



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 94543 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D209/20 A

C07D403/12 B

A61K031/405 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1990.06.29

(30) *Prioridade:* 1989.06.29 US 374327

1989.10.16 US 422486

1990.06.05 US 530811

(43) *Data de publicação do pedido:*

1991.03.20

(45) *Data e BPI da concessão:*

01/97 1997.01.08

(73) *Titular(es):*

WARNER-LAMBERT COMPANY

201 TAVOR ROAD, MORRIS PLAINS NEW JERSEY
07950 US

(72) *Inventor(es):*

REGINALD STEWART RICHARDSON GB

MARTYN CLIVE PRITCHARD GB

EDWARD ROBERTS GB

JULIAN ARANDA US

DAVID CHRIS EOPHER HORWELL DE

(74) *Mandatário(s):*

JOÃO DE ARANTES E OLIVEIRA

RUA DO PATROCÍNIO 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TRP-PHE- E FENETILAMINAS ALFA-SUBSTITUIDAS POR CICLO-ALQUILO E POLI-CICLO-ALQUILO N-SUBSTITUIDOS

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO DE TRP-PHE- E FENETILAMINAS
ALFA-SUBSTITUIDAS POR CICLO-ALQUILO; POLI-CICLO-ALQUILO
N-SUBSTITUIDOS

[Fig.]

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94 543

REQUERENTE: WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América.

EPIGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE TRP-PHE- E FENETILAMINAS δ -SUBSTITUIDAS POR CICLO -ALQUILO E POLI- CICLO-ALQUILO N-SUBSTITUIDOS "

INVENTORES: David Chris Eopher Horwell, Martyn Clive Pritchard, Reginald Stewart Richardson , Edward Roberts.

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

Estados Unidos da América, em 29 de Junho de 1989, 16 de Outubro de 1989 e em 05 de Junho de 1990, sob os n.ºs. 374,327, 422,486 e 530,811, respectivamente.

94543

Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: David Christopher Horwell, Martyn Clive Pritchard, Reginald Stewart Richardson, Edward Roberts, residentes no Reino Unido e Julian Aranda residente na Espanha) para "Processo para a preparação de trp-phe- e fenetilaminas α -substituídas por ciclo-alquilo e poli-ciclo-alquilo n-substituídos".

DESCR I Ç Ã O

ANTECEDENTES DA PRESENTE INVENÇÃO

Os agentes que actuam sobre os receptores centrais de colecistoquinina (CCK) induzem a saciedade (Schick, Yaksh e Go, Regulatory Peptides 14:277-291, 1986). Espera-se, também, que actuem como analgésicos (Hill, Hughes e Pittaway, Neuropharmacology 26:289-300, 1987), e como anticonvulsantes, (MacVicar, Kerrin e Davison, Brian Research, 406:130-135, 1987).

Descobriu-se no cérebro de pacientes esquizofrênicos, níveis reduzidos de peptidos CCK, em comparação com

N.

~~CONFIDENTIAL~~

os dos controlos (Roberts, Ferrier, Lee, Crow, Johnstone, Owens, Bacarese-Hamilton, McGregor, O'Shaughnessey, Polak and Bloom. Brain Research 288, 199-211, 1983). Pôs-se a hipótese de que as alterações na actividade dos neurónios CCK que se projectam para o núcleo lenticular, pudessem desempenhar uma função nos processos esquizofrênicos influenciando a função dopaminérgica (Totterdell e Smith, Neuroscience 19, 181-192, 1986). Isto é consistente em numerosas referências de que os peptidos CCK modulam a função dopaminérgica no gânglio basal e, especialmente, o núcleo lenticular (Weiss, Tanzer, and Ettenberg, Pharmacology, Biochemistry and Behaviour 30, 309-317, 1988; Schneider, Allpert and Iversen, Peptides 4, 749-753, 1983). Pode, por isso, prever-se que os agentes que modifiquem a actividade do receptor de CCK possam ser valiosos do ponto de vista terapêutico em situações associadas com distúrbios da função dopaminérgica central, tais como a esquizofrenia e a doença da Parkinson.

Os peptidos CCK e gastrina partilham de uma sequência pentapeptídica carboxi terminal e os peptidos CCK podem ligar-se ao receptor da gastrina da mucosa gástrica e induzir a separação ácida em muitas espécies incluindo os seres humanos. (Konturek, Gastrointestinal Hormones, Ch. 23, pp 529-564, 1980, ed. G. B. J. Glass, Raven Press, NY). Também se prevê que os antagonistas do receptor CCK-B sejam antagonistas do receptor da gastrina gástrica, e esta facto também será importante em situações que envolvam uma secreção ácida excessiva.


Os peptidos CCK e gastrina possuem efeitos tróficos sobre o pâncreas e sobre diversos tecidos do tracto gastrointestinal (Johnson, ibid., pp 507-527), acções essas que se encontram associadas com um acréscimo na síntese do ADN e do ARN. Para além disso, as células que segregam a gastrina encontram-se associadas a determinados tumores gastrointestinais tal como o síndrome de Zollinger-Ellison (Stadil, ibid., pp 279-739), e também alguns tumores colo-rectais podem ser dependentes de gastrina/CCK (Singh, Walker, Townsend and Thompson, Cancer Research, 46, 1612 (1986), and Smith, J.P., Gastroente-

rology, 95 1541 (1988)). Por este motivo os antagonistas dos receptores de CCK/gastrina podem ser valiosos do ponto de vista terapêutico como agentes anti-tumorais.

Os peptídeos CCK encontram-se amplamente distribuídos em diversos órgãos do organismo incluindo o tracto gastrointestinal, as glândulas endócrinas e os nervos do sistema nervoso central e periférico. Identificaram-se diversas formas biologicamente activas incluindo uma hormona de 33 aminoácidos e diversos fragmentos carboxi-terminais deste peptídeo (como por exemplo o octapeptídeo CC26-33 e o tetrapeptídeo CCK30-33). (G. J. Dockray, Br. Med. Bull., 38 (No. 3):253-258, 1982).

Sabe-se que diversos peptídeos CCK se encontram envolvidos no controlo da contractilidade do músculo liso, da secreção das glândulas endócrinas e exócrinas, da transmissão nervosa sensorial e de numerosas funções cerebrais. A administração de peptídeos originais causa a contracção da vesícula biliar, a secreção de amilase a excitação dos neurónios centrais, acções convulsionantes e outros efeitos de comportamento. ("Cholecystokinin: Isolation, Structure and Functions", G. B. J. Glass, Ed., Raven Press, New York, 1980, pp 169-221; J. E. Morley, Life Sciences 27:355-368, "Cholecystokinin in the Nervous System", J. de Belleruche and G. J. Dockray, Ed., Ellis Horwood, Chichester, England, 1984, pp 110-127).

As elevadas concentrações de peptídeos CCK em diversas áreas cerebrais também indica uma função cerebral principal para esses peptídeos (G. J. Dockray, Br. Med. Bull., 38 (No. 3): 253-258, 1982). A forma mais abundante de CCK que se descobriu a nível cerebral foi CCK26-33, apesar de existirem pequenas quantidades de CCK30-33 (Rehfeld e Gotterman, J. Neurochem., 32:1339-1341, 1979). Não se sabe exactamente qual a função que CCK desempenha no sistema nervoso, mas encontra-se implicada no controlo da alimentação (Della-Fera and Baile, Science 206:471-473, 1979).



do com o anteriormente referido.

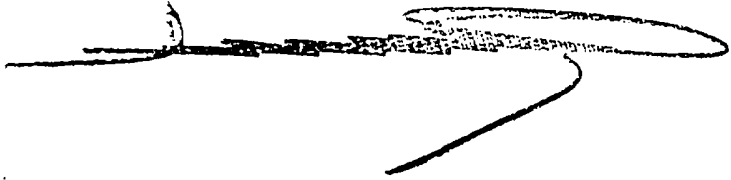
A presente invenção também de refere a uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto de acordo com a fórmula I, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa forma de dosagem unitária eficaz, para a supressão do apetite.

Os compostos também são úteis como agentes ansiolíticos, antipsicóticos, especialmente para o tratamento de comportamento esquizofrênico, como agentes no tratamento de distúrbios do sistema motor extrapiramidal, como agentes de bloqueio das ações tróficas e de estimulação do crescimento de CCK e da gastrina e como agentes para o tratamento da motilidade gastrointestinal.

Os compostos da presente invenção também são úteis como analgésicos e potenciam o efeito da morfina. Podem utilizar-se como adjuvantes da morfina e de outros opioides no tratamento de dores agudas tais como dores provocadas por câncros e reduzir a dose de morfina no tratamento da dor, quando a morfina é contra-indicada.

Uma outra utilização para o composto iodado do exemplo 26, é aquela em que o isótopo adequado marcado radioactivamente com iodo-127, proporciona um agente adequado para o tratamento dos tumores dependentes da gastrina, tais como os que se descobriram nos câncros do colon. Também se pode utilizar o composto marcado radioactivamente com I-125 do exemplo 26, como um agente de diagnóstico para a localização da gastrina e dos receptores de CCK-B nos tecidos do sistema nervoso central e periférico.

Para além disto, a presente invenção também se refere a um método para a supressão do apetite, que consiste na administração de uma quantidade eficaz para suprimir o apetite, da composição anteriormente descrita, a um mamífero que necessita de tal tratamento.



A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica para reduzir a secreção ácida gástrica, contendo uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, sob a forma de uma dosagem unitária eficaz, na redução da secreção ácida gástrica.

A presente invenção também se refere a um método para reduzir a secreção ácida gástrica, nos mamíferos, que consiste na administração de uma quantidade eficaz para a redução da secreção ácida gástrica da composição anteriormente descrita, a um mamífero que necessite de tal tratamento.


A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que consiste numa quantidade eficaz de um composto de fórmula I, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa forma de dosagem unitária eficaz para reduzir a ansiedade.

A presente invenção também se refere a um método para reduzir a ansiedade nos mamíferos que consiste na administração de uma quantidade eficaz para reduzir a ansiedade, da composição anteriormente descrita, a um mamífero que necessite de tal tratamento.

A presente invenção também se refere a uma composição farmacêutica que contenha uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa forma de dosagem unitária eficaz, para o tratamento de úlceras gastrointestinais.

A presente invenção também se refere a um método para o tratamento de úlceras gastrointestinais em mamíferos, que consiste na administração de uma quantidade eficaz para o tratamento da úlcera gastrointestinal da composição anteriormente descrita a um mamífero que necessite de tal tratamento.

A presente invenção também se refere a uma



composição farmacêutica que contenha uma quantidade eficaz de um composto de fórmula I, em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa forma de dosagem unitária eficaz para o tratamento de psicoses, por exemplo esquizofrenia.

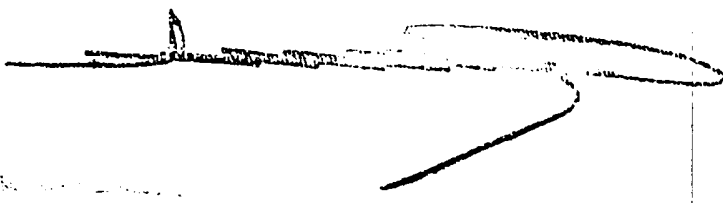
A presente invenção refere-se ainda a um método para o tratamento de psicoses em mamíferos que consiste na administração de uma quantidade eficaz para o tratamento de psicoses de uma composição, tal como anteriormente se descreveu, a um mamífero que necessite de tal tratamento.

A presente invenção também se refere a composições farmacêuticas eficazes para estimular ou bloquear os receptores de CCK ou da gastrina, para alterar a actividade dos neurónios cerebrais, para a esquizofrenia, para o tratamento de distúrbios do sistema motor extrapiramidal, para bloqueio das acções estimuladoras tróficas e de crescimento de CCK e da gastrina e para o tratamento da motilidade gastrointestinal.

A presente invenção refere-se ainda a uma composição farmacêutica para evitar a reacção à retirada de fármacos, drogas ou álcool, por tratamento crónico ou por utilização abusiva dos mesmos.

A presente invenção também se refere a um método para o tratamento da reacção à interrupção de tratamentos crónicos ou utilização abusiva de fármacos, drogas ou álcool. Tais fármacos ou drogas incluem as benzodiazepinas, especialmente o diazepam, a cocaína, o álcool e a nicotina. Tratam-se os sintomas de reacção à interrupção de medicamentos ou drogas por administração de uma quantidade eficaz para tratamento da reacção à interrupção de um composto da presente invenção; são especialmente úteis os compostos 20 e 20A.

A presente invenção também se refere à utilização de compostos de fórmula I para se prepararem composições farmacêuticas e de diagnóstico para o tratamento e diagnóstico



das situações anteriormente descritas.

A presente invenção também proporciona um processo para a preparação de compostos de fórmula I.

A presente invenção proporciona ainda novos intermediários úteis na preparação de compostos de fórmula I e também proporciona processos para a preparação dos referidos intermediários.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Fig. 1 indica a inibição da secreção ácida gástrica estimulada pela pentagastrina sobre Gosh e Schild, pelo composto 20.

A Fig. 2 indica a actividade ansiolítica do composto 20, administrado por via oral, num ensaio de exploração claro/escuro, no rato.

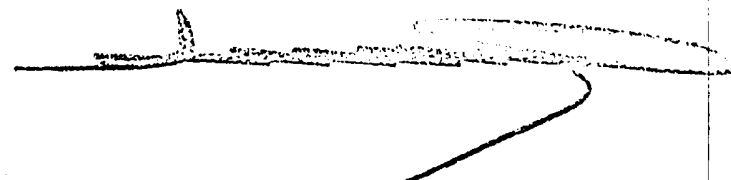
A Fig. 3 indica a actividade antipsicótica do composto 20A por antagonismo de anfetamina administrada intralenticular.

A Fig. 4 indica a actividade antipsicótica do composto 20 por antagonismo de anfetamina administrada intralenticular.

A Fig. 5 indica o efeito de um tratamento prolongado com nicotina e da interrupção da mesma; intervenção com o composto 20.

A Fig. 6 indica o efeito dum tratamento prolongado com nicotina e da interrupção da mesma; intervenção com o composto 20A.

A Fig. 7 indica o efeito de um tratamento prolongado com diazepam e da retirada do mesmo; intervenção com o composto 20.



A Fig. 8 indica o efeito de um tratamento prolongado com diazepam e de retirada do mesmo; intervenção com o composto 20A.

A Fig. 9 indica o efeito de um tratamento prolongado com álcool e da interrupção do mesmo; intervenção com o composto 20.

A Fig. 10 indica o efeito de um tratamento prolongado com álcool e de interrupção do mesmo; intervenção com o composto 20A.

A Fig. 11 indica o efeito de um tratamento prolongado com cocaína e interrupção do mesmo; intervenção com o composto 20.

A Fig. 12 indica o efeito de um tratamento prolongado com cocaína e de interrupção do mesmo; intervenção com o composto 20A.

A Fig. 13 indica o efeito do composto 20 no Ensaio de Interação Social da Ratazana, para agentes ansiolíticos.

A Fig. 14 indica o efeito do composto 20 no Ensaio do Labirinto Elevado a X para a Ratazana (+Labirinto) para agentes ansiolíticos.

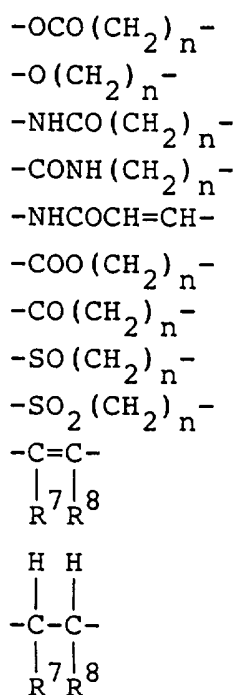
A Fig. 15 indica os efeitos de cinco compostos da presente invenção, em comparação com o veículo e com o composto 20 no Ensaio do Labirinto elevado a X da Ratazana para agentes ansiolíticos.

A Fig. 16 indica que o composto 20 deprime a resposta flexora de modo idêntico à morfina numa preparação de ratazana à qual se retirou o cérebro estimulada por via espinal. O efeito (diagrama inferior) do composto 20 com morfina potencia grandemente o efeito que perdura durante 3 horas.

O radical R^2 representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono, $-HC=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2\equiv CH$, $-CH_2Ar$, $-CH_2OR^*$, $-CH_2OAr$, $-(CH_2)_nCO_2R^*$, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, em que o símbolo n e os radicais R^1 , R^5 e R^6 se encontram de acordo com o anteriormente definido e Ar encontra-se definido adiante;

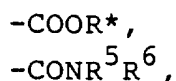
Os radicais R^3 e R^4 seleccionam-se de um modo independente entre o átomo de hidrogénio, o radical R^2 e $-(CH_2)_n-B-D$, em que n' representa um número inteiro de zero a três;

O símbolo B representa uma ponte

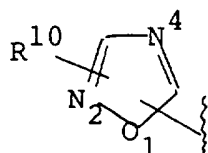
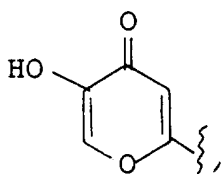


em que os radicais R^7 e R^8 se seleccionam, de um modo independente a partir do átomo de hidrogénio e do radical R^2 ou formam, em conjunto, um anel $(CH_2)_m$ em que o símbolo m representa um número inteiro de um a cinco e o símbolo n se encontra de acordo com o anteriormente definido;

O símbolo D representa



-CN,
 -NR⁵R⁶,
 -OH,
 -H, e substituintes ácidos tais como

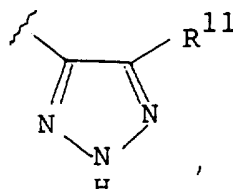
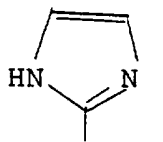
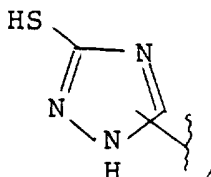
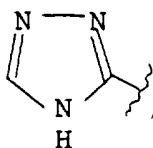


1,2,4oxadiazol

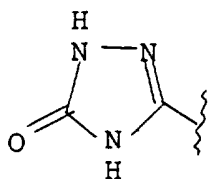
R¹⁰ representa OH, NH₂, CH₃ ou Cl,

HO₃S- { ,

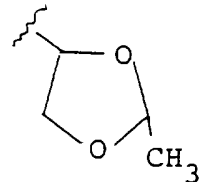
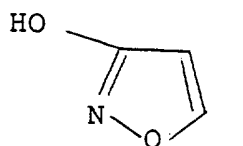
HO₂P- { ,



R¹¹ represen
 ta CN, CO₂H,
 CF₃,



PhSO₂NHCO- { ,
 CF₃CONHCO- { ,
 CF₃SO₂NHCO- { ,
 H₂NSO- { ,



-CH₂OR*,
 -CHR²OR*,
 -CH₂SR*,
 -CHR²SR*,

em que os radicais R*, R², R⁵ e R⁶ se encontram de acordo com o anteriormente definido;

O radical R⁹ representa o átomo de H ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono,

-(CH₂)_nCO₂R*, (CH₂)_nOAr', (CH₂)_nAr', (CH₂)_nNR⁵R⁶, em que o símbolo n, os radicais R*, R⁵ e R⁶ se encontram de acordo com o anteriormente definido ou se comportam como R³ e AR' se comporta como Ar tal como se definirá adiante;

~~CONFIDENTIAL~~

Os radicais R^{12} e R^{13} podem representar, cada um deles de um modo independente, o átomo de hidrogênio (caso em que o átomo de carbono ao qual se encontra ligado representa um centro quirálico) ou pode m tornar-se os radicais R^3 e R^4 , respectivamente para formar um radical de ponte dupla para o átomo de carbono (caso em que o átomo de carbono não é quirálico); e

Ar representa um radical mono- ou policíclico não substituído ou substituído carbo- ou heterocíclico aromático ou hidro-aromático.

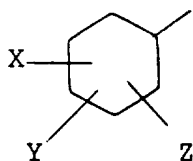
O radical Ar preferencial representa 2 ou 3-tienilo, 2 ou 3-furanilo, 2, 3 ou 4-piridinilo ou um anel benzênico substituído ou não substituído.



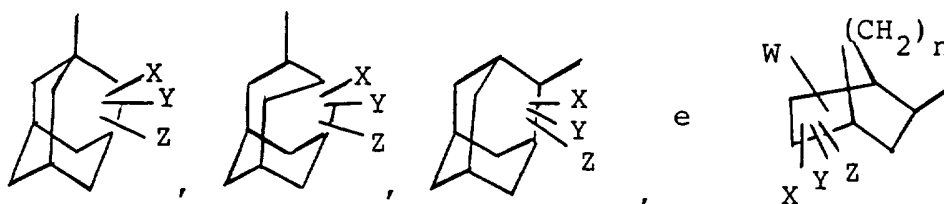
em que os símbolos E e F representam de um modo independente o átomo de hidrogênio, de flúor, de cloro, de bromo, de iodo, os grupos metilo, metoxi, trifluorometilo ou nitro.

Os substituintes cicloalquílicos ou policícloalquílicos preferenciais possuem de seis a dez átomos de carbono.

Os compostos preferenciais da presente invenção são aqueles em que o grupo cicloalquilo representa um grupo substituído ou não substituído.



em que o grupo policícloalquílico se selecciona a partir de



em que os símbolos W, X, Y e Z representam cada um deles, de um modo independente, o átomo de hidrogênio, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono CF_3 , NR^5R^6 , $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}^*$, ou CN , F , Cl , Br , OR^* , SR^* , em que o radical R^* representa o átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada de um a seis átomos de carbono e os radicais R^5 e R^6 se encontram de acordo com o anteriormente definido e o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 3.

Outros compostos preferenciais da presente invenção são aqueles em que

- O radical R^1 representa 2-adamantilo ou 1-(S)-2-endobornilo;
- O símbolo A representa $-\text{NHCO}$, $-\text{OCO}-$, $-\text{SO}_2$, $-\text{S}(=\text{O})-$ ou $\text{CH}_2\text{CO}-$;
- O radical R^2 representa $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$;
- O radical R^3 representa $-\text{CH}_2-\text{B-D}$ ou H ;
- O radical R^4 representa $-(\text{CH}_2)_n$, $-\text{B-D}$ ou H ; e
- O radical R^9 representa o átomo de hidrogênio ou o grupo metilo.

Os compostos da presente invenção a que se dá maior preferência são aqueles em que

- O radical R^1 representa 2-adamantilo ou 1-(S)-2-endobornilo,

O radical A representa $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,

O radical R^2 representa $-\text{CH}_3$;

O radical R^3 representa H , $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ou $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, ou $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ e

O radical R^4 representa H , $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (configuração [D]) ou $-\text{NHCOCH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ (configuração [D]).

~~CONFIDENTIAL~~

As configurações D e L são possíveis nos centros quirálicos e encontram-se incluídas no âmbito da presente invenção:

1. Dá-se preferência a que o radical R^2 seja $-CH_3$ de configuração [D];
2. Dá-se preferência a que o radical R^3 seja $-CH_2OCOCH_2CH_2CO_2H$ ou $-CH_2NHCOCCH_2CH_2CO_2H$ com a configuração [D] no átomo de carbono α de Trp e com a configuração [L] no átomo de carbono α de Phe; e
3. Dá-se preferência a que o radical R^4 seja $-NHCOCCH_2CH_2CO_2H$ de configuração [D] ou $NHCOCCH\equiv CCO_2H$ de configuração [D], com a configuração [D] no átomo de carbono α de Trp.

Os compostos preferenciais da presente invenção são:

1. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*[S*(E)]],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletilamino]-4-oxo-2-butenóico,
2. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*[(S*)],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)-oxi]carbonil]amino]propil]metilamino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-butanoico.
3. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*[(*)],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)amino]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutanoico,
4. Ácido [R-(R*,R*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[triciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-ilsulfonil)amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutanoico,
5. Ácido [R-(R*,S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[triciclo[3.3.1.1.3,7]dec-2-ilsulfonil)amino]propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,
6. Ácido [1R-[1 α (R*(S*)),2 β]] e [1S[1 α [S*(R*)],2 β]]-4-[[2-[[2-[[[2-fluorociclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxopropil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico.

~~SECRET~~

7. Ácido [1R-[1 α [R*(S*)],-2 β]] e [1S-[1 α [S*(R*)],2 β]]-4-[[2-[[2-[[[(2-fluorociclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxopropil]metilamino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,

8. Ácido [1R-[1 α [R*(S*)]-2 β]] e [1S-[1 α [S*(R*)],2 β]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[2-(trifluorometil)-ciclo-hexil]oxicarbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,

9. Ácido [1R-[1 α [R*(S*)],2 β]] e [1S-[1 α [S*(R*)],2 β]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[2-trifluorometil)-ciclo-hexil]-oxi]carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,

10. Ácido [R-(R*,S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]metilamino]-3-fenil]propil]amino]-4-oxobutanoico,

11. Éster 1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-ilico de ácido [1S-[1 α , β [S*(R*)],4 α]]-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[2-[[1-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amino]-1-(fenilmetil)-etil]amino]etil]carbâmico,

12. Éster 1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptílico de ácido [1S-[1 α ,2 β [S*(R*)],4 α]]-[1-H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[2-[[1-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amino]-2-feniletal]amino]etil]carbâmico,

13. N-[2-metil-N-[(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]-D-triptofil]-L-fenilalanilglicina,

14. N-[2-metil-N-[(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]-D-triptofil]-L-fenilalanil- β -alanina, e

15. [1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-[metil(2-feniletal)amino]-2-oxo-etilcarbamato de (R)triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-ilo

Para além destes, os compostos da presente invenção a que se dá especial preferência são:

16.[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletal)amino]etil]carbamato de (\pm)-trans-2-clorociclo-hexilo

- ~~SECRET~~
17. [2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 2-clorociclo-hexilo
 18. butanodioato de 2-[[2-[[[(2-clorociclo-hexil)oxi]]carbonil]-amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxopropil]amino]-3-fenilpropilo
 19. butanodioato de 2-[[2-[[[(2-metilciclo-hexil)oxi]carbonil]-amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxopropil]amino]-3-fenilpropilo,
 20. [1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletíl)amino]-etil]carbamato de (±)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo.
 21. [2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-il-metil)-2-oxoetil]carbamato de triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo,
 22. butanodioato de 2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilox)carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropilo
 23. butanodioato de 2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletilo,
 24. Ácido [R-(R*,R*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxobutanoico,
 25. Ácido [1S-[1 α ,2 β][S*(S*),4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetilbiciclo-2.2.1]hept-2-il)oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxobutanoico,
 26. Ácido [R-[R*,S*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-11)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-amino]-propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenico,
 27. Ácido [R-(R*,S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-11)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,
 28. [1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-[metil(2-feniletíl)amino]-2-oxoetil]carbamato de (R)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo,

~~SECRET~~

29. Éster etílico de ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acético,

30. Éster etílico de ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]sulfonil]acético,

31. Ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acético,

32. Ácido [R-[R*,R*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico,

33. Ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]tio]acético,

34. [1S-[1 α ,2 β [S*[S*(E)]],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[1,7,7-trimetilbíciclo-[2.2.1]hept-2-il]oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico, (o sistema díciclo é 1S-endo),

35. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*[S*(E)]],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[1,7,7-trimetilbíciclo-[2.2.1]hept-2-il]oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico (o sistema bíciclo é 1S-endo),

36. Ácido [R-(R*,R*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletíl]amino]-3-oxo-propanóico,

37. Éster tricíclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilico de ácido [[R-(R*,S*)]-3-(1H-indol-3-ilmetil)-3-metil-4,10-dioxo-6-(fenilmetil)-11-oxo-8-tia-2,5-diazatridecanoico,

38. Ácido [R-(R*,S*)]- β -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]benzenobutanoico,

39. [R-(R*,S*)]- β -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]-4-fe-

nilbutil]glicina,

40. Ácido [R-[R*,S*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-biciclo[[3.3.1]non-9-iloxi) carbonil] amino]-1-oxopropil]-amino-3-fenilpropil] amino-4-oxo-2-butenóico,

41. Butanodíato de mono [R-(R*,R*)]-2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil] amino]-1-feniletílo,

42. Ácido 3-[[3-[[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil] amino] propil] amino]-1-oxo-2-fenilpropil] propanóico (TRP é R, outro centro é RS),

43. Isómero (-) do ácido [R-[1 α [R*(S*)], 2 β]]-4-[[2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi] carbonil]-amino]-1-oxopropil] amino]-3-fenilpropil] amino]-4-oxo-2-butenóico,

44. Isómero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)], 2 β]]-4-[[2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi] carbonil]-amino]-1-oxopropil] amino]-3-fenilpropil] amino]-4-oxo-butanoíco,

45. Isómero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)], 2 β]]-4-[[2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]-carbonil]-amino]-1-oxopropil] amino]-1-feniletílo] amino]-4-oxo-2-butanoíco,

46. Isómero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)], 2 β]]-4-[[2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi] carbonil]-amino]-1-oxopropil] amino]-1-feniletílo] amino]-4-oxobutanoíco,

47. 2-metilciclo-hexil-[1R-[1 α [R*(S*)], 2 β]]-2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletílo] amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil] carbamato,

48. Ácido [R-[R*,S*-(E,E)]]-6-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil] amino]-propil] amino]-7-fenil-2,4-heptadienoíco,

49. Ácido [R-(R*,R*)]-2-[[1,4-dioxo-4-(1H-tetrazol-5-ilamino)-butil] amino]-2-feniletílo] amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-etil] carbâmico,

50. triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il-[S-[R*,S*-(E)]]-12-(1H-indol-3-ilmetil)-12-metil-3,11-dioxo-9-(fenilmetil)-2-oxa-7,10,13-

triazetetradec-4-en-14-oato,

51. Ácido [R-(R*,S*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amono]-3-fenilpropil]-amino]-3-oxopropanoico,

52. [R-(R*,S*)]-[[2-[[2-[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]-amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]-tio]acetato de etilo,

53. Ácido [R-(R*,S*)]- β -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amijo]-4-iodo-benzenobutanoico,

54. Ácido [R-(R*,R*)]-[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1-(triciclo[[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]-amino]-propil]amino-1-feniletoti]acético,

55. Ácido [[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo-(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil]amino]-propil]amijo]-1-oxo-2-fenilpropil]amino]-acético (o centro TRP é R, outro centro é RS),

56. Ácido (R)-[[[3-[[3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-2-metil-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil]amino]-propil]amino]-1-feniletideno]amino]oxi]acético,

57. Ácido [R-(R*,S*)]- β -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil]amino]propil]-amino]benzenobutanoico,

58. [R-(R*,S*)]-N-[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]-propil]amino]-4-fenilbutil]glicina,

59. Ácido 2-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi) carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]carbonil]ciclopropanocarboxílico (o anel de ciclopropano é trans-(\pm) outros centros são R),

60. Éster triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ílico do ácido [R,(R*,S*)]-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[2-[[1-oxo-3-(1H-te-trazol-5-il)propil]amino]-2-feniletil]-amino]etil]carbâmico,

- ~~CONFIDENTIAL~~
61. Ácido [R, (R*, S*)]- α -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-propil]amino]benzeno-heptanoico,
62. metil-(\pm)- β -[[2-feniletíl]amino]carbonil]-1 β -[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-1H-indol-3-butanoato,
63. Ácido [R-(R*, S*)]-4-[[2-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butanoico,
64. Ácido [1R[1 α , 2 β , 3 α [R*, S*]], 4 α]-3-[[[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]-amino]carbonil]oxi]-4,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2-acético,
65. Isômero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(R*)]2 β]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]-amino]-1-oxopropil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-butanoico,
66. Isômero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(R*)]2 β]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]-amino]-1-oxopropil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenoico,
67. Isômero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)]2 β]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-butanoico, e
68. Isômero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)]2 β]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]-amino]-1-oxopropil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenoico,

Para além destes dá-se especial preferência aos compostos:

69. Ácido [[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-oxo-2-fenilpropil]amino]acético,

(O centro TRP é R, outro centro é RS)

70. Ácido [R-(R*, R*)]-[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[reiciclo[[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletóxi]acético,

71. Ácido [1R-[1 α ,2 β [R*(R*)]]]-2-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)acarbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]carbonil]ciclopropanocarboxílico,

72. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*(S*)]]]-2-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]carbonil]ciclopropanocarboxílico,

73. Ácido [R-(R*,R*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)]carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletóxi]-propanoico,

74. Ácido [R-(R*,R*)]-mono-2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-1-feniletil]butanodioico,

75. Ácido 3-[[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]-amino]-1-oxo-2-fenilpropil]amino]propanoico, (TRP é R, outro centro é RS),

76. Ácido [R-(R*,S*)]- β -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-4-iodobenzenobutanoico,

77. Ácido [1R-[1 α [R*(S*)]2 β]]-4[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenóico,

(Isómero (-))

78. Ácido [1R-[1 α [R*(S*)]2 β]]-4[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico

(Isómero (-))

79. Ácido [1R-[1 α [R*(R*)]2 β]]-4[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenóico,

(Isómero (-))

~~SECRET~~

80. Ácido [1R-[1 α [R*(R*)2 β]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]-amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutanoico,

(Isômero (-))

81. Ácido [R,(R*,S*)]- α -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo [3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]benzeno-heptanoico,

82. Ácido 2-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]carbonil]ciclopropanocarboxílico,

(o anel ciclopropílico é trans-(\pm), outros centros são R)

83. [1R-[1 α [R*(S*)]2 β]]-[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato de 2-metil-ciclo-hexilo,

(Isômero (-))

84. Ácido [R-[R*,S*-(E,E)]]-6-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2[[[(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-7-fenil-2,4-heptadienoico,

85. [2-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxi-2-feniletil]-amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metiletal]carbamato de triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo,

86. [R,(R*,R*)]-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[1-oxo-2-[[1-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amino]-2-feniletil]-amino]etil]carbamato de triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo,

87. Ácido [R-(R*,S*)]-2-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acético,

88. Ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[2(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]sulfonil]acético,

89. [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]sulfonil]acetato de etilo,

90. [2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 2-clorociclo-hexilo,

Isômero II

Os centros dos anéis são trans, o centro TRP é D, outro centro é S).

Formas (-) ou (+)

91. Ácido [R-[R*,R*(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilamino)-carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenoico,

92. Ácido [R-[R*,R*]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutenoico,

93. [R-(R*,S*)]-mono-[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]-butanodioato,

94. [R-(R*,S*)]-[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]-amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo,

95. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*[S*(E)]]],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]hept-2-il)-oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenoico (o sistema biciclo é 1S-endo),

96. Ácido [1S-[1 α ,2 β [S*(S*)]4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[1,7,7-trimetilbiciclo-[2.2.1]hept-2-il)oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenoico (o sistema biciclo é 1S-endo),

97. Ácido [R-[R*,S*(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenoico,

98. N-[2-metil-N-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-D-triptofil]-L-fenilalanilglicina,

99. Ácido [R-[R*,S*]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]-

amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxobutanoico,

100. Ácido [R-(R*,R*)]-[2-[[2-[[1.4-dioxo-4-(1H-tetrazol-5-il-amino)butil]amino]-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-etil]carbâmico,

101. Ácido [R-(R*,R*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletil]amino]-3-oxopropanoico,

102. Ácido [R-(R*,S*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-3-oxopropanoico,

103. Ácido [R-[R*,S*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-3-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[bíciclo[3.3.1]non-9-iloxi]-carbonil]amino]-1-oxo-propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenico,

104. Ácido [R-R*,S*)]-5-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-5-oxopentanoico,

105. [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acetato de etilo,

106. Ácido [R-[R*,R*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]-carbonil]amino]-propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenico,

107. [R-(R*,S*)]-N-[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-oxo-4-fenilbutil]- β -alanina,

108. N-[N-[α -metil-N-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]-D-triptofil]-L-fenilalanil]-L-alanina,

109. Ácido [R-(R*,S*)]-3-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]tio]-propanoico,

110. Ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]propil]amino]-3-fenilpropil]tio]-acético,

111. Ácido [R-(R*,S*)]- -[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-
-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]ami-
no]benzenobutanoico,

112. Ácido triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il-[R-(R*,S*)]-3-(1H-in-
dol-3-ilmetil)-3-metil-4,10-dioxo-6-(fenilmetil-oxa-8-tia-2,5-
-diazatridecanoico.

Os Quadros I e II ilustram os compostos re-
presentativos da presente invenção, os números da coluna à es-
querda correspondem aos números dos compostos anteriormente re-
feridos. Não se indica no Quadro I a configuração estereoquími-
ca.

Para além dos compostos dos quadros anterio-
res os compostos da presente invenção incluem compostos de fôr-
mula I em que o radical indol representa o grupo 2-indolilo.

Os compostos incluem solvatos e hidratos e
sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I.

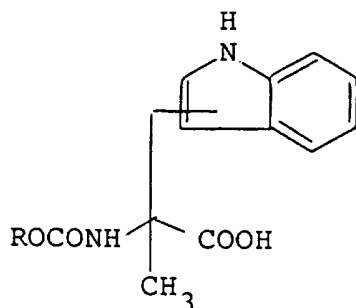
Os compostos da presente invenção podem pos-
suir múltiplos centros quirálicos incluindo os designados na
fórmula I anterior por um *, † ‡ dependendo das suas estruturas.
Por exemplo, no caso em que o radical R³ tomado em conjunto com
o radical R¹² e o radical R⁴ com o radical R¹³ formam pontes du-
plas para estes átomos de carbono, já não representam átomos
quirálicos. Para além disso, os centros de assimetria podem exis-
tir nos substituintes de R¹, R⁹, R³, R⁴ e/ou Ar. Os compostos
da presente invenção podem apresentar-se, especialmente, como
diastereómeros, misturas de diastereómeros, ou como enanteóme-
ros ópticos individuais ou misturas dos mesmos. A presente in-
venção contempla todas estas formas dos compostos. Obtêm-se usu-
almente as misturas de diastereómeros como um resultado de reac-
ções que se descrevem mais pormenorizadamente adiante. Podem se
parar-se os diastereómeros individuais a partir de misturas de
diastereómeros de acordo com técnicas convencionais, tais como
cromatografia em coluna, ou recristalizações repetitivas.

Podem separar-se os enanteómeros individuais, de acordo com métodos convencionais bem conhecidos na especialidade, como por exemplo a conversão num sal, com um composto opticamente activo, seguindo-se-lhe a separação por cromatografia ou recristalização e reconversão numa forma não salina.

A configuração estereoquímica dos compostos da presente invenção é aquela que apresenta o composto do Exemplo 20.

Podem formar-se os compostos da presente invenção por ligação de α -aminoácidos individuais substituídos, de acordo com métodos bem conhecidos na especialidade. (Ver por exemplo, os métodos de síntese normalizada expostos no tratado constituído por vários volumes "The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology," por Gross e Meienhofer, Academic Press, New York). Os materiais de partida alfa aminoácidos individuais substituídos são geralmente conhecidos e se não o forem, podem ser sintetizados e, se desejado, resolvidos de acordo com os métodos conhecidos na especialidade. (Síntese da forma racémica de éster metílico de [DL]- α -metiltriptofano - Ver Brana, M. F., e outros, J. Heterocyclic Chem, 1980, 17:829).

Um dos principais intermediários na preparação de compostos de fórmula I é o composto de fórmula



II

em que o radical R é seleccionado entre R¹, 9-fluorenilmetilo, Bz e outros grupos de bloqueio N, adequados. Estes compostos são úteis como intermediários na preparação de compostos de fórmula I. Os compostos em que o radical R representa o grupo

1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-proto-adamantilo, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-norbornilo, endonorbornilo, 2-metilciclo-hexilo, 2-clorociclo-hexilo ou canforilo são novos e são preferenciais.

Inclui-se aqui como referência a descoberta da Patente 4 757 151 dos Estados Unidos. Descreve-se nesta Patente o grupo de bloqueio 9-fluorenilmetilo.

Preparam-se os compostos de fórmula II, fazendo reagir

ROH

III

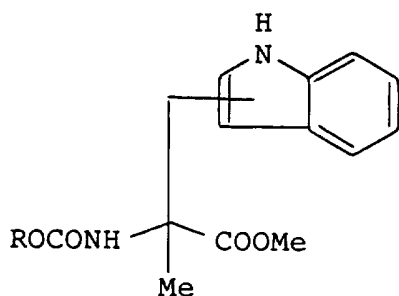
em que o radical R se encontra de acordo com o anteriormente referido, com fosfogênio ou com um substituto de fosfogênio para se produzir o composto correspondente de fórmula

ROCOCl

IV

e fazendo reagir depois um composto de fórmula IV com α -metil-triptofano para se produzir o composto desejado de fórmula II anteriormente referido.

Como alternativa, pode fazer-se reagir um composto de fórmula IV, com um éster metílico de α -metiltriptofano para se produzir



que pode ser convertido num composto de fórmula II, de acordo com procedimentos conhecidos, tais como hidrólise com hidróxido de lítio em solução aquosa.

O Esquema I, adiante, ilustra os procedimen-

tos para a preparação de intermediários úteis na produção de produtos finais de fórmula I.

Prepara-se o intermediário principal (2) a partir de uma forma alcoólica de um radical seleccionado entre 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-protoadamantilo, 9-fluorenilmetilol, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-norbornilo, endo-norbornilo, 2-metilciclo-hexilo, 2-clorociclo-hexilo e canforilo. Dissolve-se o álcool num dissolvente tal como cloreto de metileno. Depois é convertido no cloroformato correspondente por reacção com carbonato de bis (triclorometil) em piridina a cerca de 0°C. O produto é formado por condensação com uma amina tal como éster metílico de α -metil-D-triptofano. Efectua-se a reacção num solvente tal como THF, para se produzir, por exemplo, éster metílico de N.[(2-adamantiloxi)carbonil]- α -metil-D-triptofano. Depois trata-se este composto com hidróxido de lítio e agita-se à temperatura ambiente, durante a noite, para se produzir o ácido carboxílico correspondente. Este novo intermediário principal (2) é útil na produção de compostos de fórmula I, como se descreverá adiante, nos Esquemas II e III.

De um modo alternativo, pode converter-se um cloroformato em (2), fazendo-o reagir com uma solução alcalina de α -metil-DL-triptofano.

Num outro processo, trata-se terc-butil-oxi-carbonil-L-fenilalaninol (sequência 3,4,5,6) em piridina com cloreto de p-tolueno-sulfonilo para se obter o tosilato correspondente. Trata-se o tosilato com azida de sódio em N,N-dimetilformamida para se produzir a azida correspondente. Esta é convertida na amino-azida livre (6) por reacção com ácido p-tolueno-sulfónico numa solução de diclorometano à temperatura ambiente. Depois faz-se reagir com o composto desejado de fórmula 2 para se produzir um composto da presente invenção tal como se indica, por exemplo, nos esquemas I, II e III.

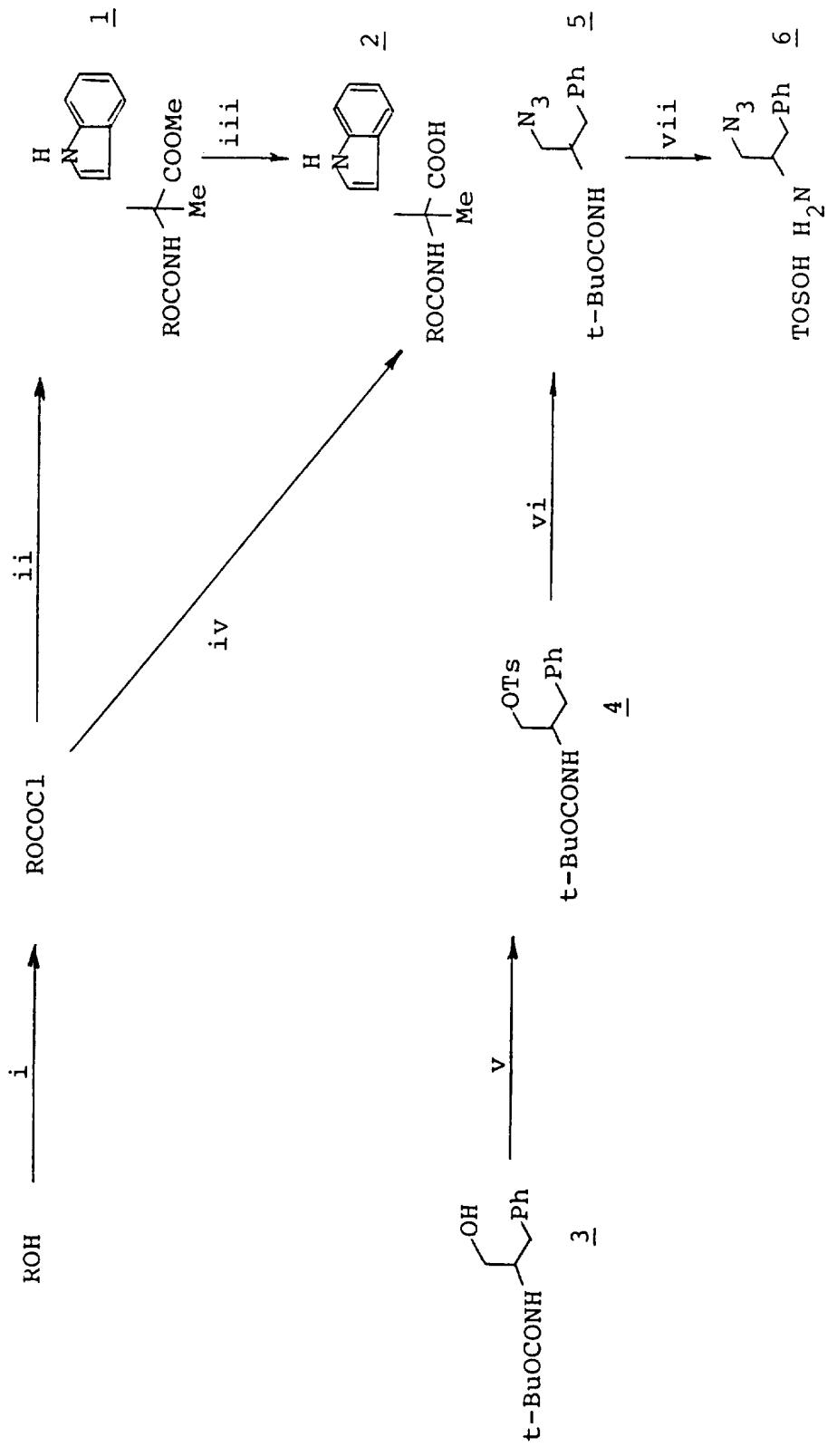
~~CONFIDENTIAL~~

De modo idêntico, pode converter-se ter-butoxicarbonil-D-2-fenilglicinol (sequência 1-12) na azida aminosubstituída correspondente (10), utilizando o procedimento anterior. Faz-se reagir uma solução de hidrogênio-succinato de benzilo com uma mistura equimolar de N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida e de 1-hidroxibenzotriazol. Leva-se a efeito a reação em acetato de etilo, durante cerca de uma hora. A adição subsequente de amida (11). Efectua-se a hidrogenação da porção azida de (11) sobre um agente catalítico de Lindlar para se formar a amina (12).

Faz-se reagir uma solução de 2-adamantiloxicarbonil- α -metil-D-triptofano em acetato de etilo com uma solução equimolar de N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida e de 1-hidroxibenzotriazol. Agita-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante cerca de uma hora. Subsequentemente, deixa-se reagir a amina (12) do Esquema I, em acetato de etilo, durante 18 horas, à temperatura ambiente para se formar o éster benzílico dipeptoidico (esquema II). Finalmente efectua-se a hidrogenólise do éster benzílico, durante 4 horas, utilizando o agente catalítico paládio-em-carbono. Após filtração e lavagem, o filtrado proporciona o produto desejado de fórmula I.

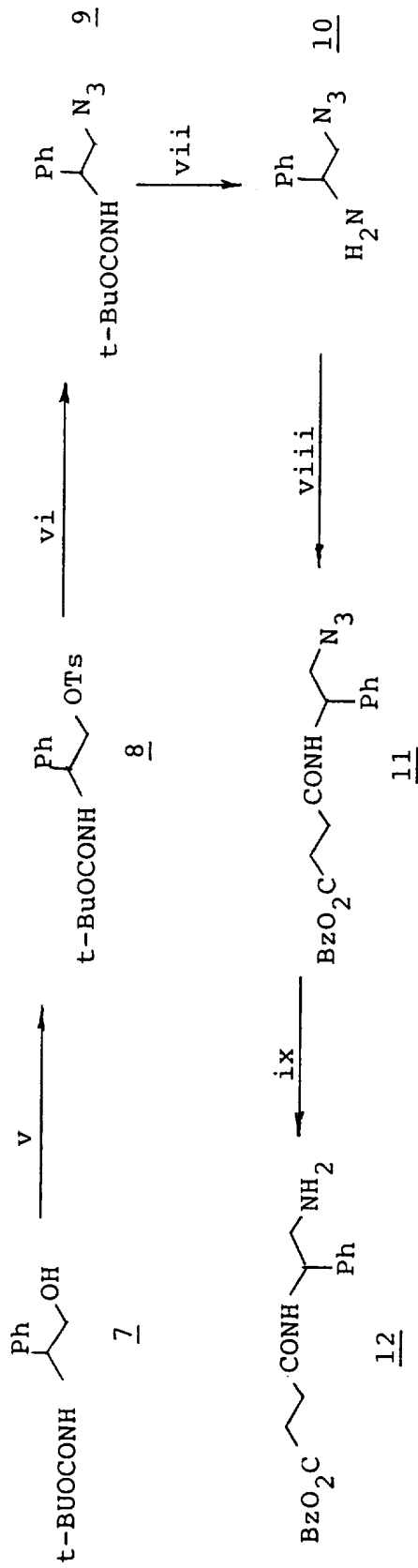
- 30 -

ESQUEMA I
INTERMEDIARIOS




(continua)

ESQUEMA I (continuação)



- KEY
- (i) COCl_2 , disfosfogenio ou trifosfogenio, piridina
 - (ii) éster metílico de -metil triptofano
 - (iii) LiOH , aq. 1,4 dioxano
 - (iv) α -metil-triptofano
 - (v) TsCl , piridina ou NET_3
 - (vi) NaN_3 , DMF
 - (vii) TSOH , CH_2Cl_2
 - (viii) Hidrogeno-succinato de benzilo
 - (ix) Lindlar, EtOH



Sempre que o radical R num intermediário de fórmula II seja diferente de R¹, pode ser removido num ponto adequado de síntese de acordo com métodos conhecidos na especialidade para cada grupo respectivo e por consequência substituir-se o radical R¹ conforme desejado.


No Esquema II, adiante, ilustram-se os processos para a preparação de compostos de fórmula I, utilizando um intermediário principal, o composto (2) do Esquema I.

Um dos processos, tal como se ilustra na sequência 2, 13, 14 envolve a reação de 2-adamantiloxicarbonil- α -metil-D-triptofano com diciclo-hexilcarbodi-amida (DCCI) e com 1-hidroxibenzotriazol (HBOT) numa solução de acetato de etilo.

A adição subsequente de 2-amino-1-fenil-etanol produz um álcool, tal como o composto (13) do Esquema. Depois faz-se reagir este álcool com um anidrido succínico para se produzir o composto (14), um composto da presente invenção.

Um outro processo da presente invenção encontra-se ilustrado pela sequência 2, 16, 15 do Esquema II. Neste processo, o intermediário (2) reage com DCCI e pentafluorofenol em acetato de etilo. Após ter-se agitado a mistura durante uma hora à temperatura ambiente, faz-se reagir com L-fenilalaninol para se obter um composto (16). Aquece-se então este composto até à temperatura de refluxo com anidrido succínico e DMAP durante 24 horas. Lava-se a mistura de reação e seca-se a fase orgânica sobre MgSO₄. A evaporação do solvente produz um composto tal como se ilustra em 15.

Na sequência 2, 21, 22, trata-se o intermediário (2) (R representa 9-fluorenilmetilo) em solução com pentafluorofenol com uma solução de DCCI em acetato de etilo. Agita-se esta solução durante uma hora a 0°C e depois durante quatro horas à temperatura ambiente. Após filtração e lavagem do DCU



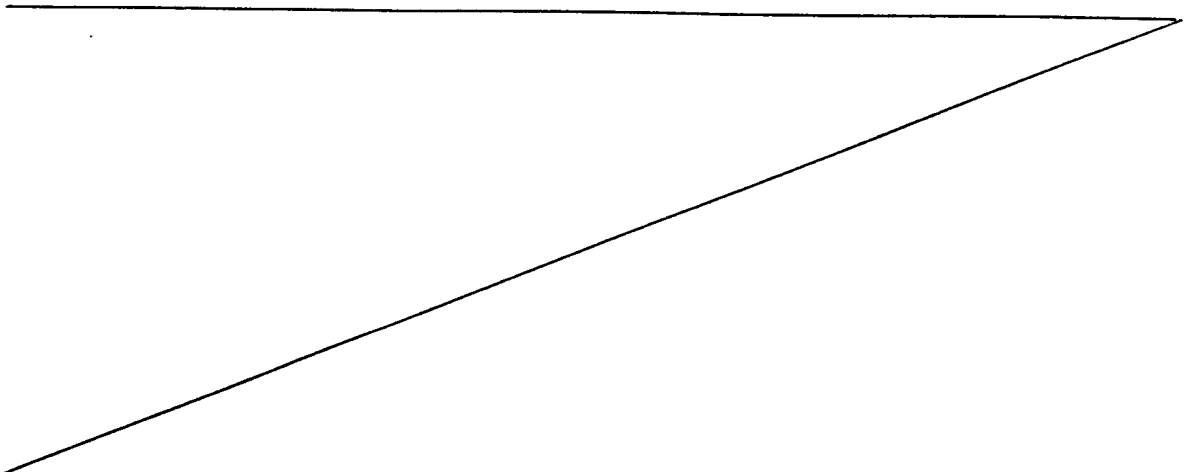
precipitado, fazem-se reagir os filtrados combinados com 2-feniletilamina para se produzir o composto (21). Este composto é convertido na amina livre (22) por reacção com piperidina a 20% numa solução de DMF. Pode tratar-se o produto obtido com um cloreto substituído para produzir a amida (21) desejada.

Num outro processo, sequência 2, 16, 17 e depois 18 ou 19 ou 20, converte-se o composto (12) no composto (16) (R representa 9-fluorfenilmetilo) tal como anteriormente exposto. Converte-se a amida (16) numa amina livre (17) por reacção com piridina a 20% em DMF.

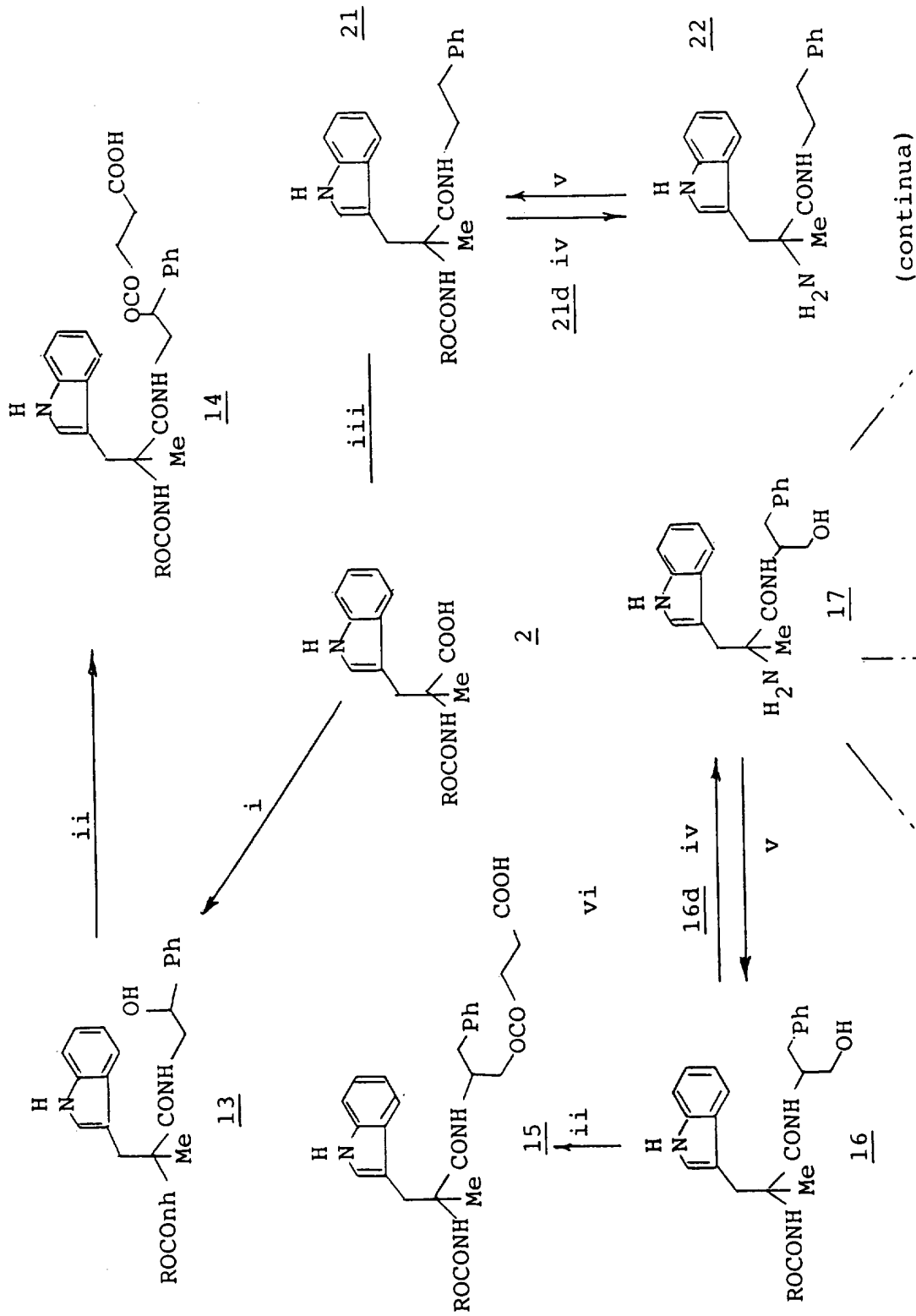
Faz-se reagir uma solução de amina (17) com um cloreto de acetilo substituído para se formar o acilamida substituído correspondente (18).

De um modo alternativo, fez-se reagir uma solução de amina livre (17) com um cloreto de sulfonilo substituído para se formar a sulfonamida (19) correspondente. Efectua-se a reacção em THF e numa solução de dimetilaminopiridina (DMAP), à temperatura ambiente, durante cerca de quatro horas.

Para além disso, pode fazer-se reagir uma solução de amina livre (17) com um isocianato substituído para se produzir um composto (20) desejado. Este pode ser convertido, se desejado, num sal farmacologicamente aceitável.

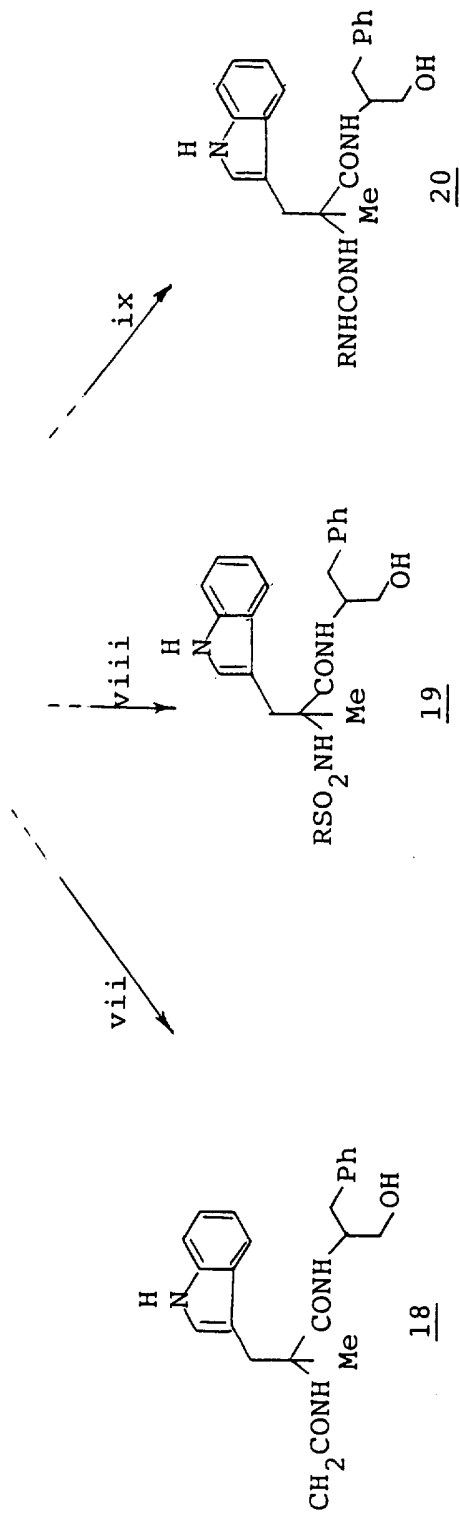


E S Q U E M A II

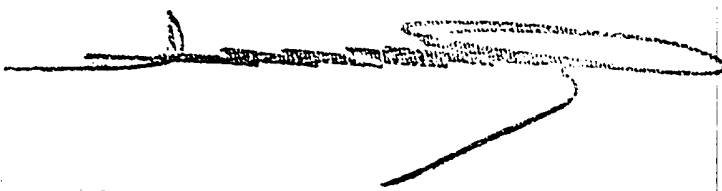


(continua)

ESQUEMA II



- KEY
- (i) DCCI, HOBT, (+) ou (-) 2-amino-1-fenil-etanol
 - (ii) Anidrido succínico, DMAP
 - (iii) DCCI, PFP, 2-fenetilamina
 - (iv) 20% piperidina em DMF
 - (v) ROCOCl
 - (vi) DCCI, PFP, L-fenilalaninol
 - (vii) R-cloreto de acetilo
 - (viii) R-cloreto de sulfonilo
 - (ix) R-isocianato



O Esquema III, que se segue, ilustra o processo para a preparação de compostos de fórmula I.

Um dos processos encontra-se indicado pela sequência 2, 23, 24 do esquema. Trata-se, sequencialmente, o intermediário 2-adamantiloxicarbonil- -metil-D-triptofano em acetato de etilo, com DCCI, HOBT e faz-se reagir posteriormente com uma amina (12 no Esquema I) para se produzir um ester benzílico desejado (23). Reduz-se este éster no ácido carboxílico livre (24) utilizando hidrogênio e um agente catalítico paládio-em-carbono a 10% durante cerca de quatro horas. Filtra-se a mistura de reação, lava-se e concentra-se no vácuo para se produzir o composto (24).

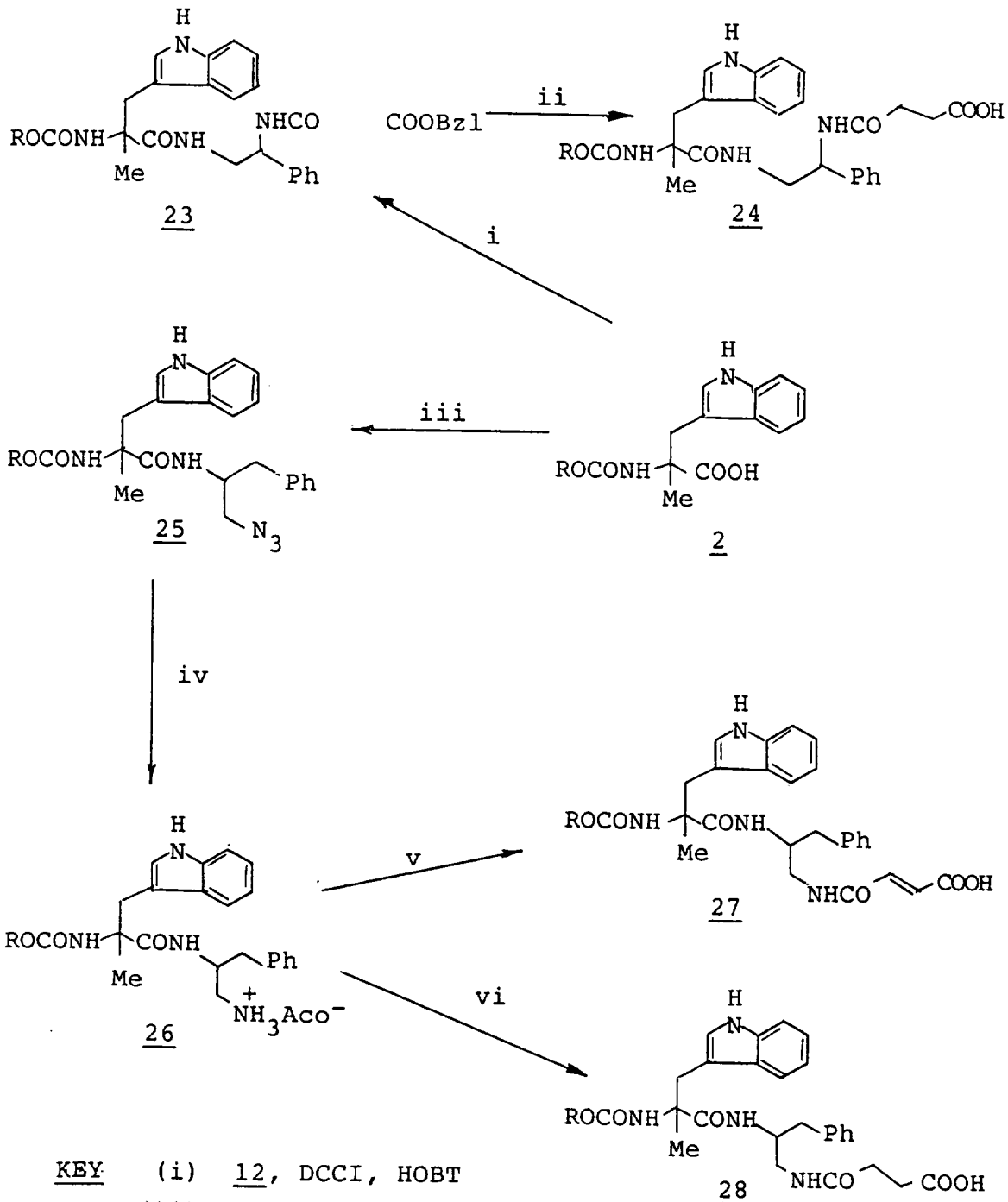
Um outro processo encontra-se ilustrado pela sequência 2, 25, 26 e 27 ou 28. Neste processo faz-se reagir o composto (2) com DCCI e PFP em acetato de etilo. Após ter-se agitado durante uma hora à temperatura ambiente, faz-se reagir a mistura com amido-azida (6 no esquema I), para se produzir um composto (25). Depois dissolve-se este composto em 5% de ácido acético: 95% de etanol e converte-se no acetato de amina bruto (26) por hidrogenação na presença de um agente catalítico tal como paládio-em-carbono a 10%.

Depois pode fazer-se reagir o composto 26 com anidrido succínico para se formar o ácido carboxílico livre (28).

Também se fez reagir o composto 26 com diclorreto de fumarilo para se produzir o composto (27).

Podem converter-se, se se desejar, os compostos (27) ou (28), num seu sal farmacêuticamente aceitável.

ESQUEMA III



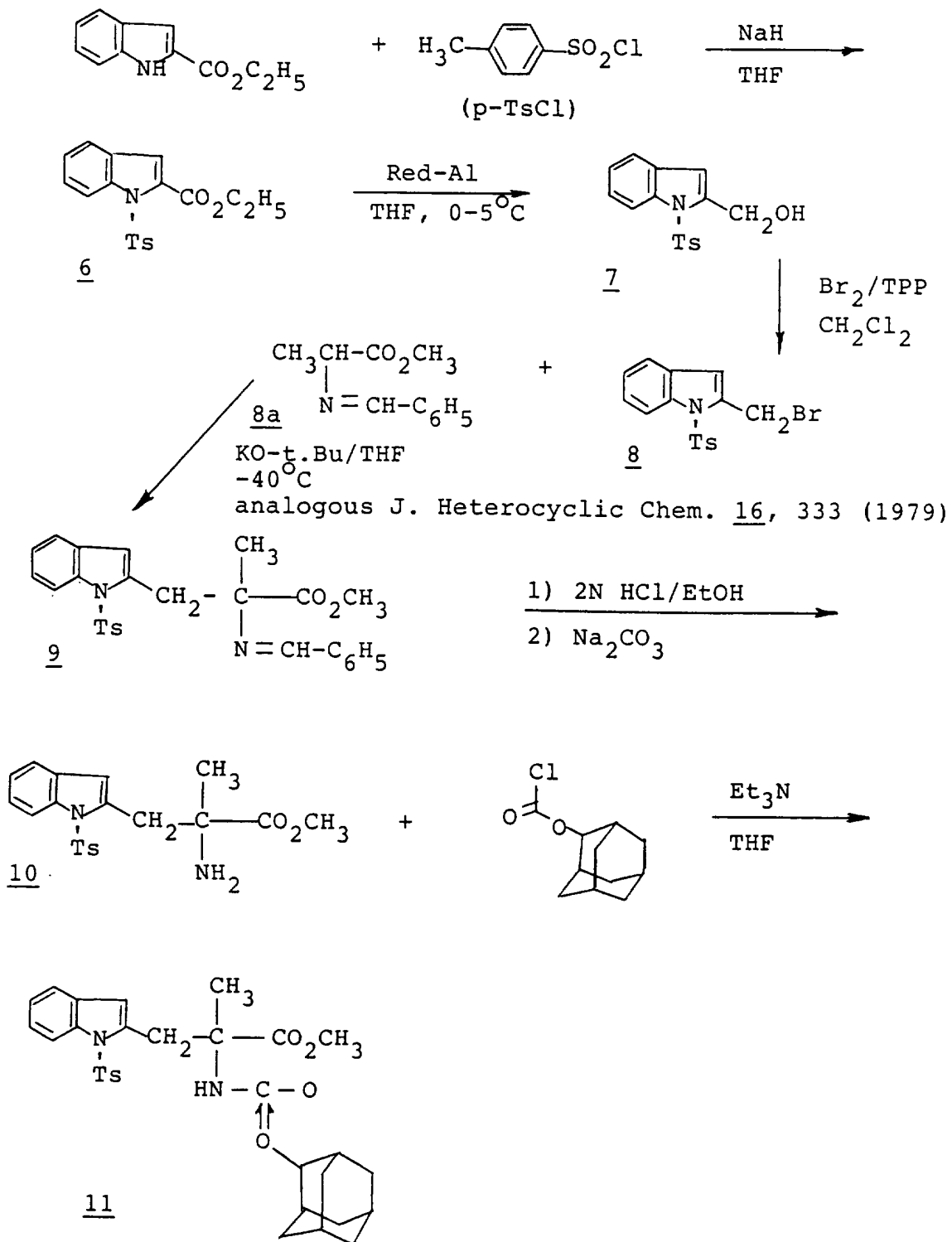
- KEY**
- (i) 12, DCCI, HOBT
 - (ii) 10% Pd/C, EtOH
 - (iii) 6, Pd/C, PFP
 - (iv) 10% Pd/C, 1% AcOH em EtOH
 - (v) i. dicloreto de fumarilo; ii. OH⁻
 - (vi) Anidrido succínico

O Esquema IV, a seguir, descreve a síntese de análogos de indol 2-substituído, de fórmula I.

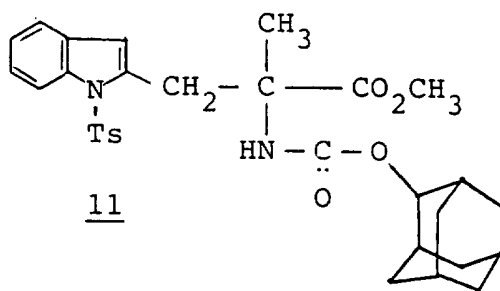
Protege-se o composto indol-etil-2-carboxilato no átomo azoto de indol por tosilação para se produzir o composto (6) que é reduzido por Red-Al no composto 2-hidroximetílico correspondente (7). Converte-se o álcool (7), no brometo correspondente (8) utilizando bromo e trifenilfosfeno. Utiliza-se o brometo (8) para se efectuar a alquilação do anião da base de Schiff (BA) derivada do éster metílico de alanina para se proporcionar a base de Schiff (9) sob a forma de um racemato. A hidrólise da base de Schiff proporciona a amina livre (10) que se condensa com 2-adamantilcloroformato para se produzir o éster metílico (11) que se hidrolisa com hidróxido de potássio em etanol, seguindo-se-lhe o processamento ácido subsequente para se obter o ácido carboxílico livre (12).

Este ácido que é o análogo 2-indol do intermediário (2) também é condensado com aminas tal como se exemplificou previamente nos Esquemas I a V para se produzirem os produtos finais como por exemplo a condensação de (12) com feniletilamina proporciona o composto (13A) e com (S)-(-)-2-amino-3-fenil-1-propanol para se proporcionar o composto (13B) na forma de uma mistura de diastereoisómeros. Separam-se estes últimos por cromatografia para se obter o diastereoisómero 1 e o diastereoisómero 2 na forma de uma espuma com Rf 0,70 e 0,65 em MeOH/CH₂Cl₂, numa proporção de 1:9.

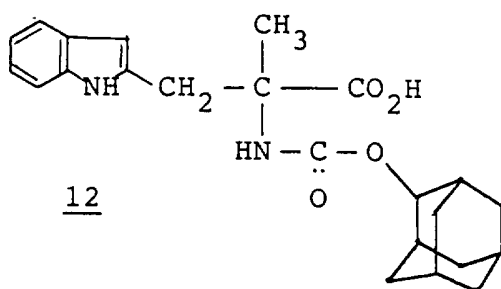
E S Q U E M A I V



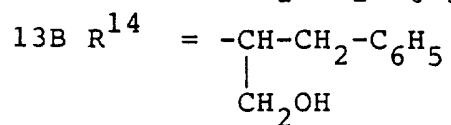
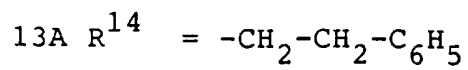
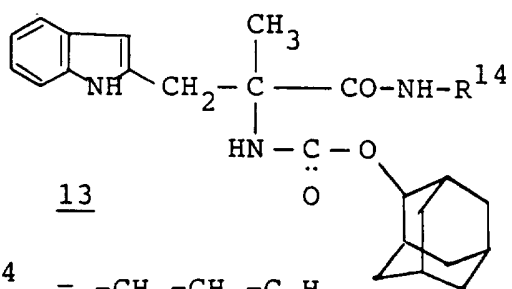
ESQUEMA IV (continuação)

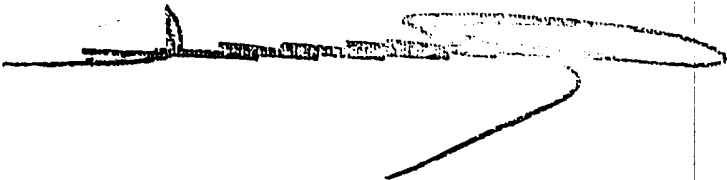


1) KOH/EtOH
 2) H⁺



1) CDI/THF
 2) H₂N-R¹⁴





O Esquema V, que se segue, ilustra a síntese das cadeias C-terminais, colaterais, R³ e R⁴ utilizadas para se prepararem os produtos finais que se ilustram no Esquema VI.

Deste modo a conversão do composto (37) efectua-se por condensação do éster isobutilformílico do composto (35) com 2-(trimetilsililo)etanol para se obter o intermediário (36), seguida de clivagem do grupo TMS com TFA para se obter o composto (37).

Prepara-se o intermediário éster de oxima (40), por acilação de ácido clorídrico de amino-acetofenona (38) com etilcloroformato de 2-trimetilsililo em THF seguindo-se-lhe a condensação com hidrocloreto de hidroxilamina e acetato de sódio para se obter uma oxima. Depois preparou-se o composto 39, adicionando bromoacetato demetilo na presença de NaOH a 10% e TBAB em tolueno. Removeu-se depois, selectivamente, o grupo trimetilsililetilo com fluoreto de tetrabutylamónio.

Preparou-se o intermediário (42) a partir do álcool (41) através dos passos que envolvem a tosilção do álcool, a substituição do grupo tosilato por azida de sódio em DMF, seguida de redução catalítica.

Preparou-se o intermediário ácido carboxílico de tetrazol (44) a partir de nitrilo (43) em três passos, por adição de azida para se formar um tetrazol que se protegeu por benzilação seguida de hidrólise do éster metílico em ácido carboxílico livre utilizando uma solução aquosa de hidróxido de lítio em THF.

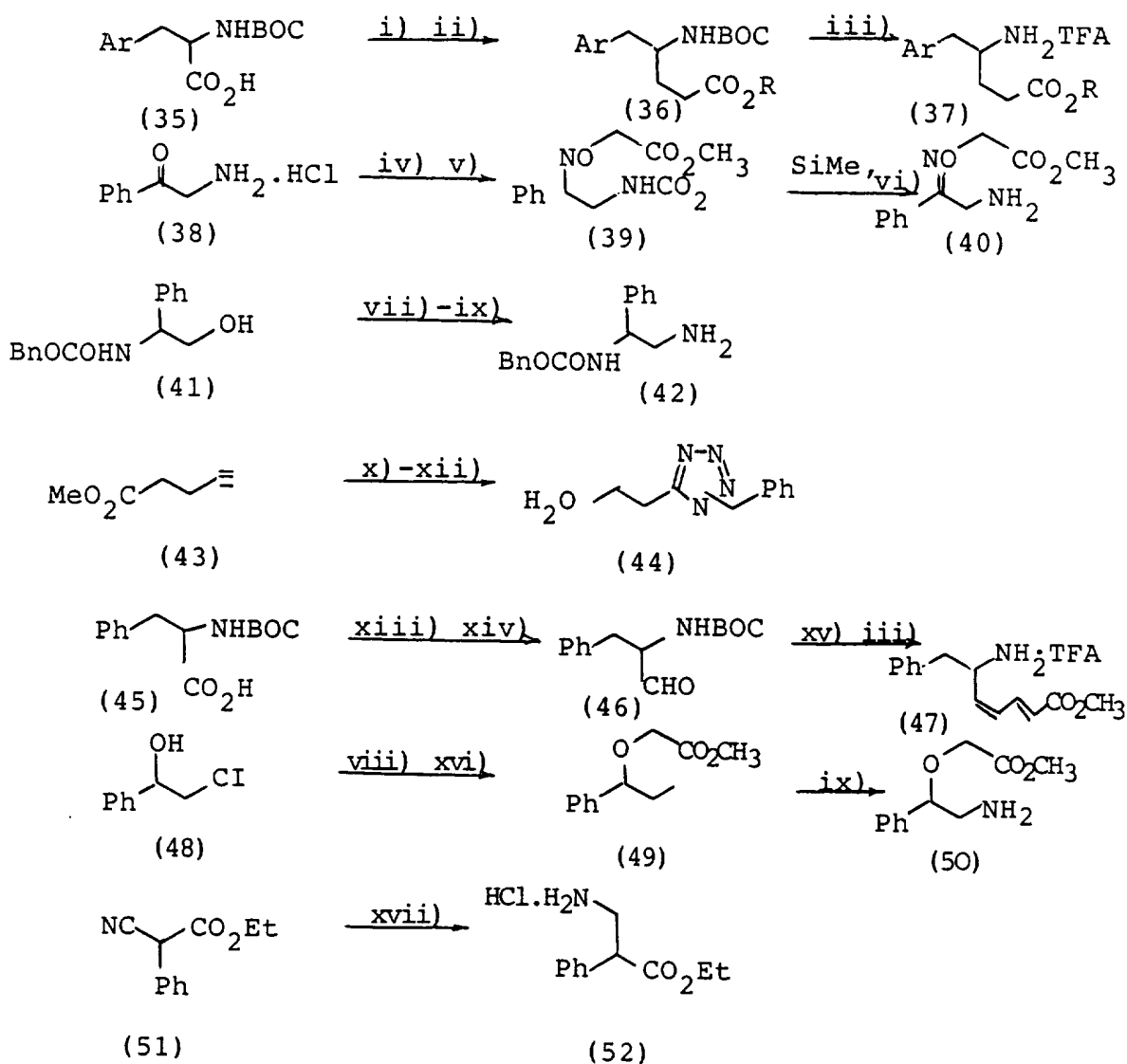
Preparou-se o éster diénico (47) a partir de fenilalanina Boc-protégida (45) através do aldeído (46) utilizando o reagente de Wittig $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCH}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$.

Preparou-se o éter intermediário (50), a partir do composto cloro-hidroxi (48) o que envolveu a substituição do grupo cloreto por azida de sódio, seguida da alquilação

do anião do grupo hidroxilo com iodo-acetato de metilo, para se obter o éter azido (49), que depois se reduziu sob condições catalíticas.

Preparou-se o éster etílico (52) por hidrogenação catalítica de nitrilo (1).

E S Q U E M A V



R representa metilo, quando Ar representa fenilo,

R representa 2-(trimetilsilil)etilo, quando Ar representa p-iodofenilo,

~~SECRET~~

Legenda: i) N-metilmorfolina, cloroformato de isobutilo, THF; ii) benzoato de prata, Net_3 , MeOH ou 2-(trimetilsilil)etanol; iii) TFA, CH_2Cl_2 ; iv) cloroformato de 2-(trimetilsilil)etilo, Net_3 , THF; v) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{Cl}$, $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$, EtOH/ H_2O ; depois $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{-NBr}$, $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Mz}$, NaOH a 10%, tolueno; vi) TBAF; pTSCl, Net_3 , CH_2Cl_2 ; viii) NaN_3 , DMF Δ ; ix) H_2 , agente catalítico de Lindlar, ETOAc; (x) NaN_3 , NH_4Cl , DMF; xi) BzBr, CS_2CO_3 , DMF Δ ; (xii) LiOH, morfolina aq., THF; xiii) $\text{CH}_3\text{NHOCH}_3\cdot\text{HCl}$, cloroformato de isobutilo, N-metilmorfolina, THF; xiv) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}\cdot\text{CH}=\text{CH}\cdot\text{CO}_2\text{CH}_3$, THF; xvi) NaH, $\text{ICH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, TMEDA, THF; xvii) Pd/c a 10%, H_2 , HCl/EtOH.

O esquema VI, adiante, indica a síntese de compostos ilustrando, para além disso, os exemplos preferenciais dos radicais R^3 e R^4 de fórmula I.

O intermediário principal (2) foi convertido no ácido carboxílico de cadeia lateral ligada a O-éter (54), por condensação com amina (50) do esquema V), tal como anteriormente se referiu, com hidrólise subsequente.

Preparou-se o composto (65) com um ácido α -pentanoico de cadeia colateral, por hidrogenação, seguida de hidrólise do éster não saturado (64) que se preparou por condensação do ácido flexível (2) por condensação com uma amina (47) do esquema v).

Preparou-se o derivado glicínico (56) por condensação do éster benzílico de glicina com o ácido (55) seguida de hidrogenação catalítica para se remover o grupo benzilo. Preparou-se, por sua vez, o ácido (55) a partir do ácido flexível (2), por condensação com a amina (52 do esquema V).

Também se preparou o ácido carboxílico (57) de éter de oxima a partir do ácido flexível intermédio (2), por condensação com o intermediário (40) (Esquema V) seguida de hidrólise do éster etílico com uma solução saturada de hidróxido



de lítio em THF.

Preparou-se o tetrazol (62) por condensação da amina (60) com o ácido carboxílico de tetrazol benzilato (44 do esquema V) seguido da remoção do grupo benzilo por hidrogenação catalítica.

Preparou-se o intermediário amina (60) a partir do ácido flexível (2) por condensação da amina (42) do Esquema V, seguindo-se-lhe a remoção do grupo benziloxycarbonilo por hidrogenação catalítica.

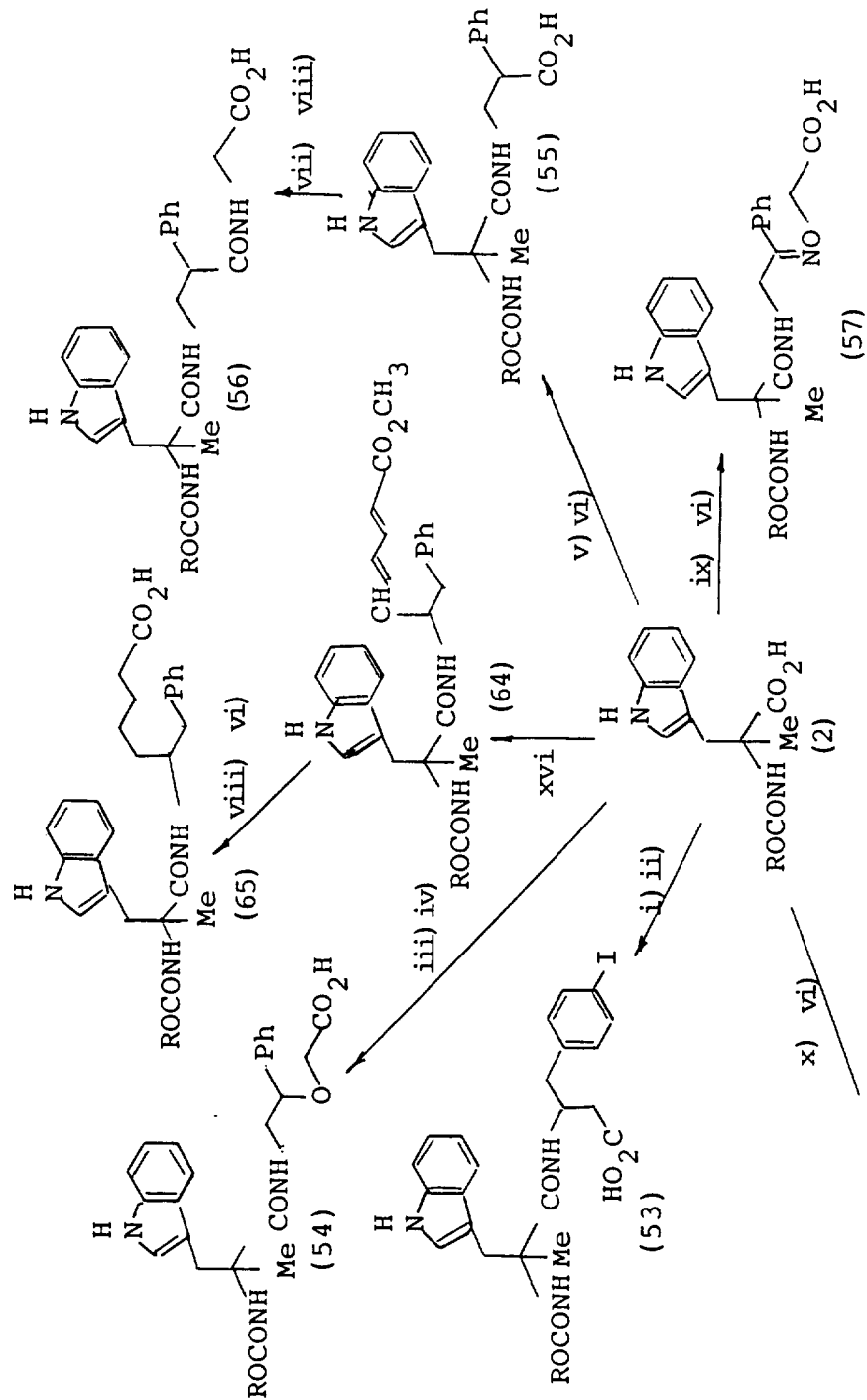
Preparou-se o derivado α -glicinato (59) por condensação do derivado do ácido α -acético (58) com glicinato de etilo seguida da hidrólise do éster etílico com NaOH 1M em etanol.

Preparou-se o ácido (58) a partir do intermediário principal (2), por condensação com o composto (37) do esquema V (em que R representa metilo e Ar representa fenilo) seguida da hidrólise do éster metílico com uma solução aquosa de hidróxido de lítio em THF.

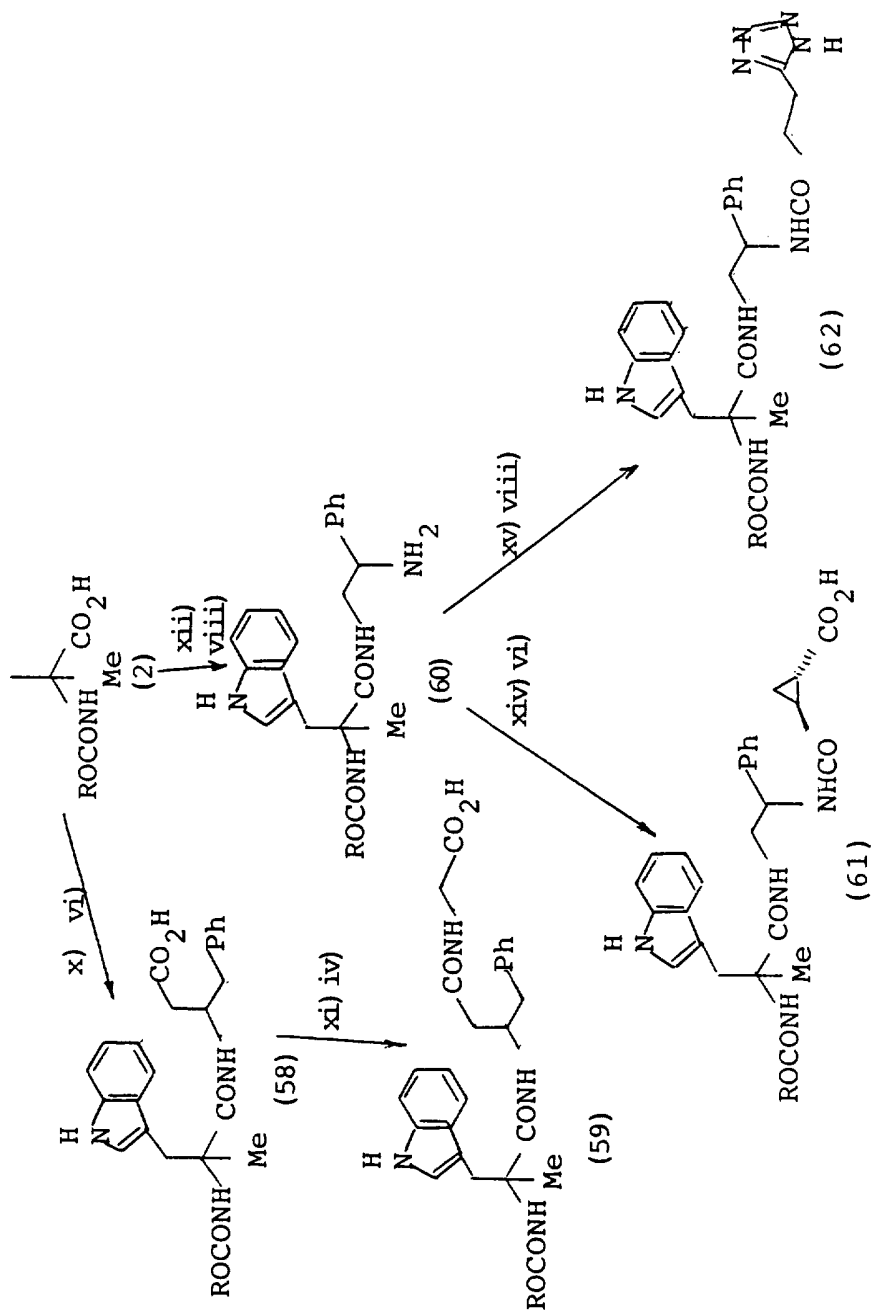
Preparou-se o ácido α -acético (53) a partir do ácido principal (2), por condensação com o composto (39) do Esquema v (em que R representa 2-trimetil-silil-etilo e Ar representa p-iodofenilo) seguindo-se-lhe a remoção do grupo de protecção 2-(trimetilsilil)etilo com fluoreto de tetrabutylamónio em THF.

.
. .
.

E S Q U E M A VI



E S Q U E M A VI (continuação)



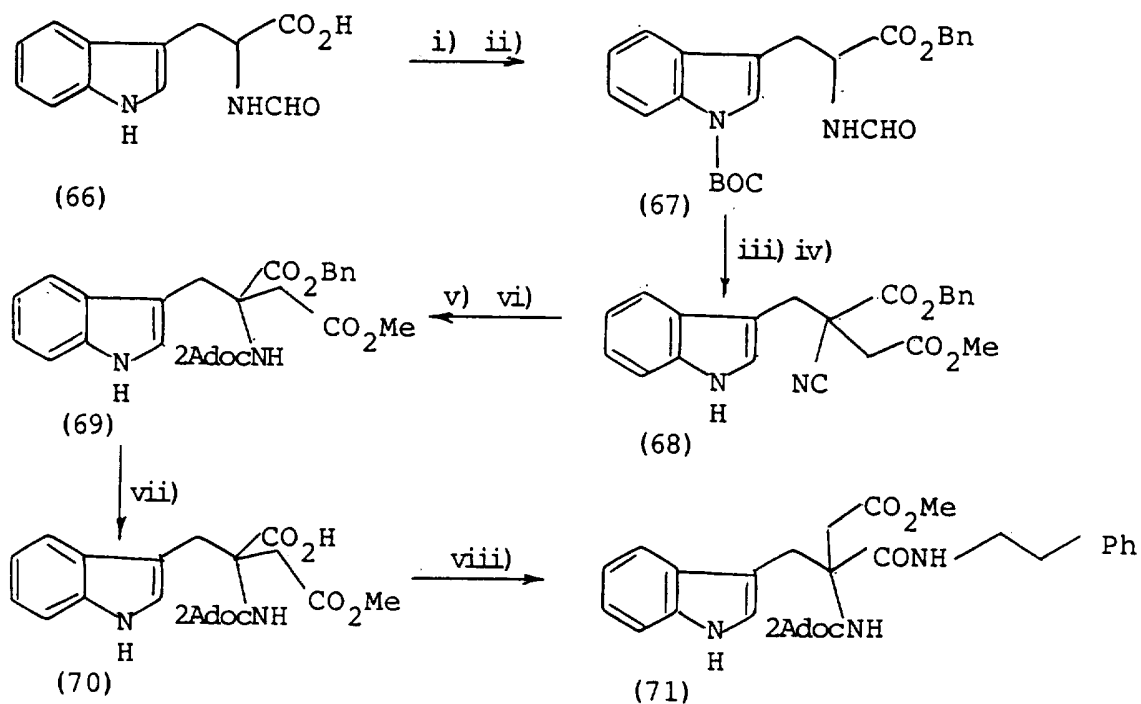
R = 2-adamantilo

O Esquema VII, a seguir, mostra a síntese do composto (71) que ilustra um exemplo de um composto de fórmula I em que o radical RPT2PT representa o grupo funcional $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$.

Protege-se o material de partida formil-triptofano (66) no átomo de azoto do grupo indol com Boc e protege-se o ácido carboxílico tal como o éster benzílico (67). Depois desidrata-se o grupo formilo com trifosgênio para se formar o isonitrilo correspondente, cujo anião se forma por tratamento com LDA e depois efectua-se a alquilação com bromoacetato de metilo para se obter o composto (68).

Hidrolisa-se o isonitrilo (68) utilizando HCl etanólico na amina correspondente que é directamente convertida no composto (69) por acilação com cloroformato de 2-adamantilo. Depois remove-se, selectivamente, o grupo éster benzílico de (69) por hidrogenação utilizando paládio-em-carbono a 10% e depois efectua-se a condensação do ácido carboxílico livre resultante (70) com feniletilamina para se originar o produto final (71).

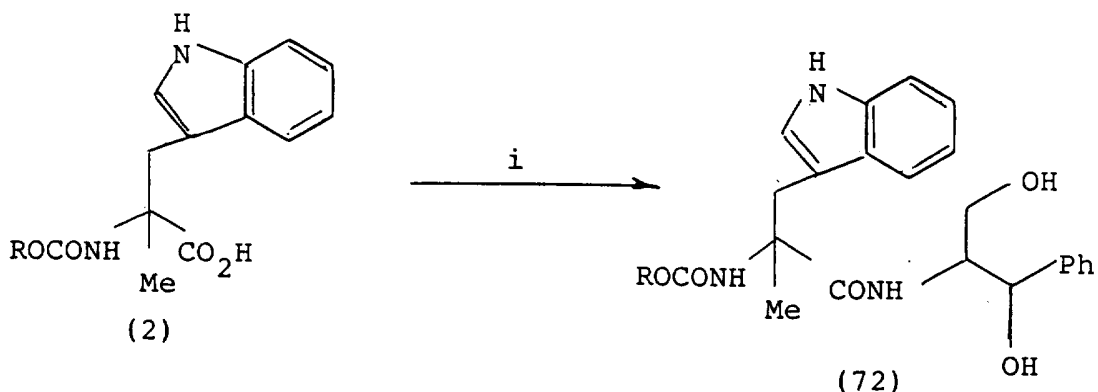
E S Q U E M A VII



Legenda: (i) Cs_2CO_3 , BnBr , DMF ; (ii) $(\text{Boc})_2\text{O}$, DMAP , DMF ; (iii) Trifosgênio, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; (iv) $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, LDA , HMPA , THF ; (v) HCl etanólico; (vi) cloroformato de 2-adamantilo, NEt_3 , EtOAc ; (vii) H_2 , 10% $\text{Pd}(\text{C})$, etanol; (viii) DCC , PFP , fenetilamina, EtOAc .

O Esquema VIII que se segue, ilustra a síntese de um derivado bifuncional de fórmula O em que o radical R^3 representa hidroximetileno e o radical R^4 representa um grupo hidroxilo. Efectua-se a condensação do intermediário (2) com L-(+)-Treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, utilizando o éster PFP do composto (2).

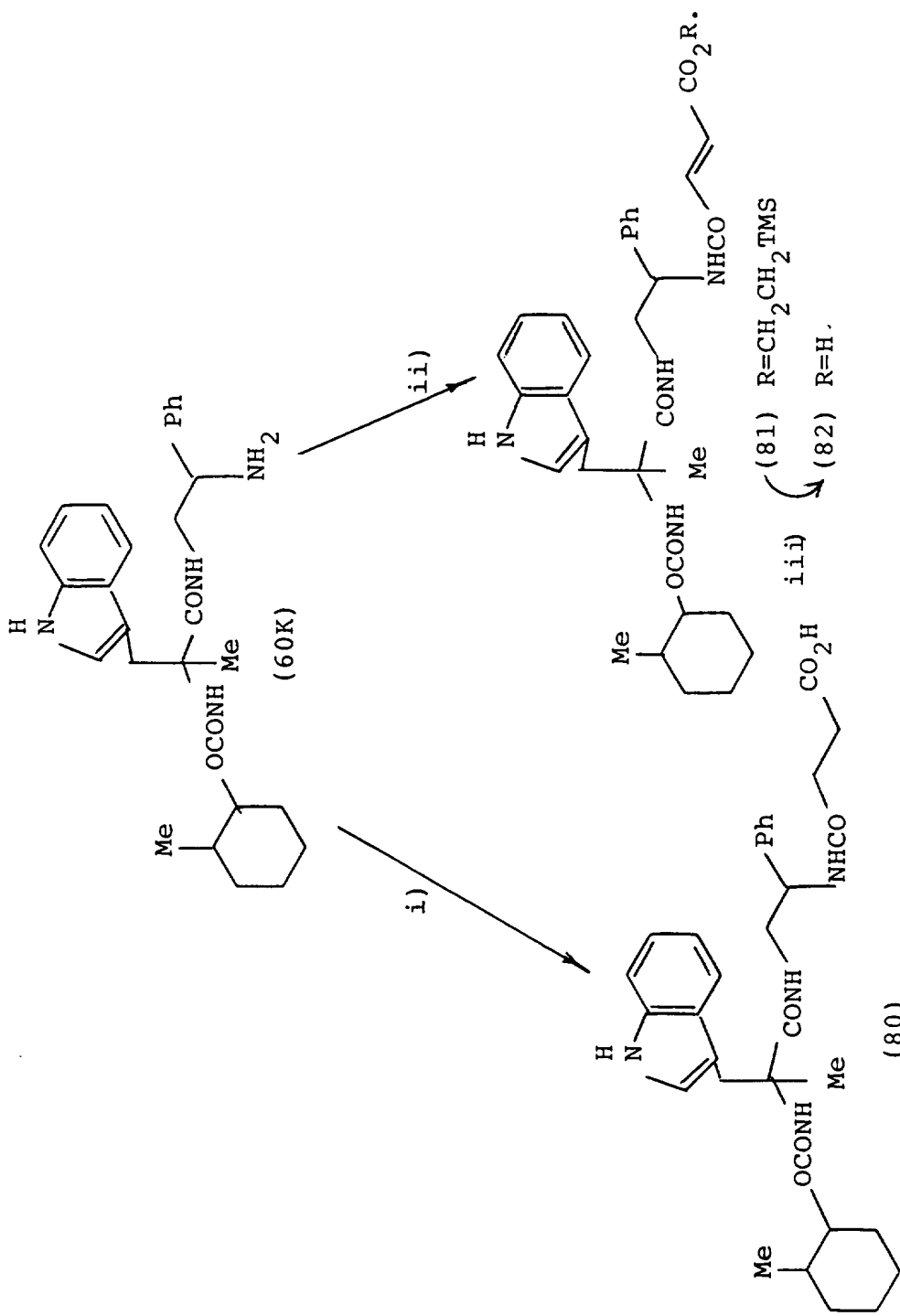
E S Q U E M A VIII)



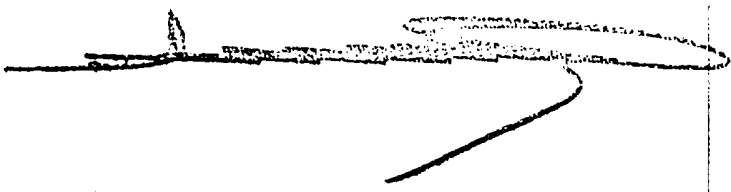
Reagentes: (i) PFP , DCC , L-(+)-threo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol, EtOAc ;

O Esquema IX, a seguir, ilustra um procedimento moderado preferencial para se preparar o composto (82) em que se cliva o éster TMS (81) em ácido carboxílico (82), sob condições moderadas, utilizando fluoreto de tetrabutylamônio em THF . O Esquema ilustra também a preparação do composto (80) por acetilação da amina (60 K) com anidrido succínico em acetato de etilo.

ESQUEMA IX



Reagentes: (i) Anidrido succínico, EtOAc; (ii) PFP, DCC, trans.
 Me₃SiCH₂CH₂OCOCH=CHCO₂H, (iii) (n-Bu)₄N⁺F⁻, THF.



Verificou-se a actividade biológica dos compostos da presente invenção empregando, inicialmente, um ensaio de rastreio que media rápida e rigorosamente a ligação do composto de ensaio aos sítios dos receptores de CCK, conhecidos. Demonstrou-se que existiam receptores específicos de CCK no sistema nervoso central. (Ver Hays et al, Neuropeptides 1:53-62, 1980; e Satuer et al, e outra Science, 208:1155-1156, 1980.

Neste ensaio de rastreio, dissecaram-se sobre gelo, pesaram-se e homogeneizaram-se em 10 volumes de tampão Tris-HCl 50 mM (pH 7,4 entre 0-4°C) os córtex cerebrais que se tomaram de ratos machos CLFP cujo peso oscilava entre 30 e 40 g. Centrifugou-se a suspensão resultante, pôs-se de parte o sobrenadante e lavou-se o sedimento, efectuando uma nova suspensão em tampão Tris-HCl, seguindo-se-lhe uma nova centrifugação. Efectuou-se uma nova suspensão do agregado final em 20 volumes de tampão Hepes 10 mM (a pH 7,2, a 23°C) contendo NaCl 130 mM, KCl 4,7 mM, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1mM, albumina de bovino 5 mg/ml e bacitracina (0,25 mg/ml).

Nos estudos de saturação incubaram-se as membranas do córtex cerebral a 23°C durante 120 minutos num volume final de 500 µl de tampão de incubação Hepes (pH 7,2) conjuntamente com pentagastrina titulada entre 0,2-20 nM (Amersham International England).

Nos ensaios de substituição, incubaram-se as membranas com uma concentração única (2nM) de ligando, conjuntamente com concentrações crescentes (10^{-10} a 10^{-14} M) do composto de ensaio, competitivo. Em cada um dos casos, definiu-se a ligação não específica como a que persistia na presença do octapeptido CCK₂₆₋₃₃ (10^{-6} M) não marcado radioactivamente.

A seguir à incubação separou-se a radioactividade ligada às membranas daquela que se encontrava livre, efectuando uma filtração rápida através de filtros "Whatman GF/B" e lavando três vezes com 4 ml de tampão Tris-HCl, arrefecido em

~~CONFIDENTIAL~~

gelo. Colocaram-se os filtros das amostras incubadas com pentagastrina titulada em ampolas de polietileno com 4 ml de uma mistura de cintilação e calculou-se a radioactividade por espectrometria de cintilação líquida (com uma eficiência entre 47-52%).

Definiu-se a ligação específica, aos receptores de CCK, como a pentagastrina titulada, totalmente ligada menos a quantidade de pentagastrina titulada ligada na presença de 10^{-6} do octapeptido CCK²⁶⁻³³.

Analisaram-se as curvas de saturação para a ligação da pentagastrina titulada específica das membranas corticais do rato, de acordo com os métodos Scatchard (Ann. New York Acad. Sci. 51:660-672, 1949, e Hill (J. Physiol. 40:IV-VIII, 1910, para se obterem cálculos do número máximo de sítios de ligação (B_{max}) e da constante de dissociação de equilíbrio (K_a).

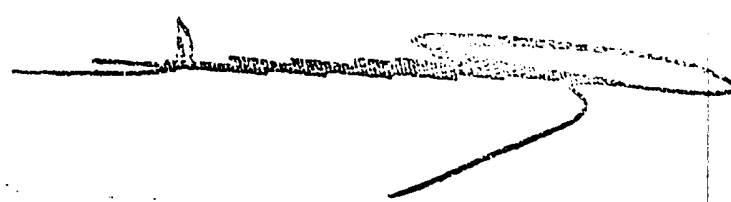
Nas experiências de substituição, analisaram-se as curvas de inibição, de acordo com diagramas logit-log ou através da curva interactiva num computador equipado com um programa ALLFIT (Delean, Munson e Redbard, 1978) para se efectuem os cálculos de CI_{50} e de nH (coeficiente aparente de Hill). (Definiu-se IC_{50} como a concentração necessária do composto de ensaio para se produzir uma inibição de 50% da ligação específica).

Calculou-se depois a constante de inibição (K_i) do composto de ensaio, de acordo com a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{CI_{50}}{1 + [L]/K_a}$$

em que $[L]$, representa a concentração do marcador radioactivo e K_a representa a constante de dissociação de equilíbrio.

No Quadro III apresentam-se os valores de K_i/M de diversos compostos representativos da presente invenção.



Os compostos da presente invenção são úteis como supressores do apetite, com base em ensaios que serão descritos adiante.

No ensaio alimentar dietético de sabor agradável, recolheram-se ratazanas macho, adultas "Hooded Lister" que pesavam entre 200-400 g, individualmente, e treinaram-se para se alimentarem com uma dieta agradável. Esta dieta consistia em leite condensado açucarado da Nestlé, alimentos em pó para ratazanas e água para ratazanas, os quais quando misturados em conjunto, adquiriam uma consistência firme. Forneceu-se a cada uma das ratazanas 20-30 g da dieta de sabor agradável, durante 30 minutos por dia, durante a fase clara do ciclo claro/escuro, durante um período de treino de cinco dias. Mediu-se a ingestão da dieta agradável, pesando o teor de alimentos antes e depois do período de acesso de 30 minutos (limites de rigor de 0,1 g). Teve-se o cuidado de se recolher e corrigir qualquer perda da dieta. As ratazanas tinham livre acesso aos alimentos agregados e à água com exceção do período de ensaio de 30 minutos. Após o período de treino, construíram-se as curvas dose-resposta para CCK8 e para diversos compostos representativos da presente invenção (n= 8-10 ratazanas por nível de dose). Obtiveram-se os valores de MPE_{50} (limites de segurança de \pm 95%) para os efeitos anoréxicos destes compostos, tal como se indica no Quadro III

No uso terapêutico, como agentes supressores do apetite, os compostos da presente invenção administram-se ao paciente em graus de dosagem compreendidos entre cerca de 200 e cerca de 2800 mg, por dia.

O Quadro III a seguir apresenta os dados de ligação e de eficácia.

Q U A D R O III

Dados de Ligação e de Eficácia na Inibição
na Inibição em Ratazanas

Exemplo Nº	<u>Ligação aos receptores centrais da CCK</u>		<u>Inibição da alimentação num ensaio Dietético de sabor agradável para ratazanas</u>	
	K_i (μM)	(n) ^a	I.P.	MPE ₅₀ (mg/kg)
1	1,23	(3)		NT
2	3,15	(3)		9,6
3	0,26	(3)		30,7
4	0,17	(3)		20
5	2,23	(3)		33,6
6	0,44	(3)		NE
7	0,76	(3)		NE
8	0,84	(3)		NE
9	7,50	(2)		NE
10	8,80	(2)		NE
11	0,054	(3)		NE
12	0,085	(3)		NE
13	0,127	(3)		NE
14	10,5	(1)		19,5
15	0,026	(3)		15,7
16	0,03	(2)		10,5
17	0,063	(2)		13,1
18	21,02	(1)		NE
19	0,014	(2)		NE
19A	0,00008	(1)		NE
20	0,0085	(2)		17,4
20A	0,003	(3)		NE
33	0,006	(1)		NE
32	0,0051	(1)		NE
40	0,0039	(1)		NE
41	0,00029	(1)		NE
43	0,004	(1)		NE

NE = Não ensaiado.

* Significação de MPE_{50} = a dose do composto que produz 50% do efeito máximo possível, que nestes ensaios deveria ser uma ingestão de alimentos igual a zero.

(n)^a = número de ensaios.

Recolheram-se individualmente as ratazanas macho Hooded Lister (175-250 g) e deixaram-se em jejum, durante a noite (livre acesso à água). Anestesiaram-se com uretano (1,5 g/Kg, IP) e introduziu-se uma cânula na traqueia para auxiliar a respiração espontânea. Perfundiu-se continuamente o estômago, utilizando uma modificação do método original de Ghosh & Schild in "Continuous recording of acid secretion in the rat", Br. J. Pharmac. 13:54-61, 1956 as described by Parsons in "Quantitative studies of drug-induced gastric acid secretion", (Ph. D. Thesis, University of London, 1969). Perfundiu-se a cavidade gástrica com um débito de 3 ml/minuto, com uma solução de glicose a 5,4% p/v através da cânula esofágica e da cânula principal. Impulsionou-se o fluido através de uma bomba rotativa (Gilson, Minipuls 2), através de serpentina de aquecimento para trazer a sua temperatura para $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Recolheu-se o fluido de perfusão do funil de recolha fundido e passou-se para um electrodo de pH conectado com um medidor de pH "Jenway" (PHM6). Fez-se passar a saída de dados do medidor de pH para um registador de "Rikadenki", para o registo em linha do pH do líquido perfundido através do estômago.

Armazenou-se a pentagastrina como uma alíquota congelada e dilui-se nas concentrações necessárias com NaCl esterilizado a 0,9%, p/v. Dissolveram-se os novos compostos em NaCl esterilizado a 0,9%, p/v, no dia do ensaio. Administraram-se os fármacos por via intravenosa através de uma cânula introduzida na veia jugular sob a forma de um comprimido, numa dose com um volume de 1 ml/kg, lavado com 0,15 ml de NaCl a 0,9%, p/v. Deixou-se estabilizar o pH basal antes de se efectuar a administração dos compostos. Decorreram, normalmente, 30 minutos entre a intervenção cirúrgica e administração do primeiro composto.

O composto (20) antagonizou a estimulação da secreção de ácido gástrico produzido por uma dose normalizada de 1 nM/Kg de pentagastrina (Figura 10). O composto (16) também atenuou a quantidade de ácido gástrico segregada como resposta a uma dose de 1 nmole/Kg de pentagastrina (resposta inicial de pentagastrina de 254 $\mu\text{moles}/1\text{H}^+$, após a administração do composto (16) (resposta cumulativa de 1,1 $\mu\text{mole}/\text{Kg}$ 128 $\mu\text{moles}/1\text{H}^+$). Com ambos os compostos o antagonismo mostrou-se irreversível com recuperação total de resposta à pentagastrina.

Os compostos da presente invenção são também úteis como agentes anti-ulcerativos, tal como adiante se fará referência.

Verificaram-se os danos gástricos induzidos pela aspirina em grupos de dez ratos cada.

Fizeram-se jejuar todos os animais durante 24 horas antes e durante o ensaio. Administrou-se o fármaco ou o veículo 10 minutos antes de uma dose oral de 1 ml de uma suspensão de aspirina de 45 mg/ml em carboximetilcelulose a 0,5% (CMC).

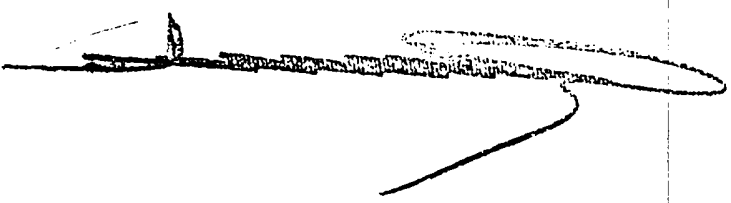
Sacrificaram-se os animais cinco horas após a administração da aspirina e removeram-se os estômagos e abriram-se para se examinarem.

Escalonaram-se as lesões gástricas, conforme se segue:

Escala

- | | |
|---|--------------------|
| 1 | Pequena hemorragia |
| 2 | Grande hemorragia |
| 3 | Pequena úlcera |
| 4 | Grande úlcera |
| 5 | Úlcera perfurada |

A contagem média de úlceras no grupo de controlo com solução salina, foi de $12,1 \pm 6,85$ ($\pm\text{SD}$). O tratamento



com ranitidina (15 mg/Kg PO) inibiu em 74% a formação de úlceras proporcionando um registo de úlceras de $3,2 \pm 2,35$ ($p < 0,001$ em comparação com os controlos). O tratamento com o ácido [R-(R*,R*)-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]amino]-4-oxobutanoico (10 mg/Kg PO) originou um registo de úlceras de $6,3 \pm 4,14$ ($p < 0,05$ em comparação com os controlos), uma redução de 48% na formação de úlceras.

No entanto, as dosagens específicas empregues podem variar dependendo do paciente, da gravidade da situação a ser tratada e da actividade do composto. A determinação das dosagens óptimas é da competência do especialista.

Os compostos da presente invenção também são úteis como agentes ansiolíticos tal como adiante se fará referência.

A Figura 2 ilustra a eficácia dz administração oral do composto 20 no que se refere à actividade ansiolítica. Verificou-se a actividade ansiolítica no ensaio de exploração claro/escuro no rato (B. J. Jones, et al, Br. J. Pharmacol. 93:985-993, 1988).

Na Figura 2, o número de ratos era de 5 e o tratamento prévio foi de 40 minutos. Forneceu-se o composto, PO, em doses de 0,1, 1 e 10 mg/Kg.

O aparelho consistia numa caixa de topo aberto com 45 cm de comprimento, 27 cm de largura e 27 cm de altura, dividida numa pequena área (2/5) e numa grande área (3/5), por uma divisória que prolongava 20 cm acima das paredes. Existia uma abertura de 7,5 x 7,5 na divisória, a nível do pavimento. Pintou-se o compartimento grande de branco. Marcou-se o pavimento de cada um dos compartimentos com quadrados de 9 cm. Iluminou-se o compartimento branco com uma lâmpada de tungsténio de 100 Watts colocada 17 cm da caixa e iluminou-se o compartimento preto com uma lâmpada vermelha de 60 Watts, igualmente colocada.


~~CONFIDENTIAL~~

Iluminou-se o laboratório com uma luz vermelha.

Efectuaram-se todos os ensaios entre 100 horas 0 minutos e 1800 horas, 0 minutos. Ensaiou-se cada um dos ratos colocando-o no centro da área branca e permitindo que explorasse o novo meio durante cinco minutos. Registou-se o seu comportamento num videotape e efectuou-se, subsequentemente, a análise de comportamento a partir do registo. Mediram-se cinco parâmetros: o estado latente à entrada no compartimento escuro, o tempo de permanência em cada área, o número de transições entre os compartimentos, o número de linhas cruzadas em cada compartimento e o número de vezes que se levantaram em cada compartimento.

Neste ensaio, um acréscimo no período de tempo dispendido na área iluminada constitui uma medida sensível que se encontra directamente relacionada com os efeitos ansiolíticos de diversos fármacos ansiolíticos normalizados. Dissolveam-se os fármacos em água ou solução salina e administraram-se quer por via subcutânea, intraperitoneal ou através da boca (PO) através de uma sonda gástrica.

O composto 20 e o composto ácido $[R-(R^*,R^*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-metil-1-oxo-2-[[2-[[triciclo[3.3.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutanoico$, mostraram-se activos, quando administrados por via subcutânea. Os animais de controlo indicaram 3% de cruzamentos na área escura durante períodos de medição de 5 minutos. Os ratos tratados com 1 mg/Kg (SC) do composto 20 efectuaram 85 cruzamentos na área clara e apenas 24 cruzamentos na área escura, uma diferença significativa ($p < 0,01$) dos ratos de controlo ansiosos. O diazepam (0,25 mg/Kg, IP) demonstrou um efeito idêntico ao do composto (20) no mesmo ensaio. Num outro ensaio o composto ácido $[R-R^*,R^*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]amino]-4-oxobutenoico$ (a mg/Kg, SC) e o composto (20) 1 mg/Kg, PO) aumentaram de modo significativo



($p < 0,01$) o tempo dispendido na área luminosa da caixa de ensaio.

Os compostos da presente invenção são úteis como agentes antipsicóticos. Ensaiou-se o composto (20) (que se indica no Esquema 3, como o composto 24) e o composto (20A) quanto à sua capacidade para reduzirem os efeitos da anfetamina intra-accumbens tal como se descreve a seguir.

Utilizaram-se ratazanas macho estirpe "Sprague Dawley (CD) Bradford". Recolheram-se as ratazanas em grupos de 5, a uma temperatura de $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$, num ciclo claro/escuro de 12 horas, com as luzes acesas entre as 7 horas 00 minutos e as 20 horas 00 minutos. As ratazanas alimentaram-se com a dieta CRM e deixaram a água ad libitum.

Anestesiaram-se as ratazanas com hidrato de cloral (400 mg/Kg, SC) e colocaram-se numa estrutura de estereotaxia de Kopf. Utilizando técnicas de estereotaxia normalizadas, implantaram-se cânulas-sondas interiores (construídas de tubos de aço inoxidável de 0,65 mm de diâmetro, presas bilateralmente por cabos "Parspex") de modo a terminarem 3,5 mm antes do centro do núcleo lenticulat (Ant. 9,4, Vert. 0,0, Lat 1,6) ou 5,0 mm antes do núcleo central da amígdala (Ant. 5,8, Vert. -1,8, Lat. $\pm 4,5$ (atlas de DE Groot, 1959). Conservaram-se as sondas visíveis durante um período de recuperação de 14 dias utilizando estiletes de aço inoxidável de 0,3 mm de diâmetro que se estendiam 0,5 mm para além das extremidades da sonda.

Imobilizaram-se manualmente as ratazanas e removeram-se os estiletes. Inseriram-se cânulas de injeção intracerebral de 0,3 mm de diâmetro e libertaram-se os fármacos num volume de 0,5 μl durante 5 segundos (concedendo um período de mais 55 segundos para deposição), com seringas de Hamilton ligadas através de um tubo de politeno a unidades de injeção. Apenas se utilizaram animais numa única ocasião.

Efectuaram-se as experiências de comportamen-


~~SECRET~~

to durante um período decorrido entre 7 horas e 30 minutos e 21 horas e 30 minutos, num compartimento tranquilo que se conservou a $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Retiraram-se as ratazanas do compartimento onde se encontravam retidas e deixaram-se durante 1 hora para se adaptarem ao novo meio. Examinou-se a actividade locomotora em compartimentos individuais por visionamento em caixas Perspex (25 x 15 cm (altura) (agrupados em grupos de 30) encontrando-se cada uma dessas caixas equipada com uma unidade de célula fotoelétrica ao longo do eixo mais longo, a 3,5 cm de um dos lados; descobriu-se que esta posição minimizava os falsos cálculos de actividade devidos, por exemplo, a movimentos de cabeça e limpeza, quando o animal se encontrava estacionário. Registaram-se de cinco em cinco minutos as interrupções do raio luminoso. Nesta altura também se observaram os animais para se verificar a presença de qualquer alteração não específica na actividade locomotora, como por exemplo sedação, prostração, movimentos estereotipados que podiam interferir no registo da actividade locomotora. Calculou-se as capacidades dos compostos (20) e (20A) para inibirem a hiperactividade originada pela injeção de anfetamina no interior do núcleo lenticular da ratazana.

Após injeção bilateral de anfetamina (20 μg) no interior do núcleo accumbens, seguiu-se um acréscimo na actividade locomotora; o pico de hiperactividade (50 a 60 contagens em 5 minutos⁻¹) ocorreu 20-40 minutos após a injeção.

A injeção intraperitoneal das ratazanas com o composto (20A) e (20 mg/Kg ou 30 mg/Kg) ou do composto (20) (10 mg/Kg) reduziu a hiperactividade causada pela injeção intra-lenticular de anfetamina (Figuras 3 e 4). Sabe-se que este ensaio prevê a actividade antipsicótica (Costall, Domeney & Naylor & Tyers, Brit j Pharmac 92:881-894).

A Figura 3 indica o antagonismo da anfetamina anti-lenticular (20 μg) pelo composto (20A). Indica-se o controlo de anfetamina por \square , o veículo por \blacklozenge , o símbolo \triangle indica o composto (20) a 1 mg/Kg IP e \blacktriangle indica o composto a 10



mg/Kg, IP. O número de ensaios foi de cinco. O *P é $<0,05$. Indica-se o tempo em minutos em função da actividade. (contagens/5 minutos).

A Figura 4 indica o antagonismo da anfetamina no interior do núcleo lenticular (20 μ g) para o composto (20). A descrição da Figura corresponde à da Figura 3 anterior.


Os compostos da presente invenção previnem e tratam a reacção à interrupção, quando se interrompe um tratamento crónico com um fármaco ou quando se interrompe a ingestão abusiva de álcool. No entanto, estes compostos também são úteis como agentes terapêuticos, no tratamento de utilização abusiva crónica de fármacos de álcool, tal como adiante se fará referência.

O efeito dos compostos da presente invenção encontra-se ilustrado, por exemplo, num ensaio "caixa escura/claro", no rato, nas Figuras 5-12.

Na Figura 5 forneceram-se a cinco animais, nicotina, 0,1 mg/Kg, i.p. b.d. durante 14 dias. Após um período de retirada de 24 horas, forneceu-se o composto (20) a 1,0 mg/Kg i.p. b.d.. O acréscimo de tempo dispendido na área clara constitui uma medida sensível do efeito do composto (20) como um agente para tratar os efeitos de retirada da nicotina.

A Figura 6 ilustra o efeito do tratamento a longo prazo e de retirada de nicotina utilizando o composto (20A). Forneceu-se nicotina a cinco ratos a 0,1 mg/Kg i.p. b.d., durante 14 dias. Após um período de interrupção de 24 horas, forneceu-se o composto (20A) a 10 mg/Kg i.p.b.d.. Pode observar-se o efeito do composto (20A) no acréscimo de tempo dispendido na área clara.

A figura 7 ilustra o efeito do tratamento prolongado e da interrupção de diazepam cpm a intervenção do composto (20). Forneceu-se diazepam a cinco ratos a 10 mg/Kg, i.p.



b.d. durante sete dias. Interrompeu-se a administração do fármaco durante um período de 24 horas; forneceu-se o composto (20) a 1,0 mg/Kg i.p. b.d.. O acréscimo de tempo dispendido no compartimento claro indicou o efeito do composto (20).

A figura 8 ilustra o efeito do composto (20A) no tratamento prolongado e interrupção de diazepam. Forneceu-se diazepam a cinco ratos a 10 mg/Kg i.p. b.d., durante sete dias. Após um período de retirada de 24 horas, administrou-se o composto (20A) a 10 mg/Kg i.p. b.d.. A quantidade de tempo dispendido na área clara após administração do composto (20A) demonstrou a eficácia do composto.

A figura 9 ilustra o efeito do composto (20A) num tratamento prolongado e interrupção de álcool. Forneceu-se álcool a cinco ratos, na água de beber a 8%, p/v, durante 14 dias. Após um período de retirada 24 horas, forneceu-se o composto 20 a 1,0 mg/Kg i.p. b.d.. A quantidade de tempo dispendido na secção luminosa após a administração do composto demonstrou a eficácia do composto.

A figura 10 indica o efeito do composto (20A) num tratamento prolongado e interrupção de álcool, Forneceu-se álcool a cinco ratos na água de beber a 8%, p/v, durante 14 dias. Após um período de interrupção de 24 horas, forneceu-se o composto (20A) a 10 mg/Kg i.p. b.d.. O acréscimo do tempo dispendido na secção clara indicou o efeito do composto (20A) nos ratos.

A figura 11 ilustra a eficácia de um tratamento prolongado e interrupção de cocaína. Forneceu-se cocaína a cinco ratos a 1,0 mg/Kg i.p. b.d., durante 14 dias. O acréscimo de tempo dispendido na secção clara, indica a eficácia do composto (20), no tratamento.

A figura 12 indica o efeito de um tratamento prolongado e interrupção de cocaína com intervenção do composto (20A). Forneceu-se cocaína a 1,0 mg/Kg i.p. b.d., a cinco ratos,

durante 14 dias, após um período de interrupção de 24 horas, administrou-se o composto (20A) a 1,0 mg/Kg, i.p. b.d.. O efeito da intervenção do composto (20A) é indicado pelo acréscimo de tempo dispendido na secção clara.

A figura 13 indica os efeitos ansiolíticos do composto (20) no Ensaio de Interação Social da Ratazana numa dosagem compreendida entre 0,001 a 1,0 mg/Kg, quando se administrou essa dosagem s.c. a ratazanas agrupadas aos pares. O efeito ansiolítico do composto 20 foi indicado pelo acréscimo do tempo dispendido em interação social quando se comparou com o valor C de controlo. (Costall, B. University of Bradford).

A figura 14 indica os efeitos ansiolíticos do composto (20) no Ensaio do Labirinto Elevado a X com ratazanas, numa dosagem compreendida entre 0,1 a 1,0 mg/Kg, s.c.. O efeito ansiolítico é indicado pelo tempo dispendido, de um modo cordial, na secção final, quando comparado com o controlo C.

A figura 15 indica os efeitos ansiolíticos de cinco compostos da presente invenção em comparação apenas com veículo e com o composto (20) no Ensaio do Labirinto Elevado a X, com ratazanas. A dose foi equivalente a 0,1 mg/Kg p.o. do composto (20).

A figura 16 indica que o composto 20 deprime a resposta flexora numa preparação de ratazana à qual se retirou o cérebro, estimulada por via espinal, de modo idêntico à morfina. O efeito (diagrama inferior) do referido composto 20, com morfina potencia grandemente o efeito que perdura durante 3 horas.

Para se prepararem composições farmacêuticas dos compostos da presente invenção, os veículos farmacêuticamente aceitáveis inertes, podem ser sólidos ou líquidos. As preparações na forma sólida incluem pós, comprimidos, grânulos dispersíveis, cápsulas, pílulas e supositórios.

Um veículo sólido pode consistir numa ou mais substâncias que também podem actuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes de desintegração de comprimidos. Também pode consistir num material de encapsulamento.

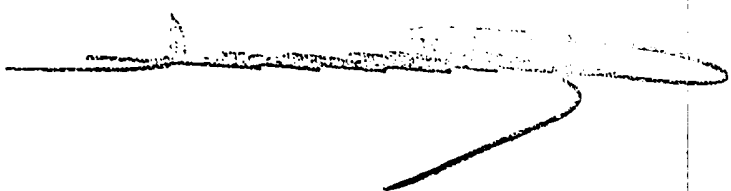
Nos pós, o veículo consiste num sólido finamente dividido, que se encontra misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o ingrediente activo encontra-se misturado com o veículo, possuindo as propriedades de ligação necessárias nas proporções adequadas e compactado com a configuração e dimensões pretendidas.

Para se prepararem supositórios funde-se, em primeiro lugar, uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de gliceridos de ácidos gordos e de manteiga de cacau e dispersa-se aí o ingrediente activo, por exemplo por agitação. Coloca-se depois a mistura fundida homogênea em moldes de tamanho conveniente e deixa-se arrefecer e solidificar.

Os pós e comprimidos contêm, de preferência, entre 5 a cerca de 70% do ingrediente activo. Os veículos adequados são: carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, lactose, açúcar, pectina, dextrina, amido, goma alcantira, metil-celulose, carboxi-metil-celulose de sódio, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e similares.

Um sal farmacêuticamente aceitável, preferencial, é o sal de N-metil-glucamina.

Como termo "preparação" pretende-se incluir a formulação do ingrediente activo com material de encapsulamento, tal como o veículo que proporciona uma cápsula na qual o ingrediente activo (com ou sem outros veículos) se encontra rodeado por um veículo que se encontra, por isso, em associação com ele. Incluem-se, de modo idêntico, os comprimidos.



Podem utilizar-se comprimidos, pós, pílulas e cápsulas como formas de dosagem sólidas adequadas para administração oral.

As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões. Pode mencionar-se a água esterilizada ou soluções de água-propilenoglicol do composto activo, como exemplos de preparações líquidas adequadas para administração parenteral. Também se podem formular as preparações líquidas em solução, numa solução aquosa de polietileno-glicol.

Podem preparar-se as soluções aquosas para administração oral, dissolvendo o ingrediente activo em água e adicionando agentes corantes, aromatizantes, estabilizantes e espessantes, conforme desejado. Podem efectuar-se as suspensões aquosas para administração oral, por dispersão do ingrediente activo, finamente dividido, em água, conjuntamente com um material viscoso tal como gomas de síntese ou naturais, resinas, metil-celulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão conhecidos na especialidade das formulações farmacêuticas.

De um modo preferencial, a preparação farmacêutica encontra-se sob a forma de uma dosagem unitária. Nesta forma, divide-se esta preparação em doses unitárias que contêm quantidades adequadas do ingrediente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada contendo a embalagem quantidades discretas da preparação, por exemplo, comprimidos embalados, cápsulas e pós em pequenos frascos ou ampolas. A forma de dosagem unitária também pode ser uma cápsula, um comprimido ou uma pílula ou pode consistir num número adequado de qualquer uma dessas formas embaladas.

Os Exemplos A-I ilustram os métodos de preparação dos precursores ou intermediários dos produtos finais que se encontram ilustrados nos Exemplos de 1-45 (que correspondem aos compostos de 1-45 descritos nas figuras e nos ensaios) mas não correspondem à numeração fornecida nos esquemas.

Intermediário do Exemplo A

N-[-(1-adamantiloxi)carbonil]- α -metil-DL-triptofano

Adicionou-se a uma solução de α -metil-DL-triptofano (2,28 g, 10 mmol) numa solução de NaOH 1M (10 ml) a 0°C, NaHCO₃ (0,92 g, 11 mmol) seguida de uma solução de fluoro-formato de 1-adamantilo (2,18 g, 11 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml). Agitou-se a mistura a 0°C, durante uma hora e depois durante 24 horas à temperatura ambiente.

Removeu-se o dioxano no vácuo e extraiu-se a fase aquosa com três porções de éter (30 ml). Arrefeceu-se a fase aquosa em gelo e cobriu-se com acetato de etilo (30 ml), antes de se acidificar para pH 2-3 com uma solução de hidrogeno-sulfato de sódio. Após duas extracções da camada orgânica ou de acetato de etilo, combinaram-se as camadas orgânicas, lavaram-se com água (30 ml) e secaram-se sobre MgSO₄. Removeu-se o acetato de etilo no vácuo para se obter 1-adamantiloxicarbonil- α -metil-DL-triptofano (1,154 g, 29%) sob a forma de um sólido branco que recristalizou a partir de acetato de etilo, p.f. 206-218°C (EtOAc); IV (película) 1681 cm⁻¹; RMN (CD₃OD) δ 1,43 (3H, s), 1,68 (6H, s. br.), 2,13 (9H, s.br), 3,35 (2H, ABq J 14Hz), 6,95-7,56 (5H, m).

Intermediário do Exemplo B

Cloro-formato de 2-adamantilo

A uma solução agitada de 2-adamantanol, (0,912 g, 6 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml), adicionou-se bis(triclorometil)-carbonato (0,653 g), piridina em CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C. Aqueceu-se a mistura de reacção até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2 horas. Removeu-se o solvente no vácuo, a 30°C, colocou-se em acetato de etilo (30 ml) e agitou-se durante 10 minutos. Filtrou-se o cloreto de piridínio precipitado e removeu-se o solvente no vácuo, a 30°C, para se obter um óleo que solidifi

cou após ter permanecido em repouso (1,29 g, 100%). IV (película) 1778 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,55-1,65 (2H, m), 1,70-1,80 (4H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,15-2,20 (2H, m), 5,02 (1H, 6, J 3,3Hz CHOCOCl).

Intermediário do Exemplo C

Éster metílico de N-[(2-adamantiloxi)carbonil]- α -metil-D-triptofano

A uma solução agitada de cloro-formato de 2-adamantilo (0,965 g, 4,5 mmol) em THF seco (10 ml) adicionou-se, gota a gota, uma solução de éster metílico de α -metil-D-triptofano (0,928 g, 4 mmol) em THF seco (20 ml) seguida de uma solução de trietilamina 0,808 g, 8 mmol) em THF seco (20 ml). Decorridos 15 minutos, filtrou-se a mistura de reacção, removeu-se o solvente no vácuo para se produzir o composto em epígrafe (1,42 g, 89%) na forma de um xarope. IV (película) 1740-1695 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,50-1,60 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,70-2,10 (12H, m), 3,38 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,50-3,60 (1H, s.br), 3,68 (3H, s), 4,86 (1H, s.br), 5,28 (1H, s.br), 6,93 (1H, d, J 2,4Hz); 7,04-7,10 (2H, m), 7,33 (1H, d, J 8,2Hz) 7,54 (1H, d, J 7,8Hz), 8,18 (1H, s.br).

Intermediário do Exemplo D

N-[(2-adamantiloxi)carbonil]- α -metil-D-triptofano

A uma solução agitada de éster metílico de N-[(2-adamantiloxi)carbonil]- α -metil-D-triptofano (1,36 g, 3,3 mmol) em 1,4-dioxano em solução aquosa (1:2) (20 ml) adicionou-se uma quantidade excessiva de LiOH (0,210 g, 5 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante a noite. Após remoção do solvente no vácuo, efectuou-se a cromatografia do resíduo, utilizando como eluente 5% de MeOH:95% CH_2Cl_2 e depois 10% MeOH:90% de CH_2Cl_2 para se produzir o ácido (0,953 mg, 90%) sob a forma de um sólido branco que cristalizou a partir de n-hexano, p.f. 210-215 $^{\circ}\text{C}$ (EtOAc/n-hexano); IV (película) 1689 cm^{-1} ; RMN

(CDCl₃-D₂O), δ 1,3-2,2 (14H, m), 1,70 (3H, s), 3,26 (1H, d, J 13,5Hz), 3,63 (1H, d, 13,5Hz); 4,77 (1H, s.br), 6,85-7,60 (5H, m).

Intermediário do Exemplo E

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]-etil]carbamato de (\pm)-9H-fluoren-9-il-metilo

A uma solução de N-[(9H-fluoren-9-ilmetiloxi)-carbonil]- α -metil-DL-triptofano (8,80 g, 20 mmol) em acetato de etilo seco (350 ml) adicionou-se pentafluorofenol (3,68 g, 20 mmol) e agitou-se durante 10 minutos. Arrefeceu-se a mistura de reação para 0°C e adicionou-se, gota a gota uma solução de diciclo-hexilcarbodi-imida (20 mmol) em acetato de etilo (25 ml). Agitou-se esta solução durante uma hora a 0°C, depois, à temperatura ambiente durante quatro horas antes de se deixar em repouso a 4°C, durante a noite. Filtrou-se a mistura e lavou-se o precipitado com acetato de etilo (30 ml) frio e adicionou-se, gota a gota, aos filtrados combinados uma solução de 2-fenetilamina (2,66 g, 22 mmol) em acetato de etilo (30 ml). Deixou-se a mistura em agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura de reação e lavou-se o resíduo com acetato de etilo frio (2 x 30 ml) para se obter o composto em epígrafe (3,73 g, 75%). Combinaram-se os filtrados e removeu-se o solvente no vácuo e colocou-se novamente em acetato de etilo (5 ml) para se obter uma segunda recolha de 1,67 g (15%), num rendimento total de 90%, sob a forma de um sólido branco, p.f. 189-181°C (EtOAc); IV (película) 1708, 1652 cm⁻¹; RMN (DMSO d₆) δ 1,30 (3H, s), 2,64 (2H, t, J 7,2Hz), 3,2-3,3 (4H, m), 4,19 (1H, t, J 6,7Hz), 4,25-4,40 (2H, m), 6,9-7,9 (20 H, m), 10,8 (1H, s).

Intermediário do Exemplo F

(\pm)- α -amino- α -metil-N-(2-feniletil)-1H-indol-3-propanamida

Dissolveu-se [1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etil]carbamato de (\pm)-9H-fluoren-9-

~~CONFIDENTIAL~~

-il-metilo (10 g, 18,4 mmol), numa solução de piperidina a 20% em DMF (50 ml) e agitou-se durante 12 horas à temperatura ambiente. Removeu-se o solvente no vácuo e efectuou-se a sua cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente CH_2Cl_2 , e depois 5% de MeOH:95% de CH_2Cl_2 . O composto em epígrafe cristalizou a partir de acetato de etilo (4,73 g, 80%); p.f. 106-110°C (EtOAc); IV (película) 1646 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,39 (3H, s), 2,56-2,74 (2H, m), 2,82 (1H, d, J 14 Hz), 3,28-3,40 (1H, m), 3,48 (1H, d, J 14Hz), 3,44-3,53 (1H, m), 7,1-7,7 (11H, m), 8,3 (1H, s); Anal. ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$) C, H, N.

Intermediário do Exemplo G

Mistura dos isómeros [S-(R*,R*)] e [R-(R*,S*)] de [2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-oxo-etil]-carbamato de 9H-fluoren-9-il-metilo

Tratou-se uma solução de N-[(9H-fluoren-9-il-metoxi)carbonil]- α -metil-DL-triptofano (10 g, 22,7) e de pentafluorofenol (4,18 g, 22,7 mmol) em acetato de etilo seco (200 ml), gota a gota, a 0°C, com uma solução de diciclo-hexilcarbodi-imida (4,9 g, 24 mmol) em acetato de etilo (20 ml). Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e agitou-se durante uma hora. Depois tratou-se esta mistura, gota a gota, com uma solução de L-fenilalaninol (3,775 g, 25 mmol) em acetato de etilo (15 ml) e deixou-se a mistura resultante em agitação durante 15 horas. Filtrou-se esta mistura e lavou-se sequencialmente o filtrado com uma solução de ácido cítrico 2 M, com uma solução de NaOH, com uma solução saturada de NaHCO_3 e depois com água antes dessecar sobre MgSO_4 e concentrar num vácuo, pelo que se obteve um óleo. Submeteu-se este óleo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente 4% de MeOH:96% de CH_2Cl_2 para se obter o composto em epígrafe (11,7 g, 90%) sob a forma de um sólido branco e como uma mistura de dois diastereoisómeros. Separaram-se estas duas formas diastereoisoméricas por purificação cromatográfica utilizando como eluente 1% de $i\text{PrOH}$:99% de CHCl_3 para se obterem iguais quantidades de diaes-

tereoisômeros puros sob a forma de sólidos brancos amorfos.

Isômero I

[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-oxoetil]carbamato de [R(R*,S*)]-9H-fluoren-9-il-metilo.

p.f. 89-93°C (CHCl₃); IV (KBr) 1696, 1651 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,35 (3H, s) 2,74 (2H, m), 3,30 (2H, Abq, J, 14,5 Hz), 3,45 (1H, dd, J 11 e 6Hz), 3,70 (1H, m), 4,14 (2H, m), 4,46 (2H, dq, J 10,5 e 6Hz), 5,09 (1H, s), 6,10 (1H, d, J 8Hz), 6,65 (1H, d, J 2Hz), 7,07-7,80 (17H, m) 7,98 (1H, s); Anal.

(C₃₆H₃₅N₃O₄), C, H, N.

Isômero II

[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de [S(R*,R*)]-9H-fluoren-9-il-metilo

p.f. 89-93°C (CHCl₃); IV (KBr) 1703 e 1646 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,50 (3H, s), 2,70 (2H, dq, J 14 e 8Hz), 3,20 (2H, Abq J 14,5Hz) 3,41 (1H, dd, J 11,5 e 5Hz), 3,60 (1H, dd, J 11,5 e 3,5Hz), 4,12 (2H, m), 4,35 (2H, m), 5,37 (1H, s), 6,06 (1H, d, J 8Hz), 6,75 (1H, d, J 2Hz), 7,08-7,77 (17H, m), 8.07 (1H, s); Anal. (C₃₆H₃₅N₃O₄.0,25H₂O) C, H, N.

Intermediário do Exemplo H

[2-[[2-hidroxi-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de (R)-ttricciclo[3.3.1^{3,7}]dec-2-ilo

Tratou-se uma solução de 2-adamantiloxicarbonil-α-metil-D-triptofano (0,60 g, 0,15 mmol) em acetato de etilo (7 ml) com diciclohexilcarbodi-imida (0,034 g, 0,165 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,022 g, 0,163 mmol). Após ter-se agitado durante duas horas à temperatura ambiente, adicionou-se 2-amino-1-fenil-etanol (0,021 g, 0,153 mmol) em acetato de etilo

(2 ml) e agitou-se a mistura de reacção durante mais duas horas. Depois filtrou-se a suspensão e concentrou-se o filtrado no vácuo, obtendo-se uma goma incolor (0,175 g). Efectuou-se a cromatografia do produto bruto sobre alumina utilizando como eluente 80% de EtOAc: 20% n-hexano, para se obter o composto em epígrafe sob a forma de um sólido levemente impuro (0,058 g, 74%); IV (película) 3338, 2927, 2855, 1690 e 1622 cm^{-1} ; RMN (entre outra) (CDCl_3) δ 1,50-2,05 (17H, m), 3,15-3,55 (4H, m), 3,75 (1H, m), 4,85 (1H, m), 5,10 e 5,20 (cada 0,5H, s), 6,55 (1H, m), 7,00-7,40 (9H, m), 7,60 (1H, d, J 9Hz) 8,15 (1H, 2s).

Intermediário do Exemplo I

[1R-(1, 2, 3)]-2-[(clorocarbonil)-oxi]-1, 7, 7-trimetilbicyclo[2.2.1]heptano-3-acetato de (4-nitrofenil)metilo

O método foi idêntico ao descrito no Exemplo B, com excepção de se ter utilizado éster para-nitro-benzílico de ácido [1R-(2-endo, bicyclo[2.2.1]heptano-2-acético; IV (película 1773 e 1741 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,88 (3H, s), 0,89 (3H, s), 1,05 (3H, s), 1,06-1,15 (1H, m), 1,25-1,40 (1H, m), 1,50-1,80 (3H, m), 2,45 (1H, dd, J 7 e 15Hz), 2,55-2,85 (2H, m), 4,41 (1H, d, J 4Hz), 5,20 (2H, s), 7,50 (2H, d, 8Hz), 8,22 (2H, d, J 8Hz).

EXEMPLO 1

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]-etil]carbamato de (+)-tricyclo[3.3.1^{3,7}]dec-1-ilo

A uma solução de N-[(tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-1-iloxi)carbonil]- α -metil-DL-triptofano (1,0 g, 2,5 mmol) em 1,4-dioxano (40 ml), adicionou-se uma solução de pentafluorofenol (0,465 g, 2,5 mmol) em 1,4 dioxano (5 ml) e agitou-se, à temperatura ambiente durante 15 minutos, arrefeceu-se para 0°C e adicionou-se gota a gota, uma solução de diciclo-hexilcarbodi-imida (0,547 g, 2,65 mmol) em 1,4 dioxano (10 ml). De

xou-se em agitação à temperatura ambiente durante duas horas antes de se adicionar de uma só vez, fenetilamina (0,333 g, 2,75 mmol). Deixou-se a mistura em agitação durante 24 horas.

Filtrou-se a mistura de reacção antes de se remover o solvente no vácuo e colocou-se o resíduo em acetato de etilo (30 ml) e lavou-se com uma solução de ácido cítrico 1M (2 x 10 ml), com uma solução saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), com uma solução de NaOH 1M (2 x 10 ml), com solução salina (2 x 10) e com água (2 x 20 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se o solvente no vácuo para se obter um sólido branco (0,617 g, 49%), p.f. 84-86°C (EtOAc); IR (película) 1700, 1660 cm⁻¹; RMN (CDCl₃, δ) 1,50 (3H, s), 1,63 (6H, s.br), 2,00-2,05 (6H, m), 2,14 (3H, s.br), 2,66 (1H, t, J 7,2Hz), 2,67 (1H, t, J 6,9Hz), 3,19 (1H, d, J 14,5Hz), 3,4-3,50 (3H, m), 4,93 (1H, s, br), 6,30 (1H, s.br), 6,98-7,60 (10H, m), 8,24 (1H, s.br).

exemplo 2

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-[(2-feniletil)amino]etil]-
carbamato de (±)-trans-2-cloro-ciclo-hexilo

A uma solução agitada de cloroformato de trans(±)-2-clorociclo-hexilo (0,16 g, 0,75 mmol) em THF anidro (5 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota uma solução de α-metil-DL-triptofilfenetilamida (0,23 g, 0,7 mmol) em THF (5 ml), seguindo-se-lhe uma solução de trietilamina (0,07 g, 0,7 mmol) em THF (5 ml). A reacção encontrava-se completa após 30 minutos, tal como se verificou por cromatografia fina. Remoceu-se o solvente no vácuo e colocou-se o resíduo em acetato de etilo (30 ml) e lavou-se sucessivamente com uma solução aquosa de ácido cítrico 1M (2 x 20 ml), com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 ml), com uma solução de NaOH (20 ml) e com água (4 x 20 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e filtrou-se. A remoção do solvente por destilação no vácuo proporcionou o composto em epígrafe (0,273 g, 81%) que cristalizou sob a forma

~~CONFIDENTIAL~~

de um sólido a partir de éter-hexano, p.f. 69-78°C (éter-hexano); IV (película) 1709 e 1656 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,2-1,4 (3H, m), 1,54 (3H, s), 1,6-1,8 (3H, m), 2,03-2,23 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,2-3,5 (4H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 5,23 (1H, s.br), 6,1-6,2 (1H, m), 7,0-7,6 (10H, m), 8,08 (1H, s.br); Anal. ($\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$), C, H, Cl, N.

Exemplo 3

[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de (±)-trans-2-cloro-ciclo-hexilo.resíduo de D-triptofano: resíduo de L-fenilalanina).

A uma solução agitada de cloroformato de (±)-trans-2-clorociclo-hexilo (1,94 g, 9,1 mmol) em THF anidro (10 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se gota a gota, uma solução de α -metil-D-triptofano-L-fenilalanino (2,9 g, 8,3 mmol) em THF (20 ml), seguida de uma solução de trietilamina (9,92 g, 9,1 mmol) em THF (10 ml). A reação encontrava-se completa decorridos 30 minutos tal como se verificou por cromatografia de camada fina. Filtrou-se a mistura de reação e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica utilizando como eluentes CH_2Cl_2 e depois 4% de MeOH:93% de H_2Cl_2 . A recristalização a partir de acetato de etilo proporcionou o produto (3,1 g, 73%), sob a forma de agulhas brancas, p.f. 117-127°C (EtOAc); IV (película) 1699 e 1699 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,20-1,45 (3H, m), 1,32 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,70-1,80 (3H, m), 2,09-2,25 (2H, m), 2,67-2,83 (2H, m); 3,28-3,52 (3H, m); 3,68-3,83 (2H, m), 4,10-4,30 (1H, m), 4,68-4,80 (1H, m), 5,97 (1H, s), 6,08 (1H, s), 6,09 (1H, d, J 7,9 Hz), 6,19 (1H, d, J 7,6 Hz), 6,91-7,60 (10H, m), 8,08 (1H, m); Anal. ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N, Cl.

Exemplo 4

Butanodioato de 2-[[2-[[[2-clorociclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-metil-1-oxo-propil]amino-3-fenilpropilo

~~CONFIDENTIAL~~

Aqueceu-se até ao refluxo, durante 18 horas, uma solução de 2-[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]-amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 2-cloro-ciclo-hexilo (1,3 g, 2,54 mmol), anidrido succínico (0,254 g, 2,54 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina 0,62 g, 5,08 mmol) em acetato de etilo seco (50 ml). Depois lavou-se a mistura de reacção com uma solução de ácido cítrico 1M, depois com água e se- cou-se sobre MgSO₄. A concentração no vácuo, proporcionou um óleo que se submeteu a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 10% de MeOH:90% de CH₂Cl₂, o que proporcionou o composto em epígrafe (0,86 g, 55%) sob a forma de um sólido amorfo, p.f. 75°C (EtOAc-hexano); IR (película) 3370, 1723 e 1659 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,30 (3H, m), 1,45 (1,5H s), 1,58 (1,5H, s), 1,66 (3H, m) 2,16 (2H, m), 2,60 (5H, m), 2,79 (1H, dd J 11 e 6Hz), 3,28 (2H, Abq J_{AB} 14,5 Hz); 3,85 (3H, m), 4,45 (1H, m), 4,70 (1H, m), 5,45 (1H, s.br), 6,5 (1H, m), 6,90-7,70 (10H, M), 8,37 (0,5H, s) e 8,49 (0,5H, s).
Anal. (C₃₂H₃₈N₃O₇Cl), C, H, N, Cl.

Exemplo 5

[R-(R*,S*)]-N-[1-(hidroximetil)-2-feniletíl]-α-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilacetil)-amino]-1H-indol-3-propanamida

Tratou-se, gota a gota, uma solução de d-metil-D-triptofil-L-fenilalanil (1 g, 2,85 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,35 g, 2,87 mmol) em THF seco (50 ml), a 0°C, com agitação, com uma solução de cloreto de 1-adamantilacetil (0,605 g, 2,85 mmol). Formou-se imediatamente um precipitado, deixou-se a mistura de reacção em repouso até os materiais de partida se consumirem totalmente, o que se verificou por TLC e espectroscopia. A análise TLC final indicou três blocos (10% de MeOH:90% de CH₂Cl₂). Lavou-se a mistura de reacção com uma solução de ácido cítrico 1M e extraiu-se em acetato de etilo. Depois lavou-se a fase orgânica com água e secou-se sobre MgSO₄. A concentração no vácuo proporcionou um xarope (1,7 g) que se cromatografou sobre sílica, utilizando como eluente 2% de MeOH:

98% de CH_2Cl_2 , obtendo-se o composto em epígrafe (1,35 g, 90%) sob a forma de um sólido branco que cristalizou a partir de acetato de etilo-n-hexano. p.f. 91-94°C (EtOAc-hexano); IV (KLR) 3304 e 1652 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,48 (9H, m), 1,59 (6H, m), 1,76 (2H, q, \underline{J} 13 Hz), 1,9 (3H, m), 2,74 (2H, d, \underline{J} 7Hz), 3,21 (1H, metade de ABq \underline{J} 14,5Hz), 3,30 (1H, 6, \underline{J} 6Hz), 3,40 91H, metade de Abq \underline{J} 14,5Hz), 3,45 (1H, m), 3,70 (1H, m), 4,16 (1H, m), 5,91 (1H, s), 6,38 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 6,92 (1H, d, \underline{J} 3Hz), 7,07-7,27 (7 H, m), 7,35 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,56 (1H, d, \underline{J} 8Hz) e 8,54 (1H, s); Anal. ($\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Exemplo 6

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[2(2-feniletíl)amino]-etil]carbamato de (\pm)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo

O método foi idêntico ao aplicado no Exemplo 2, exceptuando o facto de se ter utilizado cloroformato de 2-adamantilo. Obteve-se o produto sob a forma de um sólido, a partir de CCl_4 -hexano (0,385 g, 77%, p.f. (não cristalino) 79-85°C; IV (película) 1701 e 1656 cm^{-1} , RMN (CDCl_3) δ 1,5-1,6 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,7-2,0 (12H, m), 2,6 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,26 (1H, d, \underline{J} 14,5 Hz), 3,40-3,50 (3H, m), 4,79 (1H, s. br), 5,15 (1H, s.br), 6,20 (1H, t), 6,95-7,11 (10H, m), 8,08 (1H, s); Anal. ($\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$), C, H, N.

Exemplo 7

Biciclo[2.2.1]-hept-2-il-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletíl)aminoetil]-carbamato de (\pm)-endo-1,7,7-trimetilo

O método foi idêntico ao descrito no Exemplo 2, mas utilizando cloroformato de 1-(S)-2-endobornilo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo bruto sobre sílica utilizando como eluente CHCl_3 , para se obter o produto (0,443 g, 88%) sob a forma de uma espuma incolor, p.f. (não cristalino) 65-99°C; IV (película) 3327, 1702 e 1658 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,81 (3H, s),

0,89 (3H, s), 0,96-1,01 (1H, m), 1,11-1,30 (3H, m), 1,54 (1,5H, s), 1,54 (1,5H, s), 1,65-1,82 (2H, m), 2,32 (1H, m), 2,65 (2H, t, J 7Hz), 3,25 (1H, metade de ABq, J 14,5Hz), 3,39-3,49 (3H, m), 4,84 (1H, m), 5,21 (1H, s.br), 6,14 (1H, s.br), 6,95 (1H, d, J 2Hz), 7,03-7,26 (7H, m), 7,35 (1H, d, J 8Hz), 7,58 (1H, d, J 8Hz) e 8,18 (1H, s).

Exemplo 8

Biciclo[2.2.1]hept-2-il-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-(feniul-etil)amino)etil]-carbamato de (\pm)-exo-1,7,7-trimetilo

O método foi idêntico ao descrito no Exemplo 2, mas utilizando cloroformato de (\pm)-exobornilo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo bruto sobre gel de sílica utilizando como eluente CHCl_3 , para se obter o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma amarela clara (0,294 g, 59%), p.f. (não cristalino) 61-65°C; IV (película) 1705 e 1658 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,75-1,30 (13H, m), 1,45-1,82 (6H, m), 2,63 (2H, m), 3,23 (1H, metade de ABq J 14,5Hz), 3,35-3,52 (3H, m), 4,56 (1H, m), 5,18 (0,5H, s), 5,25 (0,5H, s), 6,16 (1H, m), 6,95 (1H, d, J 2Hz), 6,99-7,25 (7H, m), 7,34 (1H, d, J 8Hz), 7,57 (1H, d, J 8Hz), e 8,19 (1H, s).

Exemplo 9

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]-etil]carbamato de (\pm)-exo-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo

Utilizou-se um método idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando cloroformato de (\pm)-exo-norbornilo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo bruto sobre gel de sílica utilizando como eluentes H_2Cl_2 e depois 2% de MeOH:98% de CH_2Cl_2 , para se obter o composto em epígrafe (0,346 g, 75%) sob a forma de uma espuma incolor, p.f. (não cristalino) 74-78°C; IV (película) 3341, 1703 e 1656 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,06-1,16 (3H, m), 1,33-1,51 (3H, m), 1,53 (1,5H, s), 1,54 (1,5H, s), 1,65-1,70

(2H, m), 2,24 (2H, s.br), 2,65 (2H, m), 3,21 (1H, metade de ABq \underline{J} 14,5Hz), 3,39-3,47 (3H, m), 4,51 (1H, d, \underline{J} 6,5Hz), 5,09 (1H, s), 6,15 (1H, s.br), 6,95 (1H, d, \underline{J} 2Hz), 7,03-7,25 (7H, m), 7,35 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,57 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,24 (1H, s);
Anal. $C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot 0,25 H_2O$, C, H, N.

Exemplo 10

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]-etil]carbamato de (\pm)-endo-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo

Utilizou-se um método idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando cloroformato de (\pm)endo-norbornilo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo bruto sobre gel de sílica utilizando como eluente, 50% de EtOAc:50% de n-hexano para se obter o composto em epígrafe (0,318 g, 69%) sob a forma de uma espuma incolor, p.f. (não cristalino) 62-68°C; IV (película) 3325, 1703, e 1654 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (1H, m), 1,19-1,40 (4H, m), 1,48-1,72 (5H, m), 1,95 (1H, m), 2,19 (1H, s.br), 2,43 (1H, s.br), 2,65 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,23 (1H, metade de ABq \underline{J} 14,5Hz), 3,39-3,48 (3H, m), 4,88 (1H, m), 5,17 (0,5H, s), 5,21 (0,5H, s), 6,16 (1H, m), 6,94 (1H, d, \underline{J} 2Hz), 7,04-7,25 (7H, m), 7,35 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,57 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,16 (1H, s);
Anal. ($C_{28}H_{33}N_3O_3 \cdot 0,75 H_2O$), C, H, N.

Exemplo 11

2,5-metano-1H-inden-7-yl[2-[[1-(hidroximetil)-2-fenilmetil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato

O método de síntese foi idêntico ao descrito no Exemplo 2 mas utilizando cloroformato de 4-protoadamantilo. Efectuou-se a cromatografia do produto sobre gel de sílica utilizando como eluentes, 4% de MeOH:96% de CH_2Cl_2 , para se obter o composto em epígrafe (80%) sob a forma de um sólido branco, amorfo e como uma mistura de dois diastereoisômeros (aproximadamente protoadamantano; resíduo de D-triptofano), p.f. 90-92°C

(EtOAc-hexano), IV (película) 3318, 1691 e 1662 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,34 (1,5H, s), 1,36 (1,5H, s), 1,3-2,5 (14H, m), 2,74-2,78 (2H, m), 3,13 (1H, s.br), 3,43 (1H, m), 3,67 (1H, m), 4,17 (1H, s.br), 4,95 (1H, dt, \underline{J} 3 e 8Hz), 5,03 (0,5H, s), 5,06 (0,5H, s), 6,22 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 6,89 (1H, s), 7,05-7,26 (7H, m), 7,33 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,54 (1H, d, \underline{J} 8Hz) e 8,51 (1H, s.br); Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$), C, H, N.

Exemplo 12

2-[[[octa-hidro-2,5-metano-1H-inden-7-il)oxi]carbonil]-1-oxo-propil]-3-fenilpropil-butanodioato de 2-[3-1H-indol-3-il)-2-metilo

Utilizou-se um método de síntese idêntico ao descrito no Exemplo 4 com exceção de ter utilizado o álcool do Exemplo 11. Efectuou-se a cromatografia do produto sobre gel de sílica utilizando como eluente 2% de MeOH:98% de CHCl_3 , para se obter um sólido branco amorfo (80%) e uma mistura de dois diastereoisômeros (aproximadamente protoadamantano), p.f. 56-57°C (EtOAc-hexano); IV (película) 1714 e 1659 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,25-2,50 (17H, m), 2,59 (6H, m), 3,25 (2H, 2x ABq, \underline{J} 14,5Hz), 3,91 (2H, m), 5,51 (1H, br), 6,62 (1H, m), 6,92-7,57 (10H, m), 8,65 (1H, s.br), e 9,04 (1H, h); Anal. ($\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Exemplo 13

[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo[(2-feniletil)amino]etil]-carbamato de (R)-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-ilo

Utilizou-se um método de síntese idêntico ao descrito no Exemplo 1 com exceção de ter utilizado 2-adamantil oxicarbonil- α -metil-D-triptofano. Efectuou-se a cromatografia do produto sobre gel de sílica utilizando como eluente 4% de CH_2Cl_2 , para se obter o composto em epígrafe (0,13 g, 26%) sob a forma de um sólido branco, p.f. 82-88°C (CHCl_3 -hexano); IV (película) 1699 e 1659 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,5-1,6 (17H, m),

2,67 (2H, 6, J 7Hz), 3,26 (1H, d, J 14,5Hz), 3,4-3,5 (3H, m), 4,80 (1H, s.l.r), 5,15 (1H, s.l.r), 6,17 (1H, s.l.r), 6,95-7,60 (10H, m), e 8,05 (1H, s, br), Anal. (C₃₁H₃₇N₃O₃·0,25 H₂O), C, H, N.

Exemplo 14

[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]-3-carbamato de (±)-trans-2-clorociclo-hexilo

Utilizou-se um método de síntese idêntico ao descrito no Exemplo 3 com excepção de ter utilizado α -metil-L-triptofano-L-fenilalaninol. Efectuou-se a cromatografia do produto sobre gel de sílica utilizando como eluente 4% de MeOH:96% de CH₂Cl₂, para se obter o composto em epígrafe (60%) sob a forma de uma espuma incolor, p.f. (não cristalino) 82-86°C; IV (película) 3402, 1703 e 1657 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,32 (3H, m), 1,54 (1,5H, s), 1,57 (1,5H, s), 1,58-1,75 (4H, m), 2,04 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,66 (2H, m), 3,15 (1H, metade de ABq, J 14,5Hz), 3,26 (1H, metade de ABq, J 14,5Hz), 3,45 (1H, dd, J 6 e 11Hz), 3,60 (0,5H, m), 3,75 (1,5H, m), 4,05 (0,5H, m), 4,17 (0,5H, m), 4,70 (1H, m), 5,27 (0,5H, s), 5,29 (0,5H, s), 6,12 (1H, m), 6,88 (0,5H, d, J 2Hz), 6,92 (0,5H, d, J 2Hz), 7,08-7,28 (7H, m), 7,30 (1H, d, J 8Hz), 7,57 (1H, d, J 8Hz), e 8,13 (1H, s.l.r); Anal. (C₂₈H₃₄N₃O₄Cl), C, H, N, Cl.

Exemplo 15

[2-[[1-(hidroxi-metil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de [R-(R*,S*)]-tríciclo[3.3.-1.1^{3,7}]dec-2-ilo

Segundo o procedimento descrito no Exemplo G, dissolveu-se Fmoc- α -metil-D-triptofil-L-fenilalaninol (7 g, 12,2 mmol) numa solução a 20% de piperidina em DMF (50 ml) e deixou-se em agitação durante 12 horas, à temperatura ambiente. Depois evaporou-se o solvente e efectuou-se a cromatografia do

~~CONFIDENTIAL~~

do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluentes CH_2Cl_2 e depois 4% de MeOH:96% de CH_2Cl_2 para se obter o produto (4 g, 95%) sob a forma de uma espuma incolor. IV (película) 3305 e 1646 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,28 (3H, s), 2,71 (2H, ABx, J 8 e 13,5Hz), 2,78 (1H, metade de ABq, J 14Hz), 2,91 (3H, s.br), 3,43 (1H, metade de ABq, J 14Hz), 3,45 (2H, ABx, J 6 e 11Hz), 4,03 (1H, m), 6,96 (1H, d, J 2Hz), 7,03-7,23 (7H, m), 7,29 (1H, d, J 8Hz), 7,67 (1H, d, J 7,5Hz) e 8,64 (1H, s).

Passo 2

Tratou-se, gota a gota, uma solução de α -metil-D-triptofil-L-fenilalaninol (0,5 g, 1,42 mmol) e de 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,2 g, 1,64 mmol), em THF anidro (20 ml), com uma solução de cloroformato de 2-adamantilo (1,4 mmol) em THF anidro (20 ml), à temperatura ambiente. Monitorizou-se a reacção por espectroscopia IV. Uma vez completa, diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo e lavou-se com uma solução de ácido cítrico 1M e depois com água. Evaporou-se a fase orgânica seca (MgSO_4) e efectuou-se a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 2% de MeOH:98% de CH_2Cl_2 . Obteve-se deste modo o composto pretendido (60% conjuntamente com 20% de impurezas constituídas por carbonatos. NOTA: com alguns dos uretanos ácidos mais lábeis, foi necessário efectuar-se a cromatografia nas fases estacionárias neutras. p.f. $96-100^\circ\text{C}$ (EtOAc-hexano); IV (KBr) 3316, 1695 e 1658 cm^{-1} ; RMN ($\text{CD}_3=\text{D}$) 1,28 (3H, s), 1,55 (2H, m), 1,68-2,06 (12H, m), 2,76 (2H, ABx, J 13,5 e 17Hz), 3,31 (2H, Abq, J 14,5Hz), 3,45 (2H, m), 4,12 (1H, m), 4,78 (1H, s.br) e 6,8-7,5 (10H, m); Anal. ($\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$), C, H, N.

Exemplo 16

Butanodioato de [R-(R*,S*)]-2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]carbonil]amino]-propil]amino]-3-fenilpropilo

Seguindo os procedimentos descritos para a con

versão do Exemplo 4, preparou-se este composto a partir do produto do Exemplo 5. Isolou-se o produto como um único diastereoisômero, que se cromatografou sobre gel de sílica de fase inversa em fase estacionária, utilizando como eluentes uma mistura de 50% de MeOH:50% de H₂O, e depois uma mistura de 75% de MeOH:25% de H₂O para se obter um sólido branco amorfo (98% de rendimento), p.f.66-69°C (MeOH-H₂O); IV (película) 1718 e 1660 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,54 (5H, m), 1,70-2,00 (12H, m), 2,62 (4H, s), 2,76 (2H, ABx, J 13 e 13,5Hz), 3,33 (2H, ABq, J 14,5Hz), 3,90 (2H, m), 4,35 (1H, m), 4,88 (1H, s.br), 6,8 (1H, s), 7,1-7,3 (7H, m), 7,34 (1H, d, J 8Hz), 7,59 (1H, d, J 8Hz), e 8,25 (1H, s); Anal. (C₃₆H₂₃N₃O₇), C, H, N.

Exemplo 17

Butanodioato de 2-[[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triclolo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-propil]amino]-1-feniletilo

Aqueceu-se até ao refluxo uma solução do álcool do Exemplo H (0,058 g, 0,113 mmol) em acetato de etilo (10 ml), com ácido succínico (0,013 g, 0,13 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,027 g, 0,22 mmol), durante 24 horas. Depois lavou-se a mistura com uma solução de ácido cítrico 1M, e secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄. A evaporação do solvente no vácuo proporcionou uma goma incolor (0,13 g) que se submeteu a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluentes misturas de 10% de MeOH:90% de CH₂Cl₂ e de 20% MeOH:80% de CH₂Cl₂, para se obter o composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco não cristalino (0,021 g, 30%) e uma mistura de dois diastereoisômeros, p.f. 94-100°C (MeOH-CH₂Cl₂); IV (película) 3352, 2911, 2855, 1722 e 1665 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,45-2,10 (17H, m), 2,60 (4H, s.br), 3,15-3,50 (4H, m), 3,85 (1H, m.br), 4,90 (1H, 2 s.br), 5,60 (0,5 H, s), 5,00 (0,5H, s), 6,95-7,60 (10H, m); Anal. (C₃₃H₄₁N₃O₇·1,25H₂O), C, H, N.

Exemplo 18

~~CONFIDENTIAL~~

α [[[7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il)-metil]sulfonil]-amino]-N-[1-(hidroximetil)-2-fenil-etil]- α -metil-1H-indol-3-propanamida-(TRP centro R, fenilalanilo centro S)

Tratou-se, gota a gota uma solução da base livre do Exemplo 15, Passo 1 (0,322 g, 0,92 mmol) e 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,25 g, 2 mmol) em THF anidro (20 ml), com uma solução de cloreto de 10-(+)-canforsulfonilo (0,23 g, 0,92 mmol) em THF (15 ml). Agitou-se a mistura de reacção, à temperatura ambiente, durante quatro horas, antes de se arrefecer bruscamente com água. Diluiu-se a mistura de reacção com acetato de etilo e lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃, depois com água, e depois com uma solução de ácido cítrico 1M e com água. Evaporou-se a fase orgânica seca (MgSO₄), no vácuo, e efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre sílica utilizando como eluentes uma mistura de 2% de MeOH;98% de CH₂Cl₂ e 4% de MeOH:96% de CH₂Cl₂, obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma. Obteve-se um sólido amorfo a partir de EtOAc-hexano (0,4 g, 70%); p.f. 81-85°C (EtOAc-hexano); IV (KBr) 3259, 1742, 1672, 1359 e 1170 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, s), 1,28 (1H, m), 1,48 (1H, m), 1,64-1,99 (7H, m), 2,24 (1H, s.br), 2,29 (1H, s.br), 2,57 (1H, m), 2,76 e 3,33 (2H, ABq, J 14,5Hz), 3,40 (2H, m), 3,39 (1H, m), 4,10 (2H, m), 5,80 (3H, br.), 6,78 (2H, d, J 7Hz), 7,07-7,25 (5H, m), 7,40 (1H, d, J 8Hz), 7,51 (1H, d, J 8Hz), 7,57 91H, s) e 9,60 (1H, s).

Exemplo 19

Ácido [R-(R*,S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-iloxi)carbonil]amino]-propil]amino]-3-fenil]propil]-amino]-4-oxobutanoico

Passo 1

Tratou-se uma solução arrefecida (banho de água gelada) de terc-butil-oxicarbonil-L-fenilalaninol (2,043 g, 8,14 mmol) em piridina anidra (9 ml) com cloreto de p-tolueno-sulfonilo (1,6 g, 8,14 mmol), com agitação. Deixou-se a mistu-

ra em repouso durante a noite, a 4⁰C, antes de se verter em água gelada (600 ml). Filtrou-se o sólido formado, lavou-se com água gelada e depois com n-hexano e secou-se no vácuo para se obter o tosilato pretendido (3 g, 95%) suficientemente puro, que se utilizou no passo 2 sem purificação posterior, p.f. 96-98⁰C (EtOAc-hexano); IV (KBr), 3320, 3029, 2978 e 1713 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,38 (9H, s); 2,45 (3H, s), 2,8 (2H, m), 3,9 (3H, m), 4,71 (1H, lr.), 7,05-7,79 (9H, m).

Passo 2

Tratou-se uma solução dp tosilato do passo 1 (3 g, 7,4 mmol) em N,N-dimetilformamida anidra (20 ml) com azida de sódio (0,52 g, 8 mmol) e aqueceu-se a mistura resultante até 120⁰C, durante 1,5 horas. Deixou-se arrefecer a mistura e depois concentrou-se no vácuo. Diluiu-se o xarope com acetato de etilo e lavou-se com água (3 vezes). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se para se obter a azida (1,31 g) como um sólido ceroso levemente impuro que se utilizou sem qualquer alteração no Passo 3, p.f. 44-45⁰C; IV (película) (entre outras) 3341, 2978, 2101 e 1698 cm⁻¹.

Passo 3

Dissolveu-se uma solução do uretano impuro (1,17 g), tal como se preparou no Passo 2, em diclorometano (25 ml) e agitou-se com ácido p-tolueno-sulfônico (1 g, 5,3 mmol), à temperatura ambiente, durante 18 horas. Evaporou-se o solvente no vácuo e redissolveu-se o resíduo em acetato de etilo. Lavou-se esta solução com água, com uma solução saturada de NaHCO₃ e depois com água e secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄. Removeu-se o solvente no vácuo para se obter um xarope bruto (0,6 g) que se fraccionou sobre sílica, utilizando como eluente 5% de MeOH: 95% de CH₂Cl₂ para se obter a amina pura livre (0,4 g 54%), sob a forma de um xarope. (IV) película, 2100 cm⁻¹, RMN (CDCl₃) δ 1,28 (2H, s), 2,54 (1H, metade de ABx, J 18 e 12Hz), 2,76 (1H, metade de ABx, J 18 e 12Hz), 3,10-3,34 (3H, m), 7,14-7,31 (5H, m).

Passo 4

Tratou-se uma solução de 2-adamantiloxicarbonil- α -metil-D-triptofano (0,9 g, 2,27 mmol) e pentafluorofenol (0,418 g, 2,27 mmol) em acetato de etilo anidro (35 ml) a 0°C, com uma solução de diciclohexilcarbodi-imida (0,468 g, 2,27 mmol) em acetato de etilo (6 ml). Deixou-se aquecer a mistura até à temperatura ambiente e agitou-se durante duas horas, antes de se adicionar a amina (0,4 g, 2,27 mmol), tal como se preparou no Passo 3. Deixou-se a mistura em repouso durante 48 horas, filtrou-se e lavou-se o filtrado com uma solução saturada de NaHCO₃, depois com água, depois com uma solução de ácido cítrico 1M e novamente com água. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se o solvente no vácuo, o que proporcionou um xarope que se cromatografou sobre sílica de fase inversa, utilizando como eluente 20% de H₂O:80% de MeOH. Isto proporcionou [2-[[1-(azidometil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de [R-(R*,S*)]-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-ilo (0,6 g, 48%) que se cristalizou a partir de EtOAc-n-hexano, p.f. 77-78°C (EtOAc-n-hexano); IV (película) 3339,2909, 2102, 1699 e 1668 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,45-2,1 (17H, m), 2,73 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,40 (2H ABq, J 14Hz), 4,25 (1H, m), 4,84 (1H, s), 5,17 (1H, s), 6,45 (1H, d, J 8Hz), 6,95 (1H, d, J 2Hz), 7,00-7,60 (9H, m), e 8,61 (1H, s); Anal. (C₃₂H₃₈N₆O₃).

passo 5

Tratou-se uma solução de [2-[[1-(azidometil)-2-feniletíl]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de [R-(R*,S*)]-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-ilo (0,2 g, 0,36 mmol) em 5% de ácido acético:95% de etanol (100 ml) com paládio-em-carbono a 10%, (0,2 g, 10%, p/v), e colocou-se sob uma atmosfera de hidrogénio a uma pressão de 51 psi, a 30°C, com agitação. Após ter terminado a captação de hidrogénio, filtrou-se a mistura sobre celite e concentrou-se no vácuo, para se obter uma espuma (0,25 g) que se utilizou imediatamente no passo 6. IV (película) 1676 lr cm⁻¹.

Passo 6

Dissolveu-se o acetato de amina bruto (0,25 g), que se preparou no Passo 5, em acetato de etilo anidro (30 ml) e tratou-se com anidrido succínico (0,15 g, 1,5 mmol) e DMAP (0,15 g, 1,5 mmol) e DMAP (0,15 g, 1,23 mmol) e aqueceu-se até ao refluxo, durante 18 horas. Lavou-se depois a solução com uma solução de ácido cítrico 1M e depois com água. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se no vácuo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo resultante sobre sílica de fase inversa, utilizando como eluente uma mistura de 20% de H₂O:80% de MeOH, para se obter o composto em epígrafe (0,1 g, 44%, a partir do Passo 5) sob a forma de um sólido branco, que cristalizou a partir de acetato de etilo-hexano, p.f. 110-114°C (EtOAc-hexano); IV (película) 3306, 2906, 2854, 1695 e 1651 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,34-1,97 (17H, m), 2,38 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,62 (2H, m), 2,98 (1H, m), 3,27 (2H, m), 3,45 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,77 (1H, s), 5,43 (1H, s.lr), 6,05 (1H, s.lr), 6,43 (1H, s.lr), 6,85-755 (10H, m) e 8,91 (1H, s); Anal. (C₃₆H₄₄N₄O₆), C, H, N.

Exemplo 19A

Ácido [R-(R*,S*()-4-[[2-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxicarbonil]amino]propil]-amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenóico

Passo 1

Tratou-se uma suspensão de fumarato de mono-metilo (200 mg, 1,54 mmol) em EtOAc (20 ml) com pentafluorofenol (340 mg, 1,85 mmol) e diciclo-hexilcarbodi-imida (349 mg, 1,69 mmol) e deixou-se agitar durante 3 horas. Decorrido este período de tempo, filtrou-se a suspensão e tratou-se o filtrado com amina do Exemplo 19, Passo 5 (816 mg, 1,54 mmol) e deixou-se agitar durante 18 horas à temperatura ambiente. Depois filtrou-se a mistura de reacção e evaporou-se o filtrado no vácuo e efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica de fase inversa utilizando, como eluente, 75% de MeOH em H₂O, pelo

que se obteve um produto sob a forma de um sólido branco amorfo (867 mg, 88%); p.f. 161-166°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} + 13,3^\circ$ (c=1,04 MeOH); IV (película) 1738, 1700 e 1666 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,34 (3H, s), 1,50-1,60 (2H, m), 1,70-2,10 (12H, m), 2,73 (2H, d, \underline{J} 7Hz), 3,10-3,25 (1H, m), 3,28 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,38, (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,70-3,80 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,25-4,35 (1H, m), 4,80 (1H, s), 5,00 (1H, s), 6,12 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 6,80 (1H, d, \underline{J} 16Hz), 6,92 (1H, d, \underline{J} 16Hz), 6,93 (1H, d, \underline{J} 2Hz), 7,05-7,30 (8H, m), 7,35 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,57 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,21 (1H, s); Anal. C₃₇H₄₄N₄O₃·H₂O; C, H, N.

Passo 2

Tratou-se, gota a gota, o éster metílico do passo 1 (867 mg, 1,35 mmol) sob a forma de uma solução em THF (35 ml) a 0°C, com uma solução aquosa de LiOH (13,5 ml de uma solução 0,1 M, 1,35 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 0°C, durante 4,5 horas e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e acidificou-se com uma solução de ácido cítrico. Concentrou-se a mistura para um terço do seu volume original e extraiu-se o resíduo com EtOAc (75 ml) e lavou-se com H₂O (75 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se no vácuo. Depois purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica de fase inversa utilizando 75% de MeOH em H₂O, como eluente, para se obter o produto sob a forma de um sólido branco amorfo (611 mg, 72%); p.f. 166-170°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} + 105^\circ$ (c = 1,07, MeOH); IV (película) 3341, 1706 e 1665 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,38 (3H, s), 1,45-1,55 (2H, m), 1,70-2,10 (12H, m), 2,00 (CO₂H e H₂O), 2,60-2,80 (2H, m), 3,10-3,20 (1H, m.lr), 3,22 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 3,34 (1H, d, \underline{J} 14Hz), 3,50-3,60 (1H, m.lr), 4,20-4,30 (1H, m lr), 4,78 (1H, s), 5,23 (1H, s), 6,35-6,45 (1H, m lr), 6,75 (1H, d, 15,5Hz), 6,89 (1H, d, \underline{J} 15,5Hz), 6,90 (1H, d, \underline{J} 2Hz), 7,00-7,30 (8H, m), 7,31 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,54 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,54 (1H, s); Anal. C₃₆H₄₂N₄O₆; C, H, N.

Exemplo 20 (composto 20)

Ácido [R-(R*,R*)-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-

~~CONFIDENTIAL~~

-[[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-iloxi) carbonil] amino]-propil] amino]-1-feniletíl] amino]-4-oxobutanoico

Passo 1

A uma solução de terc-butiloxicarbonil-D-2-fenilglicinol (5,85 g, 24,7 mmol) em diclorometano anidro (60 ml) a 0°C, adicionou-se trietilamina (5,08 g, 50,3 mmol), seguida de cloreto de p-toluenosulfonilo (6,8 g, 35,7 mmol) como uma solução em diclorometano (10 ml). Deixou-se a mistura de reação atingir a temperatura ambiente, e deixou-se em repouso durante 18 horas. Diluiu-se de seguida a mistura com diclorometano (100 ml) e lavou-se com uma solução de ácido cítrico 1M. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se no vácuo para se obter um sólido que recristalizou a partir de acetato de etilo-hexano (6,8 g, 70%), p.f. 114-118°C (EtOAc-hexano); IV (película) 3388, 2978, 1713, 1365 e 1176 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,43 (3H, s), 4,20 (2H, m), 4,89 (1H, s lr), 5,10 (1H, s lr), 7,27 (2H, m), 7,31 (5H, m), 7,65 (2H, d, J 8Hz); Anal. (C₂₀H₂₅NO₅S), C, H, N.

Passo 2

O método utilizado foi idêntico ao descrito no Exemplo 19, Passo 2, mas utilizando o tosilato preparado no Exemplo 20, Passo 1, (2,37 g, 70%), não purificado, p.f. 76-78°C; IV (película), 3380, 2095, 1682 e 1515 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,44 (9H, s), 3,763 (2H, m), 4,87 (1H, s lr.), 5,03 (1H, s lr.), 7,30-7,40 (5H, m).

Passo 3

O método utilizado foi idêntico ao descrito no Exemplo 19, Passo 3, mas utilizando uretano, preparado no Exemplo 20, Passo 2 (3,43 g, >100%) que se utilizou sem purificação posterior no Passo 4; IV (película) 3030 e 2104 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 3,37 (1H, dd, J 8 e 12Hz), 3,52 (1H, dd, J 5 e 12Hz), 4,13 (1H, dd, J 5 e 8 Hz), 7,20 -7,40 (5H, m).

Passo 4

~~_____~~

A uma solução de hemi-succinato de benzilo (3,14 g, 15,1 mmol) em acetato de etilo (60 ml), adicionou-se N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida (3,42 g, 16,6 mmol) e 1-hidroxi-benzotriazol (2,24 g, 16,6 mmol). Deixou-se em repouso a mistura de reacção durante uma hora antes de se adicionar a amina (2,23 g) preparada no Passo 3, como uma solução em acetato de etilo (5 ml). Agitou-se esta mistura final, em agitação, durante 3 horas antes de se filtrar e de efectuar a evaporação do filtrado no vácuo, para se obter uma goma (10 g) que se cromatografou sobre gel de sílica utilizando como eluentes misturas de 25% EtOAc:75% n-hexano e de 50% de EtOAc:50% de n-hexano, para se obter a amidoazida necessária (3,96 g, 70%) sob a forma de um sólido branco, p,f, 51-54°C (EtOAc-hexano); IV (película) 3295, 3065, 2103, 1736 e 1651 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,55 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 2,72 (2H, t, \underline{J} 6Hz), 3,63 (2H, d, \underline{J} 7Hz), 5,12 (2H, s), 5,16 (1H, m), 6,25 (1H, d lr.), 7,30-7,40 (10H, m); Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_{12}\text{O}_2$), C, H, N.

Passo 5

A uma solução de amidoazida (1,659 g, 4,7 mmol) tal como se preparou no Passo 4, em etanol absoluto (45 ml), adicionou-se agente catalítico de Lindlar (0,664 g, 40%, p/v). Colocou-se então a mistura de reacção sob atmosfera de hidrogénio durante três horas. Depois filtrou-se a mistura de reacção sobre celite e lavou-se com etanol. Evaporou-se o solvente no vácuo e utilizou-se imediatamente o resíduo, sem posterior purificação, no Passo 6 (1,07 g, ca. 70%). IV (película) 3325, 1733, 1703 e 1651 cm^{-1} ; RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) 2,65 (2H, m), 2,70 (2H, m), 4,74 (1H, q lr.), 5,08 (2H, s), 7,20-7,40 (10H, m), 8,25 (1H, d).

Passo 6

Tratou-se sequencialmente uma solução de 2-adamantiloxicarbonil- α -metil-D-triptofano (1,36 g, 3,4 mmol), sob a forma de uma solução em acetato de etilo (30 ml), com N,N-diciclo-hexilcarbodi-imida (0,778 g, 3,8 mmol) e com 1-hidroxibenzotriazol (0,51 g, 3,8 mmol), e deixou-se em agitação durante

amino]propil]amino]-1-fenetil]amino]-4-oxobutanoico.

Exemplo 21

[1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-[metil(2-feniletil)amino]-2-oxoetil]carbamato de (R)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-ilo

O método é idêntico ao descrito no Exemplo 19, Passo 4, com a exceção de se ter utilizado N-metil-fenetilamina. Obtiveram-se 50 mg (61% de rendimento) sob a forma de um sólido branco amorfo, p.f. 90-95°C (MeOH-H₂O); IV (película), 3295, 2855, 1698 e 1625 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,5-2,0 (17H, m), 2,84 (2H, t lr.), J 7Hz), 3,07 (3H, s lr.), 3,4-3,8 (4H, m), 4,86 (1H, s lr.), 5,28 (1H, s lr), 6,95-7,30 (8H, m); 7,35 (1H, d, J 8Hz), 7,56 (1H, d, J 8Hz), 8,2 (1H, s lr.); Anal. (C₃₂H₃₉N₃O₃), C, H, N.

Exemplo 22

Ácido [R-R*,R*-(E)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]-amino]-1-feniletil]amino]-4-oxo-2-butenóico

Passo 1

A uma solução de terc-butiloxicarbonil-D-fenil-glicinol (5,85 g, 24,7 mmol) em diclorometano anidro (60 ml) a 0°C, adicionou-se trietilamina (5,08 g, 50,3 mmol) seguindo-se-lhe cloreto de p-tolueno-sulfonilo (6,8 g, 35,7 mmol) sob a forma de uma solução em diclorometano (10 ml). Deixou-se que a reacção atingisse a temperatura ambiente e deixou-se em repouso durante 18 horas. Depois diluiu-se a mistura com diclorometano (100 ml) e lavou-se com uma solução de ácido cítrico 1M (100 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ anidro e evaporou-se no vácuo obtendo-se um sólido que recristalizou a partir de acetato de etilo/n-hexano; (6,8 g, 70%). p.f. 114-118°C (EtOAc/n-hexano); IV (película) 3388, 1978, 1713, 1365 e 1176 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,43 (3H, s), 4,20 (2H, m), 4,89 (1H,

s lr.), 7,27 (2H, m), 7,31 (5M, m), 7,65 (2H, d, J 8Hz):

Anal. ($C_{20}H_{25}NO_5S$), C, H, N.

Passo 2

Tratou-se uma solução de tosilato (4,67 g, 11,9 mmol) em DMF anidro (60 ml) com azida de sódio (868 mg, 13,4 mmol). Aqueceu-se a mistura até 120°C, durante 1,5 horas. Após arrefecimento, verteu-se a solução em água (250 ml) e extraiu-se a camada aquosa com igual volume de éter. Lavou-se a fase etérea com água, secou-se sobre $MgSO_4$ e removeu-se o solvente no vácuo, para se obter a azida desejada sob a forma de um sólido branco, cristalino que se utilizou sem purificação ulterior (2,37 g, 70%), p.f. 76-78°C; IV (película) 3380, 2095, 1682 e 1515 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) 1,44 (9H, s), 3,76 (2H, m), 4,87 (1H, s lr.), 5,03 (1H, s lr.), 7,30-7,40 (5H, m).

Passo 3

Submeteu-se uma solução de azida (6,44 g, 24,6 mmol) em acetato de etilo anidro (100 ml) a uma atmosfera de hidrogênio a uma pressão de 45 psi sobre agente catalítico de Lindlar (2,58 g, p/p), durante 6 horas à temperatura ambiente. Decorrido este período de tempo, filtrou-se a mistura de reação através de um filtro auxiliar e lavou-se com mais acetato de etilo. Utilizou-se o produto bruto, em solução, no passo seguinte da sequência de reação. IV (película) 3350, 3000 e 1696 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) 1,43 (9H, s), 2,10 (2H, s lr.), 3,10 (2H, s lr.), 4,70 (1H, m), 5,45 (1H, s lr.), 7,25-7,40 (5H, m).

Passo 4

A uma solução de Fmoc- α -Me-D-trp-OH (1,800 mg, 4,091 mmol) em acetato de etilo (35 ml) adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (927 mg, 450 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (689 mg, 4,50 mmol). Após ter-se agitado à temperatura ambiente durante 1 hora, adicionou-se a amina (965 mg, 4,04 mmol), em acetato de etilo (5 ml), à suspensão. Após ter-

~~CONFIDENTIAL~~

-se agitado mais três horas, filtrou-se a mistura de reacção e evaporou-se o filtrado no vácuo, produzindo-se uma goma (2,9 g). Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna utilizando como eluente de 25% a 75% de EtOAc em n-hexano, para se produzir a amida pretendida sob a forma de um sólido amarelo não cristalino (1970 mg, 73%), p.f. 78-82°C; IV (película) 3300, 3100-2900, 1695 e 1660 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,40 (9H, s lr.), 1,50 (3H, s), 3,30-3,50 (3H, m), 3,65 (1H, m), 4,15 (1H, s lr.), 4,41 (2H, s lr.), 4,75 (1H, m), 5,35 (1H, s), 5,45 (1H, m), 6,55 (1H, s lr.), 6,83 (1H, s lr.), 7,10-7,45 (12H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,75 (2H, m), 8,05 (1H, s lr.).

Passo 5

A uma solução arrefecida (0°C) de uretano (3,611 g, 5,488 mmol) em diclorometano anidro (40 ml) adicionou-se ácido p-tolueno-sulfônico (1,301 g, 6,839 mmol). Deixou-se aquecer a mistura de reacção até à temperatura ambiente e deixou-se em repouso durante 18 horas. Depois adicionou-se diclorometano (100 ml) e lavou-se a mistura com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (100 ml). Secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e evaporou-se para se produzir a amina sob a forma de um sólido amarelo não cristalino que se purificou por cromatografia em coluna utilizando como eluente MeOH a 5% em CH₂Cl₂ (2,915 g, 95%), p.f. 84-88°C; IV (película) 3300-3400, 1713 e 1658 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,50 (3H, s), 1,65 (2H, s lr.), 3,15 (1H, m), 3,25 (1H, Ha de ABq, J 15Hz), 3,45-3,55 (2H, m), 3,95 (1H, m), 4,15 (1H, t, J 8Hz), 4,35-4,50 (2H, m), 5,32 (1H, s), 6,43 (1H, t lr.), 6,77 (1H, d, J 12Hz), 7,05-7,45 (12H, m), 7,50-7,65 (3H, m), 7,75 (2H, m), 8,05 (1H, s); m/e 559 (M+, base peak); Anal. (C₃₅H₃₄N₄O₃·0,25C₆H₁₄), C, H, N.

Passo 6

Fmoc-α-Me-D-TrpNHCH₂CH(NHCOCHCHCO₂Me)Ph;

Éster metílico de ácido [R-[R*,R*⁻(E)]]-4-[[2-[[2-[(9H-fluoren-9-ilmetoxi)-carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-nutenoico

~~CONFIDENTIAL~~

A uma solução de fumarato de mono-metilo (330 mg, 2,54 mmol) a acetato de etilo (50 ml) adicionou-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (390 mg, 2,55 mmol) seguido de N,N'-diciclohexilcarbodi-imida (570 mg, 2,77 mmol). Após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se a amina do passo 5 (1,40 g, 2,51 mmol) em acetato de etilo (3 ml) e agitou-se durante 18 horas a suspensão resultante. Depois filtrou-se a mistura de reacção, evaporou-se o filtrado no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente 75% de EtOAc em n-hexano para se produzir o produto sob a forma de um sólido branco, amorfo. p.f. 78-82°C; IV (película) 3309, 3064, 2950, 1724 e 1668 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,39 (3H, s), 3,30 (3H, m), 3,69 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,16 (1H, t, J 8Hz), 4,40 (1H, dd, J 8 e 11Hz), 5,16 (1H, s), 5,21 (1H, m), 6,21 (1H, m), 6,78 (1H, d, J 15Hz), 6,79 (1H, d, J 2Hz), 7,03 (1H, d, J 15Hz), 7,15-7,60 (16H, m), 7,77 (2H, t, J 8Hz), 8,17 (1H, s); Anal. (C₄₀H₃₈N₄O₆·5H₂O), C, H, N.

Passo 7

H-α-Me-D-TrpNHCH₂CH(NHCOCHCHCO₂Me)Ph:

Éster metílico de ácido [R-[R*,R*-(E)]]-4-[[2-[[2-amino-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxopropil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico

Adicionou-se piperidina (156 mg, 1,84 mmol) a uma solução de uretano (1,21 g, 1,81 mmol) em DMF anidro (20 ml) a 0°C. Deixou-se a mistura de reacção atingir a temperatura ambiente e decorridos 4 horas concentrou-se, obtendo-se uma goma. Efectuou-se a cromatografia do produto sobre gel de sílica utilizando como eluente 2,5% a 5% de MeOH em CH₂Cl₂ para se obter a amina sob a forma de um sólido amarelo pálido não cristalino (801 mg, 97%). p.f. 75-77°C; IV (película) 3400-3300, 3100, 2900, 1728, 1660 e 1646 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,41 (3H, s), 1,60 (2H, s lr.), 2,81 (1H, Ha de ABq, J 15Hz), 3,45-3,60 (3H, m), 5,00 (1H, m), 6,80 (1H, d, J 16Hz), 6,90-7,20 (9H, m), 7,40 (1H, d, J 8Hz), 7,64 (2H, d lr.), J 8Hz), 7,90 (1H, t, J 6Hz), 8,31 (1H, s lr.); Anal. (C₂₅H₂₈N₄O₄), C, H, N.

Passo 8

2-Adoc- α -Me-D-TrpNHCH₂CH(NHCOCHCHCO₂Me) Ph:

Éster metílico de ácido [R-[R*,R*(E)]-4-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-amino]propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico

A uma solução arrefecida em gelo da amina (794 mg, 1,77 mmol) em THF (10 ml), adicionou-se cloroformato de 2-adamantilo (380 mg, 1,77 mmol) em THF (3 ml) seguindo-se-lhe a adição gota a gota de trietilamina (215 mg, 2,13 mmol) em TBF (2 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas e depois concentrou-se no vácuo para se obter um resíduo castanho (11 g). Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna utilizando como eluente 60% de acetato de etilo/n-hexano para se obter o uretano desejado (51 c) sob a forma de um sólido amorfo (734 mg, 66%), p.f. 109-112°C; IR (película) 3440-3300, 2900, 1720 e 1667 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,42 (3H, s), 1,54 (2H, m), 1,70-2,05 (12H, m), 3,34 (1H, Ha de ABq, J 14Hz), 3,42 (1H, m), 3,50 (1H, Hb de ABq, J 14 Hz), 3,79 (3H, s), 4,05 (1H, m), 4,84 (1H, s lr.), 5,03 (1H, s), 5,20 (1H, m), 6,35 (1H, m), 6,82 (1H, d, J 15Hz), 6,95-7,35 (10H, m), 7,57 (2H, d, J 8Hz), 8,30 (1H, s); Anal. (C₃₆H₄₂N₄O₆·0,5H₂O) C, H, N.

Passo 9

2-Adoc- α -Me-D-TrpNHCH₂CH(NHCOCHCHCO₂H) Ph;

Ácido [R-[R*,R*(E)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-amino]propil]amino]-1-feniletíl]amino]-4-oxo-2-butenóico

Adicionou-se gota a gota hidróxido de lítio em solução aquosa (12,16 ml de uma solução 0,1 M, 1,22 mmol) a uma solução de éster metílico (726 mg, 1,16 mmol) em THF (73 ml) a 0°C durante um período de 2 horas. Depois deixou-se a mistura de reacção atingir a temperatura ambiente e deixou-se em agita-

ção durante 18 horas. Decorrido este período de tempo, adicionou-se ácido clorídrico (1,34 ml de uma solução 1M, e concentrou-se a mistura. Depois adicionou-se acetato de etilo (150 ml) e água e secou-se a fase orgânica separada sobre $MgSO_4$ e evaporou-se para se obter um sólido bruto. Efectuou-se a cromatografia deste produto sobre sílica de fase inversa utilizando como eluentes 75% de MeOH para se produzir o produto desejado sob a forma de um sólido amorfo (324 g, 46%), p.f. 145-150°C; $[\alpha]^{20} + 13,70$ (c = 0,24, $CHCl_3$); IV (película) 3300, 2910, 1706 e 1667 cm^{-1} ; RMN (DMSO- d_6) δ 1,18 (3H, s), 1,74 (2H, m), 1,65-2,00 (12H, m), 3,30-3,50 (4H + H_2O), 4,66 (1H, s lr.), 5,06 (1H, m), 6,52 (1H, d, J 15Hz), 6,77 (1H, s lr.), 6,90-7,10 (4H, m), 7,20-7,35 (6H, m), 7,44 (1H, d, J 8Hz), 7,82 (1H, t, J 6Hz), 8,78 (1H, s lr.), 10,85 (1H, s); Anal. ($C_{35}H_{40}N_4O_6 \cdot 0,5H_2O$), C, H, N.

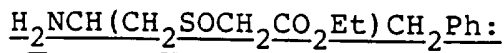
Exemplo 23

Ácido [R-(R*,R*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-
-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-aminopropil]amino]-
-3-fenilpropil]sulfinil]acético

Passo 1

Adicionou-se gota a gota periodato de sódio (908 mg, 4,24 mmol) em água (10 ml) a um sulfeto BOCNHCH(CH_2)- SH_2CO_2Et) CH_2Ph (750 mg, 2,12 mmol) em metanol (20 ml), à temperatura ambiente. Deixou-se esta mistura em repouso durante 2 horas, concentrou-se o seu volume para um terço e repartiu-se entre acetato de etilo e uma solução de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$, filtrou-se e evaporou-se no vácuo para se obter um sólido branco (782 mg, 100%) que consistia numa mistura de dois diastereoisômeros e que se utilizou sem purificação posterior. IV (película) 1739, 1689 e 1046 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,27 (3H, t, J 7Hz), 1,41 (4,5H, s), 1,42 (4,5H, s), 2,92-3,20 (4H, m), 3,66-3,84 (2H, m), 4,18-4,29 (3H, m), 4,80 (0,5H, lr.), 5,30 (0,5H, lr.), 7,19-7,35 (5H, m).

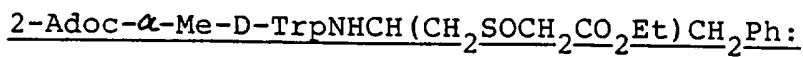
Passo 2



Éster etílico de ácido (S)-[(2-amino-fenilpropil)sulfinil]-
-acético

Agitou-se sulfóxido N-Boc-protégido (426 mg, 1,25 mmol), em diclorometano contendo ácido trifluoroacético (5 ml de uma mistura de 1:1) durante 1 hora, à temperatura ambiente. Removeram-se todos os produtos voláteis no vácuo para se obter um xarope que se utilizou sem purificação posterior (479 mg).

Passo 3



Éster etílico de ácido [R-(R*,R*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-
-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-
aminopropil]amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acético

Adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (165 mg, 0,801 mmol) a uma solução de 2-ADOC Me-D TrpOH (286 mg, 0,720 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (122 mg, 0,797 mmol) em acetato de etilo (10 ml). Decorrida 1 hora, adicionou-se gota a gota o sal de amina bruto, (63) (345 mg, 0,9 mmol) e trietilamina (243 mg, 2,40 mmol) em acetato de etilo (10 ml) e deixou-se a mistura em agitação, à temperatura ambiente durante 22 horas. Filtrou-se esta mistura e lavou-se o filtrado com uma solução de ácido cítrico 1 M (2 x 10 ml), com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (2 x 10 ml) e com uma solução de cloreto de sódio (10 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se no vácuo e efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente MeOH a 2% em CH₂Cl₂, obtendo-se uma mistura de dois diastereoisômeros, p.f. 87-99°C; IV (película) 1719, 1659 e 1072 cm⁻¹; RMN (CDCl) δ 1,22-1,28 (3H, m), 1,47-2,00 (17H, m), 2,81-3,14

(4H, m), 3,22-3,49 (2H, m), 3,56-3,79 (2H, m), 4,16-4,23 (2H, m), 4,48 (1H, m) 4,80 (1H, s), 5,21 (1H, s), 6,77-7,62 (11H, m); EM m/e (EI) 648 (72) 130 (100); Anal. (C₃₆H₄₅N₃O₆S), C, H, N, S.

Passo 4

2-Adoc- α -Me-D-TrpNHCH(CH₂SOCH₂CO₂H)CH₂Ph;

Ácido [T-(R*,R*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-aminopropil]amino]-3-fenilpropil]sulfinil]acético

Adicionou-se, gota a gota, hidróxido de lítio, (8,3 ml de uma solução 1M, 0,83 mmol) a uma solução arrefecida de éster (487 mg, 0,752 mmol) em THF (45 ml). Agitou-se a mistura durante 6 horas à temperatura ambiente, depois adicionou-se ácido clorídrico (9,1 ml de uma solução 1M, 0,91 mmol), e evaporou-se THF. Colocou-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água, secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e concentrou-se para um resíduo que se cromatografou sobre gel de sílica utilizando como eluente 80% de MeOH em H₂ obtendo-se o produto sob a forma de um sólido branco, amorfo (304 mg, 65%, p.f. 125-141°C; IV (película) 1706 e 1664 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,50-2,04 (17 H, m) 2,68-3,05 (4H, m), 3,16-3,77 (4H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 4,80 (1H, s lr.), 5,46 (2H, lr.), 6,99-7,34 (10H, m), 7,54 (1H, d, J 8Hz), 8,79 (1H, lr.); EM m/e (FAB) 620 (100); Anal. (C₃₄H₄₁N₃O₆·1,2H₂O), C, H, N, S.

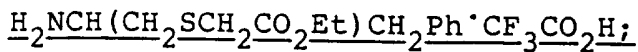
Exemplo 24

Ácido [R-(R*,R*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-aminopropil]amino]-3-fenilpropil]acético

Passo 1

BOCNHCH(CH₂OMS)CH₂Ph;

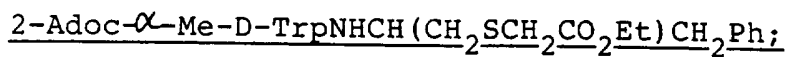
Passo 3



Trifluoroacetato (SAL) (1:1) de éster etílico de ácido (S)-
-[(2-amino-3-fenilpropil)tio]acético

Agitou-se o éster N-protégido, (225 mg, 0,637 mmol), durante 30 minutos em ácido trifluoroacético nítido (3 ml), à temperatura ambiente. Evaporou-se o excesso de ácido trifluoroacético no vácuo para se obter o sal bruto trifluoroacetato, que se utilizou imediatamente sem posterior purificação, produzindo-se 321 mg de produto.

Passo 4



Éster metílico de ácido [[R-(R*,R*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]]dec-2-iloxi)carbonil]-amino]-propil]amino]-3-fenilpropil]tio]acético

Adicionou-se N,N'-didiclo-hexilcarbodi-omida (145 mg, 0,704 mmol), a uma solução agitada de 2-Adoc- α -Me-D-trpOH (254 mg, 0,640 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (122 g, 0,797 mmol) em acetato de etilo (10 ml). Decorrida uma hora, adicionou-se 4-dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmol), seguindo-se-lhe uma solução de trifluoroacetato (59) 235 mg, 0,64 mmol) e trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) em acetato de etilo (10 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 24 horas, filtrou-se a mistura de reacção, lavou-se como uma solução de ácido cítrico 1M (2 x 20 ml), com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio (2 x 20 ml) e depois com uma solução de cloreto de sódio (20 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluentes CH₂Cl₂ e depois 2% MeOH em CH₂Cl₂ para se obter o produto como uma espuma branca (293 mg, 73%), p.f. 63-68°C; IR (película) 1713 e 1658 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J 7Hz), 1,52-2,00 (17H, m), 2,64-2,86 (4H, m), 3,21 (2H, dd, J 4 e 15Hz),

~~SECRET~~

3,31 (1H, Ha de AB_q, J 15Hz) 3,49 (1H, Hb de AB_q, J 15Hz), 4,16 (2H, q, J 7Hz), 4,31 (1H, m), 4,8 (1H, lr.), 5,23 (1H, lr.), 6,72 (1H, d, J 8Hz) 6,94 (1H, d, J, 2Hz), 7,07-7,26 (7H, m), 7,34 (1H, d, J 8Hz) 7,62 (1H, d, J 8Hz), 8,17 (1H, lr.); EM m/e (BAR) 632 (100); Anal. (C₃₆H₄₅N₃O₅S); C, H, N, S.

Passo 5

2-Adoc- α -Me-D-TrpNHCH(CH₂SCH₂CO₂H)CH₂Ph;

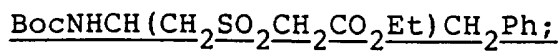
Ácido [[R-(R*,S*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[trici-
clo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-iloxi)carbonil]-amino]-propil]amino]-3-
-fenil]propil]tio]acético

A uma solução de éster etílico (100 mg, 0,16 mmol) em etanol (2 ml), adicionou-se uma solução de NaOH 1M (0,17 ml). Agitou-se a mistura homogênea resultante à temperatura ambiente durante 2 horas. Decorrido este período de tempo concentrou-se a solução no vácuo e repartiu-se o resíduo entre acetato de etilo e uma solução de cloreto de sódio, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se para se obter um sólido amorfo (80 mg) Depois purificou-se este produto bruto por cromatografia em coluna de base inversa utilizando como eluente MeOH a 66% em H₂O para se produzir o produto desejado (61) sob a forma de um sólido (61 mg, 63%) p.f.112-130,5°C; IV (película) 1709 e 1657 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,50-1,99 (16H, m), 2,45-2,85 (4H- m), 3,15-3,25 (3H, m), 3,44 (1H, Ha de AB_q, J 15Hz), 4,29 (1H, m), 4,82 (1H, s lr.), 5,40 (1H, s lr.), 6,79 (1H, m lr.), 6,98-7,25 (9H, m), 7,31 (1H, d, J 8Hz), 7,56 (1H, d, J 8Hz) 8,44 (1H, s lr.), EM m/e. (BAR) 135 (100) 604 (13) Anal. (C₃₄H₄₁N₃O₅S·0,1HO), C, H, N, S.

Exemplo 25

Ácido [[R-(R*,S*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[trici-
clo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-iloxi)carbonil]-amino]-propil]amino]-3-
-fenil]propil]sulfonil]acético

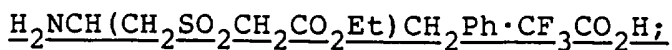
Passo 1



Éster etílico de ácido (S)-[[2-[[[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-amino]-3-fenilpropil]sulfonil]acético

Adicionou-se, gota a gota, durante um período de 5 minutos, uma solução de permanganato de potássio (411 mg, 2,60 mmol) em água (5 ml) a uma solução do sulfeto, BOCNHCH-(CH₂SCH₂CO₂Et)CH₂Ph (459 mg, 1.3 mmol) em ácido acético em solução aquosa a 50%. Decorrida uma hora adicionou-se uma solução de peróxido de hidrogênio a 30% até a mistura se tornar incolor. Depois diluiu-se a mistura em acetato de etilo e lavou-se com uma solução saturada de hidrogeno-carbonato de sódio. Filtrou-se a fase orgânica seca (MgSO₄) e removeu-se o solvente no vácuo para se obter a sulfona, sob a forma de um sólido branco amorfo. p.f. 141-142°C; IV (película), 1741, 1692, 1323 e 1138 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,28 (3H, t, J 7Hz), 1,41 (9H, s), 2,99-3,03 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 4,00-4,11 (2H, m), 4,23 (2H, q, J 7Hz), 4,40 (1H, m), 4,95 (1H, lr.), 7,20-7,34 (5H, m).

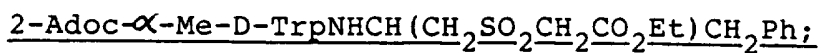
Passo 2



Trifluoroacetato (SAL) (1:1) do éster etílico do ácido (S)-[[2-amino-3-fenilpropil]sulfonil]acético

Utilizou-se um método idêntico ao descrito no Exemplo 24, Passo 3, com a exceção de ter utilizado o éster anterior N-protegido, (produziu-se 439 mg de 424 mg).

Passo 3



Éster etílico do ácido [[R-(R*,S*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-iloxi)carbonil]-amino]-propil]amino]-3-fenilpropil]sulfonil]acético

O método foi idêntico ao descrito no Exemplo

24, Passo 4, com a exceção de se ter utilizado a amina anterior (55% de rendimento), p.f. 69-80°C; IV (película) 1739, 1704 e 1665 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,25 (3H, t, J 7Hz), 1,46 (3H, s), 1,52-2,04 (14H, m), 2,91 (1H, dd, J 7 e 14Hz), 3,02 (1H, dd, J 7 e 14Hz), 3,18-3,52 (4H, m), 3,85 (1H, Ha de AB_q, J 15Hz), 4,01 (1H, Hb de AB_q, J 15Hz), 4,13-4,22 (2H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 4,79 (1H, s), 5,07 (1H, s), 6,95-7,39 (10H, m), 7,59 (1H, d, J 8Hz) 8,15 (1H, lr.); EM m/e 664 (100); Anal. (C₃₆H₄₅N₃O₇S), C, H, N, S.

Passo 4

2-Adoc- α -Me-D-TrpNHCH(CH₂SO₂CH₂CO₂H)CH₂Ph;

Ácido [[R-(R*,S*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[trici-
clo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-amino]propil]amino]-3-fe-
nilpropil]sulfonil]acético

O método foi idêntico ao do Exemplo 24, Passo 5, com a exceção de se ter utilizado o éster carbônico (63% de rendimento). Obteve-se um sólido branco amorfo, p.f. 121-136°C; IV (película) 1713, 1664, 1317 e 1116 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,46-2,01 (17H, m), 2,94 (2H, d, J 6Hz), 3,17-3,44 (4H, m), 3,92 (2H, lr.), 4,63 (1H, m), 4,80 (1H, s lr.), 5,32 (2H, lr.) 6,95-7,25 (9H, m), 7,31 (1H, d, J 8Hz), 7,54 (1H, d, J 8Hz), 8,46 (1H, s lr.); EM m/e 658 (BAR) (100); Anal. (C₃₄H₄₁N₃O₇S·0,1H₂O), C, H, N, S.

Exemplo 26

Ácido [[R-(R*,S*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[trici-
clo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino-4-iodo-
-benzenobutanoico

Passo 1

Dissolveu-se ácido (S)-2-t-butiloxicarbonil-amino-3-(4-iodofenil)propiónico (0,79 g, 2,0 mmol) em THF anidro (10 ml) sob atmosfera de azoto e adicionou-se N-metilmorfo-

lina 0,20 g, 2,0 mmol). Arrefeceu-se a mistura em gelo/sal e adicionou-se, gota a gota, cloroformato de isobutilo (0,27 g, 2,0 mmol). Após agitação durante 20 minutos, filtrou-se a mistura e lavou-se o precipitado com THF. Adicionou-se, de uma só vez, uma solução de diazometano (aproximadamente 7 mmol) em Et₂O, ao filtrado arrefecido e agitou-se a solução durante a noite. Após evaporação até à secagem, dissolveu-se o resíduo em EtOAc e lavou-se com água, com uma solução de ácido cítrico a 10%, com uma solução saturada de NaHCO₃ e água. Após ter-se secado sobre MgSO₄, evaporaram-se os solventes e o resíduo recristalizou a partir de EtOAc para se obter o composto em epígrafe sob a forma de cristais de uma cor amarela pálida. (0,43 g, 52%). p.f. 119-122°C; IV (película) 2114 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 2,85-3,05 (2H, m), 4,30-4,50 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 5,20-5,30 (1H, s), 6,93 (2H, d, J 8Hz), 7,62 (2H, d, J 8Hz); Anal. (C₁₅H₁₈IN₃O₃), C, H, N.

Passo 2

Efectuou-se uma suspensão da diazo-cetona obtida no Passo 1 (1,07 g, 2,58 mmol) em 2-(trimetilsililo)etanol e adicionou-se, gota a gota, uma solução de benzoato de prata (0,10 g) em trietilamina (1 ml). Após ter cessado a evolução do azoto, adicionou-se mais benzoato de prata (0,01 g) e trietilamina (0,10 ml). Após agitação durante 15 minutos, diluiu-se a mistura em EtOAc, tratou-se com carvão e filtrou-se. Lavou-se a solução com uma solução de NaHCO₃ 1M, água, ácido clorídrico 1M, água, uma solução de NaHCO₃ e água. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e evaporou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia ultra-rápida eluindo com EtOAc a 20%/n-hexano, pelo que se obteve um óleo amarelo pálido (0,80 g, 61%); RMN (CDCl₃) δ 0,05 (9H, s), 0,95-1,00 (2H, m), 1,40 (9H, s), 2,40 (1H, dd, J 6, 16Hz), 2,47 (1H, dd, J 6, 16Hz), 2,76 (1H, dd, J 7, 14Hz), 2,80-2,95 (1H, m), 4,05-4,20 (3H, m), 5,00-5,10 (1H, bd), 6,94 (2H, d, J 8Hz), 7,61 (2H, d, J 8Hz); Anal. (C₂₀H₃₃INO₄Si), C, H, N.

Passo 3

~~CONFIDENTIAL~~

A uma solução de (S)-trimetilsililetil-3-t-butiloxicarbonilamino-4-(4-iodofenil)butirato (0,75 g, 1,5 mmol) do Passo 2 em CH₂Cl₂ (10 ml), adicionou-se ácido trifluoroacético (0,6 mmol), 7,8 mmol). Após ter-se agitado à temperatura ambiente durante a noite, lavou-se a solução com uma solução saturada de NaHCO₃ e água. Após secagem sobre MgSO₄ filtrou-se e evaporou-se a solução até à secagem para se obter a amina desejada sob a forma de um óleo (0,60 g, 99%). RMN (CDCl₃) δ 0,04 (9H, s), 0,95-1,00 (2H, m), 2,29 (1H, dd, J 6, 16Hz), 2,45 (1H, dd, J 4, 16Hz), 2,55 (1H, dd, J 8, 13Hz), 2,71 (1H, dd, J 6, 13Hz), 3,45-3,50 (1H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 6,96 (2H, d, J 8Hz), 7,63 (2H, d, J 8Hz); Anal. (C₁₅H₂₄INO₂Si), C, H, N.

Passo 4

Agitou-se α-metil-N-[(tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (0,55 g, 1,4 mmol), em RtOAc (20 ml), sob atmosfera de azoto. Adicionou-se hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (0,21 g, 1,4 mmol), seguido de N,N'-diciclocarbodi-imida. Após ter-se agitado durante 2 horas à temperatura ambiente, filtrou-se a mistura e adicionou-se ao filtrado uma solução de 3-amino-4-(4-iodofenil)butirato de (S)-trimetilsililetilo (0,60 g, 1,5 mmol), do Passo 3 em EtOAc (10 ml). Após ter-se agitado durante 16 horas, concentrou-se a mistura no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia ultra-rápida eluindo-se com 30% de EtOAc/n-hexano para se obter a amida pretendida sob a forma de cristais incolores (0,4 g, 36%); p.f. 98-103°C; RMN (CDCl₃) δ 0,02 (9H, s), 0,90-1,00 (2H, m), 1,45-2,05 (17H, m), 2,32 (2H, d, J 5Hz), 2,62 (1H, dd, J 8, 14Hz), 2,75 (1H, dd, J 7, 14Hz), 3,30 (1H, d, J 15Hz), 3,45 (1H, d, J 15Hz), 4,03-4,16 (2H, m), 4,30-4,45 (1H, m), 4,78 (1H, s), 5,11 (1H, s), 6,87 (2H, d, J 9Hz), 6,90 (1H, d, J 3Hz), 7,07 (1H, d, J 7Hz), 7,09 (1H, t, J 7Hz), 7,15 (1H, t, J 8Hz), 7,32 (1H, d, J 8Hz), 7,54 (2H, d, J 8Hz), 7,58 (1H, d, J 8Hz), 8,06 (1H, s).

Passo 5

~~CONFIDENTIAL~~

A uma solução arrefecida em gelo do éster obtido no passo 4, (0,30 g, 0,38 mmol) em THF (25 ml) sob atmosfera de azoto, adicionou-se, gota a gota, uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio (1,0 M em THF, 1,0 ml, 1,0 mmol). Após agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, concentrou-se a mistura de reacção no vácuo. Colocou-se o resíduo em EtOAc e lavou-se com uma solução de ácido cítrico a 10% seguida de uma solução salina. Secou-se a solução orgânica sobre $MgSO_4$ e concentrou-se no vácuo obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de um sólido incolor (0,12 g, 59%); p.f. 104-109°C; RMN (d_6 -DMSO) δ 1,21 (3H, s), 1,45-1,60 (2H, m), 1,70-2,05 (12H, m), 2,30-2,50 (2H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 3,14 (1H, d, J 15Hz), 3,37 (1H, d, J 15Hz), 4,20-4,35 (1H, m), 4,69 (1H, s), 6,73 (1H, bs), 6,90-7,20 (5H, m), 7,33 (1H, d, J 8Hz), 7,48 (1H, d, J 8Hz), 7,61 (2H, d, J 8Hz), 7,65 (1H, d, J 9Hz), 10,90 (1H, s), 12,25 (1H, bs); Anal. ($C_{33}H_{38}N_3O_5$), C, H, N.

Exemplo 27

Ácido [[R-(R*,R*)]-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[1(tri-ciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletóxi]acético

Passo 1

A uma solução agitada de (R)-2-cloro-1-feniletanol (3,56 g, 22,89 mmol) em DMF anidro (40 ml), adicionou-se, de uma só vez, azida de sódio (1,64 g, 25,18 mmol). Decorridas 8 horas a 100°C, verteu-se a mistura sobre gelo e extraiu-se com Et_2O (3 x 100 ml). Lavaram-se os extractos Et_2O com água (3 x 50 ml), secaram-se sobre $MgSO_4$, filtraram-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente CH_2Cl_2 , o que proporcionou a azida desejada (3,10 g, 85%) sob a forma de um óleo incolor; IV (película) 3413 e 2107 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ 2,86 (1H, d, J 3,0Hz), 3,32-3,44 (2H, m), 4,75-4,80 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m); Anal. ($C_8H_9N_3O$), C, H, N.

Passo 2

A uma suspensão de NaH a 60% (149 mg, 3,71 mmol) em THF anidro (3 ml) a 0°C sob atmosfera de H₂, adicionou-se te trametiletilenodiamina (0,90 ml) 5,94 mmol) seguida de uma solução de (R)-2-azido-1-feniletanol, do Passo 1, (485 mg, 2,97 mmol) em THF anidro (3 ml), que se adicionou durante 3 minutos. Agitou-se a solução arrefecida durante 1,5 horas e depois adicionou-se, gota a gota, uma solução de iodoacetato de metilo (742 mg, 3,71 mmol), em THF anidro (3 ml). Após 24 horas à temperatura ambiente, diluiu-se a solução com Et₂O (25 ml) e lavou-se com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml) e com solução salina (25 ml). Secou-se (MgSO₄) a camada Et₂O, filtrou-se e removeram-se os solventes no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente CH₂Cl₂, o que proporcionou o éter desejado (275 mg, 37%), sob a forma de um sólido ceroso; p.f. 37-41°C; IV (película) 2105 e 1757 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 3,29 (1H, dd, J 3,9, 12,9Hz), 3,60 (1H, dd, J 8,1, 12,9Hz), 3,74 (3H, s), 3,95 (1H, d, J 16,1Hz), 4,12 (1H, d, J 16,4 Hz), 4,67 (1H, dd, J 4,0, 8,1Hz), 7,32-7,42 (5H, m); Anal. (C₁₁H₁₃N₃O₃), C, H, N.

Passo 3

Reduziu-se uma solução de azido-éster do Passo 2 (247 mg, 1,05 mmol) e uma solução de HCl 10 M (0,53 ml, 5,3 mmol) em EtOH absoluto (50 ml) sobre Pd/C a 10% (25 mg) a 40°C, sob uma atmosfera de H₂ a 45 psi, durante 5 horas. Filtrou-se o agente catalítico e removeu-se o solvente no vácuo para se obter hidrocloreto de amina (287 mg) que se utilizou sem purificação posterior no passo seguinte; IV (película) 1738 cm⁻¹.

Passo 4

A uma solução agitada de α-metil-N-[(triciclo-
-[(3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (333 mg, 0,84 mmol) e de hidrato de 1-hidroxi-benzotriazol (161 mg, 1,05 mmol) em EtOAc (30 ml), adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida

(191 mg, 0,92 mmol). Decorrida 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se trietilamina (0,174 ml, 1,25 mmol) seguida da adição, gota a gota, de uma solução do hidrocloreto de amina do passo 3 (272 mg, 1,05 mmol) em EtOAc (10 ml). Decorridas 24 horas filtrou-se a mistura de reacção e lavou-se a solução de EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml), com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (25 ml) e com solução salina (25 ml). Secaram-se os extractos EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluentes misturas de 30% de EtOAc/n-hexano e depois 70% de EtOAc-n-hexano para se obter a amida desejada sob a forma de um sólido branco (200 mg, 40%); p.f. 74-81°C; IV (película) 1743, 1705 e 1659 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,26 (3H, t, J 7,2Hz), 1,48-2,04 (17H, m), 3,17-3,26 (1H, m), 3,48-3,60 (2H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 3,81 (1H, d, J 16,8Hz), 4,07 (1H, d, J 17,0Hz), 4,15-4,32 (3H, m), 4,84 (1H, s), 5,60 (1H, s lr.), 7,03-7,42 (10H, m), 7,68 (1H, d, J 7,8Hz), 8,14 (1H, s); Anal. (C₃₅H₄₃N₃O₆), C, H, N.

Passo 5

A uma solução agitada do éster do Passo 4, (178 mg, 0,30 mmol) em EtOH (10 ml) a 0°C, adicionou-se, gota a gota, uma solução de NaOH 1,0 M (0,33 mmol). Agitou-se a solução arrefecida durante 2,5 horas e depois à temperatura ambiente durante 21 horas. Adicionou-se uma solução de HCl 1,0 M (0,36 ml), 0,36 mmol) e removeram-se os solventes no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc (25 ml) e depois lavaram-se com solução salina (25 ml). Secou-se o extracto EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluentes MeOH a 67%:H₂O a 33% e depois MeOH a 75%:H₂O a 25%, obtendo-se o ácido sob a forma de um sólido branco (67 mg, 39%); p.f. 198-212°C; IV (película) 1700 e 1649cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,54-2,01 (17H, m), 3,13-3,17 (1H, m), 3,21-3,55 (3H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,95 (1H, d, J 16,6Hz), 4,12 (1H, m), 4,18 (1H, s lr.), 7,01-7,63 (10H, m); Anal (C₃₃H₃₉N₃O₆·0,5 H₂O), C,

H, N.

Exemplo 28

Ácido [[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo(3.3.-1.1^{3,7}]]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-oxo-2-fenilpropil]amino]acético (o Centro TRP representa R, ou outro centro é RS)

Passo 1

Reduziu-se uma solução de RS-etilfenilcianoacetato (5,0 g, 26,43 mmol) e HCl 10 M (13,2 ml, 132 mmol) em EtOH (200 ml) sobre Pd/C a 10%, a 30°C sob atmosfera de H₂ a 45 psi, durante 18 horas. Filtrou-se o agente catalítico e removeu-se o solvente no vácuo o que proporcionou um resíduo sólido. A recristalização a partir de EtOH:Et₂O (1:3), 100 ml) proporcionou a amina (4,90 g, 81%) sob a forma de prismas brancos; p.f. 158-160°C (EtOH : Et₂O); RMN (d⁴-MeOH) δ 1,22 (3H, t, J 7,1Hz), 3,22 (1H, dd, J 6,0, 12,9Hz), 3,55 (1H, dd, J 8,9, 12,9Hz), 4,09-4,28 (3H, m), 7,28-7,43 (5H, m); Anal.

(C₁₁H₁₆Cl N O₂ · 0,1 H₂O), C, H, N.

Passo 2

A uma solução agitada de α-metil-N-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (397 mg, 1,0 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (191 mg, 1,25 mmol) em EtOAc (40 ml), adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (227 mg, 1,10 mmol). Decorrida 1 hora, adicionou-se o cloreto do amino-éster do Passo 1, (253 mg, 1,10 mmol) seguindo-se-lhe a adição, gota a gota, de uma solução de trietilamina (0,153 ml, 1,10 ml) em EtOAc (5 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 20 horas, filtrou-se a mistura e lavou-se a solução de EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml), com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (25 ml) e com solução salina (25 ml). Depois secou-se o extracto EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se

o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente 1% de MeOH:99% de CH_2Cl_2 , o que deu origem à amida desejada (361 mg, 63%) sob a forma de sólido branco; p.f. 68-77°C; IV (película) 1719 e 1661cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,17 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,47-1,99 (17H, m), 3,24-3,44 (2H, m), 3,61-3,90 (3H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,80 (1H, s lr.), 5,05-5,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,92-7,59 (10H, m), 8,16-8,18 (1H, m); Anal ($\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Passo 2

A uma solução agitada de α -metil-N-[tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (397 mg, 1,0 mmol) e de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (191 mg, 1,25 mmol) em EtOAc (40 ml), adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (227 mg, 1,10 mmol). Decorrida 1 hora, adicionou-se o hidrocloreto de amino-éster do Passo 1 (253 mg, 1,10 mmol), por adição, gota a gota, a uma solução de trietilamina (0,153 ml, 1,10 ml) em EtOAc (5 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 20 horas, filtrou-se a mistura e lavou-se a solução de EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml), com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x ml), com uma solução de ácido cítrico (25 ml) e com uma solução salina (25 ml). Depois secou-se o extracto de EtOAc sobre MgSO_4 , filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 1% de MeOH: 99% de CH_2Cl_2 que proporcionou a amida desejada (361 mg, 63%) sob a forma de um sólido branco; p.f. 68-77°C; IV (película) 1719 e 1661cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,17 (3H, t, J 7,1 Hz), 1,47-1,99 (17H, m), 3,24-3,44 (2H, m), 3,61-3,90 (3H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 4,80 (1H, s lr.), 5,05-5,20 (1H, m), 6,50-6,70 (1H, m), 6,92-7,59 (10H, m), 8,16-8,18 (1H, m); Anal ($\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Passo 3

A uma solução agitada do éster do passo 2

(1,28 g, 2,23 mmol) em THF a 0°C, adicionou-se gota a gota, durante 75 minutos, uma solução de LiOH 0,1 M (24,6 mmol). Agitou-se a solução arrefecida durante 27 horas com gradual aquecimento, até à temperatura ambiente. Adicionou-se uma solução de HCl 1,0 M (2,7 ml, 2,7 mmol) e removeu-se THF no vácuo. Extraiu-se o resíduo com EtOAc (2 x 50 ml) e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução salina 1 x 50 ml). Secou-se a camada de EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente 67% de MeOH:33% de H₂O, o que proporcionou o ácido desejado sob a forma de uma mistura de 2 diaestereoisómeros e na forma de um sólido branco; p.f. 179-188°C; IV (película) 1700, 1657cm⁻¹; RMN (d⁴-MeOH) δ 1,31 e 1,33 (3H, 2s), 1,54-2,03 (14H, m), 3,18-3,81 (5H, m), 4,75 (1H, s lr), 6,94-7,50 (10H, m); Anal (C₃₂H₃₇N₃O₅ · 1,0 H₂O) C, H, N.

Passo 4

A uma solução agitada de ácido do Passo 1 (272 mg, 0,50 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (96 mg, 0,63 mmol) em EtOAc (30 ml), adicionou-se N,N'-didiclo-hdxilcarbodi-imida (124 mg) 0,60 mmol). Decorrida 1 hora à temperatura ambiente, adicionou-se hidrocloreto de éster benzílico de glicina (151 mg, 0,75 mmol), seguindo-se-lhe a adição de trietilamina (0,112 ml, 0,80 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 24 horas e depois filtrou-se. lavou-se a solução de EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml), com uma solução saturada de NaOHCO₃ (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (25 ml) e com uma solução salina (25 ml). Secou-se a solução de EtOAc sobre MgSO₄ filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 50% de EtOAc: 50% de n-hexano para se obter a amida desejada sob a forma de um sólido branco e como uma mistura de dois diastereoisómeros (22 mg, 64%); p.f. 86-95°C; IV (película) 1742, 1710 e 1661cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,49-2,03 (17H, m), 3,22-3,53 (4H, m), 3,68-3,80 (2H, m), 3,94-4,13 (1H, m), 4,80 (1H, m), 5,06-5,40

~~CONFIDENTIAL~~

(3H, m), 5,74-5,78 (1H, m), 6,78-7,39 (10H, m), 7,57 e 7,65 (1H, 2d, J 8Hz), 8,06 e 8,22 (1H, 2s); Anal ($C_{41}H_{46}N_4O_6 \cdot 0,25H_2O$) C, H, N.

Passo 5

Reduziu-se uma solução de éster benzílico do Passo 4 (145 mg, 0,21 mmol) em EtOH absoluto (50 ml), sobre $Pd(OH)_2/C$ (15 mg) a $40^\circ C$ sob atmosfera de H_2 a 45 psi, durante 6 horas.

A filtração do agente catalítico e a remoção do solvente no vácuo proporcionaram uma espuma. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente uma mistura de 67% de MeOH : 33% de H_2O e depois de 75% de MeOH: 25% de H_2O proporcionou o produto sob a forma de um sólido branco e como dois diastereoisômeros (62 mg, 49%); p.f. $122-131^\circ C$; IV (película) 1700 e $1661 cm^{-1}$; RMN (d^6 -DMSO) δ 1,22-1,97 (17H, m), 3,17-3,67 (6H, m), 3,90 (1H, dd, J 7,5, 15,1Hz), 4,71 (1H, s lr), 6,61-6,65 (1H, m), 6,92-7,08 (3H, m), 7,24-7,48 (7H, m), 7,62 e 7,81 (1H, 2s lr), 8,29-8,36 (1H, m), 10,88 (1H, s); Anal ($C_{34}H_{40}N_4O_6 \cdot 0,75H_2O$), C, H, N.

Exemplo 29

Ácido (R)-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-1-oxo-2-metil-2-[[tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]aminopropil]amino]-1-fenil-etileno]amino]acético

Passo 1

A uma suspensão agitada de hidrocloreto de α -aminoacetofenona (6,60 g, 38,5 mmol) em THF anidro (100 ml) a $0^\circ C$, adicionou-se etilcloroformato de 1-(trimetilsililo) (7,0 g, 38,5 mmol) seguida de uma solução de trietilamina (7,78 g, 76,9 mmol) em THF (30 ml). Deu-se por completa a reação decorridas 10 horas, o que se verificou por cromatografia de camada fina. Filtrou-se a mistura de reação e removeu-se o solvente no vá-

cuo. Purificou-se o resíduo sobre gel de sílica utilizando 25% de EtOAc/n-hexano para se obter o uretano desejado (5,62 g, 53%) sob a forma de um sólido amarelo cristalino; IV (película) 1692 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,05 (9H, s), 1,19 (2H, t, J 7Hz), 4,16 (2H, t, J 4Hz), 4,64 (2H, d, J 4Hz), 5,72 (1H, sb), 7,42 (2H, t, J 7Hz), 7,52-7,57 (1H, m), 7,90 (2H, d, J 7Hz).

Passo 2

A uma solução agitada da cetona do Passo 1 (5,62 g, 20,1 mmol) em EtOH absoluto (50 ml), adicionou-se uma solução de hidrocloreto de hidroxilamina (2,31 g, 33,2 mmol) e de acetato de sódio (3,30 g, 40,2 mmol) em água (25 ml). Aqueceu-se a mistura de reação até ao refluxo e deu-se por completa a reação decorridas 18 horas, tal como se verificou por cromatografia de camada fina. Arrefeceu-se a reação para a temperatura ambiente e removeu-se o solvente em vácuo. Extraiu-se o material orgânico com EtOAc (2 x 100 ml), lavou-se com água (2x 50 ml) e secou-se sobre MgSO_4 . Removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica utilizando como eluente uma mistura de 50% de EtOAc/n-hexano para se obter a oxima (3,01 g, 51%) sob a forma de um sólido cristalino amarelo pálido; p.f. 61-65°C; IV (película) 1692 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,02 (9H, s), 1,13-1,28 (2H, t, J 7Hz), 4,16 (2H, t, J 8Hz), 4,45 (2H, d, J 6Hz), 5,37 (1H, sb), 7,38 (3H, t, J 3Hz), 7,74 (2H, sb), 8,30 (1H, sb).

Passo 3

A uma solução agitada da oxima do Passo 2 (1,85 g, 6,3 mmol) em tolueno (30 ml) adicionou-se brometo de tetrabutilamônio (0,37 g, 1,1 mmol) e 2-bromo-acetato de metilo (1,93 g, 12,6 mmol). Esta mistura de reação adicionou-se, gota a gota, uma solução de NaOH (5 ml, 10% p/p). A reação encontra-se completa passadas 4 horas, conforme se verificou por cromatografia de camada fina. Diluiu-se a mistura de reação com Et_2O (50 ml), lavou-se a camada orgânica com água, secou-se sobre MgSO_4 e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o re-

síduo por cromatografia sobre sílica utilizando como eluente 25% de EtOAc/n-hexano e 50% de EtOAc/n-hexano para se obter o éter de oxima desejado (1,02 g, 40%) sob a forma de um óleo amarelo pálido. Armazenou-se sob atmosfera de azoto no frigorífico até ser necessário; IV (película) 17,51, 1717 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,03 (9H, s), 0,99-1,02 (2H, m), 3,79 (3H, s), 4,16-4,22 (2H, m), 4,45 (2H, d, J 6Hz), 4,81 (2H, s), 6,05 (1H, sb), 7,36-7,39 (3H, m), 7,75-7,77 (2H, m).

Passo 4

A uma solução agitada do éster do Passo 3 (1,00 g, 2,7 mmol) em acetonitrilo (50 ml) sob atmosfera de azoto adicionou-se uma solução de fluoreto de tetrabutílamônio 1M em THF (2 ml, 6,9 mmol). A reacção encontrava-se completa passadas 70 horas, tal como se verificou por cromatografia de camada fina. Removeu-se o solvente no vácuo, extraiu-se o resíduo com EtOAc (2 x 50 ml) lavou-se com uma solução saturada de NaHCO_3 , com água e secou-se sobre MgSO_4 . Removeu-se o solvente no vácuo e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para se obter a amina (0,265 g, 44%) sob a forma de um óleo amarelo; IV (película) 1757 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,67 (2H, sn), 3,77 (3H, s), 3,92 (2H, sb), 4,78 (2H, s), 7,37-7,40 (3H, m), 7,61-7,64 (2H, m).

Passo 5

A uma solução agitada de α -metil-N-[(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (446 mg, 1,13 mmol) em EtOAc (20 ml) adicionou-se hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (189 mg, 1,23 mmol) seguida de uma solução de N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (278 mg, 1,35 mmol) em EtOAc (5 ml). Agitou-se a mistura durante 1 hora, após o que se adicionou a amina do Passo 4 (250 mg, 1,13 mmol) em EtOAc (10 ml). Agitou-se a mistura durante 24 horas, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia, utilizando como eluentes misturas de 25%/n-hexano e de 50% de

EtOAc/n-hexano. Obteve-se assim a amida desejada (379 mg, 56%) sob a forma de uma espuma branca; RMN (CDCl₃) δ 1,47-1,96 (17H, m), 3,46 (2H, sb), 3,72 (3H, s), 4,53 (2H, d, J 5Hz), 4,75 (2H, s), 4,81 (1H, sb), 6,58 (1H, sb), 6,87-7,72 (12H, m), 7,90 (1H, sb).

Passo 6

A uma solução de éster metílico do passo 5 (100 mg, 0,17 mmol) em THF (8 ml) a -15°C, adicionou-se, gota a gota, LiOH 0,1 M (1,75 ml, 0,175 mmol), durante um período de 1 hora. Deixou-se aquecer lentamente até à temperatura ambiente a solução resultante, durante 10 horas. Acidificou-se a mistura de reacção com HCl 1M, para pH 4 e removeu-se o solvente no vácuo. Extraíu-se o resíduo orgânico com EtOAc (2 x 20 ml), lavou-se com água, secou-se sobre MgSO₄ e filtrou-se. Depois removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia de fase inversa utilizando como eluente uma mistura de 2,5:1 de MeOH:H₂O. Obteve-se assim o ácido desejado (55 mg, 56%) sob a forma de uma espuma branca; p.f. 138-142°C; IV (película) 1726, 1703cm⁻¹; RMN (d₆-DMSO) δ 1,08 (3H, sb), 1,47-1,90 (14H, m), 3,16 (2H, s), 4,43 (2H, d, J 4Hz), 4,64 (1H, sb), 4,70 (2H, sb), 6,56 (1H, sb), 6,87-7,54 (10H, m), 8,04 (1H, sb), 10,8 (1H, sb); Anal (C₃₃H₃₈N₄O₆), C, H, N.

Exemplo 30

Ácido [R-(R*,S*)]-β-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]benzenobutanoico

Passo 1

A uma solução agitada de N-t-butiloxicarbonil-S-fenilalanina (7,12 g, 2,68 mmol) e de N-metilmorfolina (3,0 ml, 26,8 mmol) em THF anidro (50 ml) a -10°C, adicionou-se gota a gota, cloroformato de isobutilo (3,4 ml, 26,8 mmol). Decorridos 20 minutos filtrou-se o hidrocloreto de N-metilmorfo-

lina e adicionou-se, de uma só vez, ao filtrado, uma solução de diazometano (33,4 mmol) em Et₂O (50 ml), a 0°C. Agitou-se a solução fria durante 30 minutos e depois durante 16 horas à temperatura ambiente. Removeram-se os solventes no vácuo e dissolveu-se o resíduo em EtOAc (50 ml) e lavou-se com água (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml) com NaHCO₃ 1M (25 ml) e com solução salina (25 ml). Secou-se a solução de EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo, obtendo-se a diazocetona sob a forma de um sólido amarelo pálido. (7,04 g, 90%); IV (película) 2109, 1709 e 1641cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,41 (9H, s), 3,02 (2H, d, J 6,8Hz), 4,40 (1H, s lr), 5,08-5,21 (2H, m), 7,17-7,33 (5H, m).

Passo 2

A uma solução agitada de 2-oxo-3-(t-butiloxi-carbonilamino)-3-fenilpropanol (7,04 g, 24,0 mmol) do Passo 1, em MeOH (70 ml) adicionou-se 7 ml de uma solução de benzoato de prata (I) (1,37 g, 6,0 mmol) em trietilamina (14 ml) o que originou a evolução de azoto. Após ter cessado a evolução do azoto, adicionou-se mais uma porção de solução de prata (I) (0,28 ml) e agitou-se a solução castanha resultante durante 15 minutos. Decorrido este período de tempo, tratou-se a solução com carvão, filtrou-se e removeram-se os solventes no vácuo, proporcionando um resíduo que se dissolveu em EtOAc (50 ml). Lavou-se a solução de EtOAc amarela, com água (2 x 25 ml), com NaHCO₃ 1M (2 x 25 ml), com HCl 1M (2 x 25 ml), com NaHCO₃ 1M (25 ml) e com solução salina (25 ml). Secou-se a solução de EtOAc (MgSO₄), filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo, proporcionando o éster metílico sob a forma de um óleo (5,27 g, 75%); IV (película) 1741 e 1713cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,40 (9H, s), 2,40-2,55 (2H, m), 2,77-2,95 (2H, m), 3,67 (3H, s), 4,08-4,17 (1H, m), 4,97 (1H, s lr), 7,11-7,31 (5H, m).

Passo 3

A uma solução agitada de butirato de metil-3-butiloxicarbonil-amino)-4-fenilo (4,16 g, 14,19 mmol) do Passo

~~CONFIDENTIAL~~

2 em CH_2Cl_2 (10 ml), adicionou-se ácido trifluoroacético (10 ml). Após agitação durante 1 hora, à temperatura ambiente, removeram-se os solventes no vácuo, o que proporcionou a amina desejada sob a forma de um óleo que se utilizou no passo seguinte sem qualquer purificação.

Passo 4

A uma solução agitada de α -metil-N-[(tríciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-R-triptofano (4,5 g, 11,35 mmol), e de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,92 g, 12,54 mmol) em EtOAc (100 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (2,93 g, 14,19 mmol). Decorrida uma hora, adicionou-se 4-dimetilaminopiridina (0,14 g, 1,14 mmol), seguindo-se-lhe a adição, gota a gota, de uma solução de sal de ácido trifluoroacético butirato de metil-3-amino-4-fenilo (4,36 g, 14,19 mmol) do Passo 3 e de trietilamina (4,5 ml, 32,00 mmol) em EtOAc (25 ml) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 72 horas. Depois filtrou-se a mistura de reação e lavou-se a solução em EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 35 ml), com uma solução saturada de NaHCO_3 (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (50 ml) e com solução salina (50 ml). Secou-se (MgSO_4) a camada de EtOAc, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica utilizando como eluente uma mistura de 15 MeOH:99% de CH_2Cl_2 o que proporcionou a amida desejada (3,27 g, 50%) sob a forma de um sólido branco; p.f. 78-84°C; IV (película) 1722 e 1658 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,45 (3H, s), 1,50-2,16 (14H, m), 2,40 (2H, d, \underline{J} 5,1Hz); 2,71 (1H, dd, \underline{J} 7,9, 13,7Hz), 2,84 (1H, dd, \underline{J} 6,6, 13,7Hz), 3,30 (1H, d, \underline{J} 14,7Hz), 3,47 (1H, d, \underline{J} 14,7Hz), 3,60 (3H, s), 4,42-4,45 (1H, m), 4,81 (1H, s), 5,14 (1H, s), 6,89-7,28 (9H, m), 7,33 (1H, d, \underline{J} 8,0Hz), 7,59 (1H, d, \underline{J} 7,8Hz), 8,20 (1H, s);
Anal ($\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Passo 5

A uma solução do éster metílico do Passo 4 (2,5

g, 4,37 mmol) em THF (250 ml) a 0°C adicionou-se, gota a gota, durante 30 minutos, uma solução aquosa de LiOH 0,1 M (48 ml, 4,8 mmol). Depois deixou-se a solução arrefecida atingir a temperatura ambiente durante 2 horas e agitou-se a esta temperatura durante mais 20 horas. Decorrido este período de tempo adicionou-se HCl 1M (5,3 ml, 5,3 mmol) e lavou-se a solução com Et₂O (2 x 100 ml), secou-se (MgSO₄) o extracto Et₂O, filtrou-se e removeram-se os solventes no vácuo o que proporcionou o ácido sob a forma de um sólido branco. (2,24 g, 92%); p.f. 123-137°C; IR (película) 1708 e 1658cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,51-2,00 (17H, m), 2,27-2,34 (2H, m), 2,70 (1H, dd, J 8,1, 13,5Hz), 2,82 (1H, dd, J 6,3, 13,6Hz), 3,23 (1H, d, J 14,7Hz), 3,43 (1H, d, J 14,7Hz), 4,42 (1H, m), 4,81 (1H, s), 5,41 (1H, s lr), 6,87-7,31 (10H, m), 7,55 (1H, d, J 7,8Hz), 8,50 (1H, s); Anal (C₃₃H₃₉N₃O₅ · 0,1H₂O), C, H, N.

Exemplo 31

[R-(R*,S*)]-N-[3-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]]dec-2-iloxi)carbonil]propil]amino]-4-fenilbutil]glicina

Passo 1

A uma solução agitada do ácido do passo 5 (291 mg, 0,52 mmol) e de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (88 mg, 0,65 mmol) em EtOAc (30 ml), adicionou-se N,N'-diciclohexilcarbodi-imida (129 mg, 0,62 mmol). Decorrida uma hora à temperatura ambiente, adicionou-se 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmol), seguindo-se-lhe trietilamina (0,109 ml, 0,78 mmol) e hidrocloreto de éster etílico de glicina (109 mg, 0,78 mmol). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e depois filtrou-se. lavou-se a solução de EtOAc com uma solução de ácido cítrico a 5% (2 x 25 ml), com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (25 ml) e com solução salina (25 ml). Secou-se a solução de EtOAc sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica utilizando

como eluente uma mistura de 2% de MeOH:98% de CH₂Cl₂, proporcionando a amida desejada sob a forma de um sólido branco (212 mg, 64%); p.f. 82-94°C; IV (película) 1741, 1705 e 1651cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,27 (3H, t, J 7Hz), 1,37 (3H, s), 1,50-2,01 (14H, m), 2,30 (1H, dd, J 4,4, 14,0Hz), 2,51 (1H, dd, J 3,9, 13,7Hz), 2,70-2,85 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,75 (1H, dd, J 5,2, 17,8Hz), 4,09-4,23 (3H, m), 4,39-4,48 (1H, m), 4,74 (1H, s lr), 5,17 (1H, s), 6,73 (1H, m), 6,81 (1H, d, J 2,1Hz), 7,06-7,28 (8H- m), 7,32 (1H, d, J 7,9Hz), 7,57 (1H, d, 7,8Hz), 8,16 (1H, s lr); Anal (C₃₇H₄₆N₄O₆), C, H, N.

Passo 2

A uma solução agitada de éster etílico do Passo 1 (788 mg, 1,23 mmol) em EtOH (75 ml) a 0°C, adicionou-se uma solução de NaOH (13,5 ml de uma solução 0,1M, 1,35 mmol) durante 10 minutos. Agitou-se a solução arrefecida com gradual aumento de temperatura, até atingir a temperatura ambiente, durante 5,5 horas. Removeu-se EtOH no vácuo e adicionou-se ao resíduo uma solução de ácido cítrico a 5% (25 ml). Extraíu-se a solução aquosa com Et₂O (2 x 25 ml). Secou-se o extracto de Et₂O sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo para se obter o ácido desejado sob a forma de uma espuma branca (535 mg, 73%); p.f. 98-103°C; IV (película) 1700 e 1657cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,37-1,98 (17H, m), 2,25-2,32 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 3,20 (1H, d, J 14,6Hz), 3,29 (1H, d, J 14,5Hz), 3,76 (1H, dd, J 4,7, 18,1Hz), 4,04 (1H, dd, J 5,8, 17,7Hz), 4,36-4,40 (1H, m), 4,75 (1H, s), 5,37 (1H, s lr), 6,83-7,19 (10H, m), 7,29 (1H, d, J 8,0Hz), 7,53 (1H, d, J 7,8Hz), 8,40-8,65 (1H, m); Anal (C₃₅H₄₂N₄O₆ · 1H₂O), C, H, N.

Exemplo 32

Ácido 2-[[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[triciclo-
[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-fenol-
etil]amino]carbonil]ciclopropanocarboxílico (o anel de ciclo-
propano é trans-(+)-outros centros são R)

Passo 1

Tratou-se uma solução de (R)- β -[1-(fenilmetil)-amino]benzeno-etanol (6,44 g, 23,8 mmol) em CH_2Cl_2 (50 ml) com trietilamina (2,88 g, 28,5 mmol), seguindo-se-lhe uma solução de cloreto de p-tolueno-sulfonilo (5,43 g, 28,5 mmol) em CH_2Cl_2 (20 ml). Após ter-se agitado durante 18 horas à temperatura ambiente, lavou-se a mistura de reacção com uma solução de ácido cítrico 1M (2 x 50 ml) e secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se o solvente no vácuo para se obter um sólido amarelo claro, bruto, (8,49 g) p.f. 103-105,5°C (EtOAc/n-hexano; IV (película) 3410, 1703, 1361 e 1190 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,42 (3H, s), 4,25 (2H, m), 4,98 (1H, s lr), 5,07 (2H, s), 5,35 (1H, s lr), 7,20-7,40 (12H, m), 7,65 (2H, d, J 8Hz); Anal ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$) C, H, N. Dissolveu-se este sólido bruto (7,57 g) em DMF anidro (100 ml) e tratou-se com azida de sódio (1,21 g, 18,6 mmol) e depois aqueceu-se até 80°C, durante 3 horas, arrefeceu-se e verteu-se sobre água gelada (200 ml). Extraiu-se a mistura com Et_2O (2 x 200 ml) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com H_2O (200 ml), secaram-se sobre MgSO_4 e evaporou-se no vácuo para se produzir um óleo amarelo (4,95 g); IV (película) 3300, 2130 e 1697 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 3,66 (2H, m), 4,95 (1H, m), 5,09 (1H, d, J 11Hz), 5,12 (1H, d, J 11Hz), 5,31 (1H, m), 7,25-7,45 (10H, m). Tratou-se este óleo bruto (5 g) em EtOAc (100 ml) com agente catalítico de Lindlar (2 g, 40% p/p) e colocou-se sob atmosfera de hidrogénio a 45 psi, a 30°C, durante 6 horas, depois filtrou-se através de um filtro auxiliar obtendo-se uma solução da amida (R)- β -[1-(fenilmetil)amino]-benzeno-etanol] que se utilizou imediatamente numa percentagem quantitativa; IV (película) 3300, 1703 cm^{-1} .

Passo 2

Tratou-se uma solução de α -metil-N-[(triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxo)carbonil]-R-triptofano ácido, (4,60 g, 11,6 mmol) em EtOAc (30 ml) com hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,96 g, 12,8 mmol) e N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (2,87 g, 13,9 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante

~~CONFIDENTIAL~~

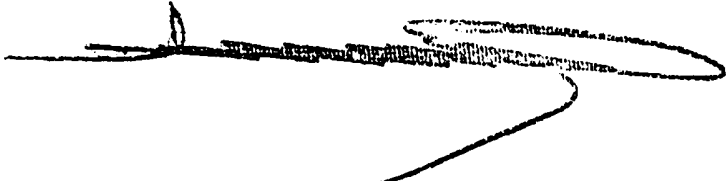
2 horas antes de se adicionar a amina do Passo 1 (4,46 g, 16,9 mmol) em EtOAc (10 ml). Após agitação durante mais 18 horas, filtrou-se a mistura, concentrou-se no vácuo e purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica para se obter o uretano desejado sob a forma de um sólido branco (6,17 g, 56%); p.f. 69-73°C; $[\alpha]_D^{20} + 8,9^\circ$ (c = 1, MeOH); IV (película) 3350, 1700 e 1665 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,54 (5H, ls), 1,60-1,95 (14H, m), 3,23 (1H, d, J 14Hz), 3,35 (1H, m), 3,43 (1H, d, J 14Hz), 3,72 (1H, m), 4,79 (2H, s lr), 5,07 (2H, s), 5,13 (1H, s), 5,90 (1H, s lr), 6,43 (1H, s lr), 6,93 (1H, s), 7,10-7,40 (13H, m), 7,55 (1H, d, J 8Hz), 7,95 (1H, s); Anal ($\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N.

Passo 3

Tratou-se uma solução do uretano benzílico do passo 2 (6,17 g, 8,94 mmol) em EtOH absoluto (50 ml) com agente catalítico de Pearlman (620 mg, 10%, p/p). Colocou-se a mistura sob atmosfera de hidrogênio a 45 psi, durante 18 horas a 25°C, filtrou-se e concentrou-se no vácuo produzindo-se a amina, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il[R-(R*,R*)]-[2-[(2-amino-2-feniletil)-amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato, sob a forma de uma espuma branca, suficientemente pura se poder utilizar directamente no passo seguinte (4,44 g, 89%); IV (película) 3340, 1701 e 1658 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,54 (5H, s lr), 1,70-2,05 (14H, m), 3,15 (1H, ddd, J 6, 8 e 14Hz), 3,31 (1H, d, J 15Hz), 3,54 (1H, d, J 15Hz), 3,55 (1H, m), 3,97 (1H, m), 4,82 (1H, s), 5,15 (1H, s), 6,49 (1H, s lr), 6,96 (1H, d, J 2Hz), 7,10-7,40 (8H, m), 7,59 (1H, d, J 8Hz), 8,19 (1H, s); Anal ($\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Passo 4

Tratou-se uma solução de ciclopropanodicarboxilato de RS-amino-metilo (126 mg, 0,88 mmol) em EtOHc anidro (10 ml), com hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (132 mg, 0,86 mmol) e N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (186 mg, 0,90 mmol) e agitou-se à temperatura ambiente durante 2 horas antes de se adicionar a amina do Passo 3 (300 mg, 0,58 mmol). Após agitação durante mais



3 horas, filtrou-se a mistura de reacção, concentrou-se no vácuo e purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica, obtendo-se a amida desejada sob a forma de uma mistura de 2 diastereoisómeros (258 mg, 69%); p.f. 118-122°C; IV (película) ν 3320, 2909, 2855, 1720, 1700, 1659 e 1531 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,25-2,05 (20H, m), 2,15 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,48 (1H, d, J 14Hz), 3,67 e 3,69 (3H, 2s), 3,95 (1H, m), 4,84 (1H, s lr), 5,04 (1H, s), 5,11 (1H, s lr), 6,40 (1H, s lr), 6,95 e 6,97 (1H, 2d, J 3Hz), 7,10-7,35 (9H, m), 7,55 e 7,58 (1H, 2d, J 4Hz), 8,24 (1H, s); Anal ($\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Passo 5

Tratou-se, gota a gota, o éster metílico do Passo 4 (238 mg, 0,37 mmol), sob a forma de uma solução em THF (20 ml), a 0°C, com uma solução aquosa de LiOH (3,72 ml, de solução 0,1M, 0,37 mmol). Agitou-se a mistura resultante a 0°C, durante 4 horas e depois deixou-se aquecer até à temperatura ambiente durante 16 horas. Decorrido este período de tempo acidificou-se a reacção com HCl 1M (0,5 ml), concentrou-se no vácuo e extraiu-se com EtOAc. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e evaporou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de fase inversa, utilizando como eluente uma mistura de 2,5:1 de $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, obtendo-se o ácido desejado sob a forma de um sólido branco, amorfo e como uma mistura de dois diastereoisómeros (45 mg, 20%); p.f. 138-142°C; RMN (d^6 -DMSO) δ 1,14 (2H, m), 1,28 (3H, s), 1,52 (2H, s lr), 1,70-2,15 (14H, m), 3,10-3,50 (4H, m, $+\text{H}_2\text{O}$), 4,71 (1H, s), 5,05 (1H, m), 6,46 (1H, s lr), 6,94 (2H, s lr), 7,03 (1H, t, J 7Hz), 7,24 (1H, m), 7,31 (5H, s lr), 7,46 (1H, d, J 7Hz), 7,68 (1H, m), 8,43 (1H, s lr), 10,75 (1H, s lr); Anal ($\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$), C, H, N.

Exemplo 33

Éster de ácido Triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il[R, (R*, S*)-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[2-[[1-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amino]-2-feniletal]amino]-etil]carbâmico

Passo 1

A uma solução de 3-cianopropionato de metilo (1 g, 8,8 mmol) em DMF anidro (15 ml) adicionou-se NaN_3 (0,77 g, 11,9 mmol) e NH_4Cl 0,65 g, 11,9 mmol). Depois aqueceu-se a mistura de reacção até 110°C , durante 48 horas. Decorrido este período de tempo, concentrou-se a mistura de reacção, no vácuo, e repartiu-se o resíduo entre uma solução saturada de NaHCO_3 e Et_2O . Separou-se a fase aquosa, acidificou-se para pH 3, com HCl 1M e extraiu-se sobre MgSO_4 e concentrou-se no vácuo obtendo-se o tetrazol desejado sob a forma de um líquido incolor (0,75 g, 69%); IV (película) 2400-3400 cm^{-1} , 1738cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,89 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,30 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,70 (3H, s).

Passo 2

A uma solução de tetrazol do Passo 1 (0,36 g, 2,9 mmol) em DMF anidro (7 ml) adicionou-se carbonato de césio (1,05 g, 3,2 mmol) e brometo de benzilo (0,53 g, 3,1 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 72 horas. Decorrido este período de tempo, filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre água e Et_2O e secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 e evaporou-se para se obter um resíduo gomoso (0,4 g). Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna utilizando como eluente uma mistura de 50% de EtOAc/n -hexano, obtendo-se o tetrazol benzílico desejado, nas suas duas formas tautoméricas (0,25 g, 34%); tautómero-I (144 mg, fracção mais rápida; IV (película) 3025, 1739cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,83 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,20 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,65 (3H, s), 5,70 (2H, s), 7,35 (5H, s); tautómero II (104 mg, fracção mais lenta) IV (idêntica ao anterior); RMN (CDCl_3) δ 2,90 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,00 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,70 (3H, s), 5,60 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,35 (3H, m).

Passo 3

A uma solução arrefecida em gelo das formas tautoméricas combinadas do benzil-tetrazol do Passo 2 (248 mg, 1,0 mmol) em THF (15 ml) adicionou-se, gota a gota, durante 2

horas uma solução de LiOH 0,1M (10,6 ml, 1,0 mmol). Depois deixou-se aquecer lentamente a mistura de reacção até atingir a temperatura ambiente, durante 16 horas. Decorrido este período de tempo acidificou-se a reacção para pH 3 com HCl 1M e concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre água e EtOAc e secou-se a fase orgânica (MgSO₄) e concentrou-se no vácuo, obtendo-se o ácido desejado sob a forma de um líquido incolor (151 mg, 65%) e como uma mistura de dois tautómeros de benzil-tetrazol; IV (película) 2600-3600, 1729cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 2,90 (α3H, m) e 3,20 (α1H, t, J 7Hz), 5,55 e 5,65 (2H, s), 7,35 (5H, s).

Passo 4

A uma solução do ácido do Passo 3 (135 mg, 0,58 mmol) em EtOAc anidro (10 ml), adicionou-se pentafluorofenol (108 mg, 0,58 mmol) e N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (120 mg, 0,58 mmol). Após ter-se agitado à temperatura ambiente, durante uma hora, adicionou-se a amina, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il][R-(r*,R*)]-[2-[(2-amino-2-feniletil)amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato, do Passo 3, (300 mg, 0,58 mmol) em EtOAc (2 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de 3:1 de EtOAc/n-hexano, para se obter a amida desejada como duas formas tautoméricas em redor do radical benzil-tetrazol (115 mg, 27%); p.f. 100-105°C; IV (película) 3300, 2912, 1690 e 1661cm⁻¹; tautómero I (105 mg, fracção mais rápida); RMN (CDCl₃) δ 1,47 (3H, s), 1,50-2,00 (14H, m), 2,73 (2H, t, J 7Hz), 3,20 (2H, t, J 7Hz), 3,33 (2H, d, J 15Hz e m), 3,45 (1H, d, J 15Hz), 3,92 (1H, m), 4,81 (1H, s lr), 5,10 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,65 (2H, s), 6,39 (1H, m), 6,93 (1H, d, J 7Hz), 6,99 (1H, d, J 2Hz), 7,05-7,20 (7H, m), 7,32 (6H, s), 7,57 (1H, d, J 8Hz), 8,50 (1H, s); tautómero II (110 mg, fracção mais lenta); RMN (CDCl₃) 1,45 (3H, s), 1,50 (2H, m), 1,65-1,95 (12H, m), 2,75-2,95 (3H, m), 3,10 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,45 (1H, d, J 15Hz), 4,00 (1H, m), 4,75 (1H, s lr), 5,05 (1H, m), 5,10 (1H, s), 5,45 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,95-7,35 (14H, m), 7,45 (1H, d, J 7Hz), 7,60 (1H, d, J 7Hz), 8,80 (1H, s); Anal

$(C_{42}H_{48}N_8O_4 \cdot 0,85 H_2O)$, C, H, N.

Passo 5

Tratou-se uma solução das misturas tautoméricas de benziltetrazol do passo 4 (100 mg, 0,14 mmol) em EtOH absoluto (50 ml) com agente catalítico de Pearlman (20 mg, 20%, p/p). Colocou-se a mistura sob atmosfera de hidrogênio a 45 psi, durante 18 horas a 50°C, filtrou-se, concentrou-se no vácuo para se obter uma goma (100 mg). Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de fase inversa, utilizando como eluente uma mistura de 3:1 de MeOH:H₂O para se obter o tetrazol desejado sob a forma de um sólido branco (30 mg, 34%); p.f. 169-173°C; IV (película) 3300, 2907, 1704, 1659 e 1535cm⁻¹; RMN (d⁶-DMSO) δ 1,28 (3H, s), 1,46 (2H, m), 1,65-1,95 (12H, m), 2,45 (2H, m), 2,89 (2H, t, J 7Hz), 3,20-3,50 (4H, m) e H₂O), 4,67 (1H, s lr), 4,98 (1H, m), 6,80-7,05 (4H, m), 7,25 (6H, m), 7,46 (1H, d, J 8Hz), 8,35 (2H, m), 10,90 (1H, s); Anal (C₃₅H₄₂N₈O₂ · 1H₂O), C, H, N.

Exemplo 34

Ester de ácido triciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il[R, (R*, S*)]-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[[2-[[1-oxo-3-(1H-tetrazol-5-il)propil]amino]-2-feniletil]amino]etil]carbâmico

Passo 1

A uma solução de 3-cianopropionato de metilo (1 g, 8,8 mmol) de DMF anidro (15 ml), adicionou-se NaN₃ (0,77 g, 11,9 mmol) e NH₄Cl (0,65 g, 11,9 mmol). Depois aqueceu-se a mistura de reacção até 110°C, durante 48 horas. Decorrido este intervalo de tempo, concentrou-se a mistura de reacção no vácuo e repartiu-se o resíduo entre uma solução saturada de NaHCO₃ e Et₂. Separou-se a fase aquosa, acidificou-se para pH₃ com HCl 1M e extraiu-se com EtOAc. Depois secou-se o extracto orgânico sobre MgSO₄ e concentrou-se no vácuo para se obter o tetrazol desejado sob a forma de um líquido incolor (0,75 g, 69%); IV

(película) 2400-3400 cm^{-1} , 1738 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,89 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,30 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,70 (3H, s).

Passo 2

A uma solução de tetrazol do Passo 1 (0,36 g, 2,9 mmol) em DMF anidro (7 ml) adicionou-se carbonato de césio (1,05 g, 3,2 mmol) e brometo de benzilo (0,53 g, 3,1 mmol). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 72 horas. Decorrido este espaço de tempo filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre água e Et_2O e secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 e evaporou-se para se obter um resíduo pastoso (0,4 g). Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de 50% de EtOAc/n -hexano, para se obter o desejado benzil-tetrazol nas suas duas formas tautoméricas (0,25 g, 34%) tautómero I (144 mg, fracção mais rápida); IV (película) 3025, 1739 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,83 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,20 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,65 (3H, s), 5,70 (2H, s), 7,35 (5H, s); tautómero II (104 mg, fracção mais lenta) IV (idêntico ao anterior); RMN (CDCl_3) 2,90 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,00 (2H, t, \underline{J} 7Hz), 3,70 (3H, s), 5,60 (2H, s), 7,25 (2H, m), 7,35 (3H, m).

Passo 3

A uma solução arrefecida em gelo das formas tautoméricas combinadas do benzil-tetrazol do Passo 2 (248 mg, 1,0 mmol) em THF (15 ml) adicionou-se, gota a gota, durante 2 horas uma solução de LiOH 0,1M (10,6 ml, 1,0 mmol). Depois deixou-se a mistura de reacção atingir, lentamente, a temperatura ambiente, durante um período de 16 horas. Decorrido este espaço de tempo acidificou-se a reacção para pH 3 com HCl 1M e concentrou-se no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre água e EtOAc e secou-se a camada orgânica sobre MgSO_4 e concentrou-se no vácuo para se obter o ácido desejado sob a forma de um líquido incolor (151 mg, 65%) e como uma mistura das duas formas tautoméricas de benzil-tetrazol; IV (película) 2600-3600, 1729 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,90 (=3H, m) e 3,20 (=1H, t, \underline{J} 7Hz), 5,55 e 5,65

(2H, s), 7,35 (5H, s).

Passo 4

A uma solução do ácido do Passo 3 (135 mg, 0,58 mmol) em EtOAc anidro (10 ml) adicionou-se pentafluorofenol (108 mg, 0,58 mmol) e N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (120 mg, 0,58 mmol). Após ter-se agitado, à temperatura ambiente durante 1 hora, adicionou-se a amina do Passo 3, triciclo[3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-il[R-(R*,R*)]-[2-[(2-amino-2-feniletil)amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]carbamato (300 mg, 0,58 mmol) em EtOAc (2 ml). Agitou-se a mistura de reacção durante 16 horas, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de 3:1 de EtOAc/n-hexano, para se obter a amida desejada como duas formas tautoméricas em redor do radical benzil-tetrazol (115 mg, 27%); p.f. 100-105°C; IV (película) 3300, 2912, 1690 e 1661cm⁻¹; tautómero I (105 mg, fracção mais rápida); RMN (CDCl₃) δ 1,47 (3H, s), 1,50-2,00 (14H, m), 2,73 (2H, t, J 7Hz), 3,20 (2H, t, J 7Hz), 3,33 (2H, d, J 15Hz e m), 3,45 (1H, d, J 15Hz), 3,92 (1H, m), 4,81 (1H, s lr), 5,10 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,65 (2H, s), 6,39 (1H, m), 6,93 (1H, d, J 7Hz), 6,99 (1H, d, J 2Hz), 7,05-7,20 (7H, m), 7,32 (6H, s), 7,57 (1H, d, J 8Hz), 8,50 (1H, s); tautómero II (110 mg, fracção mais lenta); RMN (CDCl₃) δ 1,45 (3H, s), 1,50 (2H, m), 1,65-1,95 (12H, m), 2,75-2,95 (3H, m), 3,10 (1H, m), 3,25 (2H, m), 3,45 (1H, d, J 15Hz), 4,00 (1H, m), 4,75 (1H, s lr), 5,05 (1H, m), 5,10 (1H, s), 5,45 (2H, s), 6,47 (1H, m), 6,95-7,35 (14H, m), 7,45 (1H, d, J 7Hz), 7,60 (1H, d, J 7Hz), 8,80 (1H, s); Anal (C₄₂H₄₈N₈O₄ · 0,85 H₂O), C, H, N.

passo 5

Tratou-se uma solução da mistura de tautómeros de benzil-tetrazol, do Passo 4 (100 mg, 0,14 mmol) em EtOH absoluto (50 ml), com agente catalítico de Pearlman (20 mg, 20%, p/p). Colocou-se a mistura sob atmosfera de hidrogénio a 45 psi, durante 18 horas, a 50°C, filtrou-se e concentrou-se no vácuo

proporcionando uma goma (100 mg). Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de fase inversa, utilizando como eluente uma mistura de 3:1 de MeOH:H₂O para se obter o tetrazol desejado sob a forma de um sólido branco (30 mg, 34%); p.f. 169-173°C; IV (película) 3300, 2907, 1704, 1659 e 1535cm⁻¹; RMN (d⁶-DMSO) δ 1,28 (3H, s), 1,46 (2H, m), 1,65-1,95 (12H, m), 2,45 (2H, m), 2,89 (2H, t, J 7Hz), 3,20-3,50 (4H, m, e H₂O), 4,67 (1H, s lr), 4,98 (1H, m), 6,80-7,05 (4H, m), 7,25 (6H, m), 7,46 (1H, d, J 8Hz), 8,35 (2H, m), 10,90 (1H, s); Anal. (C₃₅H₄₂N₈O₄·1H₂O), C, H, N.

Exemplo 35

Ácido [R-(R*,S*)]-α-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]benzeno-heptanoico

Passo 1

A uma solução agitada de N-(t-butiloxicarbonil)fenilalanina (13 g, 49,0 mmol) e de N-metilmorfolina (11 ml) 100 mmol) em CH₂Cl₂ (125 ml) a -10°C, adicionou-se cloroformato de isobutilo (6,5 ml) 50,0 mmol). Decorridos 15 minutos a -10°C adicionou-se hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (5,02 g, 51,5 mmol) e agitou-se a solução arrefecida durante 1 hora, depois à temperatura ambiente, durante 3 horas. Verteu-se a mistura em água (100 ml) e separou-se a fase orgânica. Extraiu-se a camada aquosa com CH₂Cl₂ (2 x 100 ml), secaram-se as camadas orgânicas sobre MgSO₄, filtraram-se e removeram-se os solventes no vácuo. Purificou-se o resíduo por filtração através de sílica utilizando como eluente uma mistura de 2% de MeOH:98% de CH₂Cl₂, o que proporcionou o produto (14,39 g, 95%) sob a forma de um óleo; RMN (CDCl₃) δ 1,38 (9H, s), 2,84-3,16 (5H, m), 3,65 (3H, s), 4,94-4,96 (1H, m), 5,22-5,25 (1H, m), 7,16-7,30 (5H, m).

Passo 2

A uma solução agitada do hidroxamato do Passo

~~CONFIDENTIAL~~

1 (1,38 g, 4,48 mmol) em THF anidro (20 ml) a 0°C, adicionou-se, gota a gota, uma solução de LiAlH₄ 1,0 M (11,7 ml, 11,70 mmol). Decorridos 30 minutos adicoonou-se Et₂O humectado (100 ml), seguido por uma solução de ácido cítrico a 20% arrefecida em gelo (100 ml). Decorridos mais 30 minutos, separou-se a camada de Et₂O e extraiu-se a solução aquosa uma vez com Et₂O (100 ml). lavaram-se os extractos combinados de Et₂O com uma solução saturada de NaHCO₃ (50 ml), com água (50 ml), com uma solução de ácido cítrico a 5% (50 ml) e com água (50 ml). Depois secou-se a solução de Et₂O sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo, obtendo-se assim um sólido branco (1,09 g, 97%); IV (película) 3367, 1733 e 1689cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,43 (9H, s), 3,11 (2H, d, J 6Hz), 4,38-4,45 (1H, m), 5,10 (1H, m), 7,15-7,35 (5H, m), 9,62 (1H, s).

Passo 3

Aqueceu-se, em conjunto, 4-bromocrotonato de metilo (4,48 g, 25 mmol) e trietilfenilfosfina (6,55 g, 25 mmol), a 150°C, durante 25 minutos. A recristalização do resíduo castanho a partir de EtOH/Et₂O proporcionou o de fosfônio (5,76 g, 52%) sob a forma de um sólido branco sujo; p.f. 180-181°C.

Passo 4

A uma solução agitada de sal fosfônio do Passo 3 (1,91 g, 4,33 mmol) em água (100 ml) adicionou-se, gota a gota, NaOH 1M (4,5 ml, 4,5 mmol). Decorridos 10 minutos extraiu-se o produto em CH₂Cl₂ (50 ml) secou-se sobre MgSO₄, filtrou-se e removeu-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em EtOAc quente e filtrou-se o material insolúvel. Reduziu-se o volume do filtrado e adicionou-se 40:60 de petróleo originando a precipitação do iledo (0,86 g; p.f. 132-143°C).

Passo 5

A uma solução agitada do iledo do Passo 4, (800 mg, 2,22 mmol) em THF anidro (20 ml), à temperatura ambiente,

~~CONFIDENTIAL~~

amida (286 mg, 46%) sob a forma de um sólido branco; p.f. 111-125°C; IV (película) 1703 e 1646cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,43 (3H, s), 1,50-1,98 (14H, m), (14H, m), 2,75-2,80 (2H, m), 3,26 (1H, d, J 14,7 Hz), 3,52 (1H, d, J 14,7Hz), 3,73 (3H, s), 4,81-4,85 (2H, m), 5,07 (1H, s), 5,78 (1H, d, J 15,4Hz), 5,94 (1H, dd, J 15,4, 5,4 Hz), 6,14 (1H, dd, J 10,6, 15,5Hz), 6,37 (1H, d, J 8,1Hz), 6,91 (1H, d, J 2,2Hz), 7,10-7,27 (8H, m), 7,34 (1H, d, J 8,0Hz), 7,58 (1H, d, J 7,9Hz), 8,15 (1H, s); Anal (N₃₇H₄₃N₃O₅), C, H, N.

Passo 8

Hidrogenou-se uma solução de éster não saturado do Passo 7 (227 mg, 0,37 mmol) em EtOH absoluto (30 ml) sobre 10% de Pd/C (25 mg), a 30°C, sob atmosfera de hidrogênio a 50 psi, durante 6,5 horas. Filtrou-se o agente catalítico e lavou-se com solvente. Concentraram-se os filtrados combinados no vácuo para se proporcionar o produto sob a forma de uma espuma (145 mg, 64%); IV (película) 1718 e 1657⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,22-1,98 (23H, m), 2,24 (2H, t, J 7,4Hz), 2,63 (1H, dd, J 6,9, 13,7Hz), 2,73 (1H, dd, J 6,1, 13,7Hz), 3,26 (1H, d, J 14,7Hz), 3,51 (1H, d, J 14,7Hz), 3,65 (3H, s), 4,12-4,14 (1H, m), 4,80 (1H, s), 5,14 (1H, s), 6,13 (1H, d, J 8,5Hz), 6,91 (1H, d, J 2,3Hz), 7,08-7,29 (7H, m), 7,34 (1H, d, J 7,9Hz), 7,60 (1H, d, J 7,7Hz), 8,34 (1H, s).

Passo 9

A uma solução agitada de éster metílico do Passo 8 (145 mg, 0,24 mmol) em THF (15 ml), a 0°C, adicionou-se gota a gota, uma solução aquosa de LiOH (2,6 ml), de uma solução 0,1M, 0,26 mmol). Agitou-se a solução e deixou-se aquecer lentamente até atingir a temperatura ambiente, durante 24 horas. Depois adicionou-se uma solução de HCl 0,1M (2,9 ml, 0,29 mmol) e extraiu-se a mistura de reacção com Et₂O (2 x 25 ml). Secaram-se os extractos de Et₂O sobre MgSO₄, filtraram-se e removeu-se o solvente no vácuo. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre sílica de fase inversa utilizando como eluente uma mistu-

vés de uma seringa, 4-dimetilaminopiridina (Ca. 0,1 g) dissolvida em DMF (5 ml). Adicionou-se, gota a gota, di-t-butildicarbonato (5,43, 24,8 mmol) em DMF (10 ml). Deixou-se a mistura em agitação à temperatura ambiente, durante 24 horas. Concentrou-se a solução no vácuo e dissolveu-se o resíduo em Et₂O (100 ml). Lavou-se a solução etérea com uma solução de ácido cítrico a 10%, secou-se (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se por secagem. Isolou-se o indol protegido, desejado por cromatografia em coluna (75% EtOAc/n-hexano) proporcionando um óleo amarelo (3,58 g, 34%); IV (película) 3257, 1734, 1687cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,64 (9H, s), 3,22 (1H, d), 3,24 (1H, d) 5,04 (3H, m), 6,99 (1H, d, J 8Hz), 7,15-7,32 (7H, m), 7,41 (1H, s), 7,49 (1H, d, J 8Hz), 8,09 (1H, d, J 8Hz), 8,14 (1H, s); Anal (C₂₄H₂₆N₂O₅ · 0,33 H₂O), C, H, N.

Passo 3

Dissolveu-se o éster benzílico de 1-[(1,1-dimetiletóxi)-N-formil-DL-triptofano do Passo 2 (3,04 g, 7,20 mmol) em CH₂Cl₂ (10 ml) sob atmosfera de azoto. Arrefeceu-se a solução até 0°C num banho de sal gelado. Adicionou-se trietilamina (2,21 g, 21,6 mmol) seguida de trifosgênio (0,80 g, 2,4 mmol) em CH₂Cl₂ (15 ml). Deixou-se a mistura aquecer até atingir a temperatura ambiente e deixou-se em agitação durante 10 horas. Depois concentrou-se o solvente no vácuo e colocou-se o resíduo em Et₂O. Filtrou-se o hidrocloreto de trietilamina, concentrou-se o filtrado por secagem e isolou-se o produto por cromatografia ultra-rápida (75% de EtOAc/n-hexano) para se produzir o isonitrilo desejado sob a forma de um óleo amarelo (2,54 g, 87%); IV (película) 2149, 1735cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,67 (9H, s), 3,29 (1H, dd, J 7, 16Hz), 3,41 (1H, dd, J 7, 15Hz), 4,60 (1H, dd, J 7, 7Hz), 5,18 (2H, s), 7,23-7,36 (7H, m), 7,49 (1H, d, J 8Hz), 7,57 (1H, s), 8,15 (1H, d, J 8Hz); Anal (C₂₄H₂₄N₂O₄ · 0,5 H₂O), C, H, N.

Passo 4

Dissolveu-se o isonitrilo do Passo 3 (2,05 g,

~~CONFIDENTIAL~~

5,1 mmol) em THF anidro (15 ml) e arrefeceu-se a solução a -78°C sob uma atmosfera de árgon. Adicionou-se HMPA (0,88 ml, 5,1 mmol) seguida de uma solução de lítio-bis-(trimetilsilil)amida (6,0 ml de uma solução 1,0 M). Após agitação durante 30 minutos a -78°C , adicionou-se lentamente metil-iodeto (0,31 ml, 5,2 mmol). Decorridas mais 3 horas deixou-se a mistura aquecer até atingir a temperatura ambiente e agitou-se durante mais uma hora. Depois concentrou-se o solvente no vácuo, dissolveu-se o resíduo em água e extraiu-se com Et_2O (2 x 25 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados (MgSO_4) filtraram-se e concentraram-se no vácuo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia ultra-rápida (50% $\text{Et}_2\text{O}/n$ -hexano) para se produzir o produto alquilado desejado sob a forma de um sólido branco (1,94 g, 79%); p.f. $29-30^{\circ}\text{C}$; IV (película) 2138, 1741cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 1,58 (9H, s), 2,72 (1H, d, \underline{J} 17Hz), 3,13 (1H, d, \underline{J} 17Hz), 3,20 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,29 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,54 (3H, s), 4,99 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 5,03 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 7,07-7,28 (7H, m), 7,42 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,54 (1H, s), 8,05 (1H, d, \underline{J} 8Hz); Anal ($\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{H}_2\text{O}_6$), C, H, N.

Passo 5

Dissolveu-se (\pm)-~~7~~-ciano-1-[(1,1-dimetiletóxi)carbonil]-225-[(fenilmetóxi)carbonil]-1H-indol-3-butanoato de 1-metil (0,241 g, 0,50 mmol), em EtOH (5 ml). Arrefeceu-se a solução para 5°C num banho de acetona-gelo e adicionou-se gota a gota HCl etanólico. Adicionou-se água (0,1 ml) e deixou-se a reacção aquecer até atingir a temperatura ambiente. Deixou-se a solução em agitação durante 24 horas e concentrou-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o óleo em EtOAc (50 ml) e lavou-se com uma solução de Na_2CO_3 a 10% (50 ml). Secou-se (MgSO_4) a fase orgânica, filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Isolou-se o produto por cromatografia ultra-rápida (50% EtOAc /n-hexano) para se produzir a amina desejada (0,120 g, 67%), sob a forma de um óleo amarelo; IV (película) 3350, 3245, 1741cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 2,12 (2H, s lr), 3,17 (1H, d, \underline{J} 18Hz), 3,28 (1H, d, \underline{J} (18Hz), 3,37 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,43 (3H, s), 3,53 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 4,82 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 4,92 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 6,73 (1H, d, \underline{J} 2Hz),

6,95-7,21 (8H, m), 7,47 (1H, s), 8,42 (1H, s).

Passo 6

Dissolveu-se (\pm)- β -amino- β -[(fenilmetoxi)carbonil]-1H-indol-3-butanoato de metilo (120 mg, 0,33 mmol) do Passo 5 em THF anidro (10 ml) sob atmosfera de árgon. Injectou-se trietilamina (55 μ l, 0,40 mmol). Arrefeceu-se a solução para 0°C num banho de sal gelado e injectou-se cloroformato de 2-adamantilo (77 mg, 0,36 mmol) dissolvido em THF (5 ml). Agitou-se a solução durante 12 horas, à temperatura ambiente antes de se filtrar o hidrocloreto de trietilamina. Adicionou-se dicloroetano (50 ml) e lavou-se a solução com água (2 x 25 ml). Secou-se a camada orgânica (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se no vácuo. Isolou-se o produto por cromatografia ultra-rápida (50% de Et₂O/n-hexano) para se obter o uretano desejado (105 mg, 58%); p.f. 61-62°C; IV (película) 3412, 1738cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,49-2,09 (14H, m), 3,12 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,30 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,38 (3H, s), 3,72 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,80 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 4,83 (1H, s lr), 4,98 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 5,11 (1H, d, \underline{J} 12Hz), 6,88 (1H, s), 6,79 (1H, s), 7,03 (1H, t, \underline{J} 7Hz), 7,14 (1H, t, \underline{J} 7Hz), 7,17-7,34 (6H, m), 7,48 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,30 (1H, s); Anal. (C₃₂H₃₆N₂O₆), C, H, N.

Passo 7

Adicionou-se ao composto (\pm)- - [(fenilmetoxi)carbonil]-225-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]-1H-indol-3-butanoato de metilo (105 mg, 0,19 mmol) do Passo 6, num tubo de 250 ml, paládio-em-carvão (10%, Ca 20 mg) e EtOH (75 ml). Vedou-se o tubo num dispositivo de hidrogenação de Parr e carregou-se com H₂ gasoso (45 psi). Iniciou-se a agitação após a pressurização e continuou-se durante 12 horas. Depois da reação se encontrar completa, filtrou-se o paládio em carvão e concentrou-se o filtrado no vácuo. Purificou-se o produto por cromatografia ultra-rápida, utilizando como eluente uma mistura de 2:1 de MeOH/H₂O para se obter o ácido desejado sob a forma de um pó branco (77 mg, 88%); p.f. 108-109°C; IV (película) 3413,

1733cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,47-2,07 (14H, m), 3,14 (1H, d, J (16Hz), 3,26 (1H, d, J 16Hz), 3,64 (3H, s), 3,76 d, J 15Hz), 3,84 (1H, d, J 15Hz), 4,83 (1H, s lr), 5,75 (1H, s lr), 5,96 (1H, s), 6,98-7,04 (2H, m), 7,10 (1H, t, J 7Hz), 7,28 (1H, d, J 8Hz), 7,61 (1H, d, J 8Hz), 8,34 (1H, s); Anal. (C₂₅H₃₀N₂O₆), C, H, N.

Passo 8

Dissolveu-se (±)-β-[[tríciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-1H-indol-3-butanoato de metilo (200 mg, 0,44 mmol) do Passo 7, em THF anidro (10 ml). Adicionou-se pentafluorofenol (88 mg, 0,48 mmol), seguindo-se-lhe N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida (100 mg, 0,48 mmol). Deixou-se a solução em agitação durante 2 horas antes de injectar na solução de feniletilamina (60 mg, 0,50 mmol). Deixou-se a mistura em agitação durante 16 horas. Concentrou-se a solução no vácuo, adicionou-se EtOAc e filtrou-se a diciclo-hexilureia. Concentrou-se o filtrado no vácuo e isolou-se o produto por cromatografia ultra-rápida (15% de EtOAc/n-hexano), obtendo-se um sólido branco (180 mg, 73%; p.f. 78-79°C; IV (película) 3333, 1730, 1659cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,51-2,04 (14H, m), 2,61 (2H, m), 2,94 (1H, d, J 16Hz), 3,21 (1H, d, J 15Hz), 3,37 (1H, d, J 7Hz), 3,41 (1H, d, J 7Hz), 3,46 (1H, d, J 15Hz), 3,57 (1H, d, J 15Hz), 3,62 (3H, s), 4,78 (1H, s lr), 5,88 (1H, s lr), 6,58 (1H, s lr), 6,92 (1H, d, J 2Hz), 7,03-7,26 (7H, m), 7,33 (1H, d, J 8Hz), 7,56 (1H, d, J 8Hz); Anal. (C₃₃H₃₉N₃O₅ · 0,75 H₂O), C, H, N.

Exemplo 37

Éster (±) (tríciclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo de ácido [1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-[[2-fenetil)-amino]carbonil]-3-butinil]-carbâmico

Preparou-se o Exemplo 37 utilizando o brometo de propargilo do Passo 4 do Exemplo 36.

Exemplo 38

Ácido [1R-[1 α ,2 β ,3 α [R*,S*]], 4 α]-3[[[2-[[1-(hidroximetil)-2-
-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmtil)-1-metil-2-oxoetil]ami-
no]carbonil]oxi]-4,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-2-acético

Passo 1

O método foi exactamente idêntico ao do Exem-
plo 5, com excepção de ter utilizado metil[1R-(1 α ,2 α ,3 β)]-2-
-[(clorocarbonil)oxi]-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]heptano-3-
-acetato de (4-nitrofenol)-metilo; p.f. 78-81°C; $[\alpha]_D^{20} + 6,2^\circ$
(c = 0,62; MeOH.); IV (película) 1729, 1696 e 1660 cm^{-1} ; RMN
(CDCl_3) δ 0,79 (3H, s), 0,85 (3H, s), 0,96 (3H, s), 1,05-1,20
(1H, m), 1,20-2,00 (7H, m), 2,43 (1H, dd, J 8 e 15Hz), 2,60-
-270 (1H, m), 2,75-2,90 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,29 (1H,
d, J 15Hz), 3,35-3,50 (2H, m), 3,40 (1H, d, J , 14Hz), 4,10-4,30
(2H, m), 5,07 (1H, s lr), 5,13 (2H, s), 6,23 (1H, s lr), J
7Hz), 6,98 (1H, d, 2Hz), 7,00-7,25 (7H, m), 7,32 (1H, d, J
8Hz), 7,43 (2H, d, J , 8Hz), 8,15 (2H, d, J 8Hz), 8,39 (1H, s);
Anal. $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{O}_8\text{N}_4$; C, H, N.

Passo 2

Tratou-se o éster do Passo 1 (430 mg, 0,59
mmol) sob a forma de uma solução em EtOH absoluto (100 ml) com
Pd/C a 10% (43 mg, 10%, p/p) e colocou-se a mistura resultante
sob uma atmosfera de hidrogénio a uma pressão de 50 psi, com
agitação durante 1 hora. Decorrido este período de tempo fil-
trou-se a mistura com o auxílio de um filtro e removeu-se o sol-
vente no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica
de fase inversa utilizando como eluente 50% de MeOH em H_2O , pa-
ra se obter o ácido com a forma de um sólido branco (130 mg,
73%); p.f. 93,7-97,5°C (MeOH/ H_2O); $[\alpha]_D^{20} + 7,7^\circ$ (c = 0,96,
MeOH); IV (película) 1708 e 1660 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ 0,75 (3H,
s), 0,82 (3H, s), 0,93 (3H, s), 1,05-1,40 (2H, m), 1,46 (3H,
s), 1,50-1,65 (3H, m), 2,27 (1H, dd, J 8 e 13Hz), 2,35-2,49
(1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J 7 e 14Hz), 2,90
(1H, dd, J 7 e 14Hz), 3,12 (1H, d, J 15Hz), 3,28 (1H, d, J
15Hz), 4,05-4,20 (1H, m), 4,31 (1H, d, J 4Hz), 4,40-4,70 (1H,

lr), 5,21 (1H, s lr), 6,57 (1H, d, \underline{J} 9Hz), 6,94 (1H, s lr), 7,05-7,30 (7H, m), 7,33 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,55 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,54 (1H, s); Anal. $C_{34}H_{43}N_3O_6 =,5H_2O$, C, H, N.

Exemplo 39

[1R-[1 α ,2 α][R*(S*)]] e [1S-[1 α ,2 α][S*(R*)]] [[2-[[[2-[[1-(hidroximetil)-2-feniletil]amino]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxoetil]amino]carbonil]oxi]-1-metilciclo-hexil]-carbonil]-glicina

Passo 1

O método foi idêntico ao descrito no Exemplo 5, com exceção de se ter utilizado cis-(\pm)-[[[2-[(clorocarbonil)-oxi]-1-metil-1-ciclo-hexil]carbonil]amino]acetato de fenilmetilo. P.f. 78-81°C; IV (película) 3600-3200, 3000-2800, 1760, 1705 e 1651 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,16 (1,5H, s), 1,19 (1,5H, s), 1,20-2,20 (11H, m), 2,78 (2H, d, \underline{J} 8Hz), 3,20-3,75 (4H, m), 3,80-4,00 (1H, m), 4,10-4,30 (2H, m), 4,78 (0,5H, t, \underline{J} 6Hz), 4,90-5,10 (2,5H, m), 5,26 (0,5H, s lr), 5,52 (0,5H, s lr), 6,38 (0,5H, d, \underline{J} 8Hz), 6,48 (0,5H, d, \underline{J} 8Hz), 6,52-6,65 (1H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 7,00-7,50 (13H, m), 7,57 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,05 (1H, lr); Anal. $C_{39}H_{46}N_4O_7 =,5H_2O$; C, H, N.

Passo 2

Colocou-se o éster do Passo 1 (60 mg, 0,09 mmol) e 10% de Pd/C (50 mg), em EtOH absoluto (50 ml), sob atmosfera de hidrogênio a 50 psi, a 25°C, com agitação durante 4 horas. Decorrido este período de tempo filtrou-se a mistura com o auxílio de um filtro, concentrou-se no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente 60% de MeOH em H_2O , para se obter o produto sob a forma de um sólido não cristalino. (40 mg, 80%); p.f. 94-99°C; IV (película) 1709 e 1694 cm^{-1} ; RMN ($CDCl_3$) δ 1,10-2,00 (13H, m), 2,10-2,30 (1H, m), 2,72 (1H, dd, \underline{J} 6 e 14Hz), 2,84 (1H, dd, \underline{J} 7 e 14Hz), 3,15-3,60 (4H, m), 3,75-4,05, (2H, m), 4,15-4,30

(1H, s br), 4,55-4,75 (0,5H, m), 4,80-5,00 (0,5H, m), 6,90-7,10 (3H, m).

Exemplo 40

Isômero (-) do ácido-[1R-[1 α -(R*(R*))2 β]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]amino]-1-feniletal]amino]-4-oxobutanoico.

Tratou-se a amina 60 K do Esquema IX (100 mg, 0,21 mmol) sob a forma de uma solução em EtOAc (30 ml), com anidrido succínico (30 mg, 0,3 mmol) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente durante 18 horas antes de se efectuar a remoção do solvente no vácuo e de se efectuar a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente 60% de MeOH em H₂O como eluente para se obter o produto (93 mg, 77%); p.f. 106-111°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} -33,5^\circ$ (c=0,81, MeOH), IV (película) 3320, 2933, 2860, 1714 e 1661 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 0,88 (3H, d, J 6,5Hz), 1,0-1,35 (4H, m), 1,47 (3H, s), 1,40-1,80 (4H, m), 1,95-2,05 (1H, m lr), 2,40-2,65 (4H, m), 3,20-3,35 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m), 4,90-5,00 (1H, s lr), 5,30-5,40 (1H, s lr), 6,40-6,50 (1H, s lr), 6,97 (1H, s), 7,05-7,30 (8H, m), 7,33 (1H, d, J 8Hz), 7,54 (1H, d, J 8Hz), 8,60 (1H, s); EM(FAB) m/e 577,2 (M+1) e 217,0 (100); Anal. C₃₂H₄₀N₄O₆ · 0,5H₂O; C, H, N.

Exemplo 41

Isômero (-) do ácido [1R-[1 α -(R*(R*))],2 β]]-4-[[2-[[3-(1H-indol)-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]amino]-1-feniletal]amino]oxo-2-butenico.

Tratou-se uma solução agitada de fumarato de etilo de mono-(2-trimetilsililo) (350 mg, 0,7 mmol) em EtOAc (20 ml) e de pentafluorofenol (184 mg, 1,00 mmol), com dicitclohexilcarbodi-imida (218 mg, 1,05 mmol) e com a amina 6K (Esquema IX) (1 mmol) e deixou-se permanecer durante 18 horas à temperatura ambiente. Depois filtrou-se a mistura de reacção e la-

vou-se o filtrado com H₂O (2 x 20 ml) e secou-se sobre MgSO₄. Depois removeu-se o solvente no vácuo e efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente 75% de MeOH em H₂O para se obter o éster levemente impuro (400 mg) que se dissolveu em THF (20 ml) e se tratou com fluoreto de tetrabutílamônio em THF (3 ml de uma solução 1M, 3 mmol) e deixou-se permanecer à temperatura ambiente durante 1,4 horas. Decorrido este período de tempo, concentrou-se a mistura de reacção no vácuo e colocou-se o resíduo em EtOAc (30 ml) e lavou-se com uma solução de ácido cítrico 1M (30 ml) e depois com H₂ (30 ml). Secou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e concentrou-se no vácuo e cromatografou-se o resíduo sobre gel de sílica de fase inversa utilizando como eluente 75% de MeOH em H₂O para se obter o produto sob a forma de um sólido branco (200 mg, 47%); p.f. 131-135°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} - 36,1^\circ$ (c = 1, MeOH); IV (película) 3307, 2933, 2858, 1707 e 1666cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 0,85 (3H, d, \underline{J} 6,5 Hz), 1,00-1,75 (11H, m), 1,95-2,05 (1H, s lr), 3,22 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,33 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,50-3,80 (2H, m), 3,50-4,20 (1Hz lr), 4,20-4,30 (1H, m), 5,10-5,20 (1H, s lr), 5,30 (1H, s lr), 6,64 (1H, s lr), 6,79 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 6,90-7,35 (10H, m), 7,50 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,79 (1H, s lr), 8,59 (1H, s); EM (BAR) $\underline{m/e}$ 575,1 (M+1) e 288,9 (100); Anal. C₃₃H₃₈N₄O₆. 0,25₂O; C, H, N.

Exemplo 42

Isómero (-) do ácido [1R-[1 α [R*(S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxo-propil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-butanoico.

Empregaram-se exactamente os mesmos métodos que se aplicaram no Exemplo 19, exceptuando o facto de se ter utilizado trans-(-)-2-metilciclo-hexiloxicarbonil- -metil-R-triptofano (2K no Esquema I) (216 mg, 61%); p.f. 97-102°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} + 37^\circ$ (c = 0,22, MeOH); IV (película) 3315, 2930, 2859, 1700 e 1660 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 0,82 (3H, d, \underline{J} 6,5Hz), 1,00-1,75 (11H, m), 1,90-2,00 (1H, s lr), 2,40-2,70 (6H, m),

2,85-3,00 (1H, m lr), 3,23 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,30 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,45-3,65 (1H, s lr), 4,20-4,30 (2H, m lr), 5,26 (1H, s), 5,10-5,80 (1H, lr), 6,15-6,25 (1H, s lr), 6,90-7,20 (9H, m), 7,33 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,53 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 8,72 (1H, s); EM (BAR) $\underline{m/e}$ 591,2 (M+1), 100); Anal. C₃₃H₄₂N₄O₆; C, H, N.

Exemplo 43

Isômero (-) do ácido[IR[1 α [R*(R*), 2 β]]-4-[[2-[[3-1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[[(2-metil-1-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-1-oxopropil]amino]-3-fenilpropil]amino]-4-oxo-2-butenóico.

Empregaram-se exactamente os mesmos métodos que se aplicaram no Exemplo 19A com a excepção de ter utilizado trans(-)-2-metilciclohexiloxicarbonil- α -metil-R-triptofano.

(170 mg, 7,3%); p.f. 118-128°C (MeOH/H₂O); $[\alpha]_D^{20} + 74^\circ$ (c = 0,42, MeOH); IV (película) 3500-3200, 2933, 2858, 1695 e 1662 cm⁻¹; RMN (CD₃OD) δ 0,89 (3H, d, \underline{J} 6,5Hz), 1,00-1,80 (11H, m), 2,00-2,10 (1H, m lr), 2,65-2,75 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,16 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,36 (1H, d, \underline{J} 14,5Hz), 3,60-3,70 (1H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 6,72 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 6,90-7,30 (9H, m), 7,30 (1H, d, \underline{J} 8Hz), 7,50 (1H, d, \underline{J} 8Hz); EM (BAR) $\underline{m/e}$ 589,2 (M+1) 220,2 (100); Anal. C₃₃H₄₀N₄O₆ · H₂O; C, H, N.

Exemplo 44

Éster triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-ilo de ácido [2-[[1-(hidroximetil)-2-hidroxi-2-feniletal]-1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-etil]carbâmico

Empregaram-se exactamente os mesmos métodos utilizados no Exemplo 19, exceptuando o facto de se ter utilizado L(+)-treo-2-amino-1-fenil-1,3-propanodiol. Produção 2g, 73% de rendimento; p.f. 69-73°C; $[\alpha]_D^{20} + 47,3^\circ$ (c = 0,97, MeOH); IV (película) 3396, 1695 e 1663 cm⁻¹; RMN (CDCl₃) δ 1,48 (3H, s), 1,52-1,97 (14H, m), 3,10 (1H, s lr), 3,17 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,27 (1H, d, \underline{J} 15Hz), 3,72-4,10 (4H, m), 4,77 (1H, s lr), 5,01

(1H, d, J 3,5Hz), 5,26 (1H, s), 6,69 (1H, d, J 7,5Hz), 6,81 (1H, d, J 2Hz), 7,09-7,40 (8H, m), 7,55 (1H, d, J 8Hz), 8,13 (1H, s), : Anal. $C_{32}H_{39}N_3O_5 \cdot 0,25H_2O$, C, H, N.

Exemplo 45

Éster (±)-tríciclo[3.3.3^{3,7}]dec-2-ilo de ácido [1-(1H-indol-2-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-feniletil)amino]etil]-carbâmico

Passo 1

Éster etílico de ácido 1-(4-metilfenil)sulfonil-1H-indol-2-carboxílico

A uma suspensão agitada de hidreto de sódio (3,7 g, 120 mmol), 80% em óleo de parafina) em THF seco (75 ml), adicionou-se uma solução de éster etílico de ácido indol-2-carboxílico (18,9 g, 100 mmol) em THF seco (75 ml), durante 1 hora, com agitação enquanto se conservava a temperatura interna a 30°C. Agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos e depois adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de p-tolueno-sulfonilo (22,9 g, 120 mmol) em THF seco (75 ml), à mistura em agitação. Decorridas 2 horas com agitação à temperatura ambiente e uma hora a 45°C, evaporou-se o solvente no vácuo e repartiu-se o resíduo entre água e éter etílico. Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ e evaporou-se o solvente para se obter um sólido que recristalizou a partir de éter diisopropílico (26,8 g, 78%), p.f. 92-95°C.

Passo 2

2-hidroxi-metil-1-(4-metilfenil)-sulfonil-1H-indol

A uma solução agitada de Red-Al (di-hidro-bis-metoxietoxi)aluminato de sódio 70% em tolueno) (30 ml) em THF seco (100 ml) arrefecida a 5°C e sob uma atmosfera de azoto, adicionou-se gota a gota e a esta temperatura, uma solução do composto do Passo 1 (26,8 g, 78 mmol) em THF seco (75 ml). Após

ter-se agitado durante 1 hora a 5°C e depois durante uma hora à temperatura ambiente, arrefeceu-se a mistura a 10°C e tratou-se gota a gota com NaOH 2N, para se efectuar a hidrólise do complexo intermédio. Separou-se a fase orgânica e evaporou-se o solvente no vácuo. Dissolveu-se o resíduo em éter etílico, lavou-se a solução com água, secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se para se obter o álcool pretendido (23,3 g, 98%) sob a forma de um óleo amarelo; IV (película) 3500, 1597 cm⁻¹.

Passo 3

2-bromometil-1-(4-metilfenil)-sulfonil-1H-indol

A uma solução de trifenilfosfina (20,2 g, 77 mmol) em CH₂Cl₂ (80 ml) adicionou-se, gota a gota, uma solução de bromina (11,9 g, 77 mmol) em CH₂Cl₂ seco (40 ml). Prosseguiu-se a agitação durante uma hora e depois adicionou-se, gota a gota, uma solução do composto do passo 2 (23,1 g, 77 mmol) em CH₂Cl₂ (40 ml). Deixou-se a mistura resultante em agitação durante 12 horas. Após remoção do solvente, colocou-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se com água. Secou-se o extracto orgânico sobre MgSO₄ e evaporou-se o solvente no vácuo. Efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente tolueno, pelo que se produziu um óleo amarelo (21,0 g, 75%); IV (película) 1600 cm⁻¹, EM (70eV): m/z 363 (M+, 12,6), 129 (100).

Passo 4

Éster metílico 2-metil-3-[[1-(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]-N-(fenilmetileno)alanina racémica

A uma solução agitada de Kot.Bu (5,1 g, 45 mmol) em THF seco (25 ml) arrefecida a -40°C, adicionou-se gota a gota, a esta temperatura, uma solução de éster metílico de N-(fenilmetileno)-DL-alanina (8,7 g, 45 mmol) em THF seco (40 ml) sob atmosfera de azoto. Agitou-se a mistura durante uma hora a -40°C e depois adicionou-se, gota a gota, mantendo a temperatu-

ra, uma solução do composto do passo 3 (16,5 g, 45 mmol) em THF seco (50 ml). Após ter-se completado a adição, agitou-se a mistura durante duas horas a -20°C , depois deixou-se aquecer até atingir a temperatura ambiente e deixou-se em repouso durante a noite. Evaporou-se o solvente no vácuo, proporcionando uma resina, cuja trituração com éter etílico e água proporcionou o composto pretendido (16,5 g, 75) sob a forma de um sólido branco, P.f. $151-154^{\circ}\text{C}$.

Passo 5

Éster metílico de 2-metil-3-[[1-(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]alanina racêmica

Agitou-se durante a noite uma suspensão do composto do passo 4 (16,1 g, 34 mmol) em etanol (100 ml) e ácido clorídrico 2N (20 ml). Após remoção do solvente no vácuo, efectuou-se a suspensão do resíduo em água (400 ml), tornou-se alcalino com NaCO_3 , extraiu-se com éter etílico e secou-se sobre MgSO_4 . Evaporou-se o solvente proporcionando um óleo. Submeteu-se este óleo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluentes misturas de acetato de etilo/tolueno numa proporção de 8:93 (v/v) e demetanol/tolueno numa proporção de 1:99 (v/v), para se obter o composto desejado (9,9 g, 75%) sob a forma de um óleo; IV (película) 1735 cm^{-1} .

Passo 6

Éster metílico racêmico de N-[(2-adamantiloxi)carbonil]-2-metil-3-[[1-(4-metilfenil)sulfonil]-1H-indol-2-il]alanina racêmica

A uma solução agitada do composto do passo 5 (9,9 g, 25 mmol) em THF seco (100 ml) adicionou-se, gota a gota uma solução de 2-adamantilcloroformato (6,4 g, 30 mmol) em THF seco (15 ml). Após uma hora de agitação, filtrou-se a mistura de reação e removeu-se o solvente no vácuo. Agitou-se o resíduo com uma mistura de petróleo límpido (100 ml) e éter metíli-

~~CONFIDENTIAL~~

co (20 ml) para se obter o composto pretendido sob a forma de um sólido incolor, que se removeu por filtração (13,9 g, p.f. 119-122°C).

Passo 7

N-[2-adamantiloxi)carbonil]-2-metil-3-[[1-(4-metilfenil) sulfonil]-1H-indol-2-il]alanina racêmica

A uma solução agitada do composto do passo 6 (0,54 g, 0,95 mmol) numa mistura de 1,4-dioxano (10 ml) em água (2 ml) adicionou-se LiOH (11,5 mg, 4,8 mmol) e agitou-se durante 5 dias. Após remoção do solvente no vácuo, efectuou-se uma suspensão do resíduo em água, acidificou-se com uma solução de ácido cítrico 1M, para pH 4,5 e extraiu-se com acetato de etilo. Sdcou-se a fase orgânica sobre MgSO₄ e evaporou-se no vácuo, produzindo o ácido (0,5 g, 96%) sob a forma aproximada de uma espuma incolor, m.p. (não cristalina) 106°C (sedimentação).

Passo 8

N-[(2-adamantiloxi)carbonil]-2-metil-3-(1H-indol-2-il)alanina racêmica

Agitou-se durante 60 horas a 70°C, uma mistura do composto do passo 7 (6,8 g, 12 mmol) e KOH (2,7 g, 48 mmol) em etanol (100 ml). Após remoção do solvente no vácuo, repartiu-se o resíduo entre água (150 ml) e éter etílico. Separou-se a fase aquosa límpida, acidificou-se para pH 4,5, quando se precipitou um óleo que solidificou lentamente. Recolheu-se o sólido por filtração, lavou-se sucessivamente com água e secou-se para se obter o ácido carboxílico desejado (3,9 g, 81%) sob a forma de um sólido branco, p.f. 210-216°C.

Passo 9

Agitou-se durante uma hora uma mistura do composto do passo 8 (0,53 g, 1,3 mmol) e de 1,1'-carbonil-di-imi-

do Exemplo 20. Efectuou-se a cromatografia do resíduo bruto sobre gel de sílica, utilizando como eluente 1% de MeOH/99% de CH₂Cl₂.

Diaestereoisômero 1

Obteve-se o diaestereoisômero 1 (0,17 g, 13%) sob a forma de um sólido amorfo de cor bege, clara, p.f. 86-90°C; Rf 0,40 (MeOH/CH₂Cl₂ 1:99).

Diaestereoisômero 2

Obteve-se o diaestereoisômero 2 (0,21 g, 17%) sob a forma de um sólido amorfo cor bege clara, p, 88-92°C; Rf 0,35 (MeOH/CH₂Cl₂, 1:99).

Exemplo 48

Ácido 4-[[2-[[3-(1H-indol-2-il)-2-metil-1-oxo-[[tríciclo[3.3.-1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]-amino]-4-oxobutanoico (Diaestereoisômero 1)

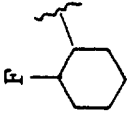
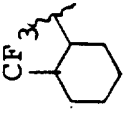
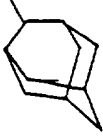
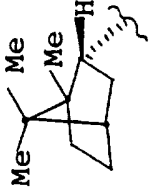
Seguiu-se o método descrito no Passo 7 do Exemplo 20, anterior, mas utilizando o composto do Exemplo 47A.

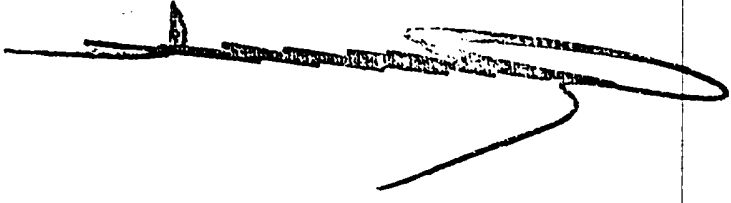
Exemplo 49

Ácido 4-[[2-[[3-(1H-indol-2-il)-2-metil-1-oxo-[[tríciclo[3.3.-1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-feniletil]-amino]-4-oxobutanoico (Diaestereoisômero 2)

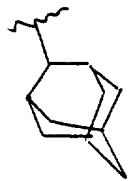
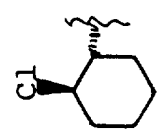
Seguiu-se o método descrito no Passo 7 do Exemplo 20, anterior, mas utilizando o composto do Exemplo 47 B.

QUADRO I (continuação)

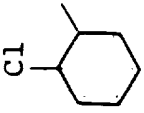
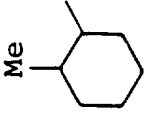
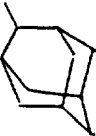
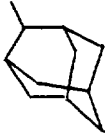
No	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
5	Do	-SO ₂ -	Me	H	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
6		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
7	Do	-O-CO-	Me	Me	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
8		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
9	Do	-O-CO-	Me	Me	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
10		-O-CO-	Me	Me	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
11		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph



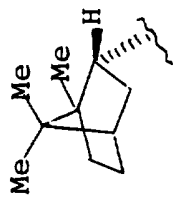
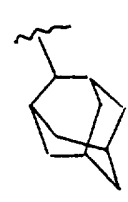
QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
12	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCO(CH ₂) ₂	H	Ph
13		-O-CO-	Me	H	-CONHOH ₂ CO ₂ H	H	H	H	Ph
14	Do	-O-CO-	Me	H	-CONHCH ₂ CH ₂ COOH	H	H	H	Ph
15	Do	-O-CO-	Me	Me	H	H	H	H	Ph
16		-O-CO-	Me	H	H	H	H	H	Ph

QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
17		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ OH	H	H	H	Ph
18	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ OCOCH ₂ COOH	H	H	H	Ph
19		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ OCOCH ₂ COOH	H	H	H	Ph
20		-O-CO-	Me	H	H	H	H	H	Ph
21		-O-CO-	-CH ₂ O	H	H	H	H	H	Ph
22	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph

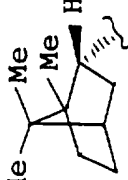
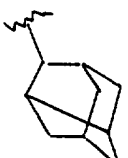
QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
23	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-CH ₂ OCO(CH ₂) ₂ COOH	H	Ph
24	DO	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	Ph
25		-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	Ph
26		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	H	H	H	Ph
27	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCO(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph

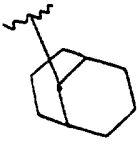
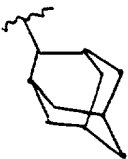
QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
28	Do	-O-CO-	Me	Me	H	H	H	H	Ph
29	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ -S(=O)-CH ₂ COOH	H	H	H	Ph
30	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ -SO ₂ -CH ₂ COOEt	H	H	H	Ph
31	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ -S(=O)-CH ₂ COOEt	H	H	H	Ph
32	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCOCH=CHCOOH	H	Ph

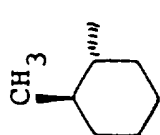
QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
33	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₃ SCH ₂ COOH	H	H	H	Ph
34		-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCOCH=CH-COOME	H	Ph
35	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCOCH=CHCOOH	H	Ph
36		-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCOCH ₂ COOH	H	Ph
37	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ SOCH ₂ COOEt	H	H	H	Ph

QUADRO I (continuação)

Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
38	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ COOH	H	H	H	Ph
39	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH	H	H	H	Ph
40		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCOCH=CHCOOH	H	H	H	Ph
41		-O-CO-	Me	H	H	H	-O-CO-(CH ₂)COOH	H	Ph
42	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-CONH-(CH ₂) ₂ COOH	H	Ph

QUADRO I (continuação)

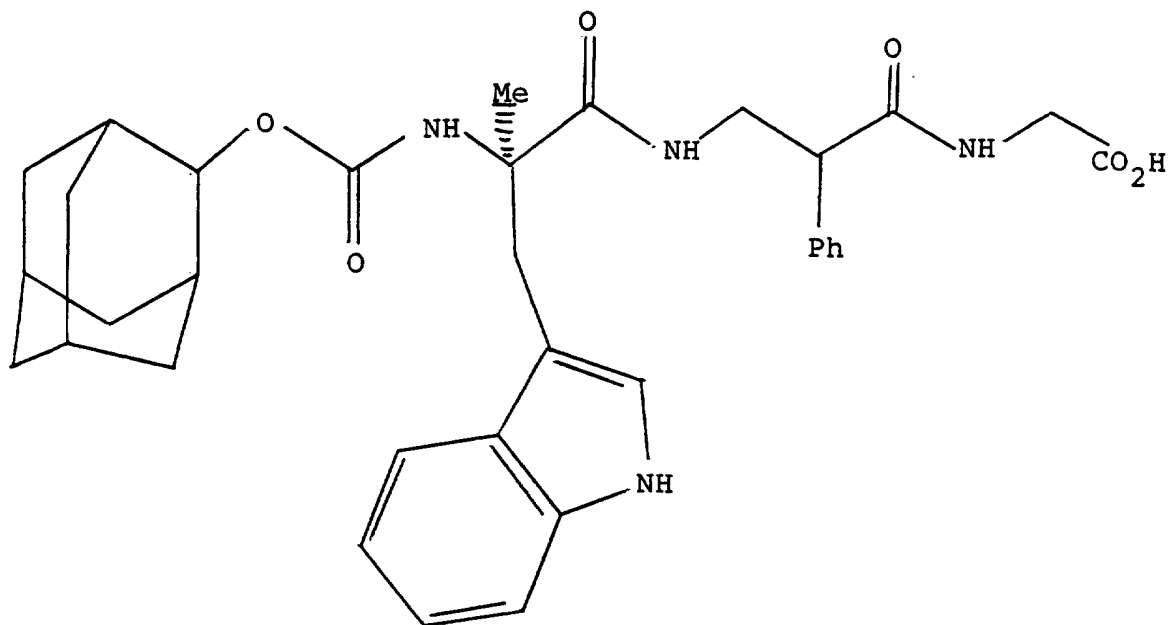
Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
43		-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NH-CO-CH=CHCOOH	H	H	H	Ph
44	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NH-CO-(CH ₂) ₂ COOH	H	H	H	Ph
45	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCO-CH=CHCOOH	H	Ph
46	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NHCO-(CH ₂) ₂ COOH	H	Ph
47	Do	-O-CO-	Me	H	CH ₂ OH	H	H	H	Ph

QUADRO I (continuação)

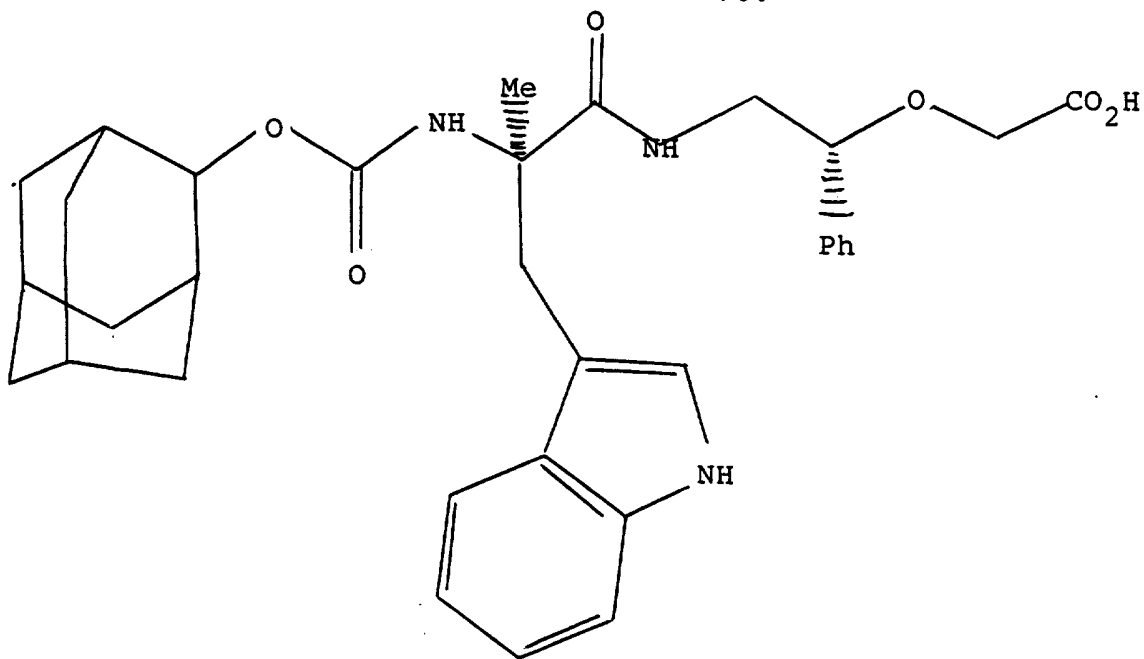
Nº	R ¹	A	R ²	R ⁹	R ³	R ¹²	R ⁴	R ¹³	Ar
48		-O-CO-	Me	H	-(CH=CH) ₂ COOH	H	H	H	Ph
49	Do	-O-CO-	Me	H	H	H	-NH-CO-(CH ₂) ₂ CO-NH		Ph
50	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCOCH=CHCOOMe	H	H	H	Ph
51	Do	-O-CO-	Me	H	-CH ₂ NHCOCH ₂ COOH	H	H	H	Ph

QUADRO II

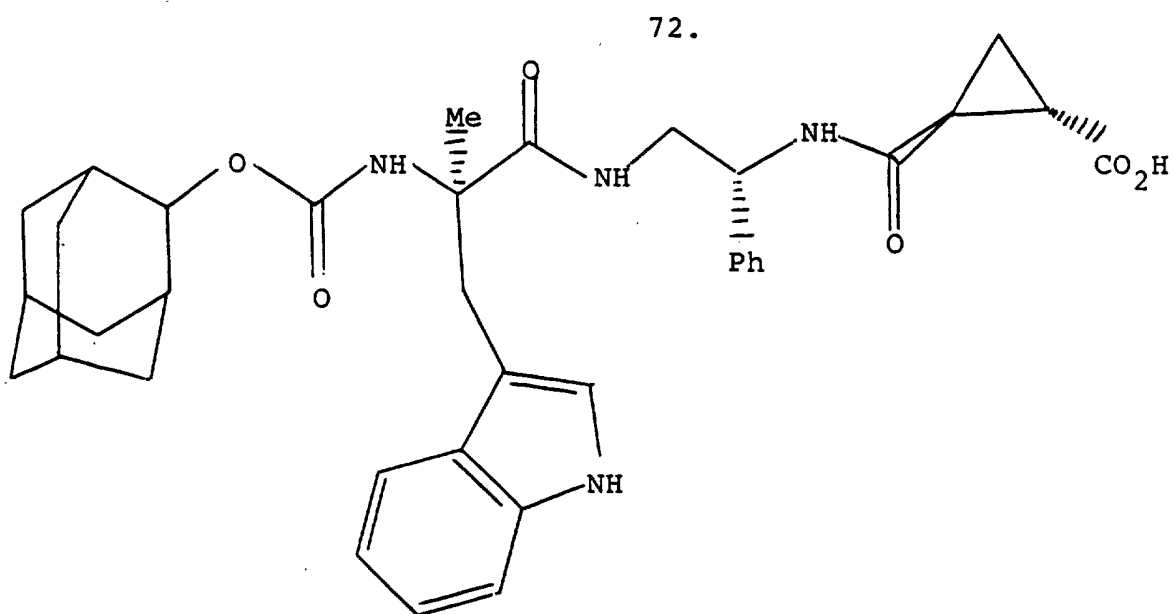
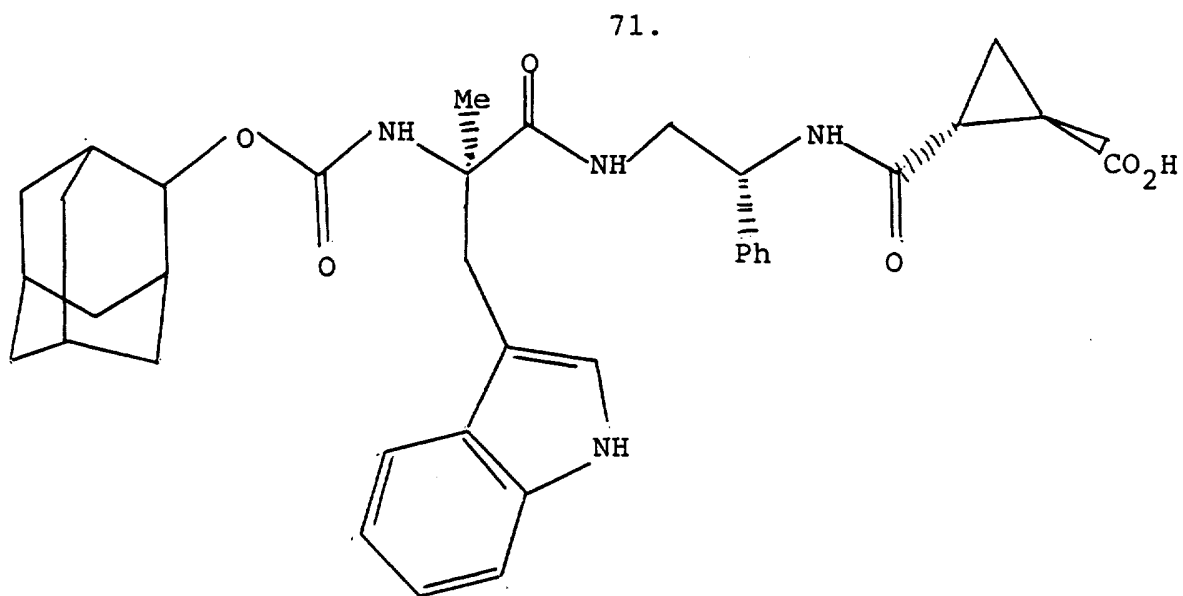
69.



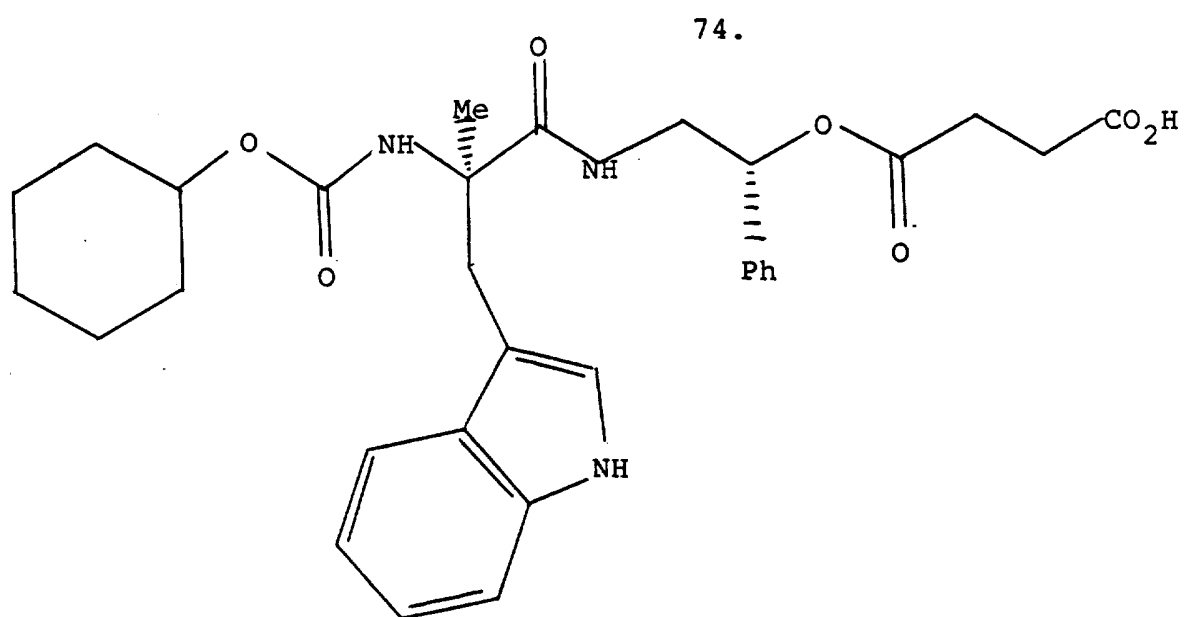
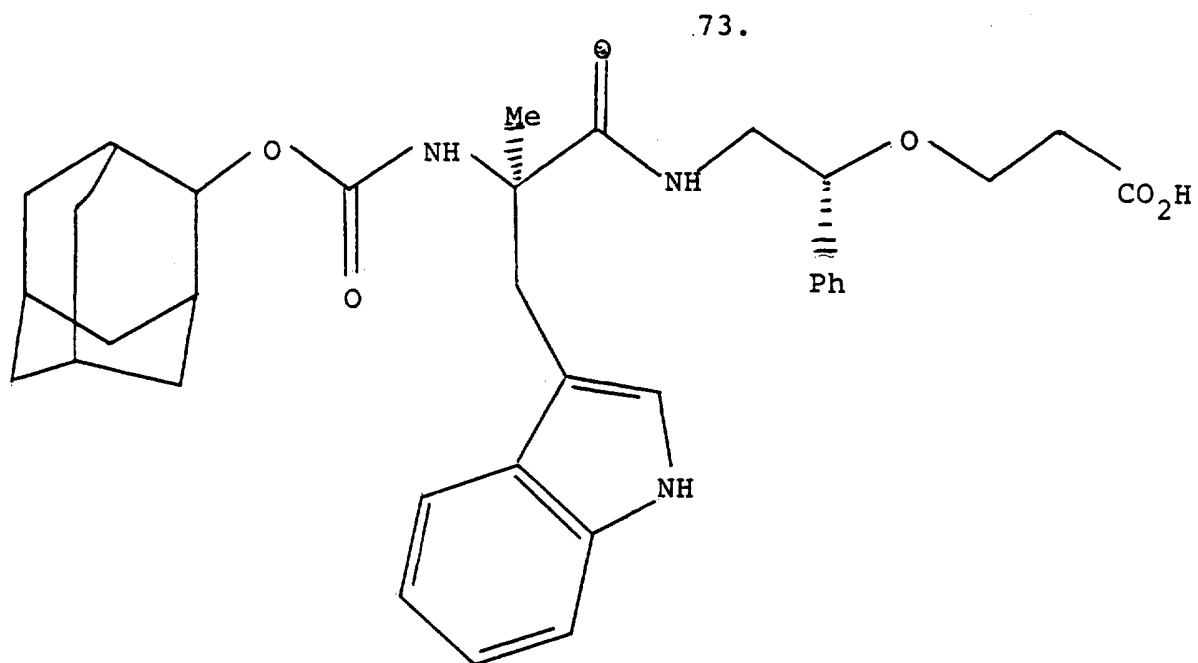
70.



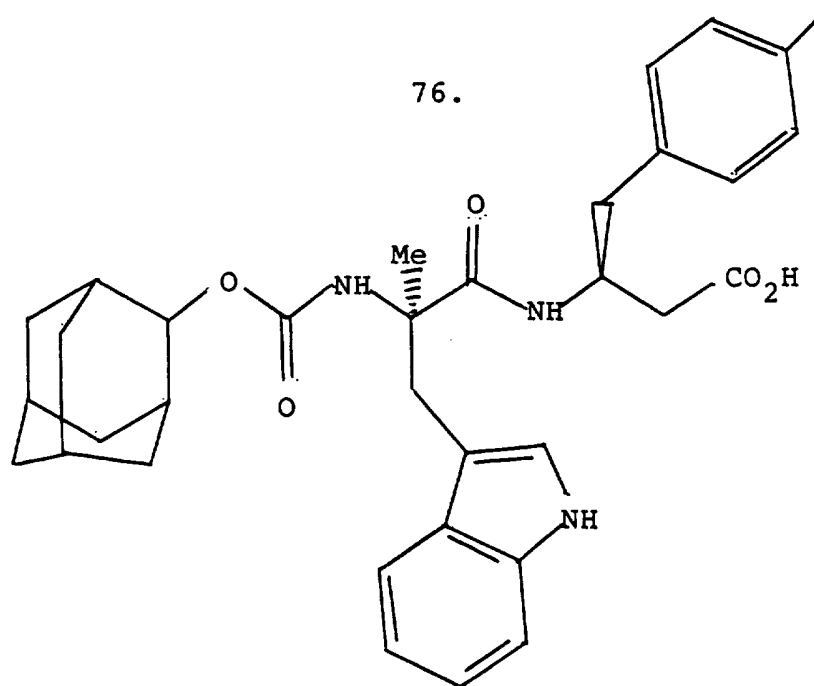
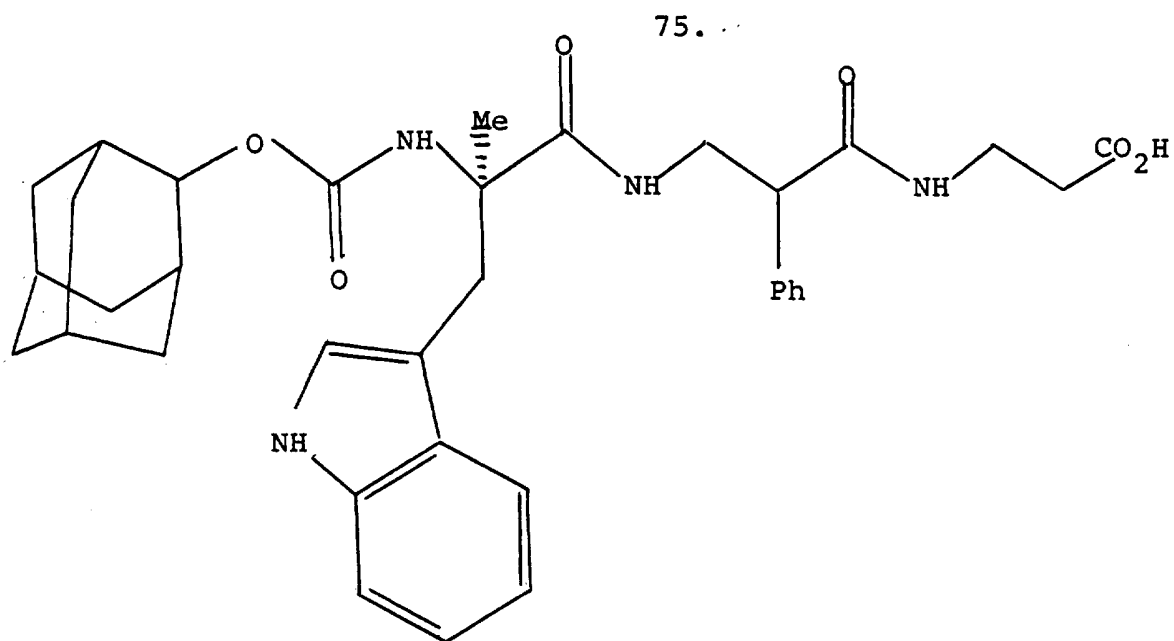
QUADRO II (continuação)



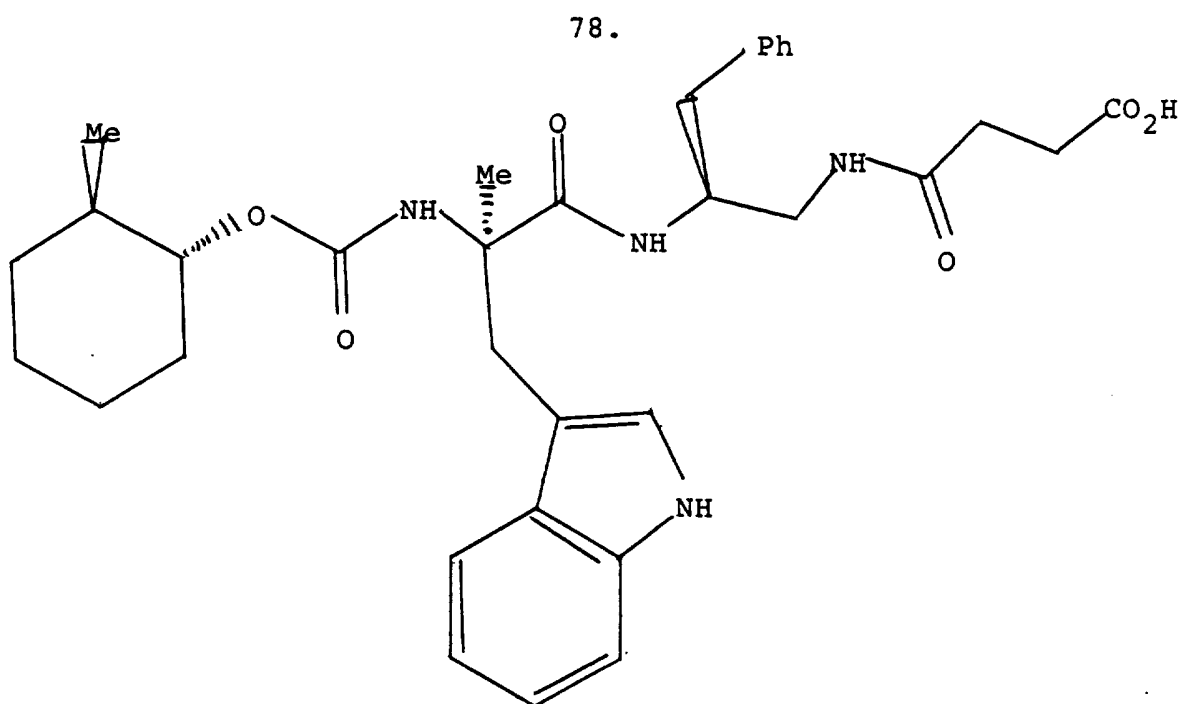
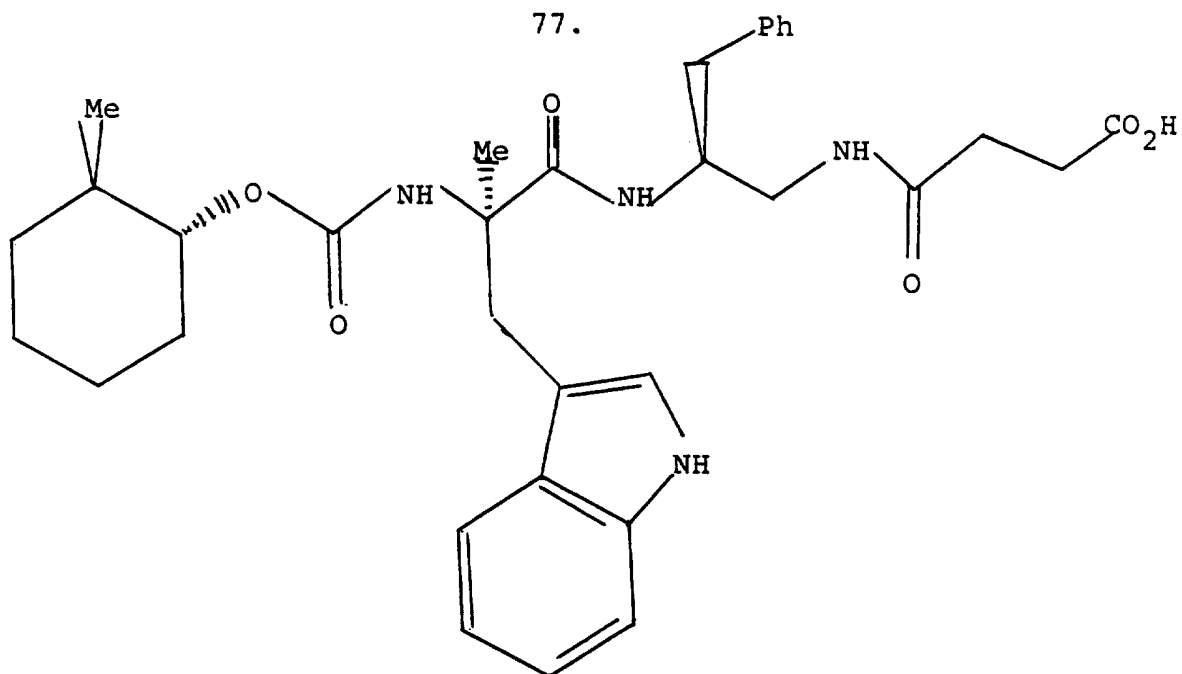
QUADRO II (continuação)



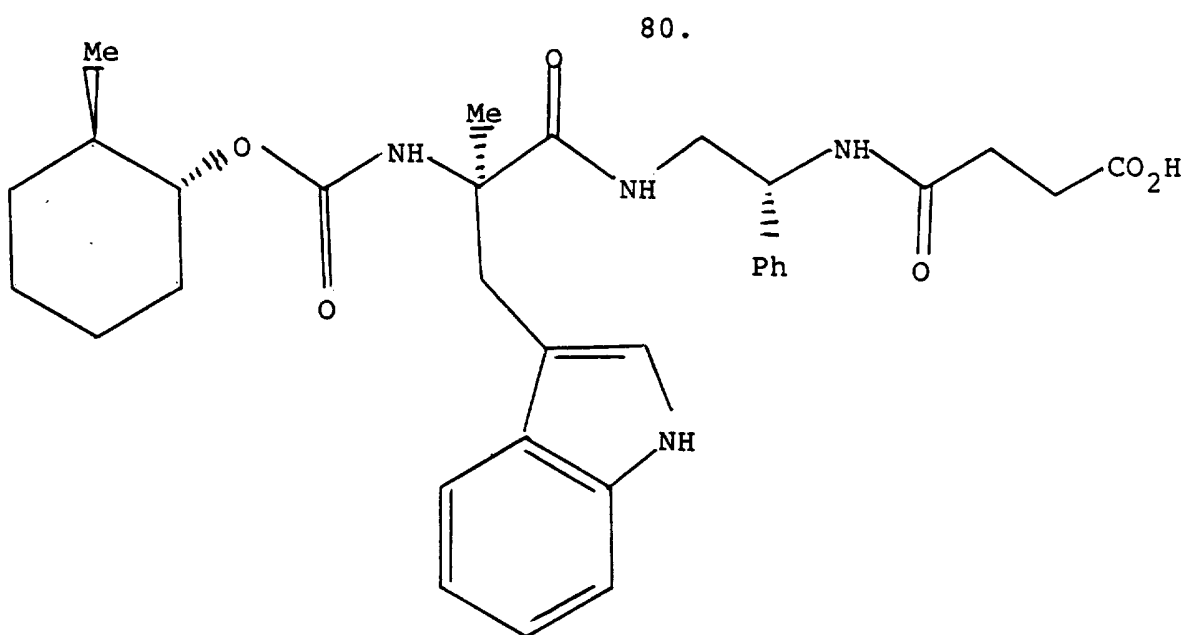
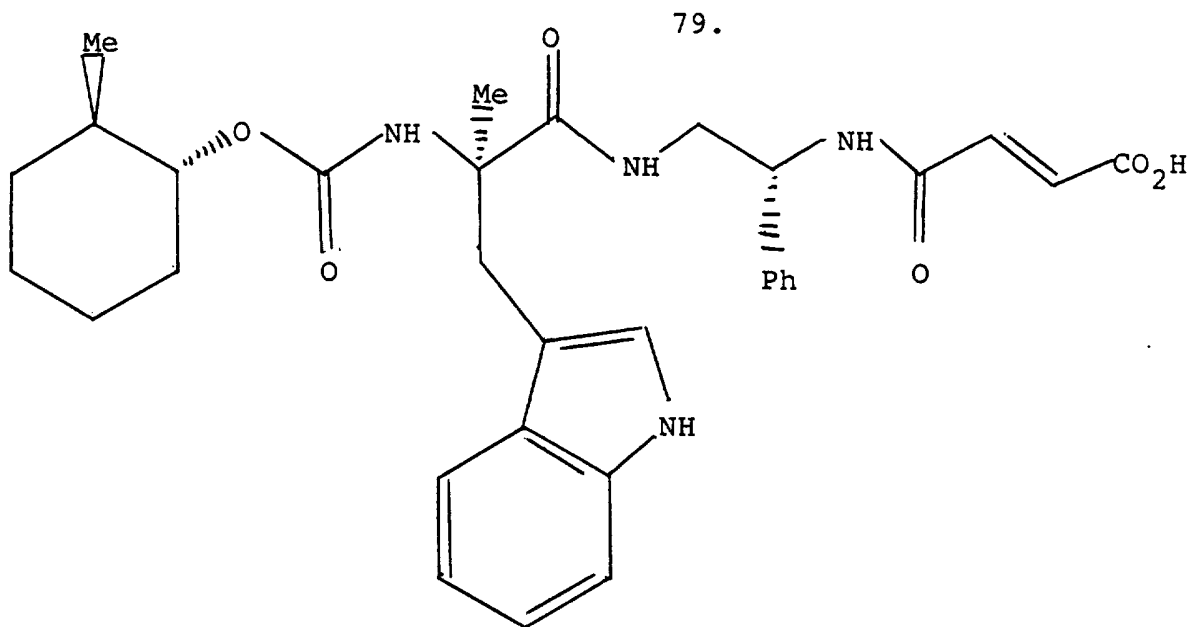
QUADRO II (continuação)



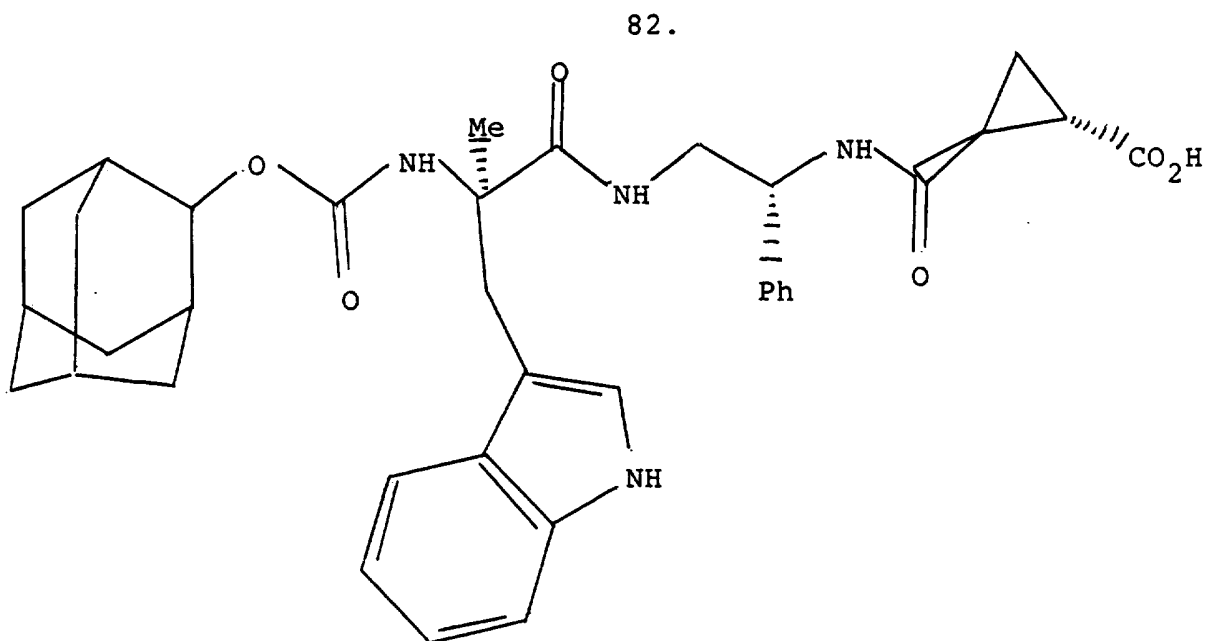
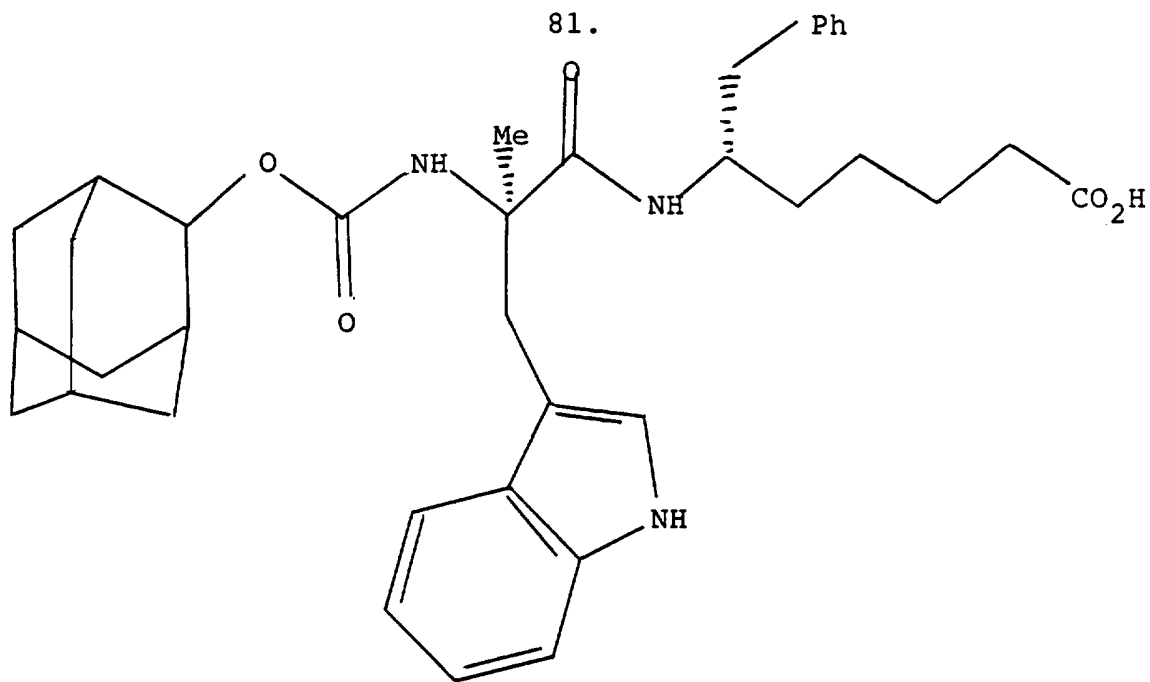
QUADRO II (continuação)



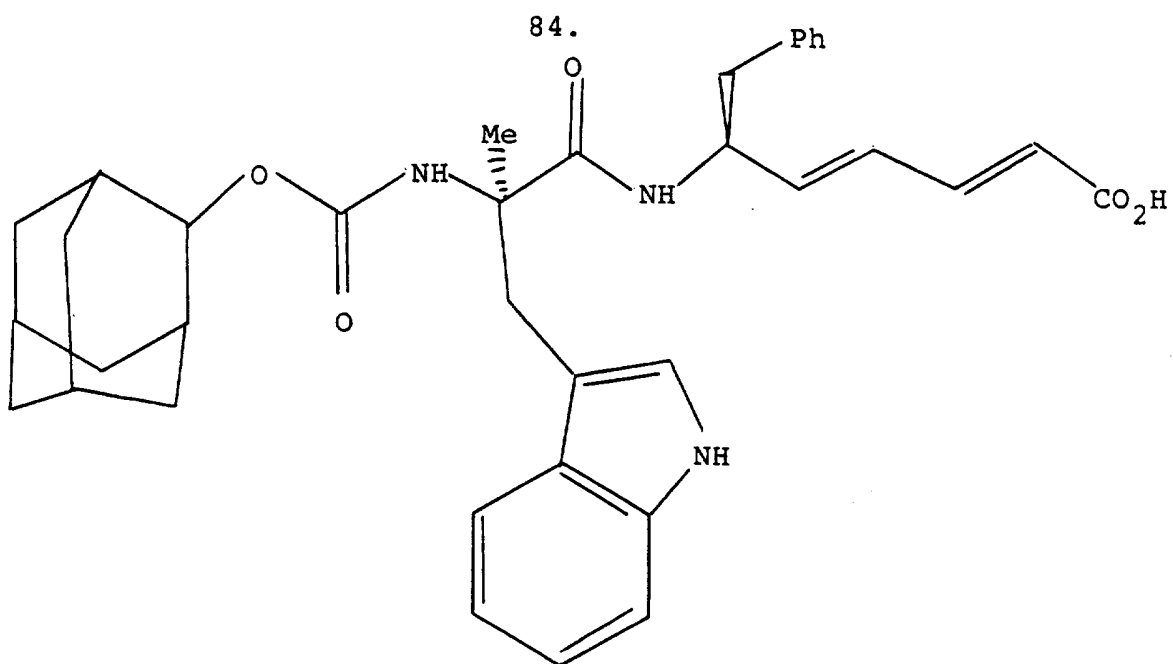
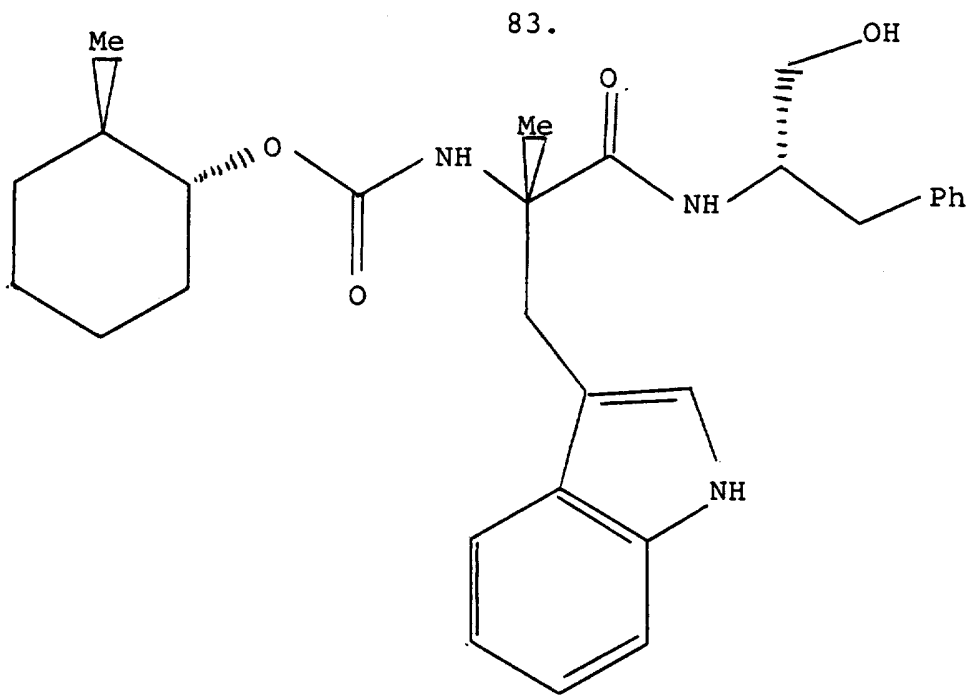
QUADRO II (continuação)



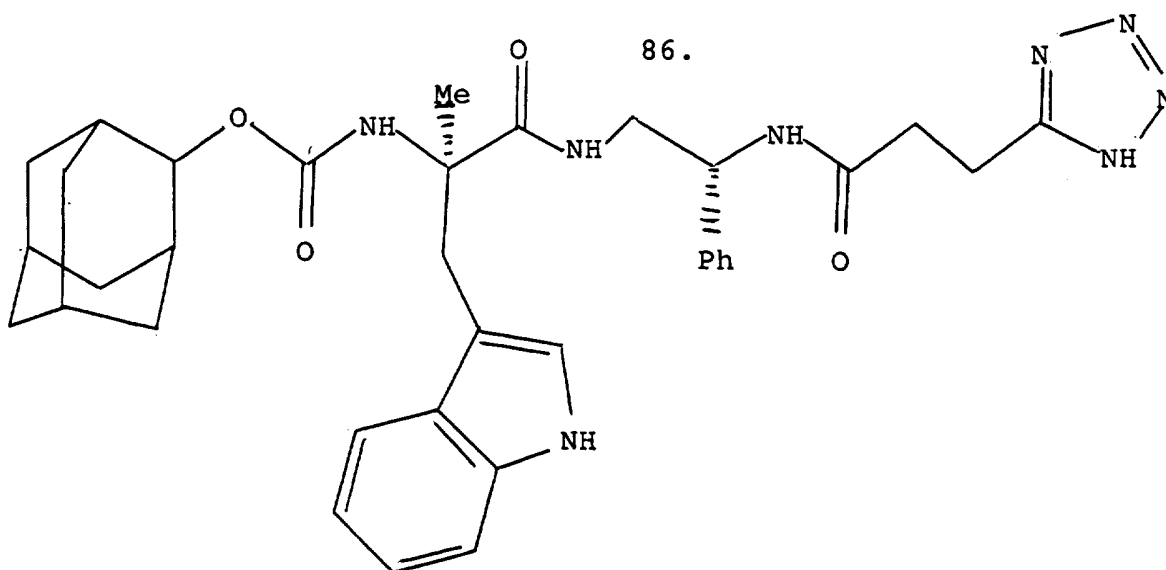
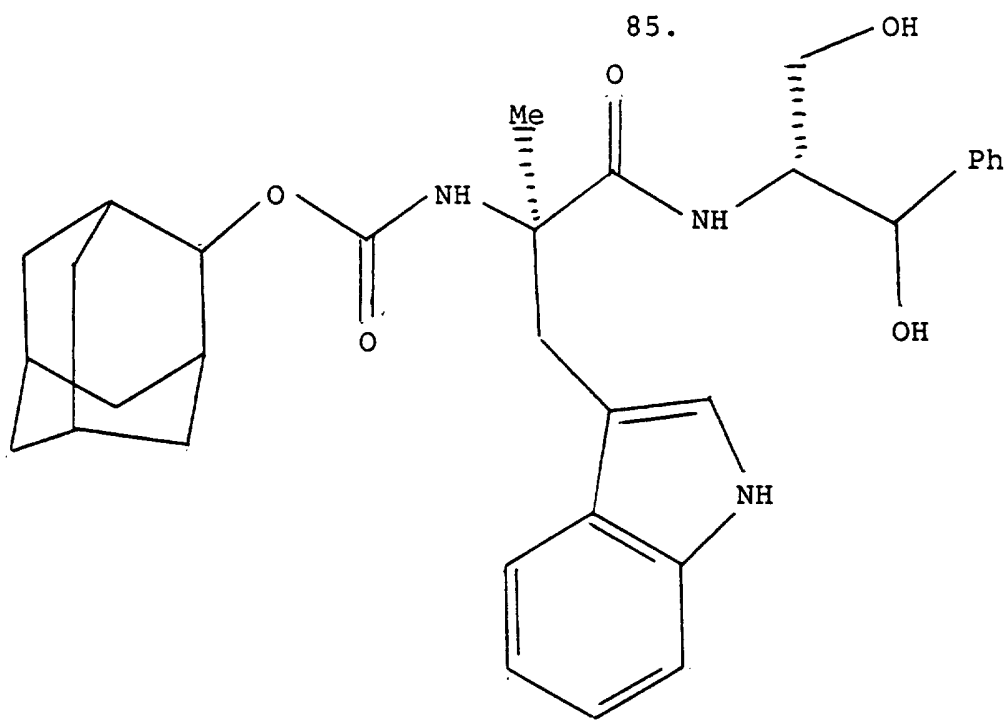
QUADRO II (continuação)



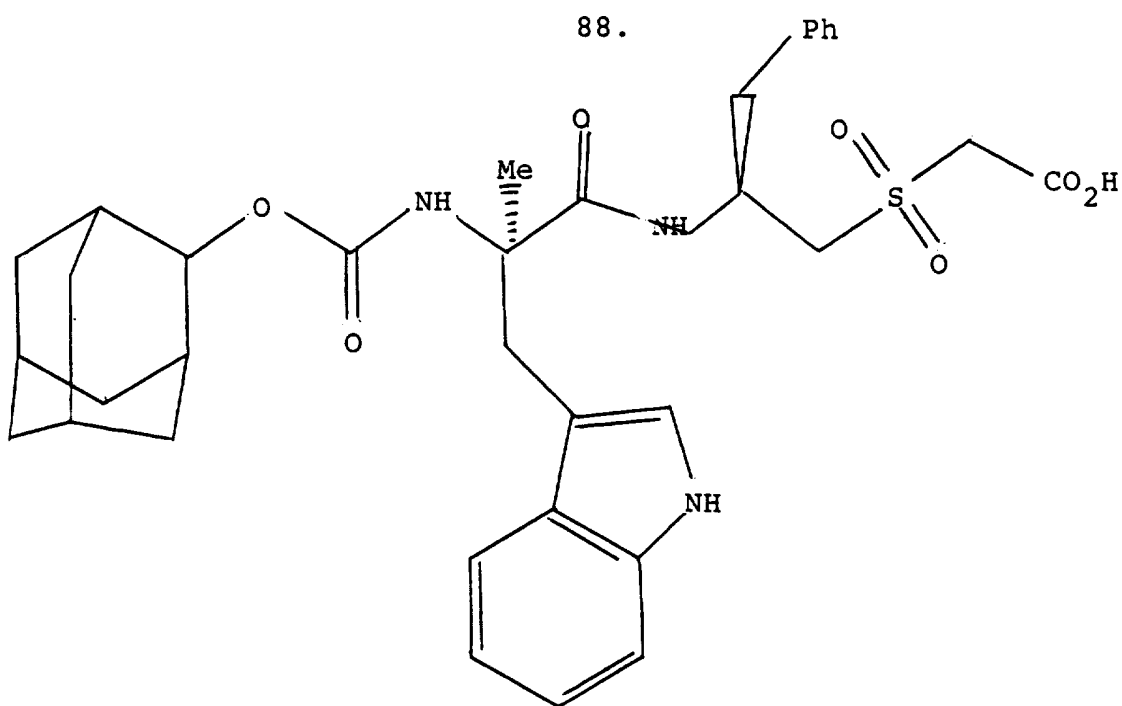
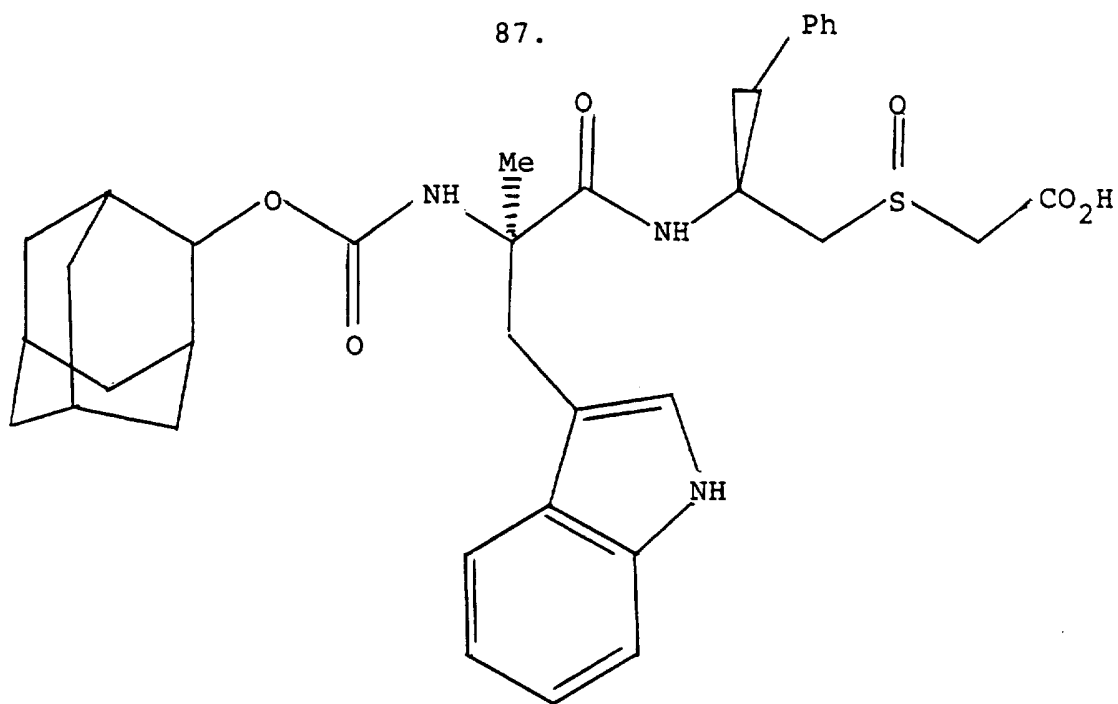
QUADRO II (continuação)



QUADRO II (continuação)

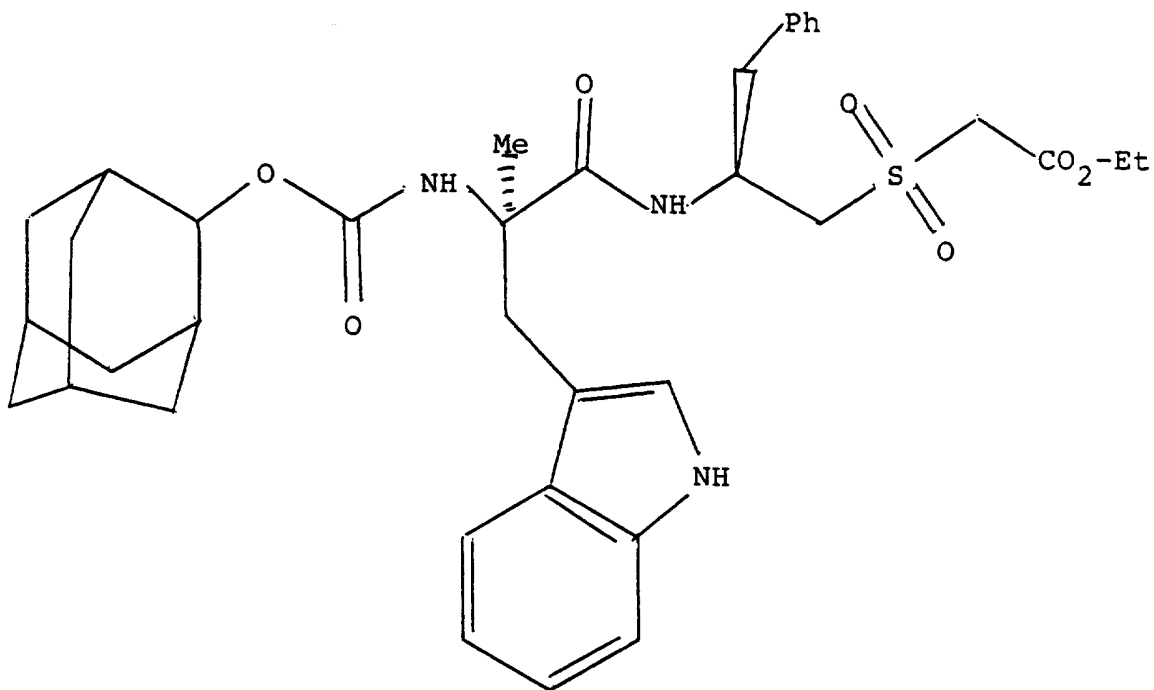


QUADRO II (continuação)

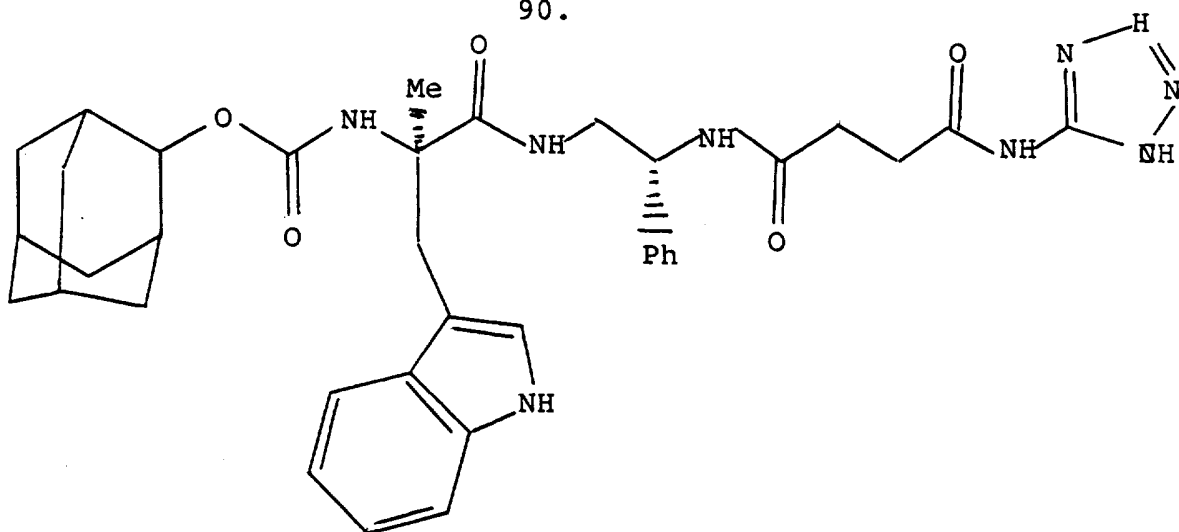


QUADRO II (continuação)

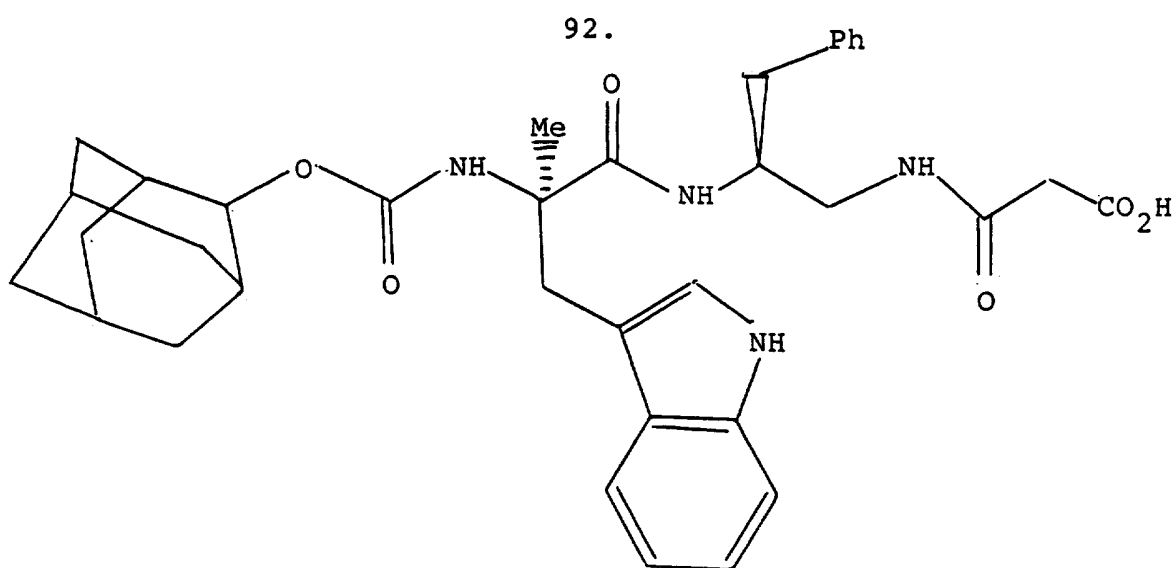
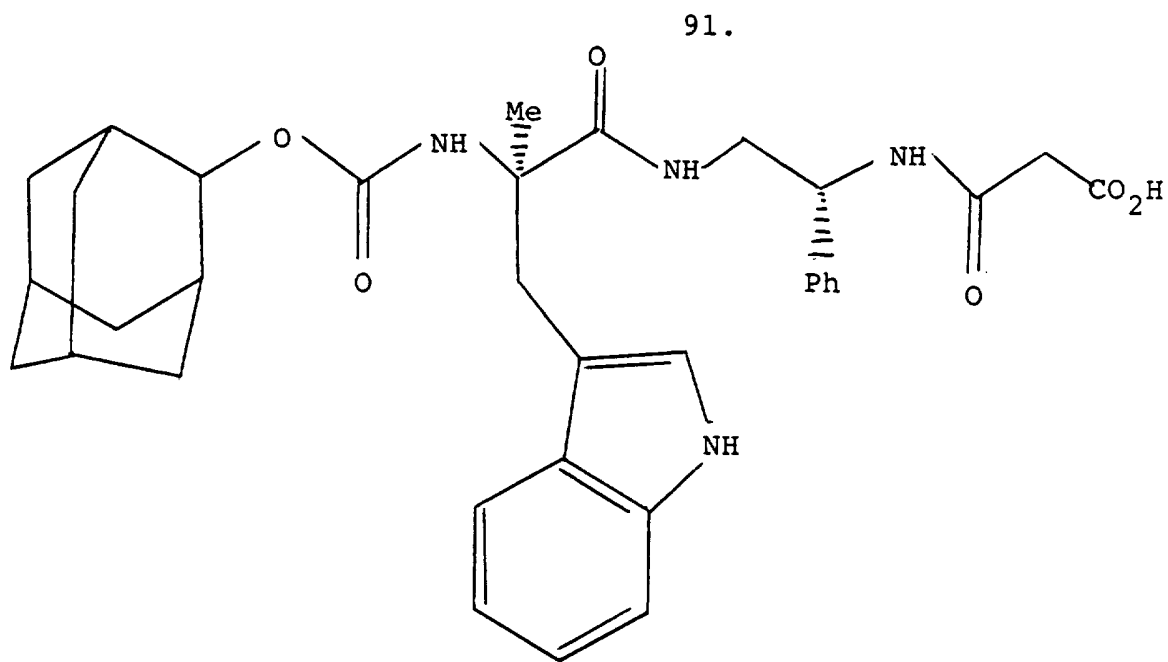
89.



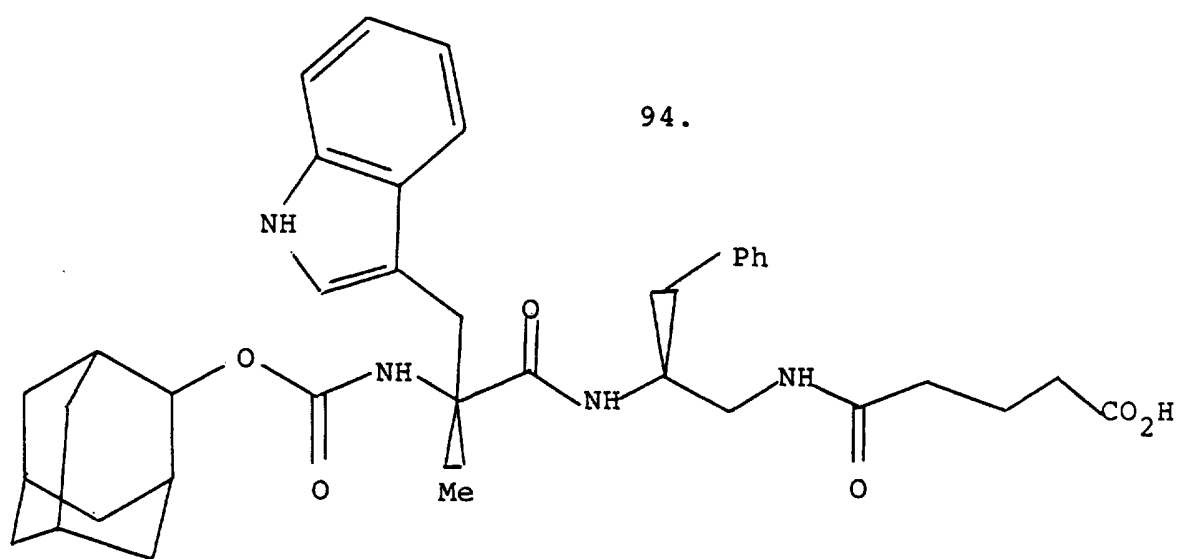
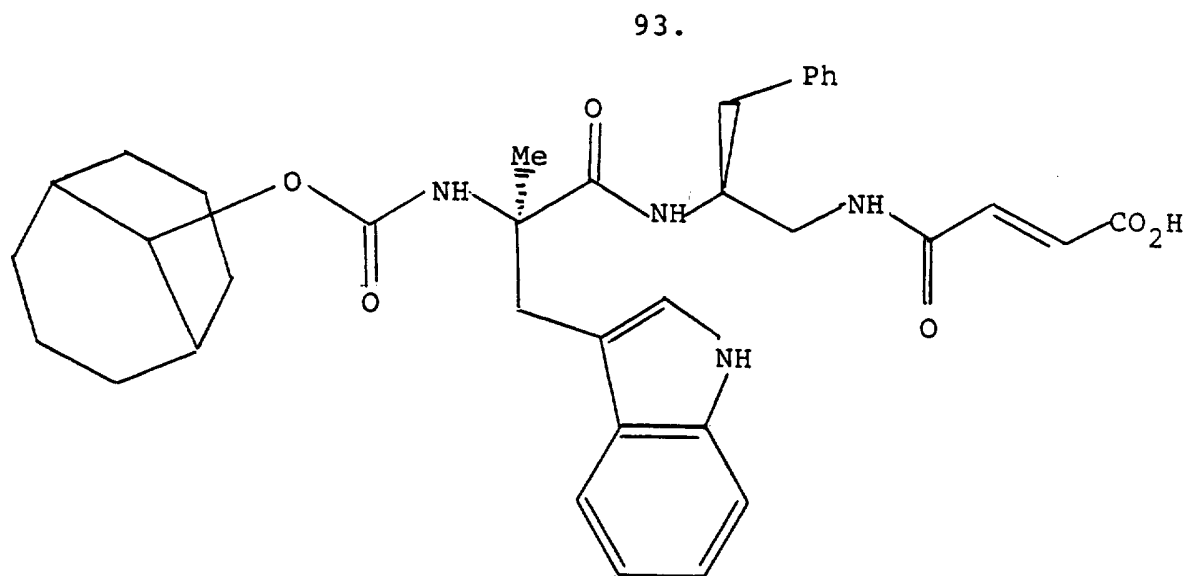
90.



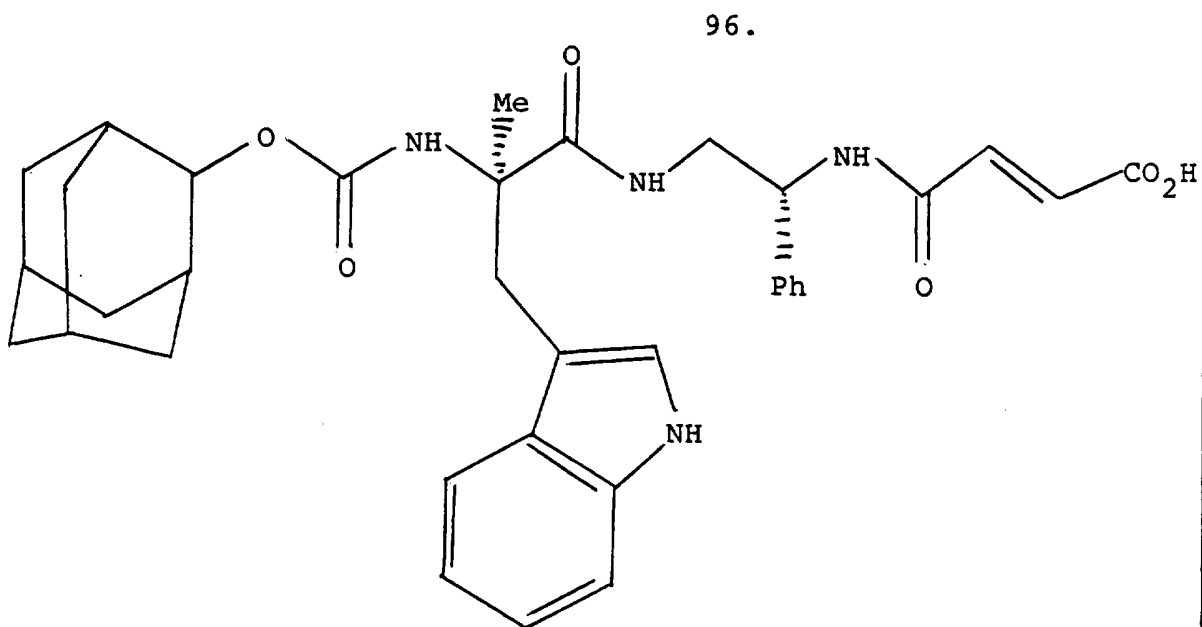
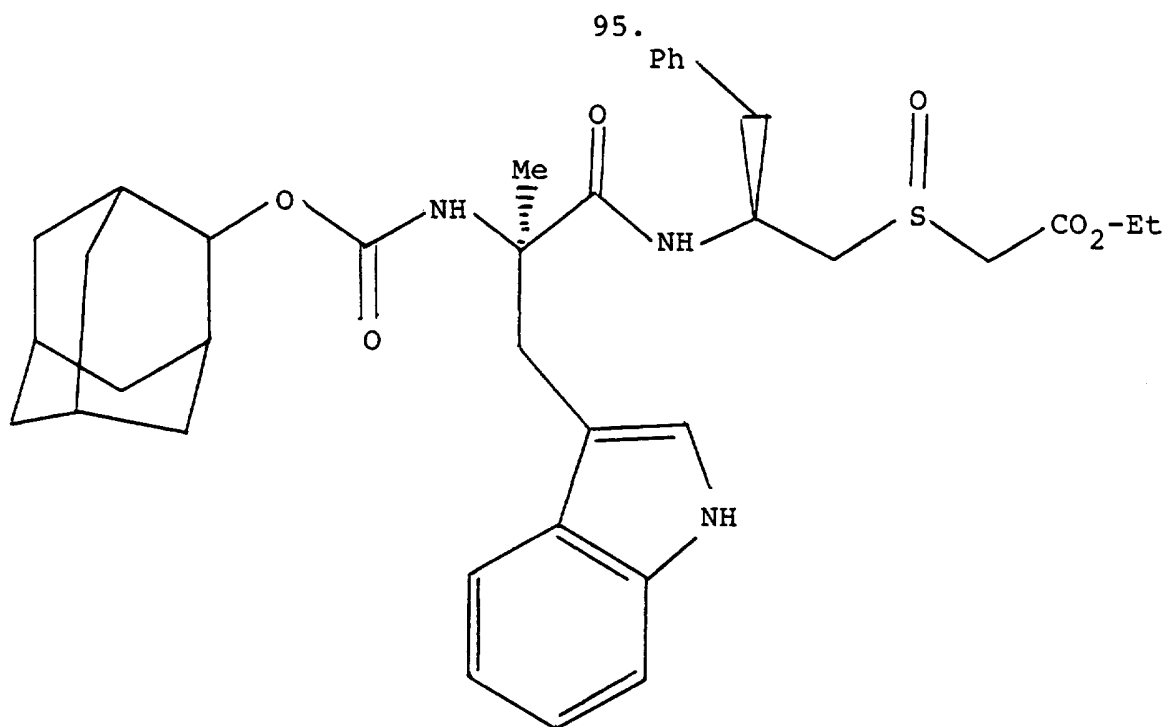
QUADRO II (continuação)



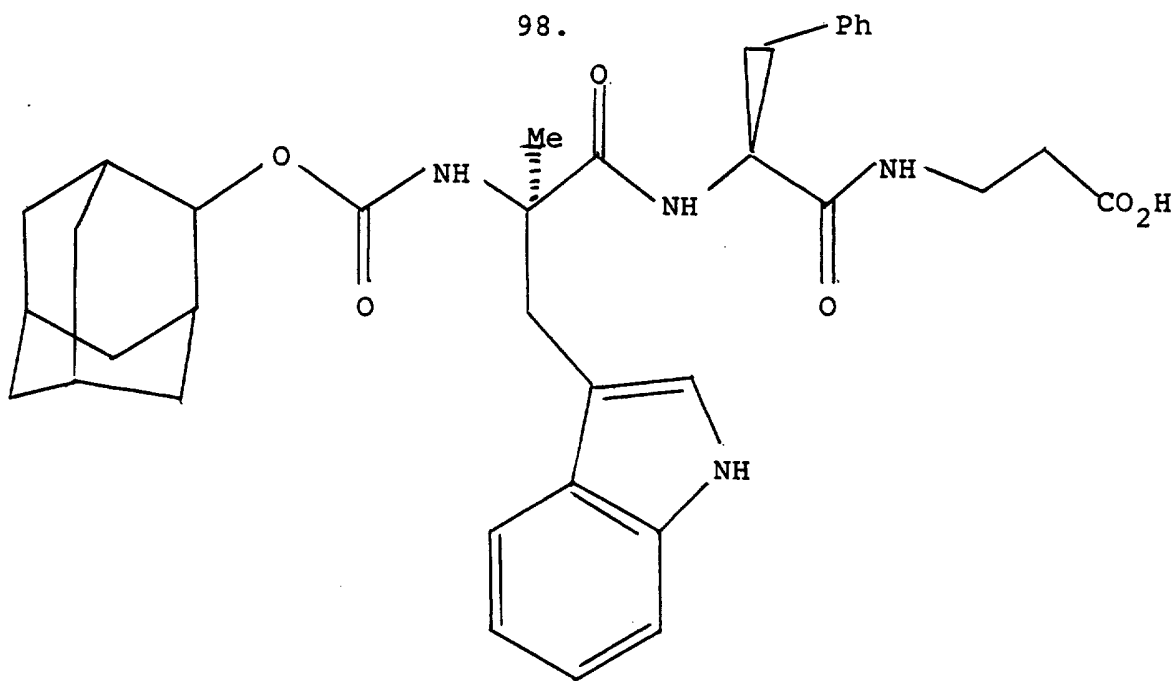
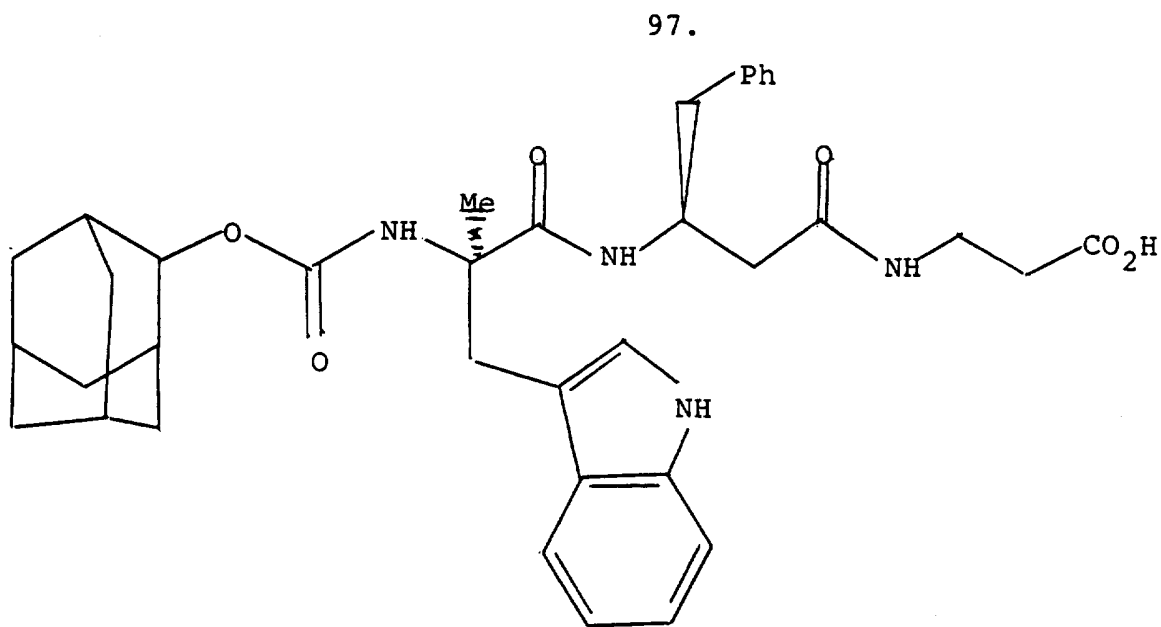
QUADRO II (continuação)



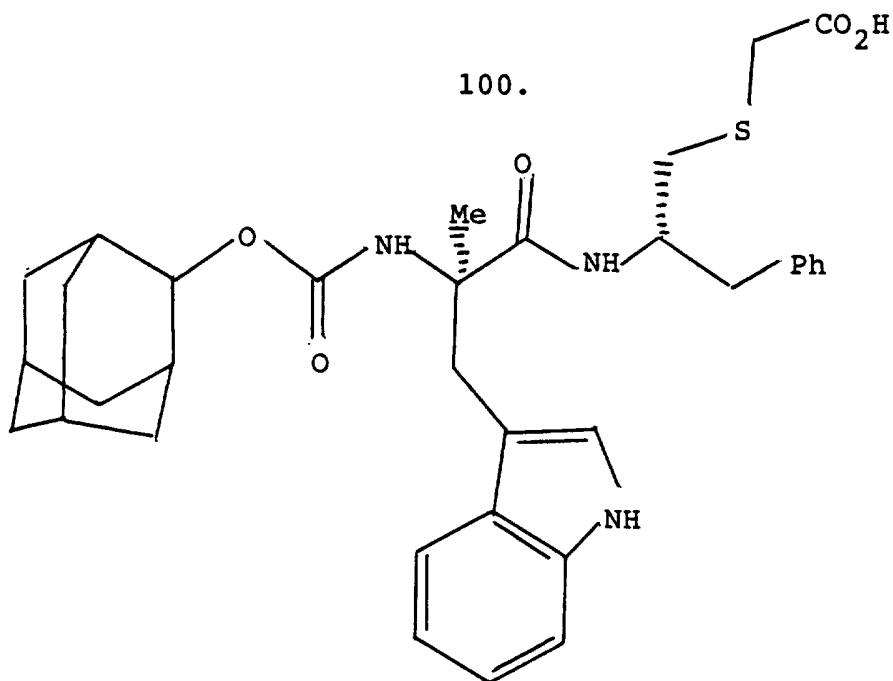
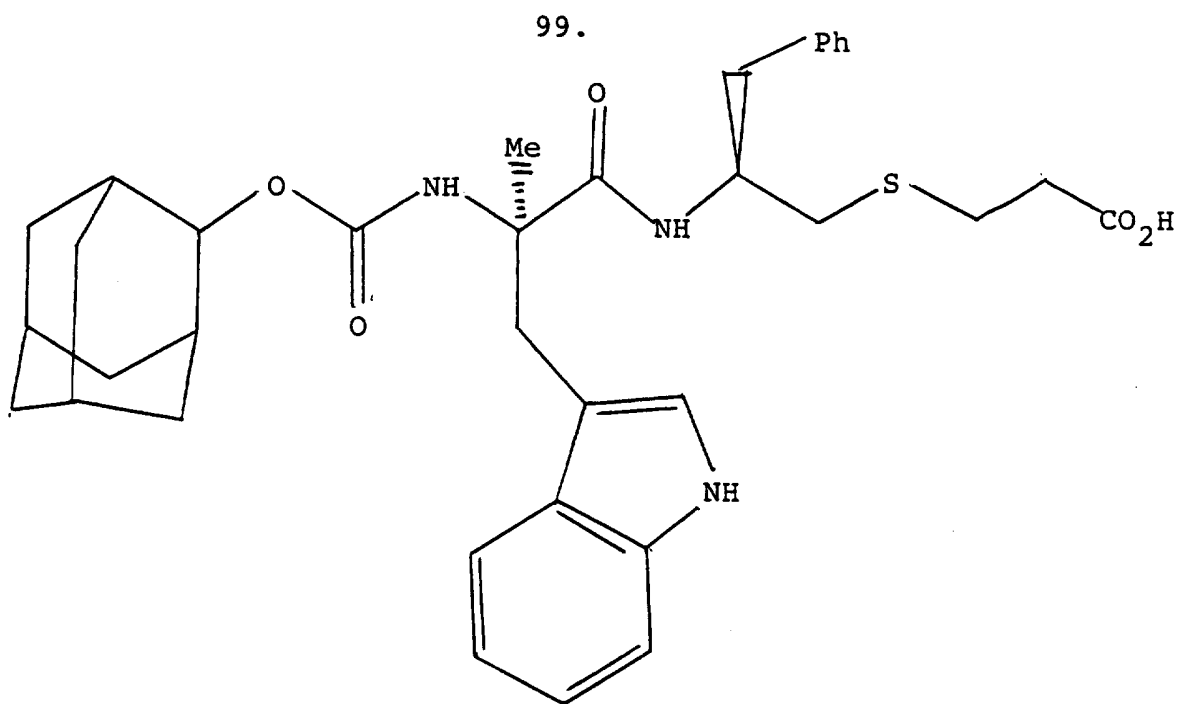
QUADRO II (continuação)



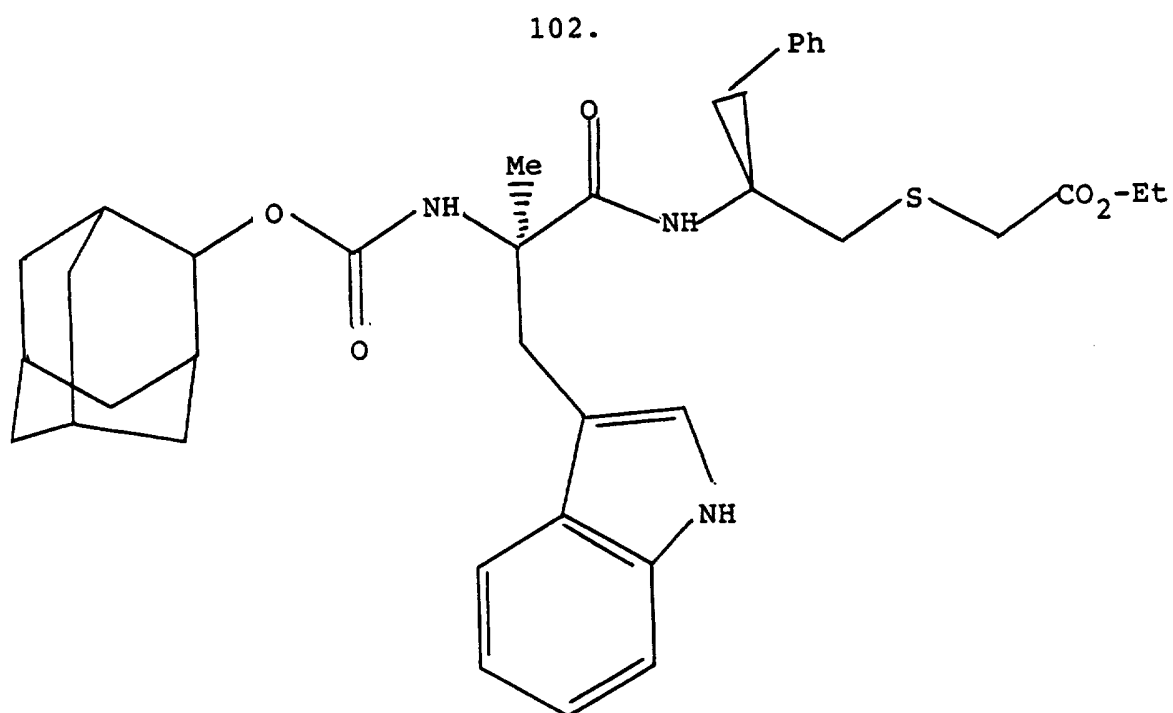
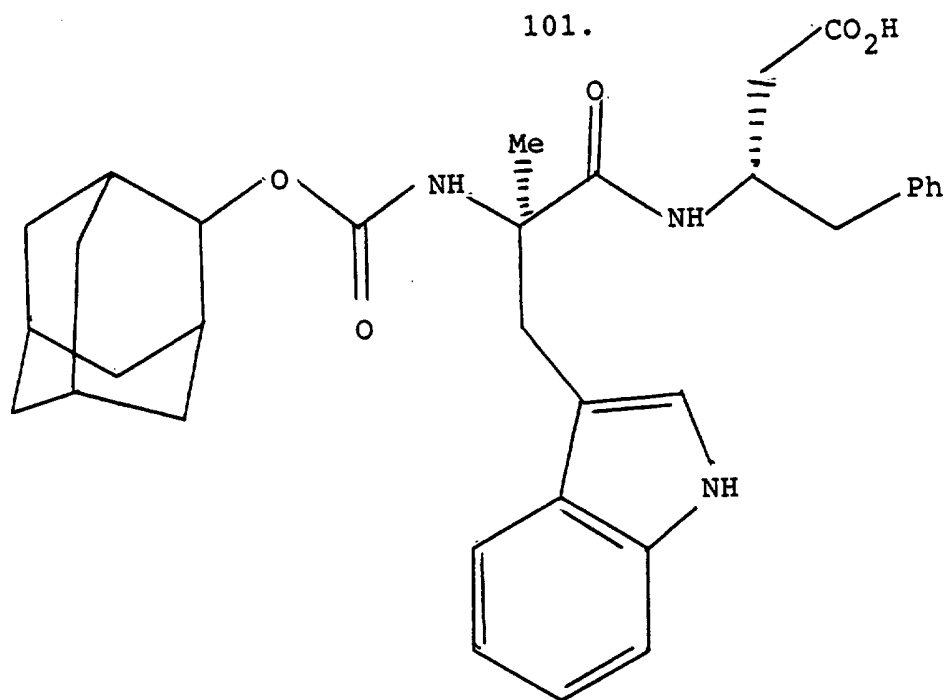
QUADRO II (continuação)



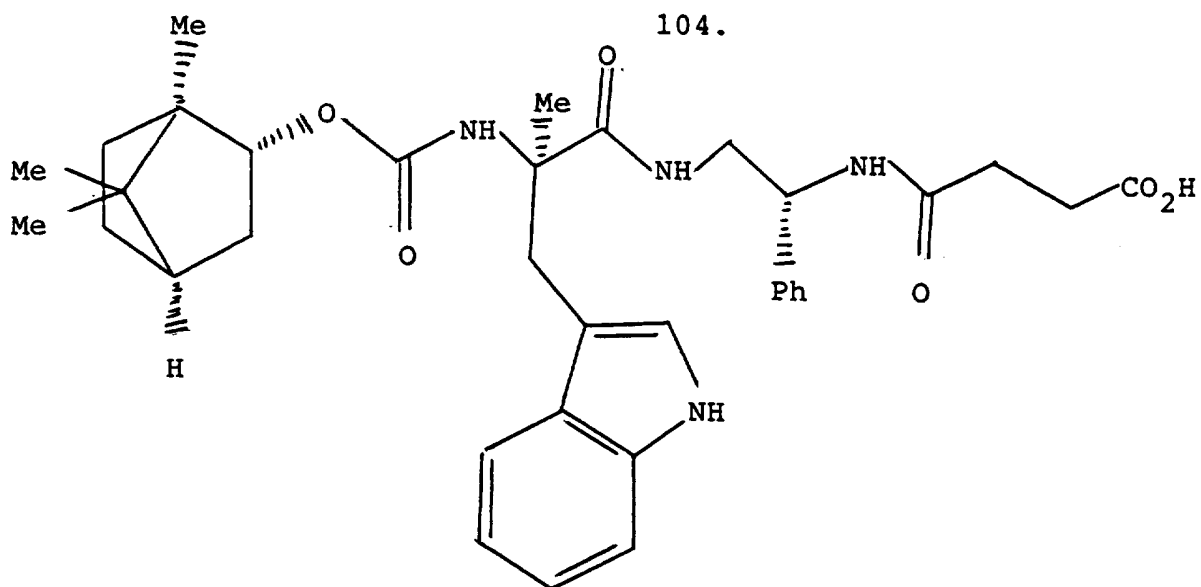
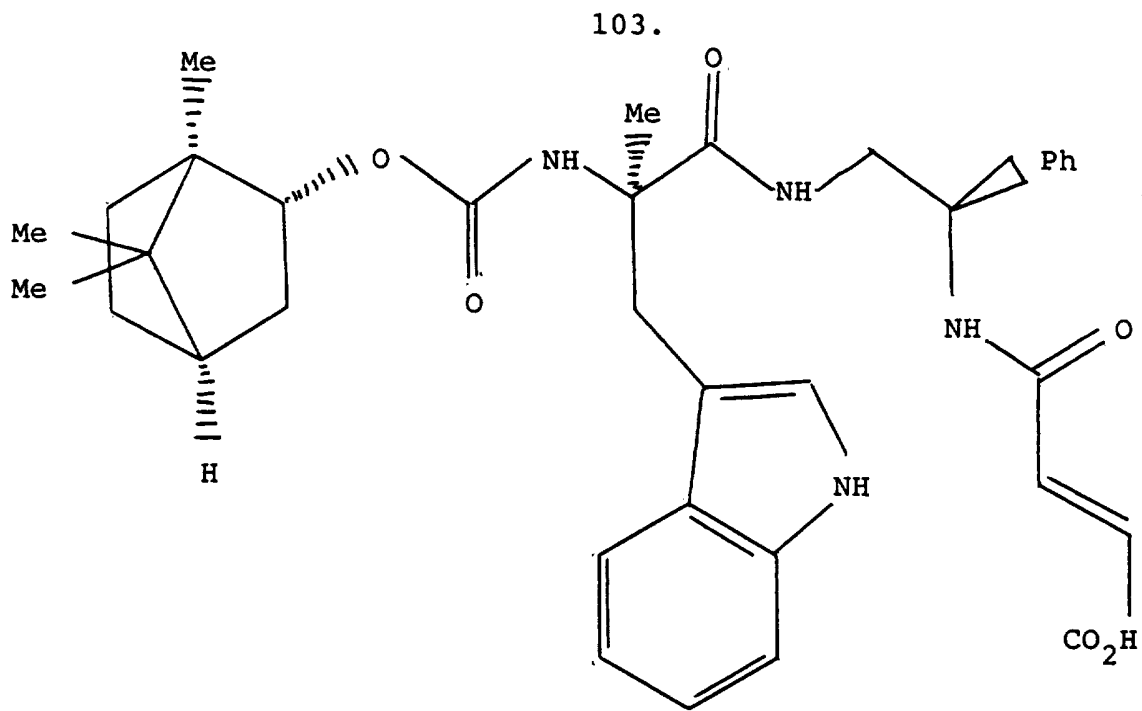
QUADRO II (continuação)



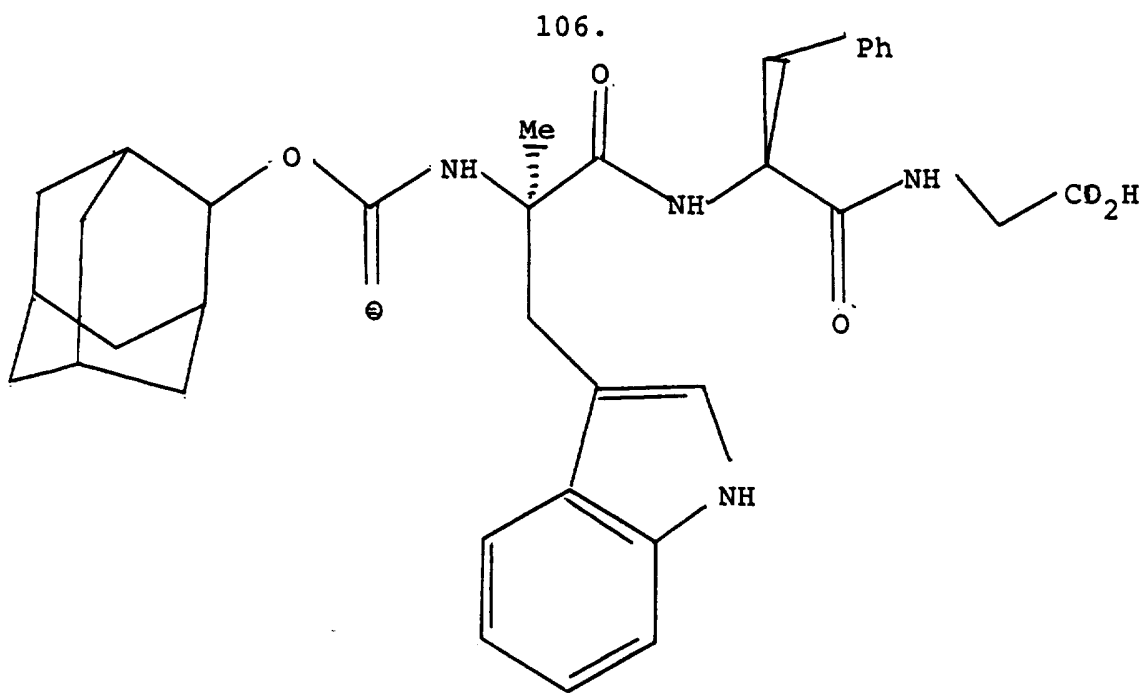
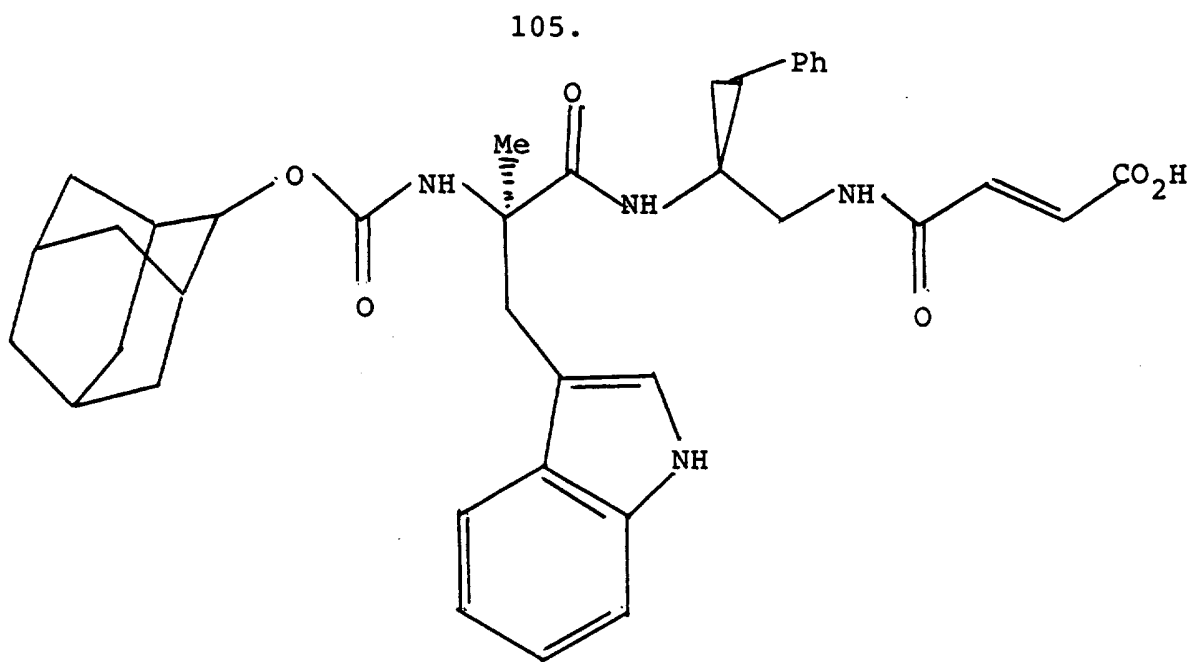
QUADRO II (continuação)



QUADRO II (continuação)

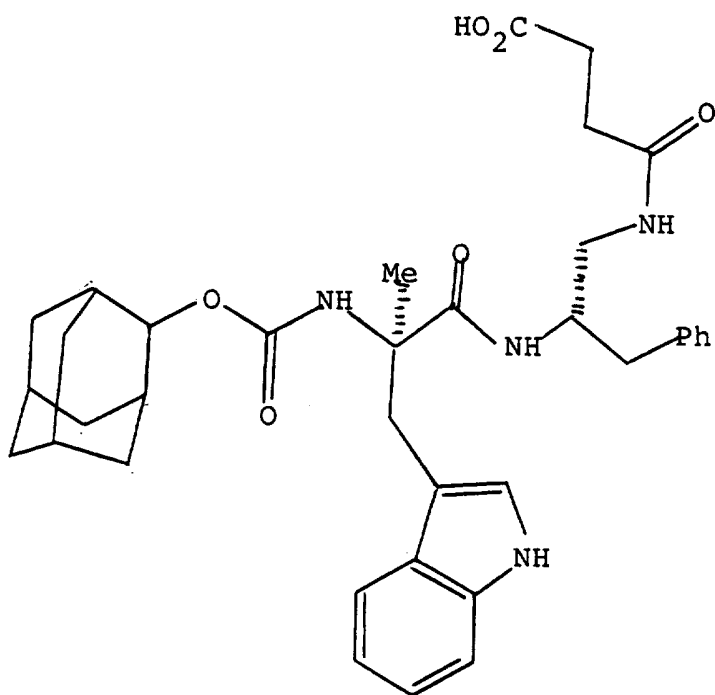


QUADRO II (continuação)

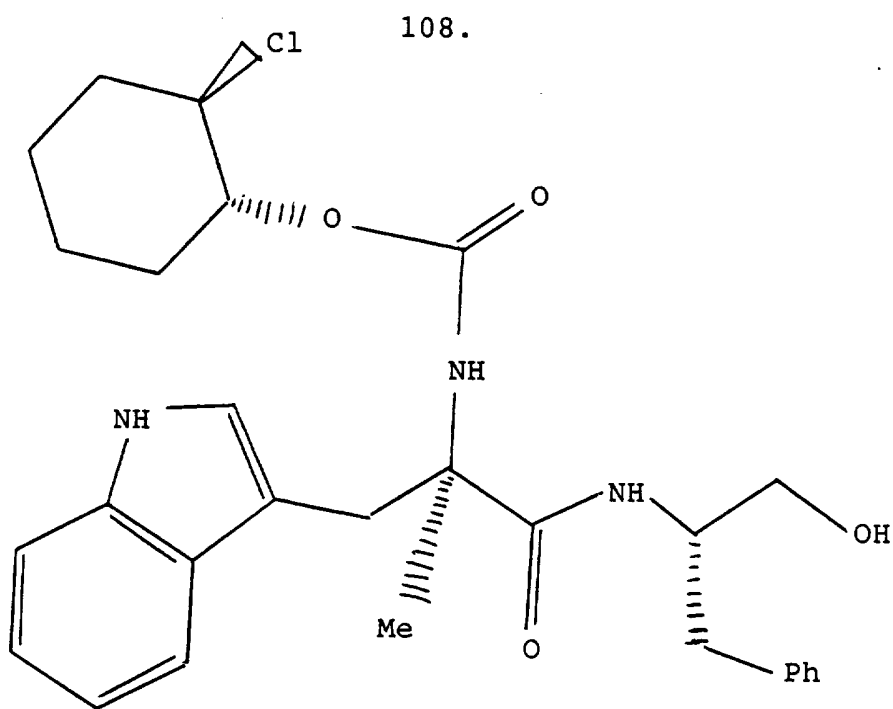


QUADRO II (continuação)

107.

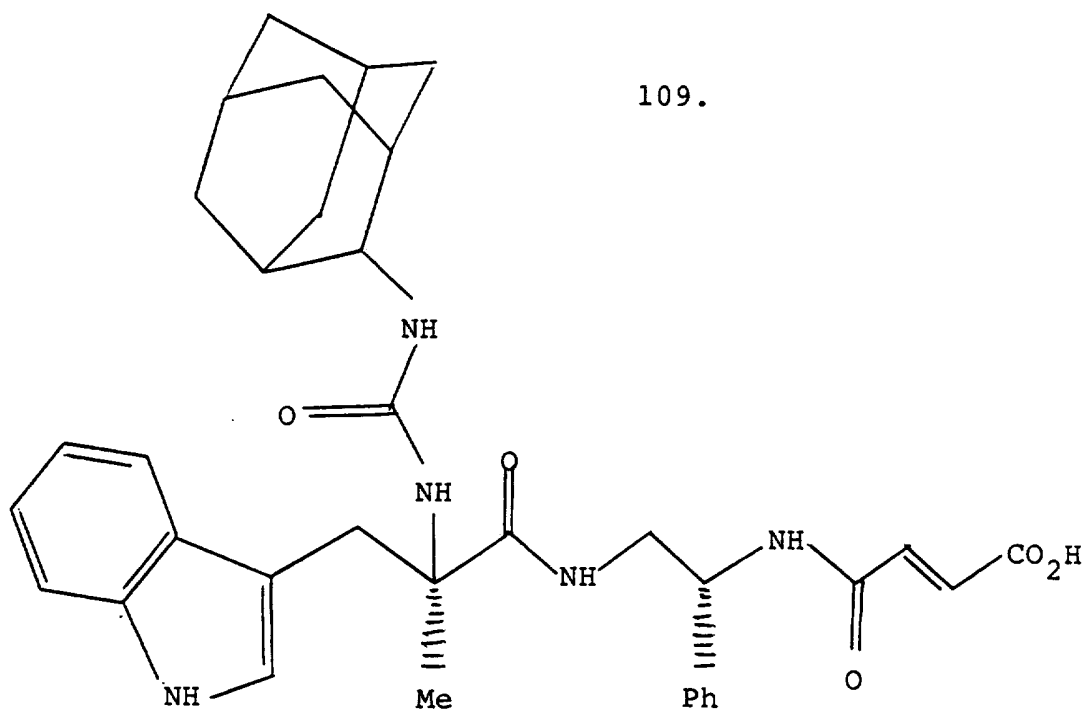


QUADRO II (continuação)



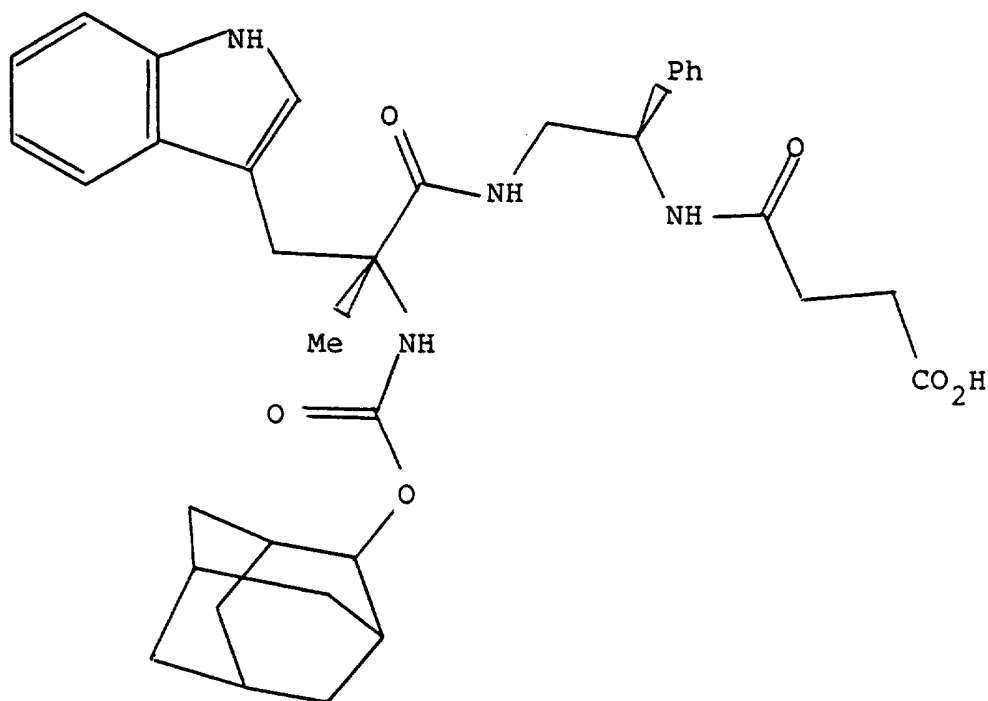
QUADRO II (continuação)

109.



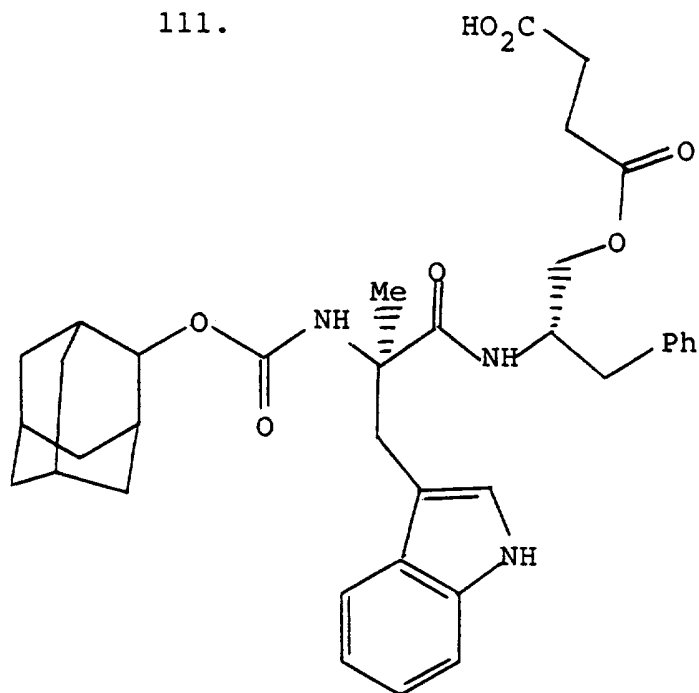
QUADRO II (continuação)

110.

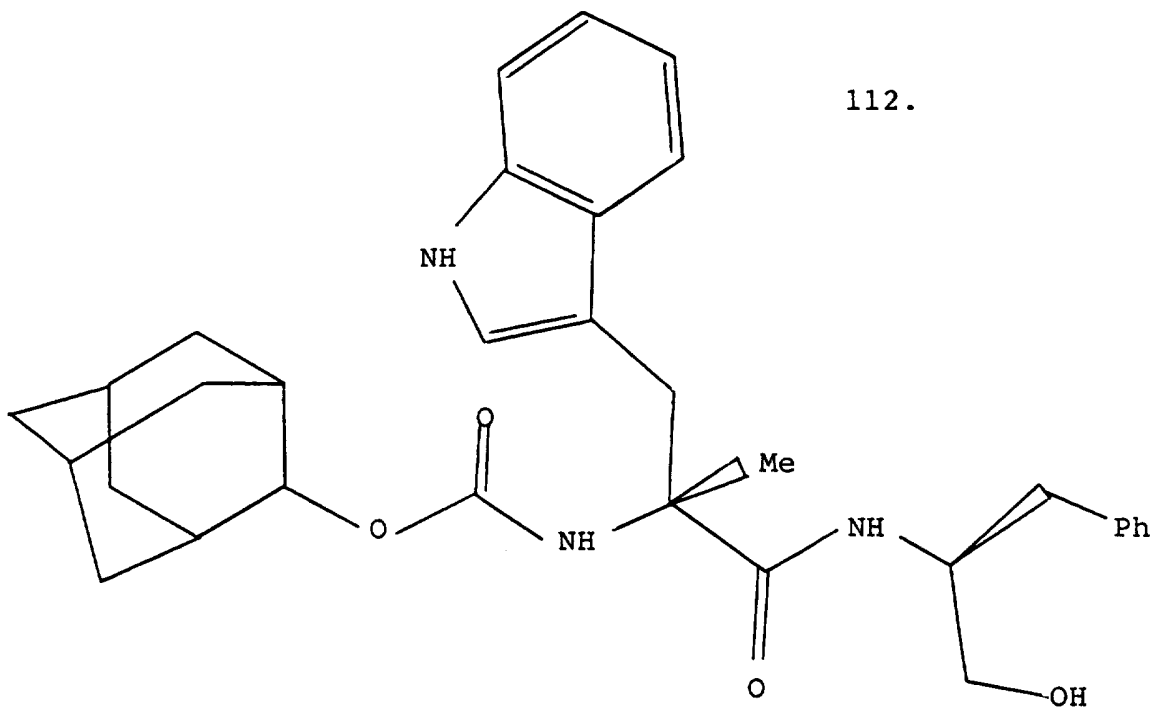


QUADRO II (continuação)

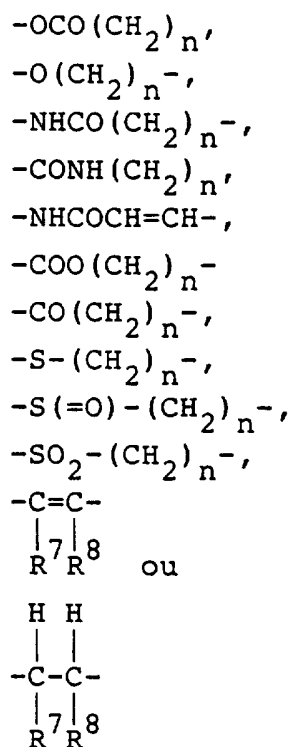
111.



QUADRO II (continuação)

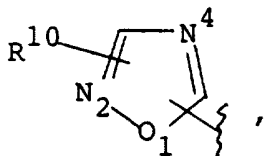
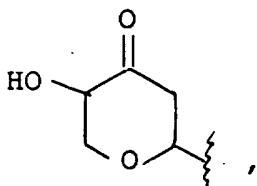
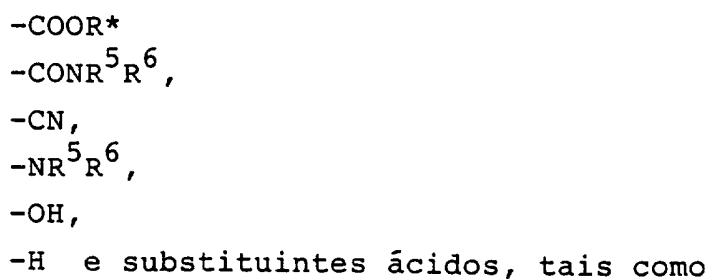


B é uma ligação:

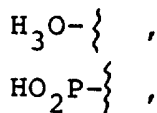


em que R^7 e R^8 são independentemente seleccionados de entre hidrogénio e R^2 ou em conjunto formam um anel $(\text{CH}_2)_m$ em que m é um número inteiro entre 1 e 5 e n é como definido anteriormente;

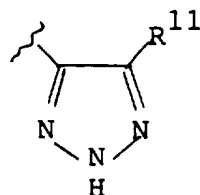
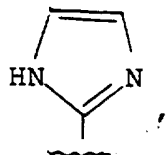
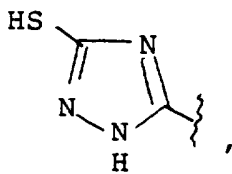
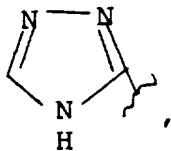
D é



R^{10} é OH, NH_2 , CH_3 ou Cl,



1,2,4 oxadiol



R^{11} é CN,
 CO_2H , CF_3 ,

utilizando um agente de condensação adequado e um solvente adequado a uma temperatura compreendida entre 20° e 80°C aproximadamente.

- 2a -

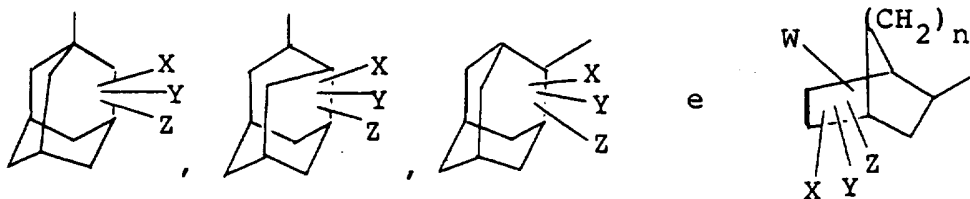
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que o ciclo-alquilo ou o poli-ciclo-alquilo possuir desde cerca de 6 até cerca de 10 átomos de carbono.

- 3a -

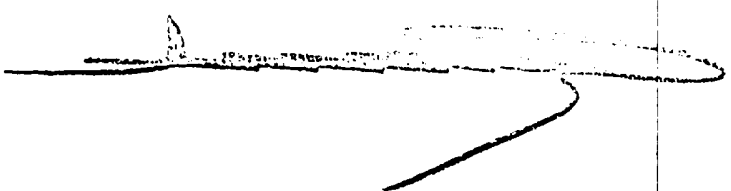
Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que, cada substituinte no ciclo-alquilo ou poli-ciclo-alquilo é independentemente metilo, F, Cl ou Rr.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que o policicloalquilo é escolhido no grupo consistindo em



em que W, X, Y e Z são cada um, independentemente, hidrogênio, um alquilo linear ou ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, CF_3 , NR^5R^6 , $-(CH_2)_nCO_2R^*$, CN, F, Cl, Br, OR^* , SR^* , em que R^* , R^5 e


R⁶ são como definido na reivindicação 1 e n é um número inteiro entre 1 e 3.

- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que A é -NHCO-, OC(=O)-, -SO₂-, ,S(=O)-, -SCO- ou -CH₂CO-.

- 6a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que A é 2- ou 3-tienilo, 2- ou 3-furanilo, 2-, 3- ou 4-piridinilo ou um fenilo eventualmente substituído cujos eventuais substituintes são independentemente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, iodo, metilo, metoxi, trifluoro-metilo ou nitro.

- 7a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que R¹ é 2-adamantilo ou 1-(S)-2-endobornilo;

A é -NHCO-, -OCO-, -SO₂-, -S(=O)- ou -CH₂CO-;

R² é -CH₃, -CH₂CO₂H ou -CH₂C=CH;

R³ é -CH₂-B-D ou H;

R⁴ é -(CH₂)_n-B-D ou H;

R⁹ é hidrogênio ou metilo.

- 8a -

- 186 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter um composto em que R¹ é 2-adamantilo ou 1-(S)-2-endobornilo;

A é -OC(=O)-;

R² é -CH₃;

R³ é H, CH₂OH, CH₂OCOCH₂CH₂CO₂H, CH₂OCOCH=CHCO₂H, CH₂NHCOCH₂CH₂CO₂H ou CH₂NHCOCH=CHCO₂H;

R⁴ é H, -NHCOCH₂CH₂CO₂H (configuração [D]) ou NHCOCH=CHCO₂H (configuração [D]).

- 9a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por se obter o composto carbamato de (+)-trans-2-cloro-ciclo-hexil[1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-fenil-rtil)amino]etilo].

- 10a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter carbamato de 2-cloro-ciclo-hexil[2-[[1-(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]-amino]-1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxo-etilo].

- 11a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o butano-dioato de 2-[[2-[[[(2-cloro-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-propil]amijo]-3-fenil-propilo.

- 187 -

- 12a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o butano-dioato de 2-[[2-[[[(2-metil-ciclo-hexil)oxi]carbonil]amino]-3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-propil]amino]-3-fenil-propilo.

- 13a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o carbamato de (±)-triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-il[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-fenil-etil)-amino]etilo].

- 14a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o carbamato de (+) ou (-)-2-cloro-ciclo-hexil[1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxo-2-[(2-fenil-etil)amino]etilo].

- 15a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o carbamato de triciclo [3.3.1.1^{3,7}]-dec-2-il[2-[[1-(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]amino]-1-(1H-indol-3-il-metil)-1-metil-2-oxo-etilo].

- 16a -

- 188 -

~~SECRET~~

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o butano-dioato de 2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonilamino]propil]amino]-3-fenil-propilo.

- 17a -

Processo de acordo com a reivindicação, 1, caracterizado por se obter butano-dioato de 2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo-[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etilo.

- 18a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,R*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]-amino]-4-oxobutanoico.

- 19a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [1S-[1 α ,2 β [S*(S*)],4 α]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetil-biciclo-2.2.1]hept-2-il)amino]carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]amino]-4-oxobutanoico.

- 20a -

Processo de acordo com a reivindicação 6, ca-

- 189 -

~~SECRET~~

racterizado por se obter o ácido [R-[R*,S*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil]propil]amino]-4-oxo-2-butenoico.

- 21a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,S*)]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil-propil]amino]-4-oxo-butanoico.

- 22a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o carbamato de (R)-triciclo[3.3.1.-1^{3,3}]dec-2-il-[1-(1H-indol-3-ilmetil)-1-metil-2-[metil-(2-fenil-etil)amino]-2-oxo-etilo.

- 23a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter ácido [R-(R*,S*)]-2-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2[[triciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil-propil]sulfinil]acético.

- 14a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-

- 190 -

-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi]-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil-propil]sulfonil]acético.

- 25a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o éster etílico do ácido [R-(R*,S*)]-[(2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-[[2-tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil-propil]sulfonil]acético.

- 26a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil-amino]-3-fenil-propil]sulfonil]acético.

- 27a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,R*-(E))]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[tríciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]amino]-4-oxo-2-butenóico.

- 27a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se obter o ácido [R-(R*,S*)]-[[2-[[2-[[3-(1H-

- 191 -

~~SECRET~~

-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-
-carbonil]amino]propil]amino]-3-fenil-propil]tio]acético.

- 29a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter o éster metílico do ácido [1S-[1 α ,2 β -
[S*[S*(E)]],4]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-
-[[[(1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)oxi]carbonil]-ami-
no]propil]amino]-1-fenil-rtil]amino]-4-oxo-2-butenoico (o siste-
ma biciclo é 1S-endo).

- 30a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter o ácido [1S-[1 α ,2 β [S*(E)]], 4 α]]-4-[[2-
-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-1-oxo-2-[[[(1,7,7-trimetilbiciclo-
[2.2.1]hept-2-11)oxi]carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]-
amino]-4-oxo-2-butenoico (o sistema biciclo é 1S-endo).

- 31a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter o ácido [R-(R*,R*)]-3-[[2-[[3-(1H-in-
dol-3-il)-e-metil-1-oxo-2-[[tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-2-iloxi)-
carbonil]amino]propil]amino]-1-fenil-etil]amino]-3-oxo-propanoi-
co.

- 32a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-

- 192 -

racterizado por se obter o éster triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-
-ílico do ácido [R-(R*,S*)]-3-(1H-indol-3-il-metil)-3-metil-
-4,10-dioxo-6-(fenil-metil)-11-oxo-8-tia-2,5-diazatridecanoico.

- 33a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter o ácido (R-(R*,S*))-β-[[3-(1H-indol-3-
-il)-2-metil-1-oxo-2-[[(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)carbo-
nil)-amino]propil]amino]benzeno-butanoico.

- 34a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter ácido [R-(R*,S*)]-β-[[3-(1H-indol-3-
-il)-2-metil-1-oxo-2-[[(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)carbo-
nil]amino]propil]amino]-4-iodo-benzeno-butanoico, onde o grupo
iodo pode ser I-125 ou I-127.

- 35a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-
racterizado por se obter [R-(R*,S*)]-N-[3-[[3-(1H-indol-3-il)-
-2-metil-1-oxo-2-[[(triciclo[3.3.1.1.^{3,7}]dec-2-iloxi)carbonil]-
amino]propil]amino]-4-fenil-butil]glicina.

- 36a -

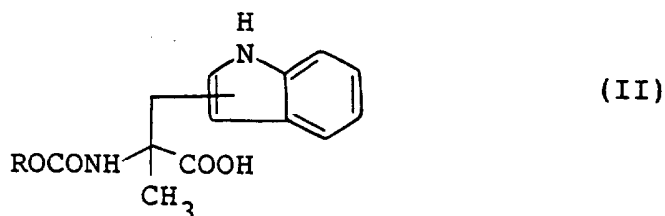
Processo de acordo com a reivindicação 1, ca-

- 193 -

racterizado por se obter o ácido [R-[R*,S*-(E)]]-4-[[2-[[3-(1H-indol-3-il)-2-metil-2-[[(biciclo[3.3.1]non-9-iloxi) carbonil]-amino]-1-oxo-propil]amino]-3-fenil-propil]amino]-4-oxo-2-butenóico.

- 37a -

Processo para a preparação de um composto de fórmula II



em que R é 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-proto-adamantilo, 9-fluorenil-metilo, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-norbornilo, endo-norbornilo, 2-cloro-ciclo-hexilo, 2-metil-ciclo-hexilo ou canforilo, caracterizado por se fazer reagir um composto de fórmula



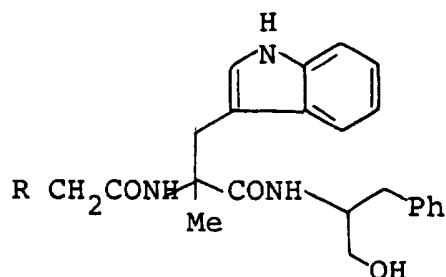
com um fosgeno ou um substituto de fosgeno para produzir um composto de fórmula



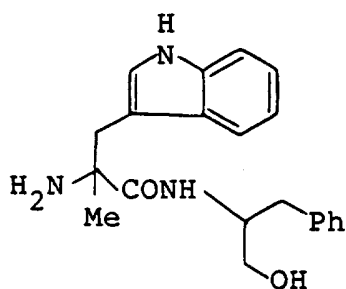
e se fazer reagir um composto de fórmula (IV) com [D]- α -metil-triptofano para produzir um composto de fórmula II.

- 38a -

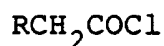
Processo para a preparação de um composto de fórmula



em que R é 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-proto-adamantilo, 9-fluorenil, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-nor-bornilo, endo-norbornilo, 2-cloro-ciclo-hexilo, 2-metil-ciclo-hexilo ou canforilo, caracterizado por se fazer reagir uma amina livre de

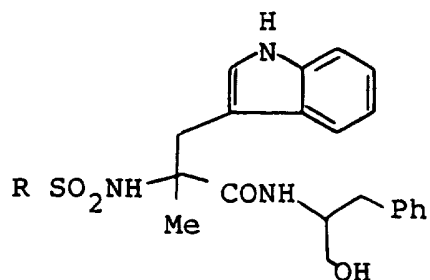


com um cloreto de acetilo substituido



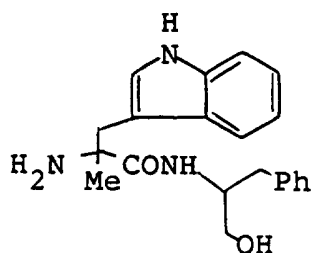
para formar um composto de fórmula I e convertê-lo, se desejado, num sal farmacêuticamente aceitável.

- 39a -

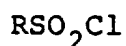


- 195 -

em que R é 1-adamantilo, 2-adamantilo, 2-adamantilo, 4-proto-adamantilo, 9-fluoronil-metilo, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-norbornilo, endo-norbornilo, 2-cloro-ciclo-hexilo, 2-metil-ciclo-hexilo ou canforilo, caracterizado por se fazer reagir uma amina livre



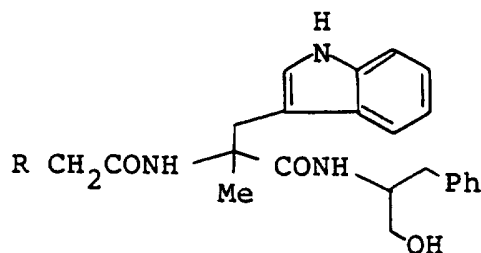
com um cloreto de sulfonilo substituído



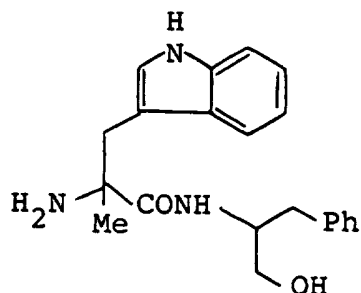
para obter um composto de fórmula I e convertê-lo, se desejado, num sal farmacêuticamente aceitável.

- 40a -

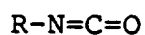
Processo para a preparação de um composto de fórmula



em que R é 1-adamantilo, 2-adamantilo, 4-proto-adamantilo, 9-fluorenil-metilo, exo-bornilo, endo-bornilo, exo-norbornilo, endo-norbornilo, 2-cloro-ciclo-hexilo, 2-metil-ciclo-hexilo ou canforilo, caracterizado por se fazer reagir uma amina livre



com um isocianato substituído



para obter um composto de fórmula I e convertê-lo, se desejado, num sal farmacologicamente aceitável.

- 41a -

Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento úlceras gastrointestinais em mamíferos caracterizado por se incorporar um ingrediente activo numa quantidade farmacologicamente eficaz de um composto de fórmula 1, quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos Norte-americanos apresentados em 29 de Junho de 1989, 16 de Outubro de 1989 e 5 de Junho de 1990 sob os números de série 374,327; 422,486 e 530,811, respectivamente.

Lisboa, 29 de Junho de 1990

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

