,52 8,53)b
134	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ E	0,03 (SS 22)	57,27 (57,13)	7,49 7,84	9,31 9,08)b
135	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	0,08 (SS 22)	56,62 (56,92)	8,05 7,59	9,37 9,48)c
136	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	0,27 (SS 10)	52,47 (51,80)	7,62 7,90	8,07 8,24)d
137	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0,27 (SS 10)	57,48 (57,54)	8,13 8,20	9,15 9,15) #

138	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0,09 (SS 22)	55,93 (55,53)	7,67 7,78	9,13 9,16)e
139	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ E	0,07 (SS 22)	59,14 (59,08)	7,56 7,98	8,81 8,99)
140	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$	0,23 (SS 10)	56,13 (56,27)	7,37 7,51	8,86 8,95)d
141	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$	0,07 (SS 22)	55,70 (56,03)	7,77 7,91	8,65 8,91)
142	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ CH ₂	0,03 (SS 22)	55,98 (56,08)	7,76 7,78	8,50 8,53)b
143	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	0,08 (SS 22)	57,11 (57,06)	7,13 7,18	9,37 9,51)f

Handwritten signature or initials.



144	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0,10 (SS 22)	59,13 (58,83)	8,21 8,37	8,90 8,95
145	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 	0,09 (SS 22)	59,44 (59,86)	8,27 8,16	8,58 8,73
146	$-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$	0,10 (SS 22)	57,81 (58,00)	8,05 8,19	9,28 9,22
147	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$	0,26 (SS 22)	57,15 (57,13)	7,69 7,85	9,16 9,09)a
148	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	0,24 (SS 10)	54,67 (54,64)	6,96 7,07	8,16 7,96)g

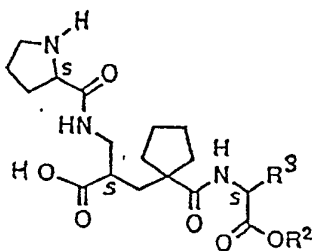
- a. 1,5 H₂O
- b. 0,5 H₂O
- c. 0,2 H₂O
- d. H₂O
- e. 0,2 CH₂Cl₂
- f. 0,25 H₂O
- g. 2H₂O

EXEMPLO 149-158

Os exemplos 149-153 foram obtidos a partir dos derivados precursores apropriados diéster de prolina N-protegida (Exemplos 29-33 respectivamente) por meio de hidrogenação catalítica (Método de desprotecção C), seguida por tratamento dos monoácidos resultantes com cloreto de hidrogénio (Método de desprotecção B).



Os exemplos 154-156 foram obtidos a partir de precursores semelhantes (Exemplos 36, 35 e 40, respectivamente) utilizando apenas tratamento com cloreto de hidrogénio (Método de desprotecção B).

Os Exemplos 157-158 são o resultado de três passos de desprotecção sucessivos a partir dos seus precursores análogos (Exemplos 41 e 42, respectivamente): hidrólise básica do grupo éster de (3-fenil)propilo de acordo com o método do Exemplo 128, mas utilizando procedimentos de extracção de rotina em vez de cromatografia de permuta iónica para isolar o monoácido, seguida pelo Método B e finalmente pelo Método C.



Handwritten mark resembling a stylized 'H' or '11'.

Exemplo No.	R ³	R ²	Rf	Analise % C (teorico entre parentesis)	H (teorico entre parentesis)	N
149	<chem>-CH2OCH2C1CC1</chem>	H	0,13 (SS 24)			
150	<chem>-CH2OCH2CF3</chem>	H	0,13 (SS 24)			
151	<chem>-CH2OCH(CH3)2</chem>	H	0,13 (SS 24)	51,85 (51,79)	7,78 7,66	8,03 8,63)a
152	<chem>CC(C)OCOCF3</chem>	H	0,13 (SS 24)	47,08 (47,41)	6,33 6,25	7,35 7,90)b
153	<chem>-CH2OC1CCCC1</chem>	H	0,13 (SS 24)	53,88 (53,84)	7,63 7,66	7,80 8,19)a

154	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$0,26$ (SS 22)	
155	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	$0,26$ (SS 22)	
156	$-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$	CH_3	$0,18$ (SS 22)	
157	$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	H	$0,10$ (SS 10)	
158	$-\text{CH}_2-$ 	H	$0,13$ (SS 10)	

a. HCl, 0,5 H₂O
 b. HCl

Handwritten signature or initials.

PREPARAÇÃO 1

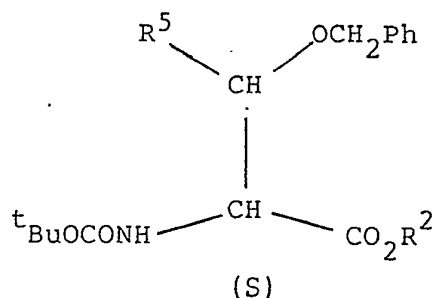
Éster de metilo de N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serina

A N-t-butoxi-O-benzil-(S)-serina (2,34 g, 7,9 mmol) foi adicionada a uma suspensão agitada de carbonato de potássio anidro (2,19 g, 15,8 mmol) em dimetilformamida (25 ml), seguida por iodometano (1,34 g, 9,4 mmol). Depois de 48 horas à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (100 ml) e ácido clorídrico 2M (50 ml). A fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2M (50 ml), solução aquosa concentrada de bicarbonato de sódio (50 ml) e solução salina saturada (50 ml), em seguida seca ($MgSO_4$) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado deu origem ao produto requerido sob a forma de um óleo incolor (2,40 g, 97%), Rf 0,57 (sílica; SS 1).

Encontrado: C, 62,18; H, 7,48; N, 4,63.
 $C_{16}H_{23}NO_5$ requer C, 62,11; H, 7,49; N, 4,53%.

PREPARAÇÕES 2-5

As preparações que se seguem foram efectuadas de acordo com o procedimento da Preparação 1 utilizando os derivados α -aminoácido e haleto de alquilo apropriados.



Prepara ção No.	R ²	R ⁵	Rf	Análise %		
				C	H	N
2	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	H	0,65 (SS 2)	69,68 (69,70)	7,48 (7,56)	3,55 (3,39)
3	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	H	0,62 (SS 3)			
4	-CH ₃	(R)CH ₃	0,59 (SS 3)			
5	-CH ₂ CH ₃	H	0,60 (SS 3)	62,45 (62,27)	7,79 (7,84)	4,10 (4,27) ^a

a. 0.25 H₂O

PREPARAÇÃO 6

Éster de ciclo-hexilo de N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)serina

A uma solução agitada de N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serina (5,00 g, 16,9 mmol) e ciclo-hexanol (3,39 g, 33,8 mmol) em diclorometano (50 ml) a 0°C foram adicionados, sequencialmente, 1-hidroxibenzotriazole (2,75 g, 20,3 mmol), N-metilmorfolina (4,27 g, 42,3 mmol), hidrocloreto de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (4,22 g, 22,0 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,21 g, 1,7 mmol). O banho de gelo foi

removido, em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente e evaporada sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (200 ml) e ácido clorídrico 2M (100 ml), em seguida a fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2M (2 x 100 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 100 ml) e solução salina concentrada (100 ml), seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou um óleo (5,47 g), o qual foi purificado cromatograficamente utilizando gel de sílica (200 g) e uma mistura 8:2 de hexano:éter como eluente. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um óleo incolor (1,74 g, 27%), R_f 0,62 (sílica; SS 2).

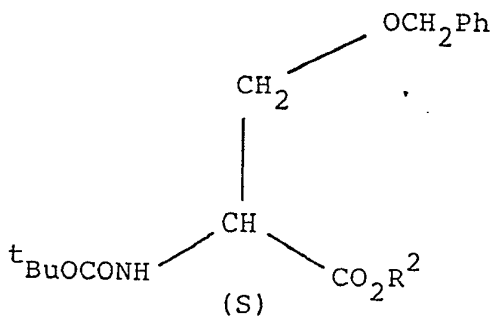
$[\alpha]_D^{25} -63,0^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

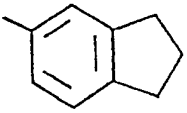
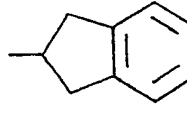

Encontrado: C, 66,61; H, 8,34; N, 3,71.

C₂₁H₃₁NO₅ requer C, 66,81; H, 8,28; N, 3,71%.

PREPARAÇÕES 7-9

As Preparações que se seguem foram efectuadas de acordo com o procedimento da Preparação 6 utilizando a N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serina e o álcool ou fenol apropriados.



Prepara ção No.	R ²	Rf	Análise %		
			C	H	N
7			69,73 (70,05)	7,11 7,10	3,35 3,40
8		0,66 (SS 3)	69,70 (70,05)	7,16 7,10	3,49 3,40
9	(CH ₂) ₃ 	0,53 (SS 2)	68,69 (68,70)	8,92 8,89	3,70 3,34

PREPARAÇÃO 10**N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serinamida**

A N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serina (10,0 g, 34 mmol) foi adicionada a uma suspensão agitada de bicarbonato de amônio (8,0 g, 102 mmol) e N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-di-hidroxiquinolina (10,05 g, 41 mmol) em clorofórmio (80 ml). Depois de 48 horas à temperatura ambiente o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (200 ml) e ácido clorídrico 2N (50 ml). A fase de acetato de etilo foi separada, lavada com bicarbonato de sódio saturado (50 ml) e solução salina (20 ml), seca (MgSO₄), e em seguida filtrada. A

evaporação sob vácuo do filtrado, seguida por cristalização do resíduo a partir de acetato de etilo/hexano deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um sólido cristalino branco.

Encontrado: C, 61,38; H, 7,35; N, 9,48.

$C_{15}H_{22}N_2O_4$ requer C, 61,20; H, 7,53; N, 9,51%.

PREPARAÇÃO 11

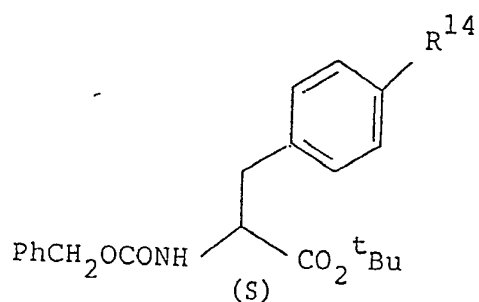
Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-O-(2-metoxietil)-(S)-tirosina

Foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (4,4 ml, 28 mmol), sob azoto, a uma solução agitada, arrefecida por gelo, de éster de t-butilo da N-benziloxicarbonil-(S)-tirosina (5,2 g, 14 mmol), trifenilfosfina (7,34 g, 28 mmol) e 2-metoxietanol (3,3 ml, 42 mmol) em tetra-hidrofurano seco (30 ml). O banho de gelo foi removido, em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente e evaporada sob vácuo. O resíduo foi digerido com uma mistura quente de éter e hexano 1:1, em seguida a solução sobrenadante foi cromatografada sobre gel de sílica (500 g) utilizando uma mistura 1:1 de éter e hexano como eluente. A evaporação sob vácuo das fracções requeridas proporcionou o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (5,8 g, 95%), Rf 0,30 (sílica; SS 2).

~~Handwritten signature or mark~~

PREPARAÇÕES 12-13

As Preparações que se seguem foram efectuadas de acordo com o procedimento da Preparação 11 utilizando a N-benziloxycarbonil-(S)tirosina e o álcool apropriado.



Prepara ção No.	R ¹⁴	Rf	Analise %		
			C	H	N
12	-OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph	0,25 (SS 4)	71,21 (71,27)	6,92 6,98	2,83 2,77
13	-OCH(CH ₃)CH ₂ OCH ₂ Ph (S)	0,42 (SS 2)	71,74 (71,65)	7,15 7,18	2,75 2,70

PREPARAÇÃO 14**Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-O-trifluorometano-sulfo-
nil-(S)-tirosina**

A uma solução agitada de éster de t-butilo da N-benziloxicarbonil-(S)-tirosina (2,22 g, 5,97 mmol) em diclorometano (20 ml) a -78°C foram adicionados, sequencialmente, trietilamina (1,21 g, 11,94 mmol) e N-fenil-trifluorometano-sulfonimida (2,13 g, 5,97 mmol). O banho de arrefecimento foi removido, em seguida a mistura reaccional foi agitada durante 24 horas à temperatura ambiente e evaporada sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre acetato de etilo (200 ml) e solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml), em seguida a fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (50 ml) e solução salina saturada (50 ml),

seca (MgSO_4) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou um óleo, o qual foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (100 g) utilizando um gradiente de eluição de hexano:éter:dietilamina (90:10:1 até 50:50:1). A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas deu origem ao composto em epígrafe sob a forma de um sólido cristalino branco (2,45 g, 82%), p.f. 48-49°C.

$[\alpha]_D^{25} -33^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

Encontrado: C, 52,51; H, 4,76; N, 2,76.

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$ requer C, 52,47; H, 4,80; N, 2,78%.

PREPARAÇÃO 15

Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-4-hidroximetil-(S)-fenilalanina

(i) Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-4-(2-etoxicarbonil-1-etenil-(S)-fenilalanina

Uma solução do produto da Preparação 14 (12,99 g, 25,8 mmol), acrilato de etilo (5,6 ml, 51,6 mmol), trietilamina (16 ml) e cloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (II) (1,05 g, 1,5 mmol) foi agitada sob azoto a 100-110°C durante 18 horas. A evaporação sob vácuo, seguida por diluição do resíduo com água, deu origem a uma suspensão, a qual foi extraída com uma mistura 1:1 de hexano e éter. O extracto orgânico foi lavado sucessivamente com ácido clorídrico 1M, água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução salina saturada, em seguida seco (MgSO_4) e filtrado. A evaporação sob vácuo do filtrado deu origem

a um óleo amarelo (11,5 g) o qual foi cromatografado sobre gel de sílica (600 g) utilizando uma mistura 3:2 de hexano e éter como eluente. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas proporcionou a olefina requerida sob a forma de um óleo viscoso (8,42 g, 72%), Rf 0,42 (SS 2).

Encontrado: C, 69,10; H, 6,99; N, 3,07.

$C_{26}H_{31}NO_6$ requer C, 68,86; H, 6,89; N, 3,09%.

(ii) Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-4-(2-etoxicarbonil-1,2-di-hidroxietil)-(S)-fenilalanina

A uma solução agitada do produto anterior (8,42 g, 18,56 mmol) numa mistura de acetona (30 ml) e água (8 ml) foram adicionados, sequencialmente, N-óxido de N-metil-morfolina (3,78 g, 28 mmol) e uma solução a 2,5% de tetróxido de ósmio em t-butanol (1,5 ml). Depois de 18 horas foi adicionada acetona, a mistura reaccional foi evaporada sob vácuo, em seguida o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (500 g) utilizando uma mistura 4:1 de éter e hexano como eluente. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas proporcionou o diol requerido sob a forma de uma goma (8,62 g, 95%), Rf 0,25 (SS 5).

Encontrado: C, 64,33; H, 6,72; N, 3,00.

$C_{26}H_{33}NO_8$ requer C, 64,05; H, 6,82; N, 2,87%.

(iii) Éster de t-butilo de N-benziloxicarbonil-4-formil-(S)-fenilalanina

Uma solução do produto anterior (8,61 g, 17,7 mmol) em éter (200 ml) foi vigorosamente agitada com uma solução de periodato de sódio (7,55 g, 35,3 mmol) em água (150 ml) durante 20 horas. A fase de éter foi separada, lavada com água, seca ($MgSO_4$) e evaporada sob vácuo de modo a dar origem a um óleo (7,03 g) o qual, depois de cromatografia sobre gel de sílica utilizando uma mistura 1:1 de hexano e éter como eluente, proporcionou o aldeído requerido sob a forma de um óleo transparente (6,68 g, 99%), Rf 0,30 (SS 2).

Encontrado: C, 68,80; H, 6,54; N, 3,68.

$C_{22}H_{25}NO_5$ requer C, 68,91; H, 6,57; N, 3,65%.

(iv) Composto em Epígrafe

Foi adicionado boro-hidreto de sódio (330 mg, 8,7 mmol) a uma solução agitada, arrefecida com gelo, do produto anterior (6,67 g, 17,4 mmol) em etanol (60 ml). Depois de 10 minutos a solução reaccional foi acidificada até pH 6 com ácido clorídrico 1M, e em seguida evaporada sob vácuo. O resíduo foi partilhado entre éter e água, em seguida a fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 1M, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução salina saturada (50 ml), seca ($MgSO_4$) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica utilizando uma mistura 7:3 de éter e hexano. A evaporação sob vácuo das fracções apropriadas deu origem ao álcool requerido sob a forma de um óleo (6,6 g, 98%), o qual solidificou após ser arrefecido, Rf 0,33 (SS 6).

$[\alpha]_D^{25} +47,8^\circ$ (c = 1,04, CH₂Cl₂).

Encontrado: C, 68,21; H, 7,09; N, 3,66.
C₂₂H₂₇NO₅ requer C, 68,55; H, 7,06; N, 3,63%.

PREPARAÇÃO 16

Éster de (3-fenil)propilo de N-benziloxicarbonil-4-hidroximetil-(S)-fenilalanina

O grupo éster de t-butilo do produto da Preparação 15 foi desalquilado pelo Método B descrito na Preparação 36, e em seguida o ácido resultante foi re-alkilado utilizando brometo de (3-fenil)propilo de acordo com o método do Exemplo 54 de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo, Rf 0,25 (SS 6).

Encontrado: C, 72,35; H, 6,42; N, 3,12.
C₂₇H₂₉NO₅ requer C, 72,46; H, 6,53; N, 3,13%.

PREPARAÇÃO 17

N-Butoxicarbonil-O-(4-fluorobenzil)-(S)-serina

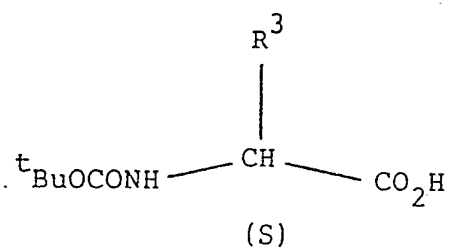
Foi adicionado hidreto de sódio (dispersão em óleo a 80%; 2,25 g, 75.05 mmol), sob azoto, a uma solução agitada de N-t-butoxicarbonil-(S)-serina (7,0 g, 34,11 mmol) em tetra-hidrofurano seco (150 ml) a 0°C. O banho de gelo foi removido, a agitação continuou durante 4 horas, e em seguida foi adicionada, gota a gota, uma solução de cloreto de 4-fluorobenzilo (5,42 g,

37,5 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 ml). Depois de mais 15 horas, foi adicionado mais hidreto de sódio (0,51 g, 17,0 mmol) seguido, 4 horas mais tarde, por mais cloreto de 4-fluorobenzilo (2,47 g, 17,0 mmol). A mistura reaccional foi agitada durante mais 20 horas e, em seguida, depois da destruição do excesso de hidreto de sódio utilizando 2-propanol, evaporada sob vacuo. O resíduo foi dissolvido em água (70 ml), em seguida a solução foi lavada com éter e acidificada até pH 3,5 com ácido clorídrico 2M. A extracção exhaustiva com acetato de etilo, lavagem dos extractos combinados com água, seguida por evaporação sob vácuo dos extractos secos ($MgSO_4$), deu origem a um óleo (6,3 g). A purificação do óleo por meio de cromatografia sobre gel de sílica utilizando um gradiente de eluição de acetato de etilo:hexano (desde 50:50 até 100:0), seguido por eluição com etanol:acetato de etilo (10:90), proporcionou o produto requerido sob a forma de um sólido incolor (1,95 g, 18%), Rf 0,40 (SS 7).

Encontrado: C, 55,16; H, 5,74; N, 4,06.
 $C_{15}H_{20}FNOS$; 0,20 CH_2Cl_2 requer C, 55,27; H, 6,22; N, 4,24%.

PREPARAÇÕES 18-22

As Preparações que se seguem foram efectuadas de acordo com o procedimento da Preparação 17 utilizando os agentes de alquilação apropriados. Para as Preparações 19 e 20, a N-t-butoxi-carbonil-(S)-homo-serina foi o material de partida.



Prepara ção No.	R ³	Rf
18	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C} = \text{CH}_2 \\ \\ \text{Cl} \end{array} $	0,30 (SS 8)
19	$ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph} $	0,40 (SS 8)
20	$ -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 $	0,25 (SS 6)
21	$ -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C} \equiv \text{CH} $	0,3 (SS 7)
22	$ \begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array} $	0,48 (SS 7)

PREPARAÇÃO 23

Éster de etilo de N-trifenilmetil-O-2-propenil-(S)-serina

Uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 40% (0,87 ml, 8,66 mmol) foi adicionada, a 10°C, a uma solução agitada de éster de etilo da N-trifenilmetil-S-serina (2,5 g, 6,66 mmol), brometo de alilo (886 mg, 7,32 mmol) e cloreto de benziltriethylamônio (1,51 g, 6,66 mmol) em diclorometano (10 ml). A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. Foi adicionado diclorometano, em seguida a solução foi lavada com água, seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura 4:1 de hexano e acetato de etilo, de modo a obter-se o produto puro sob a forma de um óleo incolor (2,14 g, 77%), R_f 0,52 (SS 1).

$[\alpha]_D^{25} +52,3^\circ$ (c = 0,99, CH₂Cl₂).

Encontrado: C, 76,94; H, 7,10; N, 3,25.
C₂₇H₂₉NO₃; 0,1 CH₂Cl₂ requer C, 76,76; H, 6,94; N, 3,30%.

PREPARAÇÃO 24 (MÉTODO DE DESPROTECÇÃO D)

Éster de etilo de O-(2-propenil)-(S)-serina

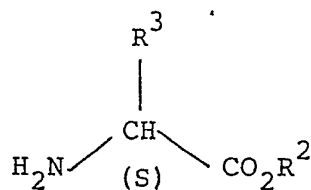
Uma solução do produto anterior (1,0 g, 2,4 mmol) em ácido fórmico (15 ml) foi deixada a repousar, à temperatura ambiente, durante 5 horas. O solvente foi em seguida evaporado

sob vácuo e o resíduo foi seco azeotropicamente com acetonitrilo. O sólido branco resultante foi dissolvido em água (15 ml) e a solução foi extraída com éter dietílico. A fase aquosa foi basificada até pH 9, com carbonato de sódio, extraída com acetato de etilo (3 x) e diclorometano (2 x), e os extractos orgânicos combinados foram secos (MgSO₄) e filtrados. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou o produto puro sob a forma de um óleo (319 mg, 76%), R_f 0,29 (SS 21).

Encontrado: C, 55,98; H, 8,80; N, 7,99.
 C₈H₁₅NO₃ requer C, 55,47; H, 8,73; N, 8,09%.

PREPARAÇÕES 25-29

Os compostos que se seguem foram preparados a partir do éster de N-tritil-(S)-serina correspondente por meio de alquilação sob condições de transferência de fase, seguida de desprotecção do ácido fórmico como descrito nas Preparações anteriores. As Preparações 24 e 25 são os ésteres de (3-fenil)propilo (R²=(CH₂)₃Ph), e a Preparação 29 é o éster de etilo (R²=CH₂CH₃).

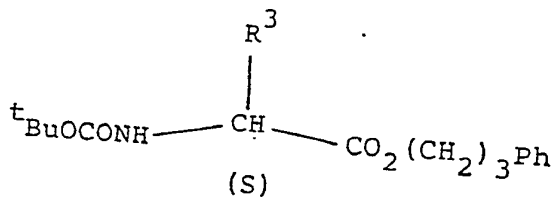



Exemplo No.	R ³	Rf	Analise %		
			(teorico entre parentesis)		
			C	H	N
25	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃ E	0,54 (SS 22)	66,06 (66,42)	7,89 8,20	4,47 4,56
26	-CH ₂ OCH ₂ CH=CHCH ₃ E	0,45 (SS 22)	61,34 (61,24)	7,80 7,71	4,46 4,46 ^a
27	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ OCH ₃	0,42 (SS 22)	64,84 (65,06)	8,49 8,53	4,80 4,74
28	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ OCH ₃ CH ₂	0,35 (SS 8)	66,39 (66,43)	7,92 8,20	4,57 4,56
29	-CH ₂ O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	0,35 (SS 22)			

a. HCl

PREPARAÇÕES 30-35

As Preparações que se seguem foram efectuadas de acordo com o procedimento do Exemplo 54 utilizando brometo de (3-fenil)-propilo com os produtos respectivos das preparações 17-22.



Prep. No.	R ³	Rf	Analise %		
			C (teorico entre parentesis)	H	N
30	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2$  $-\text{F}$	0,35 (SS 1)	66,64 (66,80)	7,09 7,01	3,23 3,25)
31	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$	0,30 (SS 1)			
32	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	0,40 (SS 1)			
33	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	0,25 (SS 6)	58,07 (58,11)	9,26 9,40	4,89 4,84)
34	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	0,38 (SS 1)	66,56 (66,46)	7,56 7,53	3,92 3,83)
35	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}_2$	0,51 (SS 1)	66,50 (66,82)	8,30 8,28	3,81 3,71)

PREPARAÇÃO 36 (MÉTODO DE DESPROTEÇÃO B)

Hidrocloreto de éster de metilo de O-benzil-(S)-serina

Uma solução agitada, arrefecida com gelo, do produto da Preparação 1 (2,05 g, 66,3 mmol) em diclorometano (50 ml) foi saturada com cloreto de hidrogénio. Depois de mais 3 horas a 0°C, a mistura reaccional foi evaporada sob vácuo e o sólido residual foi submetido a azeotropia com diclorometano (3 x 30 ml) de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um pó branco (1,67 g, 97%), Rf 0,60 (SS 9).

$[\alpha]_D^{25} +21^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

Encontrado: C, 54,14; H, 6,54; N, 5,75.
 $C_{11}H_{15}NO_3$; HCl requer C, 53,77; H, 6,56; N, 5,70%.

PREPARAÇÃO 37 (MÉTODO DE DESPROTECÇÃO C)

Éster de t-butilo de O-(2-metoxietil)-(S)-tirosina

Uma solução do produto da Preparação 11 (5,4 g) numa mistura de etanol (40 ml) e água (10 ml) foi hidrogenada sobre paládio a 5% sobre carvão vegetal a $3,45 \cdot 10^{-5}$ Pa (50 psi, 3,45 bar) durante 2 horas. A mistura reaccional foi filtrada, o filtrado foi evaporado sob vácuo e o óleo residual foi cromatografado sobre gel de sílica (300 g) utilizando uma mistura 1:39 de etanol e acetato de etilo como eluente. A evaporação sob vácuo das fracções requeridas proporcionou o composto em epígrafe sob a forma de um óleo transparente (3,07 g, 82%), Rf 0,30 (SS 8).

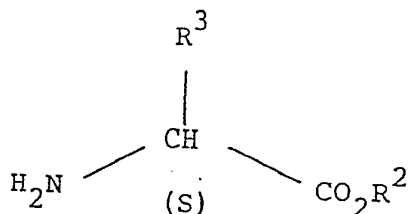
$[\alpha]_D^{25} +10,1^\circ$ (c = 1,63, CH_2Cl_2).

Encontrado: C, 64,67; H, 8,54; N, 4,63.
 $C_{16}H_{25}NO_4$ requer C, 65,06; H, 8,53; N, 4,74%.

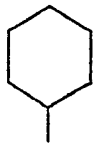




PREPARAÇÕES 38-55


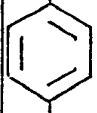
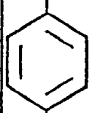
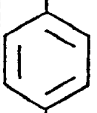
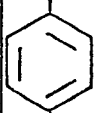
As Preparações que se seguem foram efectuadas utilizando os Métodos de desprotecção A, B ou C, com o material de partida éster do aminoácido N-prottegido correspondente. O Método A está descrito no Exemplo 76 (ácido trifluoroacético), o Método B está descrito na Preparação 36 (cloreto de hidrogénio) e o Método C está descrito na Preparação 37 (hidrogenação).



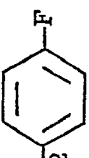
11

Prepara ção No.	Metodo	R ³	R ²	Rf	Analise % (teoria entre parentesis)	N
					C H N	
38	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	0,83 (SS 9)	64,59 (64,89)	3,95 3,98) a
39	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	0,59 (SS 10)	59,89 (59,69)	4,49 4,64) b
40	B	-CH(CH ₃)OCH ₂ Ph (R)	CH ₃	0,43 (SS 10)		
41	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,55 (SS 10)	61,10 (61,23)	4,39 4,46) b
42	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph			62,70 (62,64)	3,79 3,79) c
43	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph		0,50 (SS 10)	65,45 (65,60)	4,04 4,03) b

Handwritten signature and a circular stamp.

Preparação No.	Metodo	R ³	R ²	R _f	Analise % (teorico entre parenteses)
					C H N
44	B	-CH ₂ OCH ₂ Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ 	0,57 (SS 10)	63,46 (63,47) 8,31 8,52 4,33 3,90) d
45	C	-CH ₂  -OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph	^t Bu	0,30 (SS 11)	70,97 (71,13) 7,72 7,87 3,81 3,77)
46	C	-CH ₂  -OCH(CH ₃)CH ₂ OCH ₂ Ph (S)	^t Bu	0,37 (SS 12)	
47	C	-CH ₂  -CH ₂ OH	^t Bu	0,70 (SS 9)	
48	C	-CH ₂  -CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ Ph	0,25 (SS 9)	

11

Prepara ção No.	Metodo	R ³	R ²	R _f	Anal ise % C H N (teorico entre parenteses)
49	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$ 	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$		62,00 (62,04) 6,30 (6,30) 3,69 3,81) b
50	A	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2-\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	0.30 (SS 9)	59,71 (59,78) 6,78 (6,82) 4,45 4,65) e
51	B	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	0.35 (SS 9)	64,07 (64,42) 7,09 (7,30) 3,59 3,76) f
52	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.53 (SS 10)	55,28 (55,49) 7,06 (6,98) 5,31 5,39) b
53	B	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	0.40 (SS 22)	

Handwritten signature or initials.

54	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,46 (SS 22)	68,28 (68,46)	7,27 7,28	5,33 5,32)g
55	B	$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	0,44 (SS 22)	68,49 (68,39)	8,73 8,39	4,95 4,99)e

- a. HCl; 0,10 H₂O
- b. HCl
- c. HCl; 0,25 CH₂Cl₂
- d. HCl; 0,20 H₂O
- e. 0,20 H₂O
- f. HCl; 0,50 H₂O
- g. 0,1 H₂O

PREPARAÇÃO 56

O-benzil-(S)-serinamida

Esta foi obtida com 97% de rendimento sob a forma do sal hidrocloreto por meio de sujeição da N-t-butoxicarbonil-O-benzil-(S)-serinamida (Preparação 10) ao Método de desprotecção B: Rf 0,48 (SS 10).

Encontrado: C, 52,10; H, 6,45; N, 11,89.
C₁₀H₁₄N₂O₂; HCl requer C, 52,06; H, 6,55; N, 12,14%.

PREPARAÇÃO 57

Éster de benzilo de ácido N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-aziridino-2(S)-carboxílico

a) Foi adicionado, gota a gota, ácido trifluoroacético (40 ml) durante 10 minutos a uma solução agitada, arrefecida por gelo, de éster de benzilo do ácido N-tritil-aziridino-2-carboxílico (10 g, 1,0 eq) em metanol/clorofórmio (1:1, 40 ml) e a mistura reaccional foi agitada durante 1,5 horas, quando a reacção ficou completa (por TLC). A mistura reaccional foi evaporada sob vácuo de modo a obter-se um resíduo cristalino o qual foi partilhado entre éter dietílico (100 ml) e água (50 ml). A fase aquosa foi extraída com éter dietílico (2 x) e as fases orgânicas foram combinadas. A fase aquosa foi neutralizada com bicarbonato de sódio e re-extraída com éter. Os extractos de éter

combinados foram secos (MgSO_4), filtrados e evaporados de modo a obter-se um óleo (3,93 g).

b) Uma solução do óleo proveniente da parte a) (3,39 g) em diclorometano (30 ml) foi tratada com cloroformato de 2,2,2-tricloroetilo (4,7 g, 1,0 eq) seguido por N-metilmorfolina (2,5 g, 1,1 eq). A solução resultante foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob vácuo e o resíduo dissolvido em acetato de etilo (70 ml); a solução foi lavada com água (3 x 50 ml), ácido clorídrico (2M, 2 x 50 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2 x 30 ml) e solução salina (1 x 20 ml), em seguida seca (MgSO_4) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado deu origem ao produto bruto sob a forma de um óleo amarelo pálido, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com misturas de hexano e acetato de etilo (desde 1-10% de acetato de etilo), de modo a obter-se o composto puro em epígrafe sob a forma de um óleo (6,8 g, 81%).

$[\alpha]_D^{25} -20^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

Encontrado: C, 43,58; H, 3,50; N, 3,86.

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ requer C, 44,28; H, 3,43; N, 3,97%.

PREPARAÇÃO 58

Éster de benzilo de N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-O-(2-butinil)-(S)-serina

Foi adicionado eterato do trifluoreto de boro (1 gota) a uma solução de 2-butin-1-ol (0,206 g, 2 eq) e éster de benzilo do ácido (S)-N-(2,2,2-tricloroetoxicarbonil)-aziridino-2-carboxílico (0,52 g, 1,0 eq) em diclorometano seco (3 ml) e a reacção foi agitada durante 1 hora à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob vácuo, o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (20 ml) e a solução foi lavada com água (2 x 10 ml), ácido clorídrico (2M, 2 x 10 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 10 ml) e solução salina (1 x 10 ml), em seguida seca (MgSO₄) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado deu origem a um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com misturas de hexano e acetato de etilo (desde 1 até 4% de acetato de etilo), de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um óleo (48 g, 77%), Rf 0,7 (SS 2).

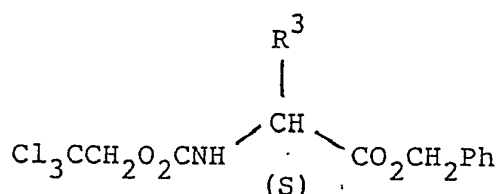
$[\alpha]_D^{25} -10^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

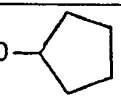


Encontrado: C, 48,01; H, 4,15; N, 3,30.

C₁₇H₁₃Cl₃NO₅ requer C, 48,30; H, 4,29; N, 3,31%.

PREPARAÇÕES 59-65

Os compostos que se seguem foram preparados de acordo com o método anteriormente descrito:



Prep. No.	R ³	Rf	Analise %		
			(teorico entre parentesis) C	H	N
59	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	0,81 (SS 2)	47,64 (47,85)	4,94 5,19	3,02 3,28)
60	-CH ₂ O- 	0,40 (SS 1)	48,56 (49,28)	5,06 5,05	3,10 3,19)
61	-CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	0,44 (SS 1)	46,38 (46,56)	4,84 4,88	3,36 3,39)
62	-CH ₂ OCHCH ₃ CF ₃	0,40 (SS 1)	41,58 (41,18)	3,83 3,67	3,06 3,00)
63	-CH ₂ OCH ₂ CF ₃	0,35 (SS 1)	40,44 (39,80)	3,51 3,34	3,06 3,10)
64	-CH ₂ OCH ₂ - 	0,42 (SS 1)	48,20 (48,07)	5,23 4,75	3,32 3,29)
65	-CH ₂ OCH ₂ - 	0,47 (SS 6)	43,05 (43,04)	5,49 5,68	3,60 3,59)

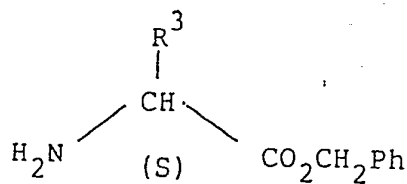
PREPARAÇÃO 66 (MÉTODO DE DESPROTECÇÃO E)

Éster de benzilo de O-(2-butilil)-(S)-serina

Foi adicionada poeira de zinco (500 mg), numa porção, a uma solução de éster de benzilo da N-(2,2,2-tricloetoxicarbonil)-O-(2-butilil)-(S)-serina (0,44 g, 1,0 eq) em ácido acético (25 ml) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 horas. O zinco foi removido por meio de filtração e lavado com ácido acético, em seguida o filtrado foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi submetido a azeotropia com tolueno. O resíduo foi dissolvido em acetato de etilo (20 ml) e a solução foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi extraída com ácido clorídrico (2M, 2 x 100 ml), em seguida os extractos combinados foram cobertos com acetato de etilo e neutralizados com bicarbonato de sódio sólido. A camada orgânica foi separada e a fase aquosa foi re-extraída com acetato de etilo, em seguida as fases orgânicas combinadas foram secas ($MgSO_4$) e filtradas. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou o composto em epígrafe sob a forma de um óleo amarelo (200 mg, 78%), Rf 0,71 (SS 19).

PREPARAÇÕES 67-73

Os compostos que se seguem foram preparados por meio de tratamento com zinco em ácido acético de acordo com o método anteriormente descrito:



Prepara ção No.	R ³	Rf
67	-CH ₂ O(CH ₂) ₃ CH ₃	0,62 (SS 19)
68	-CH ₂ O	0,18 (SS 20)
69	-CH ₂ OCH(CH ₃) ₂	0,18 (SS 20)
70	-CH ₂ OCHCH ₃ CF ₃	0,17/0,20 (SS 20)
71	-CH ₂ OCH ₂ CF ₃	0,18 (SS 20)
72	-CH ₂ OCH ₂ -	0,18 (SS 20)
73	-CH ₂ OCH ₂	0,31 (SS 22)

PREPARAÇÃO 74**Éster de t-butilo de 4-metoximetil-(S)-fenilalanina**

A uma solução vigorosamente agitada de hidróxido de sódio (11,5 g, 0,29 mmol) em água (23 ml) foram adicionados, sequencialmente, uma solução de brometo de (4-metoximetil)benzilo (3,1 g, 14,4 mmol) em diclorometano (30 ml), éster de t-butilo da N-difenilmetileno-glicina (4,26 g, 14,4 mmol) e cloreto de N-benzilcinchonidínio (1,21 g, 2,9 mmol). Depois de 2,5 horas a mistura reaccional foi diluída com diclorometano (100 ml), em seguida a fase orgânica foi separada, lavada até à neutralidade com água, seca (MgSO_4) e evaporada sob vácuo de modo a proporcionar um óleo (7,2 g). A cromatografia sobre gel de sílica (600 g) utilizando uma mistura 4:1 de hexano e éter como eluente proporcionou um sólido branco (473 g, 76%) o qual, após cristalização a partir de hexano, proporcionou um material racémico (1,71 g), p.f. 81.82°C. A cromatografia adicional do líquido mãe sobre gel de sílica, utilizando o mesmo eluente, deu origem ao enantiômero (S) requerido, sob a forma de um óleo transparente (2,44 g, 39%), R_f 0,30 (SS 13).

$[\alpha]_D^{25} -145^\circ$ ($c = 1,08$, CH_2Cl_2).

Encontrado: C, 77,93; H, 7,21; N, 3,23.
 $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ requer C, 78,29; H, 7,27; N, 3,26%.

Uma solução deste produto (2,3 g, 5,56 mmol) em éter (50 ml) foi vigorosamente agitada com uma mistura de ácido clorídrico 0,5 M (12,2 ml) e água (40 ml). Depois de 9 horas a fase aquosa foi removida e a fase éter foi tratada mais duas vezes da mesma maneira. As fases aquosas combinadas formam

basificadas com com solução aquosa de hidróxido de sódio e extraídas com éter. Os extractos de éter combinados foram secos ($MgSO_4$) e evaporados sob vácuo de modo a obter-se um óleo, o qual foi cromatografado sobre gel de sílica, utilizando acetato de etilo como eluente, de modo a proporcionar o composto em epígrafe sob a forma de um óleo transparente, (860 mg, 50%), Rf 0,35 (SS 8).

$[\alpha]_D^{25} +9,7^\circ$ (c = 1,65, CH_2Cl_2).

Encontrado: C, 67,73; H, 8,54; N, 5,10.
 $C_{15}H_{23}NO_3$ requer C, 67,90; H, 8,74; N, 5,28%.

PREPARAÇÃO 75

Éster de etilo de O-n-propil-(S)-serina

a) O éster de etilo da N-(trifenilmetil)-O-(2-propenil)-(S)-serina (Preparação 23, 1,0 g, 2,4 mmol), dissolvido em etanol (36 ml) e água (4 ml), foi hidrogenado sobre paládio a 5% sobre carvão vegetal (300 mg) a $3,45 \cdot 10^{-5}$ Pa (50 psi, 3,45 bar) e à temperatura ambiente. Depois de três horas, a mistura foi filtrada através de uma coluna curta de arbacel e o filtrado, após evaporação sob vácuo, deu origem a um óleo transparente (916 mg). A cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com uma mistura 1:4 de acetato de etilo e hexano deu origem ao éster de etilo da N-trifenilmetil-O-n-propil-(S)-serina (697 mg, 69%).

Encontrado: C, 78,13; H, 8,96; N, 3,31.
 $C_{27}H_{31}NO_3$ requer C, 77,66; H, 7,48; N, 3,35%.

b) O intermediário anterior (667 mg, 1,6 mmol) foi dissolvido numa solução 1,7% de ácido clorídrico concentrado em acetona (30 ml); depois de cinco horas foi adicionada uma quantidade suplementar (5 ml) da solução do ácido anterior, a fim de completar a reacção. Depois de mais meia hora a mistura foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi seco azeotropicamente com diclorometano. A trituração com éter dietílico e filtração proporcionou o composto requerido sob a forma de um sólido branco (247 mg, 73%), Rf 0,19 (SS 22).

Encontrado: C, 45,56; H, 8,23; N, 6,50.
 $C_8H_{18}ClNO_3$ requer C, 45,39; H, 8,57; N, 6,62%.

PREPARAÇÃO 76

Êster de (3-fenil)propilo de 3-[2-(R,S)-tetra-hidrofuril]-(S)-alanina

a) A 3-(2-furil)-(S)-alanina (preparada por meio do método de H. K. Chenault et al., J. Amer. Chem. Soc., 111, 6354) foi feito reagir com dicarbonato de di-t-butilo de modo a obter-se a N-t-butoxicarbonil-3-(2-furil)-(S)-alanina sob a forma de um óleo incolor, Rf 0,6 (SS 21).

b) O produto anterior (3,0 g, 0,12 mol) em acetato de etilo (40 ml) foi hidrogenado sobre óxido de platina (200 mg) a $4,14 \cdot 10^{-5}$ Pa (60 psi, 4,14 bar) e à temperatura ambiente durante 2 horas, altura em que a absorção de hidrogénio ficou completa. O catalisador foi removido por meio de filtração, o filtrado foi evaporado sob vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com uma mistura de diclorometano, metanol, ácido acético e hexano (90:10:1:150) de modo a obter-se a

N-t-butoxicarbonil-3-[(2-(R,S)-tetra-hidrofuril)]-(S)-alanina (2,04 g) sob a forma de uma mistura de dois diastereómeros, Rf 0,20 (SS 26).

c) A alquilação do produto anterior com brometo de (3-fenil)propilo seguindo o procedimento da Preparação 1, seguido pela remoção do grupo protector t-butoxicarbonilo com cloreto de hidrogénio, deu origem ao produto em epígrafe sob a forma de um óleo incolor, Rf 0,30 (SS 22).

PREPARAÇÃO 77

Hidrocloreto de éster de metilo de 2(S)-trans-1-(4-etoxi-2-butenil)glicina

(a) Foi adicionado, gota a gota, n-butil-lítio (3,15 ml, 7,875 mmol, 2,5M em hexano), durante 10 minutos, sob azoto, a uma solução agitada de 2,5-di-hidro-3,6-metoxi-2(R)-(2-propil)pirazina (1,38 g, 7,49 mmol) em tetra-hidrofurano seco, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de -68°C . Depois de 15 minutos, foi adicionada uma solução de trans-1-bromo-4-etoxi-2-buteneno (1,34 g, 7,49 mmol) em tetra-hidrofurano (5 ml), durante 10 minutos, a -78°C . A mistura reaccional foi em seguida deixada a aquecer até à temperatura ambiente de um dia para o outro, sendo inicialmente mantida a -78°C durante pelo menos 5 horas. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre éter dietílico e água. A fase orgânica, após secagem (MgSO_4) e evaporação, deu origem a um óleo dourado (1,35 g, 65%) o qual foi agitado com ácido clorídrico 0,25M (42,8 ml) durante 24 horas. A mistura foi evaporada sob vácuo e o

resíduo foi azeotropicamente seco com diclorometano seguido por tolueno.

Foi adicionado dicarbonato de di-t-butilo (3,13 g, 14,34 mmol) a uma solução arrefecida por gelo da mistura de ésteres anterior (2,02 g) e N-metilmorfolina (1,58 ml) em diclorometano (35 ml), e a solução resultante repousou à temperatura ambiente durante 4 dias. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi partilhado entre éter dietílico e água. A fase orgânica foi lavada sequencialmente com água, ácido clorídrico 1M, água, solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e água, em seguida seca (MgSO_4) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado deu origem a um líquido amarelo (1,34 g), o qual foi cromatografado sobre gel de sílica; a eluição com proporções crescentes de éter dietílico em hexano deu origem ao éster de metilo da N-t-butoxicarbonil-2(S)-trans-1-(4-etoxi-2-butenil)glicina, sob a forma de um óleo (565 g, 41%), Rf 0,38 (SS 2).

Encontrado: C, 58,29; H, 8,50; N, 5,21.
 $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$ requer C, 58,51; H, 8,77; N, 4,87%.

$[\alpha]_D^{25} +18,6^\circ$ (c = 1,07, CH_2Cl_2).

b) Uma solução agitada, arrefecida por gelo do produto anterior (492 mg, 1,7 mmol) em éter dietílico seco (15 ml) foi saturada durante 1,5 horas com gás cloreto de hidrogénio. Depois de se ter agitado a 0°C durante mais 3 horas, a solução foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi seco azeotropicamente com diclorometano (3 x) de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma amarelo-pálida (320 mg, 84%), Rf 0,32 (SS 14).

Encontrado: C, 47,17; H, 7,79; N, 6,40.

$C_9H_{18}ClNO_3 \cdot 0,05 CH_2Cl_2$ requer C, 47,68; H, 7,56; N, 6,14%.

PREPARAÇÃO 78

Hidrocloreto de éster de metilo de 2(S)-trans-1-(4-metoxi-2-butenil)glicina

Este foi preparado de modo semelhante seguindo os procedimentos descritos anteriormente e foi obtido sob a forma de um pó branco, Rf 0,30 (SS 22).

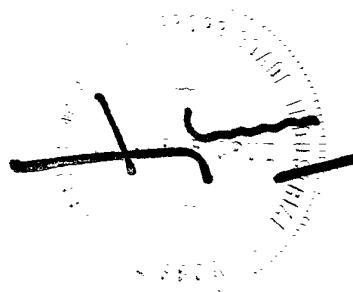
Encontrado: C, 45,17; H, 7,54; N, 6,71.

$C_8H_{16}NClO_3 \cdot 0,2 H_2O$ requer C, 45,05; H, 7,75; N, 6,57%.

PREPARAÇÃO 79

Éster de metilo de 2(S)-(4-metoxi-1-butil)glicina

Este composto foi obtido a partir do produto anterior (base livre), de acordo com a Preparação 75a, sob a forma de um óleo amarelo, Rf 0,15 (SS 22).



PREPARAÇÃO 80

Ácido de 1-{3-[N-t-butoxicarbonil-(S)-prolilamino]-2(S)-t-butoxi-carbonilpropil}ciclopentanocarboxílico

O éster de 4-nitrofenilo da N-t-butoxicarbonil-(S)-prolina (2,89 g, 8,59 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada do sal de sódio do ácido 1-[3-amino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]-ciclopentanocarboxílico (EP-A-358398; 1,70 g, 5,90 mmol) em diclorometano seco (30 ml). Depois de 24 horas, a mistura reacional foi evaporada sob vácuo e o resíduo foi deixado repousar durante mais 24 horas antes de ser partilhado entre acetato de etilo (200 ml) e ácido clorídrico 2M (100 ml). A fase orgânica foi separada, lavada sucessivamente com ácido clorídrico 2M (2 x 50 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (4 x 50 ml), mais ácido clorídrico 2M(50 ml) e solução salina saturada (50 ml), seca ($MgSO_4$), filtrada, e o filtrado evaporado sob vácuo. O óleo amarelo resultante (4,59 g) foi purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica (200 g), utilizando um gradiente de eluição de ácido acético a 1% em acetato de etilo/0 a 10% de metanol, de modo a proporcionar o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma creme (1,096 g, 40%), Rf 0,53 (SS 14).

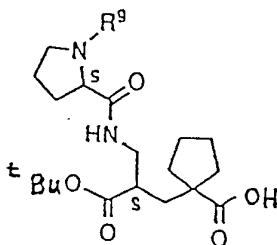
$[\alpha]_D^{25} -161^\circ$ (c = 0,1, MeOH).

Encontrado: C, 61,20; H, 8,81; N, 5,43.
 $C_{24}H_{40}N_2O_7$ requer C, 61,51; H, 8,60; N, 5,98%.

[Handwritten signature]

PREPARAÇÕES 81-82

Os compostos que se seguem de fórmula (V) foram preparados a partir dos derivados prolina apropriados utilizando o procedimento descrito anteriormente para a Preparação 80.

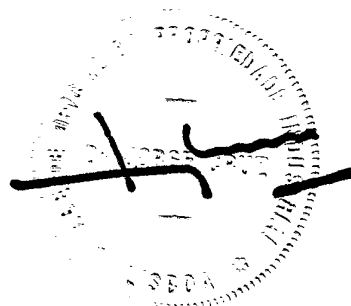


Prepara ção No.	R^9	Rf	Analise %		
			(teorico entre parentesi\$ C	H	N
81	$PhCH_2CO_2-$	0,25 (SS 8)	64,75 (64,52)	7,60 7,62	5,53 5,57)
82	$(Cl)_3CCH_2CO_2-$	0,50 (SS 21)	48,74 (48,58)	5,85 6,12	5,69 5,15)

PREPARAÇÃO 83

Ácido 1-[3-benziloxicarbonilamino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]ciclopentanocarboxílico

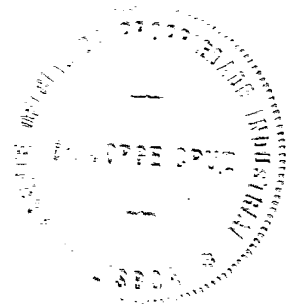
A uma suspensão agitada, arrefecida por gelo, do sal de sódio do ácido 1-[3-amino-2(S)-t-butoxicarbonilpropil]ciclopentanocarboxílico (1,0 g, 3,4 mmol) em diclorometano seco (15 ml), foram adicionados, sequencialmente, N-metilmorfolina (0,4 ml, 4,0 mmol) e N-benziloxicarboniloxi-succinimida (930 mg, 3,75 mmol). Depois de 1 hora o banho de gelo foi removido e a agitação continuou durante 24 horas. A mistura reaccional foi evaporada sob vácuo, e em seguida o resíduo foi partilhado entre acetato de etilo e água. A fase orgânica foi separada, lavada com ácido clorídrico 1M e água, seca ($MgSO_4$) e filtrada. A evaporação sob vácuo do filtrado proporcionou um óleo (1,4 g), o qual foi purificado por meio de cromatografia sobre gel de sílica, utilizando uma mistura 7:3 de éter e hexano como eluente, de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma goma (900 mg, Rf 0,50 (SS 2)).



Actividade Biológica

A Tabela que se segue ilustra a actividade inibidora dupla de enzimas in vitro relativamente a uma gama dos compostos do invento.

NÚMERO DO EXEMPLO	CI ₅₀	
	ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ACE)	METALOENDOPEPTIDASE NEUTRA (E.C. 3.4.24.11)
86	1,3 X 10 ⁻⁸	3,0 X 10 ⁻⁸
87	1,4 X 10 ⁻⁸	2,0 X 10 ⁻⁸
92	2,6 X 10 ⁻⁸	2,0 X 10 ⁻⁸
128	1,6 X 10 ⁻⁸	4,1 X 10 ⁻⁸
130	4,0 X 10 ⁻⁸	1,8 X 10 ⁻⁸
131	3,7 X 10 ⁻⁸	4,8 X 10 ⁻⁸
133	3,2 X 10 ⁻⁸	4,0 X 10 ⁻⁸
134	1,6 X 10 ⁻⁸	3,4 X 10 ⁻⁸
136	1,5 X 10 ⁻⁸	1,5 X 10 ⁻⁸
137	1,4 X 10 ⁻⁸	3,6 X 10 ⁻⁸
138	2,4 X 10 ⁻⁸	3,2 X 10 ⁻⁸
144	6,6 X 10 ⁻⁸	3,3 X 10 ⁻⁸
145	1,1 X 10 ⁻⁸	4,1 X 10 ⁻⁸



Perfil de Segurança

As pró-drogas do invento foram testadas oralmente em ratazanas a doses até 10 mg/kg e os diácidos do invento foram testados intravenosamente em ratazanas a doses até 10 mg/kg. Não foram observados sinais de toxicidade aguda adversa.

Lisboa, 11 de Março de 1992

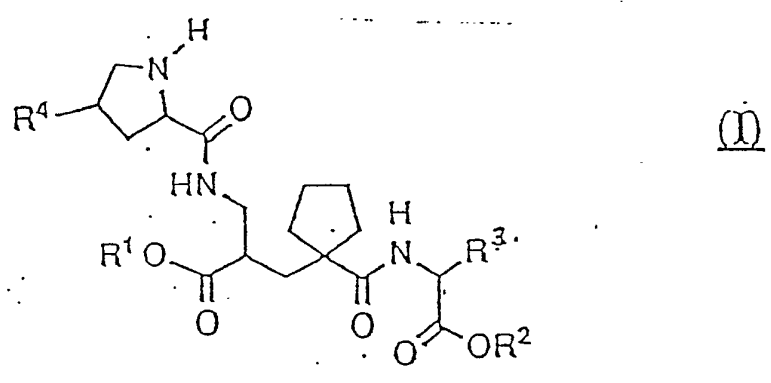
A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'J' and 'P' followed by a horizontal line and a flourish.

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



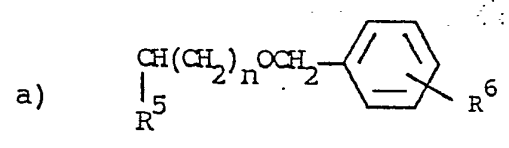
REIVINDICAÇÕES

1ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:

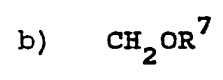


em que R^1 e R^2 representam cada um, independentemente, H ou um grupo formador de éster biolábil, e um ou ambos de OR^1 e R^2 podem ser facultativamente substituídos por NH_2 ;

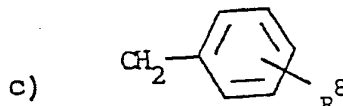
R^3 representa:



em que R^5 representa H ou metilo, R^6 representa H ou halo, e n representa 0 ou 1;

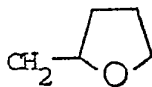


em que R^7 representa alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_4)alquenilo C_3-C_6 , (halo)alquenilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo C_1-C_6 ou (CF_3) alquilo C_1-C_6 ;



em que R^8 representa CH_2OH , CH_2OCH_3 , $OCH(R^5)CH_2OH$ ou $OCH_2CH_2OCH_3$ e R^3 é como previamente definido;

d)



ou

e) (alcoxi C_1-C_4)alquenilo C_3-C_6 ou (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_2-C_6 ;

e R^4 representa H ou hidroxí;

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2ª. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R^1 e R^2 serem cada um, independentemente, selecionados de entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_7 , (ciclo-hexil)alquilo C_1-C_3 , (fenil)alquilo C_1-C_3 , 1-(alcanoil C_2-C_5 -oxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_6 -acetoxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_7 -carboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(2-indanilcarboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(benzoiloxi)alquilo C_1-C_4 , 3-ftalidilo,

1-(alcoxi C₁-C₄-carboniloxi)alquilo C₁-C₄, [4-(5-[alquil C₁-C₄]-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, acetono, indano e piridilo.

3^a. - Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por R¹ e R² serem cada um, independentemente, selecionados de entre H, metilo, etilo, (3-ciclo-hexil)propilo, (3-fenil)propilo, pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexilcarboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo.

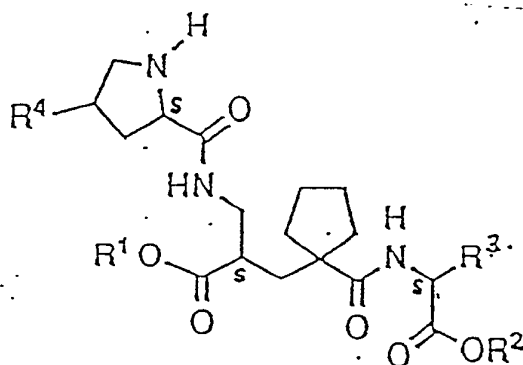
4^a. - Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por R³ representar benziloximetilo, 1-(2-butenil)oximetilo, 1-(4-metoxi-2-butenil)oximetilo ou 2-cloro-2-propeniloximetilo, e R⁴ representar H.

5^a. - Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R¹ representar H, e R² representar metilo, (3-fenil)propilo ou (3-ciclo-hexil)propilo.

6^a. - Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por R¹ representar pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexilcarboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, e R² representar etilo.

7^a. - Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ e R² representarem ambos H.

8^a. - Composto de acordo com as reivindicações 1 a 7, caracterizado por o estereoisômero preferido apresentar a fórmula:

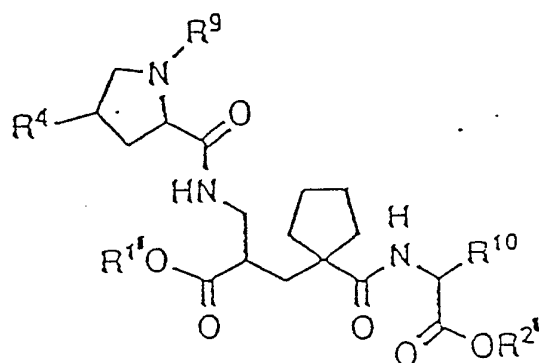


9ª. - Composição farmacêutica, caracterizada por compreender um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, juntamente com um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

* 10ª. - Composto de fórmula (I), um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou uma composição farmacêutica contendo um deles, caracterizados por se destinarem a utilização em medicina.

11ª. - Utilização de um composto de fórmula (I), de um seu sal farmacêuticamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica contendo um deles, caracterizada por os referidos compostos ou composição serem empregados na preparação de um medicamento para o tratamento da hipertensão, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal.

12ª. - Composto, caracterizado por apresentar a fórmula:



(IV)

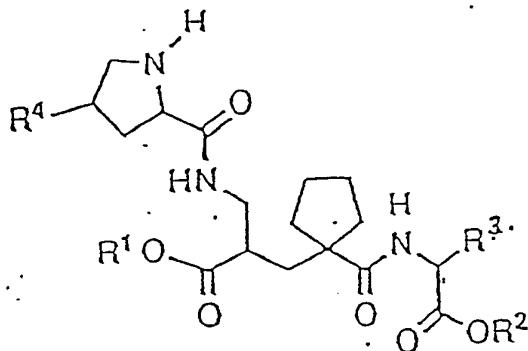
em que $R^{1'}$ e $R^{2'}$ são como definido na reivindicação 1 relativamente a R^1 e R^2 , respectivamente, mas não representam H, e $OR^{1'}$ e $OR^{2'}$ são como definido na reivindicação 1 relativamente a OR^1 e OR^2 , R^4 é como definido na reivindicação 1, R^9 representa um grupo convencional de N-protecção de amino-ácidos e R^{10} é como definido na reivindicação 1 relativamente a R^3 , em que quaisquer grupos reactivos aí presentes se encontram facultativamente protegidos.

13ª. - Composto de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por $R^{1'}$ e $R^{2'}$ serem cada um, independentemente, seleccionados de entre t-butilo e benzilo.

14ª. - Método para o tratamento profilático ou curativo da hipertensão, insuficiência cardíaca ou insuficiência renal, num ser humano, caracterizado por compreender a administração ao referido ser humano de uma quantidade eficaz de um composto de fórmula (I), de um seu sal farmceuticamente aceitável, ou de uma composição farmacêutica contendo um deles.

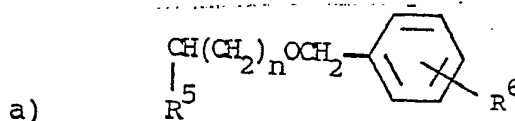
15ª. - Processo para a preparação de um composto que apresenta a fórmula:

~~Handwritten scribbles~~

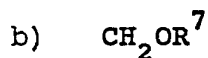


em que R^1 e R^2 representam cada um, independentemente, H ou um grupo formador de éster biolábil, e um ou ambos de OR^1 e R^2 podem ser facultativamente substituídos por NH_2 ;

* R^3 representa:

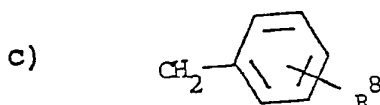


em que R^5 representa H ou metilo, R^6 representa H ou halo, e n representa 0 ou 1;

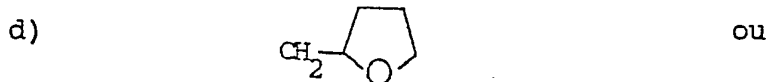


em que R^7 representa alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_3-C_6 , alquinilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_4)alquenilo C_3-C_6 , (halo)alquenilo C_3-C_6 , (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo C_1-C_6 ou (CF_3) alquilo C_1-C_6 ;

~~Handwritten signature or scribble~~



em que R^8 representa CH_2OH , CH_2OCH_3 , $OCH(R^5)CH_2OH$ ou $OCH_2CH_2OCH_3$ e R^3 é como previamente definido;

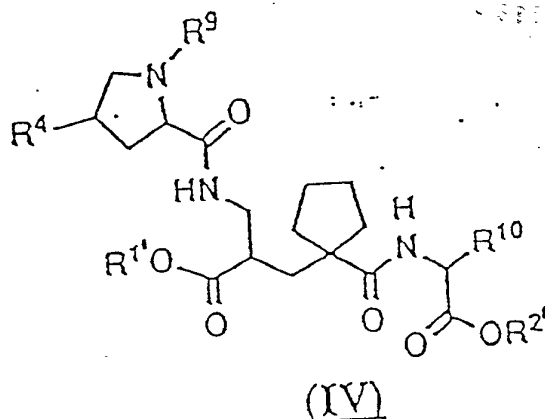


e) (alcoxi C_1-C_4)alquenilo C_3-C_6 ou (alcoxi C_1-C_4)alquilo C_2-C_6 ;

e R^4 representa H ou hidroxí;

e de seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

caracterizado por compreender a remoção de R^9 , de quaisquer grupos de protecção presentes em R^{10} , e facultativamente de qualquer um ou de ambos os grupos formadores de éster bioláveis $R^{1'}$ e $R^{2'}$ que possam estar presentes, a partir de um composto de fórmula:



em que R^4 é como definido na reivindicação 1, R^9 representa um grupo convencional de N-protecção de amino-ácidos, R^{10} é como definido na reivindicação 1 relativamente a R^3 , em que quaisquer grupos reactivos aí presentes se encontram facultativamente protegidos, e $R^{1'}$ e $R^{2'}$ são como definido na reivindicação 1 relativamente a R^1 e R^2 , mas não representam H, e $OR^{1'}$ e $OR^{2'}$ são como definido na reivindicação 1 relativamente a OR^1 e OR^2 , e facultativamente o isolamento sob a forma, ou a formação, de um sal farmacêuticamente aceitável do produto.

16ª. - Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por R^1 e R^2 serem cada um, independentemente, seleccionados de entre H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_7 , (ciclo-hexil)alquilo C_1-C_3 , (fenil)alquilo C_1-C_3 , 1-(alcanoil C_2-C_5 -oxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_6 -acetoxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(cicloalquil C_5-C_7 -carboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(2-indanilcarboxi)alquilo C_1-C_4 , 1-(benzoiloxi)alquilo C_1-C_4 , 3-ftalidilo, 1-(alcoxi C_1-C_4 -carboniloxi)alquilo C_1-C_4 , [4-(5-[alquil C_1-C_4]-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, acetonoilo, indanilo e piridilo.

17ª. - Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por R^1 e R^2 serem cada um, independentemente,

selecionados de entre H, metilo, etilo, (3-ciclo-hexil)propilo, (3-fenil)propilo, pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexilcarboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo.

18ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R^1 representar H, e R^2 representar metilo, (3-fenil)propilo ou (3-ciclo-hexil)propilo.

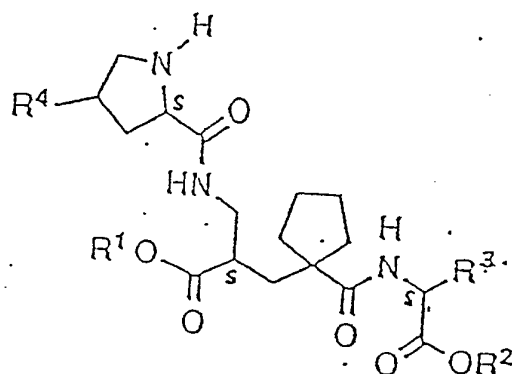
19ª. - Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado por R^1 representar pivaloiloximetilo, 1-(ciclo-hexilacetoxi)etilo, 1-(ciclo-hexilcarboxi)etilo, 1-(2-indanilcarboxi)etilo, 1-(benzoiloxi)etilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo ou [4-(5-metil-1,3-dioxolen-2-onil)]metilo, e R^2 representar etilo.

20ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado por R^9 representar t-butoxicarbonilo, benziloxicarbonilo ou 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo e ser removido por meio de acidólise, hidrogenólise ou ou tratamento com zinco em ácido acético glacial, respectivamente.

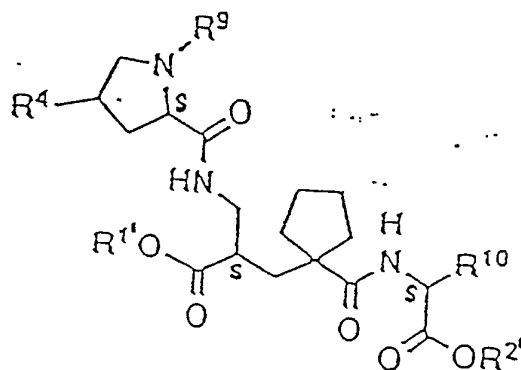
21ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula (I), em que R^1 e R^2 representam ambos H e R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 15, ou de um seu sal farmacologicamente aceitável, caracterizado por compreender a sujeição de um composto de fórmula (I), em que R^1 representa H, R^2 representa grupo formador de éster biolável e R^3 e R^4 são como definidos na reivindicação 15, a hidrólise básica e facultativamente o isolamento sob a forma, ou a formação, de um sal farmacologicamente aceitável do produto.

22^a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 21, caracterizado por R³ representar benziloximetilo, 1-(2-butenil)oximetilo, 1-(4-metoxi-2-butenil)oximetilo ou 2-cloro-2-propeniloximetilo, e R⁴ representar H.

23^a. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 22, caracterizado por o estereoisómero preferido do produto apresentar a fórmula:



e por o intermediário precursor apresentar a fórmula:



Lisboa, 11 de Março de 1992

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