

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 93.658

REQUERENTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG., suíça, com sede em
124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basel, Suíça,

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de
aminoácidos com acção inibidora da renina"

INVENTORES: Quirico Branca,
Hans Peter Märki,
Henri Ramuz,
Werner Neidhart,
Wolfgang Wostl,

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

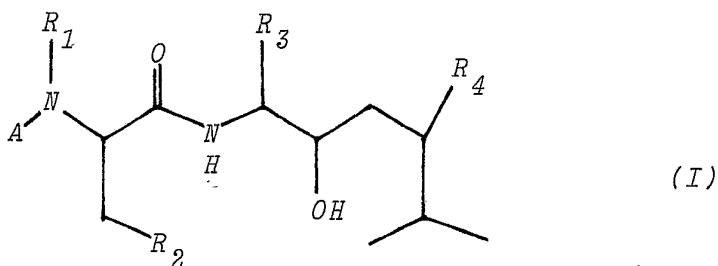
Suíça, 05 de Abril de 1989, sob o Nº 1290/89

4.

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
AMINOÁCIDOS COM ACÇÃO INIBIDORA DA RENINA"

A presente invenção diz respeito a derivados de aminoácidos, especialmente a derivados de aminoácidos de fórmula geral



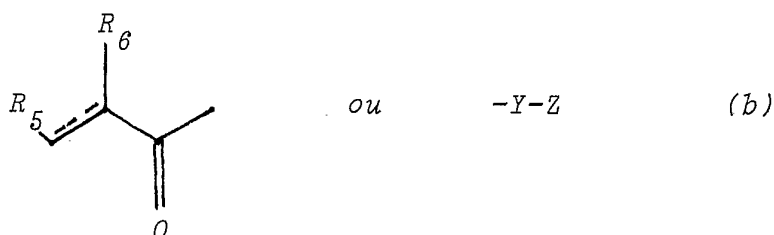
na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

R_2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo ou t-butoxi;

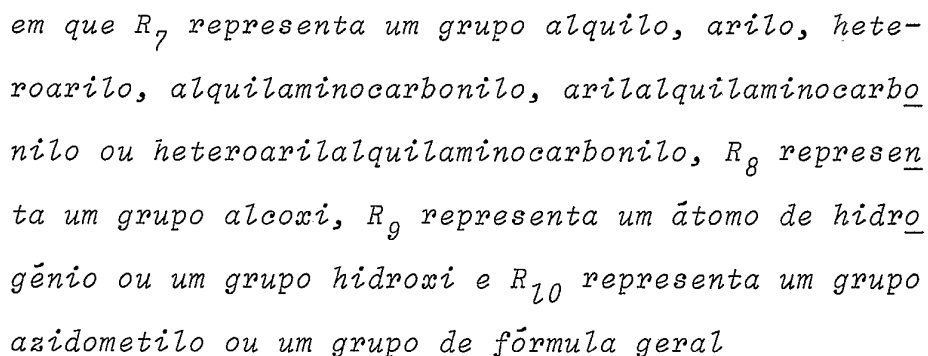
R_3 representa um grupo isobutilo, ciclo-hexilmetilo ou benzilo;

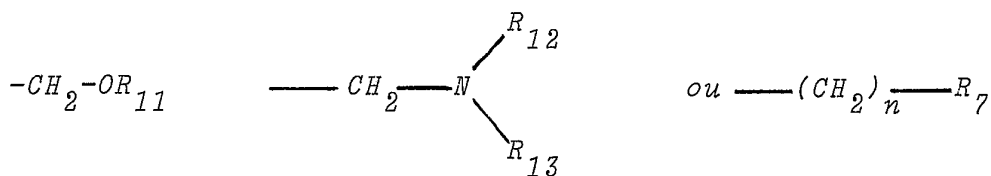
A representa um grupo de fórmula geral



em que R_5 representa um grupo fenilo eventualmente substituído, benzilo ou naftilo e R_6 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcóxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, cicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo e eventualmente substituído, aminoalquilcarbonilalquilo eventualmente substituído, aminoalquilsulfonilalquilo eventualmente substituído, alcóxicarbonil-hidroxi-alquilo, alquilcarbonil-hidroxi-alquilo, cicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, heterocicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, arilcarbonil-hidroxi-alquilo, aminocarbonil-hidroxi-alquilo eventualmente substituído, dialcoxifosforoxialquilo, difeniloxifosforoxialquilo, arilalquilo, alcóxicarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilalquiltioalquilo, arilalquilsulfinilalquilo ou arilalquilsulfonilalquilo, com a condição de R_6 não representar um grupo alcóxicarbonilamino ou arilalcóxicarbonilamino quando R_5 representa um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo, Z representa um gru

R_4 representa um grupo alcenoílo, arilcarbonilo ou 2,2-dialquilvinilo ou um grupo de fórmula geral



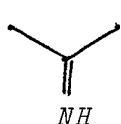


(f)

(g)

(h)

ou c), em que R_{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo, arilalquilo, arilo, alcenoílo, arilalquicarbonilo, heteroarilalquicarbonilo ou alquicarbonamoílo, R_{12} e R_{13} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, alcenoílo, alcovicarbonilo, arilalquicarbonilo, arilalcovicarbonilo, heteroarilalquicarbonilo, heterocicloalquicarbonilo, alquicarbonamoílo ou um grupo de fórmula geral



átomo de hidrogênio ou um grupo arilalcovicarbonilo ou R_{12} e R_{13} representam, conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um heterociclo pentagonal ou hexagonal ou um grupo benzimidazolonoílo eventualmente substituído e n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2,

sob a forma de diastereômeros opticamente puros, misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos

diastereoméricos, bem como aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos que são novos distinguem-se pelas suas importantes propriedades farmacodinâmicas.

São objecto da presente invenção os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico per se e como substâncias activas sob o ponto de vista terapêutico, a preparação destes compostos, os medicamentos que os contêm bem como a preparação destes medicamentos e a utilização dos compostos de fórmula geral I e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico no controlo ou prevenção de doenças ou com fins profilácticos, especialmente no controlo ou prevenção da pressão sanguínea elevada ou de insuficiência cardíaca.

As definições que se seguem, respeitantes aos termos e expressões gerais que se utilizam na presente memória descritiva, utilizam-se independentemente de se apresentarem individualmente ou em associação.

O termo "alquilo" utilizado na presente memória descritiva significa restos de hidrocarbonetos saturados de cadeia linear ou ramificada com 1 a 8, de preferência 1 a 4 átomos de carbono como, por exemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo ou outros similares.

O termo "alcoxi" significa grupos éter alquílicos em que

o termo "alquilo" tem o significado definido antes como, por exemplo, grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, t-butoxi ou outros similares.

O termo "cicloalquilo" significa restos de hidrocarbonetos cíclicos saturados com 3 a 8, de preferência 3 a 6 átomos de carbono como, por exemplo, grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou outros similares.

O termo "heterocicloalquilo" diz respeito de igual modo a restos de hidrocarbonetos cíclicos saturados pentagonais a octogonais, de preferência pentagonais ou hexagonais em que um ou dois grupos metileno é/são substituído(s) por um ou dois átomos de oxigênio ou de enxofre ou de azoto, eventualmente, alquil-, finilalquil-, alcanoil-, ou alcanoiloxi - substituído como, por exemplo, um grupo piperidinilo, pirazinilo, N-benzilpirazinilo, morfolinilo, N-metil-piperidinilo, N-benzilmorfolinilo ou outros similares.

O termo "alcanoílo" significa um resto ácido de um ácido alcanóico de cadeia linear ou ramificada com 1 a 8, de preferência 1 a 4 , átomos de carbono como, por exemplo, grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo ou outros similares.

O termo "arilo" designa um resto de hidrocarboneto aromático monocíclico ou bicíclico com 6 a 14 átomos, eventualmente , mono- ou multi- substituído por átomos de halogênio ou grupos alquilo, alcoxi, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilamino, hidroxi, trifluorometilo ou nitro, como, por exemplo, um grupo fenilo, α - ou β - naftilo, indenilo, antri

lo ou fenantrilo ou outros similares.

O termo "arilalquilo" designa grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada em que um ou mais átomos de hidrogênio é/são substituído(s) por grupos arilo como, por exemplo, um grupo benzilo, difenilmetilo, tritilo, α - ou β - naftilmetilo, 2-feniletilo, 3-fenil-2-propilo, 4-fenil-3-butilo, 2-(α - ou β - naftil)-etilo, 3- α -naftil-2-propilo, 4- α -naftil-3-butilo ou outro silmilar, pelo que o resto aromático pode, em cada caso, ser mono- ou multi- substituído como se indicou antes.

A expressão "fenilo substituído" designa um grupo fenilo, eventualmente, mono- ou multi- substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, alcanoílo, alcanoíloxi, hidroxí ou trifluorometilo como, por exemplo, um grupo 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, 4-clorofenilo, 4-etoxietoxifenilo ou outro similar. Exemplos de grupos benzimidazolonilo eventualmente substituídos são os grupos benzimidazolonilo, 3-metilbenzimidazolonoilo, 3-isopropilbenzimidazolonoilo, 3-butilbenzimidazolonoilo, 3-morfolinoetilbenzimidazolonoilo, 3-benzil-benzimidazonilo ou outros similares.

A expressão "heterociclo pentagonal ou hexagonal" diz respeito a heterociclos pentagonais ou hexagonais com, pelo menos, um átomo de azoto e, eventualmente, um átomo adicional de oxigênio, azoto ou enxofre como elementos do núcleo, que pode ser substituído no segundo átomo de azoto por um grupo alquilo, fenilo, fenilalquilo ou hidroxialquilo ou num átomo de carbono por um grupo alquilamino, arilalquilamino, alquilo, fenilo ou fenilalquilo

como, por exemplo, um grupo piperidinilo, 4-benzilamino-piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-hidroxietilpiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo ou outro similar.

O termo "heteroarilo" designa um resto de hidrocarboneto aromático mono- ou bicyclico em que um ou mais átomos de carbono é/são substituído(s) por um ou dois átomos de azoto e/ou um átomo de oxigênio ou de enxofre e que é eventualmente substituído num átomo de azoto por um grupo alquilo, fenilo ou fenilalquilo e/ou num ou mais átomos de carbono por um átomo de halogênio ou um grupo alquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxil, alcoxi, fenilalcoxi ou oxo e que pode ser parcialmente saturado, como, por exemplo, um grupo pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo ou quinoxalinilo, como, por exemplo, um grupo 2- ou 3-pirrolilo, fenilpirrolilo, como, por exemplo, um grupo 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, como, por exemplo, um grupo 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-2-indolilo, 2-, 3- ou 4-quinolilo, 4-hidroxil-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-di-hidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzimidazolilo ou outro similar.

O termo "halogênio" diz respeito aos quatro halogênios, flúor, cloro, bromo e iodo.

A expressão "amino substituído" significa um grupo amino mono- ou dissubstituído por um grupo alquilo, arilalquilo, alcenoílo, alcoxicarbonilo ou arilalcoxicarbonilo ou um grupo amino dissubstituído por um grupo alquileno C_{3-6} eventualmente interrompido por um átomo de oxigênio ou de enxofre ou por um átomo de azoto, alquilfenilalquil-, alcenoil- ou alcenoiloxi-substituído.

O termo "acilo" diz respeito a um grupo acilo de um ácido carboxílico, de um semi-éster de ácido carbônico, de um ácido carbâmico ou tiocarbâmico eventualmente N-substituído, de uma oxalamida eventualmente N-substituída, de um ácido sulfônico ou de um ácido amido-sulfônico eventualmente N-substituído, especialmente os que apresentam a fórmula geral parcial R_b-CO- , $R_a-O-CO-$, $(R_b)(R_b)N-CO-$, $(R_b)(R_b)N-CS-$, $(R_b)(R_b)N-CO-CO-$, R_b-SO_2- ou $(R_b)(R_b)N-S-SO_2-$, em que R_a representa um resto de hidrocarboneto alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático saturado ou insaturado e eventualmente substituído, com até 18, de preferência 10, átomos de carbono que eventualmente constituem uma função amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcenoilamino ou alcenoiloxiamino, um resto de hidrocarboneto aromático, heteroaromático, aromático-alifático ou heteroaromático-alifático eventualmente substituído com até 18, de preferência 10, átomos de carbono ou um resto heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado, eventualmente substituído, e R_b representa um átomo de hidrogênio ou tem o significado definido antes para o símbolo R_a .

O termo "acilo" diz também respeito a restos monovalentes de um aminoácido acilado ou de um dipéptido acilado ligado através do grupo carboxilo.

Um resto de hidrocarboneto alifático, cicloalifático ou cicloalifático-alifático, saturado ou insaturado e eventualmente substituído representado pelos símbolos R_a e R_b é, por exemplo, um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, mono-, bi- ou tricicloalquilo, monocicloalcenilo, bicicloalcenilo, cicloaltuilaquilo, cicloalquilalcenilo ou cicloalcenilaquilo, eventualmente substituído.

A expressão "alquilo substituído" significa um resto alquilo em que um ou mais átomos de hidrogênio podem estar substituídos por átomos de halogênio ou grupos hidroxí, alcoxi, ariloxi, alcenoíxi, hidroxí-sulfoníoxi, carboxílo, alcóxicarbonílo, carbamoílo, alquilcarbamoílo, dialquilcarbamoílo, ciano, fosfeno eventualmente esterificado, amino ou oxo, pelo que os substituintes se encontram presentes na posição 1 do resto alquilo apenas quando este se liga ao grupo carbonílo na fórmula geral parcial R_b-CO- .

Exemplos de grupos alquilo substituídos são os grupos 2-hidroxietilo, metoximetilo, 2-metoxietilo, fenoximetilo, α - ou β - naftoximetilo, acetoximetilo, 2-acetoxietilo, clorometilo, bromometilo, 2-cloro- ou 2-bromoetilo, hidroxí-sulfoníloximetilo, 2-hidroxí-sulfoníloxietilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, metóxicarbonílm₁etilo, 2-metóxicarboníletilo, etóxicarbonílm₁etilo, 2-etóxicarboníletilo, carbamoílm₁etilo, 2-carbamoíletilo, metilcarbamoílm₁etilo, dimetilcarbamoílm₁etilo, cianometilo, 2-cianoetilo, 2-oxopropilo, 2-oxobutilo, hidroxícarboximetilo, 1-hidroxí-2-carboxietilo, hidroxíetóxicarboníletilo, hidroxímetóxicarboníletilo, acetoxímetóxicarbonílm₁etilo, 1,2-di-hidroxí-2-carboxietilo, 1,2-di-hidroxí-2-etóxicarboníletilo, 1,2-di-hidroxí-2-metóxicarboníleti

lo, 1,2-diacetoxi-2-etoxycarboniletilo, 1,2-diacetoxi-2-metoxycarboniletilo, 1- α -naftoxi-3-carboxipropilo, 1- α -naftoxi-2-etoxycarboniletilo, 1- α -naftoxi-3-t-butoxycarbonilpropilo, 1- α -naftoxi-2-benziloxycarboniletilo, 1- α -naftoxi-3-carbamoilpropilo, α -naftoxicianometilo, 1- α -naftoxi-3-cianopropilo, 1- α -naftoxi-4-dimetilaminobutilo ou 1- α -naftoxi-3-oxobutilo.

O termo "alcenilo" diz respeito a restos de hidrocarbonetos insaturados de cadeia linear ou ramificada com 2 a 8, de preferência 2 a 4, átomos de carbono, pelo que a ligação dupla se encontra presente na posição 1 do resto alcenilo apenas quando este se liga ao grupo carbonilo na fórmula geral parcial R_p-CO- . Exemplos de grupos alcenilo são os grupos vinilo, alilo, 2-butenilo ou 3-butenilo. Os restos alcenilo podem comportar os mesmos substituintes dos grupos alquilo.

O termo "alcinilo" diz respeito a restos de hidrocarbonetos com 2 a 8, de preferência 2 a 4, átomos de carbono que comportam uma ligação tripla, como por exemplo, um grupo etinilo, 1-propinilo ou 2-propinilo.

O termo "bicicloalquilo" diz respeito a restos de hidrocarbonetos saturados bicíclicos com 5 a 10, de preferência 6 a 9, átomos de carbono tais como os grupos biciclo[3,1,0]hex-1-ilo, biciclo[3,1,0]hex-2-ilo, biciclo[3,1,0]hex-3-ilo, biciclo[4,1,0]hept-1-ilo, biciclo[4,1,0]hept-4-ilo, biciclo[2,2,1]hept-2-ilo, biciclo[3,2,1]oct-2-ilo, biciclo[3,3,0]oct-3-ilo, biciclo[3,3,1]non-9-ilo, α - ou β -deca-hidronaftilo e outros similares.

O termo "tricicloalquilo" diz respeito a restos de hidrocarbonetos saturados tricíclicos com 8 a 10 átomos de carbono, como, por exemplo, o grupo 1-adamantilo.

O termo "cicloalcenilo" diz respeito a um resto de hidrocarboneto cíclico insaturado com 3 a 8, de preferência 3 a 6, átomos de carbono, como, por exemplo, um grupo 1-ciclo-hexenilo, 1,4-hexadienilo e outros similares.

O termo "bicicloalcenilo" diz respeito a um resto de hidrocarboneto insaturado bicíclico com 5 a 10, de preferência 7 a 10, átomos de carbono, como, por exemplo, um grupo 5-norbornen-2-ilo, biciclo[2,2,2]octen-2-ilo, hexa-hidro-4,7-metanoind-1-en-6-ilo e outros similares.

Os grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclo-hexilmetilo e outros similares são exemplos de grupos cicloalquilalquilo.

Os grupos ciclo-hexilvinilo e ciclo-hexilalilo e outros similares podem ser considerados como exemplos de grupos cicloalquilalcenilo.

Os grupos 1-ciclo-hexenilmetilo, 1,4-ciclo-hexadienilmetilo e outros similares são exemplos de grupos cicloalcenilalquilo.

Os restos de hidrocarbonetos cicloalifáticos e cicloalifático-alifáticos citados antes podem comportar substituintes similares, como, por exemplo, grupos alquilo.

Restos de hidrocarbonetos aromáticos e aromático-alifáticos, eventualmente substituídos são, por exemplo, grupos eventualmente substituídos, arilo, arilalquilo e arilalcenilo. Exemplos de grupos arilalcenilo são os grupos estirilo, 3-fenilalilo, 2-(α -naftil)-vinilo, 2-(β -naftil)-vinilo ou outros similares.

Num resto de hidrocarboneto heteroaromático ou heteroaromático-alifático, o heterociclo é mono-, bi-, ou tri-cíclico e contém um ou dois átomos de azoto e/ou um átomo de oxigênio ou de enxofre e está ligado a um grupo $-CO-$, $-O-CO-$, >N-CO- , >N-CS- , >N-CO-CO- , $-SO_2$, ou >N-SO_2 por um dos seus átomos de carbono do núcleo. Exemplos destes restos de hidrocarbonetos heteroaromáticos são os grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, β -carbolinilo ou um derivado destes restos benzocondensado, ou ciclopenta-, ciclo-hexa- ou ciclo-heptacondensado. O resto heteroaromático pode comportar substituintes no átomo de azoto, como, por exemplo, grupos alquilo, fenilo ou fenilalquilo, tal como um grupo benzilo, e/ou em um ou mais átomos de carbono, como, por exemplo, átomos de halogênio ou grupos alquilo, fenilo, fenilalquilo, hidroxil, alcoxi, fenilalcoxi ou oxo e pode apresentar-se parcialmente saturados. Exemplos destes restos heteroaromáticos são os grupos 2- ou 3-pirrolilo, fenilpirrolilo, como, por exemplo, os grupos 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, como, por exemplo, grupos 1-metil-, 5-metil-, 5-metoxi-, 5-benziloxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-2-indolilo, ciclo-hepta[*b*]-5-pirrolilo, 2-,

3- ou 4-quinolilo, 4-hidroxi-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-di-hidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalínilo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, benz[e]indol-2-ilo, β -carbolin-3-ilo e outros similares.

Exemplos de restos de hidrocarbonetos heteroaromáticos-alifáticos são os grupos 2- ou 3-pirrolilmetilo, 2-, 3- ou 4-piridilmetilo, 2-(2-, 3- ou 4-piridil)-etilo, 4-imidazolilmetilo, 2-(4-imidazolil)-etilo, 2-indolilmetilo, 3-indolilmetilo, 2-(3-indolil)-etilo, 2-quinolilmetilo e outros similares.

Um resto heterocíclico saturado pentagonal ou hexagonal tem pelo menos 1 átomo de carbono, 1 a 3 átomos de azoto e, eventualmente, 1 átomo de oxigênio ou de enxofre como membros do núcleo e liga-se ao grupo -CO- ou -O-CO-, >N-CO-, >N-CS-, >N-CO-CO-, -SO₂- ou >N-SO₂- através de um dos seus átomos de carbono do núcleo. O heterociclo pode comportar substituintes em um dos seus átomos de carbono ou em um átomo de azoto do núcleo, como por exemplo, grupos alquilo, tal como o grupo metilo ou etilo, fenilo ou fenilalquilo, tal como grupos benzilo ou em um dos seus átomos de carbono, como, por exemplo, grupos hidroxi ou oxo e/ou apresentar-se benz-condensado através de dois átomos de carbono adjacentes. Exemplos destes restos são os grupos pirrolidín-3-ilo, 4-hidroxi-pirrolidín-2-ilo, 5-oxopirrolidín-2-ilo, piperidín-2-ilo, piperidín-3-ilo, 1-metilpiperidín-2-ilo, 1-metilpiperidín-3-ilo, 1-metilpiperidín-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tiomorfolin-2-ilo, tiomorfolin-3-ilo, 1,4-dimetilpiperazin-2-ilo, 2-indolinilo, 3-indolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinol-2-, -3- ou -4-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinol-1-, -3- ou -4-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro

isoquinol-3-ilo e outros similares.

Como restos de um aminoácido ligados através do grupo carboxilo consideram-se α -aminoácidos naturais com a configuração L, homólogos destes aminoácidos, como aqueles em que a cadeia lateral do aminoácido está alongada ou reduzida por um ou dois grupos metileno e/ou está substituído um grupo metilo por um átomo de hidrogênio, α -aminoácidos aromáticos substituídos como, por exemplo, fenilalanina ou fenilglicina substituídos em que o substituinte é, por exemplo, um átomo de halogênio tal como um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo, ou um grupo metilo, hidroxi, alcoxi, tal como um grupo metoxi, alcanoíloxi, tal como um grupo acetoxi, amino, alquilamino, tal como um grupo metilamino, dialquilamino, tal como um grupo dimetilamino, tal como um grupo acetilamino, ou pivaloílamino, alcoxicarbonilamino, tal como um grupo t-butoxicarbonilamino, arilmetoxicarbonilamino, tal como um grupo benziloxicarbonilamino, amino e/ou nitro e pode apresentar-se individualmente ou em maior número, fenilalanina ou fenilglicina, benz-condensados, tal como α -naftilalanina ou fenilalanina ou fenilglicina hidrogenadas, tal como ciclo-hexilalanina ou ciclo-hexilglicina, um α -aminoácido benz-condensado cíclico pentagonal ou hexagonal, tal como o ácido indolino-2-carboxílico ou o ácido 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolino-3-carboxílico, um α -aminoácido natural ou homólogo em que um grupo carboxílico da cadeia lateral se encontra presente sob uma forma esterificada ou amidada, por exemplo, sob a forma de um grupo éster alquílico, tal como um grupo metoxi-carbonilo ou t-butoxicarbonilo, ou sob a forma de um grupo carbamoílo, um grupo alquilcarbamoílo, tal como um grupo metilcarbamoílo, ou um grupo dialquilcarbamoílo, tal como um grupo dimetilcarbamoílo, em que

um grupo amino de cadeia lateral se encontra presente sob a forma acilada, por exemplo, sob a forma de um grupo alcanoilamino, tal como um grupo acetilamino ou pivaloilamino, sob a forma de um grupo alcoxicarbonilamino, tal como um grupo t-butoxicarbonilamino ou sob a forma de um grupo arilmetoxicarbonilamino, tal como um grupo benziloxicarbonilamino, ou em que um grupo hidroxí da cadeia lateral se encontra presente sob uma forma eterificada ou esterificada, por exemplo, sob a forma de um grupo alcoxi, tal como um grupo metoxi, sob a forma de um grupo arilalcoxi, tal como um grupo benziloxi, ou sob a forma de um grupo alcanoiłoxi inferior, tal como um grupo acetoxi ou epímeros destes aminoácidos, isto é, com a configuração D não natural.

São exemplos destes aminoácidos a glicina, a alanina, a valina, a norvalina, a leucina, a isoleucina, a norleucina, a serina, a homoserina, a treonina, a metionina, a cisteína, a prolina, a trans-3- e a trans-4-hidroxiprolina, a fenilalanina, a tirosina, a 4-nitrofenilalanina, a 4-aminofenilalanina, a 4-clorofenilalanina, a β -fenilserina, a fenilglicina, a α -naftilalanina, a ciclo-hexilalanina, a ciclo-hexilglicina, o triptofano, o ácido indolino-2-carboxílico, o ácido 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolino-3-carboxílico, o ácido aspártico, a asparagina, o ácido aminomalónico, a monoamida do ácido aminomalónico, o ácido glutâmico, o éster mono-t-butílico do ácido glutâmico, a glutamina, a N-dimetilglutamina, a histidina, a arginina, a lisina, a N-t-butoxicarbonil-lisina, a δ -hidroxilisina, a ornitina, a N-pivaloilornitina, o ácido α -, γ -diaminobutírico, o ácido α -, β -diaminopropiónico e outros similares. O resto do α -aminoácido ligado através do grupo carboxilo pode substituir-se no N-terminal por gru-

pos alquila, como, por exemplo, grupos metilo ou etilo para aumentar a estabilidade do composto de fórmula geral I contra a degradação enzimática.

O resto de um dipéptido ligado através do grupo carboxilo é constituído por dois dos aminoácidos citados antes.

As expressões "aminoácido acilado" ou "dipéptido acilado" dizem respeito a um dos aminoácidos citados antes ou a um dipéptido constituído por dois dos aminoácidos citados antes que comporta no N-terminal como substituinte o resto acilo de um ácido carboxílico, de um semi-éster do ácido carbónico, de um ácido tiocarbâmico ou carbâmico eventualmente N-substituído, de uma oxalamida eventualmente N-substituída, de um ácido sulfónico ou de um ácido amido-sulfónico eventualmente N-substituído.

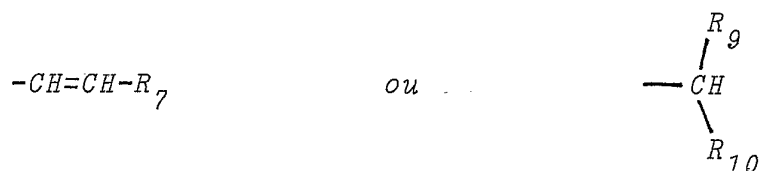
A expressão "sais apropriados sob o ponto de vista farmacêutico" engloba sais derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido azótico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico e outros similares. À luz dos conhecimentos actuais e tendo em consideração a natureza do composto que se pretende converter em sal qualquer entendido na matéria poderá preparar facilmente estes sais.

Os compostos de fórmula geral I têm, pelo menos, três átomos de carbono assimétricos e apresentam-se, conseqüentemente, na forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereóme-

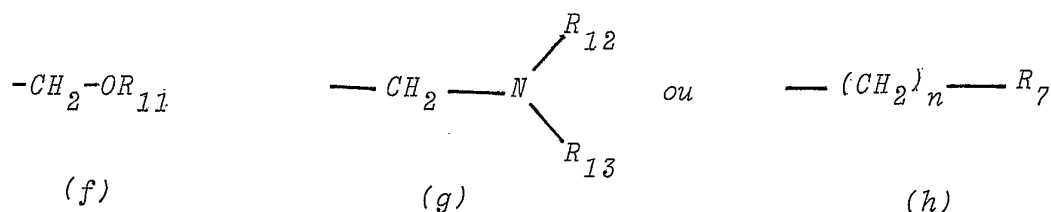
4.

ros, racematos diastereoméricos ou mistura de racematos diastereoméricos. A presente invenção inclui todas estas formas. Utilizando técnicas convencionais como, por exemplo, cromatografia em coluna, cromatografia em camada fina, HPLC ou outros similares, podem separar-se misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos.

Preferem-se os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio. O símbolo R_2 representa, de preferência, um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo, especialmente imidazol-4-ilo. São ainda preferidos os compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo ciclo-hexilmetilo. O símbolo R_4 representa, de preferência, um grupo alcenoílo ou um grupo de fórmula geral



(c) ou (e) especialmente um grupo alcenoílo ou um grupo de fórmula geral (e). O símbolo R_7 representa, de preferência, um grupo heteroarilalquilaminocarbonilo, de preferência um grupo piridilalquilaminocarbonilo. O símbolo R_{10} representa, de preferência, um grupo de fórmula geral



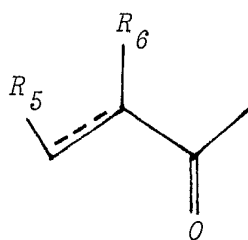
4.

especialmente um grupo de fórmula geral (g) ou (h) em que n representa zero e R_7 representa um grupo alquilaminocarbonilo. O símbolo R_{11} representa, de preferência, um grupo alcanoílo. O símbolo R_{12} representa, de preferência, um átomo de hidrogênio. De preferência, o símbolo R_{13} representa um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilcarbonilo, especialmente um grupo arilalquilo ou heteroarilalquilo. Ainda relativamente ao símbolo R_{13} o seu significado de maior preferência é um grupo fenilalquilo ou piridilalquilo. São também preferidos os compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral



(b)

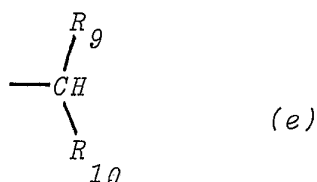
Y representa, de preferência, o resto bivalente da fenilalanina ligado ao grupo representado pelo símbolo Z no N-terminal. Z representa, de preferência, um grupo de fórmula geral $R_\alpha-O-CO-$ ou o resto de um α -aminoácido, de preferência da prolina, acilado por este grupo em que R_α representa um resto de um hidrocarboneto alifático saturado eventualmente substituído, contendo até 10 átomos de carbono ou um resto de um hidrocarboneto aromático, eventualmente substituído com até 18 átomos de carbono, especialmente, o resto de um hidrocarboneto alifático saturado com até 6 átomos de carbono, muito especialmente um grupo t-butilo. Quando o símbolo A representa um grupo de fórmula geral



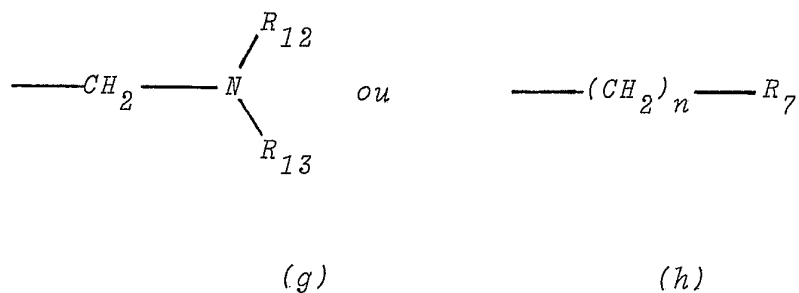
(a)

(a), são então preferidos os compostos de fórmula geral I na qual R_5 representa um grupo fenilo eventualmente substituído, especialmente um grupo fenilo. O símbolo R_6 representa, de preferência, um grupo alquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo eventualmente substituído, aminoalquilsulfonylalquilo, aminoalquilsulfonylalquilo ou alquilsulfonylalquilo substituídos, de preferência alquilcarbonilalquilo ou alquilsulfonylalquilo, especialmente um grupo alquil (C_{1-4})-carbonilmetilo ou alquil (C_{1-4})-sulfonylmetilo.

Do que acabamos de referir conclui-se que são especialmente preferidos os compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio, R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_3 representa um grupo ciclo-hexilmetilo, R_4 representa um grupo alcenoilo ou um grupo de fórmula geral



(e), R_{10} representa um grupo de fórmula geral (g) ou um grupo de fórmula geral (h)



em que n representa zero e R_7 representa um grupo alquilaminocar**bon**ilo, R_{12} representa um átomo de hidrogênio, R_{13} representa um grupo arilalquilo ou heteroarilalquilo, de preferência fenilalquilo ou piridilalquilo, Y representa o resto bivalente de fenilalanina ligado ao grupo representado pelo símbolo Z no N-terminal e Z representa o grupo de fórmula geral $R_\alpha-O-CO-$ ou o resto da prolina acilado por este grupo, em que R_α representa um resto de um hidrocarboneto alifático saturado com até 6 átomos de carbono, de preferência um grupo t-butilo.

São especialmente preferidos os seguintes compostos de fórmula geral I:

(S)-N-[(1S, 2S, 4R) -4-[(butilcarbamoil)metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil]- α -[(R) - α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida,

[(S) - α -[[(S) -1-[[(1S, 2S, 4R) -4-[(butilcarbamoil) -metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]carbamoil]fenetil]-carbamato de t-butilo,

(S)-N-[(1S, 2S, 4S) -1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil--oxodecil]- α -[(R) - α -(3, 3-dimetil-2-oxo-butil]-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida,

(S)-N-[(1S, 2S, 4S, E) -1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-[(2-piridilmetil)-carbamoil]-5-hexenil]- α -[(R) - α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida,

$\text{[(S)-}\alpha\text{-[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hi}$
 $\text{droxi-4-isopropil-6-(propioniloxi)-hexil]-carbamoil]-2-imida}$
 $\text{zol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo,}$

$\text{(R)-2-[[(S)-}\alpha\text{-[(R e S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexil}$
 $\text{metil]-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil]-carbamoil]-}$
 $\text{-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamoil]-1-pirro-}$
 $\text{lidinocarboxilato de t-butilo.}$

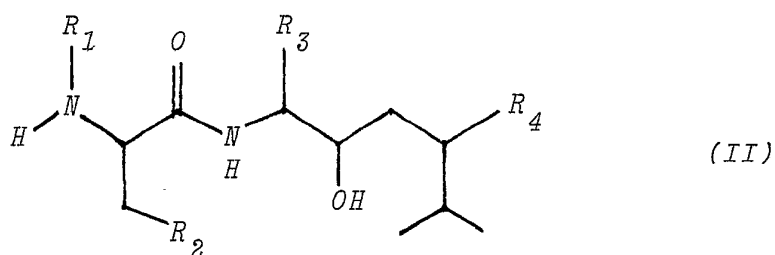
$\text{(2S ou R, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-he-}$
 $\text{xil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol.}$

$\text{(2R ou S, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-he-}$
 $\text{xil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol e}$

$\text{(2RS, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-}$
 $\text{-isopropil-1-[(2-piridilmetil)-amino]-2,5-heptanodiol.}$

Os compostos de fórmula geral I na forma de diastereôme-
ros opticamente puros, misturas de diastereômeros, racematos de
diastereoméricos ou racematos de misturas de diastereoméricos,
bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêuti-
co podem preparar-se

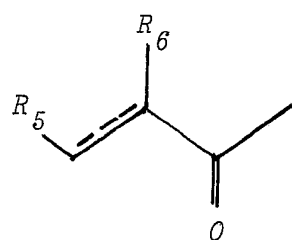
a) fazendo reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,

com um agente de acilação capaz de fornecer um grupo de fórmula geral



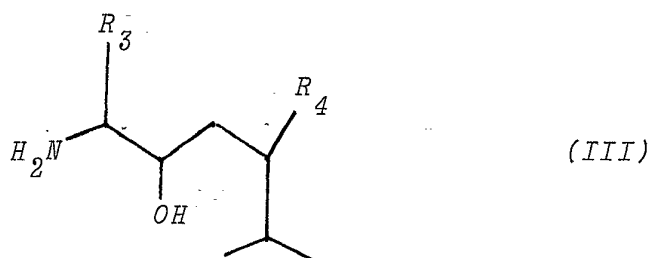
ou $-Y-Z$ (b)

em que

R_5 , R_6 , Y e Z e a linha a ponteadado têm os significados definidos antes,

ou

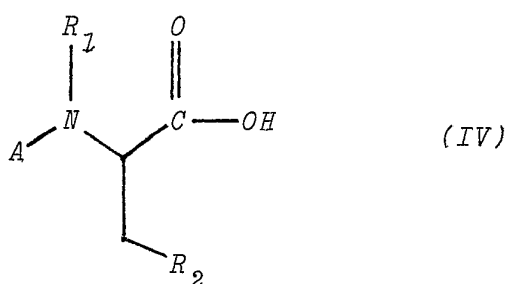
b) fazendo reagir um compostos de fórmula geral



na qual

R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,

com um compostos de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 e A têm os significados definidos antes,

ou um seu derivado activado,

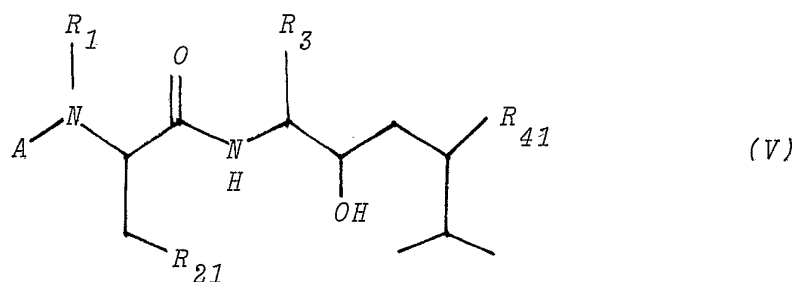
ou

c) fazendo reagir um composto correspondente à fórmula geral I, mas na qual Z representa um átomo de hidrogênio e os

símbolos restantes têm os significados definidos antes, com um aminoácido acilado ou um dipéptido acilado,

ou

d) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo e/ou R_{12} representa um átomo de hidrogênio, removendo o grupo protector do átomo de azoto e/ou o grupo representado pelo símbolo R_{12} de um composto de fórmula geral



na qual

R_{21} representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, tiazolil-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butilcarbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo, t-butoxi ou um grupo eventualmente N-protégido, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo,

R_{41} representa um grupo alcanoílo, arilcarbonílo ou 2,2-dialquilovinílo ou um grupo de fórmula geral e), d) ou e), citadas antes, e

R_1 , R_3 e A têm os significados definidos antes, com a condição de R_{21} representar um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, ou pirazol-3-ilo N-protegidos e/ou R_{41} representar um grupo de fórmula geral e), citada antes, na qual R_{10} representa um grupo de fórmula geral g), citada antes, e R_{12} representa um grupo arilalquilo, alcoxicarbonilo ou arilalcoxicarbonilo facilmente removível,

e

e) separando eventualmente, uma mistura de racematos diastereoméricos nos racematos diastereoméricos ou diastereômeros opticamente puros,

e/ou

f) separando eventualmente, uma mistura de diastereômeros nos diastereômeros opticamente puros,

e/ou

g) separando eventualmente, um composto resultante num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

A acilação de um composto de fórmula geral II realiza-se utilizando técnicas conhecidas per se. São agentes de acilação especialmente apropriados os derivados de ácidos activados, como, por exemplo, ésteres, ésteres mistos, halogenetos de ácido e ani

dridos de ácido ou anidridos de ácido mistos. A reacção realiza-se no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura de dissolventes inertes nas condições reaccionais, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente. Como dissolventes utilizam-se especialmente hidrocarbonetos aromáticos, como, por exemplo, o benzeno, o tolueno, ou o xileno, hidrocarbonetos clorados tais como o cloreto de metilo ou o clorofórmio, éteres tais como o éter etílico, o tetra-hidrofurano ou o dioxano, ou outros similares. Quando o agente de acilação é um péptido, a reacção realiza-se em condições convencionais da química dos péptidos, isto é, de preferência na presença de um agente de condensação tal como o HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametilurónio), o BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-bis(dimetilamino)-fosfónio), o BOPC (cloreto de bis(2-oxo-2-oxazolidinil)-fosfina), o HOBT (N-hidroxibenzotriazol), o DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno), o DCC (díciclo-hexilcarbodiimida), o EDC (cloridrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, a base de Hünig (etildisopropilamina) ou outros similares. A reacção realiza-se, de preferência, no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura de dissolventes inerte nas condições reaccionais, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 50°C, de preferência a uma temperatura próxima da temperatura ambiente. Como dissolventes utilizam-se, de preferência, especialmente a dimetilformamida, o cloreto de metileno, o acetonitrilo, o tetra-hidrofurano ou outros similares.

A reacção de um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV realiza-se também mediante métodos co-

nhcidos per se na química dos p $\acute{e}$ ptidos, isto $\acute{e}$, em condi $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ s si-
milares $\tilde{a}$ s citadas antes para a reac $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ de um composto de f $\acute{o}$ rmla
geral I.I com um p $\acute{e}$ ptido. S $\tilde{a}$ o exemplos de derivados de um compos-
to de f $\acute{o}$ rmla geral IV activados apropriados, os halogenetos de
 $\acute{a}$ cido, anidridos de $\acute{a}$ cido, anidridos mistos, $\acute{e}$ steres, $\acute{e}$ steres e
outros similares.

A reac $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ de um composto de f $\acute{o}$ rmla geral I na qual Z re-
presenta um $\acute{a}$ tomo de hidrog $\acute{e}$ nio com um amino $\acute{a}$ cido acilado ou um dip $\acute{e}$ pti-
do acilado de acordo com a variante c) do processo citado antes,
realiza-se tamb $\acute{e}$ m mediante m $\acute{e}$ todos conhecidos per se na qu $\acute{i}$ mica
dos p $\acute{e}$ ptidos, isto $\acute{e}$, em condi $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ s similares $\tilde{a}$ s citadas antes pa-
ra a reac $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ de um composto de f $\acute{o}$ rmla geral II com um p $\acute{e}$ ptido.

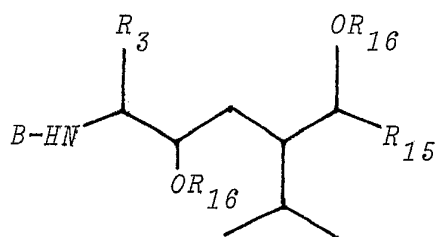
De acordo com a variante d) do processo citado antes a ci-
s $\tilde{a}$ o do(s) protector(es) do $\acute{a}$ tomo de azoto realiza-se tamb $\acute{e}$ m de
acordo com m $\acute{e}$ todos conhecidos per se que dependem da natureza
do grupo protector a remover. Contudo, esta cis $\tilde{a}$ o realiza-se fa-
cilmente por hidr $\acute{o}$ lise $\acute{a}$ cida ou b $\acute{a}$ sica. Para realizar a hidr $\acute{o}$ li-
se $\acute{a}$ cida $\acute{e}$ vantajoso utilizar uma solu $\tilde{c}$ o $\tilde{e}$ de um $\acute{a}$ cido mineral,
como, por exemplo, o $\acute{a}$ cido clor $\acute{i}$ drico, o $\acute{a}$ cido brom $\acute{i}$ drico, o $\acute{a}$ c-
do trifluoroac $\acute{e}$ tico, o $\acute{a}$ cido sulf $\acute{u}$ rico, o $\acute{a}$ cido fosf $\acute{o}$ rico ou ou-
tro similar, no seio de um dissolvente inerte ou de uma mistura
de dissolventes inerte. S $\tilde{a}$ o dissolventes apropriados, os $\acute{a}$ lcoois
tais como o metanol ou etanol, $\acute{e}$ teres tais como tetra-hidrofura
no ou dioxano, hidrocarbonetos clorados tais como cloreto de me-
tileno ou outros similares. Para realizar a hidr $\acute{o}$ lise b $\acute{a}$ sica po-
de utilizar-se carbonatos e hidr $\acute{o}$ xidos de metais alcalinos tais
como o hidr $\acute{o}$ xido de s $\acute{o}$ dio ou de pot $\acute{a}$ ssio ou o carbonato de s $\acute{o}$ dio

ou de potássio, aminas orgânicas tais como a piperidina ou outros similares. Como agentes solubilizantes podem adicionar-se dissolventes orgânicos inertes, como os mencionados antes para a hidrólise ácida. A temperatura reaccional, quer para a hidrólise ácida quer para a hidrólise básica, pode variar no intervalo compreendido entre 0°C e a temperatura de refluxo, embora esta reacção se realize, de preferência, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente. Remove-se facilmente o resto t-butoxicarbonilo com ácido trifluoroacético ou ácido fórmico, eventualmente na presença de um dissolvente inerte. O grupo protector Fmoc é removido, de preferência, com piperidina, a uma temperatura próxima da temperatura ambiente. O grupo benziloxicarbonilo pode ser removido utilizando uma técnica convencional mediante hidrólise ácida, como se descreveu antes, ou por hidrogenólise. O grupo benzilo é facilmente removido por hidrogenólise.

Os compostos iniciais de fórmula geral II são novos e são também objecto da presente invenção. Estes compostos podem preparar-se fazendo reagir um composto de fórmula geral III com histidina, eventualmente N-metilada, leucina, norleucina, norvalina, tiazolilalanina, tienilalanina, éster etílico do ácido aspártico, éster t-butílico do ácido glutâmico, éster benzílico do ácido glutâmico ou t-butoxiserina. Esta reacção realiza-se também utilizando métodos conhecidos per se na química dos péptidos, isto é, em condições similares às descritas antes para a reacção de um composto de fórmula geral II com um dipéptido.

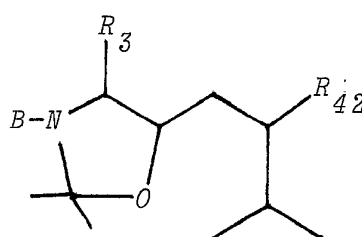
Os compostos iniciais de fórmula geral III também são no

vos e são objecto da presente invenção. Podem preparar-se, por exemplo, removendo o grupo protector do radical amino e, simultaneamente, também o(s) grupo(s) protector(es) do átomo de oxigênio quando necessário, num composto de fórmula geral



(VI)

ou



(VII)

em que

B representa um grupo protector do radical amino, de preferência um grupo t-butoxicarbonilo ou benziloxi-carbonilo,

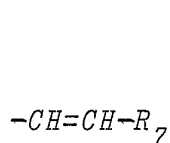
R_{15} representa um grupo $-CH_2-OR_{11}$ (f) ou um grupo alquilaminocarboniletilo, arilalquilaminocarboniletilo ou heteroarilalquilaminocarboniletilo; e

R_{16} representa um grupo protector do átomo de oxigênio, de preferência um grupo tetra-hidropiranilo ou 1-etoxietilo; ou R_{15} representa um grupo alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo ou heteroarilalquil-

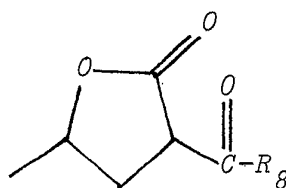
amínocarbonilo e R_{16} representa um átomo de hidrogênio; e

R_{42} representa um grupo alceno, arilcarbonilo ou 2,2-dialquilvinilo ou um dos grupos de fórmula geral

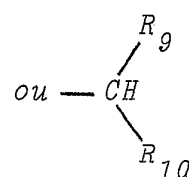
(c) $-CH=CH-R_7$



(c)

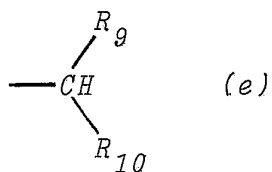


(d)

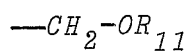


(e)

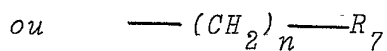
com a condição de R_9 representar um átomo de hidrogênio no grupo de fórmula geral



quando R_{10} representa um grupo de fórmula geral



(f)



(h)

em que n representa zero ou o número inteiro 2 e R_7

representa um grupo alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo ou heteroarilalquilaminocarbonilo; e

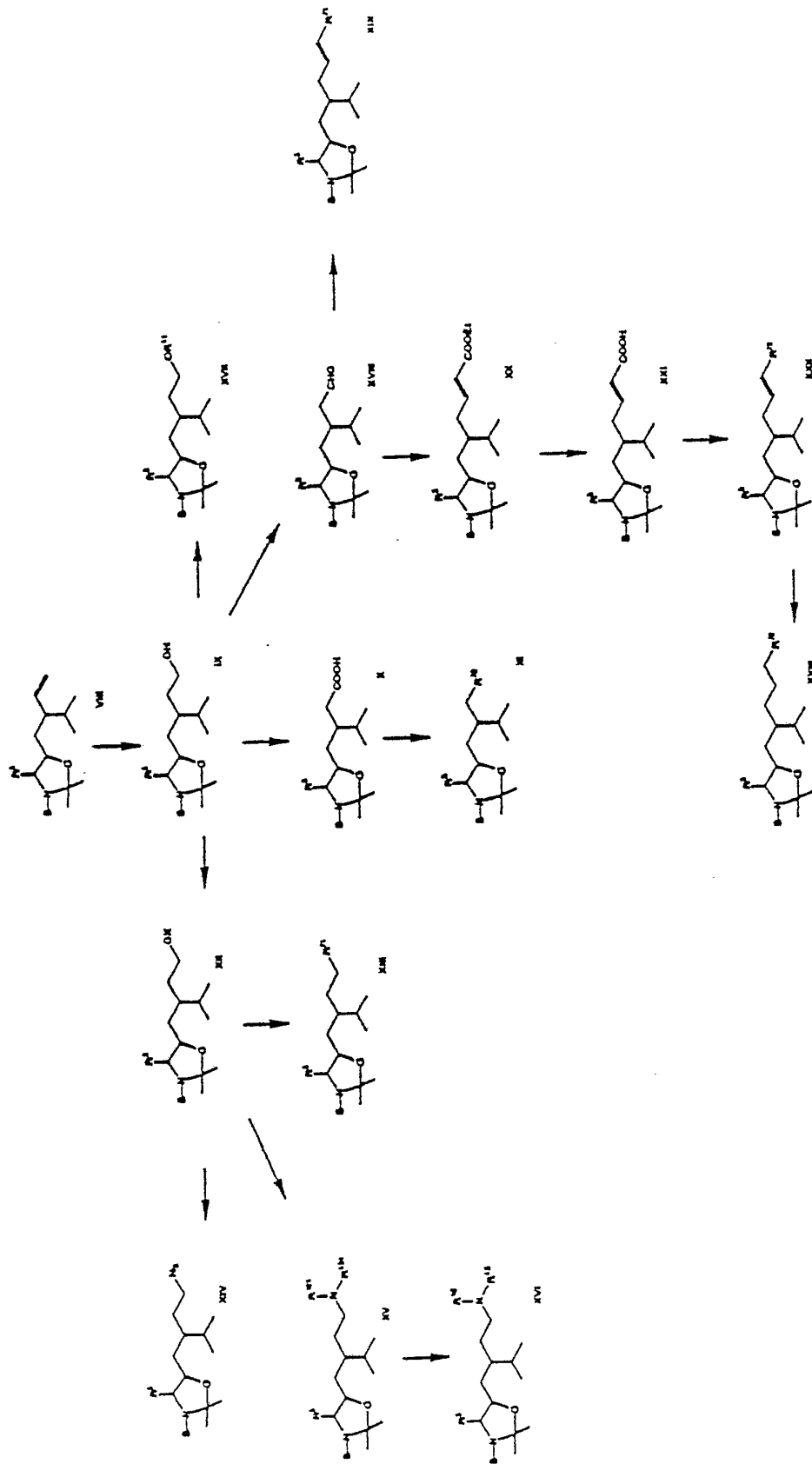
R_3 tem os significados definidos antes.

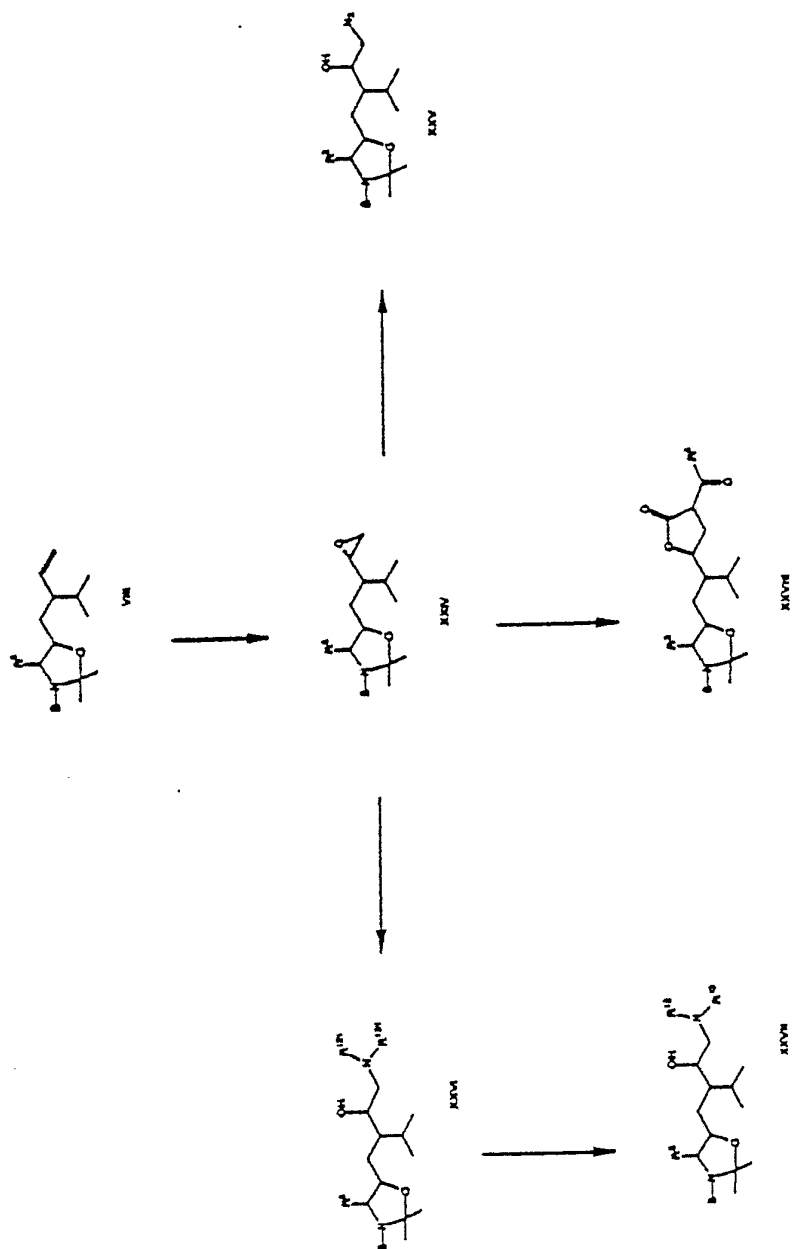
A cisão do grupo protector do átomo de azoto e, quando aplicável, do(s) grupo(s) protector(es) do átomo de oxigênio realiza-se também de acordo com métodos conhecidos per se, por exemplo, no seio de um dissolvente orgânico ou de uma mistura de dissolventes inertes nas condições reaccionais, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente, utilizando um ácido tal como o ácido clorídrico, o ácido trifluoroacético ou outro similar. São dissolventes apropriados éteres tais como tetra-hidrofurano ou dioxano, álcoois tal como o metanol ou hidrocarbonetos clorados tal como o cloreto de metileno ou outros similares. Nestas condições reaccionais, removem-se/remove-se, simultaneamente, como se descreveu antes, os grupos protectores do átomo de oxigênio num composto de fórmula geral VI na qual R_{16} representa um grupo protector de oxigênio, ou o núcleo oxazolidínico de um composto de fórmula geral VII, respectivamente.

Os compostos iniciais de fórmula geral IV são conhecidos ou podem obter-se utilizando uma técnica de preparação análoga à dos compostos conhecidos.

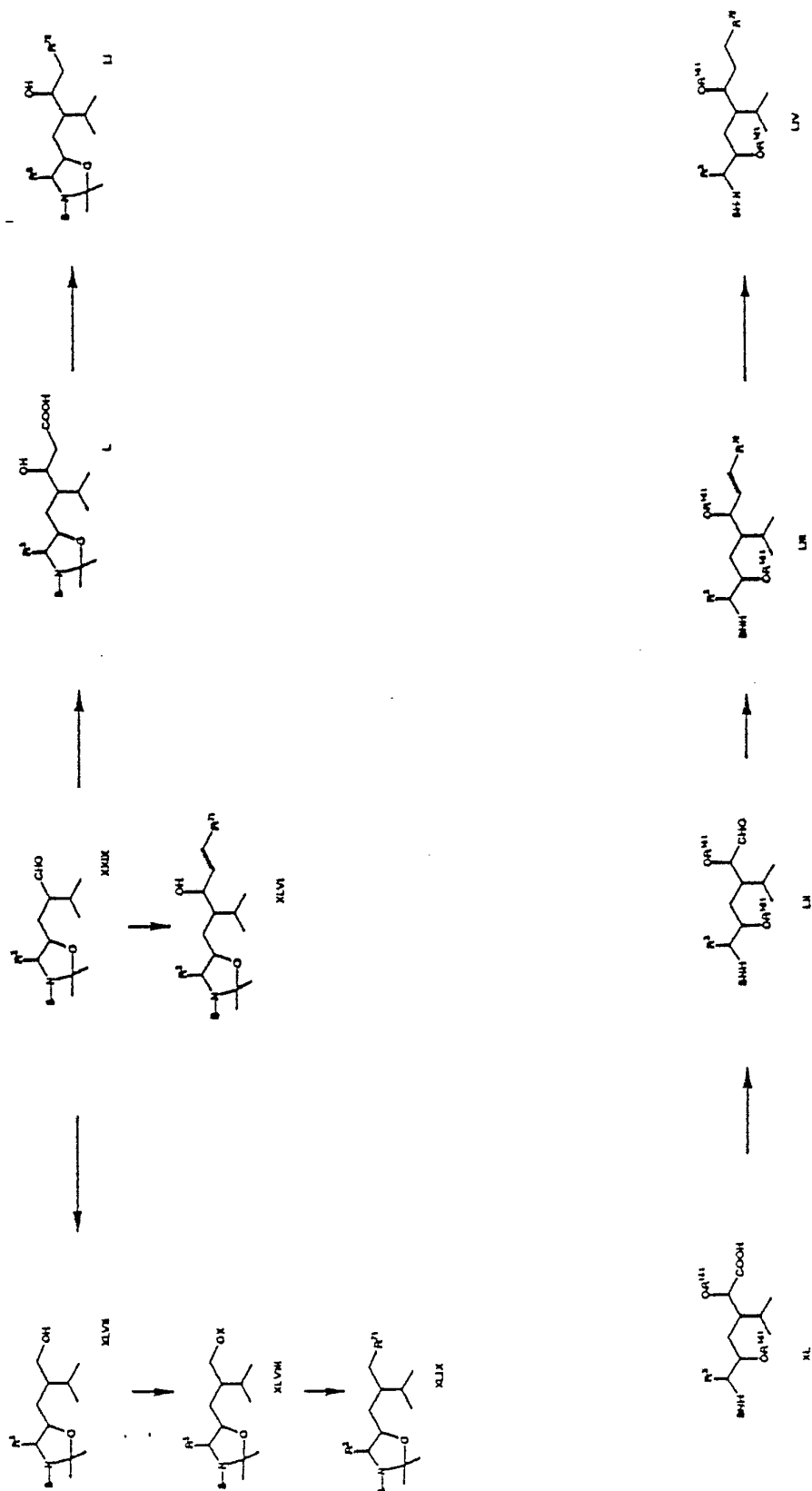
Os compostos de fórmula geral VI e VII são também compostos novos e são objecto da presente invenção. Podem preparar-se de acordo com métodos conhecidos per se, a partir de compostos de fórmula geral VIII. Nos Esquemas I a IV, que se apresentam se

guidamente, encontram-se resumidas as técnicas de preparação. Nestes Esquemas, R_{71} representa um grupo alquilo, arilo ou heteroarilo, R_{72} representa um grupo alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo ou heteroarilalquilaminocarbonilo, R_{73} representa um grupo alquilo ou arilo, R_{121} e R_{131} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou arilo ou R_{121} e R_{131} representam, considerados conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um heterociclo pentagonal ou hexagonal ou um grupo benzimidazolônio eventualmente substituído, R_{161} representa um grupo protector do átomo de oxigênio, Et representa um grupo etilo e X representa um grupo p-tolilsulfonilo, metil-sulfonilo, trifluorometilsulfonilo ou p-bromobenzeno-sulfonilo e B, R_3 , R_{12} e R_{13} têm os significados definidos antes. Relativamente às condições reaccionais estas estão referenciadas na secção experimental.





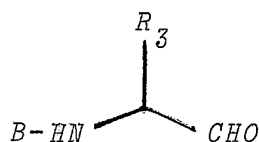
C



Deve notar-se que os compostos de fórmula geral XXXIX, XLII e LIV são compostos de fórmula geral VI, citada antes, enquanto os compostos de fórmula geral XI, XIII-XVII, XIX, XXII, XXIII, XXV-XXVIII, XXXIII-XXXV, XLIII-XLVII, XLIX e LI são compostos de fórmula geral VII citada antes.

Todos os compostos representados no Esquema I a IV, com excepção dos de fórmulas gerais VIII e XXIX, são compostos novos e como tal são objecto da presente invenção.

Os compostos de fórmula geral VIII são também compostos novos e podem preparar-se fazendo reagir um aldeído de fórmula geral



LIV

na qual

B e R_3 têm os significados definidos antes,

com um composto de fórmula geral

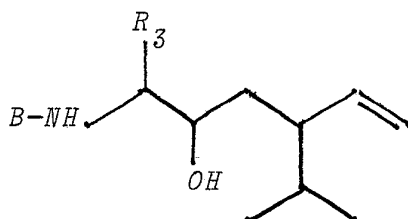


LVI

na qual

R_{17} representa um átomo de cloro, bromo ou de iodo, de preferência um átomo de bromo,

a uma resolução de Grignard. Esta reacção realiza-se também de acordo com métodos conhecidos per se, por exemplo, no seio de um dissolvente inerte nas condições reaccionais como, por exemplo, um éter, a uma temperatura compreendida entre cerca de 0°C e 50°C , de preferência à temperatura ambiente. Faz-se reagir de pois um composto resultante de fórmula geral



(LVII)

na qual

B e R_3 têm os significados definidos antes,

com 2,2-dimetoxipropano na presença de ácido p-tolueno-sulfônico para se obter o composto pretendido de fórmula geral VIII.

Os compostos iniciais de fórmula geral V na qual R_{21} representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo *N*-protegidos são também compostos novos e são objecto da presente invenção. Podem preparar-se, por exemplo, fazendo reagir um composto de fórmula geral III com um composto correspondente à fórmula geral IV, mas na qual R_2 representa um grupo imi

dazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo, N-protegidos ou um seu derivado activado. Esta reacção realiza-se de acordo com mê todos conhecidos per se na química dos péptidos, isto é, em condições similares às citadas antes para a reacção de um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV.

Os compostos restantes de fórmula geral V são compostos de fórmula geral I e podem preparar-se de acordo com técnicas citadas antes para a preparação de compostos de fórmula geral I.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico exibem acção inibidora da enzima natural renina. Esta enzima passa dos rins para o sangue e aí provoca a cisão do angiotensinogénio com formação do decapep-tido angiotensina I que depois é cindido nos pulmões, nos rins e em outros órgãos no octapéptido angiotensina II.

A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea não apenas directamente por constricção arterial, mas também indirectamente por libertação pela glândula supra-renal da aldosterona, uma hormona que retém o ião sódio, encontrando-se associado a este aumento de pressão sanguínea um aumento do volume dos fluidos extra-celulares. Atribui-se este aumento à acção da própria angiotensina II ou ao heptapéptido angiotensina III que se forma a partir da primeira como produto de cisão. A inibição da actividade enzimática da renina conduz a uma diminuição na formação de angiotensina I e, conseqüentemente, à formação de uma menor quantidade de angiotensina II. A concentração reduzida desta hormona peptídica activa é o que permite explicar a capacidade dos

inibidores da renina para diminuir a pressão sanguínea.

A actividade dos inibidores da renina pode demonstrar-se experimentalmente através do ensaio in vitro que seguidamente se descreve:

Ensaio in vitro com renina humana pura

Este ensaio realizou-se em tubos de ensaio Eppendorf. A mistura de incubação é constituída por (1) 100 μ l de renina humana em tampão A (solução de fosfato de sódio 0,1 M, pH 7,4, contendo 0,1% albumina de soro de bovino, a 0,1 % de azida de sódio e ácido etilenodiaminotetraacético 1 mM), suficiente para uma actividade de renina de 2 a 3 ng de angiotensina I/ml/h.; (2) 145 μ l de tampão A; (3) 30 μ l de um substrato do tetradecapeptido renina humana 10 μ M (hTD) em ácido clorídrico 10 mM; (4) 15 μ l de dimetilsulfóxido eventualmente adicionado de um inibidor; (5) 10 μ l de solução 0,03 molar de sulfato de hidroxiquinolina em água.

Incubam-se as amostras, em triplicado, durante 3 horas às temperaturas de 37°C ou 4°C. Para avaliar a produção de angiotensina I (através de um radioimunodoseamento padrão (RIA) ; conjunto de fase sólida para doseamento clínico), utilizam-se 2 amostras de 100 μ l por cada tubo de ensaio. As reactividades cruzadas do anticorpo utilizado no RIA são: angiotensina I, 100%; angiotensina II, 0,0013%; hDT (angiotensina I-Val-Ile-His-Ser-OH), 0,09%. Determina-se a produção de angiotensina I através das diferenças entre a experiência realizada a 37°C e a realizada a 4°C.

Realizam-se os controlos seguintes:

- a) - Incubação de amostras de hTD sem renina e sem inibidor às temperaturas de 37° e 4°C. A diferença entre estes dois valores dá o valor base da produção de angiotensina I.*
- b) - Incubação de amostras de hTD com renina mas sem inibidor às temperaturas de 37°C e 4°C. A diferença entre estes dois valores dá o valor máximo da produção de angiotensina I.*

Para cada amostra subtrai-se ao valor determinado da produção de angiotensina I o valor base da produção da mesma substância. A diferença entre o valor máximo e o valor base dá o valor da hidrólise máxima do substrato pela renina (=100%).

Os resultados apresentam-se sob a forma de valores de CI_{50} que representam a concentração do inibidor que inibe em 50% a actividade enzimática. Os valores de CI_{50} determinam-se a partir de uma curva de regressão linear representada num gráfico logit-log.

No quadro seguinte podemos observar os resultados obtidos neste ensaio:



Quadro

Compostos	Valores de CI_{50} em $\mu\text{mol/litro}$
A	0,003
B	0,009
C	0,007
D	0,013
E	0,009
F	0,010
G	0,011
H	0,004
I	0,008

A = (S)-N-[(1S, 2S, 4R)-4-[butilcarbamoil)-metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil]- α -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxo-butyl-hidrocinamamido)-imidazol-4-propionamida;

B = [(S)- α -[(S)-1-[(1S, 2S, 4R)-4-[butilcarbamoil)-metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo;

C = (S)-N-[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecil]- α -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxo-butyl)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida;

D = (S)-N-[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopro-

pil-6-[(2-piridilmetil)-carbamoil]-5-hexenil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida;

E = [(S)- α -[(S)-1-[[(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(propioniloxi)-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo;

F = (R)-2-[[(S)- α -[(R e S)-1-[[(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamoil]-1-pirrolidinocarboxilato de t-butilo;

G = (2S ou R, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol;

H = (2R ou S, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol e

I = (2RS, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-[(2-piridilmetil)amino]-2,5-heptanodiol.

Os compostos de fórmula geral I bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico podem utilizar-se como medicamentos, por exemplo, sob a forma de composições farmacêuticas. Estas composições farmacêuticas podem administrar-se por via entérica tal como a via oral, por exemplo sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura e mole, soluções, emulsões ou suspensões; a via nasal, por exemplo sob a forma de "sprays" nasais; ou a via rectal,

por exemplo sob a forma de supositórios. Contudo, também se podem administrar por via parenteral, por exemplo por via intramuscular ou endovenosa, sob a forma de soluções injectáveis.

Para a preparação de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura misturam-se os compostos de fórmula geral I, bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, com excipientes inorgânicos ou orgânicos inertes, sob o ponto de vista farmacêutico. A lactose, o amido de milho ou os seus derivados, o talco, o ácido esteárico ou os seus sais, etc., podem ser utilizados, por exemplo, como excipientes para comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura.

Os excipientes apropriados para preparar cápsulas de gelatina mole são, por exemplo, os óleos vegetais, ceras, gorduras, poliões semi-sólidos ou líquidos, etc.

Os excipientes apropriados para a preparação de soluções e xaropes são, por exemplo, a água, os poliões, a sacarose, o açúcar invertido, a glucose, etc.

Os excipientes apropriados para soluções injectáveis são, por exemplo, a água, os álcoois, os poliões, o glicerol, óleos vegetais, etc.

Os excipientes apropriados para supositórios são, por exemplo, os óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras poliões semi-líquidos ou líquidos, etc.

As composições farmacêuticas podem conter ainda agentes conservantes, agentes solubilizantes, substâncias capazes de aumentar a viscosidade, agentes estabilizantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes corantes , agentes aromatizantes, sais que permitem variar a pressão osmótica, tampões, agentes de revestimentos ou antioxidantes. Podem conter ainda outras substâncias importantes sob o ponto de vista terapêutico.

De acordo com a presente invenção os compostos de fórmula geral I, bem como os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem utilizar-se no controlo ou prevenção da pressão sanguínea elevada e da insuficiência cardíaca. A posologia pode variar entre limites muito afastados e depende, evidentemente, das necessidades individuais para cada caso particular. Na generalidade, no caso de administração oral é suficiente, em princípio, uma dose diária compreendida entre cerca de 3 mg e cerca de 3 g, de preferência uma quantidade compreendida entre cerca de 10 mg e cerca de 1 g, por exemplo uma quantidade aproximada de 300 mg por indivíduo, dividida de preferência, em 1 a 3 doses unitárias, que podem ser do mesmo valor, embora se possa exceder o limite máximo citado antes quando for considerado necessário. Normalmente, as crianças são tratadas com metade das doses administradas aos adultos.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção mas não a limitam. Todas as temperaturas são expressas em graus Celsius. Utilizam-se as abreviaturas seguintes ou associações das mesmas.

Boc	= <u>t</u> -butoxicarbonilo
Fmoc	= 9-fluorenilmetoxycarbonilo
H-His-OH	= L-histidina
H-Phe-OH	= L-fenilalanina
H-D-Pro-OH	= D-prolina
H-Phe-His-OH	= N-[(S)-2-amino-3-fenilpropil]-L-his- tidina
(Phe-His-NH)	= L-fenilalanil-L-histidinamido
(Fmoc) ₂ His-OH	= N- α -N-im-di-Fmoc-L-histidina
Boc-Phe-His(Boc)-OH	= Boc-L-fenilalaninil-N-im-Boc-L-histi- dina

Exemplo 1

À temperatura ambiente agita-se, durante 2 dias, uma mistura de 290 mg (0,36 mmole) de [(2RS,3S,5S,6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-6-[[N-(3-fenil-L-alanil)-L-histidil]-amino]-heptil]-(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo, 86 mg (0,40 mmole), de Boc-D-Pro-OH, 0,092 ml (0,73 mmole) de 4-etilmorfolina, 108 mg (0,80 mmole) de HOBt, 84 mg (0,44 mmole) de EDC e 10 ml de dimetilformamida. Verte-se depois a mistura reaccional sobre 70 ml de uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio arrefecida com gelo e extrai-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extractos orgânicos sucessivamente com 70 ml de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, reúnem-se, secam-se e evaporam-se. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre 25 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto

de metileno, metanol e amoníaco a 14:1:0,1 dā, após recristalização de uma mistura de cloreto de metileno/éter/hexano, 280 mg de $\angle$ (2RS, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil $\angle$ -(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo sob a forma de um sólido branco. P. F.: 108°C.

O $\angle$ (2RS, 3S, 5S, 6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-6- $\angle$ $\angle$ N-(3-fenil-L-alanil)-L-histidil $\angle$ -amino $\angle$ -heptil $\angle$ -(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo utilizado como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Sob atmosfera de árgon aqueceram-se sob refluxo durante 24 horas, 100 mg (0,27 mmoles) de $\angle$ (1S, 2S, 4S, 5RS)-1-(ciclo-hexilmetil)-5,6-epoxi-2-hidroxi-4-isopropil-hexil $\angle$ -carbamato de t-butilo e 0,136 ml (1,35 mmoles) de 2-aminometilpiridina em 5 ml de metanol. Evapora-se depois a mistura reacçional até à secura e cromatografa-se o resíduo sobre 20 g de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de cloreto de metileno, metanol e amoníaco a 14:1:0,1, obtendo-se 100 mg de $\angle$ (1S, 2S, 4S, 5RS)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidro-4-isopropil-6-(2-piridilmetil)-hexil $\angle$ -carbamato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM:477 ($M+H^+$).

A temperatura ambiente agita-se durante 90 minutos uma mistura de 770 mg (1,49 mmoles) de $\angle$ (1S, 2S, 4S, 5RS)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidro-4-isopropil-6-(2-piridilmetil)-hexil $\angle$ -carbamato de t-butilo, 0,414 ml (2,97 mmoles) de trietilamina, 4,44 mg (1,784 mmoles) de N-(benziloxi-carboniloxi)-succinimida e 20 ml de cloreto de metileno. Evapora-se depois a mistura

reaccional até à secura sobre pressão reduzida e dissolve-se o resíduo em 250 ml de éter. Lava-se a solução etérea, sucessivamente, com 80 ml de uma solução 2 N de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio, seca-se e evapora-se sob pressão reduzida. Deixa-se o resíduo resultante (1,2 g) em repouso durante toda a noite em 9 ml de uma solução metanólica de ácido clorídrico 3N, depois do que se evapora a mistura até à secura sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 100 g de gel de sílica utilizando-se como eluente uma mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco (150:10:1) dá 640 mg de (2RS,3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1- π -(2-piridilmetil)-amino-7-2,5-heptanodiol sob a forma de um óleo.

EM: 377 ($M+H^+$).

À temperatura ambiente agita-se durante toda a noite uma mistura de 350 mg (0,68 mmole) de (2RS-3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1- π -(2-piridilmetil)-amino-7-2,5-heptanodiol, 450 mg (0,75 mmole) de (Fmoc)₂His-OH, 0,17 ml (1,37 mmoles) de 4-etilmorfolina, 203 mg (1,5 mmoles) de HOBT, 157 mg (0,82 mmole) de EDC e 10 ml de dimetilformamida, depois do que se verte sobre 70 ml de uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio, arrefecida em gelo e extrai com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extratos orgânicos, sucessivamente, com 70 ml de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, reúnem-se, secam-se e evaporam-se. À temperatura ambiente agitam-se durante 2,5 horas 910 mg do resíduo em 30 ml de cloreto de metileno e 1 ml de piperidina. Evapora-se depois a mistura reaccional e tritura-se o resíduo com hexano. Uma filtração do precipitado resultante dá 620 mg de um

sólido que se cromatografa sobre 50 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco (14:1:0,1). Deste modo obtêm-se 360 mg de $\angle$ (2RS,3S,5S,6S)-6- $\angle$ (S)-~~N~~-amino-4-imidazolpropionamido $\angle$ -7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxí-3-isopropil-heptil $\angle$ -(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo sob a forma de uma espuma. EM: 649 (M+H)⁺.

À temperatura ambiente agita-se durante toda a noite uma mistura de 340 mg (0,52 mmole) de $\angle$ (2RS,3S,5S,6S)-6- $\angle$ (S)-~~N~~-amino-4-imidazolpropionamido $\angle$ -7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxí-3-isopropil-heptil $\angle$ -(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo, 225 mg (0,58 mmole) de Fmoc-Phe-OH, 0,132 ml (1,05 mmole) de 4-etilmorfolina, 155 mg (1,15 mmoles) de HOBt, 121 mg (0,63 mmole) de EDC e 10 ml de dimetilformamida. Verte-se depois a mistura reaccional sobre 70 ml de uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio arrefecida em gelo e extrai-se com 3 x 150 ml de acetato de etilo. Lavam-se os extratos orgânicos, sucessivamente, com 70 ml de uma solução de hidrogenocarbonato de sódio e 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, reúnem-se, secam-se e evaporam-se. À temperatura ambiente agitam-se, durante 2,5 horas, 640 mg do resíduo em 30 ml de cloreto de metileno e 1 ml de piperidina. Evapora-se, depois, a mistura reaccional e cromatografam-se 500 mg do resíduo sobre 50 mg de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno/metanol/amoníaco (14:1:0,1). A recristalização de 320 mg do produto bruto numa mistura de cloreto de metileno/éter/hexano dá 280 mg de $\angle$ (2RS,3S,5S,6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxí-3-isopropil-6- $\angle$ (N-(3-fenil-L-alanil)-L-histidil)-amino $\angle$ -heptil $\angle$ -(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo, sob a forma de um sólido branco, P.F. 94°C.

Exemplo 2

À temperatura ambiente e à pressão atmosférica hidrogenam-se, durante 4 horas, 100 mg (0,1 mmole) de $\text{L}(2\text{RS}, 3\text{S}, 5\text{S}, 6\text{S})$ -6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil-7-(2-piridilmetil)-carbamato de benzilo em 15 ml de solução metanólica 1N de amoníaco, na presença de 40 mg de paládio a 5% sobre carvão. Concluída a absorção de hidrogênio, separa-se o catalisador por filtração, evapora-se o filtrado até à secura sobre pressão reduzida e recristaliza-se o resíduo numa mistura de cloreto de metileno/éter. Obtêm-se, deste modo, 90 mg de $(2\text{RS}, 3\text{S}, 5\text{S}, 6\text{S})$ -6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-L(2-piridilmetil)-amino-7-2,5-heptanediol sob a forma de um sólido branco. P.F. 103°C .

Exemplo 3

Preparam-se os compostos seguintes utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1 a partir do $\text{L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}, 5\text{RS})$ -1-(ciclo-hexilmetil)-5,6-epoxi-2-hidroxi-4-isopropil-hexil-7-carbamato de t-butilo mediante reacção com uma amina, introdução do grupo protector do radical carbobenzoxi e cisão do grupo protector Boc, reacção com $(\text{Fmoc})_2\text{His-OH}$ e cisão do grupo protector Fmoc com piperidina, reacção com Fmoc-Phe-OH e cisão do grupo protector Fmoc com piperidina e reacção com com Boc-D-Pro-OH.

- Utilizando butilamina, obtêm-se o $\text{L}(2\text{RS}, 3\text{S}, 5\text{S}, 6\text{S})$ -6-

-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil-7-butilcarbamato de benzilo sob a forma de um sólido branco, P. F, 111°C (após recristalização numa mistura de cloreto de metileno/éter/hexano), EM: 959 (M+H)⁺, e

- utilizando fenetilamina, obtém-se o (2S ou R,3S,5S,6S)-6-[(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil-7-fenetilcarbamato de benzilo sob a forma de um sólido branco, P.F, 98°C. (após recristalização numa mistura de cloreto de metileno/éter/hexano), EM: 1007 (M+H)⁺.

Exemplo 4

Os dois compostos epiméricos seguintes prepararam-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1:

- a partir do [(2S ou R,3S,5S,6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-6-(His-NH)-3-isopropil-heptil-7-fenetilcarbamato de benzilo e de Boc-Phe-OH, obtém-se o [(2S ou R,3S,5S,6S)-6-[(N-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-L-alanil)-L-histidil]-amino]-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil-7-fenetil-carbamato de benzilo sob a forma de um sólido branco, EM: 910 (M+H)⁺, e
- a partir do [(2R ou S,3S,5S,6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-6-(His-NH)-3-isopropil-heptil-7-fenetil-

carbamato de benzilo e de Boc-Phe-OH, obtêm-se o $\angle$ (2R ou S, 3S, 5S, 6S)-6- $\angle$ N-N-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-L-alanil $\int$ -L-histidil $\int$ -amino $\int$ -7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil $\int$ -fenetilcarbamato de benzilo sob a forma de um sólido branco, P. F. 80°C (com decomposição, após recristalização em uma mistura de cloroeto de metileno/éter/metanol/hexano). EM: 910 (M+H)⁺.

Os compostos epiméricos $\angle$ (2S ou S, 3S, 5S, 6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-6-(His-NH)-3-isopropil-heptil $\int$ -fenetilcarbamato de benzilo e $\angle$ (2R ou S, 3S, 5S, 6S)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-6-(His-NH)-3-isopropil-heptil $\int$ -fentilcarbamato de benzilo utilizados como compostos iniciais prepararam-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, fazendo reagir o $\angle$ (1S, 2S, 4S, 5RS)-1-(ciclo-hexilmetil)-5,6-epoxi-2-hidroxi-4-isopropil-hexil $\int$ -carbamato de t-butilo com fenetilamina, introduzindo o grupo protector do radical carbobenzoxi e removendo o grupo protector Boc com ácido clorídrico no seio de metanol, fazendo reagir o composto obtido com (Fmoc)₂His-OH e removendo o grupo protector Fmoc com piperidina e subsequentemente separando os dois compostos epiméricos, ambos sob a forma de uma espuma branca, por cromatografia em coluna. EM: 662 (M+H)⁺.

Exemplo 5

Prepararam-se os compostos seguintes utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 2 mediante cisão hidrogenolítica

tica do grupo protector do radical carbobenzoxi;

- a partir do $\angle(2RS, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-$
 $-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil]-$ bu-
 tilcarbamato de benzilo obtém-se o $(2RS, 3S, 5S, 6S)-6-$
 $-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-1-(butilamino)-7-ciclo-hexil-$
 $-3-isopropil-2,5-heptanodiol$ sob a forma de um sólido
 branco. P.F. $110^{\circ}C$ (após recristalização numa mistu-
 ra de cloreto de metileno/éter). EM; $825 (M+H)^{+}$;
- a partir de $(2S \text{ ou } R, 3S, 5S, 6S)-6-\angle(Boc-D-Pro-Phe-His-$
 $-NH)-7-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil]-$
 fenetilcarbamato de benzilo, obtém-se o $(2R \text{ ou } S, 3S,$
 $5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-iso-$
 propil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol e o compos-
 to epimérico $(2S \text{ ou } R, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-$
 $-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-$
 $-heptanodiol$, cada um deles sob a forma de uma espuma.
 EM (cada um); $873 (M+H)^{+}$, que se separaram por cromato-
 grafia em coluna;
- a partir de $\angle(2S \text{ ou } R, 3S, 5S, 6S)-6-\angle\angle N-(t-butoxicar-$
 bonil)-3-fenil-L-alanil]-L-histidil]-amino]-7-ci-
 clo-hexil-2,5-di-hidroxi-3-isopropil-heptil]-fenetil-
 carbamato de benzilo, obtém-se o $\angle(S)-\angle\angle(S)-1-$
 $-\angle\angle(1S, 2S, 4S, 5S \text{ ou } R)-1-ciclo-hexil-2,5-di-hidroxi-$
 $-4-isopropil-6-(fenetilamino)-hexil]-carbamoil]-2-$
 $-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato$
 de t-butilo sob a forma de uma espuma. EM; 776

$(M+H)^+$, e

- a partir de $\angle (2R \text{ ou } S, 3S, 5S, 6S) - 6 - \angle \angle N - \angle N(\underline{t}\text{-butoxicarbonil}) - 3 - \text{fenil} - L\text{-alanil} \int - L\text{-histidil} \int - \text{amino} \int - 7 - \text{ciclo-hexil} - 2, 5 - \text{di-hidroxi} - 3 - \text{isopropil-heptil} \int - \text{fenetilcarbamato de benzilo}$, obtém-se o $\angle (S) - \angle \angle (S) - 1 - \angle \angle (1S, 2S, 4S, 5R \text{ ou } S) - 1 - \text{ciclo-hexil} - 2, 5 - \text{di-hidroxi} - 4 - \text{isopropil} - 6 - (\text{fenetilamino}) - \text{hexil} \int - \text{carbamoil} \int - 2 - \text{imidazol} - 4 - \text{iletil} \int - \text{carbamoil} \int - \text{fenetil} \int - \text{carbamato de } \underline{t}\text{-butilo}$ sob a forma de uma espuma.

EM; 776 $(M+H)^+$.

Exemplo 6

Em 5,5 ml de metanol dissolveram-se 490 mg de (0,565 mmole) de $(S) - N - \angle (1S, 2S, 4S, 5S \text{ ou } R) - 1 - (\text{ciclo-hexilmetil}) - 2, 5 - \text{di-hidroxi} - 6 - \angle 4 - (2 - \text{hidroxietil}) - 1 - (\text{piperazinil} \int - 4 - \text{isopropil-hexil} \int - \angle (R) - \angle (3, 3 - \text{dimetil} - 2 - \text{oxobutil}) - \text{hidrocinamamido} \int - 3 - \underline{t}\text{-butoxicarbonilimidazol} - 4 - \text{propionamida}$, tratou-se com 23 mg de carbonato de potássio e agitou-se à temperatura ambiente durante 5 horas. Evapora-se depois a mistura reaccional e cromatografa-se o resíduo sobre 35 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura a 110:10:1 de cloreto de metileno/metanol/amoniaco obtendo-se 347 mg de $(S) - N - \angle (1S, 2S, 4S, 5S \text{ ou } R) - 1 - (\text{ciclo-hexilmetil}) - 2, 5 - \text{di-hidroxi} - 6 - \angle 4 - (2 - \text{hidroxietil}) - 1 - \text{piperazinil} \int - 4 - \text{isopropil-hexil} \int - \angle (R) - \angle (3, 3 - \text{dimetil} - 2 - \text{oxobutil}) - \text{hidrocinamamido} \int - \text{imidazol} - 4 - \text{propionamida}$ sob a forma de uma espuma branca.

EM; 768 $(M+H)^+$.

A (S)-N-[(1S,2S,4S,5S ou R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-4-isopropil-hexil]-[(R)- (3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocínamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

À temperatura ambiente e à pressão de 440 KPa, hidrogenaram-se, de acordo com o método descrito por J. Boger et al. em *J. Med. Chem.*, 28, (1985) 1779, na presença de ródio a 5% sobre óxido de alumínio, 315,3 g (1,28 mmoles) de éster metílico da t-butoxicarbonil-L-fenilalanina. Obtiveram-se 315,3 g de 2-t-butoxicarbonilamino-3-ciclo-hexilpropionato de metilo sob a forma de um óleo que se utilizou directamente na fase seguinte.

À temperatura de -75°C adicionaram-se, gota a gota, durante 90 minutos, 750 ml (750 mmoles) de uma solução a 20% de hidreto de diisobutil-alumínio em hexano, a 85,61 g (300 mmoles) de 2-t-butoxicarbonilamino-3-ciclo-hexilpropionato de metilo em 1,2 litros de tolueno. Concluída a adição, agita-se a mistura reaccional à temperatura de -75°C durante mais 10 minutos. Adicionam-se depois, gota a gota, cada um deles durante 25 minutos, a uma temperatura compreendida entre -75°C e 70°C, inicialmente 70 ml de metanol e depois 840 ml de uma solução saturada de tartrato de sódio e potássio. Extrai-se depois a solução reaccional leitosa, aquecida lentamente até à temperatura ambiente, com éter e secam-se os extractos e evaporam-se, obtendo-se 82 g de 2-t-butoxicarbonilamino-3-ciclo-hexilpropilaldeído sob a forma de um óleo que se utiliza na fase seguinte, sem mais purificação.

Durante 2,5 horas adiciona-se, gota a gota, uma solução de 179,7 g (1,01 mmoles) de 4-bromo-3-isopropil-1-butenol [preparado de acordo com o método descrito por R. G. Helquist Tetrahedron Letters (1982) 2533] em 900 ml de éter a 24,65 g de limalha de magnésio em 300 ml de éter sob atmosfera de argon e a uma temperatura compreendida entre 30°C e a temperatura de refluxo do dissolvente. Concluída a adição aquece-se a mistura reaccional até à temperatura de refluxo durante 3,5 horas. À mistura reaccional, arrefecida até à temperatura de -60°C, adiciona-se gota a gota, durante 75 minutos uma solução de 82 g de 2-t-butoxicarbonilamino-3-ciclo-hexilpropilaldeído em 900 ml de éter, o que eleva a temperatura até valores compreendidos entre -60°C e -70°C. Concluída a reação, retira-se o banho de arrefecimento e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente sob atmosfera de argon durante 21 horas. Arrefece-se depois até à temperatura de 5°C e adicionam-se cuidadosamente, com agitação, 225 ml de uma solução saturada de cloreto de amônio, enquanto a temperatura sobe até 20°C. Separam-se as duas fases e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evapora-se, obtendo-se assim 127,5 g de um óleo amarelo. A separação cromatográfica deste óleo sobre 2,5 kg de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno com 2,5% de éter dá 33,9 g de (α S, β S)- β -t-butoxicarbonilamino- α -[(S)-2-isopropil-3-butenil]-ciclo-hexilpropanol, 13,62 g de (α S, β S)- β -t-butoxicarbonilamino- α -[(R)-2-isopropil-3-butenil]-ciclo-hexilpropanol, bem como 35,5 g de uma mistura dos dois diastereómeros citados antes sob a forma de óleos. EM: 354 (M+H)⁺.

À temperatura ambiente agita-se durante toda a noite 1,0 g

(2,83 mmoles) de $\alpha S, \beta S$ - β -t-butoxicarbonilamino- α - $\angle$ (S)-2-iso-propil-3-butenil $\angle$ -ciclo-hexilpropanol em 15 ml de 2,2-dimetoxi propano e 30 mg de ácido p-tolueno-sulfônico. Verte-se depois a mistura reaccional sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio e extrai-se com 3 x 150 ml de éter. Lavam-se os extractos etéreos com água, reúnem-se, secam-se e evaporam-se, obteve-se 1,2 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-3-butenil $\angle$ -3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 393 (M+H)⁺.

Trata-se 1,2 g (aproximadamente 3 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-3-butenil $\angle$ -3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 50 ml de cloreto de metileno, sucessivamente, com 1,2 g de hidrogenocarbonato de sódio e 1,27 g (6 mmoles) de ácido m-cloroperbenzôico a 85%. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante toda a noite, verte-se sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio e extrai-se com 2 x 200 ml de cloreto de metileno. Lavam-se os extractos orgânicos com uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio e com água, reúnem-se, secam-se e evaporam-se. A cromatografia de 1,2 g do resíduo resultante sobre 90 g de gel de sílica utilizado como eluente numa mistura de tolueno e acetato de etilo a 98:2 dá 535 mg de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3R ou S)-3,4-epoxi-2-isopropilbutil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, que era o componente mais polar, e 465 mg do composto epimérico, o (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3S ou R)-3,4-epoxi-2-isopropilbutil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, que era o componente menos polar, ambos sob a forma de um óleo. EM (ambos): 409 (M+H)⁺.

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 1, converteu-se o (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\square$ (2S,3R ou S)-3,4-epoxi-2-isopropilbutil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidino-carboxilato de t-butilo na (S)-N- $\square$ (1S,2S,4S,5S ou R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-6- $\square$ 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil $\square$ -4-isopropil-hexil $\square$ - α - $\square$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\square$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida mediante reacção com N-hidroxi-etilpiperazina, observando-se a formação de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\square$ (2S,3R ou S)-3-hidroxi-4- $\square$ 4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil $\square$ -2-isopropilbutil $\square$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo $\square$ um óleo; EM: 539 (M+H)⁺ $\square$, cisão do grupo protector Boc com ácido clorídrico no seio do metanol com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico e reacção com L-(t-butoxicarbonil)-N- $\square$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidro-cinamoil $\square$ -L-histidina.

A L-(t-butoxicarbonil)-N- $\square$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\square$ -L-histidina que se utilizou como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Sob atmosfera de azoto e à temperatura ambiente trata-se uma suspensão de 3,0 g (12 mmoles) de ácido (R)- α -(pivaloílmetil)-hidrocinâmico (ver pedido de patente de invenção europeia nº 0 184 550) e 2,66 g (11 mmoles) de dicloridrato do éster metílico da L-histidina em 340 ml de dimetilformamida com 3,45 g (34 mmoles) de trietilamina e 4,58 g (12 mmoles) de HBTU. Agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 horas e evapora-se depois sob vazio elevado. Dissolve-se o resíduo em 500 ml

de acetato de etilo e lava-se, sucessivamente, com 100 ml de água, 3 x 100 ml de uma solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, evapora-se sob pressão reduzida e obtêm-se um produto bruto amarelado que se cromatografa sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e metanol 95:5 contendo 0,1% de amoníaco. Obtêm-se, deste modo, 3,6 g de éster metílico da N- α -(R)-~~V~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil- γ -L-histidina sob a forma de uma espuma incolor. EM: 399 (M+H)⁺.

À temperatura ambiente agita-se durante 15 horas uma solução de 3,56 g (8,9 mmoles) de N- α -(R)-~~V~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil- γ -L-histidina e 9,36 ml de uma solução 1 N de hidróxido de sódio em 50 ml de metanol, depois do que se evapora sob pressão reduzida sob arrefecimento. Dissolve-se o resíduo em 70 ml de dioxano e 30 ml de água, adiciona-se, gota a gota, à temperatura ambiente, uma solução de 2,95 g (13,5 mmoles) de dicarbonato de di-t-butilo em 100 ml de dioxano e agita-se depois mistura à temperatura ambiente durante 15 horas. Para o procesamento, concentra-se a solução reaccional até aproximadamente 1/3 do seu volume, sob pressão reduzida, e dilui-se depois com 200 ml de acetato de etilo. Após a adição de 50 ml de água gelada, ajusta-se o pH da mistura reaccional até 2,5 e satura-se a fase aquosa com cloreto de sódio sólido. Extrai-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etilo e secam-se as fases reunidas de acetato de etilo sobre sulfato de sódio e evapora-se. Obtêm-se um produto bruto que se cromatografa sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e meta

no 1 a 95:5 que contém 0,1% de ácido acético, obtendo-se 3,5 g de 1-(t-butoxicarbonil)-N- γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocina-
namidil- γ -L-histidina sob a forma de um pó incolor, EM: 486
(M+H)⁺.

Exemplo 7

Preparam-se os compostos seguintes utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6:

- A partir da (S)-N- γ -(1S,2S,4S,5R ou S)-6-(dibenzilamino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil- γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -3-t-butilcarbonilimidazol-4-propionamida, obtém-se a (S)-N- γ -(1S,2S,4S,5R ou S)-6-dibenzilamino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil- γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de uma espuma, EM:835
(M+H)⁺;

- a partir da (S)-N- γ -(1S,2S,4S,5R ou S)-6- γ -(4-(benzilamino)-piperidino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil- γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obtém-se a (S)-N- γ -(1S,2S,4S,5R ou S)-6- γ -(4-(benzilamino)-piperidino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil- γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido branco, P. F. 81°C (com decomposição após recristalização em uma mistura de cloreto de metileno/éter/hexano).

EM: 828 (M+H)⁺, e

- a partir da (S)-N-[(1S,2S,4S,5R ou S)-6-azido-1-ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil]-α-(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obtêm-se a (S)-N-[(1S,2S,4S,5R ou S)-6-azido-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil]-α-(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida sob a forma de uma espuma branca, EM: 680 (M+H)⁺.

As propionamidas utilizadas como compostos iniciais preparam-se como se segue, utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6:

(S)-N-[(1S,2S,4S,5R ou S)-6-(dibenzilamino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil]-α-(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butylcarbonilimidazol-4-propionamida

Fazendo reagir o (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-[(2S,3R ou S)-3,4-epoxi-2-isopropilbutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com N,N-dibenzilamina obteve-se o (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-[(2S,3R ou S)-4-(dibenzilamino)-3-hidroxi-2-isopropilbutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 606 (M+H)⁺, a partir do qual, por cisão do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico no seio de metanol e reação subsequente com l-(t-butoxicarbonil)-N-[(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil]-L-histidina, se preparou a propiona

mida citada antes que se utilizou na fase seguinte, sem mais purificação.

(S)-N- γ -(1S, 2S, 4S, 5R ou S)-6- γ -4-(benzilamino)-piperidino)-1-(ciclo-hexilmetil)-2, 5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil γ - α - γ -(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimida-
-ol-4-propionamida

Fazendo reagir o (4S, 5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- γ -(2S, 3R ou S)-3, 4-epoxi-2-isopropilbutil γ -2, 2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com 4-benzilaminopiperidina, obteve-se o (4S, 5S)-5- γ -(2S, 3R ou S)-4- γ -(benzilamino)-piperidino γ -3-hidroxi-2-isopropilbutil γ -4-(ciclo-hexilmetil)-2, 2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 599 (M+H)⁺, a partir do qual, mediante cisão do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico no seio de metanol e fazendo reagir depois com 1-(t-butoxicarbonil)-N- γ -(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil γ -L-histidina, se preparou a propionamida citada antes que se utilizou na fase seguinte, sem mais purificação.

(S)-N- γ -(1S, 2S, 4S, 5R ou S)-6-azido-1-(ciclo-hexilmetil)-2, 5-di-hidroxi-4-isopropil-hexil γ - α - γ -(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Fazendo reagir o (4S, 5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- γ -(2S, 3R ou S)-3, 4-epoxi-2-isopropilbutil γ -2, 2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com azida de amônio, obteve-se o (4S, 5S)-5- γ -(2S, 3R ou S)-4-azido-3-hidroxi-2-isopropilbutil)-4-(ciclo-he-

xilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de uma espuma branca, EM: 453 (M+H)⁺, a partir da qual, por cisão do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico no seio de metanol e reacção subsequente com 1-(t-butoxicarbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxo-butyl)-hidrocina~~mo~~il]-L-histidina, se preparou a propionamida citada antes que se utilizou directamente na fse seguinte.

Exemplo 8

Sob atmosfera de árgon, aqueceu-se sob refluxo durante 8 horas uma mistura de 410 g (1 mmole) de [(1S,2S,4S,5RS)-1-(ciclo-hexilmetil)-5,6-epoxi-2-hidroxí-4-isopropil-hexil]-carbamato de t-butilo, 0,38 ml (2,5 mmoles) de malonato de dietilo, 3,02 ml (3,5 mmoles) de uma solução etanólica 1,16 N de etilato de sódio e 4 ml de etanol. Extrai-se depois a mistura reaccional com 3 x 150 ml de acetato de etilo e lavam-se os extractos orgânicos com 2 x 70 ml de água, reúnem-se, seca-se sobre sulfato de magné sio e evapora-se. Cromatografam-se os 460 mg do óleo residual sobre 30 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de tolueno e acetato de etilo (95:5), obtendo-se 160 mg de um óleo. Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6 , trata-se este óleo com uma solução metanólica de ácido clorídríco para remover o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico e faz-se reagir, depois, com Boc-Phe-His (Boc)-OH (ver patente de invenção norte-americana nº 4 599 198). Mediante cisão do grupo protector Boc do núcleo imidazólico com carbonato de potássio em metanol, obtiveram-se 62 mg (rendimento

de 27%) de $\text{[(S)-}\alpha\text{-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-4-[(2RS, 4RS)-tetra-hidro-4-(metoxicarbonil)-5-oxo-2-furil]-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido branco. P.F. } 95^{\circ}\text{C (após recristalização numa mistura de cloreto de metileno/éter/hexano). EM: } 754 \text{ (M+H)}^{+}$

Exemplo 9

Em 8 ml de acetonitrilo dissolvem-se 174 mg (0,5 mmole) de (2S,3S,5S)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-isopropil-7-fenoxi-3-hepta-nol, trata-se a solução com 0,102 ml (0,5 mmole) de base Hunig, 220 mg (0,5 mmole) de BOP e 204 mg (0,5 mmole) de Boc-Phe-His-OH e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3,5 horas. Trata-se depois a mistura reaccional com acetato de etilo e lava-se a fase orgânica uma vez com ácido clorídrico 1N e outra vez com uma solução 2N de carbonato de sódio, seca-se so-bre sulfato de sódio e evapora-se sob pressão reduzida. Uma cro-matografia do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluen-te uma mistura de cloreto de metileno e metanol (15:1) dá 226 mg (rendimento de 60%) de $\text{[(S)-}\alpha\text{-[1-[1S,2S,4S]-1-(ciclo-he-xilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenoxi-hexil]-7-carbamoil-2-imidazol-4-iletal-7-carbamoil-7-fenetil-7-carbamato de t-butilo, sob a forma de uma resina, EM: 732 (M+H)}^+$.

O (2S,3S,5S)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-isopropil-7-fenoxi-
-3-heptanol utilizado como composto inicial preparou-se do se-
guinte modo:

Em 50 ml de 2,2-dimetoxipropano dissolvem-se 8,0 g (22,6 mmoles) de $(\alpha S, \beta S)$ - β -t-butoxicarbonilamino- α - γ -(S)-2-isopropil-3-butenil- γ -ciclo-hexilpropanol, trata-se com 0,8 g de hidrato do ácido p-toluenossulfônico e agita-se à temperatura ambiente durante uma noite. Após o processamento usual, obtêm-se 5,34 g (13,56 mmoles) do produto bruto, que se dissolve em 200 ml de hexano e trata-se, gota a gota, rapidamente, com 0,5 ml do complexo borano-sulfureto de dimetilo (5 mmoles calculados em hidreto de boro) mediante arrefecimento com gelo e aquecimento subsequente sob refluxo durante 1 hora. Depois, deixa-se arrefecer a mistura reaccional até à temperatura ambiente, juntam-se, sucessivamente, 30 ml de etanol e 1,67 ml de uma solução 3N de hidróxido de sódio e, finalmente, adiciona-se, gota a gota, com arrefecimento com gelo 1,67 ml de peróxido de hidrogênio a 30%. Concluída a adição, aquece-se a mistura reaccional sob refluxo durante 1 hora. Verte-se depois a solução sobre 200 ml de água, extrai-se com acetato de etilo, secam-se os extractos sobre sulfato de sódio e evaporam-se até à secura sob pressão reduzida. Uma cromatografia rápida do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de éter e éter de petróleo (1:1) dá 4 g (rendimento de 71%) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxí-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, sob a forma de um sólido amarelo pálido, EM: 396 (M-CH₃)⁺.

Trata-se uma solução de 1,0 g (2,43 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxí-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 70 ml de tetra-hidrofurano, sucessivamente, com 0,637 g (2,56 mmoles) de trifenilfosfina e 228 mg (2,43 mmoles) de fenol. Adiciona-se, depois, gota a gota,

durante 5 minutos, 0,418 g (2,42 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Agita-se, depois, a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas, evapora-se, subsequentemente, sob pressão reduzida e trata-se, finalmente, com uma mistura de éter etílico, e éter de petróleo. Separa-se depois o sólido resultante por filtração e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Uma cromatografia rápida do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de éter e éter de petróleo (2:3) dá 459 mg (rendimento de 39%) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-4-fenoxibutil)-2,2-dimetilbutil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de uma resina amarelo pálido. EM: 486 (M-CH₃)⁺.

Em 1,5 ml de cloreto de metileno, dissolvem-se 450 mg (0,9 mmole) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-4-fenoxibutil)-2,2-dimetilbutil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se com 1,5 ml de ácido trifluoroacético e 0,15 ml de água. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4,5 horas e verte-se depois sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio. Extrai-se a solução aquosa com acetato de etilo e secam-se os extractos orgânicos sobre sulfato de sódio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e metanol (10:1) dá 182 mg (rendimento de 58%) de (2S,3S,5S)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-isopropil-7-fenoxi-3-heptanol sob a forma de uma resina. EM: 348 (M+H)⁺.

Exemplo 10

Prepararam-se os compostos seguintes utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 9:

- A partir de 100 mg (0,37 mmole) de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxil-3-isopropil-1-heptanol mediante reacção com 160 mg (0,4 mmole) de Boc-Phe-His-OH, obtém-se 56 mg (rendimento de 27%) de $\text{L}(\text{S})-\text{Val}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S},2\text{S},4\text{S})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2,6\text{-di-hidroxil-4-isopropil-hexil}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-2\text{-imidazol-4-iletill}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-\text{fenetil}-\text{L}-\text{carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 656 (M+H)⁺, e

- a partir de 109 mg (0,4 mmole) de propionato de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxil-3-isopropil-heptilo mediante reacção com 200 mg (0,5 mmole) de Boc-Phe-His-OH, obtém-se 94 mg (rendimento de 33%) de $\text{L}(\text{S})-\text{Val}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S},2\text{S},4\text{S})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxil-4-isopropil-6-(propioniloxil)-hexil}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-2\text{-imidazol-4-iletill}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-\text{fenetil}-\text{L}-\text{carbamato de t-butilo}$ sob a forma de uma resina, EM: 712 (M+H)⁺; e

- a partir de 90 mg (0,248 mmole) de (2S,3S,5S)-2-amino-7-(benziloxil)-1-ciclo-hexil-5-isopropil-3-heptanol mediante reacção com 102 mg (0,248 mmole) de Boc-Phe-His-OH, obtém-se 50 mg (rendimento de 27%) de $\text{L}(\text{S})-\text{Val}-\text{L}(\text{RS})-1-\text{L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S},2\text{S},4\text{S})-6-(\text{benziloxil})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxil-4-isopropil-hexil}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-2\text{-imidazol-4-iletill}-\text{L}-\text{carbamoil}-\text{L}-\text{fenetil}-\text{L}-\text{carbamato de t-butilo}$ sob a forma de uma resina, EM: 746 (M+H)⁺.

As aminas utilizadas como compostos iniciais preparam-se do seguinte modo:

(3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-1-heptanol

Em ácido clorídrico 1,85 N em dioxano, dissolve-se 1,1 g (2,67 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropil-butyl)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas. Verte-se, depois, a mistura reaccional sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de potássio e extrai-se com acetato de etilo. Após secagem e evaporação dos extractos orgânicos, cromatografa-se o produto impuro resultante sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e metanol (4:1). Obtêm-se 268mg (rendimento de 37%) de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-1-heptanol sob a forma de uma resina.
EM: 272 (M+H)⁺.

propionato de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptilo

Trata-se 1,0 g (2,43 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropilbutyl)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 50 ml de cloreto de metileno com 0,38 ml (2,7 mmoles) de trietilamina e 0,24 ml (2,7 mmoles) de cloreto de propionilo e agita-se à temperatura ambiente durante 12 horas. Após o processamento habitual, purifica-se o produto por cromatografia

rápida sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de éter etílico e éter de petróleo (1:5). Obtém-se 1,0 g (rendimento de 88%) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-[(S)-2-isopropil-4-(propioniloxi)-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: 452 (M+H)⁺,

A partir de 950 mg (2,03 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-[(S)-2-isopropil-4-(propioniloxi)-butil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo obtêm-se, removendo o grupo protector Boc com ácido trifluoroacético de um modo similar ao descrito no Exemplo 9, 392 mg (rendimento de 59%) de propionato de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxil-3-isopropil-heptilo sob a forma de uma resina, EM: 328 (M+H)⁺,

(2S,3S,5S)-2-amino-7-(benziloxi)-1-ciclo-hexil-5-isopropil-3-heptanol

À temperatura ambiente, agita-se durante 24 horas uma mistura de 500 mg (1,2 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-hidroxil-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 3 ml de tolueno, 191 mg (0,5 mmole) de iodeto de tetrabutilamônio, 5,9 g (150 mmoles) de hidróxido de sódio em 8,8 ml de água e 1,16 ml (9,8 mmoles) de brometo de benzilo. Adiciona-se depois água, extrai-se a mistura com éter etílico, secam-se os extractos etéreos sobre sulfato de sódio e evaporam-se até à secura sob pressão reduzida. A cromatografia do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura a 1:8 de éter etílico e éter de petróleo dá 457 mg (rendimento de 78,5%) de (4S,5S)-

-5- $\angle$ (S)-2-(benziloxi)-2-isopropilbutil $\int$ -4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de uma resina amarelo pálido. EM: 486 (M-CH₃)⁺.

A partir de 450 mg (0,9 mmole) de 4S,5S)-5- $\angle$ (S)-2-(benziloxi)-2-isopropilbutil $\int$ -4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, mediante remoção do grupo protector Boc com ácido trifluoroacético de um modo similar ao descrito no Exemplo 9, obtiveram-se 100 mg (rendimento de 29%) de (2S,5S)-2-amino-7-(benziloxi)-1-ciclo-hexil-5-isopropil-3-heptanol sob a forma de uma resina. EM: 264 (M-ciclo-hexilmetilo)⁺.

Exemplo 11

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 9, tratam-se 635 mg (1,78 mmoles) de $\angle$ (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-(S)-2-isopropil-4-(pivaloiloxi)-butil $\int$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com uma mistura de ácido trifluoroacético/água/cloreto de metileno para remover o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico e faz-se reagir depois os 347 mg (rendimento de 76%) resultante de pivaloato de (3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptilo, utilizados sem mais purificação com Boc-Phe-His-OH, obtendo-se 280 mg (rendimento de 37%) de $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (RS)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil $\int$ -carbamoil $\int$ -2-imidazol-4-iletil $\int$ -carbamoil $\int$ -fenetil $\int$ -carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 740 (M+H)⁺.

Utilizando uma técnica similar à descrita antes, a partir de 270 mg (0,53 mmole) de carbamato de (S)-4- $\angle$ (4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\int$ - $\angle$ 3-isopropilbutil $\int$ -butilo, obtiveram-se 80 mg (rendimento de 25%) de carbamato de $\angle$ (3S,5S,6S)-6- $\angle$ $\angle$ (N- $\angle$ N-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-L-alanil $\int$ -DL-histidil $\int$ -amino $\int$ -7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil $\int$ -butilo sob a forma de uma resina, EM: 755 (M+H)⁺.

O $\angle$ (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-(S)-2-isopropil-4-(pivaloíloxi)-butil $\int$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo utilizado como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Trataram-se 630 mg (1,53 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 20 ml de cloreto de metileno com 0,234 ml (1,7 mmoles) de trietilamina e 0,206 ml (1,7 mmoles) de cloreto de pivaloílo e agitou-se depois à temperatura ambiente durante 12 horas. Após o processamento usual, purificou-se o produto bruto obtido, por cromatografia rápida sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de éter etílico e éter de petróleo (1:5). Obtiveram-se 635 mg (rendimento de 83%) de $\angle$ (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-(S)-2-isopropil-4-(pivaloíloxi)-butil $\int$ -2,2-dimetil-3-oxazolidino-carboxilato de t-butilo sob a forma de uma resina. EM: 480 (M-CH₃)⁺.

O carbamato de (S)-4- $\square$ -(4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\square$ - $\square$ 3-isopropil-butil $\square$ -butilo utilizado como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Trataram-se 411 mg (1,0 mmole) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxí-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 5 ml de éter etílico com uma quantidade catalítica de trietilamina (aproximadamente 0,1 mmole) e 0,22 ml (2,0 mmoles) de isocianato de butilo em 5 ml de tetra-hidrofurano e aqueceram-se depois sob refluxo durante 72 horas. Evaporou-se depois a solução reaccional sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo resultante por cromatografia rápida sobre gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura a 1:1 de éter etílico e éter de petróleo. Obtiveram-se 275 mg (rendimento de 54%) de carbamato de (S)-4- $\square$ -(4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\square$ - $\square$ 3-isopropilbutil $\square$ -butilo sob a forma de uma resina. EM: 495 (M-CH₃)⁺.

Exemplo 12

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 10, remove-se o grupo protector Boc de 180 mg (0,240 mmole) de $\square$ -(S)-~~2~~-[[1-[[1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-6-fenoxi-hexil $\square$ -carbamoil $\square$ -2-imidazol-4-iletíl $\square$ -carbamoil $\square$ -fenetíl $\square$ -carbamato de t-butilo com ácido clorídrico 1,8 N em dioxano. Dissolve-se a amina livre resultante em 5 ml de acetonitrilo e trata-se, sucessivamente, com 41 μ l (0,2 mmole) de base

de Hunig, 88 mg (0,2 mmole) de BOP e 43 mg (0,2 mmole) de Boc-D-Pro-OH e agita-se depois à temperatura ambiente durante 20 horas. Após o processamento habitual, cromatografa-se o produto bruto resultante sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura a 10:1 de cloreto de metileno/metanol. Obtêm-se 107 mg (rendimento de 64%) de (R)-[1-(S)-1-[[1-[[1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenoxi-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-1-carbamoil-pirrolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 829 (M+H)⁺.

Utilizando uma técnica similar à descrita antes, a partir de 240 mg (0,324 mmole) de [1-(S)-~~1~~-(RS)-1-[[1-[[1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo, obtêm-se 124 mg (rendimento de 50%) de (R)-2-[[1-(S)-~~1~~-(R e S)-1-[[1-[[1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamoil]-1-pirrolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 740 (M+H)⁺.

Exemplo 13

Os compostos seguintes prepararam-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6 mediante remoção do grupo protector Boc do núcleo imidazólico com carbonato de potássio em metanol:

4.

- A partir da (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-6-(butilcarbamoil)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obteve-se a (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-6-(butilcarbamoil)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo amarelado. EM: 720 (M+H)⁺;

- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6- $\angle$ (2-piridilmetil)-carbamoil- $\angle$ -5-hexenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -3-t-butoxicarbonil- $\angle$ -imidazol-4-propionamida, obteve-se a (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6- $\angle$ (2-piridilmetil)-carbamoil- $\angle$ -5-hexenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo branco EM: 755 (M+H)⁺;

- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obteve-se a (S)-N-(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil- $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido- $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo. EM: 649 (M+H)⁺;

- a partir da (S)-N-[(1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(2-piridil)-5-hexenil]-~~α~~-[(R)-~~α~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obteve-se a (S)-N-[(1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(2-piridil)-5-hexenil]-~~α~~-[(R)-~~α~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo branco, EM, 698 (M+H)⁺, e

- a partir da (S)-N-[(1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil]-~~α~~-[(R)-~~α~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obteve-se a (S)-N-[(1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil]-~~α~~-[(R)-~~α~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo branco, EM: 679 (M+H)⁺.

As propionamidas utilizadas como compostos iniciais prepararam-se do seguinte modo:

(S)-N-[(1S,2S,4S,E)-6-(butilcarbamoil)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil]-~~α~~-[(R)-~~α~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Cobrem-se 0,5 g (2 mmoles) de tetróxido de ósmio com 25 ml

de água destilada e trata-se depois com 9,6 g (82 mmoles) de N-óxido de N-metilmorfolina. Adicionam-se depois 25 ml de água e 50 ml de acetona a esta mistura e arrefece-se a mistura reaccional até à temperatura de 5°C. Com agitação e arrefecimento, adicionam-se depois, gota a gota, durante 40 minutos, 20,0 g (50,8 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-3-butenil- γ -3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 70 ml de acetona. Concluída a adição, retira-se o banho de arrefecimento e agita-se a mistura reaccional durante mais 20 horas. Adiciona-se depois, uma suspensão de 2,5 g (13 mmoles) de pirossulfito de sódio e 16,6 g de Florisil em 80 ml de água e agita-se a mistura energicamente à temperatura ambiente durante mais 2 horas. Filtra-se depois a mistura reaccional através de Dicalit e neutraliza-se o filtrado até o pH 7 com uma solução aquosa de bis-sulfato de potássio. Evapora-se o dissolvente orgânico, depois do que se extrai a fase aquosa com acetato de etilo, se secam os extractos de acetato de etilo sobre sulfato de sódio e se evaporam. Cromatografa-se o resíduo resultante sobre 300 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol. Obtêm-se 19,5 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3RS)-3,4-di-hidroxi-2-isopropilbutil- γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo que se utiliza na fase seguinte, sem mais purificação.

Em 250 ml de benzeno dissolvem-se 20,0 g (46,8 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3RS)-3,4-di-hidroxi-2-isopropilbutil- γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, arrefece-se até à temperatura de 5°C e trata-se adicionando, pouco a pouco, durante 10 minutos, 20,8 g (47 mmoles) de

tetraacetato de chumbo. Agita-se à temperatura de 5°C durante 4 horas, depois do que se adicionam 500 ml de éter etílico e se agita a mistura reaccional durante mais 15 minutos. Filtra-se a mistura reaccional e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 300 g de gel de sílica utilizando como eluente cloreto de metileno dá 15,9 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil-7-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo, EM: $380 (\text{M}-\text{CH}_3)^+$.

Para eliminar o óleo lavam-se 330 mg de uma suspensão a 55% de hidreto de sódio em óleo mineral, com hexano e cobrem-se depois com 15 ml de tetra-hidrofurano. Arrefece-se depois esta suspensão até à temperatura de 0°C e trata-se, gota a gota, com uma solução de 2,25 ml (11 mmoles) de fosfonoacetato de trietilo em 5 ml de tetra-hidrofurano. Concluída a adição, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos, depois do que se arrefece novamente até à temperatura de 0°C e se trata, gota a gota, durante 10 minutos com 1,50 g (3,8 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil-7-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Concluída a adição, agita-se a mistura reaccional à temperatura de 0°C durante 30 minutos e depois durante 2 horas à temperatura ambiente. Verte-se a mistura reaccional sobre água gelada e extrai-se com acetato de etilo. Secam-se os extractos de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno/isopropanol, dá 1,7 g de (S)- $\angle$ (4S,5S)-3-(t-bu-

toxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2-dimetil-oxazolidinil]-4-isopropil-2-pentenoato de etilo que se utiliza na fase seguinte, sem mais purificação.

Dissolvem-se em 10 ml de metanol, 1,7 g (3,7 mmoles) de (S)-5-[(4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2,1-dimetil-5-oxazolidinil]-4-isopropil-2-pentenoato de etilo, trata-se com 2 ml (18 mmoles) de uma solução de hidróxido de sódio a 28% e agita-se à temperatura ambiente durante 16 horas. Vertê-se depois a mistura reaccional sobre água gelada, ajusta-se o valor do pH até 5 com ácido acético e extrai-se a mistura com acetato de etilo. Secam-se os extractos de etilo sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol dá 1,2 g de ácido (S)-5-[(4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2,1-dimetil-5-oxazolidinil]-4-isopropil-2-pentenóico sob a forma de um óleo. EM: 422 (M-CH₃)⁺.

Arrefece-se até à temperatura de 0°C uma mistura de 0,55 g (1,26 mmoles) de ácido (S)-5-[(4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidinil]-4-isopropil-2-pentenóico, 0,22 g (1,6 mmoles) de HOBT, 0,14 ml (1,4 mmoles) de butilamina e 8 ml de cloreto de metileno e trata-se depois, gota a gota, com uma solução de 0,29 g (1,5 mmoles) de EDC em 2 ml de dimetilformamida. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura de 0°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 16 horas, depois do que se verte sobre gelo-água e se extrai com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno so-

bre carbonato de potássio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre 10 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 0,53 g de (4S,5S)-5- $\angle$ (S,E)-4-(butilcarbamoil)-2-isopropil-3-butenil-7-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo amarelo pálido que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Em 18,2 ml de metanol, dissolve-se 0,53 g (1,07 mmoles) de (4S,5S)-5- $\angle$ (S,E)-4-(butilcarbamoil)-2-isopropil-3-butenil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se à temperatura de 10°C com 6,4 ml de ácido clorídrico 3,88 M em metanol. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 5 horas e evapora-se. Dissolve-se o resíduo em cloreto de metileno e lava-se a solução de cloreto de metileno com uma solução 2N de hidrogencarbonato de sódio, seca-se sobre carbonato de potássio e evapora-se sob pressão reduzida. Obtém-se, deste modo, 0,314 g de (E, 4S, 6S, 7S)-7-amino-N-butil-8-ciclo-hexil-6-hidroxi-4-isopropil-2-octenamida sob a forma de um óleo que se utiliza na fase seguinte, sem mais purificação.

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6, fazendo reagir a (E, 4S, 6S, 7S)-7-amino-N-butil-8-ciclo-hexil-6-hidroxi-4-isopropil-2-octenamida com 1-(~~t~~butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)-~~2~~-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil-7-L-histidina, obtém-se a (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,E)-6-(butilcarbamoil)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil-7- α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxo-

butil)-hidrocinamamido 7-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida que se utiliza directamente e na fase seguinte, sem mais purificação.

(S)-N-[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-[(2-piridilmetil)-carbamoil 7-5-hexenil 7- α -[(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido 7-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Utilizando uma técnica similar à descrita antes, preparou-se este compostos fazendo reagir o ácido (S)-5-[4S, 5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2, 2-dimetil-5-oxazolidinil 7-4-isopropil-2-pentenóico com 2-piridilmetilamina, removendo depois o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e fazendo reagir com 1-(t-butoxicarbonil)-N-[(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil 7-L-histidina.

(S)-N-[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil 7- α -[(R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido 7-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Em 20 ml de tetra-hidrofurano suspendem-se 2,60 g (6 mmoles) de iodeto de isopropiltrifenilfosfônio arrefece-se até à temperatura de -10°C e com agitação, trata-se com 3,5 ml (5,6 mmoles) de uma solução 1,6 M de butil-lítio em hexano. Em seguida, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 1 hora, depois arrefece-se até à temperatura de -65°C e trata-se, gota a gota, com uma solução de 1,58 g (4,0 mmoles) de (4S, 5S)-

4.

-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-fenil-3-metilbutil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Agita-se a mistura reaccional durante 2 horas sem arrefecimento e verte-se depois sobre gelo-água e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e evaporam-se. Uma cromatografia do resíduo sobre 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente cloreto de metileno, dá 1,02 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-4-metil-3-pentenil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 421 (M+H)⁺.

Em 40 ml de metanol dissolve-se 1,0 g (2,37 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-isopropil-4-metil-3-pentenil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se com 12,9 ml (50 mmoles) de ácido clorídrico 3,9 M em metanol. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 3,5 horas e evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em cloreto de metileno e lava-se a solução de cloreto de metileno com uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio, seca-se sobre carbonato de potássio e evapora-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 10 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 0,377 g de α S, β S)- β -amino- α - $\angle$ (S)-2-isopropil-4-metil-3-pentenil $\angle$ -ciclo-hexilpropanol sob a forma de um óleo. EM: 282 (M+H)⁺.

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6, faz-se reagir α S, β S)- β -amino- α - $\angle$ (S)-2-isopropil-4-metil-3-pentenil $\angle$ -ciclo-hexilpropanol com 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\angle$ -L-histidina, obtendo-

-se a (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-metil-5-heptenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido)-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida que se utiliza directamente na fase seguinte.

(S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(2-piridil)-5-hexenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Este composto preparou-se utilizando uma técnica similar à descrita antes, fazendo reagir o (4S, 5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil $\angle$ -2, 2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com iodeto de 2-piridilmetil-trifenilfosfônio, removendo o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e fazendo reagir a (2S, 3S, 5S)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-isopropil-7-(2-piridil)-6-hepten-3-ol resultante com a 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\angle$ -L-histidina,

(S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Preparou-se também este composto utilizando uma técnica similar à descrita antes, fazendo reagir o (4S, 5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil $\angle$ -2, 2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo com iodeto de benzil-trifenilfosfônio, removendo o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e fazendo

reagir o $(\alpha S, \beta S)$ - β -amino- α - $\angle$ (S,E)-2-isopropil-4-fenil-3-butenil $\angle$ -ciclo-hexilpropanol resultante com a 1-(t-butoxicarbonil)- $\angle$ -N- $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\angle$ -L-histidina.

Exemplo 14

Em 5 ml de metanol dissolvem-se 150 mg (0,22 mmoles) de (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(2-piridil)-5-hexenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -imidazol-4-propionamida, trata-se com 0,15 ml (0,6 mmole) de ácido clorídrico 3,9 M em metanol e 80 mg de paládio a 10% sobre carvão e hidrogenam-se durante 6 horas à temperatura ambiente e sob pressão atmosférica.

Concluída a absorção de hidrogênio, elimina-se o catalisador por filtração e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtêm-se assim 150 mg de dicloridrato de (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(2-piridil)-hexil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo, EM: 700 (M+H)⁺.

Os compostos seguintes preparam-se utilizando uma técnica similar à descrita antes:

- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-fenil-5-hexenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -imidazol-

- 4-propionamida, obtêm-se o cloridrato de (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-
-fenil-hexil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hi-
drocinamamido $\angle$ -imidazol-4-propionamida sob a forma de
um sólido amorfo, EM: 699 (M+H)⁺;
- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-6-(butilcarbamoil)-1-
-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-hexenil $\angle$ -
 α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -
imidazol-4-propionamida, obtêm-se o cloridrato de
(S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S)-6-(butilcarbamoil)-1-(ciclo-hexil-
metil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-di-
metil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -imidazol-4-propio-
namida sob a forma de um sólido amorfo, EM: 722
(M+H)⁺, e
- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-
-2-hidroxi-4-isopropil-6- $\angle$ (2-piridilmetil)-carbamoil $\angle$ -
-5-hexenil $\angle$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidroci-
namamido $\angle$ -imidazol-4-propionamida, obtêm-se o diclori-
drato de (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hi-
droxi-4-isopropil-6- $\angle$ (2-piridil)-carbamoil $\angle$ -hexil $\angle$ -
 α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\angle$ -
imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amor-
fo, EM: 757 (M+H)⁺.

Exemplo 15

Os compostos seguintes prepararam-se utilizando uma téc-

nica similar à descrita no Exemplo 6 mediante remoção do grupo protector Boc do núcleo imidazólico com carbonato de potássio em metanol:

- a partir do $\text{L}(S)\text{-}\alpha\text{-L}\text{L}'(S)\text{-}1\text{-L}\text{L}(1S, 2S, 4S)\text{-}6\text{-L}\text{1-(benziloxi)-formamido}\text{L-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{L-}2\text{-hidroxi-4-isopropil-hexil}\text{L-carbamoil}\text{L-}2\text{-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletill-carbamoil}\text{L-fenetil}\text{L-carbamato de t-butilo}$, obteve-se o $\text{L}(S)\text{-}\alpha\text{-L}\text{L}(S)\text{-}1\text{-L}\text{L}(1S, 2S, 4S)\text{-}6\text{-L}\text{1-(benziloxi)-formamido}\text{L-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{L-}2\text{-hidroxi-4-isopropil-hexil}\text{L-carbamoil}\text{L-}2\text{-imidazol-4-iletill-carbamoil}\text{L-fenetil}\text{L-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 782 (M+H)⁺, e
- a partir do $\text{L}(S)\text{-}\alpha\text{-L}\text{L}(S)\text{-}1\text{-L}\text{L}(1S, 2S, 4S)\text{-}6\text{-(3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil)-hexil}\text{L-carbamoil}\text{L-fenetil}\text{L-carbamato de t-butilo}$, obteve-se o $\text{L}(S)\text{-}\alpha\text{-L}\text{L}(S)\text{-}1\text{-L}\text{L}(1S, 2S, 4S)\text{-}6\text{-(3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil)-hexil}\text{L-carbamoil}\text{L-}2\text{-imidazol-4-iletill-carbamoil}\text{L-fenetil}\text{L-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 862 (M+H)⁺,

Os carbamatos utilizados como compostos iniciais prepararam-se do seguinte modo:

$\text{L}(S)\text{-}\alpha\text{-L}\text{L}(S)\text{-}1\text{-L}\text{L}(1S, 2S, 4S)\text{-}6\text{-L}\text{1-(benziloxi)-formamido}\text{L-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{L-}2\text{-hidroxi-4-isopropil-hexil}\text{L-carbamoil}\text{L-}2\text{-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletill-carbamoil}\text{L-fenetil}\text{L-carbamato de t-butilo}$

Em 70 ml de tetra-hidrofurano dissolveram-se 5,0 g (12,5 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, 4,68 g (17,8 mmoles) de trifenilfosfina e 2,48 g (17 mmoles) de ftalimida e arrefeceu-se até à temperatura de 10°C. Adicionou-se depois, gota a gota durante 10 minutos uma solução de 2,8 ml (17,8 mmoles) de azodicarboxilato de dietilo em 15 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 4 horas. Evaporou-se depois, a mistura reaccional sob pressão reduzida e cromatografou-se o resíduo sobre 160 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e hexano. Obtiveram-se 5,4 g (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\left[(S) \right]$ -2-isopropil-4-ftalimidobutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM; 525 (M-CH₃)⁺.

Em 200 ml de etanol dissolveram-se 5,4 g (9,99 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\left[(S) \right]$ -2-isopropil-4-ftalimidobutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, tratou-se com 2,0 ml (41 mmoles) de hidrato de hidrazina e aqueceu-se sob refluxo durante 2,5 horas. Evapora-se, depois, a mistura reaccional sob pressão reduzida e suspende-se o resíduo em éter etílico e filtra-se. A evaporação do filtrado dá 3,82 g de (4S,5S)-5- $\left[(S) \right]$ -4-amino-2-isopropil]-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 395 (M-CH₃)⁺.

Em 20 ml de cloreto de metileno dissolvem-se 3,72 g (9,06 mmoles) de (4S,5S)-5- $\left[(S) \right]$ -4-amino-2-isopropil]-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, trata-

-se com 1,5 ml (10,7 mmoles) de trietilamina e arrefece-se até à temperatura de 0°C. Adicionam-se depois a esta temperatura, pouco a pouco, durante 5 minutos, 2,42 g (10,7 mmoles) de N-(benziloxicarboniloxi)-succinimida. Agita-se depois a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, evapora-se sob pressão reduzida, trata-se com 70 ml de éter etílico e 70 ml de uma solução 1N de hidróxido de sódio e agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Extrai-se depois a mistura reaccional com éter etílico e secam-se os extractos etéreos sobre sulfato de magnésio e evaporam-se. Uma cromatografia do resíduo sobre 50 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 4,23 g de (4S,5S)-5-[(S)-4-[1-(benziloxi)-formamido]-2-isopropilbutil]-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 529 (M-CH₃)⁺.

A cisão do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e reacção com Boc-Phe-His-(Boc)-OH dá o [(S)-~~α~~-[(S)-1-[(1S,2S,4S)-6-[1-(benziloxi)-formamido]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxil-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo, que se utiliza na fase seguinte, sem mais purificação.

[(S)-~~α~~-[(S)-1-[(1S,2S,4S)-6-(3-benzil-2-oxo-1-imidazolidinil)-hexil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo

Em 17 ml de tetra-hidrofurano dissolve-se 1,0 g (2,4 mmol)

les) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropil-butil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, 0,74 g (3,3 mmoles) de 1-benzil-2-benzimidazolidinona e 0,92 g (3,5 mmoles) de tri-fenilfosfina, arrefece-se até à temperatura de 0°C e trata-se com uma solução de 0,81 g (3,5 mmoles) de azodicarboxilato de di-t-butilo em 3 ml de tetra-hidrofurano. Agita-se depois a mistura reaccional durante 2,5 horas sem arrefecimento e evapora-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 36 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 1,76 g de um produto, que se dissolve em 30 ml de metanol e se trata, com 11 ml (41,8 mmoles) de ácido clorídrico 3,8 M em metanol, com arrefecimento com gelo. Agita-se a mistura reaccional resultante à temperatura ambiente durante 4 horas, evapora-se, depois, sob pressão reduzida, verte-se o resíduo sobre uma solução 2N de carbonato de sódio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio, evaporam-se e cromatografa-se o resíduo sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno/isopropanol/solução aquosa concentrada de amoníaco. Obtém-se, deste modo, 0,83 g de 1-[(3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil]-3-benzil-2-benzimidazolinona sob a forma de um óleo, EM:478 (M+H)⁺.

A reacção da 1-[(3S,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptil]-3-benzil-2-benzimidazolinona com Boc-Phe-His(Boc)-OH dá o [(S)- α -[[(S)-1-[[(1S,2S,4S)-6-(3-benzil-2-oxo-1-imidazolinil)-hexil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonyl)-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais puri-

ficção.

Exemplo 16

Em 15 ml de metanol dissolve-se 1,0 g (1,27 mmoles) de $\text{L}^-(S)-\alpha\text{-L}^-(S)-1\text{-L}^-(1S,2S,4S)-6\text{-L}^-(1\text{-(benziloxi)-formamido}}\text{L}^--1\text{-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil}}\text{L}^-\text{-carbamoil})^{\alpha}\text{-2-imidazol-4-iletill}^-\text{-carbamoil}}\text{L}^-\text{-fenetil}}\text{L}^-\text{-carbamato de t-butilo e 0,146 g (1,27 mmoles) de cloridrato de piridina e após a adição de 0,10 g de paládio a 5% sobre carvão hidrogena-se durante 2,5 horas à temperatura ambiente e à pressão atmosférica. Concluída a absorção de hidrogênio, separa-se o catalisador por filtração e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida, obtendo-se 0,87 g de cloridrato de } \text{L}^-(S)-\alpha\text{-L}^-(S)-1\text{-L}^-(1S,2S,4S)-6\text{-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil}}\text{L}^-\text{-carbamoil}}\text{L}^-\text{-2-imidazol-4-iletill}^-\text{-carbamoil}}\text{L}^-\text{-fenetil}}\text{L}^-\text{-carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 655 (M+H)}^+,$

Exemplo 17

Em 5 ml de cloreto de metileno, dissolvem-se 32 mg (0,2 mmole) de ácido di-hidrocinâmico, 45 mg (0,2 mmole) de EDC e 37 mg (0,2 mmole) de HOBT e trata-se a mistura reaccional com 0,09 ml (0,7 mmole) de N-etilmorfolina e arrefece-se, depois, até à temperatura de -10°C . Adicionam-se, depois, gota a gota e a esta temperatura, 135 mg (0,195 mmole) de cloridrato de $\text{L}^-(S)-\alpha\text{-L}^-(S)-1\text{-L}^-(1S,2S,4S)-6\text{-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil}}\text{L}^-\text{-carbamoil}}\text{L}^-\text{-2-imidazol-4-iletill}^-\text{-carbamoil}}\text{L}^-\text{-}$

-fenetil]-carbamato de *t*-butilo em 2 ml de dimetil-formamida e agita-se a mistura reaccional à temperatura de -10°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante 24 horas. Verte-se, depois, a mistura reaccional sobre uma solução 2N de carbonato de sódio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre 5 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 93 mg de [(S)- α -[[(S)-1-[[(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-6-hidrocinamamido-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 787 (M+H)⁺,

Exemplo 18

Os compostos seguintes prepararam-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 17:

- a partir do cloridrato de [(S)- α -[[(S)-1-[[(1S,2S,4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo e do ácido 3-(4-piridil)-propiónico, obteve-se o [(S)- α -[[(S)-1-[[(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-[[3-(4-piridil)-propionamido]-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 788 (M+H)⁺;

- a partir do cloridrato de $\text{L}(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})$ (1S, 2S, 4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-hexil- J -carbamoil- J -2-imidazol-4-iletíl- J -carbamoil- J -fenetíl- J -carbamato de t-butilo e do ácido 1-benzil-4-piperidinocarboxílico, obteve-se o $\text{L}(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})$ (1S, 2S, 4S)-6-(1-benzil-4-piperidinocarboxamido)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-hexil- J -carbamoil- J -2-imidazol-4-iletíl- J -carbamoil- J -fenetíl- J -carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido. EM: 856 (M+H)⁺;

- a partir de cloridrato de $\text{L}(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})$ (1S, 2S, 4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-hexil- J -carbamoil- J -2-imidazol-4-iletíl- J -carbamoil- J -fenetíl- J -carbamato de t-butilo e do ácido 2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-1,3-di-hidro-2-oxo-2H-1,4-benzodiazepin-1-il]-acético, obteve-se o $\text{L}(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})$ (1S, 2S, 4S)-6-[2-[7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2,3-di-hidro-2-oxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-il]-acetamido]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-hexil- J -carbamoil- J -2-imidazol-4-iletíl- J -carbamoil- J -fenetíl- J -carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 983 (M+H)⁺;

- a partir de cloridrato de $\text{L}(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{S})$ (1S, 2S, 4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxí-4-isopropil-hexil- J -carbamoil- J -2-imidazol-4-iletíl- J -carbamoil- J -fenetíl- J -carbamato de t-butilo e do ácido 3-(4-imidazolil)-propiónico, obteve-se o $\text{L}(\text{S})-\text{N}-$

-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-6-[imidazol-4-propionamido]-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo sob a forma de um sólido amorfo. EM: 777 (M+H)⁺, e

- a partir do cloridrato de [(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo e do ácido 2-benzimidazolilpentanóico, obteve-se o [(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-6-(2-benzimidazolvaleramido)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo, sob a forma de um sólido amorfo. EM: 855 (M+H)⁺.

Os ácidos utilizados como compostos iniciais são conhecidos ou podem preparar-se utilizando uma técnica similar à da preparação dos compostos conhecidos.

Exemplo 19

Trata-se 0,100 g (0,145 mmole) de cloridrato de [(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S)-6-amino-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de *t*-butilo em 1 ml de etanol com 0,05 ml (0,25 mmole) de base de Hünig, arrefece-se até à temperatura de 0°C e

trata-se com 0,018 mL (0,16 mmole) de isocianato de butilo em 1 mL de etanol. Agita-se, depois, a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas e evapora-se, depois, sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 5 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 0,063 g de $\text{L}(\text{S})\text{-}\alpha\text{-}\text{L}(\text{S})\text{-}1\text{-}\text{L}(\text{1S}, \text{2S}, \text{4S})\text{-}6\text{-(3-butilureído)}\text{-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{-}2\text{-hidroxi-4-isopropil-hexil}\text{L}\text{-carbamoil}\text{L}\text{-}2\text{-imidazol-4-iletil}\text{L}\text{-carbamoil}\text{L}\text{-fenetil}\text{L}\text{-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo, EM: 754 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Exemplo 20

À temperatura de 70°C e sob atmosfera de árgon agita-se durante 3 horas 0,136 g (0,197 mmole) de cloridrato de $\text{L}(\text{S})\text{-}\alpha\text{-}\text{L}(\text{S})\text{-}1\text{-}\text{L}(\text{1S}, \text{2S}, \text{4S})\text{-}6\text{-amino-1-(ciclo-hexilmetil)}\text{-}2\text{-hidroxi-4-isopropil-hexil}\text{L}\text{-carbamoil}\text{L}\text{-}2\text{-imidazol-4-iletil}\text{L}\text{-carbamoil}\text{L}\text{-fenetil}\text{L}\text{-carbamato de t-butilo}$, 0,051 g (0,2 mmole) de $\text{L}(\text{metil tio})\text{-formimidoil}\text{L}\text{-carbamato de benzilo}$ e 0,07 mL (0,34 mmole) de base de Hünig em 1 mL de etanol absoluto. Em seguida, arrefece-se a mistura reaccional, verte-se sobre uma solução 2 N de carbonato de potássio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo obtido, sobre 2 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 0,131 g de $\text{L}\text{N-L}(\text{3S}, \text{5S}, \text{6S})\text{-}6\text{-}\text{L}\text{N-L}(\text{t-butoxicarbonil})\text{-}3\text{-fenil-L-alanil}\text{L}\text{-L-histidil}\text{L}\text{-amino}\text{L}\text{-}7\text{-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-}$

-isopropil-heptil]-amidino]-carbamato de benzilo sob a forma de um óleo incolor. EM: 831 (M+H)⁺.

Exemplo 21

Em 2,4 ml de metanol dissolve-se 0,110 g (0,132 mmole) de $\text{L-N-L}(3S,5S,6S)\text{-6-L-L-N-L-N-(t-butoxicarbonil)-3-fenil-L-alanil-L-histidil]-amino]-7-ciclo-hexil-5-hidroxil-3-isopropil-heptil]-amidino]-carbamato de benzilo}$ e 0,015 mg (0,132 mmole) de cloridrato de piridina e hidrogena-se na presença de 20 mg de paládio a 5% sobre carvão, durante 3 horas à temperatura ambiente e à pressão atmosférica. Concluída a absorção de hidrogênio, separa-se o catalisador por filtração e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Obtém-se, assim, 0,74 g de cloridrato de $\text{L(S)-N-L-L(S)-1-L-L(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-6-guanidino-2-hidroxil-4-isopropil-hexil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletal]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 697 (M+H)⁺.

Exemplo 22

Os compostos seguintes preparam-se por uma técnica similar à descrita no Exemplo 6, mediante remoção do grupo protector Boc do núcleo imidazólico:

- a partir da $\text{L(S)-N-L(1S,2S,4S,5S ou R)-1-(ciclo-hexil}$

metil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxi-carbonilimidazol-4-propionamida, obtêm-se a (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5S ou R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo. EM: 695 (M+H)⁺, e

- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5R ou S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obtêm-se a (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5R ou S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo. EM: 695 (M+H)⁺, e

- a partir da (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida, obtêm-se a (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido-imidazol-4-propionamido sob a forma de um sólido amorfo. EM: 675 ((M-H₂O)+H)⁺.

As propionamidas utilizadas como compostos iniciais prepararam-se do seguinte modo:

(S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4S, 5S ou R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-
-4-isopropildecil $\angle$ - $\angle$ (R)- $\angle$ -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidroci-
namamido $\angle$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Cobre-se 0,32 g (0,013 átomo-grama) de limalha de magnésio com 10 ml de éter etílico absoluto e trata-se depois, gota a gota, com uma solução de 1,66 ml (13 mmoles) de brometo de pentilo em 35 ml de éter etílico absoluto, de tal modo que a mistura reaccional entre em ebulição suave. Concluída a adição, aquece-se a mistura sob refluxo durante mais 1 hora e arrefece-se, depois, até à temperatura de -50°C e trata-se, gota a gota, a esta temperatura, com uma solução de 3,5 g (8,8 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 45 ml de éter etílico absoluto. Após agitação sem arrefecimento durante 1 hora, a mistura reaccional verte-se sobre gelo-água e extrai-se com éter etílico. Secam-se os extractos etéreos sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 50 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 1,73 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3S ou R)-3-hidroxi-2-isopropil-octil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e 1,41 g do composto epimérico (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3R ou S)-3-hidroxi-2-isopropil-octil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, assim como 0,65 g de uma mistura dos dois epímeros, ambos sob a forma de óleos, EM: 452(ambos) ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺.

Mediante remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol

e reacção com 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-hidrocinamoil $\int$ -L-histidina, a partir do (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3S ou R)-3-hidroxi-2-isopropilooctil $\int$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, obtém-se a

(S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5S ou R)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\int$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação,

(S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5R ou S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\int$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Mediante remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e reacção com 1-(t-butoxicarbonil)-N- $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil $\int$ -L-histidina, a partir do (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (2S,3R ou S)-3-hidroxi-2-isopropilooctil $\int$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, obtém-se a (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,5R ou S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2,5-di-hidroxi-4-isopropildecil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\int$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação,

(S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\int$ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida

Em 5 ml de cloreto de metileno dissolvem-se 235 mg

(0,5 mmole) da mistura dos epímeros (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- γ -(2S,3S ou R)-3-hidroxi-2-isopropiloctil- γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- γ -(2S,3R ou S)-3-hidroxi-2-isopropiloctil- γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se com 400 mg de peneiros moleculares (3Å), 0,05 (0,87 mmole) de ácido acético, bem como 280 mg (0,7 mmole) de dicromato de piridínio e agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Em seguida, filtra-se a mistura reaccional através de Dicalit e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 5 g de gel de sílica, utilizando como eluente cloreto de metileno, dá 197 mg de (4S, 5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- γ -(S)-2-isopropil-3-oxooctil- γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 450 (M-CH₃)⁺

Mediante remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e reacção com 1-(t-butoxicarbonil)-N- γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinaomil- γ -L-histidina, obtém-se a (S)-N- γ -(1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecyl- γ - α - γ -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinaomido- γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Exemplo 23

Em 5 ml de cloreto de metileno dissolve-se 0,4 g (0,5 mmole) de (S)-N- γ -(1S,2S,4S)-4-benzoil-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidro-

xi-5-metil-hexil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida e trata-se com 2 ml de ácido trifluoroacético a 90% e agita-se à temperatura ambiente durante 4 horas. Verte-se depois a mistura reaccional sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre carbonato de potássio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 8 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 0,087 g de (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-4-benzoil-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil γ - α - $\angle$ (R)- α - $\angle$ 3,3-dimetil-2-oxobutil γ -hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida sob a forma de um sólido amorfo, EM: 699 (M+H)⁺.

A (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-4-benzoil-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil γ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Cobre-se 0,237 g (0,01 átomo-grama) de limalha de magnésio com 5 ml de éter etílico absoluto e trata-se, gota a gota, com uma solução de 1,03 ml (10 mmoles) de bromobenzeno em 30 ml de éter etílico absoluto, de tal modo que a mistura reaccional entre ligeiramente em ebulição. Aquece-se depois a mistura sob refluxo durante 1 hora e arrefece-se até à temperatura de -30°C e trata-se, gota a gota, com uma solução de 2,60 g (6,5 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2-formil-3-metilbutil γ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 35 ml de

éter etílico absoluto à temperatura de -15°C . Agita-se durante 1 hora sem arrefecimento, depois do que se verte sobre gelo-água e se extrai com éter etílico. Secam-se os extractos etéreos sobre sulfato de magnésio e evapora-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 40 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 3,1 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2- $\angle$ (R ou S)- α -hidroxibenzil]-3-metilbutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 458 ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺.

Em 100 ml de cloreto de metileno dissolvem-se 2,2g (4,65 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S)-2- $\angle$ (R ou S)- α -hidroxibenzil]-3-metilbutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo, trata-se com 22 g (253 mmoles) de dióxido de manganês e agita-se à temperatura ambiente durante 1 hora. Adicionam-se mais duas vezes 11 g (126 mmoles) de dióxido de manganês, em cada caso, após uma hora. Em seguida, agita-se a mistura reacional durante 2,5 horas e depois filtra-se. Evapora-se o filtrado sob pressão reduzida e cromatografa-se sobre 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente cloreto de metileno. Obtem-se 1,69 g de (4S,5S)-5- $\angle$ (S)-2-benzoil-3-metilbutil]-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 471 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Em 15 ml de metanol dissolvem-se 400 mg (0,85 mmoles) de (4S,5S)-5- $\angle$ (S)-2-benzoil-3-metilbutil]-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se com 4,7 ml (18 mmoles) de ácido clorídrico 3,9M em metanol. Agita-se depois

a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 20 horas e, em seguida, evapora-se sob pressão reduzida. Dissolve-se o resíduo em 5 ml de metanol e trata-se a solução com 0,2 ml (1,8 mmol) de ortoformato de trimetil e alguns cristais do ácido p-tolueno-sulfônico e agita-se à temperatura ambiente durante 2 horas e à temperatura de 50°C durante mais 2 horas. Verte-se depois a mistura reaccional sobre uma solução 2N de hidrogenocarbonato de sódio e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida obtendo-se 0,27 g de (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-tetra-hidro-4-isopropil-5-metoxi-5-fenil-2-furanometanamina sob a forma de um óleo. EM: 313 (M-CH₃OH)⁺.

Dissolvem-se em 5 ml de cloreto de metileno, 250 mg (0,72 mmole) de (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-tetra-hidro-4-isopropil-5-metoxi-5-fenil-2-furanometanamina e 390 mg (0,80 mmole) de 1-(t-butoxicarbonil)-N-[(R)-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil]-L-histidina e trata-se, gota a gota, à temperatura de -20°C, primeiro com 0,15 ml (0,8 mmole) de base de Hünig e depois com 0,13 ml (0,8 mmole) de cianofosfonato de dietilo. Em seguida, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 45 horas e, depois, verte-se sobre água e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre carbonato de potássio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre 10 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 400 mg de (S)-N-[(1S,2S,4S)-4-benzoil-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxil-5-metil-hexil]-1-(R)-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionami

da que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Exemplo 24

Os compostos seguintes preparam-se utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6 mediante remoção do grupo protector Boc do núcleo imidazólico:

- a partir do $\text{[(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-7-(fenetilcarbamoil)-6-heptenil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$ obtém-se o $\text{[(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-7-fenetilcarbamoil)-6-heptenil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. $EM. 799 (M+H)^+$, e
- a partir do $\text{[(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-7-(2-piridilcarbamoil)-6-heptenil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$, obtém-se o $\text{[(S)-[[(S)-1-[[(1S, 2S, 4S, E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-7-(2-piridilcarbamoil)-6-heptenil]-carbamoil]-2-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. $EM. 786 (M+H)^+$,

Os carbamatos utilizados como compostos iniciais prepararam-se do seguinte modo:

$\text{[(S)-[[(S)-1-[[(1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-7-(fenetilcarbamoil)-6-heptenil]-carbamoil]-2-(3-t-butoxicarbonil)-imidazol-4-iletil]-carbamoil]-fenetil]-carbamato de t-butilo}$

À temperatura ambiente e durante 10 minutos adicionaram-se, gota a gota, 2,0 g (4,86 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 10 ml de cloreto de metileno, a uma suspensão de 2,74 g (7,3 mmoles) de dicromato de piridínio em 70 ml de cloreto de metileno e agitam-se depois energeticamente à temperatura ambiente durante 24 horas. Em seguida, evapora-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e cromatografa-se o resíduo duas vezes sobre 20 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, para se obter 1,7g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-[(R)-2-formilmetil-3-metilbutil]-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo amarelado. EM: 394 (M-CH₃)⁺.

Lava-se com hexano 0,39 g de uma suspensão de hidreto de sódio (a 50% em óleo mineral) e cobre-se com 30 ml de tetra-hidrofurano. Após arrefecimento até 0°C, adiciona-se, gota a gota, à temperatura de 0°C, durante 5 minutos, uma solução de 2,4 ml (12 mmoles) de fosfonoacetato de trietiló em 5 ml de tetra-hidrofurano. Em seguida, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após novo arrefecimento até à tem-

peratura de 0°C , adicionam-se, gota a gota, durante 5 minutos, 1,65 g (4,02 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (R)-2-formilmetil-3-metilbutil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo em 10 ml de tetra-hidrofurano. Concluída a adição, agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 2 horas, depois do que se verte sobre gelo-água e se extrai com acetato de etilo. Secam-se os extractos de acetato de etilo sobre sulfato de magnésio e evaporam-se. Uma cromatografia do resíduo sobre 30 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 1,78 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S,E)-5-etoxicarbonil)-2-isopropil-4-pentenil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo sob a forma de um óleo. EM: 464 ($\text{M}-\text{CH}_3$)⁺.

Em 20 ml de dioxano dissolvem-se 1,7 g (3,5 mmoles) de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\angle$ (S,E)-5-(etoxicarbonil)-2-isopropil-4-pentenil $\angle$ -2,2-dimetil-3-oxazolidino-carboxilato de t-butilo e trata-se com 7 ml (7,0 mmoles) de uma solução 1N de hidróxido de sódio. Agita-se, depois, a mistura reaccional durante 2,5 horas à temperatura de 90°C , arrefece-se e verte-se sobre gelo-água. Ajusta-se depois o pH da mistura reaccional até 3 com tampão de sulfato de potássio e de hidrogeno-sulfato de potássio de pH 2 e extrai-se com cloreto de metileno. Secam-se os extractos de cloreto de metileno sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sobre pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 18 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 1,28 g do ácido (E,S)-5- $\angle$ (4S,5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-oxazolidinil $\angle$ -metil $\angle$ -6-metil-2-heptenóico sob a forma de

um óleo. EM: 436 ($M-CH_3$)⁺.

Arrefece-se uma mistura de 0,63 g (1,39 mmoles) do ácido (E,S)-5- $\left[\left[(4S,5S)-3-(t\text{-butoxicarbonil})-4-(\text{ciclo-hexilmetil})-2,2\text{-dimetil-5-oxazolidinil} \right] \text{-metil} \right] \text{-6-metil-2-heptenóico}$, 0,32 g (1,7 mmoles) de EDC, 0,28 g (2 mmoles) de HOBT e 20 ml de cloreto de metileno, até à temperatura de -10°C trata-se com 0,35 ml (2,7 mmoles) de N-etilmorfolina e 0,26 ml (2 mmoles) de 2-fenetilamina em 10 ml de cloreto de metileno e agita-se à temperatura de -10°C durante 90 minutos e à temperatura ambiente durante 20 horas. Verte-se, depois, a mistura reacçional sobre gelo-água ajusta-se o pH até 3 com um tampão de sulfato de potássio e de hidrogenossulfato de potássio de pH2 e extrai-se com cloreto de metileno. Lavam-se os extractos de cloreto de metileno com uma solução 2N de carbonato de sódio, secam-se sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo resultante sobre 7,5 g de gel de sílica dá 0,66 g de (4S,5S)-4-(ciclo-hexilmetil)-5- $\left[(S)-2\text{-isopropil-5-(fenetilcarbamoil)} \right] \text{-4-pentenil} \right] \text{-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de } t\text{-butilo}$ sob a forma de uma resina incolor. EM: 539 ($M-CH_3$)⁺.

A remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e uma reacção com Boc-Phe-His-(Boc)OH dá o $\left[(S)-\left[\left[(S)-1-\left[\left[(1S,2S,4S,E)-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxil-4-isopropil-7-(fenetilcarbamoil)} \right] \text{-6-heptenil} \right] \text{-carbamoil} \right] \text{-2-(3-} t\text{-butoxicarbonil)} \right] \text{-imidazol-4-iletil} \right] \text{-carbamoil} \right] \text{-fenetil} \right] \text{-carbamato de } t\text{-butilo}$ que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.



$\text{L}(\text{S})-\text{X}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{1S}, \text{2S}, \text{4S}, \text{E})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxi-4-isopropil-7-(2-piridilcarbamoil)-6-heptenil}-\text{L-carbamoil}-\text{L}-2-(3\text{-t-butoxicarbonil})\text{-imidazol-4-iletal}-\text{L-carbamoil}-\text{L-fenetil}-\text{L-carbamato de t-butilo}$

Este composto é preparado mediante uma técnica similar à descrita antes fazendo reagir o ácido $(\text{E}, \text{S})-5-\text{L}(\text{4S}, \text{5S})-3-(\text{t-butoxicarbonil})-4-(\text{ciclo-hexilmetil})-2,2\text{-dimetil-5-oxazolidinil}-\text{L-metil}-\text{L-6-metil-2-heptenóico}$ com 2-piridilmetilamina, para se obter o $(\text{4S}, \text{5S})-4-(\text{ciclo-hexilmetil})-5-\text{L}(\text{E}, \text{S})-2\text{-isopropil-5-L}(2\text{-piridilmetil})\text{-carbamoil}-\text{L-4-pentenil}-\text{L-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo}$ L sob a forma de uma resina amarelada, $\text{EM: } 541 (\text{M}+\text{H})^+$, de que se remove o grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol e se faz reagir com Boc-Phe-His-(Boc)-OH, obtendo-se finalmente o composto pretendido que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Exemplo 25

Em 1 ml de metanol dissolvem-se 80 mg (0,10 mmole) de $\text{L}(\text{S})-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{1S}, \text{2S}, \text{4S}, \text{E})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxil-4-isopropil-7-fenetilcarbamoil}-6\text{-heptenil}-\text{L-carbamoil}-\text{L-2-imidazol-4-iletal}-\text{L-carbamoil}-\text{L-fenetil}-\text{L-carbamato de t-butilo}$ e, após a adição de 0,015 g de paládio a 5% sobre carvão, hidrogena-se durante 7 horas à temperatura ambiente e à pressão atmosférica. Concluída a absorção de hidrogénio separa-se o catalisador por filtração e evapora-se o filtrado sob pressão reduzida,

obtendo-se 64 mg de $\text{L}(\text{S})-\alpha\text{-L}(\text{S})-1\text{-L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S})-1\text{-(ciclo-hexilmetil)}-2\text{-hidroxi-4-isopropil-7-(fenetilcarbamoil)}\text{-heptil}\text{-carbamoil}\text{-2-imidazol-4-iletill}\text{-carbamoil}\text{-fenetil}\text{-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 801 (M+H)⁺,

Utilizando uma técnica similar à descrita antes, mediante hidrogenação do $\text{L}(\text{S})-\alpha\text{-L}(\text{S})-1\text{-L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S}, \text{E})-1\text{-(ciclo-hexilmetil)}-2\text{-hidroxi-4-isopropil-7-(2-piridilcarbamoil)}\text{-6-heptenil}\text{-carbamoil}\text{-2-imidazol-4-iletill}\text{-carbamoil}\text{-fenetil}\text{-carbamato de t-butilo}$, obtém-se o $\text{L}(\text{S})-\alpha\text{-L}(\text{S})-1\text{-L}(\text{S})-\text{L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{S})-1\text{-(ciclo-hexilmetil)}-2\text{-hidroxi-4-isopropil-7-L}(2\text{-piridilmetil})\text{-carbamoil}\text{-heptil}\text{-carbamoil}\text{-2-imidazol-4-iletill}\text{-carbamoil}\text{-fenetil}\text{-carbamato de t-butilo}$ sob a forma de um pó amorfo de cor beje. EM: 788 (M+H)⁺,

Exemplo 26

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 6, a partir da $(\text{S})\text{-N-L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{R})-4\text{-L}(\text{butilcarbamoil})\text{-metil}\text{-1-(ciclo-hexilmetil)}-2\text{-hidroxi-5-metil-hexil}\text{-L}(\text{R})-\alpha\text{-(3,3-dimetil-2-oxobutil)}\text{-hidrocinamamido}\text{-3-t-butoxicarbonilimidazol-4-propionamida}$, mediante eliminação do grupo protector Boc do núcleo imidazólico com carbonato de potássio em metanol, obtém-se a $(\text{S})\text{-N-L}(1\text{S}, 2\text{S}, 4\text{R})-4\text{-L}(\text{butilcarbamoil})\text{-metil}\text{-1-(ciclo-hexilmetil)}-2\text{-hidroxi-5-metil-hexil}\text{-L}(\text{R})-\alpha\text{-(3,3-dimetil-2-oxobutil)}\text{-hidrocinamamido}\text{-imidazol-4-propionamida}$ sob a forma de um sólido amorfo. EM: 708 (M+H)⁺.

A (S)-N- $\angle$ (1S, 2S, 4R)-4- $\angle$ (butilcarbamoil)-metil-7-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil-7- α - $\angle$ (R)- α -(3, 3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido-7-3-t-butoxicarbonil-imidazol-4-propionamida utilizada como composto inicial prepara-se do seguinte modo:

Em 22 ml de benzeno dissolvem-se 1,5 g (3,64 mmoles) de 4-(ciclo-hexilmetil)-5-(4-hidroxi-2-isopropilbutil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo e trata-se com 2,85 g (18 mmoles) de permanganato de potássio finamente pulverizado e 12 ml de água. Arrefece-se depois a mistura reaccional até à temperatura de 10°C e trata-se, com agitação, com uma solução de 0,51 g de cloreto de tricaprilmetilamônio em 2 ml de benzeno e, subsequentemente, com 2,4 ml (42 mmoles) de ácido acético glacial. Em seguida, agita-se a mistura reaccional energeticamente à temperatura ambiente durante 18 horas. Para o processamento, verte-se a mistura reaccional sobre gelo-água, descora-se com pirossulfeto de sódio e, depois, extrai-se com éter etílico. Secam-se os extractos etéreos sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Uma cromatografia do resíduo sobre 25 g de gel de sílica, utilizando como eluente uma mistura de cloreto de metileno e isopropanol, dá 1,3 g do ácido (α R, 4S)-3-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)- β -isopropil-2,2-dimetil-5-oxazolidinobutírico sob a forma de um óleo. EM: 410 (M-CH₃)⁺.

Arrefece-se até à temperatura de -10°C uma mistura de 1,25 g (2,94 mmoles) do ácido (α R, 4S, 5S)-3-(t-butoxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)- β -isopropil-2,2-dimetil-5-oxazolidinobutírico, 0,473 g (3,5 mmoles) de HOBT, 0,67 g (3,5 mmoles) de EDC,

0,72 ml (5,7 mmoles) de *N*-etilmorfolina e 60 ml de cloreto de metileno e trata-se com 0,32 g (4,4 mmoles) de butilamina em 10 ml de cloreto de metileno. Em seguida, agita-se a mistura reaccional durante 18 horas sem arrefecimento, depois do que se verte sobre gelo-água e se extrai com cloreto de metileno. Lavam-se os extractos de cloreto de metileno com um tampão de sulfato de potássio e hidrogeno-sulfato de potássio de pH 2 e com uma solução 2N de carbonato de sódio, secam-se sobre sulfato de magnésio e evaporam-se sob pressão reduzida. Obtêm-se, deste modo, 1,38 g de (4*S*,5*S*)-5- $\left[\text{(R)}\text{-}2\text{-}\left[\text{(butilcarbamoil)}\text{-metil}\right]\text{-}3\text{-metilbutil}\right]\text{-}4\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{-}2,2\text{-dimetil-}3\text{-oxazolidinocarboxilato de } t\text{-butilo}$ sob a forma de um óleo. EM: 465 (M-CH₃)⁺.

Mediante remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo de oxazolidínico e reacção com 1-(*t*-butoxicarbonil)-*N*- $\left[\text{(R)}\text{-}\alpha\text{-(}3,3\text{-dimetil-}2\text{-oxobutil)}\text{-hidrocinamoil}\right]\text{-L-histidina}$, obtêm-se a (*S*)-*N*- $\left[\text{(1*S*,2*S*,4*R*)-}4\text{-}\left[\text{(butilcarbamoil)}\text{-metil}\right]\text{-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{-}2\text{-hidroxi-}5\text{-metil-hexil}\right]\text{-}\alpha\text{-}\left[\text{(R)}\text{-}\alpha\text{-(}3,3\text{-dimetil-}2\text{-oxobutil)}\text{-hidroxicinamamido}\right]\text{-}3\text{-}t\text{-butoxicarbonilimidazol-}4\text{-propionamida}$ que se utiliza directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Exemplo 27

Utilizando uma técnica similar à descrita no Exemplo 9, fazendo reagir a butilamida do ácido (3*R*,5*S*,6*S*)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptanóico com Boc-Phe-His-OH, obtêm-se o $\left[\text{(S)}\text{-}\alpha\text{-}\left[\left[\text{(S)}\text{-}1\text{-}\left[\left[\text{(1*S*,2*S*,4*R*)-}4\text{-}\left[\text{(butilcarbamoil)}\text{-metil}\right]\text{-}1\text{-(ciclo-hexilmetil)}\text{-}2\text{-hidroxi-}5\text{-metil-hexil}\right]\text{-carba-}$

moil γ -2-imidazol-4-iletal γ -carbamoil γ -fenetil γ -carbamato de t-butilo sob a forma de um sólido amorfo, EM: 725 (M+H)⁺.

A butilamida do ácido (3R,5S,6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-heptanóico utilizada como composto inicial preparou-se do seguinte modo:

Este composto foi obtido a partir do /-(4S,5S)-5- γ -(R)-2- γ -(butilcarbamoil)-metil γ -3-metilbutil γ -4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidinocarboxilato de t-butilo mediante a remoção do grupo protector Boc com abertura simultânea do núcleo oxazolidínico com ácido clorídrico em metanol, e foi utilizado directamente na fase seguinte, sem mais purificação.

Exemplo A

Sob condições assépticas mistura-se, mediante um ligeiro aquecimento, uma solução aquosa esterilizada por filtração de (S)-N- γ -(1S,2S,4R)-4-(butilcarbamoil)-metil γ -1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil /- γ -(R)- γ -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida com uma solução de gelatina estéril contendo fenol como agente conservante, de modo a que 1,0 ml de solução tenha a composição seguinte:

(S)-N- γ -(1S,2S,4R)-4-(butilcarbamoil)-metil γ -1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil /- γ -(R)- γ -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida

3,0 mg

Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Água destilada q. b. p.	1,0 ml

Em condições assépticas acondiciona-se esta mistura em frascos-ampolas de 1,0 ml.

Exemplo B

Em 1 ml de uma solução aquosa com 20 mg de metanol dissolvem-se 5 mg de (S)-N-[(1S,2S,4R)-4-(butilcarbamoil)-metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil - α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida. Esteriliza-se a solução por filtração e sob condições assépticas acondiciona-se em uma ampola de 2 ml, arrefece-se até uma temperatura baixa e liofiliza-se. Antes de administrar, dissolve-se o liofilizado em 1 ml de água destilada ou 1 ml de soro fisiológico. Esta solução administra-se por via endovenosa ou intramuscular. Esta solução pode também acondicionar-se em ampolas injectáveis de câmara dupla.

Exemplo C

Suspendem-se 500 mg de (S)-N-[(1S,2S,4R)-4-(butilcarbamoil)-metil]-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil - α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamida finamente triturados (5,0 μ m), em uma mistura de

3,5 ml de Myglyol 812 e 0,08 g de álcool benzílico. Acondiciona-se esta suspensão num recipiente com uma válvula doseadora. Introduz-se 5,0 g de Freon 12 no mesmo precipitado através da válvula sob pressão. Dissolve-se o Freon em uma mistura de álcool benzílico/Myglyol. Este recipiente nebulizador contém aproximadamente 100 aplicações.

Exemplo D

Seguindo as técnicas descritas nos Exemplos A e C, podem preparar-se as composições galênicas correspondentes utilizando os compostos seguintes, que são os compostos preferidos.

$\text{L}(\text{S})-\text{Q}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{1S}, 2\text{S}, 4\text{R})-4-\text{L}(\text{butilcarbamoil})$
 $\text{metil}-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxi-5-metil-hexil}-\text{L}(\text{carbamoil})-2\text{-imidazol-4-iletal}-\text{L}(\text{carbamoil})-\text{L}(\text{fenetil})-\text{L}(\text{carbamato de t-butilo});$

$(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{1S}, 2\text{S}, 4\text{S})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxi-4-iso-propil-5-oxodecil}-\text{L}(\text{R})-\text{Q}-(3, 3\text{-dimetil-2-oxo-butil})-\text{L}(\text{hidrocinamamido-imidazol-4-propionamida});$

$(\text{S})-\text{N}-\text{L}(\text{1S}, 2\text{S}, 4\text{S}, \text{E})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxi-4-isopropil-6}-\text{L}(\text{2-piridilmetil})-\text{L}(\text{carbamoil})-5\text{-hexenil}-\text{L}(\text{R})-\text{Q}-(3, 3\text{-dimetil-2-oxobutil})-\text{L}(\text{hidrocinamamido})-\text{L}(\text{imidazol-4-propionamida});$

$\text{L}(\text{S})-\text{Q}-\text{L}(\text{S})-1-\text{L}(\text{1S}, 2\text{S}, 4\text{S})-1-(\text{ciclo-hexilmetil})-2\text{-hidroxi-4-isopropil-6-(propioniloxi)-hexil}-\text{L}(\text{carbamoil})-2\text{-imidazol-4-iletal}-\text{L}(\text{carbamoil})-\text{L}(\text{fenetil})-\text{L}(\text{carbamato de t-butilo});$

(R)-2- $\left[\left(S \right) - \left[\left(R \text{ e } S \right) - 1 - \left[\left(1S, 2S, 4S \right) - 1 - (\text{ciclo-hexilmetil}) - 2 - \text{hidroxil} - 4 - \text{isopropil} - 6 - (\text{pivaloiloxil}) - \text{hexil} \right] - \text{carbamoil} \right] - 2 - \text{imidazol} - 4 - \text{iletil} \right] - \text{carbamoil} \right] - \text{fenetil} \right] - \text{carbamoil} \right] - 1 - \text{pirrolidinocarboxilato de } t\text{-butilo};$

(2S ou R, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol;

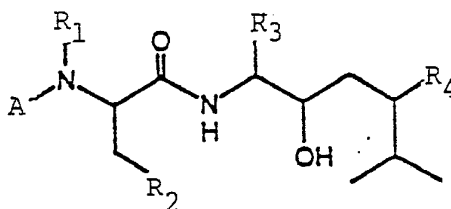
(2R ou S, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol e

(2RS, 3S, 5S, 6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1- $\left[2 - \text{piridilmetil} \right] - \text{amino} \right] - 2, 5 - \text{heptanodiol}.$

4.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

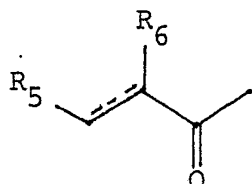
R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo,

R_2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo, etoxycarbonilo, t-butil-carbonilmetilo, benziloxycarbonilmetilo ou t-butoxi;

R_3 representa um grupo isobutilo, ciclo-hexilmetilo

ou benzilo;

A representa um grupo de fórmula geral



(a)

ou

-Y-Z

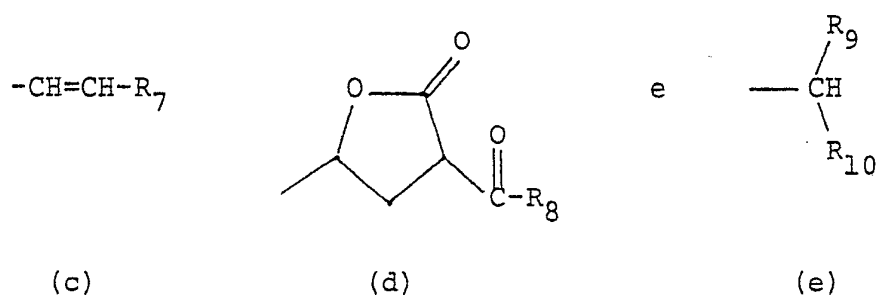
(b)

em que R_5 representa um grupo eventualmente substituído, benzilo ou naftilo e R_6 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcóxicarbonilalquilo, alquilcarbonilalquilo, cicloalquilcarbonilalquilo, heterocicloalquilcarbonilalquilo, arilcarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo eventualmente substituído, aminoalquilcarbonilalquilo eventualmente substituído, aminoalquilsulfonilalquilo eventualmente substituído, alcóxicarbonil-hidroxi-alquilo, alquilcarbonil-hidroxi-alquilo, cicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, heterocicloalquilcarbonil-hidroxi-alquilo, arilcarbonil-hidroxi-alquilo, aminocarbonil-hidroxi-alquilo eventualmente substituído, dialcoxi-fosforoxialquilo, difeniloxifosforoxialquilo, arilalquilo, alcóxicarbonilamino, arilalcóxicarbonilamino, alquiltioalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, ariltioalquilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilalquilo, arilalquiltioalquilo, arilalquilsulfinil

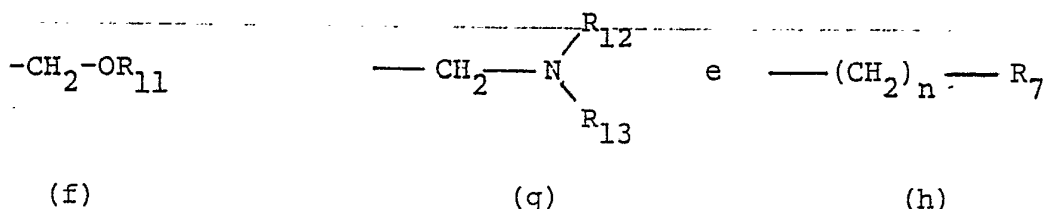
4.

alquilo ou arilalquilsulfonilalquilo, com a condição de R_6 não representar um grupo alcóxicarbonilamino ou arilalcóxicarbonilamino quando R_5 representa um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo, Z representa um grupo acilo, Y representa o resto bivalente de fenilglicina eventualmente N- e/ou α -metilado, ciclo-hexilglicina, fenilalanina, ciclo-hexilalanina, 4-fluorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina, α -naftilalanina ou homofenilalanina ligado ao grupo acilo representado pelo símbolo Z no N-terminal, e a linha pontuada representa uma ligação adicional, e

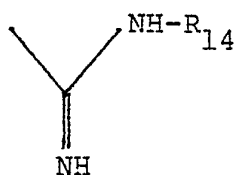
R_4 representa um grupo alcanoílo, arilcarbonilo ou 2,2-dialquilvinilo ou um grupo de fórmula geral



em que R_7 representa um grupo alquilo, arilo, heteroarilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo ou heteroarilalquilaminocarbonilo, R_8 representa um grupo alcoxi, R_9 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo hidroxí e R_{10} representa um grupo azidometilo ou um grupo de fórmula geral



ou (c) citado antes, em que R_{11} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo, arilalquilo, arilo, alcanóilo, arilalquilcarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo ou alquilcarbamoílo, R_{12} e R_{13} representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, alcanóilo, alcóxicarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalcóxicarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, alquilcarbamoílo ou um grupo de fórmula geral

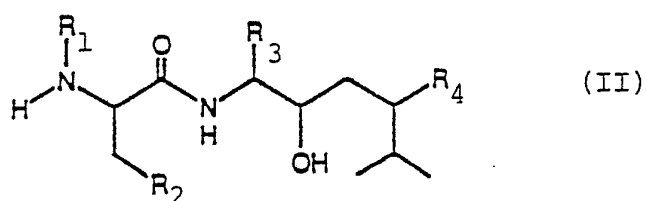


na qual R_{14} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo arilalcóxicarbonilo ou R_{12} e R_{13} representam, conjuntamente com o átomo de azoto a que estão ligados, um heterociclo penta- ou hexagonal ou um grupo benzimidazolônio eventualmente substituído e n representa zero ou o número inteiro 1 ou 2, sob a forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de

4.

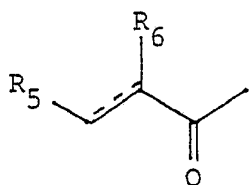
diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos bem como dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto

(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 têm os significados definidos antes, com um agente de acilação capaz de fornecer um grupo de fórmula geral



(a)

ou

-Y-Z

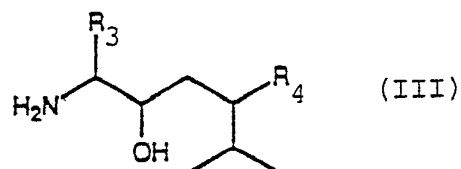
(b)

em que

R_5 , R_6 , Y, Z e a linha pontuada têm os significados definidos antes,

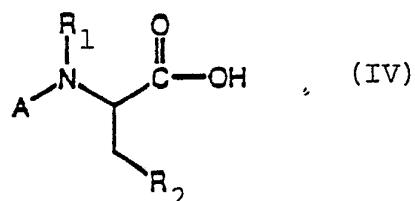
ou

(b) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_3 e R_4 têm os significados definidos antes,
com um composto de fórmula geral



na qual

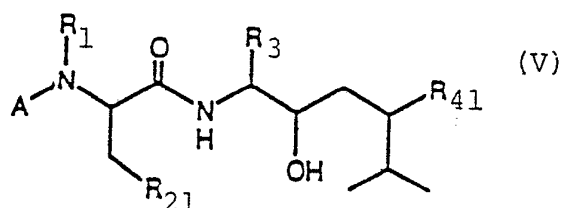
R_1 , R_2 e A têm os significados definidos antes,
ou um seu derivado activado,

ou

(c) de se fazer reagir um composto correspondente à fórmula geral I, mas na qual Z representa um átomo de hidrogénio e os símbolos restantes têm os significados definidos antes, com um aminoácido acilado ou um dipeptido acilado,

ou

(d) para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo e/ou R_{12} representa um átomo de hidrogénio, de se eliminar o grupo protector do átomo de azoto e/ou o grupo representado pelo símbolo R_{12} de um composto de fórmula geral



na qual

R_{21} representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, tiazolil-4-ilo, tien-2-ilo, etoxicarbonilo, t-butil-carbonilmetilo, benziloxicarbonilmetilo, t-butoxi ou imidazol-2-ilo eventualmente N-protegido, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo,

R_{41} representa um grupo alcanoílo, arilcarbonilo ou 2,2-dialquilvinilo ou um grupo de fórmula geral (c), (d) ou (e), citadas antes, e

R_1 , R_3 e A têm os significados definidos antes, com a condição de R_{21} representar um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou pirazol-3-ilo, N-protegidos, e/ou R_{41} representar um grupo de fórmula geral (e), citada antes, na qual R_{10} representa um grupo de fórmula geral (g), citada antes, e R_{12} representa um grupo arilalquilo, alcoxicarbonilo ou arilalcoxi-carbonilo facilmente eliminável,

e

(e) de se separar, eventualmente, uma mistura de racematos diastereoisoméricos nos racematos diastereoisoméricos ou diastereoisômeros opticamente puros,

e/ou

(f) de se separar, eventualmente, uma mistura de diastereoisômeros nos diastereoisômeros opticamente puros,

e/ou

(g) de se converter, eventualmente, um composto resultante num seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo, especialmente imidazol-4-ilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um grupo ciclo-hexilmetilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo alcanóilo ou um grupo de fórmula geral (c) ou (e), especialmente um grupo alcanóilo ou um grupo de fórmula geral (e), caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos

iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_7 representa um grupo heteroarilalquilaminocarbonilo, especialmente piridilalquilaminocarbonilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_{10} representa um grupo de fórmula geral (f), (g) ou (h), especialmente um grupo de fórmula geral (g) ou (h) em que n representa zero e R_7 representa um grupo alquilaminocarbonilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_{11} representa um grupo alcanoílo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_{12} representa um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com as reivindicações 7 ou 9, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_{13} representa um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou heteroarilalquilcarbonilo, especialmente um grupo arilalquilo ou heteroarilalquilo, de preferência fenilalquilo ou piridilalquilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral (b), caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 11, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Y representa o resto bivalente de fenilalanina ligado ao grupo representado pelo símbolo Z no N-terminal, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com as reivindicações 11 ou 12, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual Z representa um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ na qual R_a representa um hidrocarboneto alifático saturado com até 10 átomos de carbono e eventualmente substituído ou um hidrocarboneto hetero-

aromático com até 18 átomos de carbono e eventualmente substituído ou representa um resto de um α -aminoácido como, por exemplo a prolina, acilado pelo grupo de fórmula geral citado antes, especialmente um hidrocarboneto alifático saturado com até 6 átomos de carbono, de preferência um grupo t-butilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

14.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual A representa um grupo de fórmula geral (a) e R_5 representa um grupo fenilo, eventualmente substituído, especialmente fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10 e 14, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_6 representa um grupo alquilcarbonilalquilo, aminoalquilcarbonilalquilo eventualmente substituído; aminoalquilsulfonilalquilo eventualmente substituído ou alquilsulfonilalquilo, especialmente alquilcarbonilalquilo ou alquilsulfonilalquilo, especialmente alquil(C_{1-4})-carbonilmetilo ou alquil(C_{1-4})-sulfonilmetilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio, R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_3 representa um grupo ciclo-hexilmetilo, R_4 representa um grupo alcenoílo ou um grupo de fórmula geral (e), R_{10} representa um grupo de fórmula geral (g) ou (h) na qual n representa zero e R_7 representa um grupo alquilaminocarbonilo, R_{12} representa um átomo de hidrogênio, R_{13} representa um grupo arilalquilo ou heteroarilalquilo, de preferência fenilalquilo ou piridilalquilo, Y representa o resto bivalente de fenilalanina ligado ao grupo representado pelo símbolo Z no N-terminal e Z representa um grupo de fórmula geral $R_a-O-CO-$ na qual R_a representa um hidrocarboneto alifático e saturado com até 6 átomos de carbono ou representa o resto de prolina acilado pelo grupo de fórmula geral citado antes, especialmente um grupo t-butilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

17.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (S)-N- $\left[\left(1S,2S,4R \right) -4-\left[\left(\text{butilcarbamoil} \right) -\text{metil} \right] -1-\left(\text{ciclo-hexilmetil} \right) -2\text{-hidroxi-5-metil-hexil} \right] -\alpha -\left[\left(R \right) -\alpha -\left(3,3\text{-dimetil-2-oxobutil} \right) -\text{hidrocinamamido} \right] -\text{imidazol-4-propionamida}$, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

18.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (S)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2S,4R)-4- $\angle$ (butilcarbamoil)-metil $\int$ $\int$ -1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-5-metil-hexil $\int$ -carbamoil $\int$ -2-imidazol-4-iletal $\int$ -carbamoil $\int$ -fenetil $\int$ -carbamato de t-butilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

19.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-5-oxodecil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil $\int$ -hidrocinamamido $\int$ -imidazol-4-propionamida, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

20.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (S)-N- $\angle$ (1S,2S,4S,E)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6- $\angle$ (2-piridilmetil)-carbamoil $\int$ -5-hexenil $\int$ - α - $\angle$ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido $\int$ -imidazol-4-propionamida, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

21.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do $\angle$ (S)- α - $\angle$ $\angle$ (S)-1- $\angle$ $\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(propioniloxi)-hexil $\int$ -carbamoil $\int$ -2-imidazol-4-iletal $\int$ -carbamoil $\int$ -fenetil $\int$ -carbamato de t-butilo,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

22.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (R)-2- $\angle\angle$ (S)- $\angle\angle$ (R e S)-1- $\angle\angle$ (1S,2S,4S)-1-(ciclo-hexilmetil)-2-hidroxi-4-isopropil-6-(pivaloiloxi)-hexil- $\angle$ -carbamoil-2-imidazol-4-iletal- $\angle$ -carbamoil- $\angle$ -fenetil- $\angle$ -carbamoil-1-pirrolidinocarboxilato de t-butilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

23.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (2S ou R,3S,5S,6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

24.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (2R ou S,3S,5S,6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-3-isopropil-1-(fenetilamino)-2,5-heptanodiol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

25.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação do (2RS,3S,5S,6S)-6-(Boc-D-Pro-Phe-His-NH)-7-ciclo-hexil-

-3-isopropil-1-[(2-piridilmetil)-amino]-2,5-heptanodiol, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

26.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas para utilização no controlo ou prevenção da pressão sanguínea elevada e da insuficiência cardíaca, caracterizado pelo facto de se converter em uma forma de dosagem galénica uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, sob a forma de um diastereoisómero, uma mistura de diastereoisómeros, um racemato diastereoisomérico ou uma mistura de racematos diastereoisoméricos ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

27.- Método para controlar ou prevenir a pressão sanguínea elevada e a insuficiência cardíaca, caracterizado pelo facto de se administrar, diariamente, uma dose compreendida entre cerca de 3 mg e cerca de 3 g, de preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 1 g, de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, sob a forma de um diastereoisómero, uma mistura de diastereoisómeros, um racemato diastereoisomérico ou uma mistura de racematos diastereoisoméricos ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

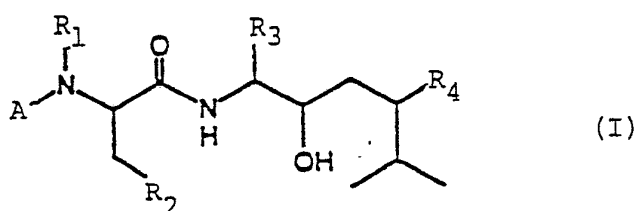
Lisboa, 4 de Abril de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

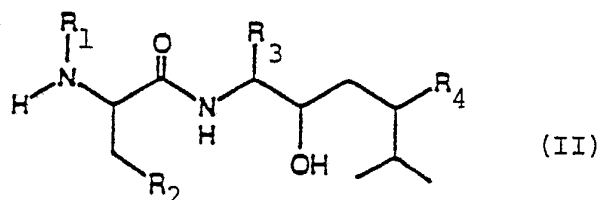
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS COM ACÇÃO INIBIDORA DA RENINA"

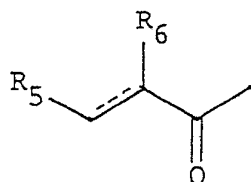
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



sob a forma de diastereoisômeros opticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos, bem como dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste, por exemplo, nomeadamente, em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um agente de acilação capaz de fornecer um grupo de fórmula geral



(a)

ou

-Y-Z

(b)

e em separar, eventualmente, uma mistura de racematos diastereo-
isoméricos nos racematos diastereoisoméricos ou diastereoisoméri-
cos opticamente puros, e/ou em separar, eventualmente, uma mistura
de diastereoisômeros nos diastereoisômeros opticamente puros,
e/ou em converter, eventualmente, um composto resultante num seu
sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Estes compostos que inibem a acção da renina utilizam-se
no controlo ou prevenção da pressão sanguínea elevada e da insu-
ficiência cardíaca.

Lisboa, 4 de Abril de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

mp Larrui