

(11) *Número de Publicação:* **PT 751783 E**

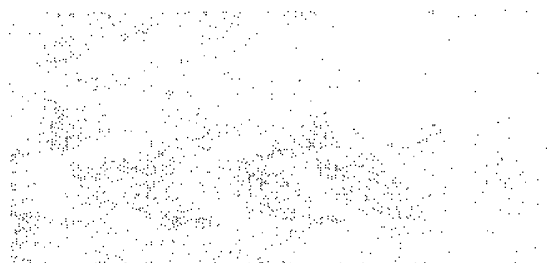
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K038/05 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1995.02.28	(73) Titular(es): MERRELL PHARMACEUTICALS INC. 2110 EAST GALBRAITH ROAD, CINCINNATI OHIO US
(30) Prioridade: 1994.03.24 US 217350	
(43) Data de publicação do pedido: 1997.01.08	(72) Inventor(es): GARY ALAN FLYNN RICHARD CYRUS DAGE JOHN F. FRENCH US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.02.02	(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS AMINOACETILMERCAPTO HIPOCOLESTEROLÉMICOS ANTIATEROSCLERÓTICOS E HIPOTRIGLICERIDÉMICOS

(57) Resumo:



Nº 751783

f. l. A

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS AMINOACETILMERCAPTO HIPOCOLESTEROLÉMICOS, ANTIATEROSCLERÓTICOS E HIPOTRIGLICERIDÉMICOS"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A doença cardíaca coronária (CHD) permanece a principal causa de morte nos países industrializados. Apesar de decréscimos recentes na mortalidade por CHD, a CHD é ainda responsável por mais de 500.000 mortes nos E.U.A. anualmente. Calcula-se que a CHD, directa e indirectamente, custa aos E.U.A. mais do que \$100 biliões por ano. A principal causa da CHD é a aterosclerose, uma doença caracterizada pela deposição de lípidos (colesterol e triglicéridos) nas paredes das artérias, resultando num estreitamento do lúmen arterial e finalmente no endurecimento das artérias.

A aterosclerose tal como manifestada na sua principal complicação clínica, doença cardíaca coronária (CHD) ou doença cardíaca isquémica, continua a ser a principal causa de morte em países industrializados. É agora bem aceite que a aterosclerose pode começar com lesão local no endotélio arterial seguida pela penetração dos monócitos circulatórios na íntima da parede arterial onde ficam carregados com lípidos derivados de lipoproteínas. Praticamente ao mesmo tempo parece haver uma migração de células dos músculos lisos das artérias da camada intermédia para a camada íntima e a sua proliferação aí conjuntamente com a deposição de lípidos e acumulação de células esponjosas na lesão. À medida que a placa aterosclerótica se desenvolve progressivamente provoca a oclusão de mais e mais dos vasos sanguíneos afectados e pode eventualmente levar a isquémia, trombose ou enfarte. É portanto desejável proporcionar

f L A

métodos de inibição da progressão da aterosclerose em doentes dela necessitados.

O Consensus Development Conference Panel dos National Institutes of Health concluíram que o abaixamento dos níveis de colesterol no plasma (especificamente níveis sanguíneos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade) definitivamente reduzirá o risco de ataques cardíacos devidos a CHD. As lipoproteínas do soro são os veículos para os lípidos na circulação. São classificadas de acordo com a sua densidade; i.e., os quilomicra, lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de alta densidade (HDL). Cerca de 50% a 70% do colesterol que circula no sangue é transportado como LDL. Em contraste, cerca de 25% do colesterol total encontra-se em HDL, enquanto as VLDL transportam a maior parte dos triglicéridos do sangue e só cerca de 10% a 15% do colesterol total.

Os quilomicra juntam-se na parede intestinal a partir de produtos da digestão de lípidos e são então transportados para a circulação periférica através do sistema torácico-linfático. Na circulação, são degradados por lipase de lipoproteínas (LPL) em ácidos gordos livres e triglicéridos que são principalmente utilizados pelos músculos para fornecer energia ou são armazenados em tecido adiposo. As outras lipoproteínas do soro estão envolvidas no transporte dos lípidos sintetizados endogenamente. O transporte de lípidos endógenos inicia-se quando o fígado segrega triglicéridos e colesterol para o plasma como VLDL. Os triglicéridos das VLDL são clivados nos capilares por LPL a IDL e finalmente LDL. Algumas destas partículas são rapidamente eliminadas pelo fígado por endocitose mediada por receptores. As restantes circulam sobretudo como LDL.

À medida que as células morrem e as membranas celulares são degradadas, o colesterol é libertado continuamente para o

f l A

plasma e torna-se HDL. As HDL promovem a remoção de colesterol das células periféricas e facilitam o seu transporte de volta ao fígado.

O colesterol das paredes arteriais deriva quase exclusivamente das LDL [Brown e Goldstein, *Ann. Rev. Biochem.* 52, 223 (1983); Miller, *Ann. Rev. Med.* 31, 97 (1980)]. Os investigadores de Framingham verificaram que quanto mais elevados os níveis de LDL, maior era o risco de desenvolver CHD ([*Am. J. Med.* 80 (Supl. 2A) 23-32, 1986]. Em doentes com baixos níveis de LDL, é raro o desenvolvimento de aterosclerose [Patton et al., *Clin. Chem.* 29, 1890 (1983)]. Em conformidade, é desejável proporcionar um método para a redução do colesterol no plasma em doentes com hipercolesterolemia ou com risco de desenvolver hipercolesterolemia.

Os níveis elevados de colesterol também estão associados a um número de estados patológicos, incluindo doença das artérias coronárias, angina pectoris, doenças das artérias carótidas, síncope, arterioesclerose cerebral, e xantoma. É desejável proporcionar um método para redução do colesterol do plasma em doentes com ou com risco de desenvolver estados patológicos associados a níveis elevados de colesterol.

A hipertrigliceridemia é um estado em que há uma quantidade excessiva de triglicéridos (> 500 mg/dL) no plasma. Pode desempenhar um papel na aterogénese e no desenvolvimento de doença cardíaca coronária [Vega e Grundy, *Adv. Exp. Med.* 243, 311 (1989)]. Além disso, a hipertrigliceridemia grave (> 1000 mg/dL) está associada a quilomicronemia e provoca pancreatite aguda [Ver K. Soergel, ACUTE PANCREATITIS, em *Gastrointestinal Disease* 91, 3ª ed. (Sleisenger, M. H., e Fordtran, J. S., eds.), W. B. Saunders Company, Filadélfia, Pa., 1983, páginas 1462-1485; e Ver Brown, M. S., e Goldstein, J. L., DRUGS USED IN THE TREATMENT OF HYPERLIPOPROTEINEMIAS, em *Goodman and Gillman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics* 34, 7ª edição,

(Macmillan Publishing Co., Nova Iorque, 1985, páginas 827-845]. Os aumentos graves de quilomicra induzem directamente pancreatite, e pode ser prevenida pela redução de triglicéridos [U.S. Department of Health and Human Services, Publicação NHI Nº 89-2925, páginas 74-77, Janeiro de 1989, "Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults"]. É portanto desejável proporcionar um método para redução de triglicéridos no plasma em doentes com hipertrigliceridemia.

A presente invenção relaciona-se com a utilização de certos derivados de mercaptoacetilamida para o tratamento de doentes que sofrem de hipertrigliceridemia, aterosclerose e hipercolesterolemia.

A EP 0 446 140 descreve novas pirrolo[1,2-a]tieno[3,2-f]diazepinas[1,4] e a utilização destes compostos no tratamento da hipercolesterolemia.

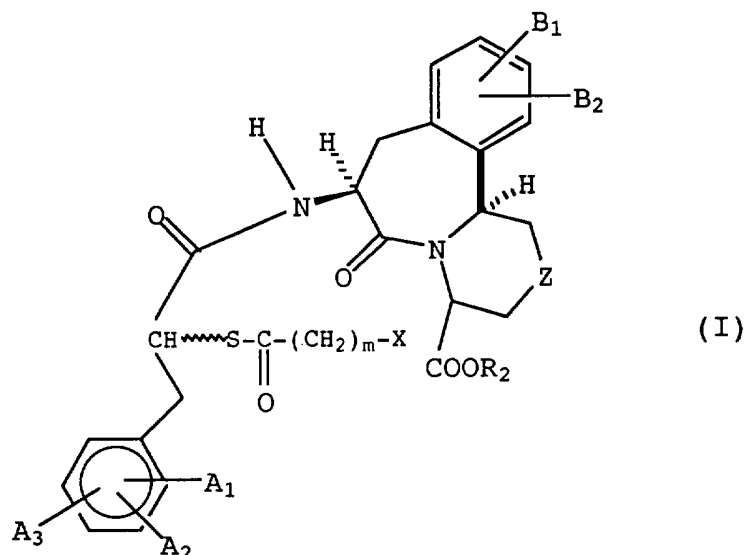
A WO 93/16103 descreve derivados de aminoacetil-mercaptoacetilamida úteis como inibidores de encefalinase e ACE.

A EP 533 084 descreve composições farmacêuticas compreendendo péptidos natriuréticos ou inibidores de endopeptidase neutros para o tratamento e prevenção de proliferação mio-íntima na aterosclerose.

f l A

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é dirigida à utilização de um composto de Fórmula I



em que

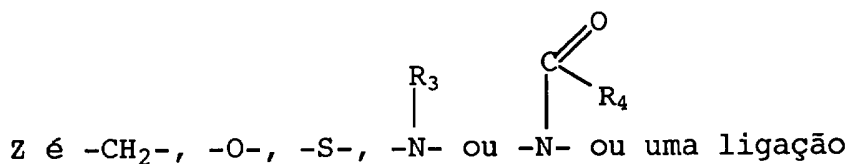
B₁ e B₂ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; -OR₁ em que R₁ é um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- em que Ar é um grupo fenilo ou naftilo não substituído ou substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilenodioxi, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, fluoro e cloro e Y é um C₀-C₄ alquilo; ou, quando B₁ e B₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, B₁ e B₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

A₁, A₂ e A₃ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; nitro; amino; flúor, cloro, um grupo -OR₁ ou Ar-Y; ou, quando A₁ e A₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, A₁ e A₂ podem ser tomados conjuntamente com os

f l A

referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxí;

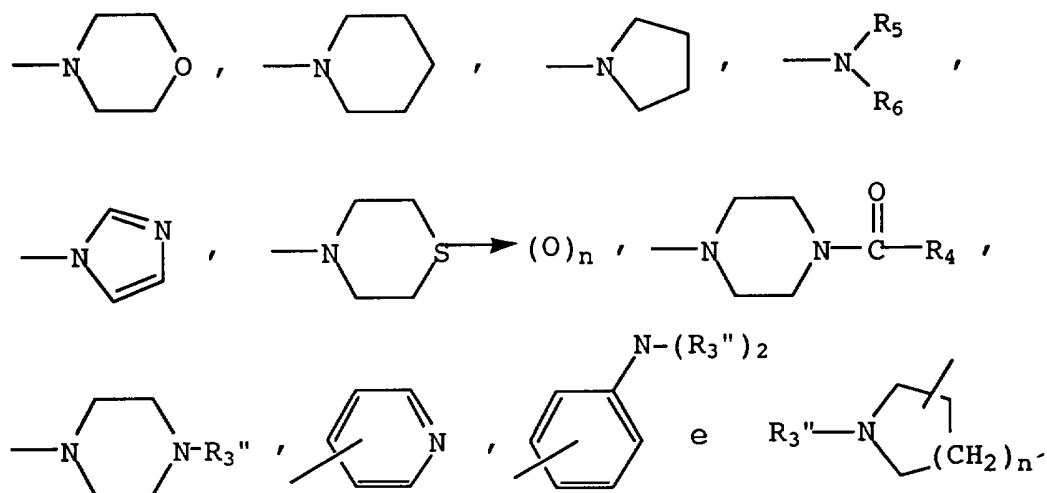
R₂ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo, um grupo Ar-Y- ou -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃;



em que R₃ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- e R₄ é -CF₃, um C₁-C₁₀ alquilo ou um grupo Ar-Y-;

m é um número inteiro 0 a 5;

X é seleccionado do grupo que consiste em



em que R₅ e R₆ são cada um independentemente um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- e n é um número inteiro 0-2; n' é um número inteiro 1-2; e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de

f l A

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Tal como aqui utilizado, o termo "C₁-C₄ alquilo" refere-se a um radical hidrocarbilo saturado de cadeia linear ou ramificada com um até quatro átomos de carbono e inclui metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciário e outros semelhantes. O termo "C₁-C₁₀ alquilo" refere-se a radicais hidrocarbilo saturados de cadeia linear ou ramificada com um até dez átomos de carbono, respectivamente, incluindo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciário, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo, octilo, nonilo, ou decilo e outros semelhantes. O termo "halogéneo", "halo", "halogeneto", ou "Hal" refere-se a um átomo de cloro, bromo, ou iodo. O termo "BOC" refere-se a t-butiloxicarbonilo. O termo "C₁-C₄ alcoxi" refere-se a um radical hidroxicarboxi saturado de cadeia linear ou ramificada com um até quatro átomos de carbono e inclui metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, butoxi terciário e outros semelhantes.

Tal como aqui utilizado, o termo "Ar-Y-" refere-se a um radical em que Ar é um grupo arilo e Y é um C₀-C₄ alquilo. O termo "Ar" refere-se a um grupo fenilo ou naftilo não substituído ou substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilenodioxo, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, fluoro e cloro. O termo "C₀-C₄ alquilo" refere-se a um radical hidrocarbilo saturado de cadeia linear ou ramificada com zero até quatro átomos de carbono e inclui uma ligação, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciário e outros semelhantes. Dentro do âmbito do termo "Ar-Y-" estão especificamente incluídos fenilo,

naftilo, fenilmetilo ou benzilo, feniletilo, p-metoxibenzilo, p-fluorobenzilo e p-clorobenzilo.

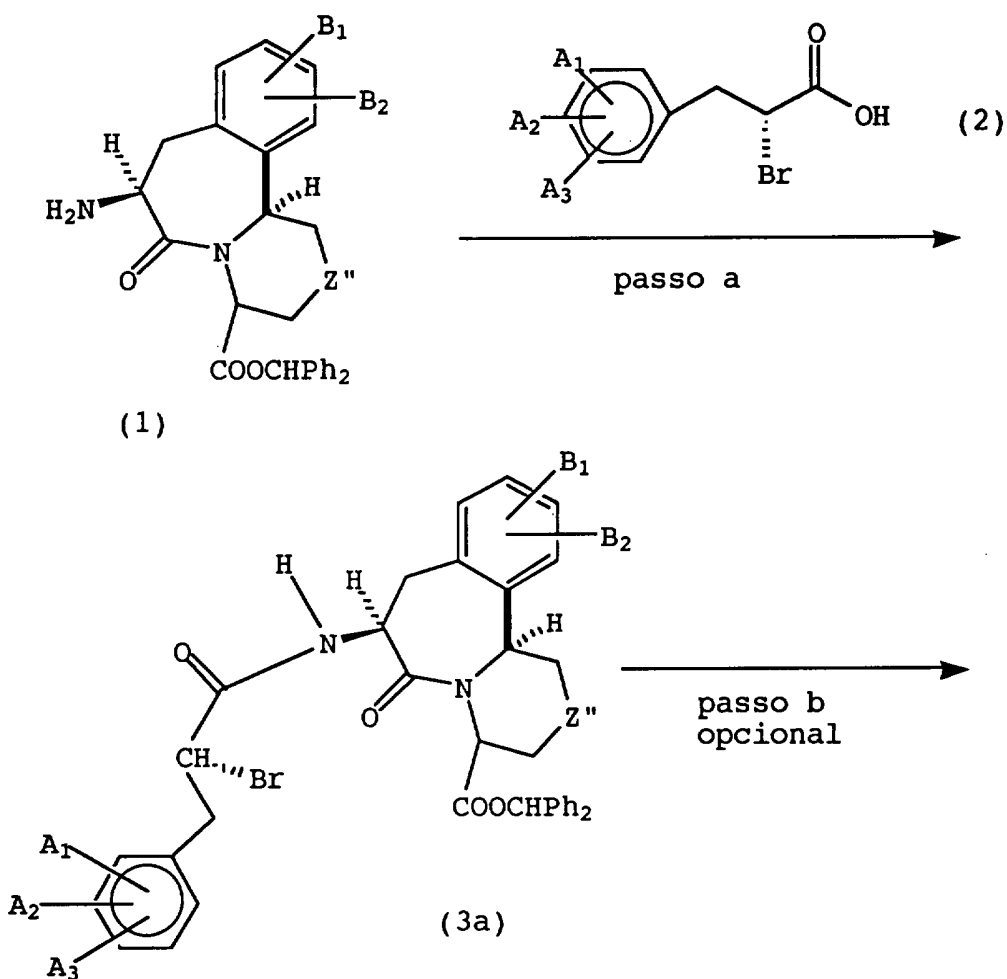
Tal como aqui utilizada, a designação "w" refere-se a uma ligação a um átomo quiral para a qual não está designada a estereoquímica.

Os compostos de Fórmula (I) podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com qualquer ácido orgânico ou inorgânico, não-tóxico. Ácidos inorgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico e fosfórico e sais ácidos de metais tais como monohidrogeno ortofosfato de sódio e hidrogeno sulfato de potássio. Ácidos orgânicos ilustrativos que formam sais adequados incluem os ácidos mono, di e tricarboxílicos. Ilustrativos desses ácidos são, por exemplo, acético, trifluoroacético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzóico, hidroxibenzóico, fenilacético, cinâmico, salicílico, 2-fenoxibenzóico e ácidos sulfônicos tais como ácido metano sulfónico, trifluorometano sulfónico, 2-hidroxietano sulfónico e p-toluenossulfónico.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados utilizando procedimentos e técnicas bem conhecidas e entendidas por uma pessoa com conhecimentos correntes da arte. No Esquema A está apresentado um esquema sintético geral para a preparação destes compostos em que todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que sejam definidos de outro modo.

f l A

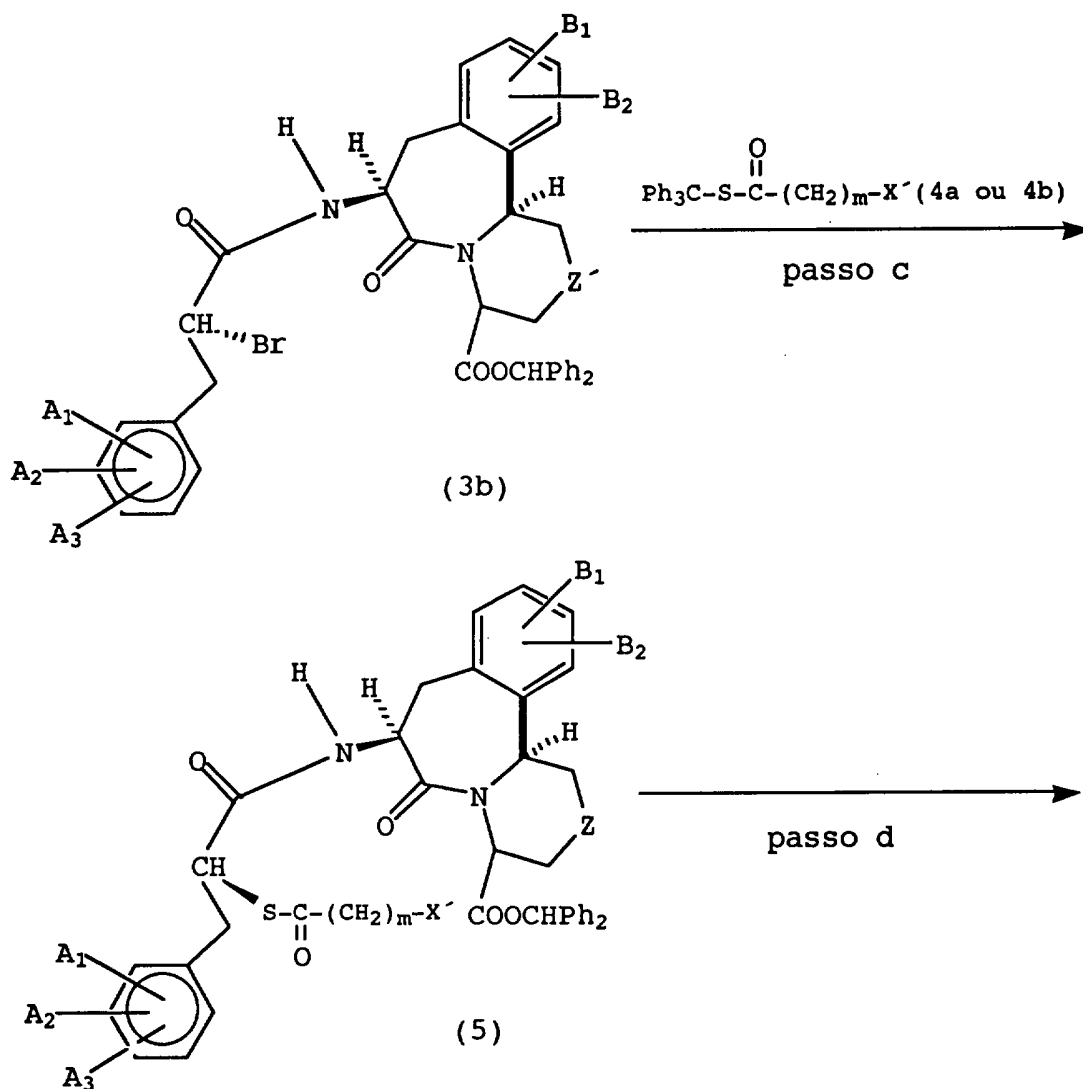
Esquema A



No passo a, o composto (R)-bromotricíclico apropriado de estrutura (3a) pode ser preparado fazendo reagir o composto amino tricíclico apropriado de estrutura (1) com o composto (R)-bromo ácido apropriado de estrutura (2). Por exemplo, pode fazer-se reagir o composto amino tricíclico apropriado de estrutura (1) com o composto (R)-bromo ácido apropriado de estrutura (2) na presença de um reagente de acoplamento tal como EEDQ (2-etoxi-2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina), DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), ou cianofosfonato de dietilo num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno para dar o composto (R)-bromo-tricíclico apropriado de estrutura (3a).

f l a

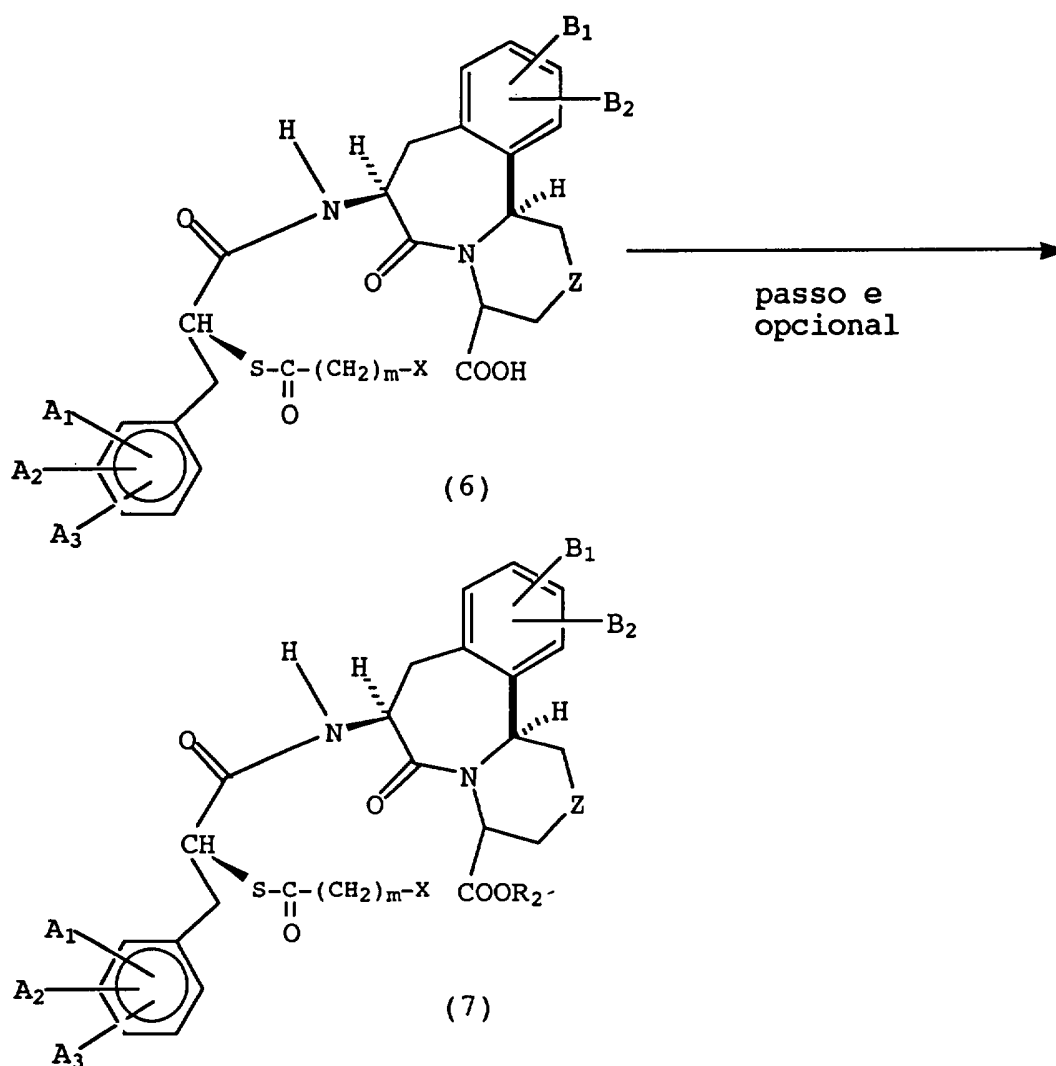
Esquema A Cont.



No passo opcional b, a funcionalidade amino desses compostos (R)-bromotricíclicos de estrutura (3a) em que Z é NH podem ser submetidos a alquilação redutiva com um aldeído apropriado de estrutura $\text{R}_3'\text{(n-1)CHO}$ utilizando cianoborohidreto de sódio tal como é conhecido na arte para dar o correspondente composto (R)-bromotricíclico de estrutura (3b) em que Z é NR_3' , em que R_3' é C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y.

f l a

Esquema A Cont.



Alternativamente, a funcionalidade amino daqueles compostos (R)-bromotricíclicos de estrutura (3a) em que Z é NH podem ser acilados utilizando o cloreto de acilo apropriado de estrutura R_4CO-Cl ou o anidrido apropriado $(R_4CO)_2-O$ tal como é conhecido na arte para dar o correspondente composto (R)-bromotricíclico de estrutura (3b) em que Z é $N-C(O)R_4$.

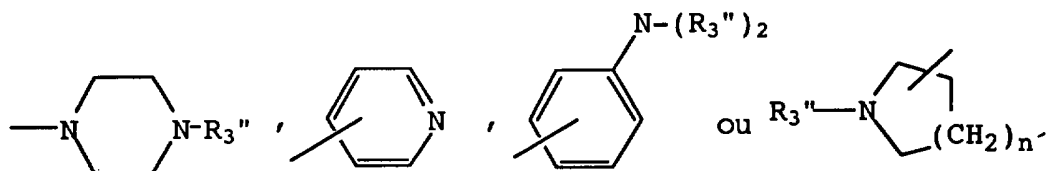
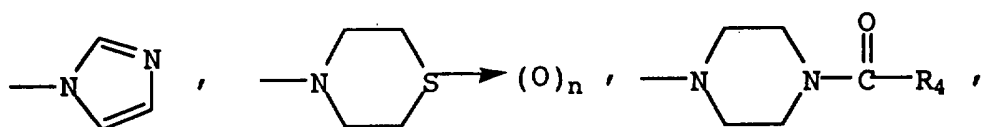
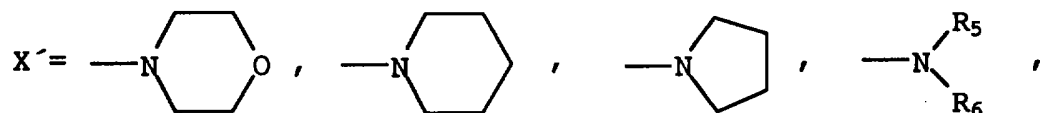
f l A

Esquema A Cont.

$Z'' = -CH_2-, -O-, -S-, -NH-$ ou uma ligação

$Z' = -NR_3'-$ ou $-NC(O)R_4-$

$R_2' =$ um C_1-C_4 alquilo, um grupo $Ar-Y-$ ou $-CH_2O-C(O)C(CH_3)_3$



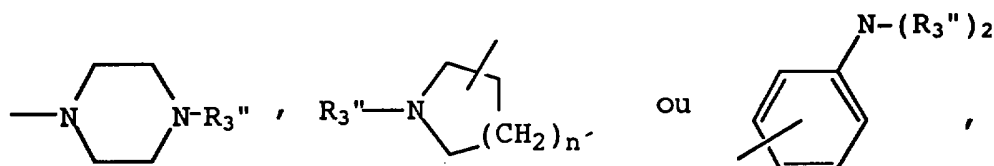
$B_3'' = BOC, C_1-C_4$ alquilo ou um grupo $Ar-Y$

No passo c, o composto (S)-aminoacetiltiotricíclico apropriado de estrutura (5) pode ser preparado fazendo reagir o composto (R)-bromotricíclico apropriado de estrutura (3a ou 3b) com o aminotiolacetato de trifenilmetilo apropriado de estrutura (4a ou 4b) em condições básicas tais como hidreto de sódio, sulfureto de hidrogénio num solvente aprótico adequado tal como dimetilformamida.

No passo d, a funcionalidade éster difenilmetílico do composto (S)-aminoacetiltiotricíclico apropriado de estrutura (5) pode ser removida utilizando ácido trifluoroacético para dar o correspondente composto (S)-aminoacetiltiotricíclico de estrutura (6).

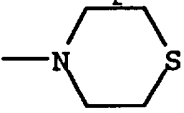
Para aqueles compostos (S)-aminoacetiltiotricíclicos de estrutura (5) em que X' é

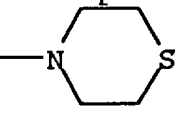
f. l. 2



em que R_3'' é BOC, o grupo protector BOC também é removido durante a remoção do éster difenilmetílico do passo d.

No passo e opcional, a funcionalidade ácido carboxílico do do composto (S)-aminoacetiltiotricíclico apropriado de estrutura (6) pode ser reesterificada por técnicas bem conhecidas na arte para dar o correspondente composto (S)-aminoacetiltiotricíclico de estrutura (7).

Além disso, a funcionalidade sulfureto daqueles compostos (S)-aminotiotricíclicos de estrutura (6) em que X é 

pode ser oxidada por técnicas e procedimentos bem conhecidos na arte, tais como hexahidrato de sal de magnésio do ácido monoperoxiftálico para dar os compostos (S)-aminotiotricíclicos de estrutura (6) em que X é  $(\text{O})_{n'}$, em que n' é 1 ou 2.

Além disso, a funcionalidade nitro daqueles composto (S)-aminotiotricíclicos de estrutura (6) em que A_1 , A_2 , ou A_3 é um grupo nitro, podem ser reduzidos por técnicas e procedimentos bem conhecidos na arte, tais como zinco/ácido acético, para dar os compostos (S)-aminotiotricíclicos de estrutura (6) em que A_1 , A_2 , ou A_3 é um grupo amina.

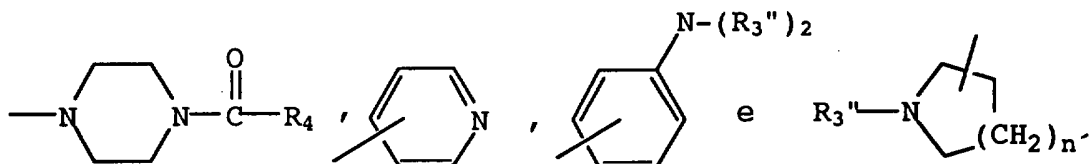
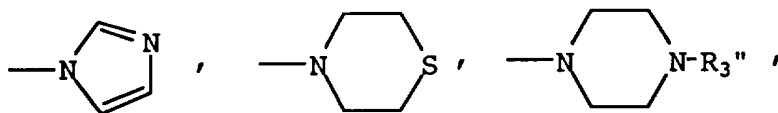
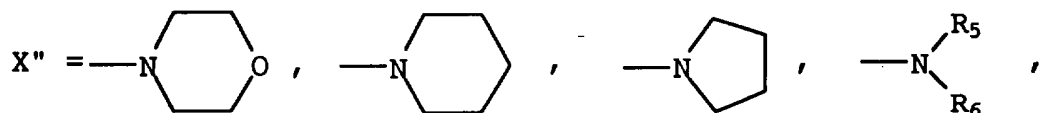
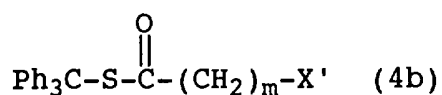
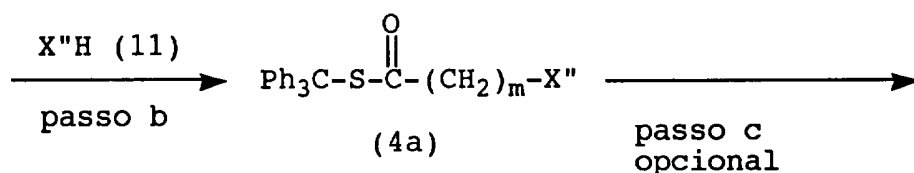
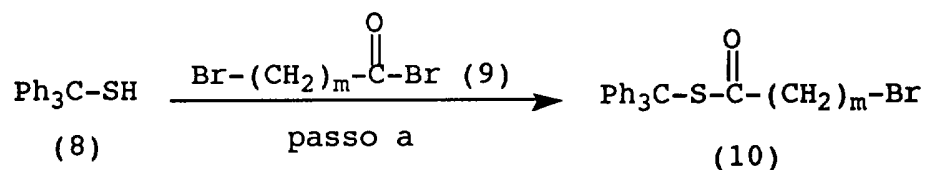
Embora o Esquema A proporcione a preparação de compostos de Fórmula (I) em que a funcionalidade tioacetato tem a configuração (S), os compostos de Fórmula (I) em que a funcionalidade tioacetato tem a configuração (R) podem ser

f l A

preparados por substituição do composto (R)-bromo apropriado de estrutura (2) pelo correspondente composto (S)-bromo.

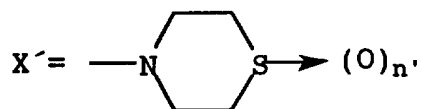
O Esquema B proporciona um esquema sintético geral para a preparação de aminotiolacetatos de trifenilmetilo de estruturas (4a e 4b).

Esquema B



f. l. A

Esquema B Cont.



$n' = 1$ ou 2

$R_3'' = \text{BOC}, \text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alquilo ou um grupo Ar-Y}$

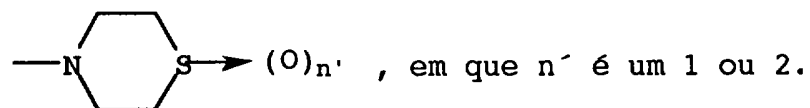
No passo a, faz-se reagir um trifenilmetil mercaptano (8) e brometo de bromoacetilo (9) em condições básicas, tais como piridina, num solvente aprótico tal como cloreto de metileno para dar bromotiolacetato de trifenilmetilo de estrutura (10).

No passo b, faz-se reagir o bromotiolacetato de trifenilmetilo de estrutura (10) com o composto amino apropriado de estrutura (11) em condições básicas, tais como piridina, num solvente aprótico tal como cloreto de metileno para dar aminotiolacetato de trifenilmetilo apropriado de estrutura (4a).

No passo c opcional, a funcionalidade sulfureto daqueles compostos aminotiolacetato de de trifenilmetilo de estrutura

de estrutura (4a) em que X é representado por $\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{S} \end{array}$

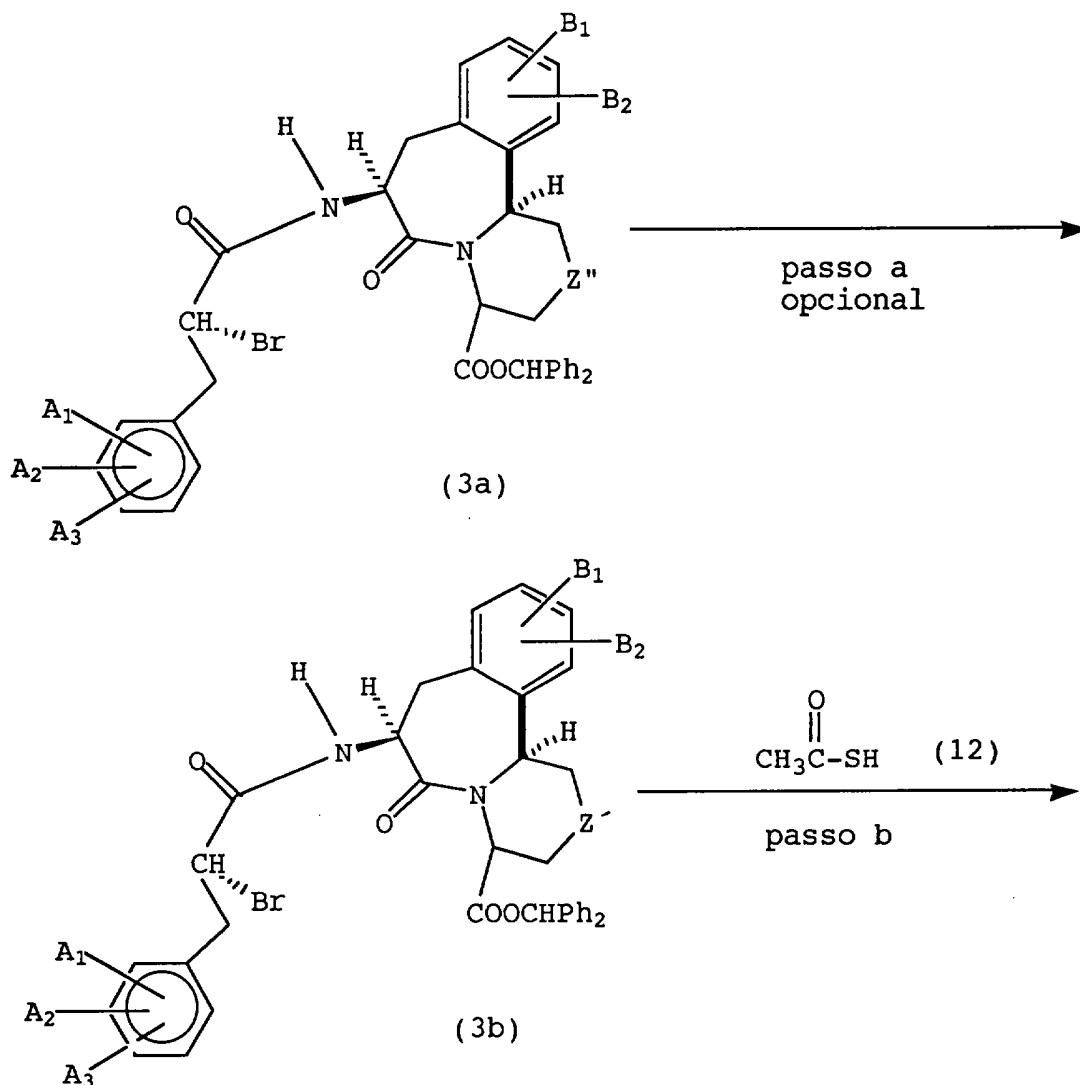
pode ser oxidada por procedimentos bem conhecidos na arte, tais como ácido metacloroperbenzóico, para dar compostos aminotiolacetato de trifenilmetilo de estrutura (4b) em que X é representado por



Alternativamente, os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados tal como descrito no Esquema C. No Esquema C, todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que seja indicado o contrário.

f l A

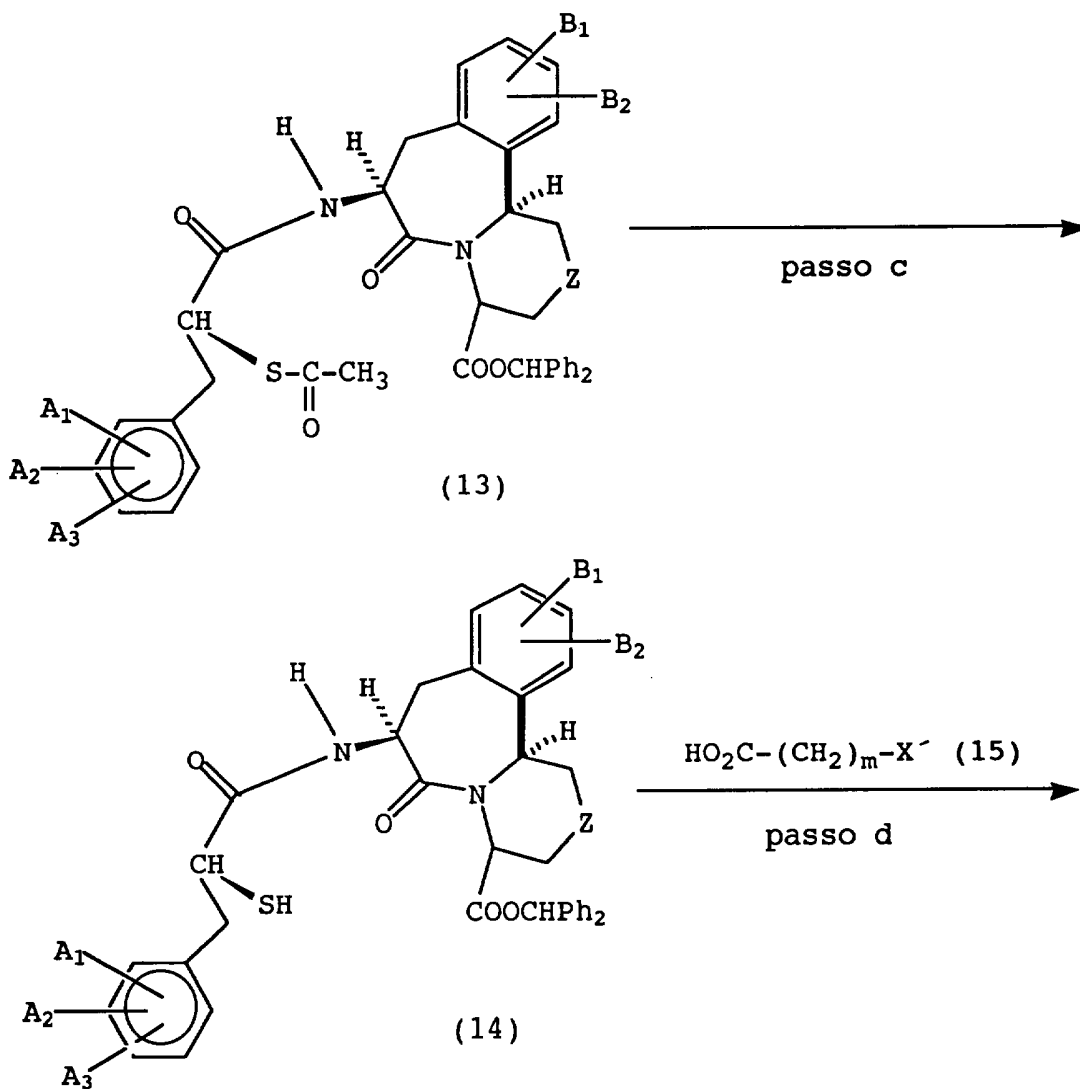
Esquema C



No passo a opcional, a funcionalidade amino daqueles compostos (R)-bromotricíclicos de estrutura (3a) em que Z é NH pode ser submetida a alquilação redutiva com um aldeído apropriado de estrutura R₃'(n-1)CHO tal como descrito anteriormente no Esquema A, passo b opcional para dar o correspondente composto (R)-bromotricíclico de estrutura (3b) em que Z é NR₃', em que R₃' é C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y.

f l A

Esquema C Cont.

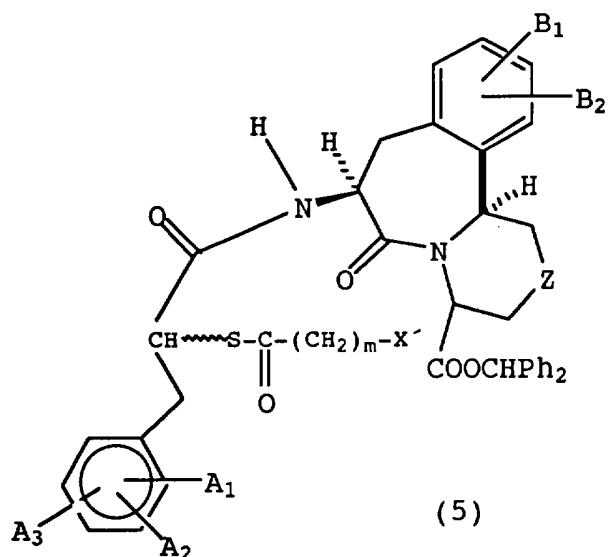


No passo b, o composto (S) acetiltiotricíclico apropriado de estrutura (13) pode ser preparado fazendo reagir o composto (R)-bromotricíclico apropriado de estrutura (3a ou 3b) com ácido tiolacético (12) na presença de uma base, tal como carbonato de cézio. Os reagentes são tipicamente postos em contacto num solvente orgânico adequado tal como dimetilformamida. Os reagentes são tipicamente agitados conjuntamente à temperatura ambiente durante um período de tempo variando desde 1 até 8 horas. O (S)-tioacetato resultante de estrutura (13) é

Final

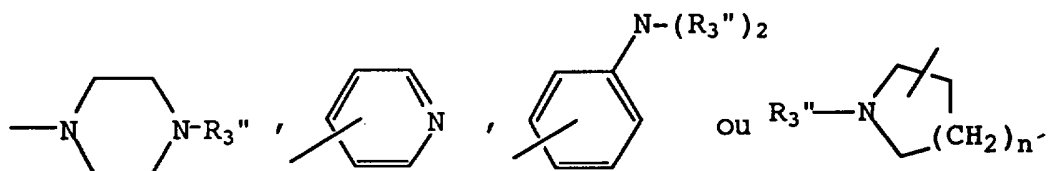
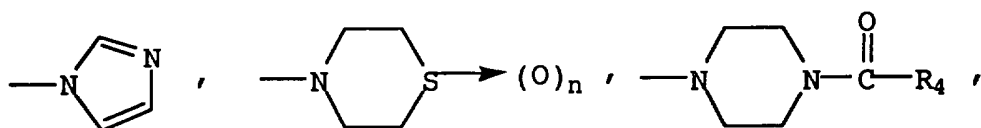
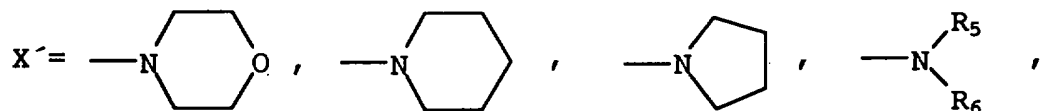
recuperado da zona reaccional por métodos extractivos tal como é conhecido na arte. Pode ser purificado por cromatografia.

Esquema C Cont.



$Z'' = -CH_2-, -O-, -S-, -NH-$ ou uma ligação

$Z' = -NR_3'-$ ou $-NC(O)R_4-$



$R_3'' = BOC$, um C_1-C_4 alquilo ou um grupo $Ar-Y-$.

No passo c, a funcionalidade (S)-tioacetato do composto (S)-acetiltiotricíclico apropriado de estrutura (13) é

hidrolisada ao correspondente composto (S)-tiol de estrutura (14) com amoníaco num solvente prótico adequado tal como etanol.

No passo d, a funcionalidade tiol do composto (S)-tiol apropriado de estrutura (14) é acoplada com o ácido apropriado de estrutura (15) na presença de um reagente de acoplamento para dar o composto (S)-aminoacetiltioltricíclico apropriado de estrutura (5). Por exemplo, pode fazer-se reagir o composto (S)-tiol apropriado de estrutura (14) com o ácido apropriado de estrutura (15) na presença de um reagente de acoplamento tal como p-toluenossulfato de 2-fluoro-1-metilpiridínio, ECI (cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida), carbonildiimidazole, EEDQ (1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina), DCC (1,3-diciclohexilcarbodiimida), ou cianofosfonato de dietilo num solvente aprótico adequado tal como cloreto de metileno para dar o composto (S)-aminoacetilttricíclico apropriado de estrutura (5) que pode ser utilizado tal como descrito anteriormente no Esquema A, passo d.

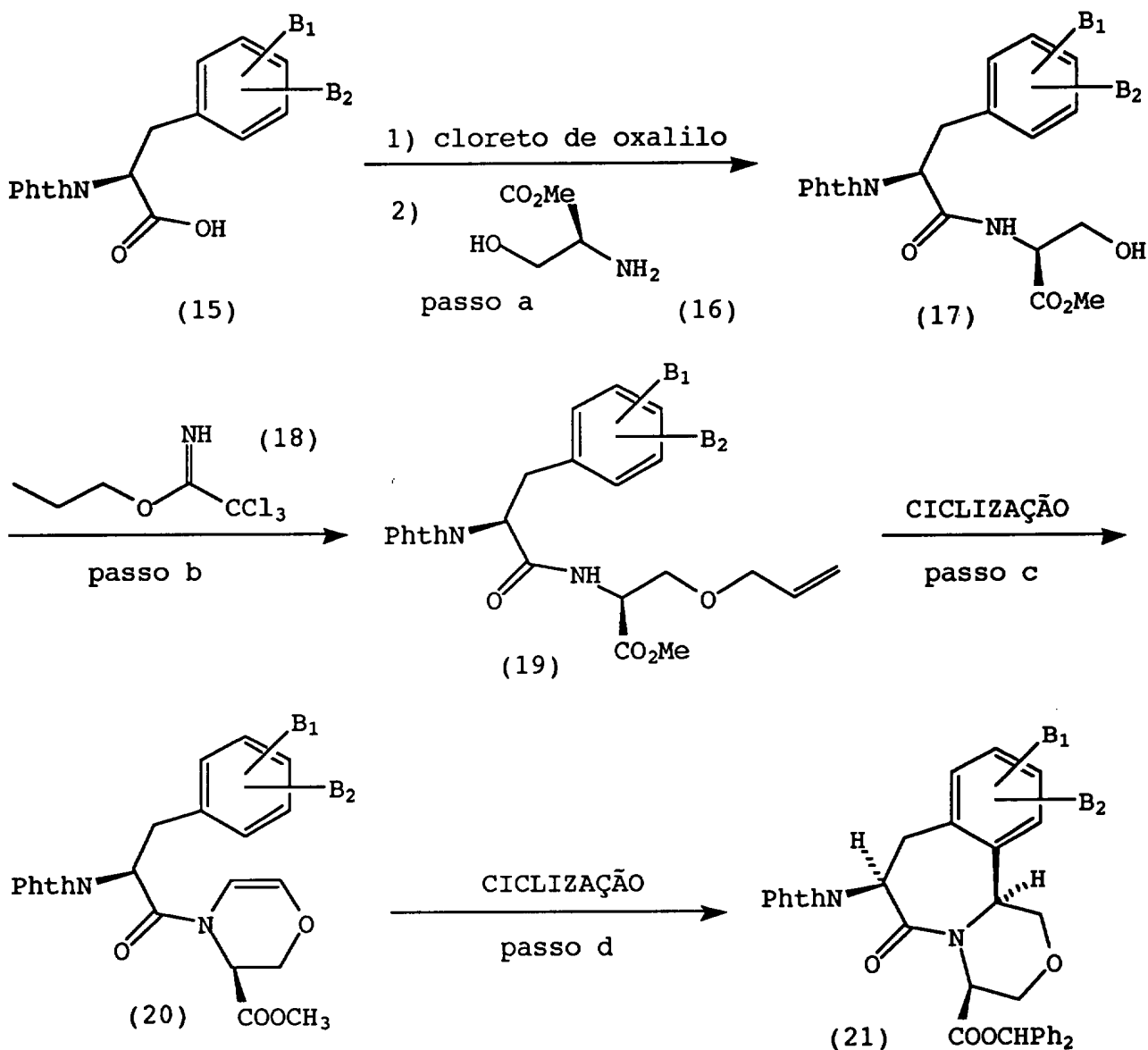
Os composto amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é -O- podem ser preparados tal como descrito no Esquema D. No Esquema D, todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que seja indicado o contrário.

O Esquema D proporciona um procedimento sintético geral para a preparação de compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é -O-.

No passo a, o derivado de (S)-fenilalanina protegido com ftalimida apropriado de estrutura (15) é convertido no correspondente cloreto de ácido, depois feito reagir com o éster metílico de L-serina apropriado de estrutura (16) para dar o correspondente éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina de estrutura (17).

f l a

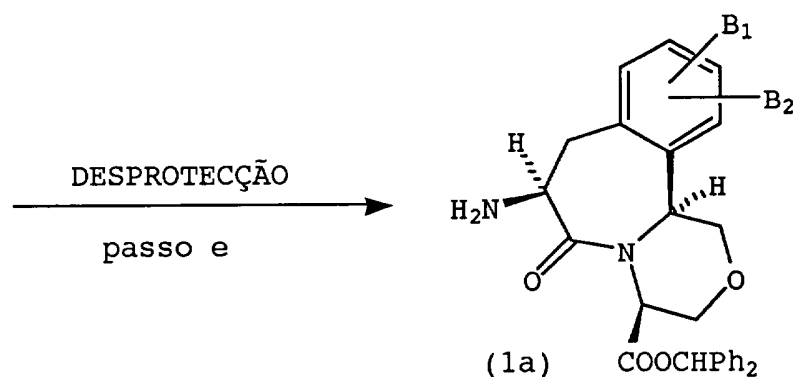
Esquema D



Por exemplo, pode fazer-se reagir o derivado de (S)-fenilalanina protegido com ftalimida apropriado de estrutura (15) com cloreto de oxalilo num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno. O cloreto de ácido resultante pode então ser acoplado com o éster metílico de L-serina apropriado de estrutura (16) utilizando N-metilmorfolina num solvente aprótico adequado, tal como dimetilformamida, para dar o éster

f l a

Esquema D Cont.



metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina apropriado de estrutura (17).

No passo b, a funcionalidade hidroxilo do éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina apropriado de estrutura (17) é alilada com o imidato de alilo de estrutura (18) para dar o correspondente éster metílico 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina-O-alílico apropriado de estrutura (19).

Por exemplo, põe-se em contacto o éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina apropriado de estrutura (17) com 2 equivalentes molares do imidato de alilo de estrutura (18) e um equivalente molar de um ácido adequado tal como ácido trifluorometanossulfónico. Os reagentes são tipicamente postos em contacto numa mistura adequada de solventes orgânicos tais como cloreto de metileno/ciclohexano. Os reagentes são tipicamente agitados conjuntamente à temperatura ambiente sob atmosfera inerte durante um período de tempo variando desde 2-24 horas. O éster metílico 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina-O-alílico de estrutura (19) pode ser recuperado da zona reaccional por métodos extractivos tal como é conhecido na arte. Pode ser purificado por cromatografia em sílica gel ou por cristalização.

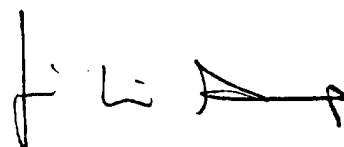
No passo c, o éster metílico 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina-O-alílico apropriado de estrutura (19) é ciclizado para dar a correspondente (4S)-enamina de estrutura (20).

Por exemplo, o éster metílico 1-oxo-3-fenilpropil-L-serina-O-alílico apropriado de estrutura (19) é primeiro posto em contacto com um excesso molar de uma mistura de ozono/oxigénio. Os reagentes são tipicamente postos em contacto numa mistura adequada de solventes orgânicos tais como cloreto de metileno/metanol. Os reagentes são tipicamente agitados durante um período de tempo variando desde 5 minutos até 30 minutos ou até persistir uma cor azul e a numa gama de temperatura desde -78°C até -40°C. A reacção é terminada por adição de um excesso de sulfureto de metilo e o composto aldeído intermediário é recuperado da zona reaccional por métodos extractivos tal como é conhecido na arte.

Faz-se então contactar o composto aldeído intermediário com ácido trifluoroacético num solvente aprótico adequado tal como cloreto de metileno para dar a correspondente (4S)-enamina de estrutura (20).

No passo d, a (4S)-enamina apropriada de estrutura (20) é ciclizada para dar o correspondente composto (4S)-tricíclico de estrutura (21) por uma reacção de Friedel-Crafts catalisada por ácido. Por exemplo, a (4S)-enamina apropriada de estrutura (20) pode ser convertida no correspondente composto (4S)-tricíclico de estrutura (21) por tratamento com uma mistura de ácido trifluorometano sulfónico e anidrido trifluoroacético num solvente aprótico adequado tal como cloreto de metileno.

No passo d, pode ser necessário reesterificar a funcionalidade carboxilo devido às condições de processamento. Por exemplo, pode ser utilizado o tratamento do produto em bruto com bromodifenilmetano num solvente aprótico adequado, tal como dimetilformamida juntamente com uma base não-nucleófila, tal



como carbonato de césio, para dar o correspondente éster (4S)-difenilmetílico.

No passo e, o grupo protector ftalimida do composto (4S)-tricíclico apropriado de estrutura (21) é removido para dar o correspondente composto amino tricíclico de estrutura (1) em que X é -O-. Por exemplo, o grupo protector ftalimida do composto (4S)-tricíclico apropriado de estrutura (21) pode ser removido utilizando monohidrato de hidrazina num solvente prático adequado tal como metanol, para dar o correspondente composto amino tricíclico de estrutura (1a).

Os compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é -NH- podem ser preparados tal como descrito no Esquema E. No Esquema E, todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que seja indicado o contrário.

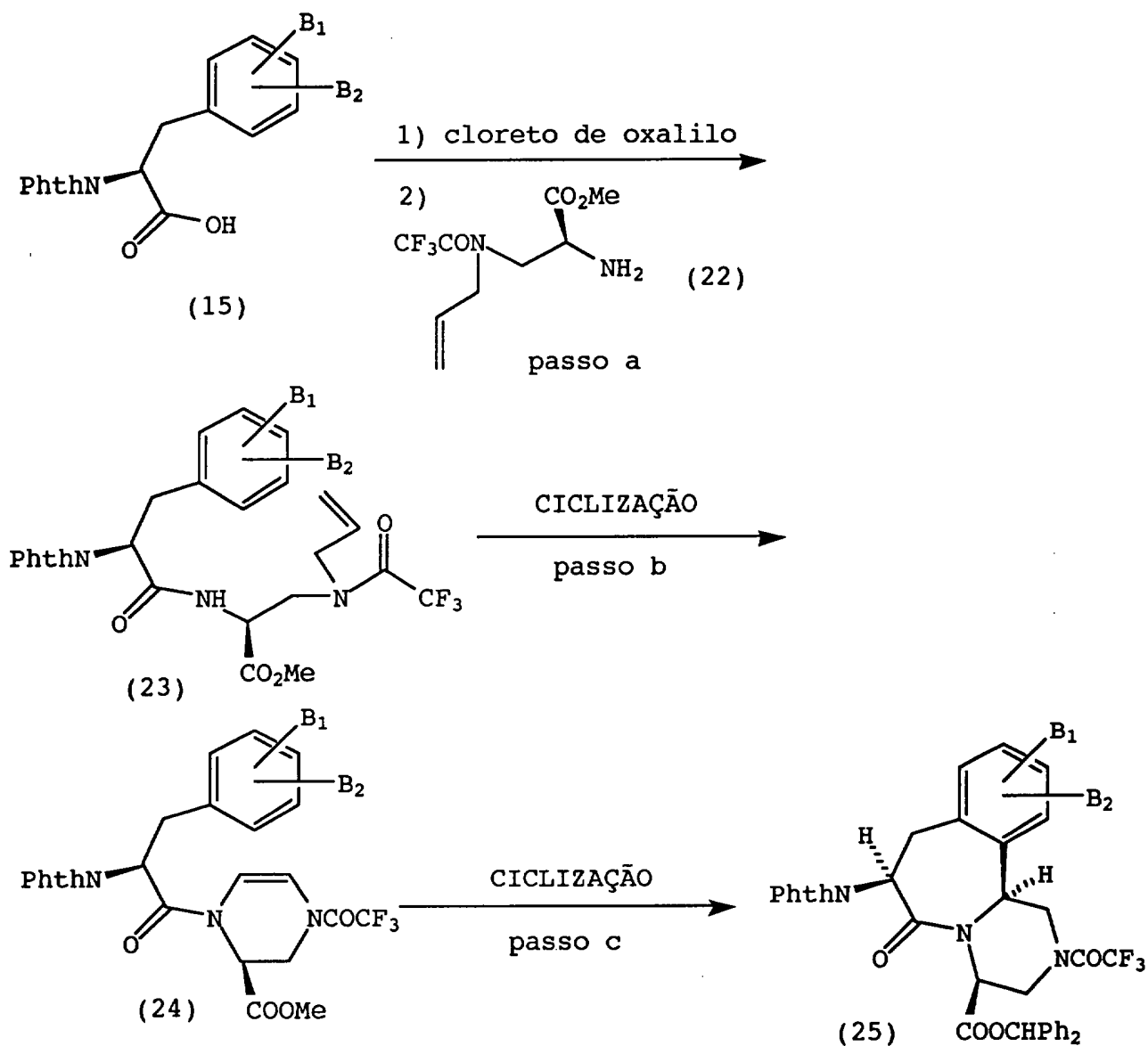
O Esquema E proporciona um procedimento sintético geral para a preparação de compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é -NH-.

No passo a, o derivado de (S)-fenilalanina protegido por ftalimida apropriado de estrutura (15) é convertido no correspondente cloruro de ácido, depois feito reagir com éster metílico do ácido 3-trifluoroacetilamino-3-alil-L-2-aminopropiónico apropriado de estrutura (22) para dar o correspondente éster metílico do 1-oxo-3-fenilpropil-N-trifluoroacetil-N-alil-L-amino ácido de estrutura (23) tal como descrito anteriormente no Esquema D, passo a.

O éster metílico do ácido 3-trifluoroacetilamino-3-alil-L-2-aminopropiónico apropriado de estrutura (22) pode ser preparado a partir de N^α-(benziloxicarbonil)-β-(amino)-L-alanina num processo em 4 passos.

f l a

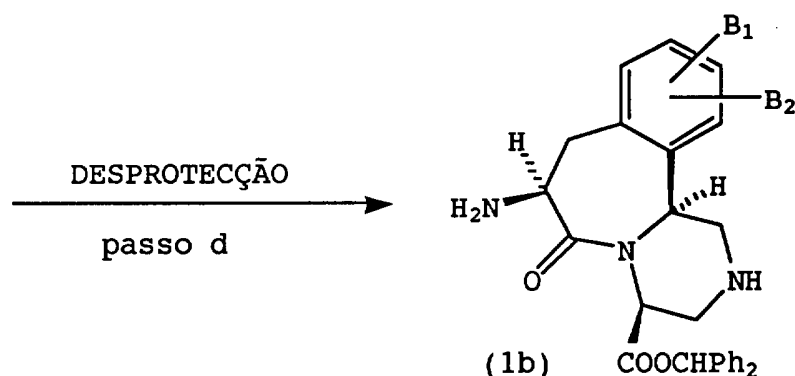
Esquema E



Primeiramente a N^α -(benziloxycarbonil)- β -(amino)-L-alanina é convertida no éster metílico de N^α -(benziloxycarbonil)- β -(amino)-L-alanina por técnicas e procedimentos bem conhecidos e entendidos pelas pessoas com conhecimentos correntes da arte, tais como esterificação com metanol/ácido sulfúrico.

f L A

Esquema E cont.



A funcionalidade β -amino do éster metílico da N^{α} -(benziloxicarbonil)- β -(amino)-L-alanina é então alilada com tricloroacetimidato de alilo para dar o correspondente éster metílico da N^{α} -(benziloxicarbonil)- β -(alilamino)-L-alanina, utilizando condições descritas anteriormente no Esquema D, passo b.

A funcionalidade β -alilamino do éster metílico da N^{α} -(benziloxicarbonil)- β -(alilamino)-L-alanina é então acilada com anidrido trifluoroacético tal como é conhecido na arte para dar o éster metílico de N^{α} -(benziloxicarbonil)- β -(trifluoroacetil-alilamino)-L-alanina.

O grupo protector N^{α} -(benziloxicarbonilo) é então removido utilizando tris(trifluoroacetato) de boro/ácido trifluoroacético tal como é conhecido na arte para dar o éster metílico do ácido 3-trifluoroacetilamino-3-alil-L-2-aminopropiónico de estrutura (22).

No passo b, o éster metílico do 1-oxo-3-fenilpropil-N-trifluoroacetil-N-alil-L-amino ácido apropriado de estrutura (23) é ciclizado para dar a correspondente enamina de estrutura (24) tal como descrito anteriormente no Esquema D, passo c.

f L A

No passo c, a (4S)-enammina apropriada de estrutura (24) é ciclizada para dar o correspondente composto (4S)-tricíclico de estrutura (25) tal como descrito anteriormente no Esquema D, passo d.

No passo d, o grupo protector ftalimida do composto (4S)-tricíclico apropriado de estrutura (25) é removido para dar o correspondente composto amino tricíclico de estrutura (1b) tal como descrito anteriormente no Esquema D, passo e.

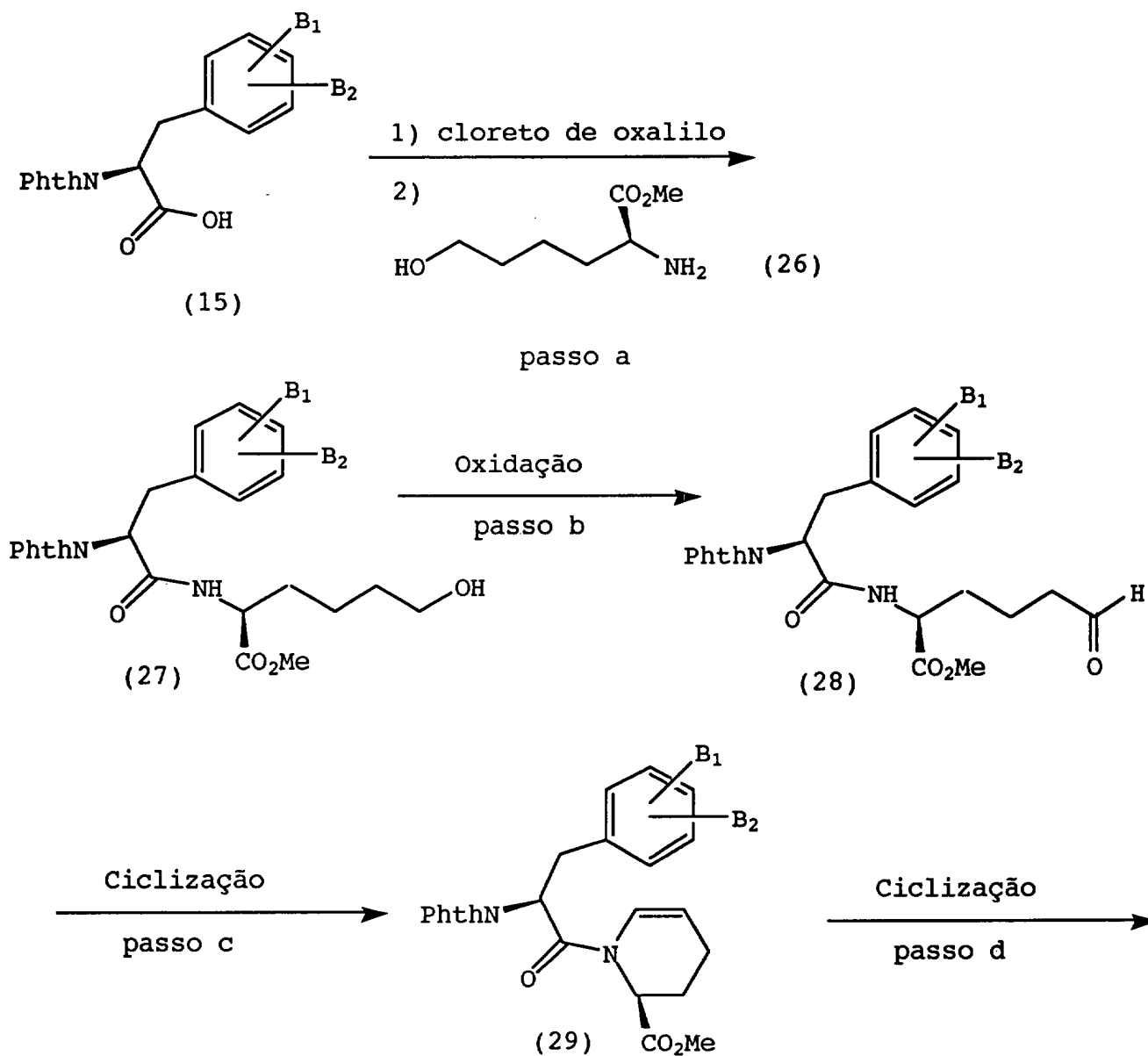
Os compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é $-CH_2-$ podem ser preparados tal como descrito no Esquema F. No Esquema F, todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que seja indicado o contrário.

O Esquema F proporciona um procedimento sintético geral para a preparação de compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é $-CH_2-$.

No passo a, o derivado de (S)-fenilalanina protegido por ftalimida apropriado de estrutura (15) pode ser convertido no correspondente cloreto de ácido, depois feito reagir com o éster metílico do amino ácido apropriado de estrutura (26) numa reacção de acoplamento. Por exemplo, pode fazer-se reagir o derivado de (S)-fenilalanina protegido com ftalimida apropriado de estrutura (15) com cloreto de oxalilo num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno. O cloreto de ácido resultante pode então ser acoplado com o éster metílico do amino ácido apropriado de estrutura (26) utilizando N-metilmorfolina num solvente aprótico adequado, tal como dimetilformamida, para dar o éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-amino ácido apropriado de estrutura (27).

f l a

Esquema F



No passo b, a funcionalidade hidroximetileno do éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-amino apropriado de estrutura (27) pode ser oxidada ao aldeído apropriado de estrutura (28) por técnicas de oxidação bem conhecidas e entendidas na arte. Por exemplo, a funcionalidade hidroximetileno do éster metílico de 1-oxo-3-fenilpropil-amino

f l a

Esquema F Cont.



ácido apropriado de estrutura (27) pode ser oxidada ao aldeído apropriado de estrutura (28) por meio de uma oxidação de Swern utilizando cloreto de oxalilo e sulfóxido de dimetilo num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno.

No passo c, o aldeído apropriado de estrutura (28) pode ser cilizado à enamina apropriada de estrutura (29) por catálise ácida. Por exemplo, o aldeído apropriado de estrutura (28) pode ser cilizado à enamina apropriada de estrutura (29) por tratamento com ácido trifluoroacético num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno.

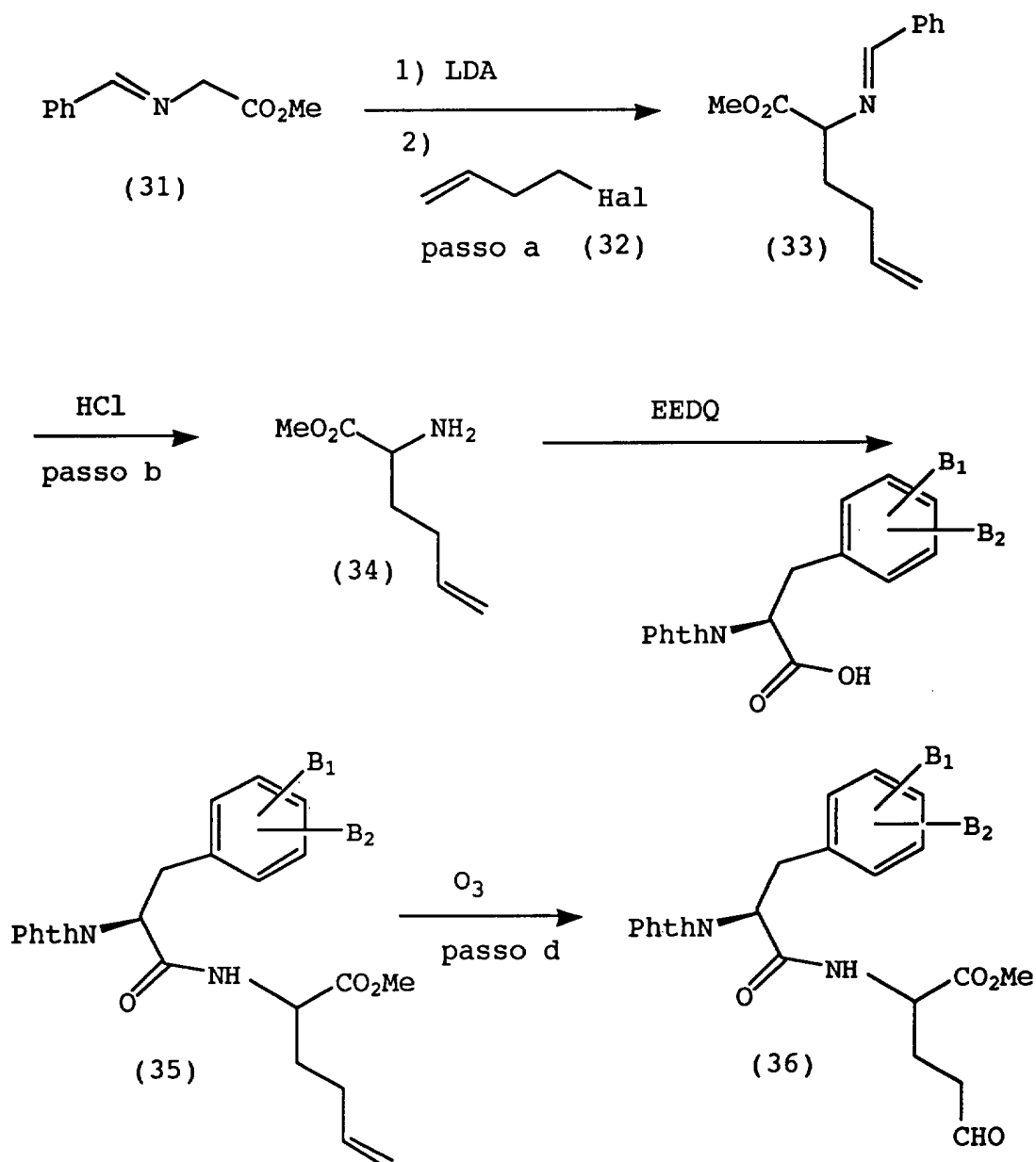
No passo d, a enamina apropriada de estrutura (29) pode ser convertida no correspondente composto tricíclico de estrutura (30) por uma reacção de Friedel-Crafts catalisada por ácido tal como descrita anteriormente no Esquema D, passo d.

No passo e, o grupo protector ftalimida do composto tricíclico apropriado de estrutura (30) pode ser removido por técnicas e procedimentos bem conhecidos e entendidas na arte. Por exemplo, o grupo protector ftalimida do composto tricíclico apropriado de estrutura (30) pode ser removido utilizando monohidrato de hidrazina num solvente prótico adequado tal como metanol, para dar o correspondente composto amino tricíclico de estrutura (1c).

fluor

Os compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é uma ligação podem ser preparados tal como descrito no Esquema G. No Esquema G, todos os substituintes são como anteriormente definidos a não ser que seja indicado o contrário.

Esquema G



O Esquema G proporciona um procedimento sintético geral para a preparação de compostos amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é uma ligação.

No passo a, o éster metílico de N-(fenilmetileno)glicina de estrutura (31) pode ser tratado com um equivalente de uma base não-nucleófila, tal como diisopropilamida de lítio, num solvente aprótico adequado, tal como tetrahidrofurano, seguido por adição de um 4-halobuteno de estrutura (32) para dar o éster metílico de 2-(3-butenil)-N-(fenilmetileno)glicina de estrutura (33).

No passo b, a funcionalidade N-(fenilmetileno) do éster metílico de 2-(3-butenil)-N-(fenilmetileno)glicina de estrutura (33) pode ser hidrolisada em condições ácidas, tais como ácido clorídrico num solvente aprótico adequado, tal como éter etílico para dar o éster metílico de 2-(3-butenil)-glicina de estrutura (34).

No passo c, o composto amida apropriado de estrutura (35) pode ser preparado fazendo reagir o composto de (S)-fenilalanina protegido por ftalimida apropriado de estrutura (15) com o éster metílico de 2-(3-butenil)-glicina de estrutura (34) em condições de reacção de acoplamento, tal como com EEDQ, num solvente aprótico adequado, tal como cloreto de metileno.

No passo d, a funcionalidade olefina do composto amida apropriado de estrutura (35) pode ser convertida no composto aldeído apropriado de estrutura (36) em condições de clivagem oxidativa, tais como tratamento com ozono numa mistura adequada de solventes, tais como cloreto de metileno e metanol.

Os composto amino tricíclicos de estrutura (1) em que Z é uma ligação podem ser preparados a partir de um aldeído apropriado de estrutura (36) num processo tal como delineado anteriormente no Esquema F, passos c-e.

f L A

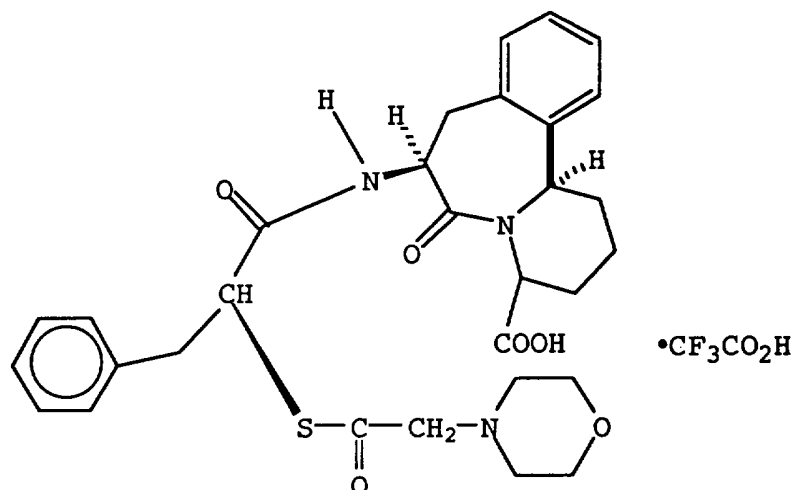
Os materiais de partida para utilização nos Esquemas A até G são prontamente disponíveis para uma pessoa com conhecimentos correntes da arte. Por exemplo, certos compostos tricíclicos de estrutura (1) podem ser preparados tal como descrito na Patente Europeia 0 249 223 (16 de Dezembro, 1987). A N^α-(benziloxicarbonil)-β-(amino)-L-alanina está descrita em *J. Am. Chem. Soc.* 107 (24), 7105 (1985), o éster metílico de N-(fenilmetileno)glicina está descrito em *J. Org. Chem.* 41, 3491 (1976) e o tricloroacetimidato de alilo está descrito em *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (11), 2247 (1985).

Os exemplos seguintes apresentam sínteses típicas tal como descritas nos Esquema A até G. Estes exemplos são entendidos como sendo apenas ilustrativos e não têm a intenção de limitar por qualquer forma o âmbito da presente invenção. Tal como aqui utilizados, os seguintes termos têm os significados indicados: "g" refere-se a gramas; "mmol" refere-se a milimoles; "mL" refere-se a mililitros; "p.e." refere-se a ponto de ebulição; "p.f." refere-se a ponto de fusão; "°C" refere-se a graus Celsius; "mmHg" refere-se a mililitros de mercúrio; "μL" refere-se a microlitros; "μg" refere-se a microgramas; e "μM" refere-se a micromolar.

f l A

Exemplo 1

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetil-
tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-
oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•sal
trifluoroacetato -- MDL 101,264



Método A

Esquema F, Passo a: (S)-N-[2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-
2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-6-hidroxi-(S)-norleucina, éster
metílico

Misturar anidrido ftálico (1,82 kg, 12,3 mol), (S)-fenilalanina (1,84 kg, 11,1 mol) e dimetilformamida anidra (2,26 L). Agitar a 115-120°C durante 2 horas sob atmosfera de azoto. Verter rapidamente em água com agitação rápida (32,6 L) e arrefecer de um dia para o outro a 0°C. Filtrar, lavar com água fria (2 x 2 L) e secar ao ar. Dissolver numa mistura de etanol 9A (8,05 L) e água (8,05 L) e aquecer à temperatura de refluxo. Filtrar por gravidade, arrefecer até à temperatura ambiente e refrigerar de um dia para o outro a cerca de 0°C. Filtrar o produto cristalizado, lavar com etanol 9A/água 50:50 frios (2 x 2 L) e secar ao ar para dar 2,96 kg (90,3%) de N-ftaloíl-(S)-fenilalanina; p.f. 177-179°C.

f L A

Misturar N-ftaloíl-(S)-fenilalanina (50,2 g, 0,17 mol), cloreto de metileno (660 mL) e dimetilformamida (0,5 mL) sob atmosfera de azoto. Adicionar cloreto de oxalilo (17,7 mL, 0,2 mol) ao longo de cerca de 5 minutos com agitação. Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas e evaporar o solvente sob vácuo para dar N-ftaloíl-(S)-fenilalanina, cloreto de ácido como um sólido (54,3 g, 101,9%).

Misturar 6-hidroxi-(S)-norleucina, éster metílico, sal cloridrato (33,5 g, 0,1 mol) e dimetilformamida (201 mL), arrefecer até cerca de 0°C e colocar sob atmosfera de azoto. Adicionar por adição gota a gota, N-metilmorfolina (51 mL, 0,46 mol) com arrefecimento de modo a que a temperatura do reactor se mantenha a 0-5°C. Agitar a 0-5°C durante mais 10 minutos, depois adicionar uma solução de N-ftaloíl-(S)-fenilalanina, cloreto de ácido (53,5 g, 0,17 mol) em cloreto de metileno (270 mL) ao longo de 30 minutos com arrefecimento de modo a que a temperatura se mantenha a 0-5°C. Retirar o banho de arrefecimento e agitar à temperatura ambiente durante 18 horas.

Evaporar o cloreto de metileno sob vácuo e diluir o resíduo remanescente com acetato de etilo (800 mL). Extrair a mistura resultante com água (800 mL), separar a camada orgânica e extrair com ácido clorídrico 1 N (270 mL), seguido por água (3 x 500 mL). Secar a camada orgânica (MgSO₄), filtrar e evaporar sob vácuo para dar o produto em bruto (76 g, 98%). Dissolver o produto em bruto em tolueno quente (223,5 mL), arrefecer até à temperatura ambiente, depois arrefecer de um dia para o outro a cerca de 0°C. Filtrar o produto cristalizado, lavar com tolueno frio e secar ao ar para obter 56,6 g (76%) do composto em epígrafe; p.f. 128-130°C.

Esquema F, Passo b: 2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil-6-oxo-(S)-norleucina, éster metílico

f L A

Misturar cloreto de oxalilo (80 mL, 0,92 mol) e cloreto de metileno (2 L) e colocar sob atmosfera de azoto. Arrefecer abaixo de -50°C e adicionar uma solução de sulfóxido de dimetilo (65,4 mL, 0,92 mol) em cloreto de metileno (425 mL). Agitar durante 15 minutos e adicionar uma solução de (S)-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-6-hidroxi-(S)-norleucina, éster metílico (200 g, 0,456 mol) em cloreto de metileno (800 mL) ao longo de cerca de 45 minutos, mantendo a temperatura do reactor abaixo de -50°C durante 30 minutos. Adicionar trietilamina (420 mL, 3,01 mol) ao longo de 30 minutos. Agitar enquanto aquece até 0°C ao longo de 1,25 horas. Transferir a mistura reaccional para um balão de 12 litros. Agitar e arrefecer enquanto se adiciona uma solução de OXONE (peroximonossulfato de potássio) (566 g) em água (6,74 L) a uma velocidade tal que a temperatura do reactor se mantenha abaixo de 15°C . Agitar durante 5 minutos, separar a camada orgânica e extrair a camada aquosa com cloreto de metileno (1 L). Combinar as fases orgânicas, secar (MgSO_4) e filtrar para obter o composto em epígrafe como uma solução.

Esquema F, Passo c: Ácido [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridinocarboxílico, éster metílico

Transferir a solução de 2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil-6-oxo-(S)-norleucina, éster metílico em cloreto de metileno (volume de cerca de 4,5 L) para um balão de 12 litros e colocar sob atmosfera de azoto. Agitar e adicionar ácido trifluoroacético (440 mL, 5,71 mol) numa porção. Agitar a mistura resultante à temperatura ambiente durante uma hora, depois arrefecer rapidamente a cerca de 0°C . Adicionar uma solução de hidróxido de sódio (240 g, 6,0 mol) em água (3,4 L) num caudal lento à mistura com agitação vigorosa a uma velocidade tal que a temperatura do reactor se mantenha a cerca de 0°C . Separar a fase orgânica e extrair a fase aquosa com cloreto de metileno (1 L). Combinar as fases orgânicas e secar

f L A

(MgSO₄). Filtrar e remover o solvente sob vácuo para obter um resíduo (262 g, 137%).

Dissolver o resíduo referido acima em éter dietílico (1 L) e lavar com água (5 x 500 mL). Evaporar a fase orgânica sob vácuo para obter 229 g de um resíduo. Diluir o resíduo com cloreto de metileno (200 mL) e purificar por cromatografia em sílica gel (cloreto de metileno) para obter 225 g de um resíduo viscoso.

Diluir o resíduo referido acima com éter dietílico (250 mL) e deixar em repouso à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrar o sólido, lavar com éter dietílico, e secar ao ar para obter 123,2 g; p.f. 140-142,5°C. Recrystalizar (cloreto de metileno (125 mL)/isopropanol (615 mL) por aquecimento à ebulição com remoção do solvente até a temperatura do reactor atingir 75°C e deixando a amostra resultante em repouso à temperatura ambiente durante 24 horas. Filtrar, lavar com isopropanol frio e secar ao ar para obter 101,5 g do composto em epígrafe; p.f. 144-146°C.

Evaporar o filtrado dos 101,5 g sob vácuo para obter 24 g. Recrystalizar (isopropanol) para obter mais 3,5 g do composto em epígrafe.

Evaporar o filtrado dos 123,2 g sob vácuo para obter 62 g de óleo. Purificar por cromatografia em sílica gel (25% de acetato de etilo/75% de hexano), recolhendo 21 fracções de 500 mL. Combinar as fracções 9-20 e evaporar sob vácuo para obter 35 g de um óleo viscoso. Recrystalizar três vezes (isopropanol/5 mL/g) para obter mais 11,9 g do composto em epígrafe; p.f. 142,5-144,5°C. Rendimento total de material útil: 116,9 g (61,3%).

f. L. A.

Esquema F, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenil-metílico

Misturar ácido trifluorometanossulfónico (500 g, 3,33 mol) e anidrido trifluoroacético (74,8 mL, 0,53 mol) e colocar sob atmosfera de azoto. Agitar e adicionar uma solução de ácido [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-1,2,3,4-tetrahidro-2-piridinocarboxílico, éster metílico (200 g, 0,48 mol) em cloreto de metileno (1 L) com arrefecimento a uma velocidade tal que a temperatura do reactor se mantenha abaixo de 35°C. Agitar à temperatura ambiente durante 2 dias. Verter em água gelada (5 L) com agitação vigorosa e agitar durante 30 minutos. Extrair com acetato de etilo (3 x 1 L), combinar as fases orgânicas e lavar com água (3 x 500 mL). Evaporar sob vácuo até um resíduo. Dissolver o resíduo em acetato de etilo (4 L) e extrair com hidrogeno carbonato de potássio saturado a 1/4 (1 L), depois com hidrogeno carbonato de potássio saturado a 1/3 (7 x 1 L). Combinar os extractos aquosos e diluir com acetato de etilo (2 L). Agitar a mistura resultante e arrefecer a 5-10°C. Ajustar para pH 2 utilizando ácido clorídrico concentrado (cerca de 750 mL).

Separar a fase orgânica e extrair a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 1 L). Combinar os extractos de acetato de etilo, lavar com água (3 x 1 L), depois com cloreto de sódio saturado (0,8 L), e secar (MgSO₄). Filtrar e lavar com acetato de etilo (3 x 200 mL). Evaporar sob vácuo para obter (188,3 g, 101,5%) de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico como uma espuma incolor.

Dissolver o ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-

f L A

pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico (113,9 g, 0,28 mol) em cloreto de metileno (1,2 L) e secar sobre MgSO_4 anidro (60 g). Filtrar e lavar com cloreto de metileno (3 x 200 mL). Evaporar sob vácuo até um resíduo. Dissolver o resíduo em dimetilformamida anidra (860 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Adicionar carbonato de cézio (98,9 g, 0,3 mol) numa porção. Agitar durante 45 minutos à temperatura ambiente. Adicionar bromodifenilmetano (164,8 g, 0,67 mol). Agitar a mistura resultante à temperatura ambiente durante 18 horas. Terminar a reacção por adição de acetato de etilo (2,464 L) e água (630 mL). Separar a fase orgânica e lavar com água (7 x 625 mL), hidrogeno carbonato de potássio saturado a 1/4 (625 mL), água (625 mL), e cloreto de sódio saturado (625 mL). Secar (MgSO_4), filtrar e evaporar sob vácuo para obter 214,4 g de um óleo. Extrair as lavagens aquosas com acetato de etilo (3 x 500 mL), lavar com água (4 x 300 mL) e secar (MgSO_4). Filtrar e evaporar sob vácuo para obter mais 20,2 g de um óleo.

Dissolver o produto em bruto (234,6 g) em cloreto de metileno (200 mL) e filtrar através de uma camada de sílica gel (213 g), eluindo com cloreto de metileno (2 L). Remover o solvente por aquecimento à ebulição e substituir por hexano (3 L), com a temperatura do reactor atingindo um máximo de 65°C. Arrefecer até à temperatura ambiente, separar o óleo precipitado por decantação e cristalizar (etanol 9A) para obter 96,6 g (60%) do composto em epígrafe; p.f. 153-155°C.

Esquema F, Passo e: Ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (170,9 g, 0,3 mol), monohidrato de hidrazina (34,4 g, 0,68 mol) e metanol (3,4 L) sob atmosfera de azoto. Aquecer a refluxo

f L A

durante 5 horas. Arrefecer até à temperatura ambiente e filtrar para remover a ftaloíl hidrazida. Evaporar o filtrado sob vácuo até um resíduo e suspender em clorofórmio (600 mL). Remover a ftaloíl hidrazida insolúvel por filtração e lavar com clorofórmio (4 x 210 mL). Lavar o filtrado com água (4 x 429 mL), secar (MgSO₄), e filtrar. Evaporar o filtrado até um resíduo sólido do composto em epígrafe pesando 142 g (107,7%).

Esquema B, Passos a e b: 4-Morfolinotiolacetato de trifenilmetilo

Dissolver trifenilmetil mercaptano (27,6 g, 100 mmol) e piridina (10 mL) em cloreto de metileno (120 mL). Arrefecer a -50°C, adicionar brometo de bromoacetilo (8,7 mL, 100 mmol) e agitar durante 20 minutos enquanto aquece até à temperatura ambiente. Adicionar morfolina (27 mL, 300 mmol) e arrefecer à medida que for necessário para manter a temperatura ambiente. Agitar durante 3 horas, filtrar e verter em cloreto de metileno. Lavar com água e solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia e cristalização para obter o composto em epígrafe como um sólido cristalino.

Esquema A, Passo a: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Misturar ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (10 mmol), ácido (R)-3-fenil-2-bromopropiônico (2,75 g, 12 mmol), 2-etoxi-2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina (EEDQ) (3,0 g, 12 mmol) e cloreto de metileno (25 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 4 horas, diluir com cloreto de metileno, lavar com ácido clorídrico 10%, hidrogeno carbonato de sódio saturado e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo.

f. L. A.

Purificar por recristalização (25% de acetato de etilo/hexano) para obter o composto em epígrafe como um sólido branco (6,1 g, 94%); p.f. 167-168°C.

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-morfolinotiolacetato de trifenilmetilo (1,61 g, 4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se borbulha azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,3 g, 2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia (30→60% de acetato de etilo/hexano) para obter o composto em epígrafe como uma espuma incolor (1,3 g, 89%).

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato -- MDL 101,264

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,46 g, 2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a

f L A

-50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar sob alto vácuo para obter o composto em epígrafe como uma espuma dourada clara (1,47 g).

Método B

Esquema C, Passo b: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Adicionar ácido tiolacético (1,1 mL, 15,4 mmol) a uma solução de carbonato de cézio (2,51 g, 7,7 mmol) em metanol (30 mL). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos, evaporar o solvente sob vácuo e secar sob vácuo durante 2 horas. Dissolver o resíduo sólido cor de laranja em dimetilformamida (40 mL) e lentamente adicionar a uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (5,0 g, 7,7 mmol) em dimetilformamida (60 mL). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora, diluir com acetato de etilo, lavar com água e solução saturada de cloreto de sódio, secar sobre MgSO₄ e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etilo/6:4) para obter o composto em epígrafe como uma espuma (3,74 g, 75%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,46 (d, 1, J=9 Hz), 7,18-7,37 (m, 12), 6,89-7,13 (m, 6), 6,62 (m, 1), 6,26 (s, 1), 5,56 (m, 1), 5,37 (m, 2), 4,39 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,28-3,43 (m, 2), 3,06 (dd, 1, J=7,5, 15 Hz), 2,58-2,27 (m, 3), 2,40 (s, 3), 2,02-1,86 (m, 1), 1,62-1,84 (m, 3).

f L A

Esquema C, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (3,85 g, 5,95 mmol) em etanol absoluto (100 mL) e adicionar amônia etanólica saturada (100 mL). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas, evaporar o solvente e dissolver o resíduo em cloreto de metileno. Lavar com água e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe como um sólido vítreo (3,38 g, 94%).

IV (KBr) 3429, 3393, 3061, 3030, 2943, 1734, 1649, 1495, 1439, 1283, 1250, 747, 700 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,61 (d, 1, J=6,6 Hz), 7,14-7,37 (m, 12), 6,88-7,12 (m, 6), 6,63 (m, 1), 6,28 (s, 1), 5,58 (m, 1), 5,29-5,44 (m, 2), 3,65 (q, 1, J=8,1 Hz), 3,38 (dd, 1, J=6, 17,4 Hz), 3,05 (dd, 1, J=5,4, 15 Hz), 2,54 (dd, 1, J=12, 17,4 Hz), 2,34-2,47 (m, 2), 2,07 (d, 1, J=8,7 Hz), 1,85-2,01 (m, 1), 1,61-1,85 (m, 3); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 171,74, 170,94, 169,61, 139,89, 138,97, 137,47, 136,50, 135,29, 130,81, 129,39, 128,39, 128,27, 128,19, 127,79, 127,71, 127,39, 126,95, 126,91, 126,80, 125,42, 124,66, 78,29, 51,14, 51,03, 48,51, 44,57, 41,34, 36,45, 24,92, 17,10; MS (FAB) m/z 605 [M⁺+H], 393, 167.

Anal. Calcd para C₃₇H₃₆N₂O₄S.0,5H₂O: C, 72,40; H, 6,08; N, 4,56. Encontrada: C, 72,49; H, 6,11; N, 4,40.

Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

f L A

Dissolver bromoacetato de t-butilo (1 eq) em tetrahydrofurano e adicionar morfolina (2,2 eq) através de uma seringa. Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrar e lavar o bolo de filtração com acetato de etilo. Combinar os filtrados orgânicos e lavar com bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (Na_2SO_4), filtrar e evaporar o solvente sob vácuo. Retomar o resíduo oleoso em acetato de etilo, arrefecer em gelo e fazer borbulhar cloreto de hidrogênio gasoso na solução. Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, arrefecer e filtrar para obter ácido morfolinoacético (85%); p.f. 169-170°C; ^1H RMN (D_2O) δ 3,75-4,29 (m largo, 6), 3,59 (s largo, 2), 3,28 (s largo, 2).

Suspender ácido morfolinoacético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahydrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO_4) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etilo/1:1 até 3:7) para obter o composto em epígrafe (86%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,44 (d, 1, J=9 Hz), 7,15-7,35 (m, 12), 6,91-7,12 (m, 6), 6,63 (m, 1), 6,28 (s, 1), 5,57 (m, 1), 5,30-5,43 (m, 2), 4,30 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,74 (t, 4, J=4,5 Hz), 3,17-3,46 (m, 4), 2,33-2,68 (m, 7), 1,52-2,04 (m, 4).

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)- (4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-

f l A

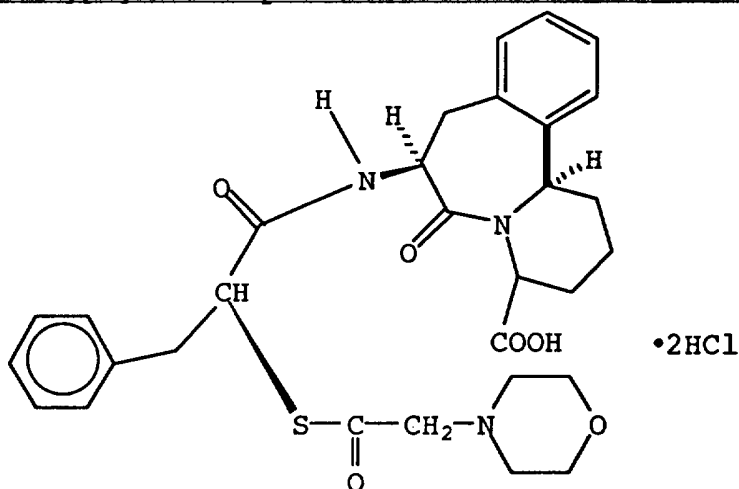
octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•sal
trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (68%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,66 (d, 1, $J=7,5$ Hz), 6,97-7,39 (m, 9), 5,60-5,74 (m, 1), 5,39-5,48 (m, 1), 5,03-5,12 (m, 1), 4,54 (dd, 1, $J=7,5, 9$ Hz), 4,00 (s, 2), 3,88 (t, 4, $J=3$ Hz), 2,99-3,51 (m, 7), 2,85 (dd, 1, $J=12, 18$ Hz), 2,43-2,57 (m, 1), 2,26-2,39 (m, 1), 1,66-2,06 (m, 4); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -74,0; MS (CI, 70 eV) m/z 566 [$\text{M}^+ + \text{H}$].

Exemplo 2

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•sal dicloridrato

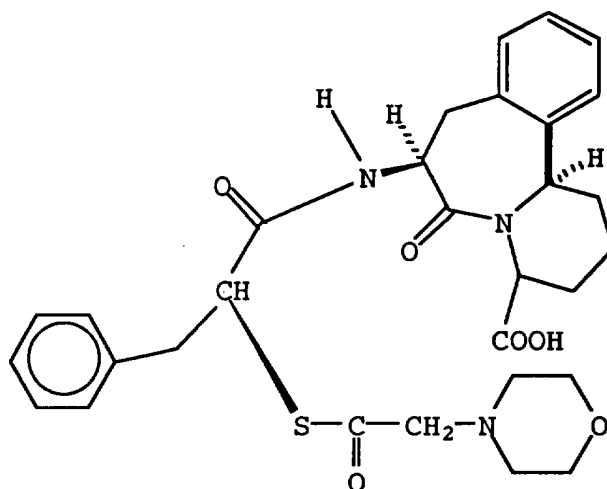


f L A

Suspender ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•sal trifluoroacetato (900 mg) em éter dietílico (50 mL). Fazer passar HCl gasoso através da suspensão e agitar durante 30 minutos. Evaporar o solvente sob vácuo e retomar o resíduo em pentano. Filtrar para obter o composto em epígrafe como um pó branco (695 mg).

Exemplo 3

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico



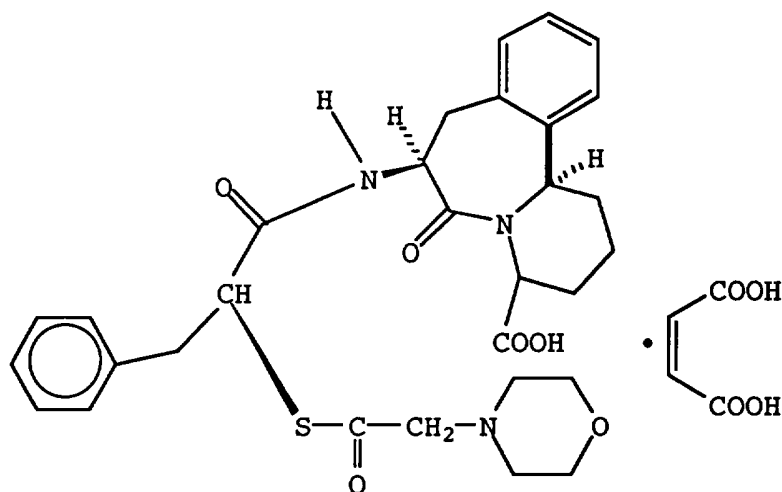
Suspender ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•sal dicloridrato (5,01 g, 8,86 mmol) em hidrogeno carbonato de sódio 1 M (50 mL) e adicionar cloreto de metileno (200 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 1 hora, separar a camada orgânica e extrair a camada aquosa com cloreto de metileno (2 x 100 mL). Combinar os extractos, lavar com água (50 mL) e solução saturada

f l A

de cloreto de sódio (50 mL), evaporar o solvente sob vácuo e secar sob vácuo para obter o composto em epígrafe como um sólido branco (4,23 g, 86%).

Exemplo 4

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico*sal maleato

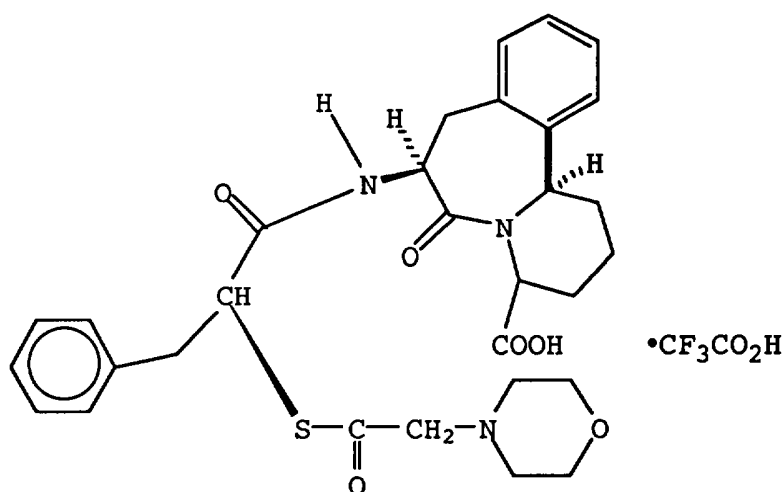


Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico (1,87 g, 3,31 mmol) em tetrahydrofurano (8 mL). Adicionar uma solução de ácido maleico (392 mg, 3,38 mmol) em tetrahydrofurano (2 mL). Reduzir o volume de solvente para 9 mL com uma corrente de árgon e manter à temperatura ambiente durante 15 minutos. Arrefecer a -25°C de um dia para o outro e filtrar o sólido cristalino sob azoto. Lavar com tetrahydrofurano frio (-25°C), secar brevemente sob árgon e secar sob vácuo sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante 120 horas para obter o composto em epígrafe como um sólido cristalino (1,64 g).

f l a

Exemplo 5

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetil-
tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-
[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico•
trifluoroacetato



Esquema D, Passo a: N-[2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-L-serina, éster metílico

Suspender N-ftaloíl-(S)-fenilalanina (90 g, 0,3 mol) em cloreto de metileno (450 mL) e adicionar, por adição gota a gota, cloreto de oxalilo (54 mL, 0,62 mol). Colocar sob atmosfera seca (tubo com CaSO₄) e tratar com dimetilformamida (10 μ L). Agitar durante 5 horas, filtrar e concentrar sob vácuo para obter N-ftaloíl-(S)-fenilalanina, cloreto de ácido como um sólido amorfo esbranquiçado.

Dissolver o cloridrato do éster metílico de serina (56 g, 0,36 mol) em tetrahydrofurano (300 mL) depois arrefecer a 0°C e adicionar 4-metilmorfolina (88 mL, 0,8 mol). Adicionar, por adição gota a gota, uma solução de N-ftaloíl-(S)-fenilalanina, cloreto de ácido em tetrahydrofurano (200 mL). Deixar aquecer

f l A

até à temperatura ambiente e agitar durante 3 horas. Filtrar e concentrar o filtrado sob vácuo. Dissolver o resíduo em acetato de etilo e separar a fase orgânica. Lavar com água depois com cloreto de sódio saturado e secar (MgSO_4). Evaporar o solvente sob vácuo para obter um óleo. Purificar por cromatografia em sílica gel (gradiente de 50% de acetato de etilo/hexano até acetato de etilo) para obter o composto em epígrafe (80,8 g, 67%), p.f. 129-132°C.

Esquema D, Passo b: N-[2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-O-2-propenil-L-serina, éster metílico

Dissolver N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-L-serina, éster metílico (25 g, 63 mmol) em cloreto de metileno/ciclohexano (1:1, 600 mL). Adicionar tricloroacetimidato de alilo (26 g, 128 mmol) e ácido trifluorometanossulfônico (5 mL, 56,6 mmol). Agitar à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 5 horas e diluir com cloreto de metileno. Lavar com hidrogeno carbonato de sódio aquoso saturado, água, secar (MgSO_4) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (gradiente de 20% de acetato de etilo/hexano até 35% de acetato de etilo/hexano) para obter o composto em epígrafe; p.f. 95-97°C.

Esquema D, Passo c: Ácido [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazino-3-carboxílico, éster metílico

Dissolver N-[2-(1,3-Dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-O-2-propenil-L-serina, éster metílico (13 g, 29,8 mmol) em cloreto de metileno/metanol (10:1, 220 mL). Arrefecer a -78°C e borbular uma mistura de ozono/oxigênio durante aproximadamente 10 minutos até persistir uma cor azul. Borbulhar azoto durante 10 minutos a -78°C para remover o excesso de ozono. Tratar com sulfureto de metilo (60 mL, 0,82 mmol) e deixar aquecer até à temperatura ambiente. Agitar à

f L A

temperatura ambiente durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e dissolver o resíduo em acetato de etilo (200 mL). Lavar com água, cloreto de sódio saturado, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o intermediário N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-O-2-oxoetil-L-serina, éster metílico como uma espuma (13,6 g).

Dissolver N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-O-2-oxoetil-L-serina, éster metílico (13,6 g) em cloreto de metileno/ácido trifluoroacético (10:1/330 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 2,5 horas e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (35% de acetato de etilo/hexano) e recrystalizar (acetato de etilo/hexano) para obter o composto em epígrafe (8,52 g, 68%); p.f. 70-72°C.

Esquema D, Passo d: Ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenil-metílico

Dissolver ácido [S-(R*,R*)]-N-[2-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-oxo-3-fenilpropil]-3,4-dihidro-2H-1,4-oxazino-3-carboxílico, éster metílico (2,5 g, 5,9 mmol) em cloreto de metileno (5 mL) e adicionar, por adição gota a gota, a uma solução previamente preparada de ácido trifluorometanossulfônico (4,0 mL, 45 mmol) e anidrido trifluoroacético (1,0 mL, 7,1 mmol). Colocar sob atmosfera de azoto e agitar à temperatura ambiente durante 123 horas. Verter numa ampola de separação contendo gelo (200 g) e acetato de etilo (200 mL). Separar a fase orgânica, lavar com água (3 x 200 mL) e cloreto de sódio aquoso saturado (100 mL). Extrair a fase orgânica com hidrogeno carbonato de potássio 10% p (4 x 40 mL) e água (40 mL). Cobrir as fases aquosas básicas combinadas com uma camada de acetato de etilo (100 mL) e arrefecer num banho de gelo. Adicionar, por adição gota a gota, ácido clorídrico 6 N

f L A

para ajustar o pH para 1 enquanto se mantem a temperatura a 5-10°C. Separar a fase orgânica e extrair a fase aquosa com acetato de etilo (3 x 200 mL), lavar com cloreto de sódio saturado e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e secar o resíduo em alto vácuo a 56°C durante 24 horas para obter o intermediário ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico (1,75 g, 73%).

Dissolver ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico (500 mg, 1,23 mmol) em cloreto de metileno (12 mL) e tratar com difenildiazometano (360 mg, 1,86 mmol). Agitar durante 5,5 horas e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (gradiente de 20% de acetato de etilo/hexano até 35% de acetato de etilo/hexano) para dar o composto em epígrafe (563 mg, 80%); p.f. 178-181°C (isopropanol).

Esquema D, Passo e: Ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)]-3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (296 mg, 0,517 mmol) em metanol (5 mL) e tratar com monohidrato de hidrazina (1,1 mL de uma solução 1 M em metanol, 1,1 mmol). Agitar à temperatura ambiente durante 44 horas, evaporar o solvente sob vácuo e suspender o resíduo em cloreto de metileno (10 mL). Filtrar e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (218 mg, 95%).

Esquema A, Passo a: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-

f L A

[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Misturar ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-3,4,6,7,8,-12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (10 mmol), ácido (R)-3-fenil-2-bromopropiônico (2,75 g, 12 mmol), 2-etoxi-2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina (EEDQ) (3,0 g, 12 mmol) e cloreto de metileno (25 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 4 horas, diluir com cloreto de metileno, lavar com ácido clorídrico 10%, hidrogeno carbonato de sódio saturado e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogênio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-morfolinotiolacetato de trifenilmetilo (1,61 g, 4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se borbulha azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogênio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-

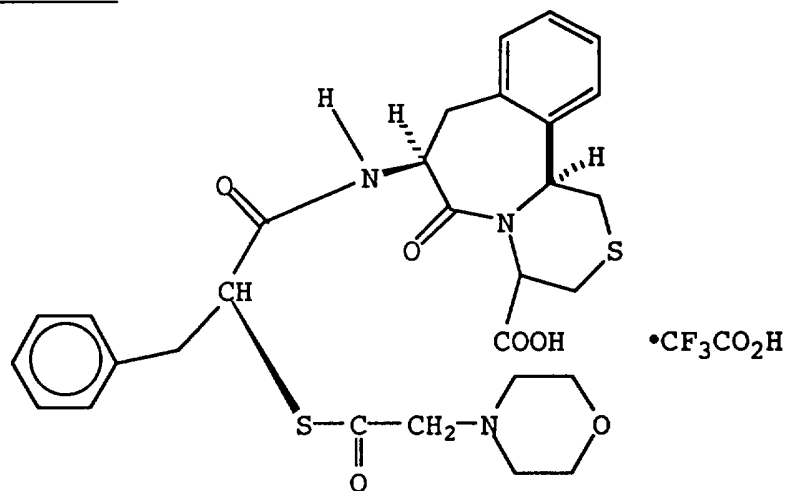
f l A

octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar sob alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 6

Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico
•trifluoroacetato



Esquema A, Passo a: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-

f L A

[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Misturar ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-(amino)-1,2,3,4,6,7,8,-12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (10 mmol), ácido (R)-3-fenil-2-bromopropiônico (2,75 g, 12 mmol), 2-etoxi-2-etoxicarbonil-1,2-dihidro-quinolina (EEDQ) (3,0 g, 12 mmol) e cloreto de metileno (25 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 4 horas, diluir com cloreto de metileno, lavar com ácido clorídrico 10%, hidrogeno carbonato de sódio saturado e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogênio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-morfolinotiolacetato de trifenilmetilo (1,61 g, 4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se borbulha azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogênio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

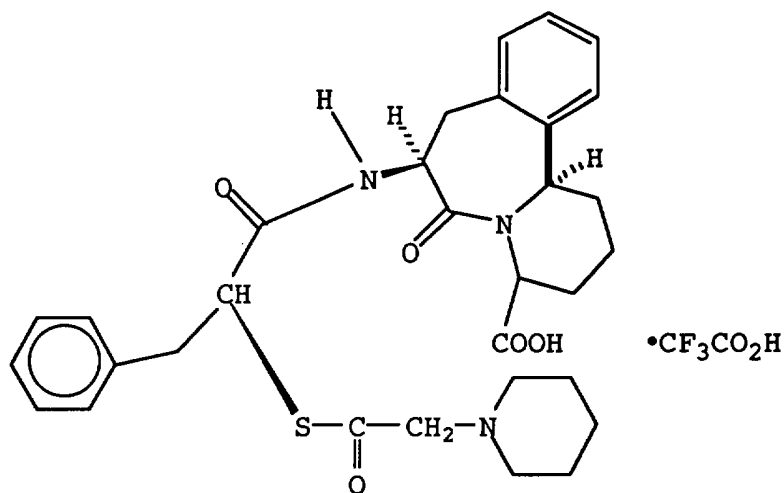
f l A

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar sob alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 7

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-

f l A

hexahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver bromoacetato de t-butilo (1 eq) em tetrahidrofurano e adicionar piperidina (2,2 eq) através de uma seringa. Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrar e lavar o bolo de filtração com acetato de etilo. Combinar os filtrados orgânicos e lavar com bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (Na_2SO_4), filtrar e evaporar o solvente sob vácuo. Retomar o resíduo oleoso em acetato de etilo, arrefecer em gelo e fazer borbulhar cloreto de hidrogênio gasoso na solução. Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, arrefecer e filtrar para obter sal cloridrato do ácido 1-piperidinoacético (56%); p.f. 215-217°C; ^1H RMN (D_2O) δ 3,84 (s, 2), 3,41-3,51 (m, 2), 2,83-2,97 (m, 2), 1,56-1,87 (m, 5), 1,25-1,45 (m, 1).

Suspender sal cloridrato do ácido 1-piperidinoacético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO_4) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (96%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,42 (d, 1, $J=9$ Hz), 7,17-7,38 (m, 12), 6,90-7,15 (m, 6), 6,60 (m, 1), 6,28 (s, 1), 5,56 (m, 1), 5,31-5,44 (m, 2), 4,29 (t, 1, $J=6$ Hz), 3,14-3,42 (m, 4), 2,85-3,08 (m, 3), 2,30-2,58 (m, 7).

f L A

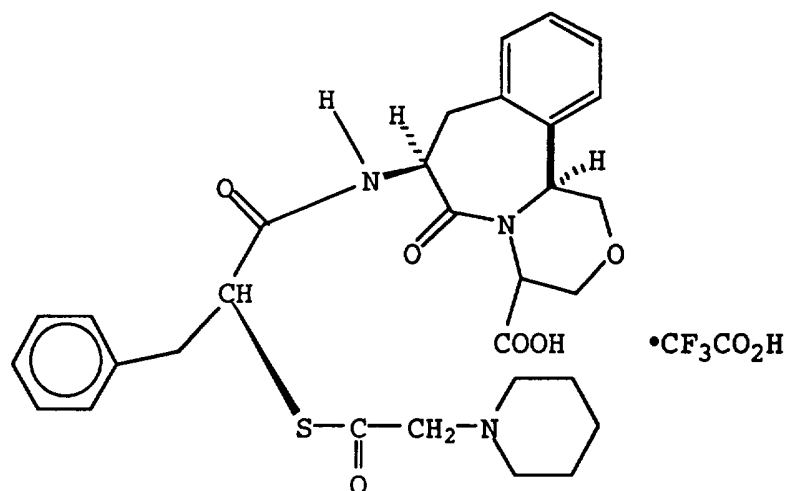
Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico*trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (40%).

IV (KBr) 3389, 3064, 3029, 2949, 2872, 1672, 1469, 1442, 1342, 1277, 1199, 1136 cm⁻¹, ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,83 (d, 1, J=7,5 Hz), 6,89-7,41 (m, 9), 5,63-5,79 (m, 1), 5,39-5,50 (m, 1), 5,03-5,16 (m, 1), 4,60 (dd, 1, J=6, 7,5 Hz), 3,98 (s, 2), 3,28-3,67 (m, 4), 2,66-3,12 (m, 4), 2,25-2,67 (m, 2), 1,62-2,08 (m, 10); ¹⁹F RMN (DMSO-d₆) δ -73,3; ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171,8, 171,3, 168,5, 137,4, 136,8, 136,6, 130,1, 129,3, 128,2, 126,8, 126,7, 125,4, 124,9, 119,3, 53,0, 50,6, 49,9, 48,3, 37,5, 35,9, 25,0, 24,7, 22,5, 21,3, 16,9; MS (CI, 70 eV) m/z 564 [M⁺+H], 144.

Exemplo 8

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico*trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-piperidinotiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se borbulha azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

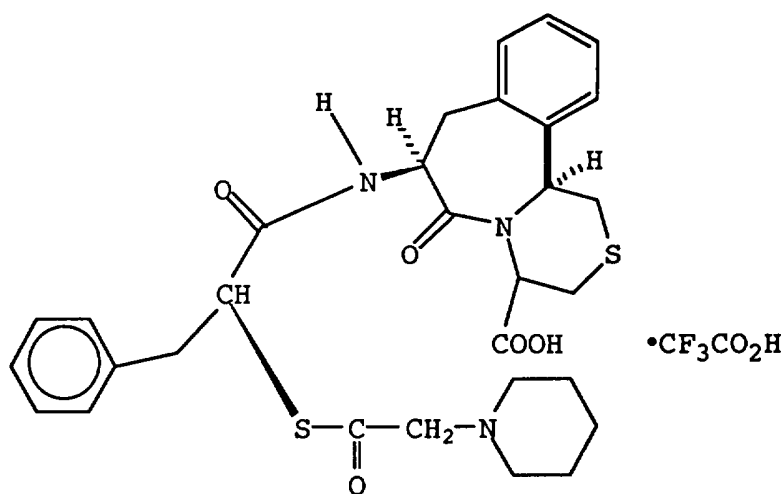
Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico

f l A

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar sob alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 9

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob

f L A

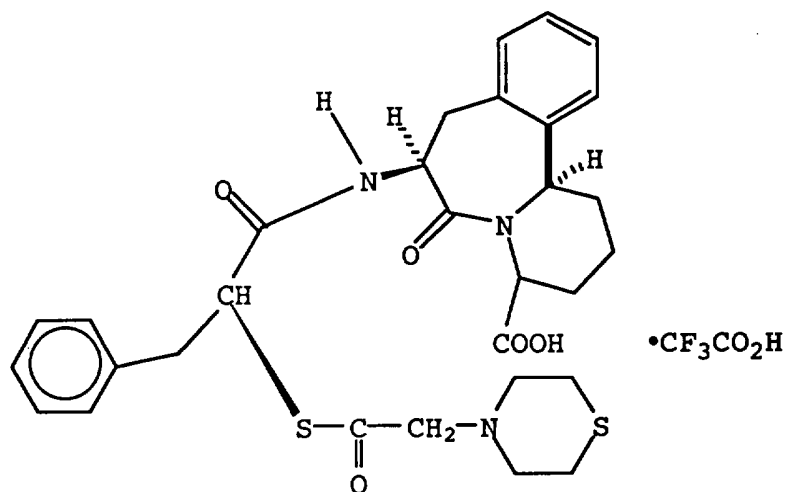
atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-piperidinotiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se borbulha azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-piperidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar sob alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 10

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico*trifluoroacetato



Esquema B, Passos a e b: 4-Tiomorfolinotiolacetato de trifenilmetilo

Dissolver trifenilmetil mercaptano (9,2 g, 33,3 mmol) em cloreto de metileno (50 mL) e adicionar piridina (4 mL). Arrefecer a -50°C e adicionar brometo de bromoacetilo (2,9 mL) e agitar vigorosamente durante 20 minutos. Retirar o banho gelado e deixar aquecer até à temperatura ambiente. Adicionar, por adição gota a gota, tiomorfolina (10 g, 96,9 mmol) a uma velocidade tal que a temperatura não suba acima de 25°C . Agitar durante 2,5 horas, verter em cloreto de metileno e lavar com água. Secar (MgSO_4), filtrar, evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etilo/4:1) para obter o composto em epígrafe como um sólido (5,38 g, 41%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,28 (m, 5), 3,21 (s, 2), 2,62-2,88 (m, 4).

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

f L A

Suspender hidreto de sódio (0,32 g de uma suspensão a 60%, 8,0 mmol) em dimetilformamida anidra (8 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Agitar durante 10 minutos e adicionar 4-tiomorfolinolacetato de trifenilmetilo (3,35 g, 8,0 mmol) e borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso durante 1,5 horas. Adicionar, por adição lenta, uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,6 g, 4,0 mmol) em dimetilformamida (8 mL). Agitar à temperatura ambiente durante 3 horas, verter em água e extrair com acetato de etilo (3x). Lavar com solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia (hexano:acetato de etilo/9:1 até 4:1 até 1:1) para obter o composto em epígrafe.

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,44 (d, 1, J=7,5 Hz), 7,16-7,37 (m, 10), 6,89-7,14 (m, 8), 6,59-6,68 (m, 1), 6,30 (s, 1), 5,51-5,63 (m, 1), 5,30-5,42 (m, 2), 4,28 (t, 1, J=6,0 Hz), 3,17-3,45 (m, 4), 3,03 (dd, 1, J=7,5, 12 Hz), 2,63-2,88 (m, 8), 2,32-2,61 (m, 3), 1,61-2,03 (m, 4); MS (CI, 70 eV) m/z 748 [M⁺+H], 572, 178, 167, 116.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com

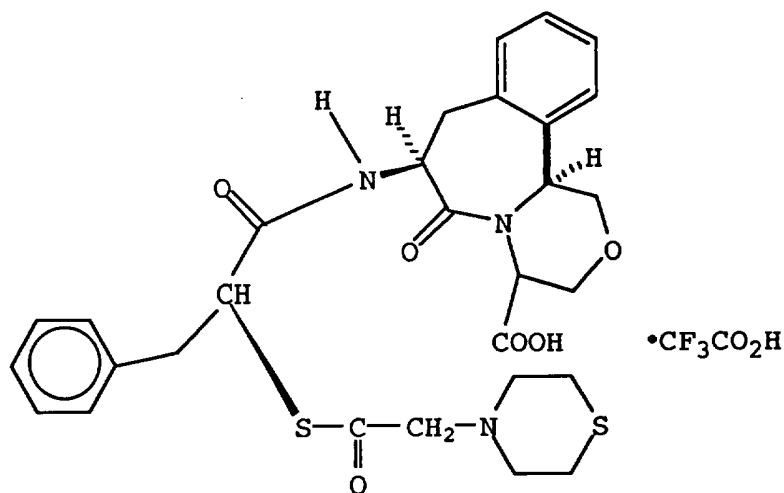
f L A

hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (75%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,63 (d, 1, $J=7,5$ Hz), 6,93-7,42 (m, 9), 5,58-6,74 (m, 1), 5,38-5,50 (m, 1), 5,00-5,12 (m, 1), 4,51 (dd, 1, $J=6,9$ Hz), 3,90 (s, 2), 3,16-3,51 (m, 6), 3,06 (dd, 1, $J=9,15$ Hz), 2,68-2,95 (m, 6), 2,12-2,57 (m, 2), 1,60-2,05 (m, 4); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -76,3; MS (CI, 70 eV) m/z 582 [M^++H], 178, 162, 116.

Exemplo 11

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico •trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

f L A

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-tiomorfolino-tiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

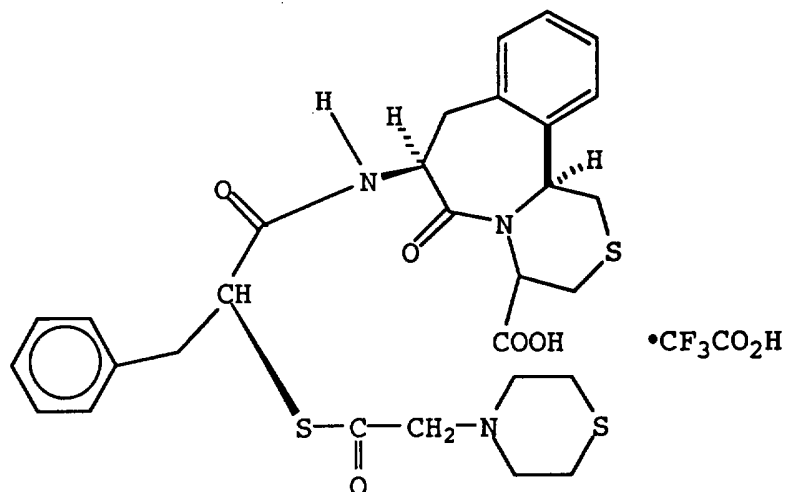
Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas com agitação. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar em alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 12

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-

f L A

oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico
•trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-
(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,
12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-
carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-tiomorfolinotiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4a][2]-benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

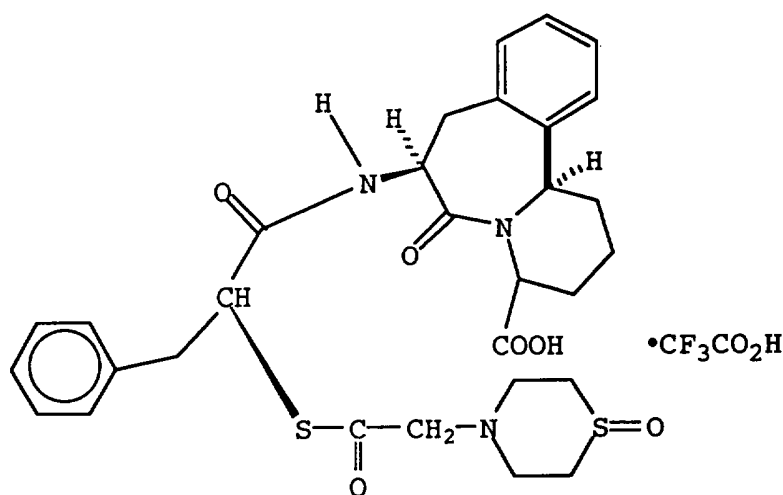
f l A

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas com agitação. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar em alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 13

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1-óxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato



f L A

Método A

Esquema B, Passo c opcional: 4-Tiomorfolino-1-óxido-tiolacetato de trifenilmetilo

Dissolver 4-tiomorfolinotiolacetato de trifenilmetilo (5,39 mmol) em cloreto de metileno (25 mL), colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -20°C. Adicionar, por adição gota a gota, uma solução de ácido meta-cloroperbenzóico (930 mg, 5,39 mmol) em cloreto de metileno (25 mL). Agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. Filtrar e tratar com metabissulfito de sódio aquoso (até teste de amido-iodeto negativo) e separar as camadas. Lavar a fase orgânica com hidróxido de sódio 5 N até básica e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1-óxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg g de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-tiomorfolino-1-óxido-tiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,3 g, 2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

f. L. A.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1-óxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-4-tiomorfolino-1-óxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Método B

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1-óxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico (1,52 g, 2,19 mmol) em etanol/água (40 mL/10 mL) e adicionar hexahidrato de ácido monoperoxiftálico sal de magnésio (0,603 g, 1,22 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos, evaporar o solvente sob vácuo a 40°C e retomar o resíduo em cloreto de metileno. Secar (MgSO₄), evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia em sílica gel (cloreto de metileno:isopropanol/8:2 até 6:4) para obter o composto em epígrafe como um sólido vítreo (0,53 g, 41%).

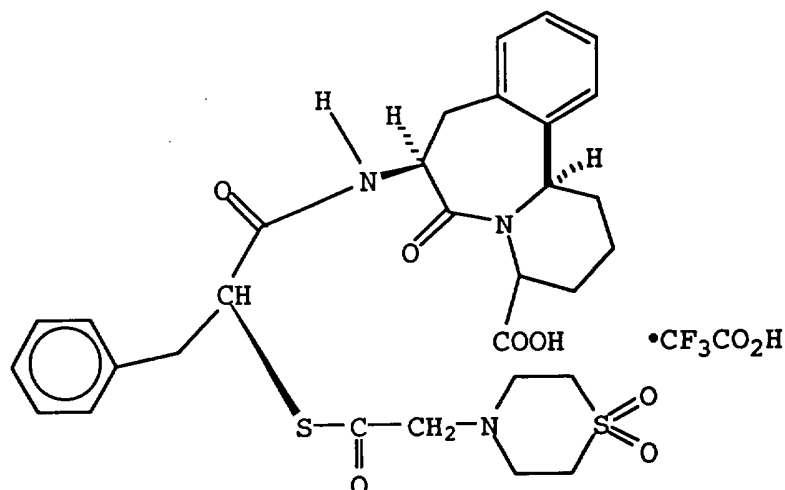
f l A

IV (KBr) 3384, 3029, 2936, 2871, 1651, 1495, 1440, 1054, 1015, 756 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,51 (d, 1, $J=4,8$ Hz), 6,91-7,40 (m, 9), 5,58 (m, 1), 5,36-5,48 (m, 2), 5,08-5,20 (m, 1), 4,30 (t, 1, $J=7,8$ Hz), 3,51 (dd, 1, $J=6, 16,5$ Hz), 3,25-3,44 (m, 3), 3,09-3,25 (m, 2), 3,02 (dd, 1, $J=8,4, 14,1$ Hz), 2,65-2,94 (m, 6), 2,28-2,65 (m, 3), 1,52-2,04 (m, 3); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -75,8; ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 199,2, 172,8, 171,9, 169,7, 137,6, 136,8, 135,6, 130,5, 129,4, 128,4, 127,4, 126,9, 125,6, 125,0, 66,6, 51,2, 51,1, 48,7, 47,7, 45,9, 44,2, 36,9, 36,7, 25,1, 17,2; MS (FAB) m/z 598 [M^++H], 580, 552, 232.

Anal. Calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 53,95; H, 5,09; N, 5,90. Encontrada: C, 53,98; H, 5,29; N, 5,78.

Exemplo 14

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico
•trifluoroacetato



f L A

Método A

Esquema B, Passo c opcional: 4-Tiomorfolino-1,1-dióxido-tiolacetato de trifenilmetilo

Dissolver 4-tiomorfolinotiolacetato de trifenilmetilo (4,43 mmol) em cloreto de metileno (25 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Adicionar uma solução de ácido meta-cloroperbenzóico (1,53 g, 8,85 mmol) em cloreto de metileno (25 mL). Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Tratar com metabissulfito de sódio aquoso (até teste de amido-iodeto negativo) e separar as camadas. Lavar a fase orgânica com hidróxido de sódio 5 N até básica e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg g de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar 4-tiomorfolino-1,1-dióxido-tiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,3 g, 2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

f L A

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer à temperatura ambiente ao longo de 2 horas enquanto se agita. Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Método B

Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender glicina (20 g, 0,266 mol) em água (50 mL) e adicionar divinil sulfona (26,7 mL, 0,2664 mol). Aquecer a 100°C durante 1,5 horas e arrefecer até à temperatura ambiente. Recolher o precipitado por filtração com sucção, lavar muito bem com água e secar sob vácuo a 50°C de um dia para o outro para obter 1,1-dióxido do ácido tiomorfolino acético (26,1 g, 51%); p.f. 177-180°C; IV (KBr) 3587, 3367, 3252, 3026, 2994, 1725, 1640, 1451, 1408, 1366, 1343, 1312, 1277, 1180, 1160, 1138, 1123, 1071, 1061 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 3,36 (s, 2), 3,05 (s, 4); ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 171,7, 56,8, 50,7, 49,6; MS (EI, 70 eV) m/z 193 (M⁺), 175, 148.

f L A

Anal. Calcd para $C_6H_{11}NO_4S \cdot H_2O$: C, 34,12; H, 6,20; N, 6,63.
Encontrada: C, 34,09; H, 6,21; N, 6,70.

Suspender 1,1-dióxido do ácido tiomorfolino acético (0,947 g, 4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,483 g, 2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar ($MgSO_4$) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etilo/1:1 até 3:7) para obter o composto em epígrafe como um sólido vítreo (1,52 g, 80%).

IV ($CHCl_3$) 3381, 3032, 3011, 1736, 1651, 1497, 1439, 1308, 1128 cm^{-1} ; ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4,78 (d, 1, $J=6,6$ Hz), 7,17-7,38 (m, 12), 6,92-7,12 (m, 6), 6,68 (d, 1, $J=6,9$ Hz), 6,33 (s, 1), 5,57 (m, 1), 5,39 (m, 1), 5,32 (m, 1), 4,31 (dd, 1, $J=6,3, 8,7$ Hz), 3,39 (m, 4), 2,96-3,28 (m, 9), 2,59 (dd, 1, $J=15, 18$ Hz), 2,36-2,51 (m, 1), 1,88-2,03 (m, 1), 1,58-1,88 (m, 3); ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 198,5, 171,7, 169,5, 169,4, 139,9, 139,1, 137,4, 136,4, 135,4, 130,7, 129,3, 128,4, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,4, 127,0, 126,9, 126,8, 125,5, 124,7, 78,2, 65,7, 51,6, 51,4, 51,2, 51,1, 48,6, 48,1, 37,0, 36,6, 25,1, 25,0, 17,2; MS (FAB) m/z 780 [M^++H], 752, 614, 572, 406, 167, 148; HRMS calcd. para $C_{43}H_{45}N_3O_7S_2$ [M^++H] 780,2777. Encontrada: 780,2764.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8, 12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato

f L A

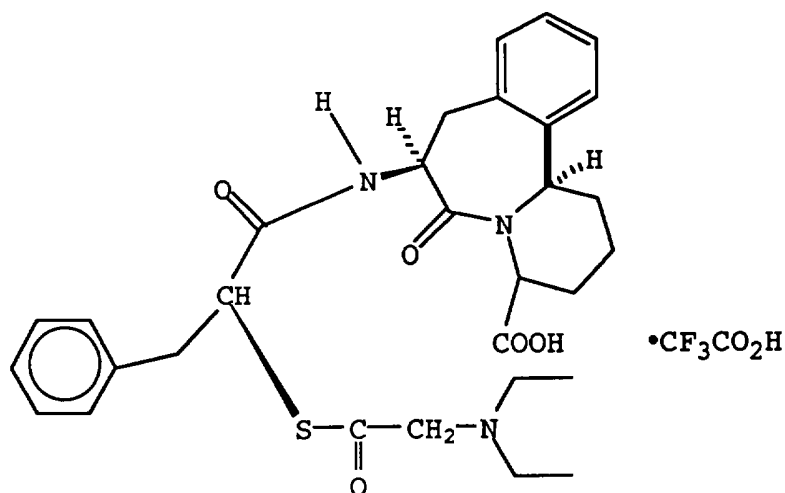
Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-4-tiomorfolino-1,1-dióxido)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,45 g, 1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL). Adicionar ácido trifluoroacético (3 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe como um pó bege (1,29 g, 95%).

IV (CHCl₃) 3370, 3065, 3032, 2953, 1782, 1759, 1653, 1495, 1443, 1325, 1308, 1170, 1128 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,71 (d, 1, J=6,6 Hz), 6,91-7,39 (m, 9), 5,67 (m, 1), 5,45 (m, 1), 5,13 (m, 1), 4,36 (dd, 1, J=6,6, 8,4 Hz), 3,29-3,60 (m, 4), 2,97-3,29 (m, 9), 2,82 (dd, 1, J=12,9, 17,1 Hz), 2,44-2,60 (m, 1), 2,27-2,44 (m, 1), 1,67-2,09 (m, 4); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,3; ¹³C RMN (CDCl₃) δ 197,6, 174,4, 172,1, 170,8, 136,7, 136,1, 135,1, 130,6, 129,2, 128,6, 127,7, 127,2, 125,8, 125,0, 64,9, 51,3, 51,2, 48,9, 48,4, 36,8, 36,4, 25,0, 24,9, 17,0; MS (FAB) m/z 614 [M⁺+H], 596, 568.

Anal. Calcd para C₃₀H₃₅N₃O₇S₂.CF₃CO₂H: C, 52,81; H, 4,99; N, 5,77. Encontrada: C, 53,09; H, 5,29; N, 5,77.

Exemplo 15

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver bromoacetato de t-butilo (1 eq) em tetrahidrofurano e adicionar dietilamina (2,2 eq) através de uma seringa. Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrar e lavar o bolo de filtração com acetato de etilo. Combinar os filtrados orgânicos e lavar com bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (Na₂SO₄), filtrar e evaporar o solvente sob vácuo. Retomar o resíduo oleoso em acetato de etilo, arrefecer em gelo e fazer borbulhar cloreto de hidrogênio gasoso na solução. Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, arrefecer e filtrar para obter sal cloridrato do ácido dietilaminoacético como um óleo (88%); ¹H RMN (D₂O) δ 3,86 (s, 2), 3,17 (q, 4, J=9 Hz), 1,17 (t, 6, J=9 Hz).

Suspender sal cloridrato do ácido dietilaminoacético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar

f L A

uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (77%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,43 (d, 1, J=6 Hz), 7,16-7,35 (m, 12), 6,90-7,30 (m, 6), 6,59 (m, 1), 6,27 (s, 1), 6,19 (m, 1), 5,33-5,43 (m, 2), 4,28 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,25-3,42 (m, 3), 2,87-3,08 (m, 2), 2,31-2,70 (m, 7), 1,54-2,02 (m, 4), 1,07 (t, 6, J=9 Hz); MS (CI, 70 eV) m/z 718 [M⁺+H], 622, 605.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

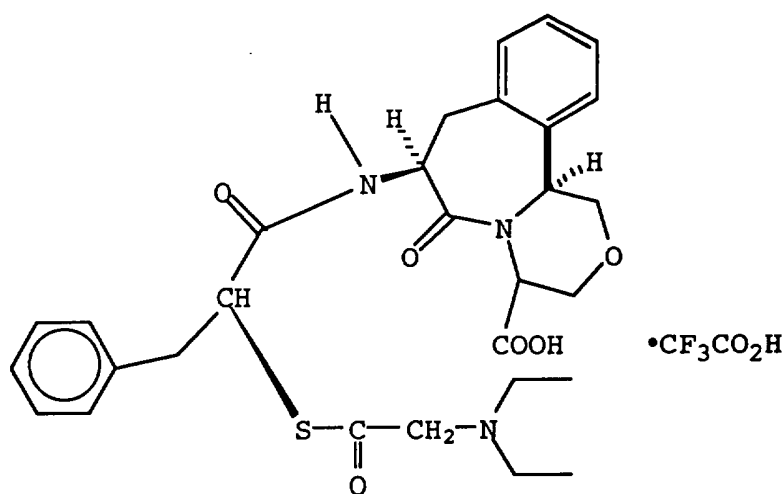
Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (59%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,85 (d, 1, J=9 Hz), 6,90-7,35 (m, 9), 5,64-5,80 (m, 1), 5,39-5,51 (m, 1), 5,08-5,18 (m, 1), 4,61 (dd, 1, J=6, 10,5 Hz), 3,87-4,06 (m, 2), 3,32-3,48 (m, 2), 2,81-3,24 (m, 6), 2,28-2,56 (m, 2), 1,62-2,03 (m, 4), 1,18 (t, 6, J=7,5 Hz); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,3; MS (CI, 70 eV) m/z 552 [M⁺+H], 439.

f l A

Exemplo 16

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar dimetilaminotiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4, 6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em

f L A

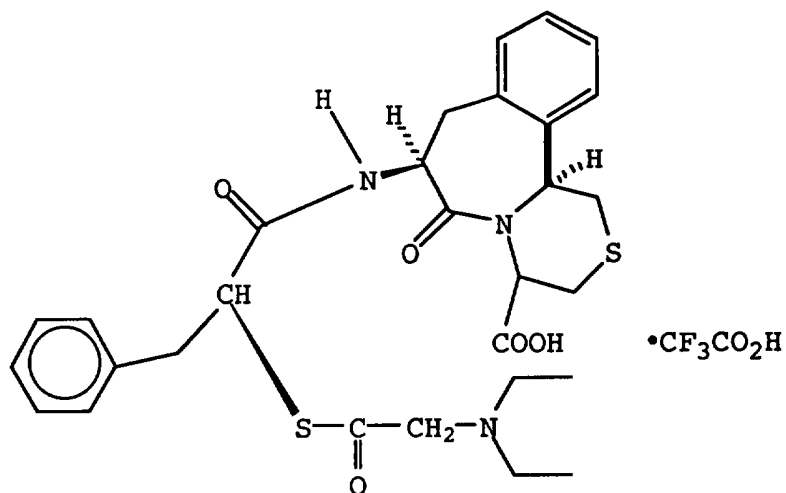
água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-oxazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas com agitação. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar em alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 17

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-hexahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Esquema A, Passo c: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-
(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-
octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-
carboxílico, éster difenilmetílico

Suspender hidreto de sódio (175 mg de uma suspensão a 60%, 4,0 mmol) em dimetilformamida anidra (4 mL) e colocar sob atmosfera de azoto. Borbulhar sulfureto de hidrogénio gasoso na suspensão até ocorrer solução. Adicionar dimetilaminotiolacetato de trifenilmetilo (4,0 mmol) e aquecer suavemente durante 1,5 horas enquanto se faz borbulhar azoto através da solução para facilitar a remoção do excesso de sulfureto de hidrogénio gasoso. Adicionar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(R)-bromo-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4, 6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol) e agitar durante 2 horas. Verter em água, extrair com acetato de etilo, lavar com solução saturada de cloreto de sódio e secar (MgSO₄). Evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia para obter o composto em epígrafe.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-
(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-

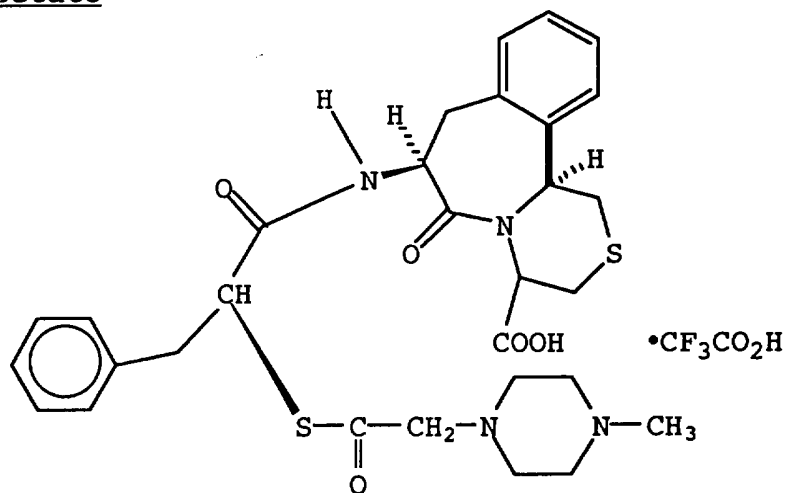
f l A

octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato

Misturar ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(dietilamino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-1H-[1,4]-tiazino[3,4-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,0 mmol), anisole (0,5 mL) e cloreto de metileno (6 mL). Colocar sob atmosfera de azoto e arrefecer a -50°C. Adicionar ácido trifluoroacético (3,0 mL) ao longo de 1 minuto e deixar aquecer até à temperatura ambiente ao longo de 2 horas com agitação. Evaporar o solvente sob vácuo, triturar com hexano e cloreto de metileno e secar em alto vácuo para obter o composto em epígrafe.

Exemplo 18

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-metil-1,4-piperazino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-metil-1,4-piperazino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

f L A

Dissolver N-metilpiperazina (5,0 mL, 45,09 mmol) em éter dietílico num balão tapado e tratar com bromoacetato de etilo puro (3,012 g, 18,036 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente de um dia para o outro, filtrar e lavar o bolo de filtração com éter dietílico. Combinar os filtrados orgânicos e evaporar o solvente sob vácuo para dar um óleo amarelo claro. Retomar em água (60 mL) e aquecer a 95°C durante 4 horas, deixar arrefecer até à temperatura ambiente e agitar de um dia para o outro. Evaporar o solvente sob vácuo e dissolver o resíduo em acetonitrilo (duas vezes) para azeotropar água residual. Dissolver numa quantidade mínima de metanol, diluir com éter dietílico e colocar no congelador. Isolar os cristais que se formam por decantação do sobrenadante e lavar com éter dietílico. Obter mais duas colheitas de cristais das águas-mães para obter ácido 4-metilpiperazino-1-acético (2,345g, 82%); p.f. 158-160°C (lit. 159,5-161°C), ^1H RMN (D_2O) δ 3,98 (s, 2), 3,81-3,32 (m, 8), 2,89 (s, 3).

Suspender ácido 4-metilpiperazino-1-acético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO_4) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (90%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,41 (d, 1, $J=6,7$ Hz), 7,33-6,92 (m, 17), 6,61 (m, 1), 6,27 (s, 1), 5,56 (quint, 1, $J=6,3$ Hz), 5,37 (m, 2), 4,29 (t, 1, $J=7,6$ Hz), 3,41-3,22 (m, 4), 3,02 (dd, 1, $J=7,8, 13,8$ Hz), 2,66-2,34 (m, 10), 2,32 (s, 3), 2,03-1,66 (m, 6); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 171,67, 169,76, 169,68, 158,79, 141,38, 139,92,

f L A

139,77, 139,71, 139,01, 136,48, 135,38, 130,75, 130,21, 129,00, 128,25, 128,16, 127,76, 127,71, 127,31, 126,94, 126,86, 126,80, 125,35, 124,63, 124,12, 123,78, 123,02, 122,14, 114,00, 78,22, 55,20, 53,40, 51,05, 51,02, 49,95, 48,43, 36,79, 35,74, 33,41, 25,02, 24,91, 17,12; MS (CI/CH₄) m/z 745 [M⁺+H, pico base], 605, 572, 405, 203, 187, 175, 159, 113.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-metil-1,4-piperazino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-metil-1,4-piperazino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxo-pirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (500 mg, 0,690 mmol) e anisole (0,5 mL) em cloreto de metileno (15 mL). Adicionar ácido trifluoroacético (1,0 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporar os voláteis sob um caudal de azoto a ca. de 35°C. Dissolver o resíduo em cloreto de metileno e evaporar de novo do mesmo modo. Retomar o material em cloreto de metileno e diluir com ca. de 4 volumes de éter dietílico. Deixar que o precipitado resultante se deposite de um dia para o outro, decantar o sobrenadante e lavar o sólido 4 vezes com éter dietílico, decantando o sobrenadante de cada vez. Secar, primeiro ao ar e depois em alto vácuo para obter o composto em epígrafe (382 mg, 69%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,56 (d, 1, J=8,6 Hz), 7,37-6,98 (m, 7), 5,51 (m, 1), 5,38 (m, 1), 5,04 (m, 1), 4,33 (t, 1, J=8,4 Hz), 3,55 (dd, 1, J=6,2, 16,9 Hz), 3,49-3,25 (m, 3), 3,02 (dd, 1, J=9,3, 13,8 Hz), 2,94-2,79 (m, 8), 2,67 (s, 3), 2,59-2,30 (m, 2), 2,01-1,70 (m, 6); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 196,49, 173,44, 171,94, 170,13, 136,88, 136,28, 135,72, 130,51, 129,33, 129,18, 128,53, 128,46, 127,52, 127,17, 125,82, 125,14, 64,56, 53,07, 51,90, 51,31, 49,54, 49,49, 48,87, 48,18, 43,26, 36,67, 36,32, 25,18, 25,13,

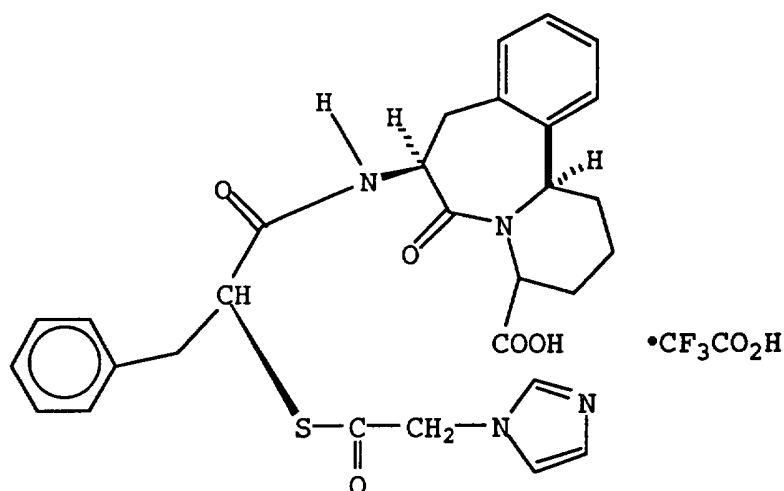
f l a

17,13; ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -76,1; MS (CI/ CH_4) m/z 579 [M^+H], 517, 439, 406, 377, 343, 296, 257, 199, 187, 175, 159 (pico base), 115.

Anal. Calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$: C, 57,22; H, 5,67; N, 8,09. Encontrada: C, 57,15; H, 5,83; N, 7,73.

Exemplo 19

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-imidazolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-imidazolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver bromoacetato de t-butilo (1 eq) em tetrahidrofurano e adicionar imidazole (2,2 eq). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrar e lavar o bolo de filtração com acetato de etilo. Combinar os filtrados orgânicos e lavar com bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio.

f L A

Secar (Na_2SO_4), filtrar e evaporar o solvente sob vácuo. Retomar o resíduo oleoso em acetato de etilo, arrefecer em gelo e fazer borbulhar cloreto de hidrogênio gasoso na solução. Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, arrefecer e filtrar para obter sal cloridrato do ácido 1-imidazolinoacético (57%); p.f. 195-205°C (dec) (lit. 193-195°C, EtOH); ^1H RMN (D_2O) δ 8,66 (s, 1), 7,37 (d, 2, $J=3,9$ Hz), 4,99 (s, 2).

Suspender sal cloridrato do ácido 1-imidazolinoacético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO_4) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (99%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 7,52 (s, 1), 7,42 (d, 1, $J=8,1$ Hz), 7,34-6,91 (m, 19), 6,66 (m, 1), 6,32 (s, 1), 5,54 (quint, 1, $J=6,9$ Hz), 5,36 (m, 2), 4,82 (s, 2), 4,37 (t, 1, $J=8,4$ Hz), 3,38-3,28 (m, 2), 3,03 (dd, 1, $J=8,9, 13,8$ Hz), 2,54 (dd, 1, $J=13,1, 16,9$ Hz), 2,97-2,86 (m, 2), 2,03-1,68 (m, 5); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 193,80, 171,56, 169,55, 168,35, 139,88, 139,01, 138,23, 136,80, 136,35, 135,31, 130,76, 130,18, 129,23, 128,51, 128,31, 128,25, 127,82, 127,77, 127,43, 127,15, 126,99, 126,84, 125,51, 124,69, 120,21, 78,26, 55,23, 51,16, 51,08, 49,08, 48,58, 37,05, 36,54, 25,02, 24,94, 17,13; MS (CI/ CH_4) m/z 713 [M^+H], 605, 545, 501, 437, 406, 393, 359, 257, 217, 184, 167 (pico base), 155, 127.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-1-imidazolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,

f L A

12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•
trifluoroacetato

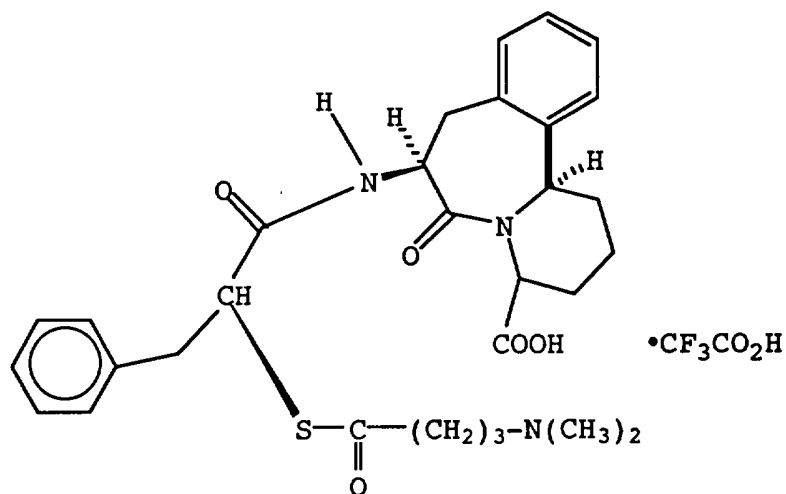
Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-imidazolino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (685 mg, 0,962 mmol) e anisole (0,5 mL) em cloreto de metileno (15 mL). Adicionar ácido trifluoroacético (1,0 mL) e agitar à temperatura ambiente durante 2 horas. Evaporar os voláteis sob uma corrente de azoto a ca. de 35°C. Dissolver o resíduo em cloreto de metileno e evaporar de novo do mesmo modo. Retomar o material em cloreto de metileno e diluir com ca. de 4 volumes de éter dietílico. Deixar que o precipitado resultante se deposite de um dia para o outro, decantar o sobrenadante e lavar o sólido 4 vezes com éter dietílico, decantando o sobrenadante de cada vez. Secar, primeiro ao ar e depois em alto vácuo para obter o composto em epígrafe (518 mg, 82%).

^1H RMN (CDCl_3) δ 8,67 (s largo, 1), 7,59 (s largo 1), 7,33-6,99 (m, 10), 5,55 (m, 1), 5,38 (m, 1), 5,11 (d largo, 1, $J=18,4$ Hz), 4,99 (d largo, 1, $J=18,4$ Hz), 4,94 (m, 1), 4,47 (t largo, 1, $J=8,1$ Hz), 3,44-3,30 (m, 2), 3,06 (dd largo, 1, $J=10,8, 14,5$ Hz), 2,81 (m, 1), 2,49 (m, 1), 2,28 (m, 1), 2,01-1,68 (m, 5); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 198,44, 172,87, 171,71, 169,62, 137,50, 136,78, 136,20, 130,40, 129,21, 128,43, 127,28, 126,94, 125,68, 125,18, 65,60, 53,49, 52,12, 51,43, 49,74, 48,80, 47,65, 43,06, 36,71, 36,69, 25,34, 17,34; ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -75,9; MS (CI/ CH_4) m/z 547 [$\text{M}^+\text{+H}$], 529, 485, 449, 439, 421, 405, 377, 376, 343, 301, 274, 239, 227, 167, 155, 127, 115 (pico base).

Exemplo 20

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-dimetilamino-butiriltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato

f L A



Suspender ácido 4-dimetilaminobutírico (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenil-metílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (hexano:acetato de etilo/1:1 até 3:7) para obter o composto em epígrafe (60%).

IV (KBr) 3384, 3062, 3030, 2942, 2868, 1735, 1680, 1651, 1495, 1438, 1421, 1199, 1185, 1154, 748 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,44 (d, 1, J=6,3 Hz), 7,15-7,36 (m, 12), 6,87-7,13 (m, 6), 6,62 (m, 1), 6,28 (s, 1), 5,57 (m, 1), 5,31-5,43 (m, 2), 4,38 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,29-3,44 (m, 2), 3,05 (dd, 1, J=10,5, 14,1 Hz), 2,65 (t, 2, J=7,8 Hz), 2,54 (dd, 1, J=12, 18 Hz), 2,43 (m, 2), 2,29 (t, 2, J=7,2 Hz), 2,21 (s, 6), 1,63-2,02 (m, 6); ¹³C RMN (CDCl₃) δ 197,9, 171,6, 169,7, 169,4, 140,0, 139,1, 137,5, 136,6, 135,4, 130,8, 129,3, 128,4, 128,3, 128,2, 127,8, 127,7, 127,4, 127,0, 126,9, 125,4, 124,7, 78,2, 58,2, 51,1, 51,0, 48,5, 48,0, 45,1,

f L A

41,7, 36,9, 36,5, 25,0, 24,9, 23,2, 17,1; MS (FAB) m/z 718 [M⁺+H], 267, 167; HRMS calcd. para C₄₃H₄₈N₃O₅S [M⁺+H]: 718,3315. Encontrada: 718,3317.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-dimetilaminobutiriltio)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8, 12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* sal trifluoroacetato

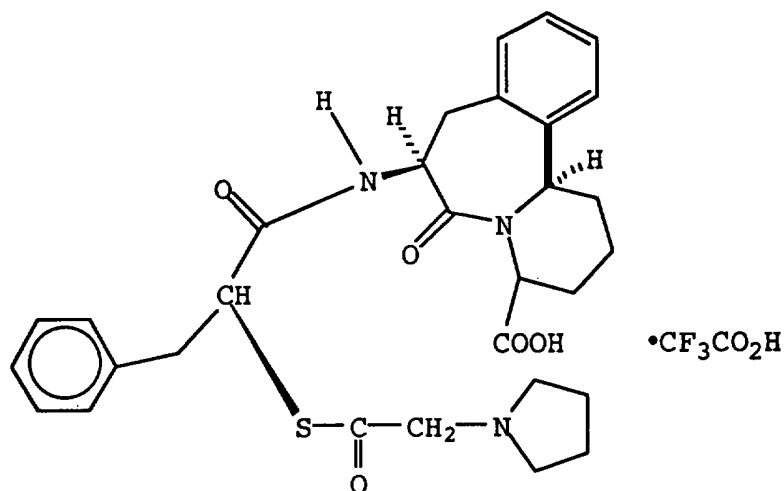
Dissolver ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(4-dimetilaminobutiriltio)-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4, 6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL) e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (79%).

IV (KBr) 3394, 3061, 3030, 2951, 1731, 1678, 1651, 1495, 1441, 1199, 1141 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 10,68 (s largo, 1), 7,59 (m, 1), 6,89-7,60 (m, 9), 5,58 (m, 1), 5,42 (m, 1), 5,02 (s, 1), 4,39 (m, 1), 3,26-3,67 (m, 2), 2,88-3,22 (m, 3), 2,20-2,88 (m, 11), 1,54-2,19 (m, 6); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,2; ¹³C RMN (CDCl₃) δ 197,2, 173,1, 172,0, 169,5, 137,2, 136,4, 130,5, 129,3, 128,5, 127,5, 127,1, 125,8, 125,1 56,3, 51,9, 51,2, 48,8, 48,2, 43,0, 42,6, 39,8, 36,4, 36,1, 25,3, 25,2, 19,8, 17,1; MS (FAB) m/z 552 [M⁺+H].

Exemplo 21

Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* trifluoroacetato

f l A



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver bromoacetato de t-butilo (1 eq) em tetrahydrofurano e adicionar pirrolidina (2,2 eq) através de uma seringa. Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, filtrar e lavar o bolo de filtração com acetato de etilo. Combinar os filtrados orgânicos e lavar com bicarbonato de sódio saturado (2x), água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (Na₂SO₄), filtrar e evaporar o solvente sob vácuo. Retomar o resíduo oleoso em acetato de etilo, arrefecer em gelo e fazer borbulhar cloreto de hidrogénio gasoso na solução. Agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro, arrefecer e filtrar para obter ácido 1-pirrolidinoacético (86%); p.f. 188-190°C; ¹H RMN (D₂O) δ 3,93 (s, 2), 3,50-3,64 (m, 2), 2,97-3,04 (m, 2), 1,74-2,03 (m, 4).

Suspender ácido 1-pirrolidinoacético (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-

f L A

fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo para obter o composto em epígrafe (60%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,42 (d, 1, J=7,5 Hz), 7,16-7,38 (m, 12), 6,90-7,12 (m, 6), 6,59 (m, 1), 6,26 (s, 1), 5,56 (m, 1), 5,32-5,42 (m, 2), 4,31 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,28-3,45 (m, 4), 3,03 (dd, 1, J=7,5, 12 Hz), 3,60-3,76 (m, 4), 2,32-2,69 (m, 9), 1,57-2,02 (m, 10).

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico* sal trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(1-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (86%).

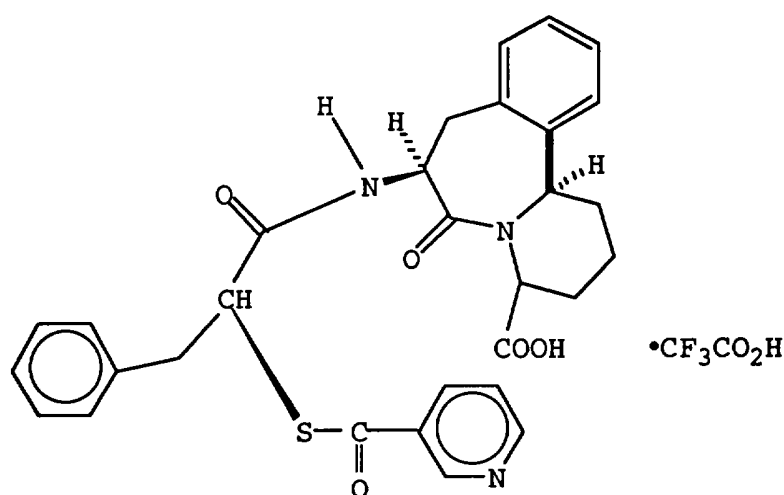
¹H RMN (CDCl₃) δ 7,85 (d, 1, J=7,5 Hz), 6,87-7,39 (m, 9), 5,65-5,80 (m, 1), 5,38-5,49 (m, 1), 4,98-5,11 (m, 1), 4,63 (dd, 1, J=7,5, 9 Hz), 3,95-4,11 (m, 2), 3,29-3,48 (m, 4), 2,76-3,11 (m, 4), 2,23-2,54 (m, 2), 1,59-2,09 (m, 8); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,1; ¹³C RMN (CDCl₃) δ 190,5, 172,8, 172,1, 168,6, 136,6, 136,5, 135,7, 130,6, 129,4, 128,5, 127,3, 127,2, 125,7, 125,0, 55,9,

f l A

51,5, 51,1, 49,5, 48,8, 37,2, 36,6, 25,4, 25,2, 17,2; MS (FAB)
m/z 550 [M⁺+H].

Exemplo 22

Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-3-piridinilacetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Suspender ácido [4S-[4 α ,7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-(2S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,-12b-octahidro-6-oxopirido-[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,20 g, 1,98 mmol) e ácido nicotínico (0,244 g, 1,98 mmol) em cloreto de metileno (50 mL). Adicionar EDCI (0,418 g, 2,18 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com cloreto de metileno, lavar com bicarbonato de sódio saturado, água, ácido clorídrico 0,5 M, água e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo. Purificar por cromatografia em sílica gel (acetato de etilo) para obter o composto em epígrafe como um sólido vítreo (0,93 g, 63%).

IV (KBr) 3430, 3062, 3031, 2943, 1736, 1656, 1584, 1495, 1438, 1419, 1219, 1155, 912 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,21 (d, 1, J=1,8

f L A

Hz), 8,82 (dd, 1, J=1,8, 5,1 Hz), 8,23 (m, 1), 7,55 (d, 1, J=6,6 Hz), 7,42 (m, 1), 7,20-7,37 (m, 12), 6,83-7,20 (m, 6), 6,57 (m, 1), 6,24 (s, 1), 5,59 (m, 1), 5,32-5,43 (m, 2), 4,63 (t, 1, J=7,8), 3,46 (dd, 1, J=7,8, 14,4 Hz), 3,38 (dd, 1, J=6,3, 18 Hz), 3,18 (dd, 1, J=7,8, 14,4 Hz), 2,35-2,63 (m, 3), 1,59-2,07 (m, 4); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 189,8, 171,8, 170,0, 169,4, 154,5, 148,9, 140,1, 139,2, 137,5, 136,7, 135,5, 135,0, 132,1, 131,0, 129,5, 128,7, 128,5, 128,4, 127,9, 127,8, 127,6, 127,2, 127,1, 127,0, 125,6, 124,9, 123,8, 78,3, 51,0, 50,9, 48,5, 48,1, 36,8, 36,2, 24,8, 16,9; MS (CI, 70 eV) m/z 710 [M^+H], 542, 498, 167, 140, 106; HRMS calcd. para $\text{C}_{43}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 710,2689. Encontrada: 710,2680.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-3-piridinilacetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octa-hidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico-trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-3-piridinilacetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL) e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (96%).

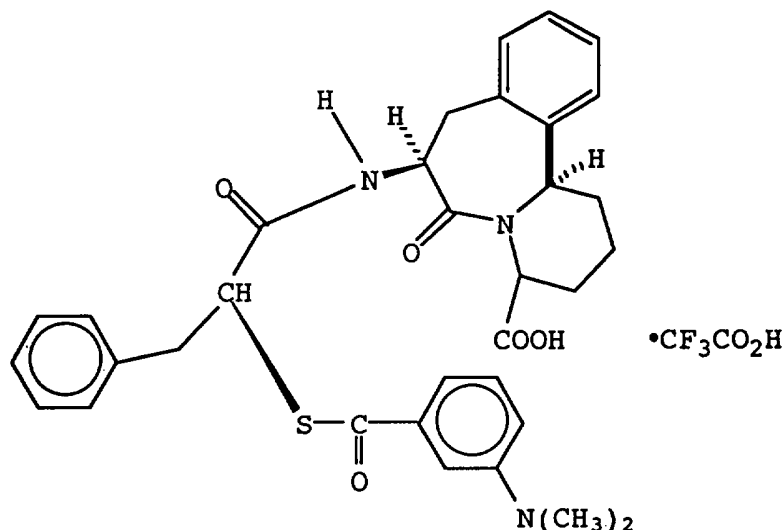
IV (KBr) 3394, 3064, 3033, 2950, 1729, 1669, 1517, 1496, 1444, 1190 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 9,14 (s, 1), 8,87 (dd, 1, J=1,2, 4,5 Hz), 8,51 (d, 1, J=3,9 Hz), 7,73 (m, 2), 6,79-7,46 (m, 9), 5,63 (m, 1), 5,43 (m, 1), 5,15 (m, 1), 4,66 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,33-3,58 (m, 2), 3,17 (dd, 1, J=8,4, 14,1 Hz), 2,73-2,91 (m, 1), 2,24-2,58 (m, 1), 1,64-2,08 (m, 4); ^{19}F RMN (CDCl_3) δ -76,9; ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 187,6, 173,9, 171,9, 169,2, 149,3, 144,5, 139,0,

f L A

136,6, 136,3, 135,3, 133,6, 130,5, 129,2, 128,6, 127,4, 127,3, 125,6, 125,5, 124,9, 51,1, 51,0, 49,2, 48,8, 36,9, 36,5, 25,0, 24,9, 17,1; MS (FAB) m/z 544 [M⁺+H], 498; HRMS calcd. para C₃₀H₃₀N₃O₅S [M⁺+H]: 544,1906. Encontrada: 544,1889.

Exemplo 23

Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-3-dimetilaminobenzoíltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Esquema C, Passo d: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-3-dimetilaminobenzoíltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8, 12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico

Dissolver ácido 3-dimetilaminobenzóico (0,451 g, 2,73 mmol) e trietilamina (0,38 mL) em cloreto de metileno e arrefecer a -20°C. Adicionar p-toluenossulfonato de 2-fluoro-1-metilpiridínio (0,773 g, 2,73 mmol). Agitar a mistura reaccional a -20°C durante 1 hora, adicionar ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico sólido (1,5 g, 2,48 mmol) e trietilamina (0,38

f L A

mL, 2,73 mmol). Retirar o banho de arrefecimento e agitar à temperatura ambiente durante 2,5 horas, diluir com cloreto de metileno, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio. Secar (MgSO_4), evaporar o solvente sob vácuo e purificar por cromatografia em sílica gel (hexano/acetato de etilo, 7:3 até 6,5:3,5) para obter o composto em epígrafe (1,38 g, 70%).

IV (CHCl_3) 3385, 3067, 3034, 3011, 2949, 1734, 1655, 1601, 1497, 1437, 1356, 1198, 1157, 922 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,58 (d, 1, $J=9$ Hz), 6,85-7,42 (m, 18), 6,48 (d, 1, $J=12$ Hz), 6,19 (s, 1), 5,58 (m, 1), 5,37 (m, 2), 4,59 (t, 1, $J=7,5$ Hz), 3,45 (dd, 1, $J=9, 15$ Hz), 3,34 (dd, 1, $J=6, 16,5$ Hz), 3,15 (dd, 1, $J=7,5, 13,5$ Hz), 2,98 (s, 6), 2,35-2,49 (m, 3), 1,63-2,02 (m, 4); ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 191,5, 171,5, 169,8, 169,7, 150,5, 140,0, 139,0, 137,8, 137,1, 136,7, 135,3, 130,8, 129,3, 129,2, 128,4, 128,3, 128,2, 127,7, 127,6, 127,3, 126,9, 126,8, 125,3, 124,6, 117,5, 115,6, 110,4, 78,4, 51,0, 50,9, 48,5, 47,6, 40,4, 36,8, 36,2, 25,0, 17,1; MS (FAB) m/z 752 [$\text{M}^+ + \text{H}$], 587, 167.

Anal. Calcd para $\text{C}_{46}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$: C, 72,95; H, 6,07; N, 5,55. Encontrada: C, 72,61; H, 6,07; N, 5,32.

Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-3-dimetilaminobenzoíltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico•trifluoroacetato

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-3-dimetilaminobenzoíltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL) e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e

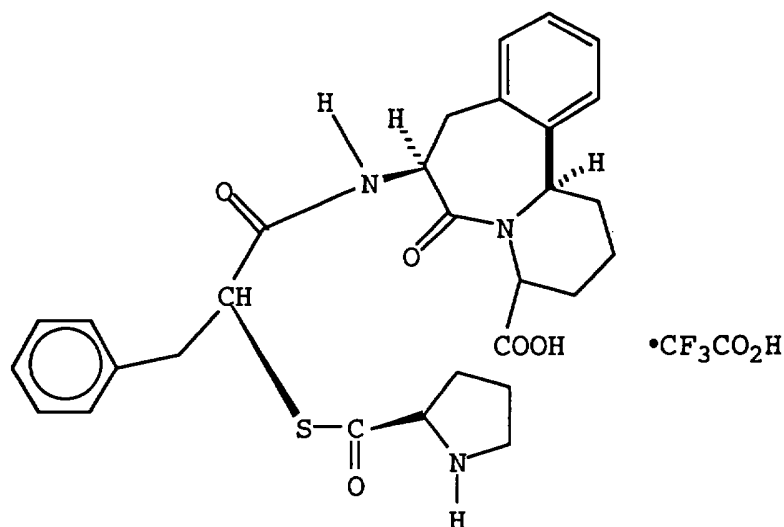
f L A

precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (94%).

IV (CDCl₃) 3374, 3065, 3032, 2953, 1780, 1759, 1721, 1657, 1601, 1497, 1441, 1233, 1169 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,71-7,83 (m, 2), 7,66 (d, 1, J=6,6 Hz), 7,42-7,59 (m, 2), 7,17-7,40 (m, 5), 6,85-7,17 (m, 4), 5,63 (m, 1), 5,41 (m, 1), 5,12 (m, 1), 4,57 (t, 1, J=7,5 Hz), 3,35-3,55 (m, 2), 3,17 (m, 1), 3,09 (s, 6), 2,74 (dd, 1, J=12,9, 17,1 Hz), 2,21-2,55 (m, 2), 1,62-2,05 (m, 4); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,18; ¹³C RMN (CDCl₃) δ 190,2, 173,9, 171,9, 169,8, 146,3, 137,8, 137,1, 136,4, 135,3, 130,6, 130,5, 129,3, 128,6, 127,4, 127,1, 125,6, 124,9, 124,1, 123,4, 115,7, 51,0, 48,7, 48,5, 44,2, 36,8, 36,5, 25,1, 25,0, 17,1; MS (CI, 70 eV) m/z 586 [M⁺+H], 182, 166.

Exemplo 24

Esquema C, Passo d e Esquema A, Passo d: Ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]-7-[(1-oxo-2(S)-(2-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico• trifluoroacetato



Suspender N-t-butoxicarbonilprolina (4,9 mmol) em dimetilformamida desgaseificada (40 mL) e adicionar

f L A

carbonildiimidazole (0,477 g, 2,94 mmol). Agitar a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1,5 horas. Adicionar uma solução de ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-tio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (2,45 mmol) em tetrahidrofurano desgaseificado e agitar à temperatura ambiente de um dia para o outro. Diluir com acetato de etilo, lavar com água (2x) e solução saturada de cloreto de sódio, secar (MgSO₄) e evaporar o solvente sob vácuo para obter ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(2-(1-t-butoxicarbonil)-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (65%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,16-7,46 (m, 10), 6,89 (m, 10), 6,56-6,68 (m, 1), 6,24-6,38 (m, 1), 5,51-5,69 (m, 10), 5,33-5,47 (m, 2), 4,25-4,56 (m, 2), 3,23-3,59 (m, 4), 2,94-3,11 (m, 1), 2,51-2,71 (m, 1), 2,28-2,51 (m, 2), 2,05-2,23 (m, 1), 1,55-2,03 (m, 7), 1,38-1,52 (m, 9); MS (FAB) m/z 802 [M⁺+H], 746, 702, 605, 167, 113.

Dissolver ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]-7-[(1-oxo-2(S)-(2-(1-t-butoxicarbonil)-pirrolidino)-acetiltio-3-fenilpropil)amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]benzazepino-4-carboxílico, éster difenilmetílico (1,86 mmol) e anisole (1,5 mL, excesso) em cloreto de metileno (20 mL), arrefecer a -50°C e adicionar ácido trifluoroacético (3 mL). Agitar a mistura reaccional a -50°C durante 2,5 horas, evaporar o solvente sob vácuo e triturar com hexano (4x). Retomar o resíduo numa quantidade mínima de cloreto de metileno e precipitar de hexano (3x) para obter o composto em epígrafe (73%).

¹H RMN (CDCl₃) δ 7,59-7,69 (m, 1), 6,90-7,40 (m, 9), 5,63-5,69 (m, 1), 5,38-5,51 (m, 1), 5,08-5,19 (m, 1), 4,55-4,68 (m, 1), 4,36-4,48 (m, 1), 3,22-3,49 (m, 2), 3,01-3,15 (m, 1), 2,34-2,95 (m, 5), 1,65-2,16 (m, 8); ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -76,0; ¹³C RMN (CDCl₃) δ 195,5, 173,0, 172,3, 168,8, 136,7, 136,6, 136,0,

f L A

130,6, 129,3, 128,6, 127,2, 127,1, 125,8, 125,3, 65,9, 51,7, 51,1, 48,4, 48,2, 45,5, 36,4, 35,9, 28,8, 25,5, 25,3, 23,2, 17,3; MS (FAB) m/z 536 [M⁺+H].

Tal como utilizado aqui, o termo "doente" refere-se a animais de sangue quente ou mamíferos, incluindo coelhos, roedores, macacos e seres humanos, necessitados de tratamento para hipertrigliceridemia, aterosclerose ou hipercolesterolemia, tais como, por exemplo, no caso de um doente sofrendo de hiperlipidemia familiar. Os doentes estão necessitados de tratamento para hipertrigliceridemia, por exemplo, no caso de doentes sofrendo de Hiperlipoproteïnemia de Tipo IV (indicadora de VLDL elevada) de acordo com a classificação de Fredrickson [Fredrickson e Levy, FAMILIAL HYPERLIPOPROTEINEMIA, em *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 3ª ed. (Stanbury, J. B.; Wyngaarden, J. B.; e Fredrickson, D. S.; eds.), MacGraw-Hill Book Co., Nova Iorque, 1972, páginas 545-614].

A hipercolesterolemia é um estado patológico caracterizado por níveis de colesterol do soro ou de colesterol LDL que são elevados de uma quantidade clinicamente significativa em relação aos considerados normais pelos especialistas na matéria. A identificação dos doentes que têm necessidade de tratamento para a hipercolesterolemia está dentro da capacidade e do conhecimento de um especialista na matéria. Por exemplo, indivíduos que têm níveis de colesterol do soro ou níveis de colesterol LDL, tal como determinados por ensaios laboratoriais clínicos, que são substancialmente e cronicamente elevados em relação aos considerados normais pelas pessoas que têm conhecimentos correntes da matéria, são doentes necessitados de tratamento para hipercolesterolemia. A título de exemplo adicional, indivíduos em risco de desenvolver hipercolesterolemia também podem ser doentes necessitados de tratamento para hipercolesterolemia. Um médico especialista na matéria pode prontamente identificar, pela utilização de exames clínicos, exame físico e história clínica/familiar, quais os

doentes que estão a sofrer de hipercolesterolemia e quais os que correm risco de desenvolver hipercolesterolemia e assim determinar prontamente se um indivíduo é um doente necessitado de tratamento para hipercolesterolemia.

Uma quantidade hipocolesterolémica eficaz de um composto de Fórmula (I) é uma quantidade que é eficaz na redução dos níveis de colesterol no soro ou dos níveis de colesterol LDL num doente dela necessitado. Como tal, entende-se que o tratamento da hipercolesterolemia com êxito um doente inclui a redução dos níveis de colesterol no soro ou colesterol LDL do doente. Também se entende que o tratamento com êxito de hipercolesterolemia inclui profilaxia na prevenção de aumentos clinicamente significativos dos níveis de colesterol no soro ou de colesterol LDL num doente que corre risco de desenvolvimento de hipercolesterolemia.

A aterosclerose é um estado patológico caracterizado pelo desenvolvimento e crescimento de lesões ou placa aterosclerótica. A identificação dos doentes que têm necessidade de tratamento para a aterosclerose está dentro da capacidade e do conhecimento de um especialista na matéria. Por exemplo, indivíduos que sofrem de aterosclerose clinicamente significativa ou que correm risco de desenvolver aterosclerose clinicamente significativa são doentes necessitados de tratamento para aterosclerose. Um médico especialista na matéria podem prontamente identificar, pela utilização de exames clínicos laboratoriais, exame físico e história clínica/familiar, se um indivíduo é um doente necessitado de tratamento para aterosclerose.

Uma quantidade antiaterosclerótica eficaz de um composto de Fórmula (I) é uma quantidade que é eficaz na inibição do desenvolvimento ou crescimento da aterosclerose num doente dela necessitado. Como tal, entende-se que o tratamento da aterosclerose com êxito num doente inclui o abrandamento,

f L A

interrupção, suspensão, ou paragem efectivas do desenvolvimento ou crescimento da lesão ou placa aterosclerótica e não indica necessariamente uma eliminação total da aterosclerose. É adicionalmente entendido e compreendido pelos especialistas na matéria que o tratamento com êxito da aterosclerose inclui a profilaxia na prevenção da formação da lesão ou placa aterosclerótica.

Uma dose aterosclerótica ou hipocolesterolémica eficaz pode ser prontamente determinada pela utilização de técnicas convencionais e por observação dos resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação da dose eficaz, são considerados diversos factores incluindo, mas não se limitando a: a espécie do doente, o seu tamanho, idade e estado geral de saúde; a doença específica envolvida; o grau de ou envolvimento ou a severidade da doença; a resposta do doente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem seleccionado; e a utilização de medicação concomitante.

Uma dose aterosclerótica ou hipocolesterolémica eficaz de um composto de Fórmula (I) geralmente variará desde cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) até cerca de 1000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (1,0 g/kg/dia). É preferida uma dose diária de desde cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg.

Na realização do tratamento de um doente, um composto de Fórmula (I) pode ser administrado em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível em quantidades eficazes, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, o composto pode ser administrado oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente, intranasalmente, rectalmente, e outras semelhantes. Geralmente é preferida a administração oral. Um especialista na arte de

f L A

preparação de formulações pode seleccionar prontamente a forma e o modo de administração apropriados dependendo da patologia a ser tratada, o estágio da doença, e outras circunstâncias relevantes.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser administrados na forma de composições farmacêuticas ou medicamentos que são feitos por combinação do composto de Fórmula (I) com veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinadas pela via de administração seleccionada, e prática farmacêutica corrente.

A hipertrigliceridemia é um estado patológico caracterizado por níveis de triglicéridos no plasma que são elevados numa quantidade clinicamente significativa em relação à considerada normal pelas pessoas com conhecimentos correntes da matéria. A identificação daqueles doentes que necessitam de tratamento para hipertrigliceridemia está ao alcance das capacidades e conhecimento dos especialistas na matéria. Por exemplo, os indivíduos que têm níveis de triglicéridos no plasma, tal como determinado por exames clínicos laboratoriais, que são substancialmente e cronicamente elevados em relação aos considerados normais pelas pessoas com conhecimentos correntes da matéria, são doentes necessitados de tratamento para a hipertrigliceridemia. A título de exemplo adicional, os indivíduos que correm risco de desenvolver hipertrigliceridemia também podem representar doentes necessitados de tratamento para a hipertrigliceridemia. Um médico especialista na matéria pode identificar prontamente, pela utilização de exames clínicos laboratoriais, exame físico e história clínica/familiar, quais os doentes que sofrem de hipertrigliceridemia e aqueles que correm risco de desenvolver hipertrigliceridemia e assim determinar prontamente se um indivíduo é um doente necessitado de tratamento para hipertrigliceridemia.

f L A

Uma quantidade hipotrigliceridémica eficaz de um composto de Fórmula (I) é uma quantidade que é eficaz na redução dos níveis de triglicéridos no plasma de um doente dela necessitado. Como tal, entende-se que o tratamento da hipertrigliceridemia com êxito num doente inclui a redução dos níveis de triglicéridos no plasma do doente. Entende-se também que o tratamento da hipertrigliceridemia com êxito inclui a profilaxia na prevenção de aumentos clinicamente significativos dos níveis de triglicéridos no plasma de um doente que corre risco de desenvolver hipertrigliceridemia.

Uma dose hipotrigliceridémica eficaz pode ser prontamente determinada pela utilização de técnicas convencionais e por observação dos resultados obtidos em circunstâncias análogas. Na determinação da dose eficaz, são considerados diversos factores incluindo, mas não se limitando a: a espécie do doente, o seu tamanho, idade e estado geral de saúde; a doença específica envolvida; o grau de ou envolvimento ou a severidade da doença; a resposta do doente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; as características de biodisponibilidade da preparação administrada; o regime de dosagem seleccionado; e a utilização de medicação concomitante.

Uma dose hipotrigliceridémica eficaz de um composto de Fórmula (I) geralmente variará desde cerca de 1 miligrama por quilograma de peso corporal por dia (mg/kg/dia) até cerca de 1000 miligramas por quilograma de peso corporal por dia (1,0 g/kg/dia). É preferida uma dose diária de desde cerca de 1 mg/kg até cerca de 200 mg/kg.

Na realização do tratamento de um doente, um composto de Fórmula (I) pode ser administrado em qualquer forma ou modo que torne o composto biodisponível em quantidades eficazes, incluindo as vias oral e parentérica. Por exemplo, o composto pode ser administrado oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente,

intranasalmente, rectalmente, e outras semelhantes. Geralmente é preferida a administração oral. Um especialista na arte de preparação de formulações pode seleccionar prontamente a forma e o modo de administração apropriados dependendo da patologia a ser tratada, o estágio da doença, e outras circunstâncias relevantes.

Um composto de Fórmula (I) pode ser administrado na forma de composições farmacêuticas ou medicamentos que são feitos por combinação do composto de Fórmula (I) com veículos ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis, cuja proporção e natureza são determinadas pela via de administração seleccionada, e prática farmacêutica corrente.

As composições farmacêuticas ou medicamentos são preparados de modo bem conhecido na arte farmacêutica. O veículo ou excipiente pode ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido que pode servir como veículo ou meio para o princípio activo. Os veículos ou excipientes adequados são bem conhecidos na arte. A composição farmacêutica pode ser adaptada para utilização oral ou parentérica e pode ser administrada ao doente na forma de comprimidos, cápsulas, supositórios, solução, suspensões, ou outras semelhantes.

As composições farmacêuticas podem ser administradas oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível. Podem ser encerradas em cápsulas de gelatina ou comprimidas em comprimidos. Para efeitos de administração terapêutica oral, um composto de Fórmula (I) pode ser incorporado com excipientes e utilizado na forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, "wafers", gomas de mascar e outras semelhantes. Estas preparações devem conter pelo menos 4% do composto de Fórmula (I), o princípio activo, mas podem variar dependendo da forma particular e pode ser convenientemente entre 4% até cerca de 70% em peso da unidade. A quantidade de princípio activo presente nas

composições é tal que será obtida uma forma de dosagem unitária adequada para administração.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, trocilhos e outros semelhantes também podem conter um ou mais dos seguintes adjuvantes: ligantes, tais como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; excipientes, tais como amido ou lactose, agentes desintegrantes tais como ácido algínico, Primogel, amido de milho e outros semelhantes; lubrificantes, tais como estearato de magnésio ou Sterotex; deslizantes, tais como dióxido de silício coloidal; e podem ser adicionados agentes edulcorantes, tais como sacarose ou sacarina ou agentes aromatizantes, tais como hortelã-pimenta, salicilato de metilo ou aroma de laranja. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, pode conter, além dos materiais do tipo referido acima, um veículo líquido tal como polietileno glicol ou um óleo gordo. Outras formas de dosagem unitárias podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, como revestimentos. Assim, os comprimidos ou pílulas podem ser revestidos com açúcar, goma-laca, ou outros agentes de revestimento entéricos. Um xarope pode conter, para além do princípio activo, sacarose como agente edulcorante e certos conservantes, pigmentos e corantes e aromas. Os materiais utilizados na preparação destas várias composições devem ser farmacêuticamente puros e não tóxicos nas quantidades usadas.

Para efeitos de administração parentérica, um composto de Fórmula (I) pode ser incorporado numa solução ou numa suspensão. Estas preparações devem conter pelo menos 0,1% de um composto da invenção, mas podem ser variadas para ser entre 0,1 e cerca de 50% do seu peso. A quantidade de princípio activo presente nessas composições é tal que será obtida uma dosagem adequada.

As soluções ou suspensões também podem incluir um ou mais dos seguintes adjuvantes: diluentes estéreis tais como água para injeção, soro fisiológico, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos;

agentes antibacterianos tais como álcool benzílico ou metil parabeno; antioxidantes tais como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etileno diaminotetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajustamento de tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A preparação parentérica pode ser embalada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de dose múltipla feitos de vidro ou de plástico.

Os compostos de Fórmula (I) podem ser preparados tal como descrito no Pedido de Patente Europeia, Publicação Número 0 481 522 A1, publicada em 22 de Abril, 1992.

O exemplo seguinte ilustra a utilidade dos derivados mercaptoacetilamida da presente invenção como agentes hipocolesterolémicos, antiateroscleróticos e hipocolesterolémicos. Este exemplo é entendido como sendo apenas ilustrativo e não tem a intenção de limitar por qualquer forma o âmbito da presente invenção.

Exemplo 25

Ensaio de Actividades Hipocolesterolémica, Antiaterosclerótica e Hipotriglicéridémica em Coelhos

Alimentar coelhos com uma dieta com teor elevado de colesterol (1%) durante oito semanas, suplementando as dietas de certos coelhos com o agente de interesse. No final das oito semanas, sacrificar os coelhos, recolher o soro e determinar os níveis de colesterol e de triglicéridos por métodos correntes [*Hypertension* 15:327-331, 1990].

Dissecar a aorta de cada coelho desde o arco ascendente até à bifurcação do ilíaco, limpar e preparar para corar com Sudão IV para determinar as áreas de lesão aterosclerótica com a utilização de análise de imagens.

Efectuar comparações estatísticas entre o controlo e os grupos tratados com fármaco para determinar a actividade do agente de interesse.

Lisboa, 6 de Março de 2000

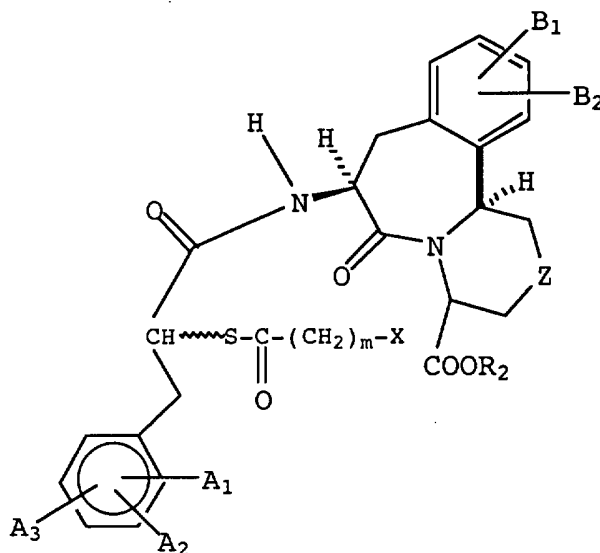
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

f. c. A+

file

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de fórmula



em que

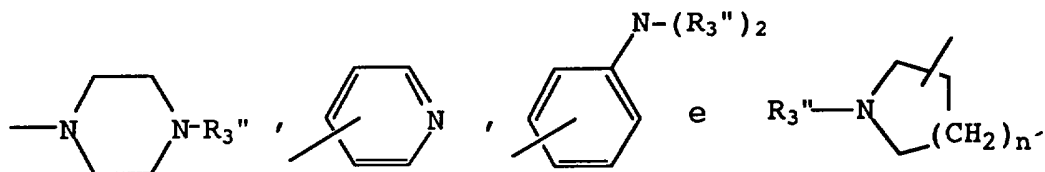
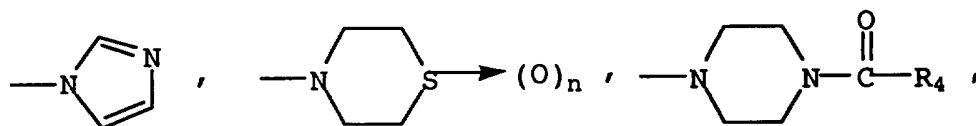
B₁ e B₂ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; -OR₁ em que R₁ é um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- em que Ar é um grupo fenilo ou naftilo não substituído ou substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilenodioxi, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, fluoro e cloro e Y é um C₀-C₄ alquilo; ou, quando B₁ e B₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, B₁ e B₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

A₁, A₂ e A₃ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; nitro; amino; flúor, cloro, um grupo -OR₁ ou Ar-Y; ou, quando A₁ e A₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, A₁ e A₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

f l A

$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{---} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{C} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{R}_4$$

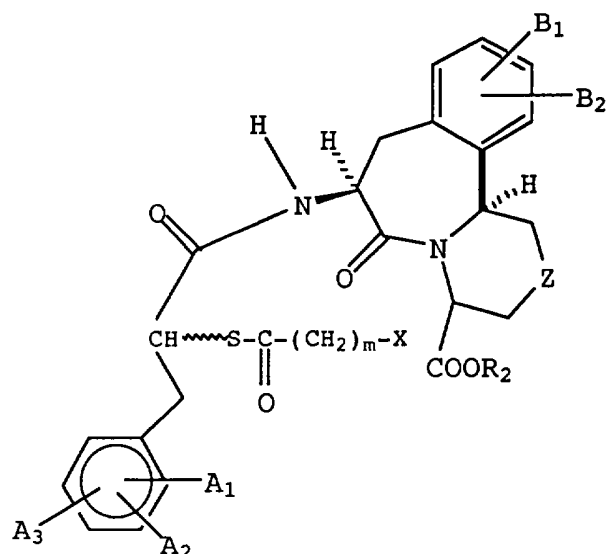
m é um número inteiro 0 a 5;

$$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{array} \quad , \quad -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \quad , \quad -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{ } \end{array} \quad , \quad -\text{N} \begin{array}{c} \text{R}_5 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_6 \end{array} \quad ,$$


e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.

f l A

2. Utilização de um composto de fórmula



em que

B₁ e B₂ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; -OR₁ em que R₁ é um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- em que Ar é um grupo fenilo ou naftilo não substituído ou substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilenodioxi, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, fluoro e cloro e Y é um C₀-C₄ alquilo; ou, quando B₁ e B₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, B₁ e B₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

A₁, A₂ e A₃ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; nitro; amino; flúor, cloro, um grupo -OR₁ ou Ar-Y; ou, quando A₁ e A₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, A₁ e A₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

R₂ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo, um grupo Ar-Y- ou -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃;

f L A

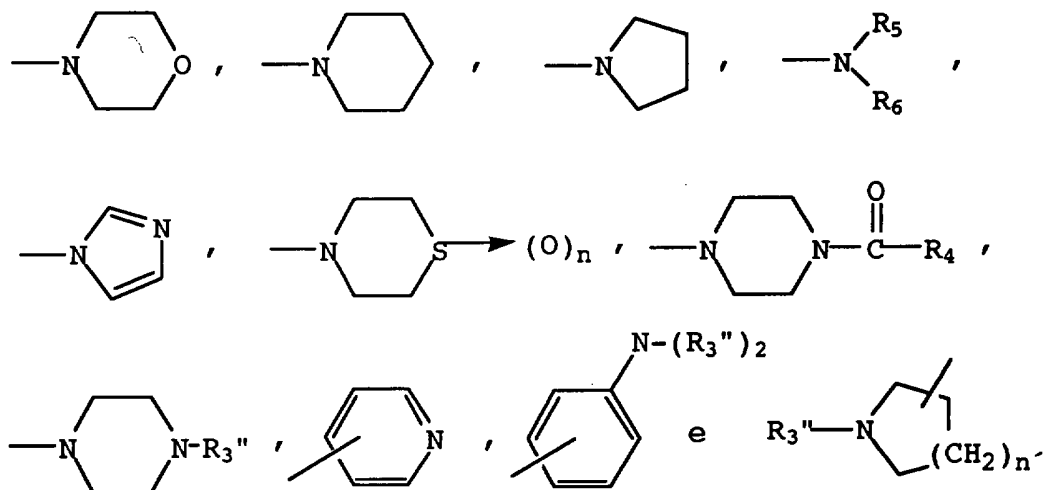
$$\begin{array}{c} \text{R}_3 \\ | \\ \text{---} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{---} \end{array} \text{R}_4$$
 Z é -CH₂-, -O-, -S-, -N- ou -N- ou uma ligação

em que R₃ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar- e R₄ é -CF₃, um C₁-C₁₀ alquilo ou um grupo Ar-Y-

;

m é um número inteiro 0 a 5;

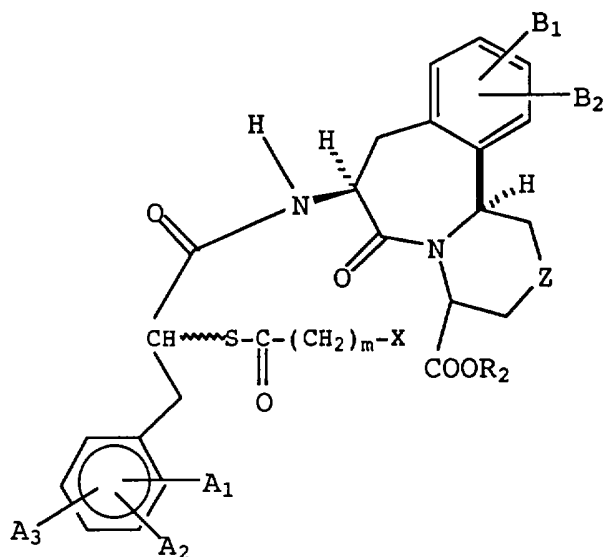
X é seleccionado do grupo que consiste em



em que R₅ e R₆ são cada um independentemente um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- e n é um número inteiro 0-2; n' é um número inteiro 1-2;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente de abaixamento de triglicéridos no plasma.

3. Utilização de um composto de fórmula



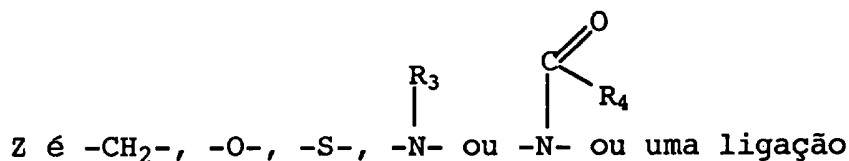
em que

B₁ e B₂ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; -OR₁ em que R₁ é um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- em que Ar é um grupo fenilo ou naftilo não substituído ou substituído com desde um até três substituintes seleccionados do grupo que consiste em metilenodioxi, hidroxilo, C₁-C₄ alcoxi, fluoro e cloro e Y é um C₀-C₄ alquilo; ou, quando B₁ e B₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, B₁ e B₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

A₁, A₂ e A₃ são cada um independentemente hidrogénio; hidroxilo; nitro; amino; flúor, cloro, um grupo -OR₁ ou Ar-Y; ou, quando A₁ e A₂ estão ligados a átomos de carbono adjacentes, A₁ e A₂ podem ser tomados conjuntamente com os referidos carbonos adjacentes para formar um anel de benzeno ou metilenodioxi;

R₂ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo, um grupo Ar-Y- ou -CH₂O-C(O)C(CH₃)₃;

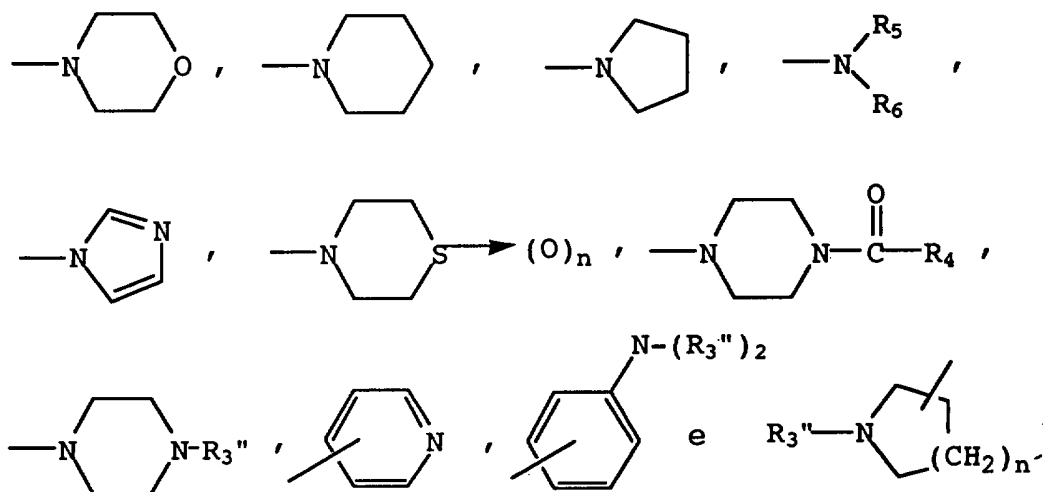
Fig. 1



em que R₃ é hidrogénio, um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- e R₄ é -CF₃, um C₁-C₁₀ alquilo ou um grupo Ar-Y-;

m é um número inteiro 0 a 5;

X é seleccionado do grupo que consiste em



em que R₅ e R₆ são cada um independentemente um C₁-C₄ alquilo ou um grupo Ar-Y- e n é um número inteiro 0-2; n' é um número inteiro 1-2;

e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente de abaixamento do colesterol no plasma.

4. Utilização de um composto ácido [4S-[4α-7α(R*),12bβ]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da

f. l. A

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.

5. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal maleato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.
6. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal dicloridrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.
7. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal citrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ou aterosclerose.
8. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente para abaixamento de triglicéridos no plasma.

f L A

9. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal maleato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente de abaixamento para triglicéridos no plasma.
10. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal dicloridrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente de abaixamento para triglicéridos no plasma.
11. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal citrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente para abaixamento de triglicéridos no plasma.
12. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente para abaixamento do colesterol no soro.
13. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal maleato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável,

para a preparação de um agente para abaixamento do colesterol no soro.

14. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal dicloridrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente para abaixamento do colesterol no soro.
15. Utilização de um composto ácido [4S-[4 α -7 α (R*),12b β]]-7-[(1-oxo-2-(S)-(4-morfolino)-acetiltio-3-fenilpropil)-amino]-1,2,3,4,6,7,8,12b-octahidro-6-oxopirido[2,1-a][2]-benzazepino-4-carboxílico, sal citrato, opcionalmente em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, para a preparação de um agente para abaixamento do colesterol no soro.

Lisboa, 6 de Março de 2000

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

F. C. A.