

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.05.22	(73) Titular(es): SANOFI	
(30) Prioridade(s): 2008.06.06 EP 08290520	54 RUE LA BOÉTIE 75008 PARIS	FR
(43) Data de publicação do pedido: 2011.03.30	(72) Inventor(es):	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.05.21 148/2014	MICHAEL WAGNER	DE
	CHRISTOPHER KALLUS	DE
	MARK BROENSTRUP	DE
	ANDREAS EVERS	DE
	ANJA GLOBISCH	DE
	(74) Mandatário:	
	ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO	
	RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS MACROCÍCLICOS DE UREIA E DE SULFAMIDAS COMO INIBIDORES DE TAFIA**

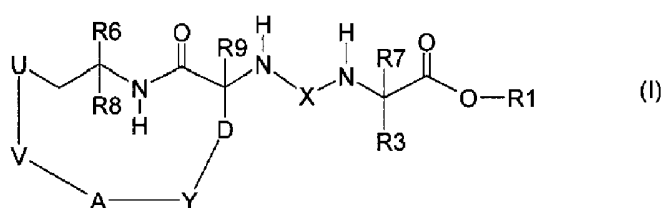
(57) Resumo:

A INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DA FÓRMULA (I), QUE SÃO INIBIDORES DO INIBIDOR ACTIVADO DA FIBRINÓLISE ACTIVÁVEL PELA TROMBINA. OS COMPOSTOS DA FÓRMULA (I) SÃO ADEQUADOS PARA A PREPARAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS DESTINADOS À PROFILAXIA, PREVENÇÃO SECUNDÁRIA E TERAPIA DE UMA OU DE VÁRIAS DOENÇAS QUE ESTÃO ASSOCIADAS A TROMBOSES, EMBOLIAS, HIPERCOAGULABILIDADE OU ALTERAÇÕES FIBRÓTICAS.

RESUMO

"DERIVADOS MACROCÍCLICOS DE UREIA E DE SULFAMIDAS COMO INIBIDORES DE TAFIA"

A invenção refere-se a compostos da fórmula (I), que são inibidores do inibidor activado da fibrinólise activável pela trombina. Os compostos da fórmula (I) são adequados para a preparação de produtos farmacêuticos destinados à profilaxia, prevenção secundária e terapia de uma ou de várias doenças que estão associadas a trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas.



DESCRIÇÃO

"DERIVADOS MACROCÍCLICOS DE UREIA E DE SULFAMIDAS COMO INIBIDORES DE TAFIA"

A invenção refere-se a novos compostos da fórmula I que inibem a enzima TAFIa (inibidor activado da fibrinólise activável pela trombina), a processos para a sua preparação e a estes compostos destinados à utilização em medicina.

A enzima TAFIa forma-se, por exemplo através da activação por trombina, a partir do zimogénio do inibidor da fibrinólise activável pela trombina (TAFI). A enzima TAFI é também designada de procarboxipeptidase plasmática B, procarboxipeptidase U ou de procarboxipeptidase R e é uma proenzima semelhante a uma carboxipeptidase B (L. Bajzar, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000, páginas 2511- 2518).

Durante a formação de um coágulo gera-se trombina como o produto final da cascata de coagulação e induz a conversão de fibrinogénio plasmático solúvel numa matriz insolúvel de fibrina. A trombina activa simultaneamente o inibidor endógeno da fibrinólise, TAFI. O TAFI activado (TAFIa) forma-se portanto durante a formação do trombo e da lise a partir do zimogénio TAFI, sob acção da trombina; a trombomodulina, no complexo com trombina, aumenta este efeito em aproximadamente 1250 vezes. A TAFIa dissocia aminoácidos básicos na extremidade carboxilo da fibrina. A perda da lisina da extremidade carboxilo terminal como locais de ligação para plasminogénio conduz depois a uma inibição da fibrinólise. Os inibidores efectivos de TAFIa

impedem a perda destes locais de ligação da lisina com elevada afinidade para o plasminogénio e auxiliam, deste modo, a fibrinólise endógena pela plasmina: os inibidores da TAFIa actuam de forma profibrinolítica.

Para manter a hemostase no sangue desenvolveram-se mecanismos que conduzem à coagulação do sangue e à dissolução de coágulos; encontrando-se estes num equilíbrio. Quando uma perturbação do equilíbrio favorece a coagulação, forma-se fibrina em maiores quantidades podendo os processos patológicos da formação de trombos conduzir a quadros graves de doença no ser humano.

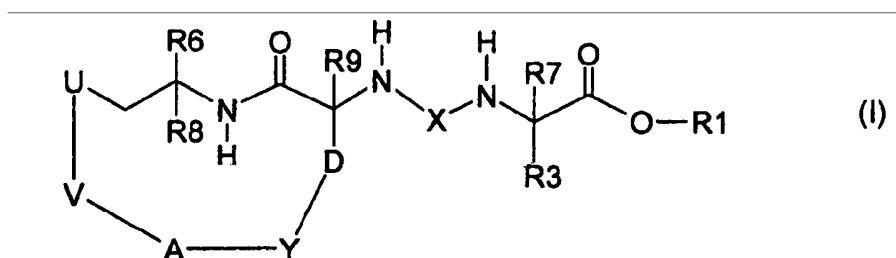
Do mesmo modo que uma coagulação excessiva pode conduzir a quadros de doenças graves causados por trombozes, um tratamento anti-tromótico possui o risco de hemorragias indesejadas devido a uma perturbação da formação de um tampão hemostático necessário. A inibição de TAFIa aumenta a fibrinólise endógena (sem influenciar a coagulação e a agregação plaquetária), isto é, o equilíbrio perturbado é deslocado a favor da fibrinólise. Assim sendo, torna-se não só possível contrariar a formação de um trombo clinicamente relevante, como também se intensifica a lise de um coágulo já existente. Por outro lado, a formação de um tampão hemostático não é prejudicada, de modo que não é espectável uma diátese hemorrágica (Bouma *et al.*, J. Thrombosis and Haemostasis, 1, 2003, páginas 1566 - 1574).

Os inibidores de TAFIa foram já descritos no pedido internacional W02005/105781.

Os inibidores da TAFIa de acordo com a invenção tanto são adequados para uma aplicação profiláctica como também para uma

aplicação terapêutica em seres humanos que sofram de doenças associadas a trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas. Estes podem ser empregues para a prevenção secundária e são tanto adequados para uma terapia aguda como também para uma terapia a longo prazo.

A invenção refere-se, por conseguinte, ao composto da fórmula I



e/ou a uma forma estereoisomérica do composto da fórmula I e/ou misturas destas formas, em qualquer proporção, e/ou a um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I, em que

X representa $-C(O)-$ ou $-SO_2-$,

U representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, $-C(O)-NH-$ ou $-alquilen(C_0-C_4)-$,

A representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, $-C(O)-NH-$ $-NH-C(O)-$, $-NR_2-$ ou $-alquilen(C_0-C_4)-$,

V representa

- 1) $-alquilen(C_2-C_9)-$, em que alquilen não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído,

independentemente um do outro, com -OH, NH₂ ou halogéneo,

2) -alquilenos(C₁-C₂)-cicloalquil(C₃-C₆)-alquilenos(C₁-C₂)-, em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

3) alcenileno(C₃-C₉)-,

D representa alquilenos(C₁-C₂)-,

Y representa

1) ligação covalente,

2) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) -arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

4) Het, em que Het significa um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do

outro, com um -alquilo(C₁-C₃), halogéneo, -NH₂, -CF₃ ou -O-CF₃,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -alquilo(C₁-C₆)-OH,
- 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R2,
- 6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 7) -(CH₂)_s-Het, em que Het significa um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e s é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3,

R2 representa

1) -alquilo(C₁-C₆),

2) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou

3) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R3 representa

1) -alquileno(C₂-C₆)-NH₂, em que alquileno não está substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com halogéneo,

2) -alquileno(C₁-C₄)-O-alquileno(C₁-C₄)-NH₂ ,

3) -alquileno(C₁-C₄)-SO₂-alquileno(C₁-C₄)-NH₂,

4) -alquileno(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

5) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂ ou

6) -alquileno(C₀-C₆)-amina cíclica,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

- 2) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,
- 3) -O-alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,
- 4) -alquileno(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquileno e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,
- 5) -alquileno(C₀-C₄)-arilo, em que alquileno e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou
- 6) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), em que alquileno e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,
- R7 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C₁-C₆),
- R8 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C₁-C₆),
- R9 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C₁-C₆),
- R15 representa átomo de hidrogénio, alquilo(C₁-C₄), O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo, e
- R16 representa -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo.

2) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I, em que

X representa -C(=O)- ou $\text{-SO}_2\text{-}$,

U representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, -C(=O)-NH- ou $\text{-alquilen(C}_0\text{-C}_4\text{)-}$,

A representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, -C(=O)-NH- ou $\text{-alquilen(C}_0\text{-C}_4\text{)-}$,

V representa

1) $\text{-alquilen(C}_2\text{-C}_9\text{)-}$ ou

2) $\text{-alcenilen(C}_3\text{-C}_9\text{)-}$,

D representa $\text{-alquilen(C}_1\text{-C}_2\text{)-}$,

Y representa

1) ligação covalente,

2) $\text{-cicloalquilo(C}_3\text{-C}_{12}\text{)-}$, em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) $\text{-arilo(C}_6\text{-C}_{14}\text{)-}$, em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

- 4) Het, em que Het significa um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com um -alquilo(C₁-C₃), halogéneo, -NH₂, -CF₃ ou -O-CF₃,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -alquilo(C₁-C₆)-OH,
- 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₂,
- 6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R₁₅ e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 7) -(CH₂)_s-Het, em que Het significa um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão

do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigênio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e s é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3,

R2 representa

- 1) -alquilo(C₁-C₆),
- 2) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 3) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R3 representa

- 1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂, em que alquilenos não está substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com halogéneo,
- 2) -alquilenos(C₁-C₄)-O-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂,
- 3) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂,
- 4) -alquilenos(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,
- 5) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂ ou

6) alquilenos(C_0-C_6)-amina cíclica,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

3) -O-alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

4) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquilenos e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

5) -alquilenos(C_0-C_4)-arilo, em que alquilenos e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou

6) -alquilenos(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_8), em que alquilenos e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

R7 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C_1-C_6),

R8 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C_1-C_6),

R9 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R15 representa átomo de hidrogénio, alquilo(C₁-C₄), O-CF₃, NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo, e

R16 representa -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo.

3) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I em que

X representa -C(O)- ou -SO₂-,

U representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, -C(O)-NH- ou -alquileno(C₀-C₄)-,

A representa átomo de oxigénio ou -alquileno(C₀-C₄),

V representa -alquileno(C₂-C₈) ou -alquileno(C₃-C₆),

D representa -alquileno(C₁-C₂),

Y representa

1) ligação covalente,

2) -cicloalquilo(C₃-C₆), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) -arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fluoroenilo e em que o

arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

- 4) Het, em que Het é seleccionado do grupo acridinilo, azepinilo, azetidinilo, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizininilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo,

purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo,
 pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo,
 piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo,
 pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
 tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo,
 tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo,
 6H-1,2,5-tiadazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo,
 tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridino,
 tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo,
 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo e

em que Het não está substituído ou está mono, di ou
 trissubstituído, independentemente um do outro, com
 um -alquilo(C₁-C₃), halogéneo -NH₂, -CF₃ ou -O-CF₃,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio ou
- 2) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

- 1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂, em que alquilenos não está
 substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com
 halogéneo,
- 2) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂ ou

3) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com $-NH_2$ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

3) -O-alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

4) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquilenos e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

5) -alquilenos(C_0-C_4)-arilo, em que alquilenos e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou

6) -alquilenos(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_6), em que alquilenos e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

R7 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C_1-C_4),

R8 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C_1-C_4),

R9 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C₁-C₄),

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂,
-OH, -CF₃ ou halogéneo, e

R16 representa -O-CF₃, -OH, -CF₃ ou F.

4) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I,
em que

X representa -C(O)-,

U representa átomo de oxigénio,

A representa átomo de oxigénio ou -alquileno(C₀-C₄)-,

V representa

1) -alquileno(C₂-C₈)-, em que alquileno não está
substituído ou está mono ou dissubstituído,
independentemente um do outro, com -OH, F ou Cl,

2) -alquileno(C₁-C₂)-ciclopropil-alquileno(C₁-C₂), em que
ciclopropilo está mono ou dissubstituído com F, ou

3) -alquileno(C₃-C₆),

D representa -alquileno(C₁-C₂),

Y representa

1) ligação covalente ou

- 2) fenilo, em que fenilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio ou
- 2) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

- 1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂,
- 2) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂ ou
- 3) -alquilenos(C₀-C₄)-piridilo, em que piridilo está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -CF₃,
- 4) -alquilenos(C₀-C₄)-fenilo ou

5) -alquilenos(C_0-C_4)-(C₃-C₆)-cicloalquilo,

R7, R8 e R9 representam respectivamente átomo de hidrogénio e

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄), -CF₃ ou halogéneo.

5) A invenção refere-se ainda a um composto da fórmula I, em que

X representa -C(O)-,

U representa átomo de oxigénio,

A representa átomo de oxigénio ou -alquilenos(C_0-C_4)-,

V representa -alquilenos(C₂-C₈) ou -alquilenos(C₃-C₆),

D representa -alquilenos(C₁-C₂),

Y representa

1) ligação covalente ou

2) fenilo, em que fenilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

R1 representa

1) átomo de hidrogénio ou

2) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂,

2) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂ ou

3) -alquilenos(C₀-C₄)-piridilo, em que piridilo está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C₁-C₆),

3) -CF₃,

4) -alquilenos(C₀-C₄)-fenilo ou

5) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R7, R8 e R9 representam respectivamente átomo de hidrogénio e

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄), -CF₃ ou halogéneo.

Pelo termo "alquilo(C₁-C₆)" entendem-se resíduos hidrocarbonados, cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 1 a 6 átomos de carbono, por exemplo metilo, etilo,

propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, neopentilo, hexilo, 2,3-dimetilbutano ou neo-hexilo.

Pelo termo “-alquilenos(C_0-C_4)-” entendem-se resíduos hidrocarbonados, cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, propileno, iso-propileno, iso-butileno, butileno ou terc-butileno. “-C0-alquilenos” é uma ligação covalente.

Pelo termo “-alquilenos(C_3-C_9)-” entendem-se resíduos hidrocarbonados, cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 3 a 9 átomos de carbono, por exemplo propileno, iso-propileno, butileno, iso-butileno, pentileno, isopentileno, neopentileno, hexileno, 2,3-dimetilbutanileno, neo-hexileno, heptileno, octanileno ou nonanileno.

Pelo termo “-alcenilenos(C_3-C_9)-” entendem-se resíduos hidrocarbonados, cuja cadeia carbonada é linear ou ramificada e contém 3 a 9 átomos de carbono e consoante o comprimento da cadeia, apresentam 1, 2 ou 3 ligações duplas, por exemplo, etenileno, propenileno, iso-propenileno, iso-butenileno ou butenileno; os substituintes na ligação dupla podem estar dispostos em posição E ou Z, desde que isso seja por princípio possível.

Pelo termo “cicloalquilo(C_3-C_{12})-” entendem-se resíduos tais como os compostos que derivam de mono, bi ou triciclos de 3 a 12 membros ou ciclos ligados por pontes, tais como os monociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclo-hexano, ciclo-heptano ou ciclooctano, que derivam dos biciclos biciclo[4.2.0]octano, octa-hidro-indeno, deca-hidro-naftaleno,

deca-hidro-azuleno, deca-hidrobenzociclo-hepteno ou dodeca-hidro-heptaleno ou de triciclos, tais como o adamantano ou dos ciclos ligados por pontes tais como espiro[2.5]octano, espiro[3.4]octano, espiro[3.5]nonano, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano ou octa-hidro-4,7-metan-indeno.

Pelo termo “-arilo(C₆-C₁₄)” entendem-se resíduos carbonados aromáticos com 6 a 14 átomos de carbono no anel. São resíduos -arilo(C₆-C₁₄), por exemplo, fenilo, naftilo, por exemplo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, antrilo ou fluoroenilo. Os resíduos naftilo, e em particular os resíduos fenilo, são resíduos arilo preferidos.

Pelo termo “sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros” ou “Het” entende-se sistemas em anel com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre. São exemplos para estes sistemas em anel os resíduos acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxole, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazínilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo,

3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidinilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, 2-isoxazolinilo, morfolinilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, oxotiolanilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo, tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridino, tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-tiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo.

São anéis Het preferidos os resíduos isoxazolilo, benzo[1,3]dioxole, tiofenilo, imidazole e tiazole.

Pelo termo "halogéneo" entende-se flúor, cloro, bromo ou iodo, são preferidos o flúor, cloro ou bromo, em particular, cloro ou bromo.

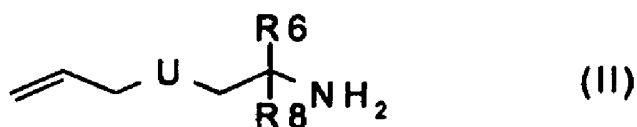
Pelo termo " $\text{-SO}_2\text{-}$ " entende-se um resíduo sulfonilo.

Pelo termo “-C(O)-” entende-se um resíduo carbonilo.

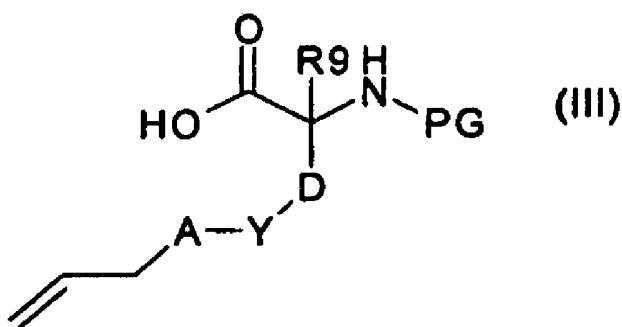
Pelo expressão “amina cíclica” entendem-se sistemas em anéis tais como aminas cíclicas, por exemplo, azetidínio, pirrolidínio, piperidínio, piperazínio, azepínio, morfolínio ou tiomorfolínio.

A invenção refere-se ainda a um processo para a preparação do composto da fórmula I, caracterizado pela

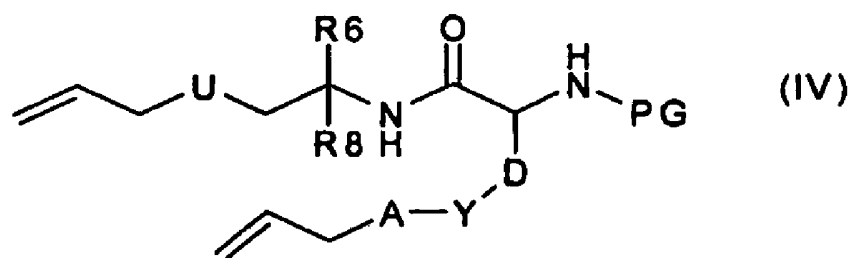
a) transformação de um composto da fórmula (II)



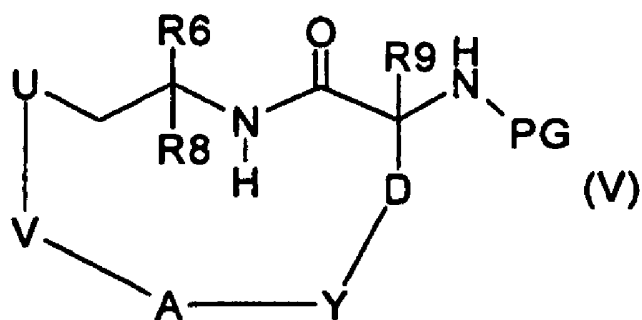
em que U, R₆ e R₈ têm os significados mencionados no composto da fórmula (I), com um aminoácido da fórmula (III),



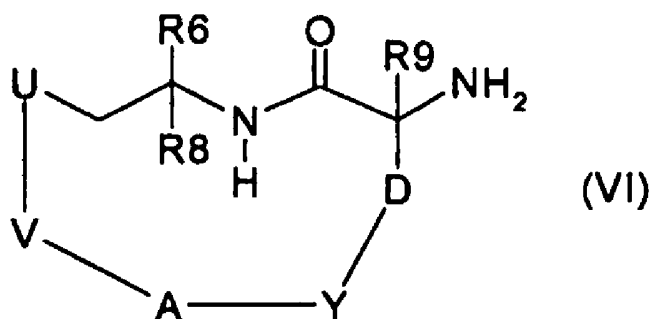
em que R₉, A, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula (I), em que se obtém um composto da fórmula (IV),



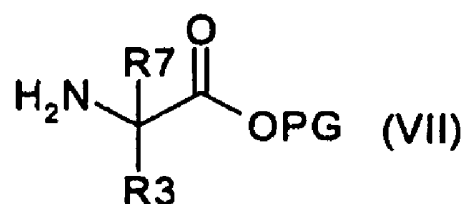
o qual é transformado sob as condições da metátese com fecho de anel e subsequente hidrogenação da ligação dupla originada para formar um composto da fórmula (V),



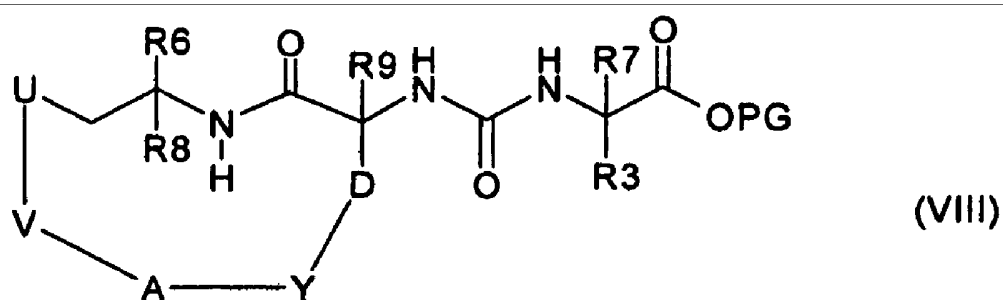
em que V representa -alquilenos(C₂-C₉)- ou alcenilenos(C₃-C₉)-, pela subsequentemente dissociação do grupo de protecção PG e obtenção do composto da fórmula (VI),



e transformação com um composto da fórmula (VII)

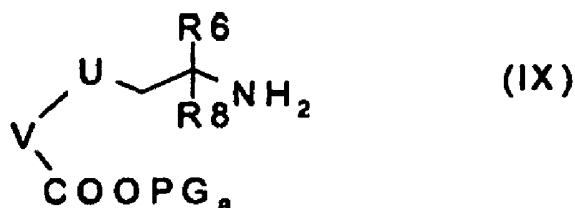


em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula (I), PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII)

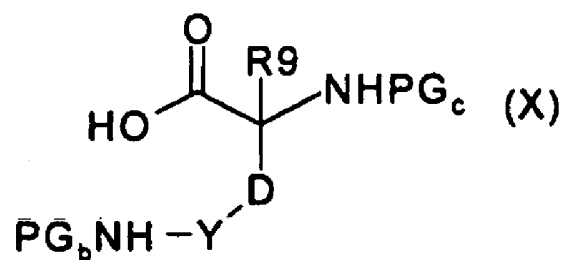


subsequentemente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

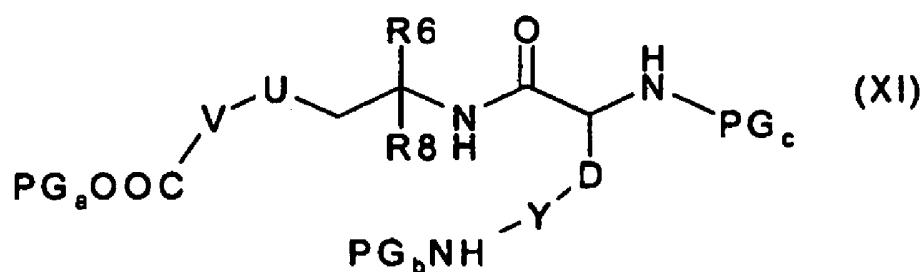
b) transformação de um composto da fórmula (IX)



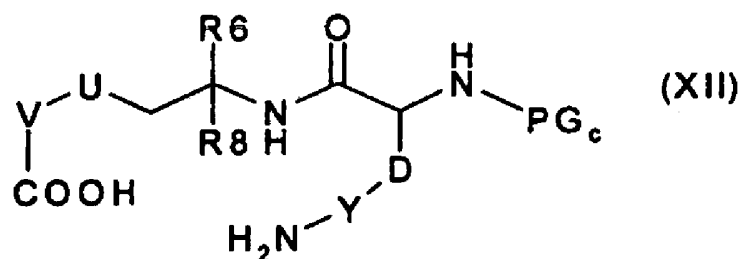
em que U, V, R6 e R8 têm os significados mencionados no composto da fórmula (I) e PG_a representa um grupo adequado de protecção do carboxilo, com um aminoácido da fórmula (X),



em que R9, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_b e PG_c são grupos adequados de protecção do amino, em que se obtém um composto da fórmula (XI),



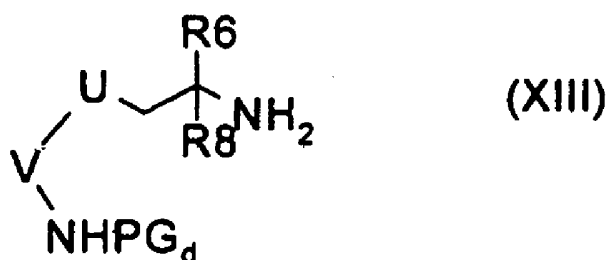
o qual, após a dissociação dos grupos de protecção PG_a e PG_b, é convertido no composto da fórmula (XII),



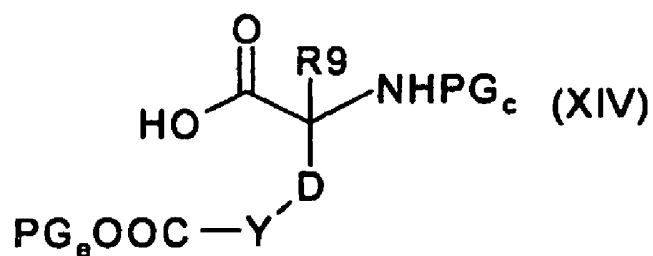
o qual é transformado, com auxílio de um acoplamento de amida, para formar um composto da fórmula (V),

em que A tem os significados mencionados no composto da fórmula I, subsequente dissociação do grupo de protecção e obtenção do composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio, para formar um composto da fórmula (VIII), subsequente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto no R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

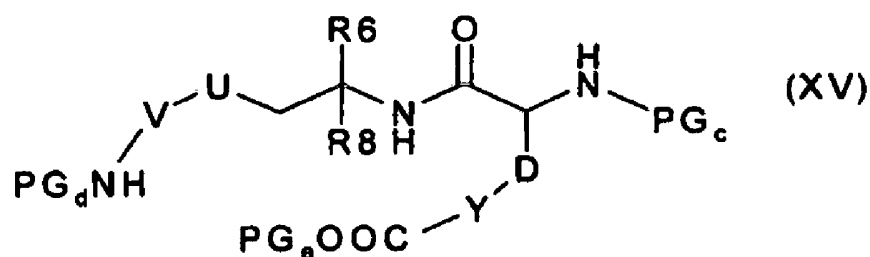
c) transformação de um composto da fórmula (XIII)



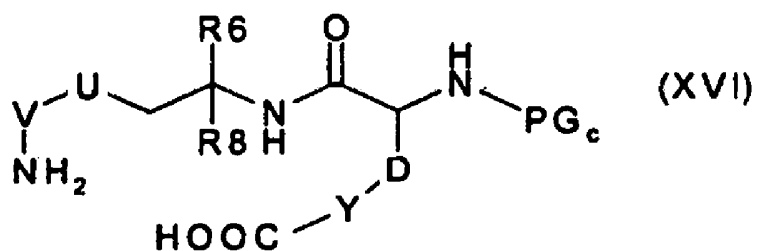
em que U, V, R6 e R8 têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_d representa um grupo adequado de protecção do amino, com um aminoácido da fórmula (XIV),



em que R₉, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_c é um grupo adequado de protecção do amino e PG_e é um grupo adequado de protecção do carboxilo, em que se obtém um composto da fórmula (XV),



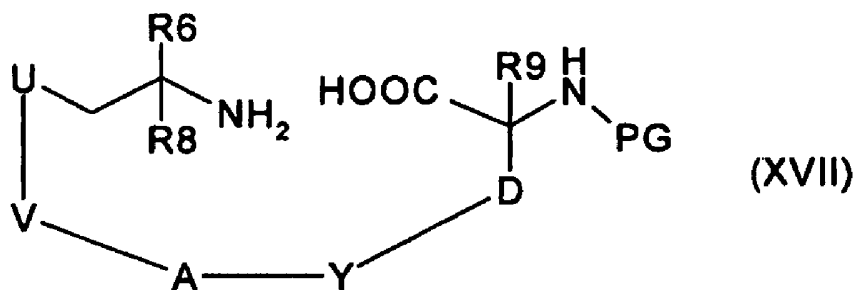
o qual, após a dissociação dos grupos de protecção PG_d e PG_e, é convertido no composto da fórmula (XVI),



o qual é transformado para formar um composto da fórmula (V),

em que A tem os significados mencionados no composto da fórmula I, subsequente dissociação o grupo de protecção e obtenção do composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII), subsequente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

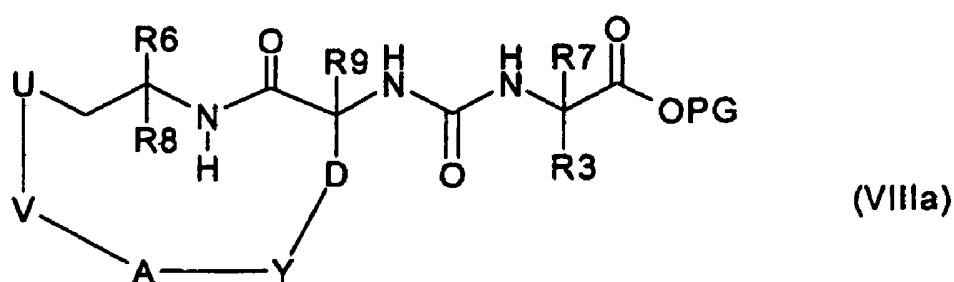
d) transformação de um composto da fórmula XVII,



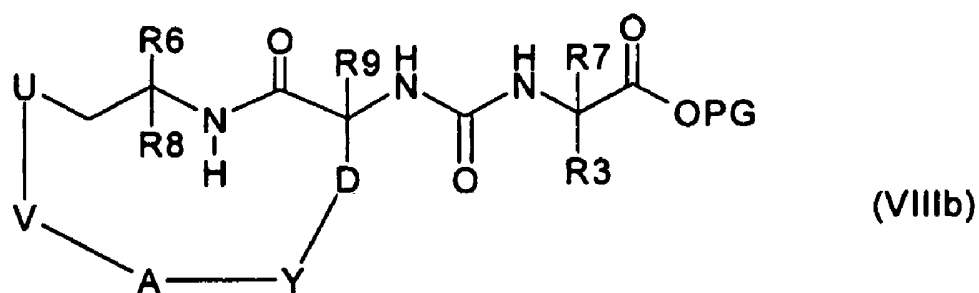
em que U, V, A, Y, D, R₆, R₈ e R₉ têm os significados mencionados no composto da fórmula I, com um composto da fórmula (V), subsequente dissociação dos grupos de protecção e obtenção de um composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um

equivalente de fosgénio, para formar um composto da fórmula (VIII), e subsequente dissociação dos grupos de protecção PG e eventualmente do grupo de protecção no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

e) conversão de um composto da fórmula (VIIIa)



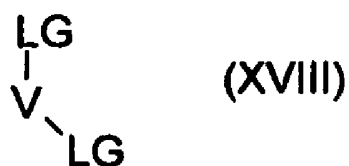
em que V representa -alcenileno(C₃-C₉)-, no composto da fórmula (VIIIb),



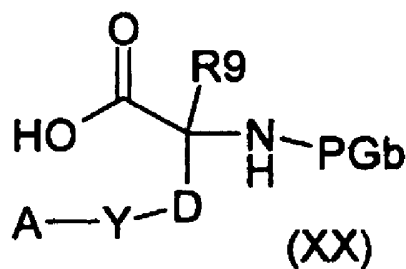
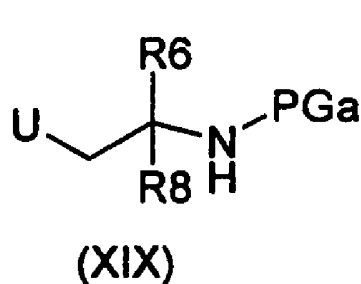
em que V representa -alquileno(C₃-C₉)-, em que alquileno está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -OH, NH₂ ou halogéneo, ou representa -alquileno(C₁-C₂)-cicloalquil(C₃-C₆)-alquileno(C₁-C₂)-, em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, subsequente

transformação do composto da fórmula (VIIIb), analogamente ao processo em a), para formar o composto da fórmula (I), ou

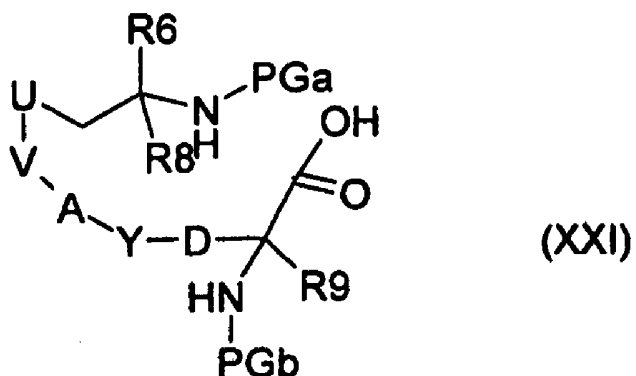
f) transformação de um composto da fórmula (XVIII)



em que V é como definido no composto da fórmula (I), sucessivamente com os compostos da fórmula (XIX) e (XX)

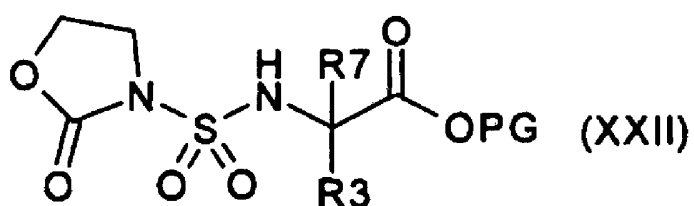


empregando-se bases em solventes apróticos polares e convertendo-se os compostos obtidos da fórmula (XXI)

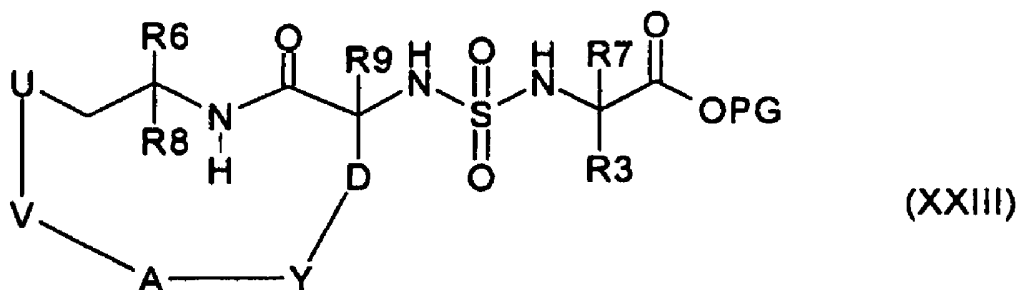


mediante a remoção do grupo de protecção PG_a e subsequente formação de uma ligação peptídica, num composto da fórmula (V), e pela transformação deste, tal como no processo em a), para formar compostos da fórmula (I), em que R₆, R₈, R₉ e A, D, U, V e Y têm os significados mencionados na fórmula (I) e PG representa grupos de protecção adequados e LG representa um grupo abandonante, tal como cloro, bromo, iodo ou éster de ácido sulfónico, ou

- g) transformação de um composto da fórmula VI com um composto da fórmula (XXII),



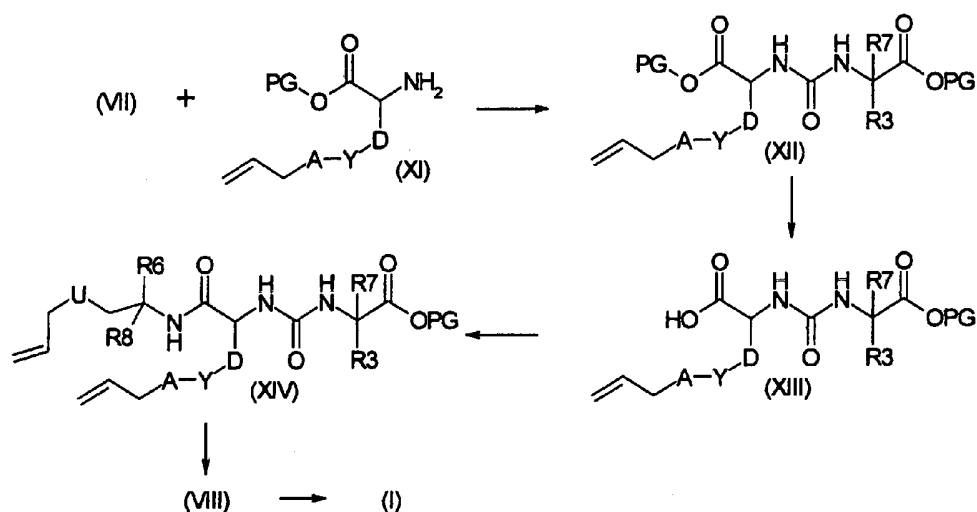
em que R₃ e R₇ têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG representa um resíduo de um grupo de protecção adequado, para formar um composto da fórmula (XXIII),



e pela posterior conversão num composto da fórmula (I), ou

- h) separação de um composto da fórmula I preparado segundo os processos a), b), c), d), e), f) ou g), ou de um precursor adequado da fórmula (I) que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas, por formação de sais com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos enantiomericamente puros, tais como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos, e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros puros, ou
- i) isolamento do composto da fórmula (I) preparado segundo os processos a), b), c), d), e), f) ou g) na forma livre ou, em caso de presença da grupos ácidos ou básicos, por conversão em sais fisiologicamente aceitáveis.

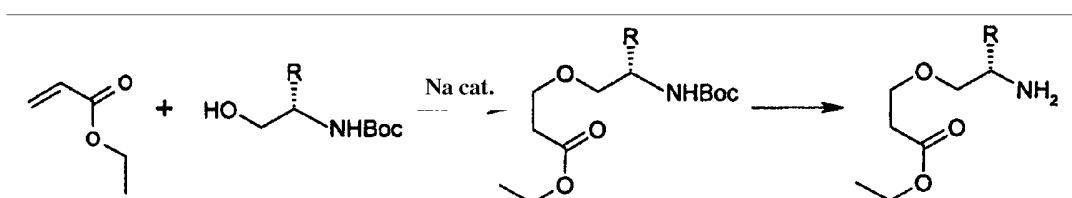
As possibilidades de preparação descritas nos processos a) até f) são passíveis de variar em termos de sequência dos passos processuais e não estão restringidas aos processos assim descritos; assim sendo, por exemplo, pode-se formar, em primeiro lugar, a ligação de ureia ou de sulfamida para formar compostos do tipo XII (aqui representados para o tipo ureia), desproteger subsequentemente e transformar com um composto do tipo II para formar compostos do tipo XIV, que formam depois compostos I, de acordo com a invenção, analogamente a VIII e outros.



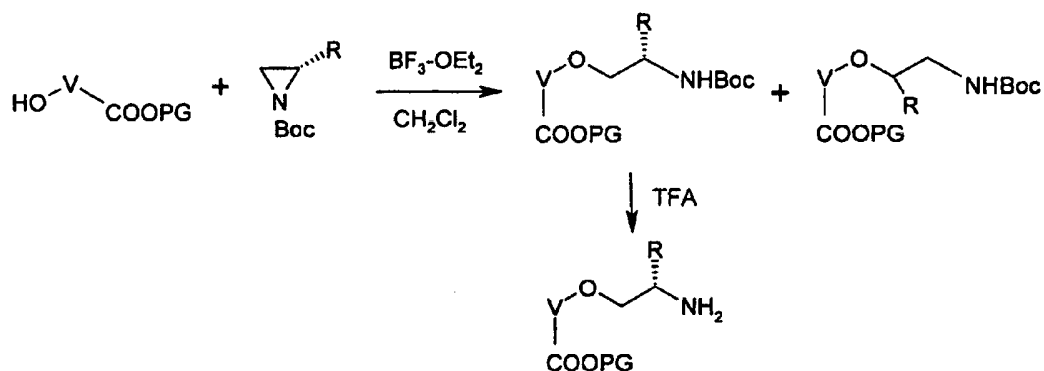
A preparação de compostos do tipo II, por exemplo, através da alilação directa de aminoálcoois disponíveis comercialmente, empregando-se agentes de alilação, tais como haletos de alilo ou sulfonatos de alilo em solventes apróticos polares, tais como tetra-hidrofurano (THF) ou dimetilformamida (DMF) empregando-se bases fortes, tais como hidreto de sódio, hexametildissilazano de lítio ou carbonatos alcalinos está descrita em Organic Preparations and Procedures International, 34 (5) 511-514. Alternativamente é possível proteger primeiro o grupo amino, p. ex., mediante a formação das bases de Schiff, tal como descrito em Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry, (14), 2139-2145; 1997. A remoção do grupo de protecção pode efectuar-se em meios ácidos, de um modo preferido, ácido clorídrico diluído, em solventes orgânicos hidrossolúveis, tais como THF ou metanol ou misturas de vários solventes desse género. Os compostos do tipo III estão disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos a partir de derivados de aminoácidos disponíveis comercialmente, tal como descrito acima, através da alilação num átomo, de um modo preferido, num heteroátomo da cadeia lateral. Os compostos do tipo VII estão disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos

através de processos padrão da química dos grupos de protecção (ver abaixo).

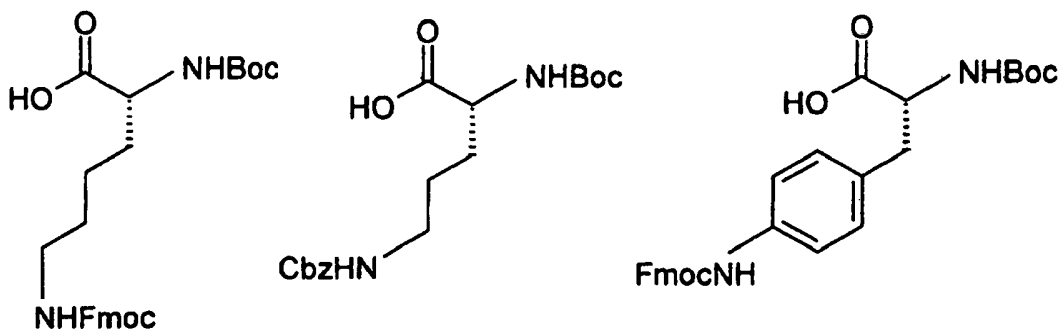
Os compostos do tipo IX podem ser preparados através de processos padrão da química orgânica, tal como através da adição de Michael de β -aminoálcoois substituídos a compostos de ésteres α,β -insaturados na presença de quantidades catalíticas de sódio (J. Org. Chem. vol. 69, nº 5, 2004, 1716-1719)



ou também através da adição, catalisada por ácido de Lewis, de álcoois apropriadamente substituídos a aziridinas protegidas.

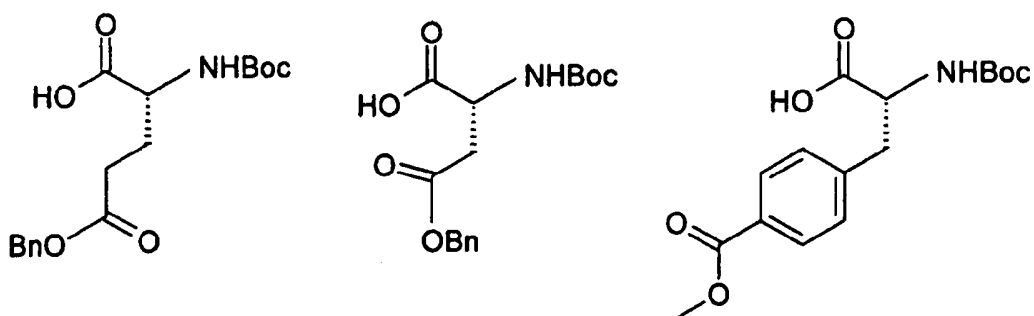


Os compostos do tipo X estão, em regra, disponíveis comercialmente, tais como



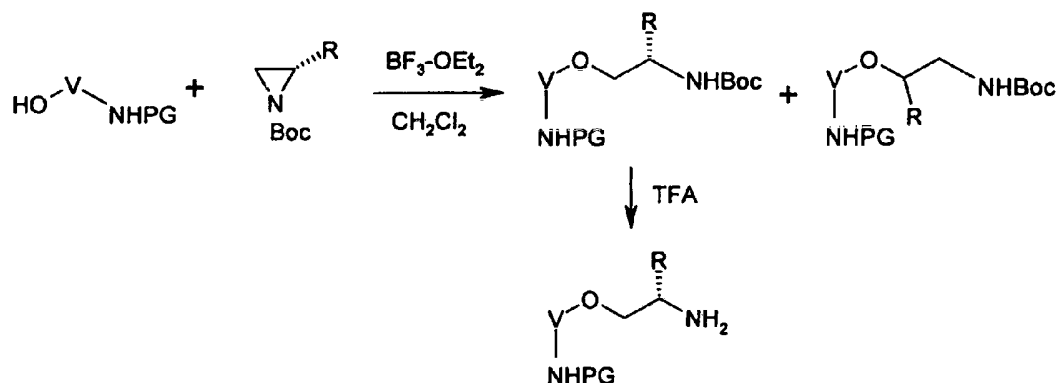
ou é possível prepará-los a partir destes através de transformações padrão.

Do mesmo modo, os compostos do tipo XIV estão, em regra, disponíveis comercialmente, tais como



ou é possível prepará-los a partir destes através de transformações padrão.

Os compostos do tipo XIII podem ser obtidos, tal como descrito acima, através da adição, catalisada por ácido de Lewis, de aminoálcoois apropriados, a aziridinas substituídas protegidas,



tal como descrito em Tetrahedron Letters, vol. 34, n º41, 1993, 6513-6516.

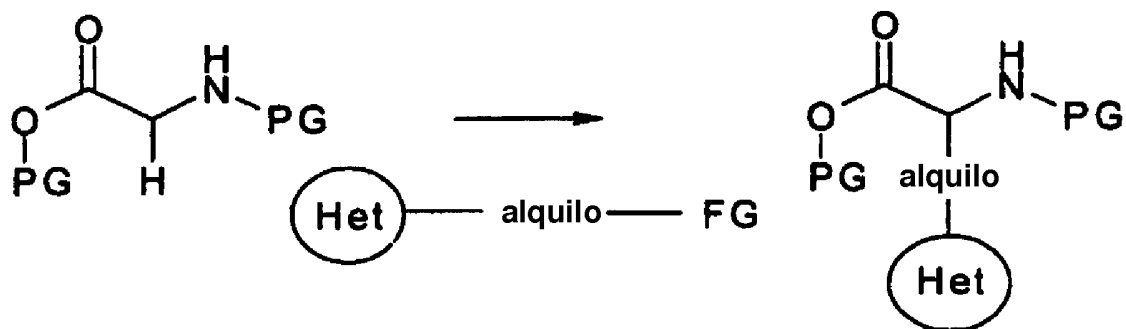
A preparação de amidas do ácido 2-oxo-oxazolidin-3-sulfónico do tipo XVIII e a subsequente conversão a sulfamidas está descrita, por exemplo, em Organic Process Research & Development (2006), 10(4), 770-775 e pode ser aqui empreendida a partir de derivados de aminoácidos conhecidos.

Os métodos para o acoplamento peptídico estão descritos, por exemplo, por Bodanszky (M. Bodanszky, Principles of Peptide Synthesis, 2ª edição, Springer, Berlin, 1993). Mencionam-se, por exemplo, entre a diversidade de métodos conhecidos, as activaões de ácidos carboxílicos através do processo com carbodiimida (J. Am. Chem. Soc, 1955, 77, 1067) e através de processos com ésteres activos, por exemplo, através de sais de fosfónio (Tetrahedron Lett., 1975, 14; Int, J. Peptide Protein Res. 1988, 31, 231) ou sais de urónio (Tetrahedron Lett., 1978, 1269, Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927, J. Chem. Soc, Chem. Commun. 1994, 201). Os grupos de protecção, a sua introdução, dissociação e estabilidade estão descritos, por exemplo, por Greene (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups em Organic Synthesis, 3ª edição, Wiley, New York, 1999). São grupos

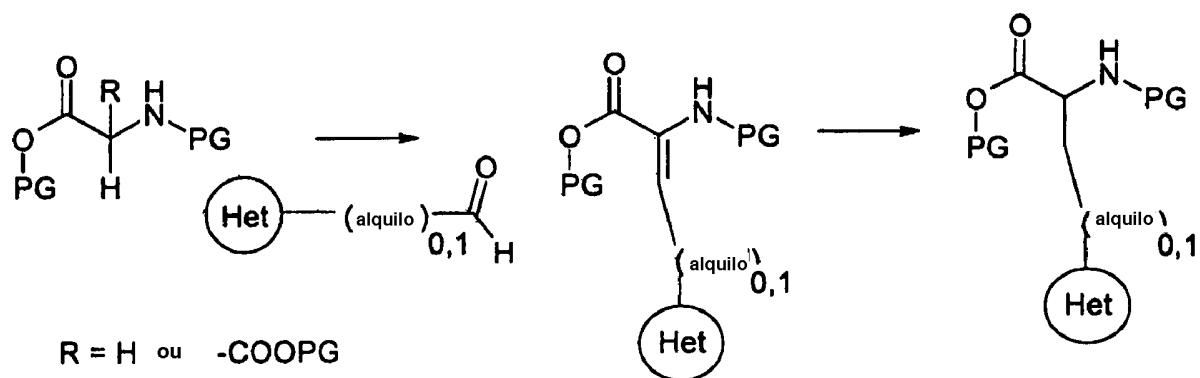
de protecção preferidos, por exemplo, grupos de protecção do amino, tais como, *terc*-butiloxicarbonilo, fluoroeniloxicarbonilo, benziloxicarbonilo, benzilideno ou grupos de protecção de difenilmetilideno, são grupos de protecção do carboxilo preferidos os ésteres de alquilo, tais como ésteres de metilo, etilo, benzilo ou sililo, tal como éster de trimetilsililo. A preparação de ureias está descrita em detalhe, por exemplo, por G. Sartori; R. Maggi, *Acyclic and cyclic ureas Science of Synthesis* (2005), 18, 665-758. As duas componentes amino são transformadas, neste caso, em solventes apróticos polares ou apolares, tais como DMF, diclorometano, acetonitrilo, eventualmente sob adição de uma base, tal como carbonato alcalino ou bases azotadas orgânicas, de um modo preferido, trietilamina ou diisopropiletilamina e eventualmente um catalisador de acilação, tal como dimetilaminopiridina com fosgéneo, trifosgéneo, difosgéneo ou equivalentes de fosgéneo, tais como 1,1'-carbonildiimidazole ou carbonato de dissuccidinilo ou ésteres do ácido clorofórmico, sob formação de precursores activados de ureia. A formação da ligação de ureia pode também efectuar-se por via da utilização dos isocianatos apropriados de um dos dois parceiros de acoplamento. Por metátese com fecho de anel (metátese de olefina) entende-se a ligação carbono-carbono que fecha o anel entre dois grupos alcenilo por acção de catalisadores de metálcabeno, segundo Grubbs, Hoyveda-Grubbs ou Schrock, em solventes, tais como, por exemplo, diclorometano, benzeno, pentano ou THF, sob dissociação de etileno, de um modo preferido, a temperaturas entre 25 e 50 °C, e está descrita, por exemplo, em *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1995, 34, 2039-2041; *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18-29; *Handbook of Metathesis*, Grubbs, R. H. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2003; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 1900-1923; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 4490-4527. Por hidrogenação entende-se

a transferência bem conhecida de hidrogénio a uma ligação carbono-carbono insaturada em solventes adequados, tais como álcoois inferiores, éteres e ésteres por acção de uma atmosfera de hidrogénio e emprego de metais de transição como catalisadores. Estas e outras modificações da ligação múltipla de carbono, tais como a hidroboração, oximercuração e epoxidação estão descritas em detalhe, p. ex., em *Organikum*, Wiley-VCH, 22^a edição, pág. 288 seguintes. A desidroxilação de uma ligação dupla pode ser realizada, por exemplo, através de uma desidroxilação de Sharpless com transformação de uma ligação múltipla de carbono para formar 1,2-dióis sob utilização de um catalisador de ósmio, um agente oxidante estequiométrico, tal como $K_3Fe(CN)_6$ num tampão, eventualmente em solventes adequados sob adição de ligantes quirálicos ou misturas previamente prontas, tais como AD-Mix. As ciclopropanações realizam-se em ligações múltiplas de carbono empregando-se fontes de carbeno em solventes inertes, tais como éteres, por exemplo segundo Simmons-Smith (di-halometano e par de zinco/cobre) ou Furukawa (di-halometano e dietilzinco), tal como, por exemplo, em *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5323-5324. As difluorociclopropanações podem ser realizadas tal como em *J. Fluorine Chem.* 2004, 125, 459, por exemplo, por aquecimento com difluoracetato de trimetilsililfluorossulfonilo e quantidades catalíticas de fluoreto sem solventes ou em solventes inertes de elevado ponto de ebulição. Os derivados de aminoácidos, que comportam um grupo sulfona na cadeia lateral podem ser obtidos, por exemplo, por oxidação dos derivados de cisteína correspondentes, ou outras cadeias laterais contendo enxofre, em solventes inertes com agentes oxidantes, tal como, por exemplo, oxona ou ácido m-cloroperbenzóico. Os derivados de aminoácidos que comportam um resíduo Het-alquilideno na cadeia lateral estão disponíveis comercialmente ou podem ser obtidos por alquilação segundo o

esquema seguinte, sob as mesmas condições como as descritas acima na alilação,



em que FG representa um grupo abandonante adequado, tal como halogéneo ou éster do ácido sulfónico e PG representa um grupo de protecção adequado. Os enantiómeros destes aminoácidos podem ser obtidos, por exemplo, por cromatografia quirállica. Os derivados também podem ser obtidos, alternativamente, por condensação dos aldeídos heterocíclicos com aminoácidos ou derivados do ácido aminomalónico, eventualmente sob adição de ácidos minerais ou de catalisadores de ácidos orgânicos ou de agentes desidratantes, tais como ésteres do ácido ortofórmico ou sulfatos inorgânicos e subsequente hidrogenação, eventualmente com catalisadores de hidrogenação quirállicos



em que PG representa um grupo de protecção adequado.

Um composto da fórmula I, ou um precursor adequado da fórmula I, preparado segundo este processo, que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas, pode ser separado por formação de sais com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos enantiomericamente puros, tais como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos, e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros puros (processo b), ou

o composto da fórmula I preparado segundo o esquema 1 ou 3 pode ser isolado na forma livre ou, em caso da presença de grupos ácidos ou básicos, ser convertido em sais fisiologicamente aceitáveis (processo d).

No passo processual h), o composto da fórmula I, caso este ocorra como mistura de diastereómeros ou enantiómeros ou se forme, na síntese seleccionada, como misturas destes, é separado nos estereoisómeros puros, por cromatografia num material de suporte eventualmente quirálico, ou, caso o composto da fórmula I racémico seja apto para formar sais, por cristalização fraccionada dos sais distereoméricos formados com uma base ou um ácido opticamente activos na qualidade de substância auxiliar. As fases estacionárias quirálicas adequadas para a separação de enantiómeros por cromatografia em camada fina ou em coluna são, por exemplo, suportes modificados de sílica gel (as denominadas fases de Pirkle), bem como hidratos de carbono de elevado peso molecular, tais como triacetilcelulose. Para fins analíticos também é possível aplicar métodos de cromatografia gasosa em

fases estacionárias quirálicas após a derivatização adequada que o especialista conhece. Para a separação de enantiómeros dos ácidos carboxílicos racêmicos formam-se sais diastereoméricos de diferentes solubilidades com uma base opticamente activa, em regra, disponível comercialmente, tal como a (-)-nicotina, (+)- e (-)-feniletilamina, bases de quinina, L-lisina ou L- e D-arginina, isola-se a componente menos solúvel como substância sólida, o diastereómero mais solúvel precipita a partir da água-mãe e obtêm-se os enantiómeros puros a partir dos sais diastereoméricos assim obtidos. Do mesmo modo, em princípio, é possível converter nos enantiómeros puros os compostos racêmicos da fórmula I, que contêm um grupo básico, tal como um grupo amino, com ácidos opticamente activos, tais como o ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido D- e L-tartárico, ácido D- e L-láctico, bem como o ácido (+) e (-)-mandélico. É também possível converter compostos quirálicos, que contêm funções álcool ou amina, nos correspondentes ésteres ou amidas, com aminoácidos enantiomericamente puros apropriadamente activados ou eventualmente protegidos no N, ou converter, inversamente, ácidos carboxílicos quirálicos nas amidas, com aminoácidos enantiomericamente puros, protegidos no carboxilo, ou nos ésteres quirálicos correspondentes com ácidos hidroxicarboxílicos enantiomericamente puros, tal como o ácido láctico. Pode aproveitar-se então a quiralidade do resíduo de aminoácido ou de álcool introduzido na forma enantiomericamente pura para separar os isómeros, empreendendo uma separação dos diastereómeros agora presentes por cristalização ou cromatografia em fases estacionárias adequadas e dissociando novamente, em seguida, a parte molecular quirálica arrastada por meio de métodos adequados.

Para além disso, para alguns dos compostos de acordo com a invenção, é possível empregar produtos de partida diastereomérica ou enantiomericamente puros para a preparação das estruturas base. Isto permite empregar também outros processos ou processos mais simples para a purificação dos produtos finais. Estes produtos de partida foram anteriormente preparados na forma enantiomérica ou diastereomericamente pura segundo processos conhecidos da literatura. Isto pode significar, em particular, que na síntese das estruturas base são empregues processos enantiosselectivos, ou que é também realizada uma separação enantiomérica (ou diastereomérica) numa etapa precoce da síntese e não apenas na etapa dos produtos finais. Do mesmo modo, é possível conseguir uma simplificação das separações ao proceder-se em duas ou mais etapas.

Os produtos ácidos ou básicos do composto da fórmula I podem estar presentes na forma dos seus sais ou na forma livre. São preferidos sais farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, sais de metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, cloridratos, bromidratos, sulfatos, hemissulfatos, todos os fosfatos possíveis, bem como sais dos aminoácidos, bases naturais ou ácidos carboxílicos. Os sais fisiologicamente aceitáveis são preparados a partir de compostos da fórmula I aptos para formarem sais, incluindo as suas formas estereoisoméricas, de acordo com o passo processual h), de modo em si conhecido.

Os compostos da fórmula I formam sais estáveis de metais alcalinos, metais alcalino-terrosos ou, eventualmente, sais de amónio substituídos com reagentes básicos, tais como hidróxidos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, alcoolatos, bem como amoníaco ou bases orgânicas, por exemplo, trimetilamina ou trietilamina,

etanolamina, dietanolamina ou trietanolamina, trometamol ou também aminoácidos básicos, por exemplo, lisina, ornitina ou arginina. Caso os compostos da fórmula I apresentem grupos básicos, é também possível preparar sais de adição de ácido com ácidos fortes. Para o efeito consideram-se tanto os ácidos inorgânicos como os orgânicos, tais como, o ácido clorídrico, bromídrico, sulfúrico, hemissulfúrico, fosfórico, metanossulfónico, benzenossulfónico, p-toluenossulfónico, 4-bromobenzenossulfónico, ciclo-hexilamidossulfónico, trifluorometilsulfónico, 2-hidroxietanossulfónico, acético, oxálico, tartárico, succínico, glicerofosfórico, láctico, málico, adipínico, cítrico, fumárico, maleico, glucónico, glucorónico, palmítico ou trifluoroacético.

A invenção refere-se também a produtos farmacêuticos, caracterizados por um teor eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula I e/ou um sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula I e/ou uma forma eventualmente estereoisomérica do composto da fórmula I, em conjunto com um veículo, aditivo e/ou outras substâncias activas e auxiliares farmacêuticamente adequadas e fisiologicamente aceitáveis.

Em virtude das propriedades farmacológicas, os compostos de acordo com a invenção são compostos adequados para a profilaxia, prevenção secundária e terapia de todas as doenças que são passíveis de ser tratadas através de uma inibição da TAFIa. Assim sendo, os inibidores da TAFIa são adequados tanto para uma utilização profiláctica como também terapêutica no ser humano. Estes são adequados tanto para um tratamento agudo como também para uma terapia a longo prazo. Os inibidores da TAFIa podem ser empregues em doentes que sofram de perturbações do bem-estar ou

de doenças associadas a trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas.

Estes incluem o enfarte do miocárdio, a angina de peito e todas as outras formas da síndrome coronária aguda, a apoplexia, as doenças vasculares periféricas, a trombose venosa profunda, a embolia pulmonar, episódios embólicos ou trombóticos devidos a arritmias cardíacas, episódios cardiovasculares, tais como a reestenose após revascularização, angioplastia e intervenções semelhantes tais como implantações de endopróteses e operações de bypass. Para além disso, os inibidores da TAFIa podem ser empregues em todos os casos de intervenções que conduzam a um contacto do sangue com superfícies estranhas, tal como, p. ex., no caso de doentes de diálise e doentes com cateteres permanentes. Os inibidores da TAFIa podem ser empregues para reduzir o risco de trombose após intervenções cirúrgicas, tal como no caso de operações ao joelho e à anca.

Os inibidores da TAFIa são adequados para o tratamento de doentes com coagulação intravascular disseminada, sepsia e outros episódios intravasculares associados a uma infecção. Para além disso, os inibidores da TAFIa são adequados para a profilaxia e tratamento de doentes com aterosclerose, diabetes e com a síndrome metabólica e suas consequências. As perturbações do sistema hemostático (por exemplo depósitos de fibrina) foram consideradas como estando implicadas em mecanismos que conduzem ao crescimento tumoral e à metastização, bem como em doenças articulares inflamatórias e degenerativas, tais como a artrite reumatóide e a artrose. Os inibidores da TAFIa são adequados para retardar ou prevenir tais processos.

Outras indicações para o emprego de inibidores da TAFIa são as alterações fibróticas do pulmão, tal como a doença pulmonar obstrutiva crónica, a síndrome de dificuldade respiratória no adulto (SDRA) e do olho, tal como os depósitos de fibrina após operações oculares. Os inibidores da TAFIa são também adequados para prevenir e/ou tratar a formação de cicatrizes.

O produto farmacêutico de acordo com a invenção pode ser aplicado por aplicação oral, inalativa, rectal ou transdérmica ou por injeção subcutânea, intraarticular, intraperitoneal ou intravenosa. É preferida a aplicação oral. É possível revestir endopróteses e outras superfícies, que entrem em contacto com o sangue, com inibidores da TAFIa.

A invenção refere-se também a um processo para a preparação de um produto farmacêutico, caracterizado pela conversão de, pelo menos, um composto da fórmula I com um veículo farmacêuticamente adequado e fisiologicamente aceitável, e eventualmente outras substâncias activas, aditivas ou auxiliares adequadas adicionais, para formar uma forma de administração adequada.

São formulações sólidas ou galénicas adequadas, por exemplo, granulados, pós, drageias, comprimidos, (micro)cápsulas, supositórios, xaropes, sumos, suspensões, emulsões, gotas ou soluções injectáveis, bem como preparados com libertação retardada da substância activa, em cuja preparação são utilizados os agentes auxiliares habituais, tais como veículos, desintegrantes, aglutinantes, agentes de revestimento, agentes de intumescimento, antiaderentes ou lubrificantes, aromatizantes, adoçantes e solubilizantes. Mencionam-se como substâncias auxiliares frequentemente utilizadas o carbonato de

magnésio, dióxido de titânio, lactose, manitol e outros açúcares, talco, proteína láctea, gelatina, amido, celulose e seus derivados, óleos animais e vegetais, tais como óleo de fígado de bacalhau, óleo de girassol, óleo de amendoim ou óleo de sésamo, polietilenoglicol e solventes, tais como, por exemplo, água esterilizada e álcoois mono ou polivalentes, tal como a glicerina.

Os preparados farmacêuticos são preparados e administrados, de um modo preferido, em unidades de dosagem em que cada unidade contém uma determinada dose do composto da fórmula I, de acordo com a invenção, como constituinte activo. No caso de unidades de dosagem sólidas, tais como comprimidos, cápsulas, drageias ou supositórios, esta dose pode perfazer até aproximadamente 1000 mg, de um modo preferido, contudo, aproximadamente 50 a 300 mg e no caso de soluções injectáveis na forma de ampolas, até aproximadamente 300 mg, de um modo preferido, todavia, aproximadamente 10 a 100 mg.

Para o tratamento de um adulto com um peso de aproximadamente 70 kg, são indicadas doses diárias, consoante a eficácia do composto de acordo com a fórmula I, de aproximadamente 2 mg a 1000 mg de substância activa, de um modo preferido, aproximadamente 50 mg a 500 mg. Em determinadas circunstâncias, poderão todavia também ser convenientes doses diárias mais elevadas ou mais baixas. A administração da dose diária pode ser efectuada tanto como toma única, na forma de uma unidade de dosagem individual, ou na forma de várias unidades de dosagem menores, como também como toma múltipla de doses subdivididas em intervalos definidos.

Os inibidores da TAFIa tanto podem ser administrados em monoterapia, como também em combinação ou em conjunto com todos os antitrombóticos (anticoagulantes e inibidores da agregação plaquetária), trombóticos (activadores do plasminogénio de qualquer género), outras substâncias com actividade profibrinolítica, anti-hipertensivos, reguladores da glicémia, redutores lipídicos e antiarrítmicos.

Exemplos

Os produtos finais são determinados, em regra, por métodos de espectrometria de massa (FAB-MS, ESI-MS) e RMN de ^1H , indicam-se respectivamente o pico principal ou os dois picos principais. As indicações de temperatura são dadas em graus Celsius, rend. significa rendimento, TA significa temperatura ambiente (21 °C a 24 °C), TFA significa ácido trifluoroacético, THF significa tetra-hidrofurano, DMF significa dimetilformamida, HATU significa hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio, HOAt significa 1-hidroxí-7-azabenzotriazole. As abreviaturas utilizadas estão explicadas ou correspondem a convenções habituais. Salvo exposto em contrário, as análises LC/MS foram realizadas sob as seguintes condições:

Método A: = método coluna: YMC Jsphere ODS H80 20 x 2 mm, material de carga 4 μm , eluente: CH_3CN : H_2O + 0,05% de ácido trifluoroacético (TFA), gradiente: 4:96 (0 min.) para 95:5 (2,0 min.) para 95:5 (2,4 min) para 4:96 (2,45 min) fluxo: 1,0 mL/min., temperatura: 30 °C.

Método B: coluna: Phenomenex LunaC₁₈ 10 x 2,0 mm, material de carga 3 µm, eluente: CH₃CN : H₂O + 0,05% de TFA, gradiente: 7:93 (0 min) para 95:5 (1,2 min) para 95:5 (1,4 min) para 7:93 (1,45 min), fluxo: 1,1 mL/min, temperatura: 30 °C.

Método C: coluna: Waters Xbridge C₁₈, 4,6*50 mm, 2,5 µm, gradiente: H₂O + 0,05% de TFA: CH₃CN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min) para 95:5 (0,3 min) para 5:95 (3,5 min) para 5:95 (4 min), fluxo: 1,3 mL/min, temperatura: 40 C.

Método D: coluna: Waters XBridge C₁₈ 4,6*50 mm; 2,5 µm gradiente: H₂O + 0,1% de ácido fórmico: CH₃CN + 0,08% de ácido fórmico 97:3 (0 min) para 40:60 (3,5 min) para 2:98 (4 min) para 2:98 (5 min) para 97:3 (5,2 min) para 97:3 (6,5 min), fluxo: 1,4 mL/min, temperatura: TA.

Método E: coluna: YMC Jsphere 33*2 mm, 4 µm, H80, gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 98:2 (1 min) para 5:95 (5,0 min) para 5:95 (6,25 min), fluxo: 1 mL/min, temperatura: TA.

Método F: coluna: Waters Xbridge C₁₈, 4,6*50 mm, 2,5 µm, gradiente: H₂O + 0,1% de ácido fórmico : CH₃CN + 0,1% de ácido fórmico 97:3 (0 min) para 40:60 (3,5 min) para 2:98 (4 min) para 2:98 (5 min) para 97:3 (5,2 min) para 97:3 (6,5 min), temperatura: TA.

Método G: coluna: Waters Xbridge C₁₈, 4,6*50 mm, 2,5 µm; gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min) para 95:5 (0,2 min) para 5:95 (2,4 min) para 5:95 (3,5 min) para 95:5 (3,6 min) para 95:5 (4,5 min), fluxo: 1,7 mL/min, temperatura: 50 °C.

Método H: coluna Waters Xbridge C₁₈, 4,6*50 mm, 2,5 µm; gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 95:5 (0 min) para 95:5 (0,2 min) para 5:95 (2,4 min) para 5:95 (3,2 min) para 95:5 (3,3 min) para 95:5 (4,0 min), fluxo: 1,7 mL/min, temperatura: 40 °C.

Método I: coluna Merck Chromolith FastGrad RP-18e, 50 x 2 mm; gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 98:2 (0,2 min) para 2:98 (2,4 min) para 2:98 (3,2 min) para 98:2 (3,3 min) para 98:2 (4 min), fluxo: 2,0 mL/min, temperatura: TA.

Método J: coluna: YMC Jsphere 33*2 mm, 4 µm, gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 98:2 (1 min) para 5:95 (5,0 min) para 5:95 (6,25 min), fluxo: 1 mL/min, temperatura: TA.

Método K: coluna YMC Jsphere 33*2 mm, 4 µm, H80, gradiente: H₂O + 0,05% de TFA : CH₃CN + 0,05% de TFA 96:4 (0 min) para 5:95 (2,0 min) para 5:95 (2,4 min) para 96:4 (2,45 min).

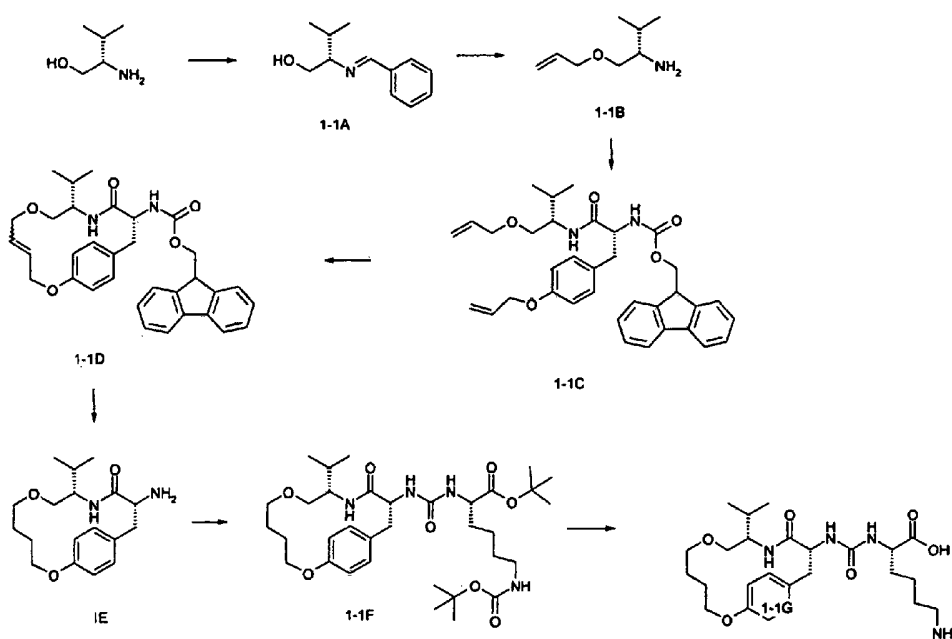
Método L: coluna YMC Jsphere 33*2 mm, 4 µm, gradiente: CH₃OH + 0,05% de TFA : H₂O + 0,05% de TFA 2:98 (1 min) para 95:5 (5 min) para 95:5 (6,25 min), fluxo: 1 mL/min, temperatura: TA.

Salvo indicações em contrário, as separações foram realizadas por cromatografia em sílica gel com misturas de acetato de etilo/heptano como eluente. As separações preparativas em fase reversa (FR)-sílica gel (HPLC) foram realizadas, salvo indicações em contrário, em fases de C₁₈-FR como fase estacionária e misturas de H₂O-TFA-acetonitrilo como fase móvel.

A separação por evaporação dos solventes deu-se, em regra, sob pressão reduzida a 35 °C até 45 °C no evaporador rotativo.

Exemplo 1-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico



A. (S)-3-Metil-2-{[1-fenil-metilideno]-amino}-butan-1-ol

A uma solução de 2,57 g (24,91 mmole) de L-valinol em 28 mL de tolueno juntaram-se, sob agitação, 2,64 mL (2,78 g, 26,16 mmole) de benzaldeído e aqueceu-se no separador de água durante uma hora sob refluxo. Após o arrefecimento,

concentrou-se e recristalizou-se a partir do heptano. Filtrou-se a substância sólida incolor por sucção e secou-se sob pressão reduzida (3,74 g).

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ [ppm] = 8,23 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,45-7,40 (m, 3H), 4,49 (t, 1H), 3,68-3,31 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 2,96 (ddd, 1H), 1,94-1,81 (m, 1H), 0,88 (s, 5H).

B. (S)-1-Aliloximetil-2-metil-propilamina

Misturou-se uma solução de 3,00 g (15,68 mmole) de (S)-3-metil-2-[[1-fenil-metilideno]-amino]-butan-1-ol em 28 mL de THF seco com 1,25 g (a 60%, 31,36 mmole) de hidreto de sódio e agitou-se durante 45 min à TA. Subsequentemente adicionaram-se 1,43 mL (16,46 mmole) de brometo de alilo e agitou-se adicionalmente de um dia para o outro à TA. Extinguiu-se mediante a adição de 20 mL de metanol e acidificou-se com ácido clorídrico 1 N (pH 1) e agitou-se adicionalmente. Após 3 h, lavou-se a mistura reaccional duas vezes com diclorometano e extraíram-se as fases de diclorometano reunidas com ácido clorídrico 1 N. Ajustaram-se as fases aquosas reunidas à basicidade com lixívia sódica 1 N (pH 14), saturou-se com cloreto de sódio e extraiu-se três vezes com acetato de etilo, em que se ajustou novamente o valor de pH após cada passo de extracção. Secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se, e recolheram-se uma vez em diclorometano e concentraram-se novamente. Obtiveram-se 1,56 g do composto em título como líquido amarelo claro.

LC/MS (método A): R_t = 0,68 min, m/z : 144,2 $[\text{MH}^+]$.

C. Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido [(R)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metil-propilcarbamoil)-2-(4-aliloxi-fenil)-etil]-carbâmico

Colocaram-se previamente 25,74 g (58,04 mmole) de ácido (R)-3-(4-aliloxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico em 400 mL de THF, misturou-se sucessivamente com 8,88 g (58,04 mmole) de N-hidroxibenzotriazole e 11,98 g (58,04 mmole) de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e agitou-se à TA. Depois de deixada em repouso de um dia para o outro, filtrou-se e concentrou-se. Recolheu-se o resíduo em acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e ácido clorídrico diluído. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, concentrou-se e separou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel. Obtiveram-se 13,55 g do composto desejado.

LC/MS (método A): $R_t = 1,95$ min, m/z : 569,3 $[MH^+]$.

D. Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido ((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-carbâmico

Agitou-se uma solução de 1,25 g (2,20 mmole) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido [(R)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-2-(4-aliloxi-fenil)-etil]-carbâmico e 0,40 g (0,659 mmole) de dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclo-hexilfosfina)-ruténio (catalisador de Hoyveda-Grubbs) em 610 mL de diclorometano durante 24 h a 40 ° C. Subsequentemente concentrou-se a mistura reaccional e purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica

gel. Obtiveram-se 1,03 g do composto desejado como substância sólida incolor.

LC/MS (método A): $R_t = 1,75$ min, m/z : 541,3 $[MH^+]$.

E. (9S,12R)-12-Amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona

Agitou-se uma mistura de 6,82 g (12,62 mmole) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido ((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-carbâmico e 4,4 g de Pd/C a 10% em 880 mL de metanol, sob uma atmosfera de hidrogénio, à TA. Após 6 h filtrou-se e eliminou-se o solvente. Separou-se resíduo através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas, separou-se o acetonitrilo por evaporação e ajustou-se a solução aquosa obtida a uma alcalinidade ligeira com hidrogenocarbonato de sódio. Extraíu-se a fase aquosa várias vezes com acetato de etilo, secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. A cromatografia em sílica gel com acetato de misturas de etilo/metanol forneceu o composto em título (2,90 g).

LC/MS (método A): $R_t = 1,02$ min, m/z : 321,2 $[MH^+]$.

F. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

Agitou-se uma solução de 1,59 g (4,68 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-2-amino-6-*terc*-butoxicarbonilamino-

hexanóico cloridrato, 1,43 mL (1,04 g, 10,30 mmole) de trietilamina e 0,76 g (4,68 mmole) de carbonildiimidazole em 25 mL de dimetilformamida (DMF) durante 1 h à TA e misturou-se depois com uma solução de 1,5 g em 20 mL de DMF. Agitou-se adicionalmente à TA e deixou-se em repouso de um dia para o outro. Depois de se separar o solvente por evaporação, distribuiu-se entre acetato de etilo e água, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Separou-se o resíduo por via de HPLC preparativa, reuniram-se as fracções valorizadas e eliminou-se o acetonitrilo. Ajustou-se a uma alcalinidade ligeira com hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 0,73 g do composto em título.

LC/MS (método A): $R_t = 1,68$ min, m/z : 649,4 $[MH^+]$.

G. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

Dissolveram-se 0,71 g (1,10 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico em 11 mL de diclorometano e misturou-se com o mesmo volume de ácido trifluoroacético. Após 4 h em agitação à TA, concentrou-se e fraccionou-se o resíduo através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e, após separação por evaporação do acetonitrilo, misturou-se com ácido clorídrico diluído, concentrou-se adicionalmente e para finalizar liofilizou-se. Obtiveram-se 0,42 g do composto em título como cloridrato.

RMN de ^1H (DMSO- d_6 , 400 MHz) $\delta[\text{ppm}] = 7,79$ (3H, s, br), 7,22 (1H, d), 6,99-6,90 (m, 3H), 6,87 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 5,79 (d, 1H), 4,32-4,17 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,29-3,18 (m, 3H), 3,12 (dd, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,83-2,72 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 1,78-1,2 (m, 11 H), 0,72 (d, 3H), 0,67 (d, 2H);
 LC/MS (método A): $R_t = 0,94$ min, m/z : 493,4 $[\text{MH}^+]$.

Obtiveram-se os exemplos seguintes de modo análogo empregando-se os aminoálcoois correspondentes no lugar de valinol:

Exemplo	Nome	R_t (min)	m/z $[\text{MH}^+]$	Método
1-2	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico	0,77	451,4	A
1-3	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimetil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico	0,93	479,2	A
1-4	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-fenil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico	0,96	527,5	A

(continuação)

Exemplo	Nome	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
1-5	Ácido (S)-6-amino-2-[3- ((9S,12R)-9-benzil-11-oxo-2,7- dioxo-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca- 1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico	1,03	541,3	A
1-6	Ácido (S)-6-amino-2-[3- ((9S,12R)-9-ciclo-hexil-11-oxo- 2,7-dioxo-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca- 1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico	1,02	533,3	A
1-7	Ácido (S)-6-amino-2-[3- ((9S,12R)-9-etil-11-oxo-2,7- dioxo-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca- 1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico	2,26	479,26	C
1-8	Ácido (S)-6-amino-2-[3- ((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7- dioxo-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca- 1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico	2,21	465,25	C
1-9	Ácido (S)-6-amino-2-[3- ((9S,12R)-9-terc-butil-11-oxo- 2,7-dioxo-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca-	2,39	507,33	E

(continuação)

Exemplo	Nome	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
	1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico			
1-10	Ácido (S)-6-amino-2-{3- [(9S,12R)-9-((S)-sec-butyl)-11- oxo-2,7-dioxa-10-aza- biciclo[12.2.2]octadeca- 1(17),14(18),15-trien-12-il)- ureido]-hexanóico	2,41	507,24	C

Exemplo 2-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)-ureido]-hexanóico

A. (R)-1-(2-Hept-6-eniloxi-etil)-2-metil-propilamina

Colocou-se previamente uma solução de 3,00 g (15,68 mmole) de (S)-3-metil-2-{[1-fenil-metilideno]-amino}-butan-1-ol (1-1A) em 28 mL de THF seco sob árgon, misturou-se com 1,50 g (a 60%, 37,51 mmole) de hidreto de sódio e deixou-se em agitação durante 45 min. Após a adição de 2,83 g (15,68 mmole) de 7-bromo-hept-1-eno, agitou-se adicionalmente de um dia para o outro, extinguiu-se cuidadosamente com 20 mL de metanol, misturou-se subsequentemente com 300 mL de ácido clorídrico 1 N (pH = 1) e agitou-se a 40 °C durante 2 h. Lavou-se com diclorometano, ajustou-se a fase aquosa com lixívia sódica 1 N a pH 14 e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Secaram-se as fases

orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 0,91 g do produto bruto. Transformou-se adicionalmente o produto bruto sem purificação adicional.

LC/MS (método B): $R_t = 0,72$ min, m/z : 200,2 $[MH^+]$.

B. Éster 9H-fluoren-9-il-metílico do ácido [(R)-2-(4-aliloxi-fenil)-1-((S)-1-hept-6-eniloximetil-2-metilpropilcarbamoil)-etil]-carbâmico

Misturou-se uma solução de 2,02 g (4,57 mmole) de N- α -(9-fluoroenilmetiloxycarbonil)-O-alil-D-tirosina em 46 mL de DMF com 0,77 g (5,02 mmole) de 1-hidroxibenzotriazole e 1,04 g (5,02 mmole) de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e agitou-se durante 2 h à TA. Subsequentemente adicionaram-se 0,91 g (4,57 mmole) de (R)-1-(2-hept-6-eniloxi-etil)-2-metilpropilamina, agitou-se adicionalmente à TA e deixou-se em repouso de um dia para o outro. Em seguida separou-se do precipitado por filtração, concentrou-se, recolheu-se o resíduo em acetato de etilo, lavou-se sucessivamente com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e ácido clorídrico diluído, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Separou-se o resíduo por via de HPLC preparativa, reuniram-se as fracções valorizadas, eliminou-se o acetonitrilo e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 1,02 g do composto em título (método D): $R_t = 5,49$ min, m/z : 669 $[M-H+HCOOH^-]$.

C. Éster 9H-fluoren-9-il-metílico do ácido ((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-il)-carbâmico

Agitou-se uma solução de 1,01 g (1,61 mmole) de éster 9H-fluoren-9-il-metílico do ácido [(R)-2-(4-aliloxi-fenil)-1-((S)-1-hept-6-eniloximetil-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-carbâmico e 0,15 g (0,24 mmole) de dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)(triciclo-hexilfosfina)-ruténio (catalisador de Hoyveda-Grubbs) em 460 mL de diclorometano durante 24 h a 40 °C. Subsequentemente concentrou-se a mistura reaccional e purificou-se o resíduo por cromatografia em sílica gel. Obtiveram-se 0,87 g do composto desejado como substância sólida incolor.

LC/MS (método C): $R_t = 4,30$ min, m/z : 597,39 $[MH^+]$.

D. (13S,16R)-16-Amino-13-isopropil-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-ona

Agitou-se uma mistura de 0,87 g (1,46 mmole) de éster 9H-fluoren-9-il-metílico do ácido ((13S,16R)-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),4,18(22),19-tetraen-16-il)-carbâmico e 0,16 g de Pd/C a 10% em 100 mL de metanol sob uma atmosfera de hidrogénio à TA. Após agitação de um dia para o outro, agitou-se adicionalmente durante mais 2 h após a adição de 0,5 mL de piperidina, filtrou-se e eliminou-se o solvente. Separou-se o resíduo através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e liofilizou-se. Obtiveram-se 0,18 g do composto em título como trifluoroacetato. LC/MS (método C): $R_t = 3,07$ min, m/z : 377,22 $[MH^+]$.

E. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-16-il)-ureido]-hexanóico

Juntou-se uma solução de 0,18 g (0,37 mmole) de (13S,16R)-16-amino-13-isopropil-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21),18(22),19-trien-15-ona em 3,8 mL de DMF a 60 mg (0,37 mmole) de 1,1'-carbonildiimidazole colocados previamente, misturou-se com 0,2 mL (0,15 g, 1,47 mmole) de trietilamina e agitou-se sob árgon. Após 10 min, adicionaram-se 124 mg (0,37 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-2-amino-6-*terc*-butoxicarbonilamino-hexanóico cloridrato e agitou-se a mistura durante 3 h. Concentrou-se, distribuiu-se entre água e acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por via de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e concentraram-se. Recolheu-se o resíduo em 20 mL de diclorometano/TFA (1:1, v/v) e deixou-se durante 2 h em repouso. Concentrou-se, dissolveu-se em ácido clorídrico 1 N com um pouco de acetonitrilo e liofilizou-se. Obteve-se uma substância sólida amorfa (0,12 g) como cloridrato.

LC/MS (método C): $R_t = 2,88$ min, m/z : 549,21 $[MH^+]$.

Exemplo 3-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-ureido]-hexanóico

Analogamente ao exemplo 1-1, obteve-se o composto em título directamente como trifluoroacetato, omitindo o passo de hidrogenação e sem liofilização final com ácido clorídrico.
LC/MS (método A): $R_t = 0,89$ min, m/z : 491,2 $[MH^+]$.

Exemplo 4-1

Ácido [S]-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-hexanóico

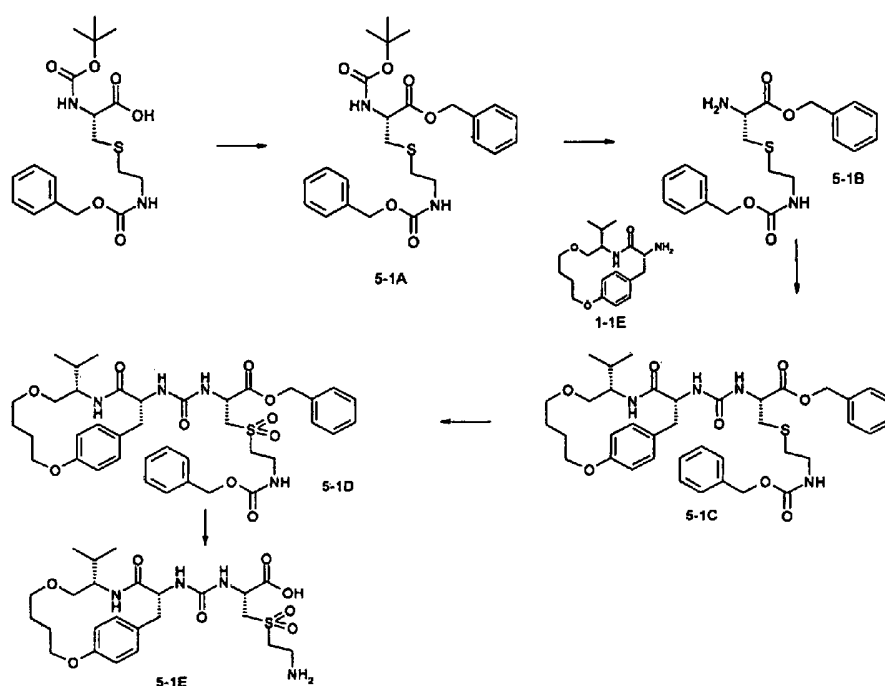
Analogamente ao exemplo 2-1, obteve-se o composto em título utilizando Fmoc-D-alilglicina no lugar de Fmoc-D-O-aliltirosina.
LC/MS (método C): $R_t = 2,35$ min, m/z : 443,34 $[MH^+]$.

Do mesmo modo, utilizando-se outros aminoálcoois e utilizando-se ou introduzindo-se, eventualmente, um grupo de protecção de éster obtiveram-se:

Exemplo	Nome	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
4-2	Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,16R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico	2,52	478,27	H
4-3	Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico	1,66	450,26	G
4-4	Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico	0,66	506,4	B
4-5	Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico	1,81	478,37	G

Exemplo 5-1

Ácido (R)-3-(2-amino-etanossulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico



A. Éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etilsulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico

Agitou-se uma solução de 2,30 g (5,77 mmole) de ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etil-sulfanil)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico, 0,60 mL (0,62 g, 5,77 mmole) de álcool benzílico, 0,07 g (0,58 mmole) de 4-dimetilaminopiridina e 1,33 g (6,93 mmole) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida cloridrato em 30 mL de diclorometano à TA, de um dia para o outro. Lavou-se a mistura reaccional

sucessivamente com ácido clorídrico 1 N, solução 1 N de hidrogenocarbonato de sódio e com água. Após secagem sobre sulfato de sódio, filtração e concentração, submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel. Obtiveram-se 2,09 g do composto em título como óleo incolor.

LC/MS (método C): $R_t = 3,63$ min, m/z : 389,17 $[M-Boc+H^+]$.

B. Éster benzílico do ácido (R)-2-amino-3-(2-benziloxicarbonilamino-etilsulfanil)-propiónico

Misturou-se uma solução de 0,50 g (1,023 mmole) de éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etilsulfanil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico em 5 mL de diclorometano com o mesmo volume de ácido trifluoroacético e deixou-se em repouso durante 1 h à TA. Subsequentemente concentrou-se e transformou-se adicionalmente directamente.

LC/MS (método A): $R_t = 1,06$ min, m/z : 389,1 $[MH^+]$.

C. Éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etilsulfanil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Misturou-se uma solução de 166 mg (1,02 mmole) de 1,1'-carbonildiimidazole em 8 mL de DMF com 515 mg (1,02 mmole) do trifluoroacetato do passo B e 0,57 mL (415 mg, 4,10 mmole) de trietilamina. A esta mistura juntou-se, sob árgon, uma solução de 328 mg (1,02 mmole) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona (1-1 E) em 8 mL de DMF e agitou-se de um dia para o outro à

TA. Subsequentemente concentrou-se a mistura reaccional e separou-se através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e eliminou-se o acetonitrilo. Extraiu-se a solução aquosa obtida com acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 222 mg do composto em título.

LC/MS (método A): $R_t = 1,72$ min, m/z : 735,3 $[MH^+]$.

D. Éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etanossulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Arrefeceu-se uma mistura de 222 mg (0,30 mmole) de éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etilsulfanil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico em 5 mL de metanol e 5 mL de água até aos 0 °C e misturou-se, em porções, com 742 mg (1,21 mmole) de oxona. Após 2 h, diluiu-se com acetato de etilo, separou-se a fase orgânica e extraiu-se ainda duas vezes com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 198 mg, que se transformaram adicionalmente sem purificação adicional.

LC/MS (método A): $R_t = 1,54$ min, m/z : 767,3 $[MH^+]$.

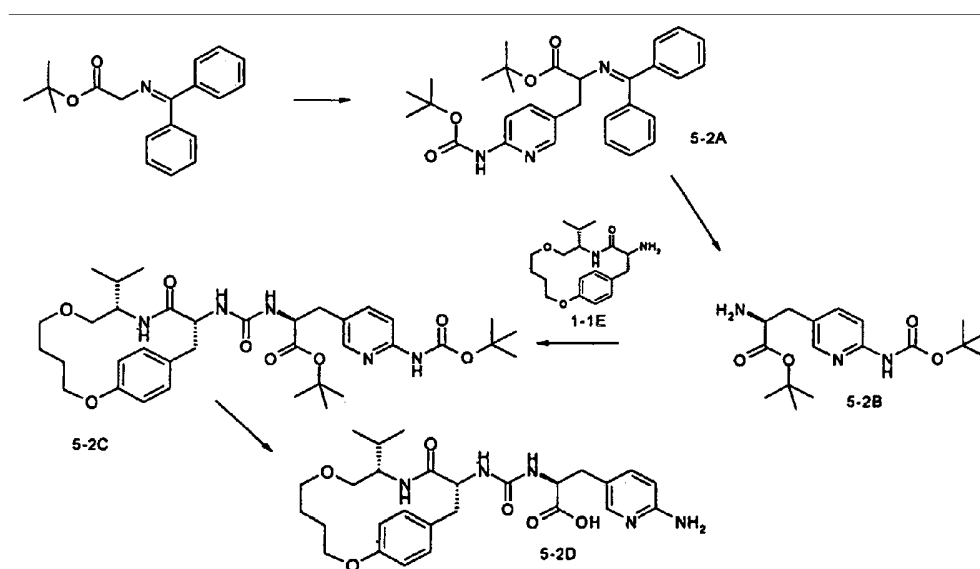
E. Ácido (R)-3-(2-amino-etanossulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

A uma solução de 198 mg (0,26 mmole) de éster benzílico do ácido (R)-3-(2-benziloxicarbonilamino-etanossulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico em 10 mL de metanol juntaram-se 83 mg de paládio/C a 5% e hidrogenou-se sob uma atmosfera de hidrogénio (pressão de balão). Depois de deixada em repouso durante 2 dias, filtrou-se, concentrou-se e purificou-se através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e liofilizou-se após adição de ácido clorídrico 1 N. Obtiveram-se 23 mg do composto em título como cloridrato.

LC/MS (método C): R_t = 2,35 min, m/z: 543,26 $[MH^+]$.

Exemplo 5-2

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico



A. Éster *terc*-butílico do ácido 2-(benzidriliden-amino)-3-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propiónico

A uma solução de 25,00 g (84,64 mmole) de éster *terc*-butílico de N-(difenilmetileno)-glicina em 185 mL de THF, juntou-se, gota a gota, sob árgon a 0 °C, 84,64 mL (84,64 mmole) de uma solução 1 M de lítio-bis(trimetilsilil)amida em THF. Após 15 min em agitação a esta temperatura, adicionaram-se 24,31 g (84,64 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (5-bromometil-piridin-2-il)-carbâmico como substância sólida e agitou-se adicionalmente durante 1 h. Diluiu-se a mistura reaccional cuidadosamente com água e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e

concentrou-se. Obtiveram-se 44,08 g do produto bruto, o qual foram transformados adicionalmente sem purificação adicional.

LC/MS (método A): $R_t = 1,68$ min, m/z : 502,2 $[MH^+]$.

B. Éster *tert*-butílico do ácido (S)-2-amino-3-(6-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propiónico

Hidrogenou-se uma solução de 19,50 g (38,87 mmole) do produto bruto do passo A em 1,8 L de metanol após adição de 4,14 g de paládio/carvão a 10% sob pressão autógena. Completada a transformação, filtrou-se e concentrou-se. Recolheu-se a mistura bruta em heptano, misturou-se com 45 mL de ácido clorídrico 1 N e 90 mL de água, juntou-se a fase aquosa em 90 mL de lixívia sódica 1 N e extraiu-se quatro vezes com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre sulfato de sódio, filtraram-se e concentraram-se. Separou-se o racemato por cromatografia quirállica.

LC/MS (método A): $R_t = 0,89$ min, m/z : 338,1 $[MH^+]$. Cromatografia quirállica (Chiralpak AD-H/44, 250 x 4,6 mm, etanol:metanol 1:1 + 0,1% de dietilamina, 40 min): $R_t = 17,48$ min.

C. Éster *tert*-butílico do ácido (S)-3-(6-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

A uma mistura de 234 mg (0,69 mmole) de éster *tert*-butílico do ácido (S)-2-amino-3-(6-*tert*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propiónico e 106 μ L (77 mg, 0,76 mmole) de trietilamina em 2,5 mL de DMF juntaram-se 112 mg (0,69 mmole) de

1,1'-carbonildiimidazole. Agitou-se a solução durante 1 h à TA antes de se adicionar uma solução de 222 mg (0,69 mmole) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona (1-1 E) em 2,5 mL de DMF. Depois de deixada em repouso de um dia para o outro, concentrou-se a mistura e distribuiu-se entre a água e acetato de etilo. Separou-se a fase orgânica, secou-se sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo através de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas, eliminou-se o acetonitrilo, ajustou-se a uma alcalinidade ligeira com hidrogenocarbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, filtrou-se e concentrou-se.

LC/MS (método A): $R_t = 1,47$ min, m/z : 684,3 $[MH^+]$.

D. Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Dissolveram-se 160 mg (0,23 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-3-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico em 6 mL de diclorometano e misturou-se com o mesmo volume de TFA e agitou-se à TA. Após 5 h, concentrou-se e purificou-se por via de HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas, eliminou-se o acetonitrilo, misturou-se com ácido clorídrico 1 N, concentrou-se adicionalmente e liofilizou-se para finalizar. Obtiveram-se 108 mg do composto em título como cloridrato.

LC/MS (método A): $R_t = 0,92$ min, m/z : 528,3 $[MH^+]$.

Exemplo 5-3

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-ciclopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Preparou-se o composto em título analogamente ao exemplo 5-2 utilizando-se de (9S,12R)-12-amino-9-ciclopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona a partir de (S)-2-amino-2-ciclopropil-etanol (documento US 6191306) no lugar de 1-1 E.

LC/MS (método J): $R_t = 2,39$ min, m/z : 526,41 $[MH^+]$.

Exemplo 5-4

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-6-metil-heptanóico

Obtém-se o composto em título analogamente ao exemplo 5-2 utilizando-se éster etílico do ácido (S)-2,6-diamino-6-metil-heptanóico cloridrato sob adição da base auxiliar trietilamina.

LC/MS (método C): $R_t = 2,34$ min, m/z : 521,26 $[MH^+]$.

Exemplo 5-5

Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1-(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Obtém-se o composto em título analogamente ao exemplo 5-2 utilizando-se éster etílico de N-(difenilmetileno)-glicina no lugar de éster *terc*-butílico de N-(difenilmetileno)-glicina.
LC/MS (método C): $R_t = 2,53$ min, m/z : 556,2 $[MH^+]$.

Preparou-se o seguinte composto de forma análoga:

Exemplo 5-6

Ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico
LC/MS (método I): $R_t = 1,20$ min, m/z : 519,38 $[MH^+]$.

Exemplo 5-7

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico
LC/MS (método B): $R_t = 0,54$ min, m/z : 500,3 $[MH^+]$.

Exemplo 6-1

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)-ureido]-propiónico

A. Ácido (R)-3-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-2-benziloxycarbonilamino-propiónico

Misturou-se uma solução de 4,85 g (24,84 mmole) de ácido (R)-3-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-2-amino-propiónico (tal como descrito para o enantiómero (S) em Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 5981-5988) em 13 mL de lixívia sódica 2 N, sob agitação a 0 °C, com 3,53 mL (4,24 g, 24,84 mmole) de cloroformiato de benzilo e agitou-se adicionalmente, sob adição de 13 mL adicionais de lixívia sódica 2 N, durante 2 h a esta temperatura e depois aqueceu-se até à TA. Cobriu-se a mistura reaccional com acetato de etilo e ajustou-se o pH a 3 - 4 com ácido clorídrico 6 N. Separou-se a fase orgânica e lavou-se a fase aquosa novamente com acetato de etilo e subsequentemente liofilizou-se. Misturou-se o resíduo com THF e DMF até se tornar agitável, separou-se por agitação e filtrou-se a suspensão. Concentrou-se a solução obtida e transformou-se sem purificação adicional no passo seguinte.

LC/MS (método B): $R_t = 0,52$ min, m/z : 330,2 $[MH^+]$.

B. Éster benzílico do ácido [(R)-2-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-carbâmico

Misturou-se uma solução do material do passo A em 180 mL de DMF com 4,18 g (27,32 mmole) de N-hidroxibenzotriazole e 5,64 g (27,32 mmole) de N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida e agitou-se durante 2 h à TA. Após adição de 3,56 g (24,84 mmole) de (S)-1-aliloximetil-2-metil-propilamina (1-1B), agitou-se durante 24 h adicionais à TA, subsequentemente concentrou-se e distribuiu-se o resíduo entre acetato de etilo e solução saturada de NaHCO₃. Secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo através de HPLC preparativa. Após a lavagem com solução saturada de NaHCO₃, obtêm-se 5,02 g do composto em título.

LC/MS (método B): R_t = 0,75 min, m/z: 454,9 [MH⁺].

C. Éster benzílico do ácido ((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-il)-carbâmico

Misturou-se uma solução de 0,735 g (1,62 mmole) de éster benzílico do ácido [(R)-2-(1-alil-1H-imidazol-4-il)-1-((S)-1-aliloximetil-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-carbâmico em 370 mL de diclorometano com 0,210 g (0,24 mmole) de benzilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro(triciclo-hexilfosfina)ruténio (catalisador de Grubbs II) e agitou-se à TA. Agitou-se a mistura durante vários dias sob repetida adição de catalisador de Grubbs II à TA, até deixar de estar presente qualquer material de partida (LC/MS). Concentrou-se a mistura e submeteu-se o resíduo a cromatografia em sílica gel

(diclorometano/ metanol 99:1 → 9:1). Obtiveram-se 0,506 g do composto em título.

LC/MS (método B): $R_t = 0,64$ min, m/z : 427,3 $[MH^+]$.

D. (8S,11R)-11-Amino-8-isopropil-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-ona

Hidrogenou-se uma solução de 0,49 g (1,14 mmole) de éster benzílico do ácido ((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-3,13(16),14-trien-11-il)-carbâmico do passo C em 80 mL de metanol, sob uma atmosfera de hidrogénio, em 0,12 g de paládio sobre carvão (10%) à TA, sob pressão autógena. Completada a transformação do material de partida, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por via de HPLC preparativa. Obtiveram-se 0,06 g do composto em título.

LC/MS (método B): $R_t = 0,22$ min, m/z : 295 $[MH^+]$.

E. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-3-(6-*terc*-butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)-ureido]-propiónico

Arrefeceu-se uma solução de 56 mg (190 μ mole) de (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-10-ona do passo D em 5 mL de DMF até aos 0 °C e misturou-se, sob agitação, com 32 mg (194 μ mole) de 1,1'-carbonildi-imidazole. Agitou-se durante 30 min, adicionaram-se subsequentemente 64 mg (190 μ mole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-2-amino-3-(6-*terc*-

butoxicarbonilamino-piridin-3-il)-propiónico e aqueceu-se até à TA. Depois de deixado em repouso de um dia para o outro, adicionou-se novamente a mesma quantidade de 1,1'-carbonildiimidazole e agitou-se durante 24 h adicionais. Em seguida concentrou-se e purificou-se por via de HPLC preparativa. Obtiveram-se 27 mg do composto desejado.

LC/MS (método B): $R_t = 0,58$ min, m/z : 658,9 $[MH^+]$.

F. Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)-ureido]-propiónico

Agitou-se uma solução de 27 mg (41 μ mole) em 6 mL de TFA/diclorometano (1:1, v/v) durante 4 h à TA. Subsequentemente concentrou-se e liofilizou-se depois de recolhido em ácido clorídrico 1 N. Obtiveram-se 20 mg do composto em título como cloridrato.

LC/MS (método B): $R_t = 0,36$ min, m/z : 502,9 $[MH^+]$.

Exemplo 6-2

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropil-4-oxo-8-oxa-5-azabiciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-il)-ureido]-propiónico

A. Ácido (R)-3-(4-alil-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico

Agitou-se uma solução de 2,03 g (6,36 mmole) de éster metílico do ácido (R)-3-(4-alil-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico (preparado segundo Synlett, 2005, 12, 1877-1880) em 20 mL de dioxano/água (1:1, v/v) e 0,30 g (12,71 mmole) de hidróxido de lítio durante 2 h à TA e neutralizou-se subsequentemente com ácido clorídrico 1 N. Extraíu-se a mistura reaccional com acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 1,90 g do composto em título.
LC/MS (método B): R_t = 0,97 min, m/z: 206,0 [MH⁺].

Empregou-se o composto no lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, de modo a preparar o exemplo 6-2 analogamente ao exemplo 5-2. Dissociou-se o grupo de protecção Boc, utilizado no lugar do grupo de protecção Fmoc, de modo conhecido com misturas de diclorometano/TFA.

LC/MS (método I): R_t = 1,29 min, m/z: 512,3 [MH⁺].

Exemplo 6-3

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

A. Ácido (R)-3-(4-aliloxi-3-fluoro-fenil)-2-*terc*-
butoxicarbonilamino-propiónico

A uma solução de 4,0 g (13,36 mmole) de ácido (R)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(3-fluoro-4-hidroxi-fenil)-propiónico em 23 mL de DMF juntaram-se, a 0 °C, sob agitação, 1,18 g (a 60%, 29,39 mmole) de hidreto de sódio e agitou-se a esta temperatura. Após 15 min, adicionaram-se 1,27 mL (1,78 g, 14,7 mmole) de brometo de alilo e agitou-se durante 1 h adicional, enquanto a mistura atingia a TA. Extinguiu-se com metanol e, após o arrefecimento, eliminou-se o metanol em excesso no evaporador rotativo. Após diluição com éter dietílico, acidificou-se com ácido clorídrico 1 N, extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com éter dietílico, lavaram-se as fases orgânicas reunidas com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre NaSO₄, filtrou-se e concentrou-se. Obtiveram-se 4,50 g de um óleo amarelado.

LC/MS (método B): $R_t = 0,94$ min, m/z : 239,9 [MH⁺].

Empregou-se o composto no lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico, de modo a preparar o exemplo 6-3 analogamente ao exemplo 5-2. Dissociou-se o grupo de protecção Boc, utilizado no lugar do grupo de protecção Fmoc, de modo conhecido com misturas de diclorometano/TFA.

LC/MS (método E): $R_t = 2,40$ min, m/z : 546,43 [MH⁺].

Utilizando-se ácido (R)-3-aliloxi-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico (preparado analogamente ao descrito em JACS, 129 (22), 6986-6987, 2007) no lugar de ácido (R)-3-(4-aliloxi-fenil)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-propiónico prepararam-se, do mesmo modo, os seguintes exemplos:

Exemplo	Nome	R _t (min)	m/z [MH ⁺]	Método
6-4	Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido]-propiónico	1,42	452,29	G
6-5	Éster metílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-(3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido)-propiónico	2,40	466,33	D
6-6	Ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido]-hexanóico	1,94	417,23	C

Exemplo 6-7

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadec-12-il)-ureido]-hexanóico

A. Ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propiónico

A uma solução de 7,00 g (24,88 mmole) de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico em 50 mL de metanol juntaram-se 0,74 g (7,17 mmole) de ródio e hidrogenou-se a 50 °C/6 bar de pressão de hidrogénio. Completada a transformação, separou-se do catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado. O produto estava suficientemente puro para transformações adicionais.

LC/MS (método K): R_t = 1,00 min, m/z : 188,2 $[MH^+]$.

B. Ácido (S)-3-(4-aliloxi-ciclo-hexil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico

A uma suspensão de 1,89 g (47,14 mmole) de hidreto de sódio a 60% em 20 mL de DMF juntaram-se, ao longo de 30 min a 0 °C, uma solução de 5,42 g (18,86 mmole) de ácido (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-(4-hidroxi-ciclo-hexil)-propiónico em 20 mL de DMF. Subsequentemente adicionaram-se 2,28 g (18,86 mmole) de brometo de alilo e aqueceu-se até à TA e agitou-se posteriormente durante 3 h. Extinguiu-se cuidadosamente com água e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em água e lavou-se com acetato de etilo. Ajustou-se a fase aquosa a pH 2 com HCl 6 M e extraiu-se com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e

concentrou-se. Transformou-se adicionalmente o composto em título assim obtido sem purificação adicional.

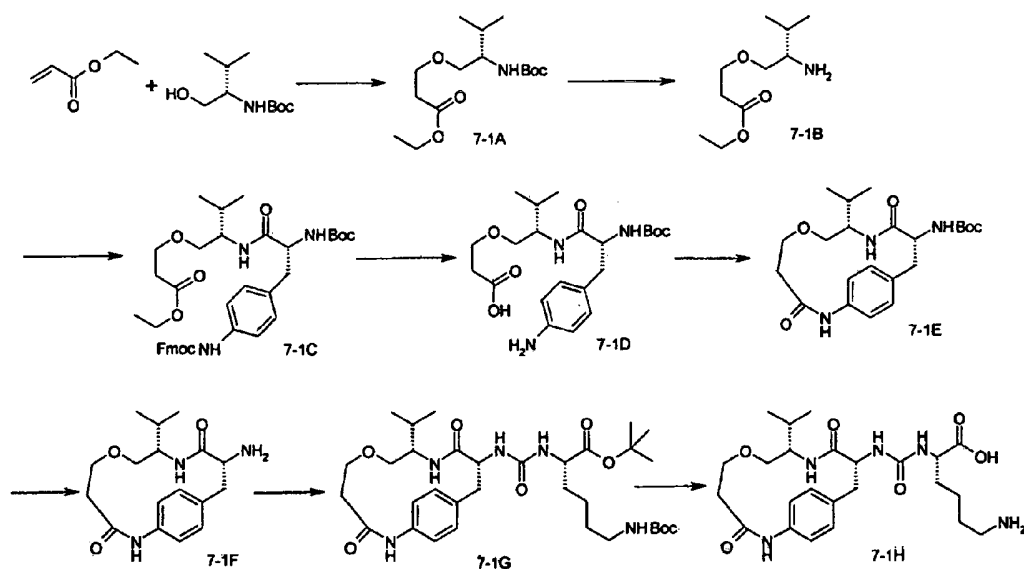
LC/MS (método K): $R_t = 1,46$ min, m/z : 228,1 $[MH^+ - Boc]$.

As transformações adicionais para formar o exemplo 6-7 realizaram-se tal como descrito acima, empregando-se B no lugar de D-Boc-O-alil-tirosina.

LC/MS (método F): $R_t = 2,8$ min, m/z : 499,55 $[MH^+]$.

Exemplo 7-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-hexanóico



A. Éster etílico do ácido 3-((S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-3-metil-butoxi)-propiónico

A uma solução de 3,00 g (14,76 mmole) de Boc-L-valinol em 20 mL de THF absol. Juntaram-se, sob árgon, cerca de 200 mg de sódio. Após 2 h, transferiu-se a solução por via de uma cânula para um balão enxaguado com árgon, deixando-se para trás o sódio não dissolvido. Juntaram-se 2,25 mL (2,22 g, 22,14 mmole) de acrilato de etilo à solução e agitou-se durante 2 h à temperatura ambiente. Misturou-se a mistura reaccional com 6 gotas de ácido acético glacial e concentrou-se sob pressão reduzida. Empregou-se o resíduo assim obtido (4,45 g de óleo incolor) em bruto na etapa seguinte.

B. Éster etílico do ácido 3-((S)-2-amino-3-metil-butoxi)-propiónico

Dissolveu-se o produto bruto obtido em 7-1 A (~ 4,45 g) numa mistura de 10 mL de CH₂Cl₂ e 10 mL de TFA e agitou-se durante 2 h à temperatura ambiente. Terminada a reacção, concentrou-se no vácuo e submeteu-se várias vezes a co-destilação com tolueno. Purificou-se o produto bruto assim obtido através de HPLC preparativa (acetonitrilo/água + adição de 0,5% de TFA). Obtiveram-se deste modo 370 mg de éster etílico do ácido 3-((S)-2-amino-3-metil-butoxi)-propiónico como trifluoroacetato na forma de um óleo incolor (rendimento ~ 8%). LC/MS (método B): R_t = 0,52 min, m/z: 204,3 [MH⁺].

C. Éster etílico do ácido 3-((S)-2-((R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-fenil]-propionilamino)-3-metil-butoxi)-propiónico

A uma mistura de 586,0 mg (1,17 mmole) de ácido (R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-fenil]-propiónico e 370,0 mg (1,17 mmole) de éster etílico do ácido 3-((S)-2-amino-3-metil-butoxi)-propiónico em 10 mL de DMF juntaram-se sucessivamente 158,7 mg (1,17 mmole) de HOAt, 0,6 mL (3,5 mmole) de N,N-diisopropiletilamina e 443,3 mg (1,17 mmole) de HATU e agitou-se durante 2 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Recolheu-se o resíduo remanescente em diclorometano, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃, secou-se e eliminou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto assim obtido por cromatografia instantânea em sílica gel (heptano/acetato de etilo 1:1). Obtiveram-se, deste modo, 355,0 mg de éster etílico do ácido 3-((S)-2-((R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-fenil]-propionilamino)-3-metil-butoxi)-propiónico puro (rendimento ~ 44%).

LC/MS (método B): R_t = 1,23 min, m/z: 588,3 [M-Boc+H⁺].

D. Ácido 3-((S)-2-((R)-3-(4-amino-fenil)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionilamino)-3-metil-butoxi)-propiónico

Dissolveram-se 355,0 mg (0,52 mmole) de éster etílico do ácido 3-((S)-2-((R)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-[4-(9H-fluoren-9-ilmetoxycarbonilamino)-fenil]-propionilamino)-3-metil-butoxi)-propiónico numa mistura de 9 mL de THF e 3 mL de MeOH. Adicionaram-se 1,29 mL (1,29 mmole) de uma solução aquosa 1 M de LiOH e agitou-se a mistura reaccional resultante durante 1 h à

temperatura ambiente. Terminada a reacção, ajustou-se à neutralidade mediante a adição de um pouco de solução aquosa 1 N de HCl, concentrou-se sob pressão reduzida e submeteu-se a co-destilação com tolueno. Empregou-se o produto assim obtido (225,0 mg) em bruto na reacção seguinte.

LC/MS (método B): $R_t = 0,63$ min, m/z : 438,3 $[MH^+]$.

E. Éster *terc*-butílico do ácido ((8*S*,11*R*)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-carbâmico

Dissolveu-se o ácido 3-{(S)-2-[(R)-3-(4-amino-fenil)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-propionilamino]-3-metil-butoxi}-propiónico (~ 225 mg) obtido como produto bruto em 7-1 D em 225 mL de DMF. A esta solução juntaram-se sucessivamente 70,0 mg (0,51 mmole) de HOAt, 0,26 mL (1,5 mmole) de *N,N*-diisopropiletilamina e 195,4 mg (0,51 mmole) de HATU e agitou-se durante 1 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Recolheu-se o resíduo assim obtido em CH_2Cl_2 , lavou-se com solução saturada de $NaHCO_3$, secou-se sobre $MgSO_4$ e eliminou-se o solvente sob vácuo. Empregou-se o composto de anel fechado assim obtido em bruto na etapa seguinte. Rendimento: 215,0 mg.

LC/MS (método B): $R_t = 0,76$ min, m/z : 364,3 $[M-tBu+H^+]$.

F. (8*S*,11*R*)-11-Amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona

Agitou-se o produto bruto obtido em 7-1 E (~ 215 mg) numa mistura de 4,75 mL de TFA, 0,13 mL de água e 0,13 mL de

triisopropilsilano durante 2 h à temperatura ambiente. Terminada a reacção, concentrou-se no vácuo e submeteu-se várias vezes a co-destilação com tolueno. Purificou-se o produto bruto assim obtido através de HPLC preparativa (acetonitrilo/água + adição de 0,1% de TFA). Obtiveram-se, deste modo, 80 mg de (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona como trifluoroacetato na forma de um material amorfo incolor.

LC/MS (método B): R_t = 0,44 min, m/z: 321,3 $[MH^+]$.

G. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16))13(17),14-trien-11-il)-ureido]-hexanóico

Dissolveram-se 81,9 mg (0,41 mmole) de cloroformiato de 4-nitrofenilo em 3 mL de CH_2Cl_2 . Sob arrefecimento em banho de gelo, adicionaram-se uma solução de 80 mg (0,19 mmole) da (8S,11R)-11-amino-8-isopropil-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trieno-3,10-diona obtida em 7-1 F e 69 μ L (0,41 mmole) de N,N-diisopropiletilamina em 3 mL de CH_2Cl_2 . Subsequentemente agitou-se durante 3 h à temperatura ambiente. Lavou-se a mistura reaccional com solução saturada de $NaHCO_3$, água e solução saturada de NaCl, secou-se sobre $MgSO_4$ e concentrou-se no vácuo. Dissolveu-se o resíduo assim obtido em 3 mL de DMF e misturou-se com uma solução de 68,8 mg (0,2 mmole) de H-Lys(Boc)-OtBu cloridrato e 65,9 μ L (0,39 mmole) de N,N-diisopropiletilamina em 3 mL de DMF. Após agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, concentrou-se a mistura reaccional no vácuo. Purificou-se o

produto bruto assim obtido por cromatografia instantânea em sílica gel (heptano/acetato de etilo 1:1).

Rendimento: 20 mg de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-hexanóico.

LC/MS (método B): $R_t = 0,91$ min, m/z : 648,5 $[MH^+]$.

H. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-hexanóico

Agitaram-se 20,0 mg (0,03 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-hexanóico numa mistura de 0,95 mL de TFA, 25 μ L de água e 25 μ L de triisopropilsilano durante 2 h à temperatura ambiente. Terminada a reacção, concentrou-se no vácuo e submeteu-se várias vezes a co-destilação com tolueno. Purificou-se o produto bruto assim obtido através de HPLC preparativa (acetonitrilo/água + adição de 0,1% de TFA). Obtiveram-se, deste modo, 5 mg do composto em título como trifluoroacetato na forma de um material amorfo incolor.

LC/MS (método B): $R_t = 0,47$ min, m/z : 492,3 $[MH^+]$.

Prepararam-se os exemplos seguintes de modo análogo:

Exemplo 7-2

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-metil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico
LC/MS (método B): $R_t = 0,28$ min, m/z : 499,25 $[MH^+]$.

Exemplo 7-3

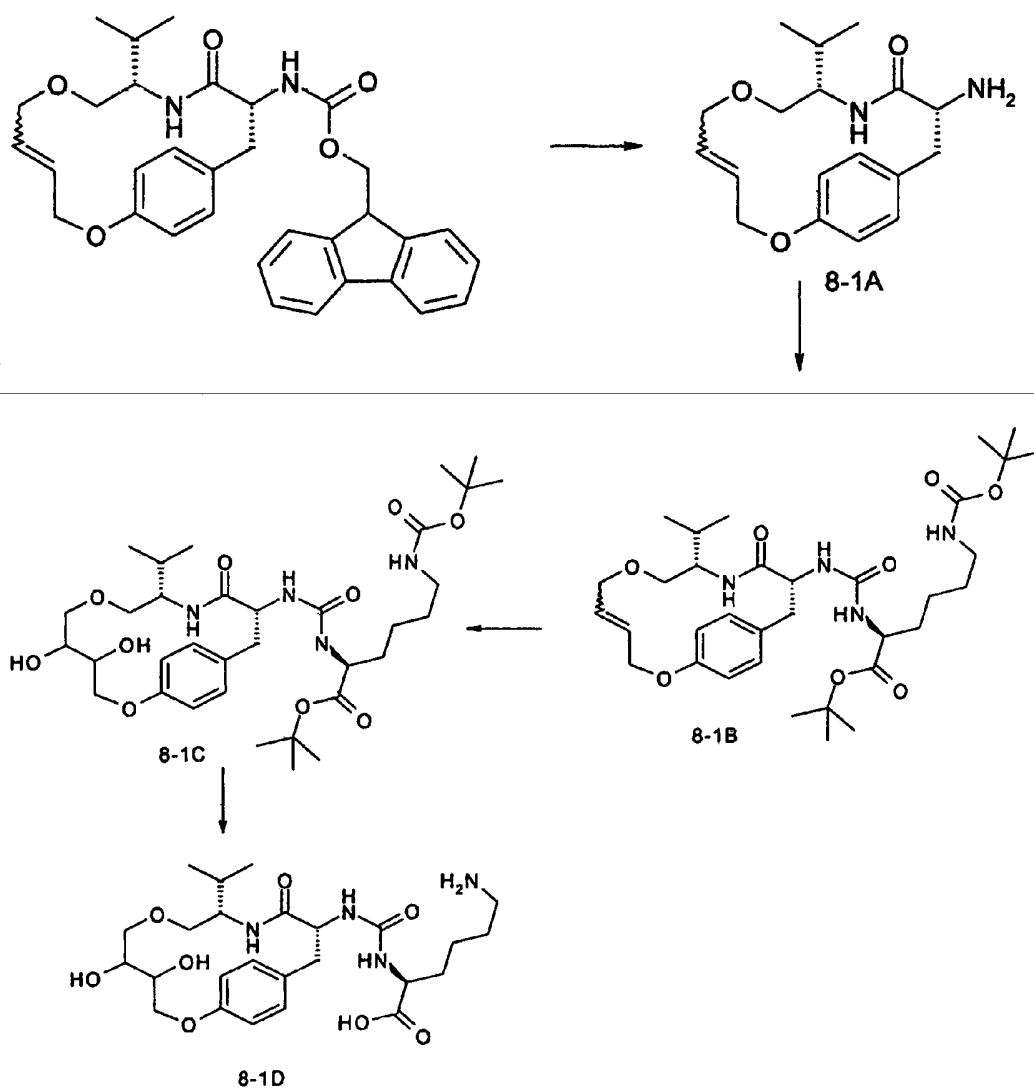
Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diaza-ciclotridec-6-il)-ureido]-propiónico
LC/MS (método B): $R_t = 0,42$ min, m/z : 479,33 $[MH^+]$.

Exemplo 7-4

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico
LC/MS (método A): $R_t = 0,82$ min, m/z : 527,20 $[MH^+]$.

Exemplo 8-1

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico



A. (9S,12R)-12-Amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-11-ona

Misturou-se uma solução de 3,66 g (6,78 mmole) de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico do ácido ((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-carbâmico (1-1 D) em 300 mL de diclorometano com 75 mL de dietilamina e agitou-se durante 5 h à TA. Concentrou-se a mistura e purificou-se por HPLC preparativa. Separou-se o acetonitrilo das fracções de produto reunidas por evaporação rotativa, misturou-se com solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se duas vezes com acetato de etilo, saturou-se com cloreto de sódio e extraiu-se novamente com acetato de etilo. Secaram-se as fases de acetato de etilo reunidas sobre Na₂SO₄, filtraram-se e concentraram-se. A substância obtida estava suficientemente pura para transformações adicionais.

LC/MS (método B): R_t = 0,58 min, m/z: 319,2 [MH⁺].

B. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-ureido]-hexanóico

A transformação efectuou-se tal como descrito em 1-1 F. Obtiveram-se 1,13 g do composto em título.

LC/MS (método B): R_t = 1,00 min, m/z: 647,3 [MH⁺].

C. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

Colocou-se previamente uma mistura de 541 mg (387 mmole) de AD-Mix-alpha e 3 mg (7,7 μ mole) de osmato de potássio em *terc*-butanol/água (1:1, v/v) e misturou-se com 8 mg (9,7 μ mole) de (DHQ)2PHAL (diéter 1,4-ftalazindílico de hidroquinina). Formada uma solução límpida, arrefeceu-se a mistura reaccional até aos 0 °C, adicionaram-se 41 mg (425 μ mole) de metanossulfonamida e agitou-se durante 15 min a esta temperatura. Em seguida adicionaram-se 250 mg (387 μ mole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-ureido]-hexanóico (passo B), aqueceu-se até à TA e deixou-se em repouso durante o fim-de-semana. Misturou-se em seguida com 195 mg (1,55 mmole) de sulfito de sódio e agitou-se durante 1 h à TA. Extraiu-se a mistura reaccional com acetato de etilo, secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄, filtrou-se e concentrou-se no evaporador rotativo. Purificou-se o resíduo por via de HPLC preparativa. Obtiveram-se 164 mg do composto em título.

LC/MS (método B): R_t = 0,84 min, m/z: 681,3 [MH⁺].

D. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

A dissociação dos grupos de protecção efectuou-se, tal como descrito acima, numa mistura de TFA/diclorometano. Obteve-se uma mistura dos diastereómeros.

LC/MS (método B): $R_t = 0,42$ min (pico duplo), m/z : 525,3 $[MH^+]$.

Exemplo 8-2

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17), 14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico e ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

A. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butiloxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico

A uma solução de 50 mg (77 μ mole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-ureido]-hexanóico (8-1 B) em 1,5 mL de THF juntaram-se 1,55 mL (773 μ mole) (0,5 M em THF) de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano e agitou-se à TA de um dia para o outro. Após adição de 250 μ L (1,49 mmole) de lixívia sódica 6 N

e 207 μ L (1,83 mmole) de peróxido de hidrogénio, extraiu-se com diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por via de HPLC preparativa.

LC/MS (método B): $R_t = 0,86$ min, m/z : 665,5 $[\text{MH}^+]$.

B. Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico e ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico. A dissociação dos grupos de protecção efectuou-se, tal como descrito acima, numa mistura de TFA/diclorometano e subsequentemente agitação em HCl 1 N.

LC/MS (método B): $R_t = 0,48$ min, m/z : 509,2 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 8-3

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico

Obteve-se o composto em título de modo análogo aos exemplos anteriores.

LC/MS (método L): $R_t = 2,15$ min, m/z : 560,26 $[\text{MH}^+]$.

Exemplo 9-1

Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)-amino]-hexanóico

A. Éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butiloxicarbonilamino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)-amino]-hexanóico

Agitou-se uma solução de 387 mg (0,858 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butoxicarbonilamino-2-(2-oxo-oxazolidino-3-sulfonilamino)-hexanóico e 250 mg (0,780 mmole) de (9S,12R)-12-amino-9-isopropil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-11-ona (composto 1-1 E) em 15 mL de acetonitrilo a 80 °C. Após 1 dia, adicionou-se novamente a mesma quantidade da oxazolidina e agitou-se adicionalmente durante 1 dia. Concentrou-se subsequentemente a mistura reaccional e purificou-se o resíduo por HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções que continham produto, separou-se o acetonitrilo por evaporação, ajustou-se a uma alcalinidade ligeira com solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se várias vezes com acetato de etilo. Secaram-se as fases orgânicas reunidas sobre Na₂SO₄, filtraram-se e concentraram-se. Obtiveram-se 78 mg do composto em título.
LC/MS (método B): R_t = 1,16 min, m/z: 585,9 [MH-BoC⁺].

B. Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)-amino]-hexanóico

Deixou-se uma solução de 78 mg (0,114 mmole) de éster *terc*-butílico do ácido (S)-6-*terc*-butiloxicarbonilamino-2-(((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)-amino)-hexanóico em 3 mL de diclorometano/TFA (1:1, v/v) em repouso durante 2 h à TA e depois concentrou-se. Purificou-se o produto bruto por HPLC preparativa. Reuniram-se as fracções valorizadas e liofilizaram-se após adição de ácido clorídrico 1 N. Obtiveram-se 34 mg do composto em título como cloridrato. LC/MS (método F): $R_t = 2,97$ min, m/z : 529,23 $[MH^+]$.

Exemplo 9-2

Ácido (S)-6-amino-2-(((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)amino)-hexanóico

Obteve-se o composto em título de modo análogo aos exemplos anteriores.

LC/MS (método F): $R_t = 2,81$ min, m/z : 529,23 $[MH^+]$.

Exemplos farmacológicos

Testaram-se as substâncias preparadas com o kit Actichrome Plasma TAFI Activity da firma American Diagnostica (n° de produto 874) quanto à inibição da TAFIa. Neste caso, adicionaram-se 28 µL de tampão teste (Hepes 2 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4) e 10 µL de TAFIa (American Diagnostica n° de produto 874TAFIA; 2,5 µg/mL) a 2 µL de uma solução 2,5 mM da substância em DMSO e incubou-se durante 15 minutos à TA numa placa de microtitulação de 96 semipoços. Iniciou-se a reacção enzimática mediante a adição de 10 µL de “revelador” de TAFIa (previamente diluído a 1:2 com tampão teste). Seguiu-se o decurso temporal da reacção, a 420 nm, num leitor de placas de microtitulação (SpectraMax plus 384; Firma. Molecular Devices) durante 15 minutos.

Calcularam-se os valores de IC₅₀ a partir dos valores médios (determinação dupla) de uma série de diluição da substância com auxílio do software Softmax Pro (versão 4.8; firma Molecular Devices).

A Tabela 1 mostra os resultados

Tabela 1:

Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [µM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [µM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [µM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [µM]
1-1	0,006	1-8	0,029	5-3	0,032	7-4	0,040
1-2	9,044	1-9	0,019	6-1	0,052	8-1	0,023

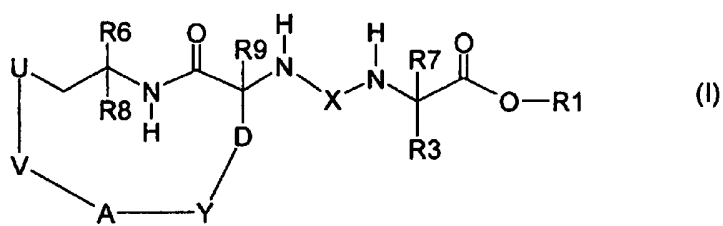
(Continuação)

Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [μM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [μM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [μM]	Exemplo n°	Valor IC ₅₀ [μM]
1-3	0,269	2-1	0,0088	6-2	0,021	8-2	0,033
1-4	0,071	3-1	0,0077	6-3	0,012	8-3	0,059
1-5	0,105	4-1	0,017	6-4	0,055		
1-6	0,811	5-1	0,649	6-6	0,053		
1-7	0,049	5-2	0,009	7-1	0,022		

Lisboa, 29 de Julho de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



e/ou uma forma estereoisomérica do composto da fórmula I
e/ou misturas destas formas em qualquer proporção, e/ou um
sal fisiologicamente aceitável do composto da fórmula (I),
em que

X representa $-C(O)-$ ou $-SO_2-$,

U representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre,
NH, $-C(O)-NH-$ ou $-alquilen(C_0-C_4)$,

A representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre,
NH, $-C(O)-NH-$ $-NH-C(O)-$, $-NR_2-$ ou $-alquilen(C_0-C_4)-$,

V representa

- 1) $-alquilen(C_2-C_9)-$, em que alquilen não está
substituído ou está mono, di ou trissubstituído,
independentemente um do outro, com $-OH$, NH_2 ou
halogéneo,

2) -alquilenos(C_1-C_2)-cicloalquil(C_3-C_6)-alquilenos(C_1-C_2)-, em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

3) -alcenilenos(C_3-C_9)-,

D representa alquilenos(C_1-C_2)-,

Y representa

1) ligação covalente,

2) -cicloalquilo(C_3-C_{12}), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) -arilo(C_6-C_{14}), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

4) Het, em que por Het entende-se um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com um -alquilo(C_1-C_3), halogéneo, $-NH_2$, $-CF_3$ ou $-O-CF_3$,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -alquilo(C₁-C₆)-OH,
- 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₂,
- 6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R₁₅ e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 7) -(CH₂)_s-Het, em que por Het entende-se um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos iguais ou diferentes da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R₁₅ e s é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3,

R2 representa

- 1) -alquilo(C₁-C₆),

2) $-(CH_2)_r$ -arilo(C_6-C_{14}), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou

3) -alquil(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_6),

R3 representa

1) -alquilenos(C_2-C_6)-NH₂, em que alquilenos não está substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com halogéneo,

2) -alquilenos(C_1-C_4)-O-alquilenos(C_1-C_4)-NH₂ ,

3) -alquilenos(C_1-C_4)-SO₂-alquilenos(C_1-C_4)-NH₂,

4) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

5) -alquilenos(C_0-C_4)-cicloalquil(C_3-C_8)-NH₂ ou

6) alquilenos(C_0-C_6)-amina cíclica,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

3) -O-alquil(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

4) -alquilen(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquilen e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

5) -alquilen(C₀-C₄)-arilo, em que alquilen e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou

6) -alquilen(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), em que alquilen e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

R7 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou alquilo(C₁-C₆),

R8 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R9 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo, e

R16 representa -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, em que

X representa -C(O)- ou -SO₂-,

U representa átomo de oxigênio, átomo de enxofre, NH, -C(O)-NH- ou -alquileno(C₀-C₄)-,

A representa átomo de oxigênio, átomo de enxofre, NH, -C(O)-NH- ou -alquileno(C₀-C₄)-,

V representa -alquileno(C₂-C₉)- ou alquileno(C₃-C₉)-,

D representa -alquileno(C₁-C₂)-,

Y representa

1) ligação covalente,

2) -cicloalquilo(C₃-C₁₂), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) -arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

4) Het, em que por Het entende-se um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão

do anel, contêm um, dois, três ou quatro iguais ou diferentes heteroátomos da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com um -alquilo(C₁-C₃), halogénio -NH₂, -CF₃ ou -O-CF₃,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -alquil(C₁-C₆)-OH,
- 4) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),
- 5) -alquil(C₁-C₁₀)-O-C(O)-O-R₂,
- 6) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄)-, em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R₁₅ e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 7) -(CH₂)_s-Het, em que por Het entende-se um sistema em anel heterocíclico de 4 a 15 membros, com 4 a 15 átomos de anel, que estão presentes em um, dois ou três sistemas em anel ligados entre si e que, consoante a dimensão do anel, contêm um, dois, três ou quatro heteroátomos, iguais ou diferentes, da série oxigénio, azoto ou enxofre e em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído,

independentemente um do outro, com R15 e s é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3,

R2 representa

- 1) -alquilo(C₁-C₆),
- 2) -(CH₂)_r-arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15 e r é o número inteiro zero, 1, 2 ou 3, ou
- 3) -alquil(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R3 representa

- 1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂, em que alquilenos não está substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com halogéneo,
- 2) -alquilenos(C₁-C₄)-O-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂,
- 3) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂,
- 4) -alquilenos(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,
- 5) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquil(C₃-C₈)-NH₂ ou
- 6) -alquilenos(C₀-C₆)-amina cíclica,

R6 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,
- 3) -O-alquilo(C₁-C₆), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,
- 4) -alquileno(C₀-C₄)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquileno e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,
- 5) -alquileno(C₀-C₄)-arilo, em que alquileno e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou
- 6) -alquileno(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₈), em que alquileno e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

R7 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R8 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R9 representa átomo de hidrogénio, halogéneo ou -alquilo(C₁-C₆),

R15 representa átomo de hidrogénio, alquilo(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo, e

R16 representa -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo.

3. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que

X representa -C(O)- ou -SO₂-,

U representa átomo de oxigénio, átomo de enxofre, NH, -C(O)-NH- ou -alquileno(C₀-C₄)-,

A representa átomo de oxigénio ou -alquileno(C₀-C₄)-,

V representa -alquileno(C₂-C₈) ou -alquileno(C₃-C₆),

D representa -alquileno(C₁-C₂),

Y representa

1) ligação covalente,

2) -cicloalquilo(C₃-C₆), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

3) -arilo(C₆-C₁₄), em que o arilo é seleccionado do grupo fenilo, naftilo, antrilo ou fluoroenilo e em que

o arilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, ou

4) Het, em que Het é seleccionado do grupo acridinilo, azepinilo, azetidínilo, aziridinilo, benzimidazalinilo, benzimidazolilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, benztriazolilo, benztetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidínilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, deca-hidroquinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, di-hidrofuran[2,3-b]-tetra-hidrofuranilo, di-hidrofuranilo, dioxolilo, dioxanilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazínilo, furanilo, furazanilo, imidazolidínilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (benzimidazolilo), isotiazolidínilo, 2-isotiazolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolidínilo, 2-isoxazolinilo, morfolínilo, naftiridinilo, octa-hidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidínilo, oxazolilo, oxazolidínilo, oxotiolanilo, pirimidínilo, fenantridinilo, fenantrolínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxatiínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo,

purinilo, piranilo, pirazinilo, piroazolidinilo,
 pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo,
 piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo,
 piridotiofenilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo,
 pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,
 tetra-hidrofuranilo, tetra-hidroisoquinolinilo,
 tetra-hidroquinolinilo, tetra-hidropiridinilo,
 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo,
 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo,
 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo,
 tienoimidazolilo, tienooxazolilo, tienopiridino,
 tienotiazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo,
 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo,
 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo e xantenilo, e

em que Het não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com um -alquilo(C₁-C₃), halogéneo -NH₂, -CF₃ ou -O-CF₃,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio ou
- 3) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

- 1) -alquilen(C₂-C₆)-NH₂, em que alquilen não está substituído ou está mono, di, tri ou tetrassubstituído com halogéneo,
- 2) -alquilen(C₁-C₄)-SO₂-alquilen(C₁-C₄)-NH₂ ou

3) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima e está substituído com $-NH_2$ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

3) -O-alquilo(C_1-C_6), em que alquilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído com R16,

4) -alquilenos(C_0-C_4)-Het, em que Het é tal como definido acima, em que alquilenos e Het não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

5) -alquilenos(C_0-C_4)-arilo, em que alquilenos e arilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16, ou

6) -alquilenos(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_6), em que alquilenos e cicloalquilo não estão substituídos ou estão mono, di ou trissubstituídos, independentemente um do outro, com R16,

R7 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C_1-C_4),

R8 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C₁-C₄),

R9 representa átomo de hidrogénio, F ou -alquilo(C₁-C₄),

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄), -O-CF₃, -NH₂, -OH, -CF₃ ou halogéneo, e

R16 representa -O-CF₃, -OH, -CF₃ ou F.

4. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que

X representa -C(O)-,

U representa átomo de oxigénio,

A representa átomo de oxigénio ou -alquileno(C₀-C₄)-,

V representa

1) -alquileno(C₂-C₈)-, em que alquileno não está substituído ou está mono ou dissustituído, independentemente um do outro, com -OH, F ou Cl,

2) -alquileno(C₁-C₂)-ciclopropil-alquileno(C₁-C₂)-, em que ciclopropilo está mono ou dissustituído com F, ou

3) -alquileno(C₃-C₆),

D representa -alquileno(C₁-C₂),

Y representa

- 1) ligação covalente ou
- 2) fenilo, em que fenilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

R1 representa

- 1) átomo de hidrogénio ou
- 2) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

- 1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂,
- 2) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂ ou
- 3) -alquilenos(C₀-C₄)-piridilo, em que piridilo está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

- 1) átomo de hidrogénio,
- 2) -alquilo(C₁-C₆),
- 3) -CF₃,

4) -alquilenos(C_0-C_4)-fenilo ou

5) -alquilenos(C_0-C_4)-cicloalquilo(C_3-C_6),

R7, R8 e R9 representam respectivamente átomo de hidrogénio e

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C_1-C_4), $-CF_3$ ou halogéneo.

5. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 a 4, em que

X representa $-C(O)-$,

U representa átomo de oxigénio,

A representa átomo de oxigénio ou -alquilenos(C_0-C_4)-,

V representa -alquilenos(C_2-C_8) ou -alquilenos(C_3-C_6),

D representa -alquilenos(C_1-C_2),

Y representa

1) ligação covalente ou

2) fenilo, em que fenilo não está substituído ou está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15,

R1 representa

1) átomo de hidrogénio ou

2) -alquilo(C₁-C₄),

R3 representa

1) -alquilenos(C₂-C₆)-NH₂,

2) -alquilenos(C₁-C₄)-SO₂-alquilenos(C₁-C₄)-NH₂ ou

3) -alquilenos(C₀-C₄)-piridilo, em que piridilo está substituído com -NH₂ e está mono, di ou trissubstituído com R15,

R6 representa

1) átomo de hidrogénio,

2) -alquilo(C₁-C₆),

3) -CF₃,

4) -alquilenos(C₀-C₄)-fenilo ou

5) -alquilenos(C₀-C₄)-cicloalquilo(C₃-C₆),

R7, R8 e R9 representam respectivamente átomo de hidrogénio e

R15 representa átomo de hidrogénio, -alquilo(C₁-C₄)-, -CF₃ ou halogéneo.

6. Composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 5, caracterizado por este ser o composto da fórmula I

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((R)-9,9-dimetil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-11-oxo-9-fenil-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-benzil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-ciclo-hexil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-etil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-terc-butil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((13S,16R)-13-isopropil-15-oxo-2,11-dioxa-14-aza-biciclo[16.2.2]docosa-1(21), 18(22),19-trien-16-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((E)-(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),4,14(18),15-tetraen-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (R)-3-(2-amino-etanossulfonil)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-6-amino-2-{3-[(9S,12R)-9-((S)-sec-butyl)-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico,

Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico,

Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-metil-5-oxo-1-oxa-4-aza-ciclotetradec-6-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-ciclopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-6-metil-heptanóico,
 Éster etílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,
 Ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
 Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-9-metil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,
 Ácido (S)-2-[3-((9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-3-piperidin-3-il-propiónico,
 Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-10-oxo-6-oxa-1,9,14-triaza-biciclo[11.2.1]hexadeca-13(16),14-dien-11-il)-ureido]-propiónico,
 Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3R,6S)-6-isopropil-4-oxo-8-oxa-5-aza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-3-il)-ureido]-propiónico,
 Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-16-fluoro-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,
 Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido]-propiónico,

Éster metílico do ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5-oxo-1,8-dioxa-4-aza-ciclododec-6-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12S)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadec-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-((8S,11R)-8-isopropil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-ilamino)-hexanóico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-metil-3,10-dioxo-6-oxa-2,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((3S,6R)-3-isopropil-5,9-dioxo-1-oxa-4,10-diaza-ciclotridec-6-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((8S,11R)-8-isopropil-2,10-dioxo-6-oxa-3,9-diaza-biciclo[11.2.2]heptadeca-1(16),13(17),14-trien-11-il)-ureido]-propiónico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-5-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico,

Ácido 3-(6-amino-piridin-3-il)-2-[3-((9S,12R)-4,5-di-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-propiónico,

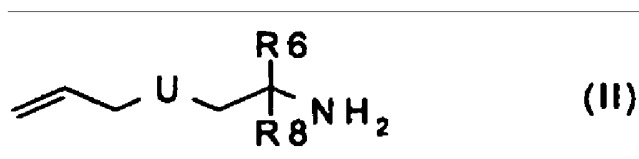
Ácido (S)-6-amino-2-[3-((9S,12R)-4-hidroxi-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-

1(17),14(18),15-trien-12-il)-ureido]-hexanóico ou

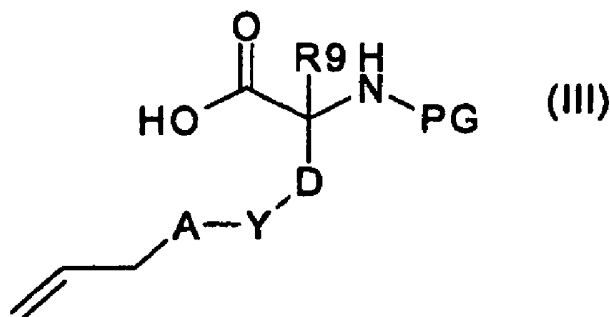
Ácido (S)-6-amino-2-[(9S,12R)-9-isopropil-11-oxo-2,7-dioxa-10-aza-biciclo[12.2.2]octadeca-1(17),14(18),15-trien-12-ilsulfamoil)-amino]-hexanóico.

7. Processo para a preparação do composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 6, caracterizado pela

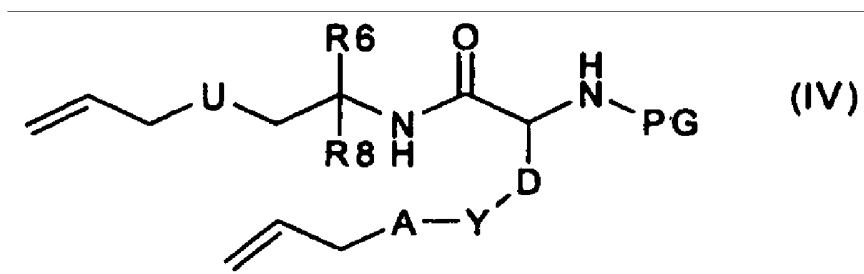
a) transformação de um composto da fórmula (II)



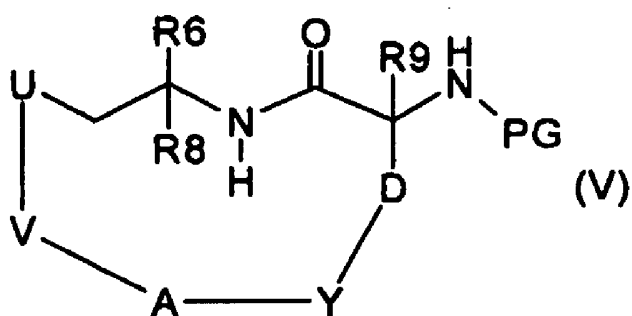
em que U, R6 e R8 têm os significados mencionados no composto da fórmula (I), com um aminoácido da fórmula (III),



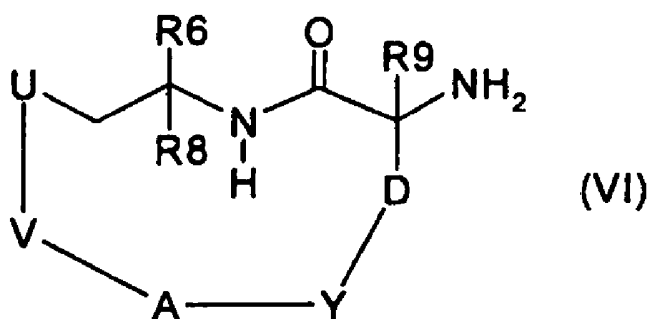
em que R9, A, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula (I), em que se obtém um composto da fórmula (IV),



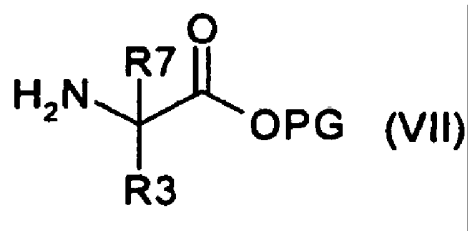
o qual se transforma, sob as condições da metátese com fecho de anel e subsequente hidrogenação da ligação dupla originada, para formar um composto da fórmula (V),



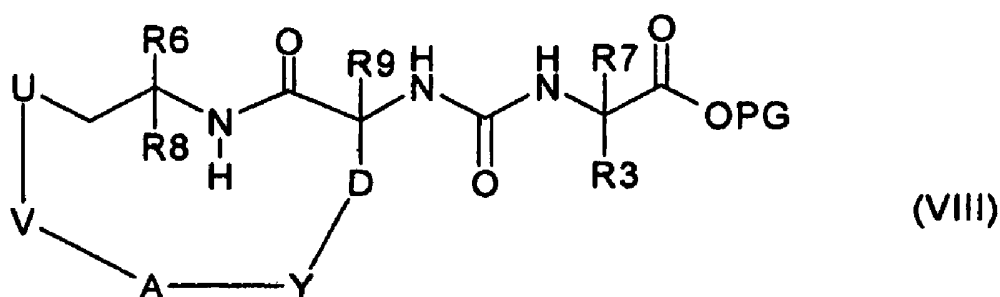
em que V representa -alquilenos(C_2-C_9)- ou alcenilenos(C_3-C_9)-, subsequente dissociação do grupo de protecção PG e obtenção do composto da fórmula (VI),



e transformação com um composto da fórmula (VII)

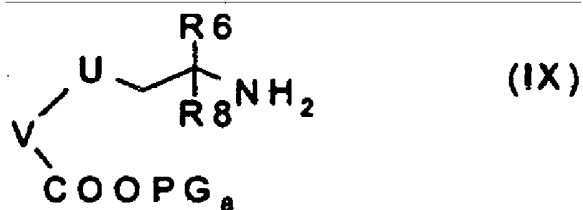


em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula (I), PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII)

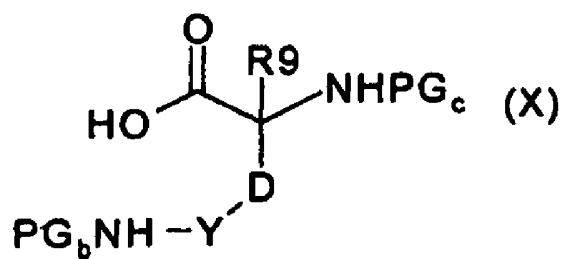


subsequente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

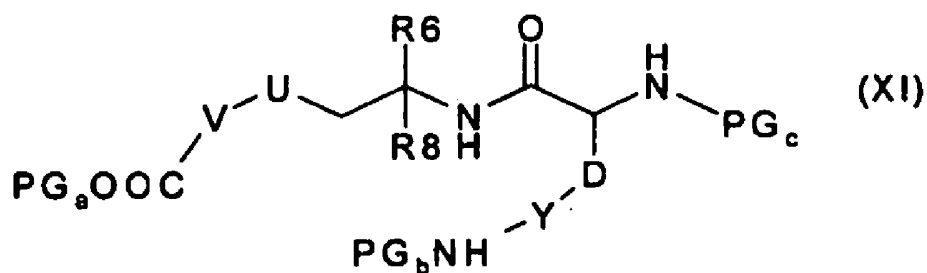
b) transformação de um composto da fórmula (IX)



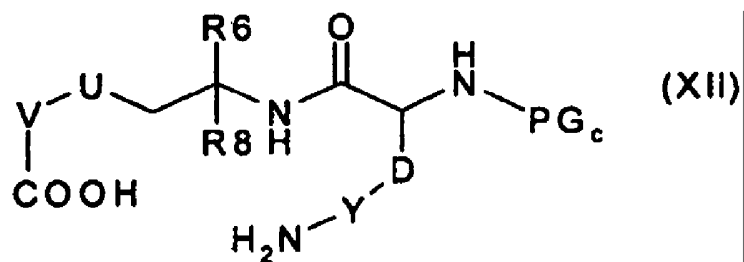
em que U, V, R6 e R8 têm os significados mencionados no composto da fórmula (I) e PG_a representa um grupo adequado de protecção do carboxilo, com um aminoácido da fórmula (X),



em que R9, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_b e PG_c são grupos adequados de protecção do amino, em que se obtém um composto da fórmula (XI),



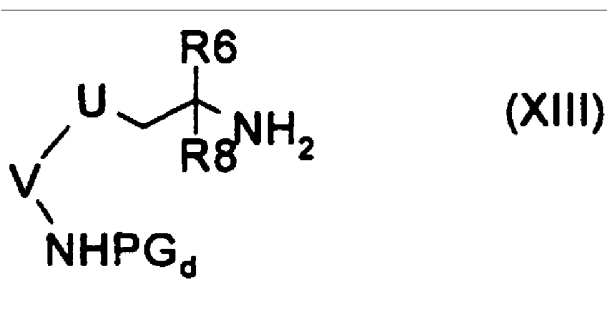
o qual, após a dissociação dos grupos de protecção PG_a e PG_b, é convertido no composto da fórmula (XII),



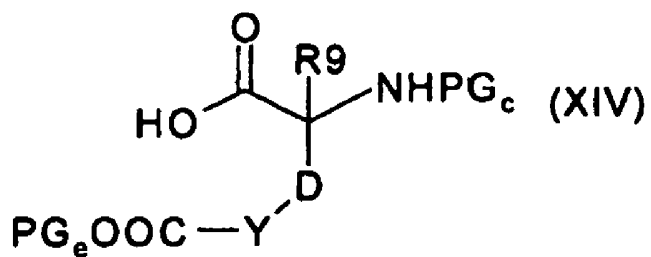
o qual é transformado com auxílio de um acoplamento de amida para formar um composto da fórmula (V),

em que A tem os significados mencionados no composto da fórmula I, subsequente dissociação do grupo de protecção e obtenção do composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII), subsequente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto no R3, no que se obtém o composto da fórmula (I), ou

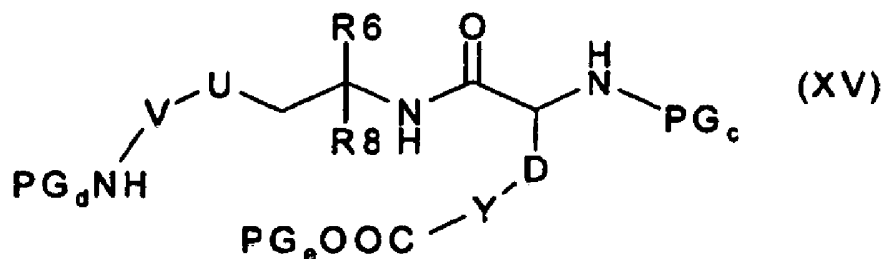
c) transformação de um composto da fórmula (XIII)



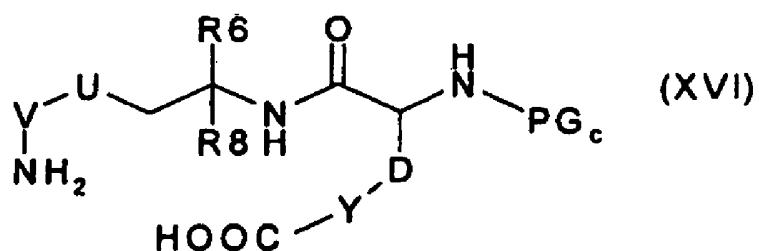
em que U, V, R6 e R8 têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_d representa um grupo adequado de protecção do amino, com um aminoácido da fórmula (XIV),



em que R9, Y e D têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG_c é um grupo adequado de protecção do amino e PG_e um grupo adequado de protecção do carboxilo, em que se obtém um composto da fórmula (XV),



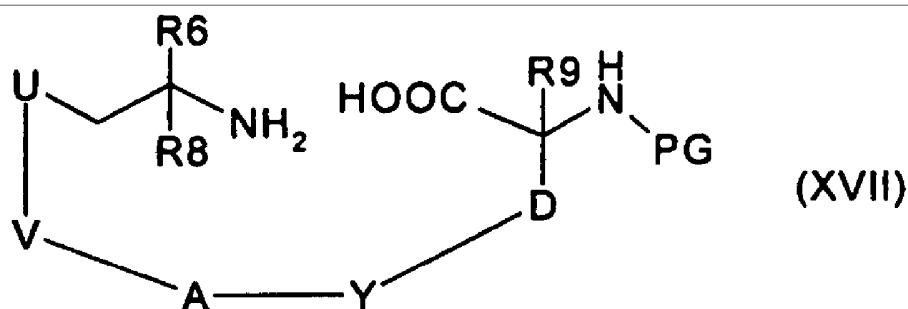
o qual, após a dissociação dos grupos de protecção PG_d e PG_e, é convertido no composto da fórmula (XVI),



o qual é transformado para formar um composto da fórmula (V),

em que A tem os significados mencionados no composto da fórmula I, subsequente dissociação do grupo de protecção e obtenção do composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII), subsequentemente dissociação do grupo de protecção PG e do grupo de protecção eventualmente presente no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

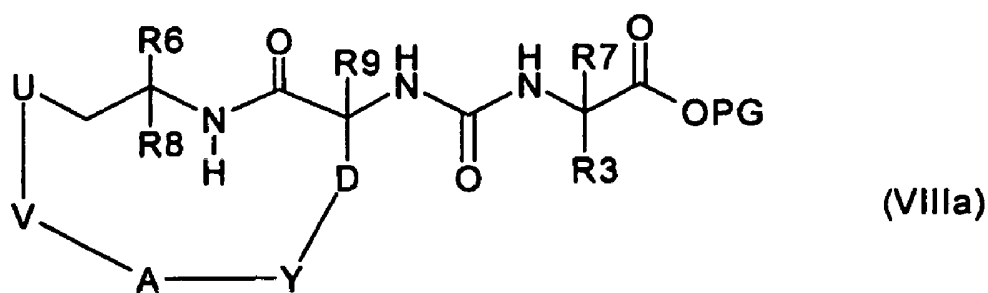
d) transformação de um composto da fórmula XVII,



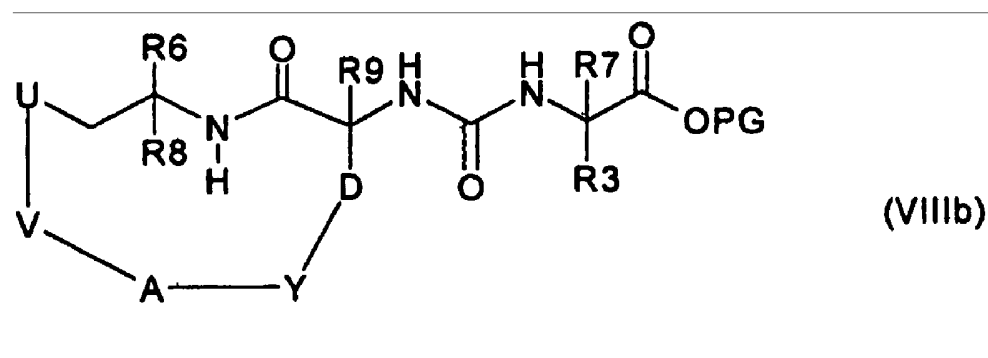
em que U, V, A, Y, D, R6, R8 e R9 têm os significados mencionados no composto da fórmula I, com um composto da fórmula (V), subsequente dissociação dos grupos de protecção e obtenção de um composto da fórmula (VI), e transformação com um composto da fórmula (VII), em que R3 e R7 têm os significados mencionados na fórmula I, PG

representa um resíduo de um grupo adequado de protecção do éster, e o azoto em R3 está eventualmente protegido por um grupo adequado de protecção do amino, com fosgénio ou um equivalente de fosgénio para formar um composto da fórmula (VIII), e subsequente dissociação dos grupos de protecção PG e eventualmente do grupo de protecção no azoto em R3, em que se obtém o composto da fórmula (I), ou

e) conversão de um composto da fórmula (VIIIa)

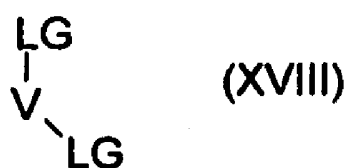


em que V representa -alcenileno(C₃-C₉), no composto da fórmula (VIIIb),

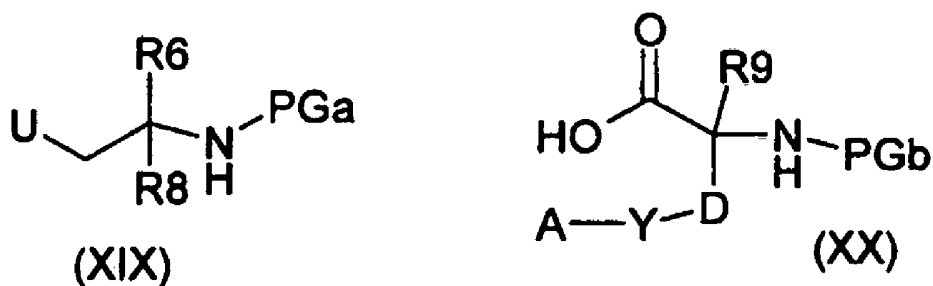


em que V representa -alcenileno(C₃-C₉)-alquileno, em que alquileno está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com -OH, NH₂ ou halogéneo, ou representa -alquileno(C₁-C₂)-alquileno-cicloalquil(C₃-C₆)-

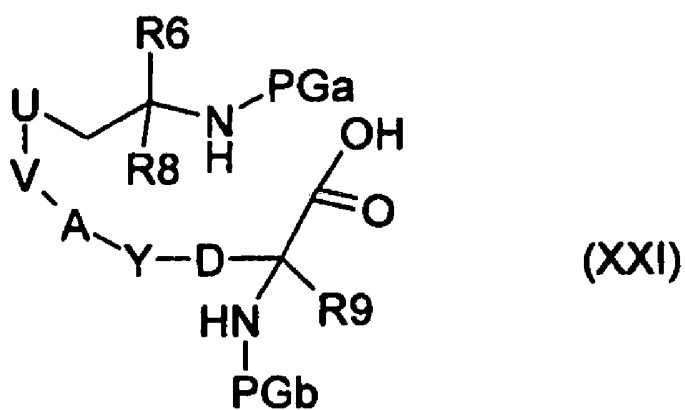
alquilenos(C₁-C₂), em que o cicloalquilo está mono, di ou trissubstituído, independentemente um do outro, com R15, subsequente transformação do composto da fórmula (VIIb) analogamente ao processo a) no composto da fórmula (I), ou f) transformação de um composto da fórmula (XVIII)



em que V é como definido no composto da fórmula (I), sucessivamente com os compostos da fórmula (XIX) e (XX)

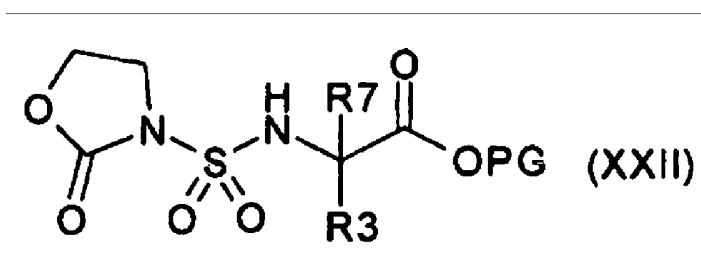


empregando-se bases em solventes apróticos polares e convertendo-se os compostos obtidos da fórmula (XXI)

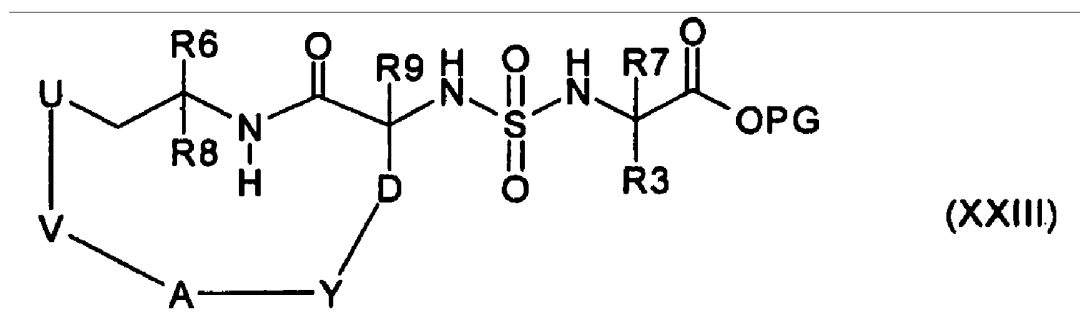


mediante a remoção do grupo de protecção PG_a e subsequente formação de uma ligação peptídica, num composto da fórmula (V), e pela transformação deste, tal como no processo a), para formar compostos da fórmula (I), em que R6, R8, R9 e A, D, U, V e Y têm os significados mencionados na fórmula (I) e PG representa grupos de protecção adequados e LG representa um grupo abandonante, tal como cloro, bromo, iodo ou éster de ácido sulfónico, ou

g) transformação de um composto da fórmula VI com um composto da fórmula (XXII),



em que R3 e R7 têm os significados mencionados no composto da fórmula I e PG representa um resíduo de um grupo de protecção adequado, para formar um composto da fórmula (XXIII),



e pela posterior conversão num composto da fórmula I, ou

h) separação de um composto da fórmula (I) ou de um precursor adequado da fórmula (I), preparado segundo os processos a), b), c), d), e), f) ou g), que, em virtude da sua estrutura química, ocorre em formas enantioméricas, por formação de sais com ácidos ou bases enantiomericamente puros, cromatografia em fases estacionárias quirálicas ou derivatização por meio de compostos enantiomericamente puros, tais como aminoácidos, separação dos diastereómeros assim obtidos, e dissociação dos grupos auxiliares quirálicos nos enantiómeros puros, ou

i) isolamento do composto da fórmula (I) preparado segundo os processos a), b), c), d), e), f) ou g) na forma livre ou, em caso da presença de grupos ácidos ou básicos, por conversão em sais fisiologicamente aceitáveis.

8. Produto farmacêutico, caracterizado por um teor activo em, pelo menos, um composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 6, em conjunto com um veículo, aditivo e/ou outras substâncias activas ou auxiliares farmacêuticamente adequadas e fisiologicamente aceitáveis.
9. Utilização do composto da fórmula I de acordo com uma ou várias das reivindicações 1 a 6 para a profilaxia, prevenção secundária e terapia de uma ou de várias doenças que estão associadas a trombozes, embolias, hipercoagulabilidade ou alterações fibróticas.
10. Utilização de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por tratar-se de uma ou de várias ou doenças da série

enfarte do miocárdio, angina de peito e outras formas da síndrome coronária aguda, apoplexia, doenças vasculares periféricas, trombose venosa profunda, embolia pulmonar, episódios embólicos ou trombóticos devidos a arritmias cardíacas, episódios cardiovasculares, tais como a reestenose após revascularização e angioplastia e intervenções semelhantes, tais como implantações de endopróteses e operações de bypass, ou da redução do risco de trombose após intervenções cirúrgicas, tal como no caso de operações ao joelho e à anca, ou da coagulação intravascular disseminada, sepsia e outros episódios intravasculares, associados a uma infecção, aterosclerose, diabetes e a síndrome metabólica e suas consequências, crescimento tumoral e metastização tumoral, doenças articulares inflamatórias e degenerativas, tais como a artrite reumatóide e a artrose, perturbações do sistema hemostático, tais como depósitos de fibrina, alterações fibróticas do pulmão, tal como a doença pulmonar obstrutiva crónica, síndrome de dificuldade respiratória no adulto ou depósitos de fibrina do olho após operações oculares ou prevenção ou tratamento da formação de cicatrizes.

Lisboa, 29 de Julho de 2014