

Descrição da patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: James Marino Hamby, Sylvester Klutchko e John Cooke Hodges, residentes nos E.U.A.), para

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE RENINA CONTENDO DI-HIDROXI AMIDAS C-TERMINAL"

### Descrição

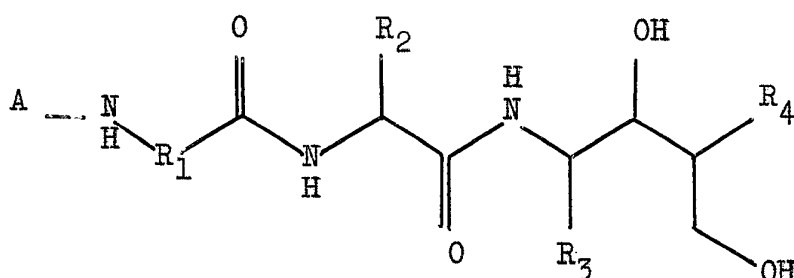
#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A renina é uma enzima natural que é libertada no sangue a partir do rim. Ela cliva o seu substrato natural o angiotensinogénico, libertando o decapeptido angiotensina I. Por sua vez esta é clivada pela enzima conversora no pulmão, rim e em outros tecidos para proporcionar um octapeptido, a angiotensina II. A angiotensina II faz aumentar a pressão sanguínea, directamente ao provocar a constrição arteriolar e indirectamente por estimular a libertação da hormona aldosterona de retenção do sódio a

partir da glandula adrenal originando um aumento no volume do fluido extracelular. Os inibidores de reninas tem sido pesquisados como agentes para o controlo da hipertensão, do colapso cardíaco congestivo e do hiperaldosteronismo.

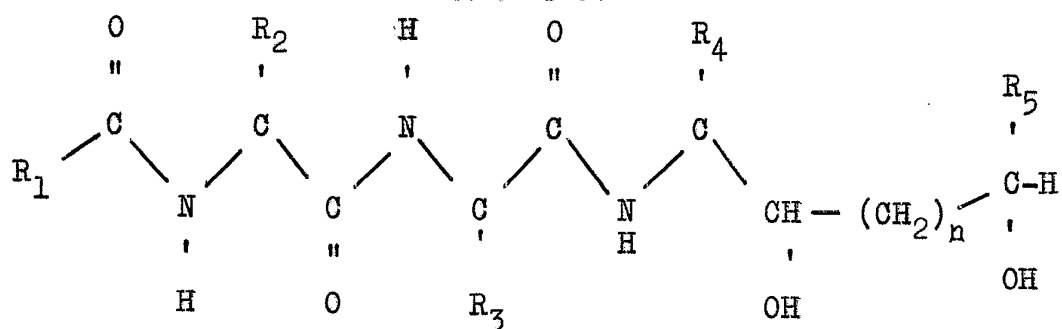
A presente invenção refere-se a novos peptídeos que inibem a renina. Refere-se também às composições farmaceuticas que contém estes novos peptidos, aos métodos para o tratamento da hipertensão associada à renina, do colapso cardíaco congestivo, do hiperaldosteronismo, do glaucoma e de doenças provocadas por retrovirus incluindo HTLV-I, -II, e -III, e também à utilização desses peptidos como instrumentos de diagnóstico, e aos métodos para a preparação desses peptidos.

A Patente Norte Americana Nº 4 725 584 descreve 1-peptidil-1-amino-2,4-diois de fórmula



em que A representa um grupo de protecção na posição N, R<sub>1</sub> representa aril-metilo, R<sub>2</sub> representa alquilo de um a seis átomos de carbono ou imidazol-il-metilo, R<sub>3</sub> representa ciclo-alquil-alquilo e R<sub>4</sub> representa alquilo, alquil-mercaptop ou alquil-sulfonylo em que cada grupo alquilo pode possuir entre um e seis átomos de carbono.

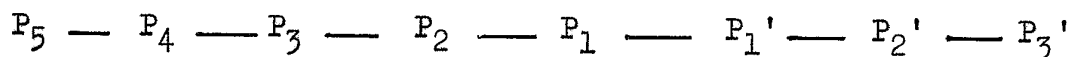
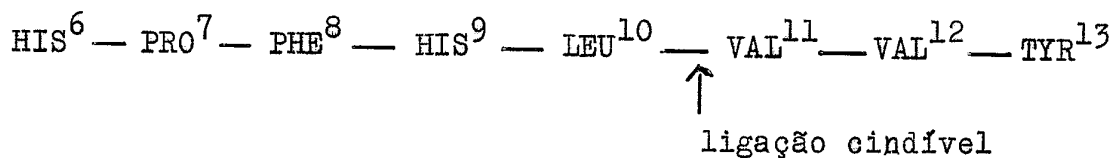
O Pedido de Patente Europeia Nº. 202 577 descreve diversos N(acil-dipeptidil)-amino-glicóis de fórmula



em que  $R_1$  representa alcoxi contendo entre um e seis átomos de carbono ou alquilo inferior contendo entre um e seis átomos de carbono;  $R_2$  representa benzilo ou naftil-metilo,  $R_3$  representa alquilo inferior contendo entre um e seis átomos de carbono ou imidazol-metilo;  $R_4$  representa benzilo,  $R_5$  representa hidrogénio ou alquilo inferior e  $n$  represente o inteiro 0 ou 1.

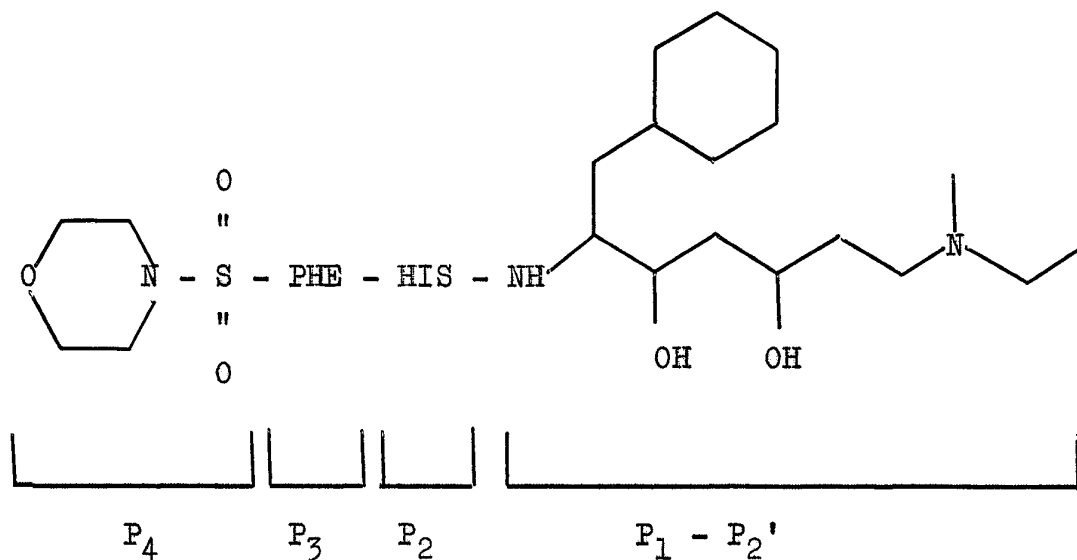
R. Metternich e W. Liidi, Tet. Lett. 29, 3923-6 (1988) descrevem uma abordagem do tipo aldol partindo directamente de um piruvato enol e fazendo-se reagir, com controlo do quelato, com o  $\alpha$ -amino-aldeído quiral, proporcionando desse modo o aducto aldol e convertendo este, por hidrogenação assimétrica induzida na posição 1,3, em  $s$ -(amino-alquil)- $\alpha$ -hidroxi- $s$ -lactonas quirais, as quais são utilizadas na síntese de inibidores de renina.

Estruturalmente as posições dos diversos aminoácidos dos compostos da presente invenção podem ser designadas tomando como referência o octapeptido o qual constitui a sequência angiotensinogénica mínima clivada pela renina, designadamente:



Seguidamente ilustra-se uma designação para os compostos da presente invenção. Considera-se que o

diaminodiol ocupa as posições  $P_1-P_2'$ . Por exemplo



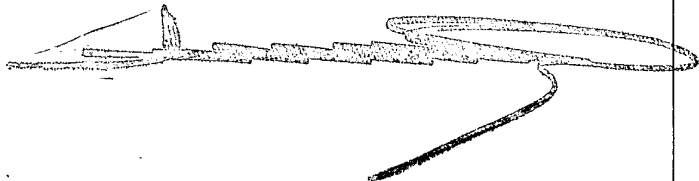
#### SUMÁRIO DA PRESENTE INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos peptídeos da fórmula



e aos seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis em que A, X, Y, W possuem as significações adiante descritas.

A presente invenção refere-se também às composições farmacêuticas constituídas por uma quantidade eficaz de um peptídeo anterior de fórmula I misturado com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e a um método para o tratamento da hipertensão associada à renina num paciente que sofra dessa doença, o qual consiste em administrar-se a esse paciente a composição farmacêutica referida antes, numa forma de dosagem unitária.



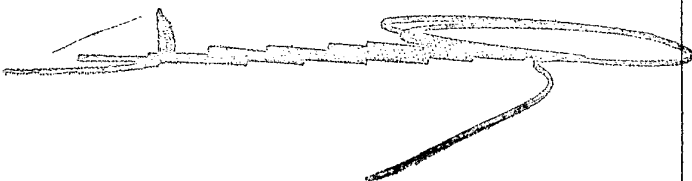
Além disso a presente invenção engloba uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade eficaz de um peptido de fórmula I anteriormente referido, misturado com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e também um método para tratamento de hiperaldosteronina num paciente que sofra dessa doença, o qual consiste em administrar-se a esse paciente a composição farmacêutica referida antes, numa forma de dosagem unitária.

Adicionalmente a presente invenção engloba uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade eficaz de um peptido de fórmula I misturado com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável, e ainda um método para o tratamento do colapso cardíaco congestivo num paciente que sofra dessa doença, o qual consiste em administrar-se a esse paciente a composição farmacêutica anterior, numa forma de dosagem unitária.

A presente invenção engloba também uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade de um peptido de fórmula I eficaz para tratar doenças provocadas por retrovírus incluindo os HTLV-I, II, e III, misturado com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. A invenção refere-se também a um método para o tratamento dessas doenças num paciente que delas sofra, o qual consiste em administrar-se a composição anterior numa forma de dosagem unitária.

A presente invenção engloba também uma composição farmacêutica constituída por uma quantidade de um peptido de fórmula I, eficaz para o tratamento de glaucoma, misturado com um veículo ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Refere-se ainda a um método para o tratamento do glaucoma.

A presente invenção engloba também a utilização de peptidos de fórmula I anterior, como instru-



mentos de diagnóstico para a identificação de casos de hipertensão provocada por excesso de renina.

A presente invenção engloba ainda métodos para a preparação dos peptídeos de fórmula I anterior.

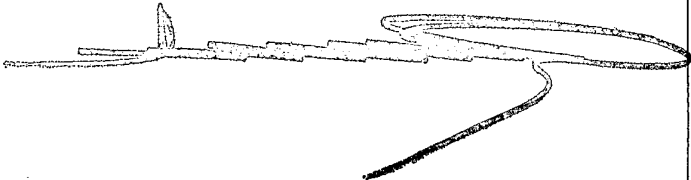
Adicionalmente a presente invenção abrange novos intermediários úteis para a preparação dos compostos da presente invenção.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA

O quadro seguinte proporciona um dicionário dos termos utilizados na memória descritiva da presente invenção.

#### QUADRO I

| <u>Designação</u><br><u>Abreviada</u> | <u>Aminoácido</u>                                                    |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| ALA                                   | L-alanina                                                            |
| PHE                                   | L-fenil-alanina                                                      |
| HOMOPHE                               | Ácido S-2-amino-4-fenil-<br>-butírico                                |
| LYS                                   | L-lisina                                                             |
| NAPHTHYLALA                           | l-naftil-alanina                                                     |
| CYCLOHEXYLALA                         | Ciclo-hexil-alanina                                                  |
| TYR (OMe)                             | O-metil-L-tirosina                                                   |
| TYR                                   | L-tirosina                                                           |
| TZA                                   | Ácido S-2-amino-3-(4-tia-<br>zolil)-propiónico<br>(tiazolil-alanina) |
| HIS                                   | L-histidina                                                          |
| GLY                                   | Glicina                                                              |
| LEU                                   | L-leucina                                                            |
| MET                                   | L-metionina                                                          |



|     |                                                         |
|-----|---------------------------------------------------------|
| ALG | Ácido S-2-amino-4-pentenóico<br>(alil-glicina)          |
| PPG | Ácido S-2-amino-4-pentenóico<br>(propargil-glicina)     |
| PGY | Ácido S-2-amino-pentenóico<br>(propil-glicina)          |
| BGY | Ácido S-2-amino-hexenóico<br>(butil-glicina)            |
| NIA | Ácido S-2-amino-3-ciano-propânóico<br>(nitrilo-alanina) |
| Z   | Benzil-oxi-carbonilo                                    |
| BOC | Terc-butil-oxi-carbonilo                                |
| TR  | Trifenil-metilo                                         |

Acilos

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| IVA  | Isovalerilo                       |
| BNMA | Bis-(1-naftil-metil)-<br>-acetilo |

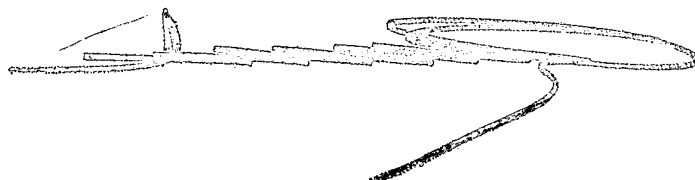
Esteres com

|                                     |                      |
|-------------------------------------|----------------------|
| -OCH <sub>3</sub>                   | metanol              |
| -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>     | etanol               |
| -OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 2-propanol           |
| -OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>  | <u>terc</u> -butanol |

Designação abreviada

Solventes e Reagentes

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| CHCl <sub>3</sub> | clorofórmio           |
| DMF               | N,N-dimetil-formamida |
| DMSO              | dimetil-sulfóxido     |
| HOBT              | hidroxi-benzotriazol  |



|                                 |                                        |
|---------------------------------|----------------------------------------|
| DCC                             | N,N'-dicielo-hexil-carbo-di-<br>-imida |
| HOAc                            | Ácido acético                          |
| Et <sub>3</sub> N               | trietyl-amina                          |
| THF                             | tetra-hidrofurano                      |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | dicloro-metano                         |
| MeOH                            | metanol                                |
| EtOAc                           | acetato de etilo                       |

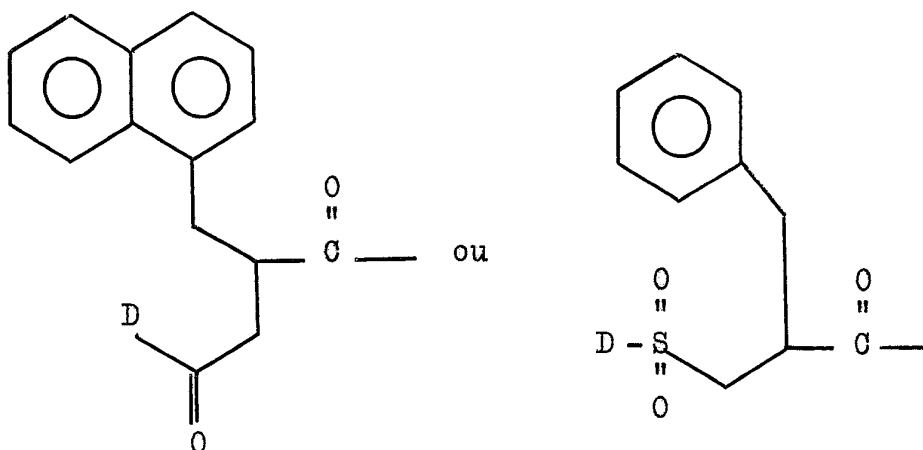
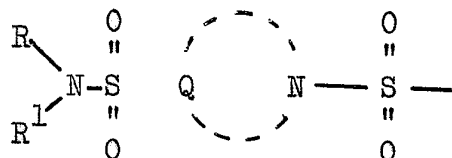
Os peptidos da presente invenção são representados pela fórmula



I

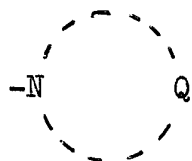
ou de um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, em que

A representa BOC, IVA, BMA,



em que: os radicais R, R<sup>1</sup>, representam individual e independentemente

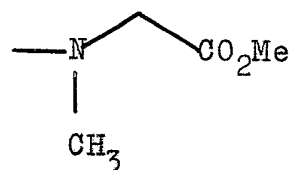
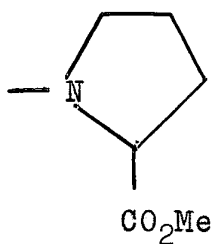
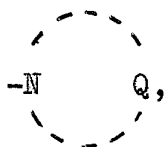
H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, ou i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>



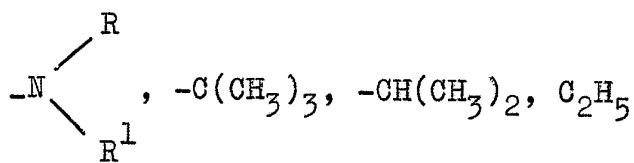
representa um anel saturado con-  
tendo entre dois e cinco átomos  
de carbono com

$Q = O, S, N\text{-BOC}, N\text{-Z}, NR$  ou  $CH_2$

-D representa

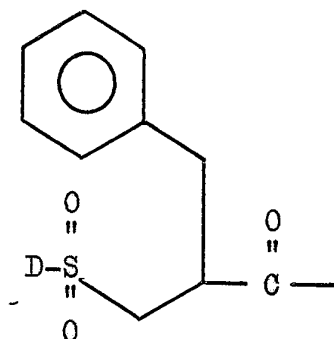


$-OCH_3,$

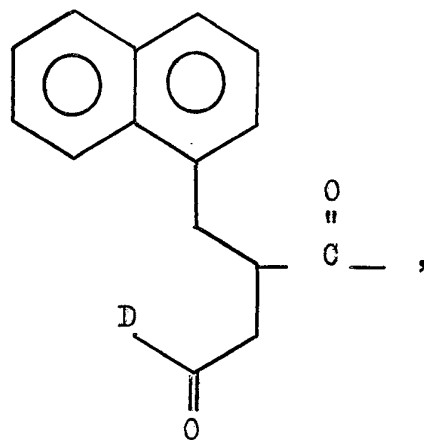


ou  $CH_3$ ;

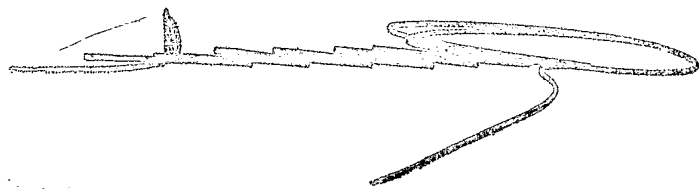
X está ausente ou representa PHE, HOMOPHE, NAPHTHYLALA,  
CICLOPEXILALA, TYR ou TYR (OMe) com a condição de no  
caso de A =



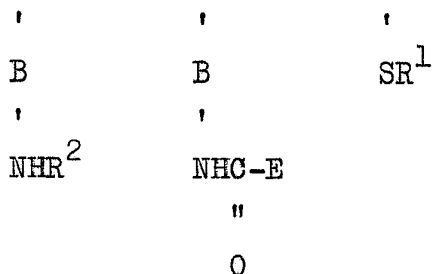
ou



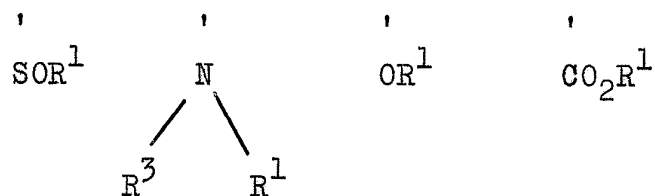
X estar ausente;



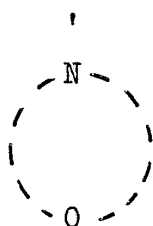
Y representa LEU, ALA, GLY, PPG, BGY, MET, HIS, TZA,  
 ALG, NIA, -NHCHCO-, -NHCHCO-, -NHCHCO-,



-NHCHCO-, -NHCHCO-, -NHCHCO-, -NHCHCO-, ou



-NHCHCO



em que: o radical R<sup>1</sup> possui as significações  
 anteriormente definidas:

o radical R<sup>2</sup> representa -CNHCH<sub>3</sub>, -CNHCH<sub>3</sub>, -CNHNO<sub>2</sub>-,

|   |   |    |
|---|---|----|
| " | " | "  |
| O | S | NH |

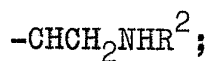
-C-SCH<sub>3</sub>, -C-NHCH<sub>3</sub>, -CR<sup>1</sup> ou -COR<sup>1</sup>.

|     |     |   |   |
|-----|-----|---|---|
| "   | "   | " | " |
| NCN | NCN | O | O |

o radical E representa

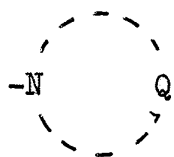
-CH-NHR<sup>2</sup>, -CHCH<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>, -CH-NHR<sup>2</sup> ou

|                |                |                    |
|----------------|----------------|--------------------|
|                |                |                    |
| R <sup>1</sup> | R <sup>1</sup> | CH <sub>2</sub> Ph |



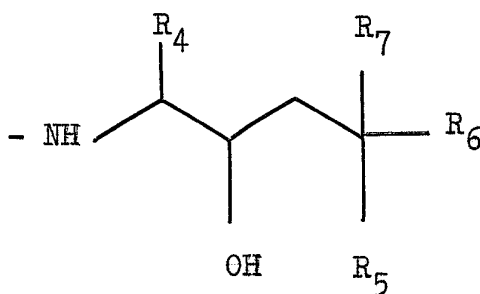
o radical B representa uma cadeia linear possuindo entre dois e seis átomos de carbono, o qual é saturado, olefínica ou acetilénica.

$$\text{R}^3 = \text{R}^1 \text{ e } \text{R}^2.$$

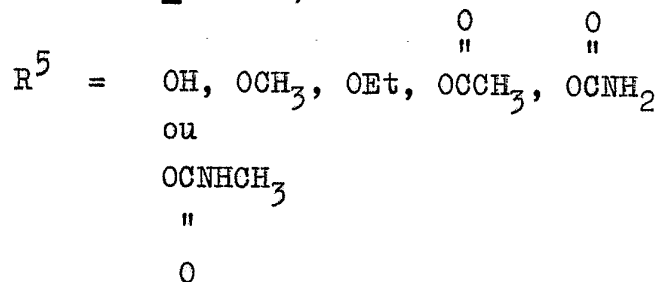


possui as significações anteriormente definidas

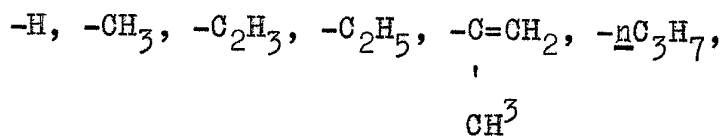
W representa



em que:  $\text{R}_4 = -\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  
 $-\text{CH}_2$ -cHexilo,  $-\text{CH}_2$ -cPentilo, ou  
 $-\text{cHexilo}$ ;

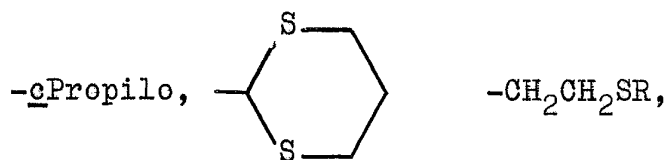


ou  $\text{R}^5$  representa um grupo ceto com a condição de qualquer dos radicais  $\text{R}^6$  e  $\text{R}^7$  estar ausente

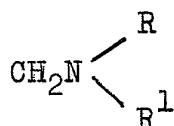
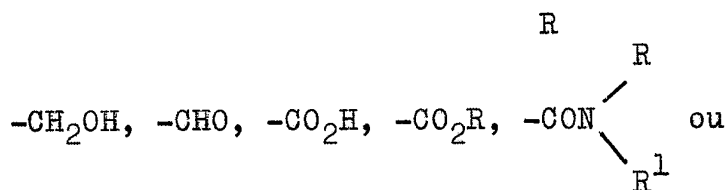
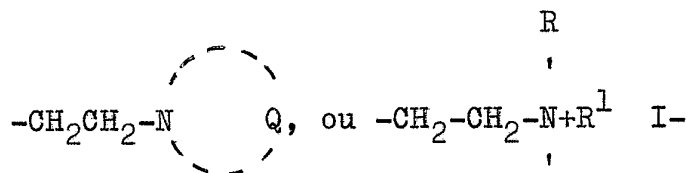
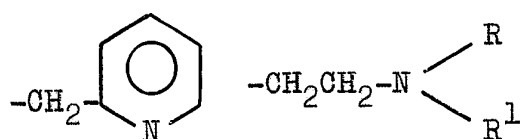


~~\_\_\_\_\_~~

$-\text{iC}_3\text{H}_7$ ,  $-\text{nC}_4\text{H}_9$ ,  $\text{iC}_4\text{H}_9$ ,  $-\text{Ph}$ ,  
 $-\text{cHexil}$ ,  $-\text{cPentil}$ ,  $-\text{cButilo}$ ,



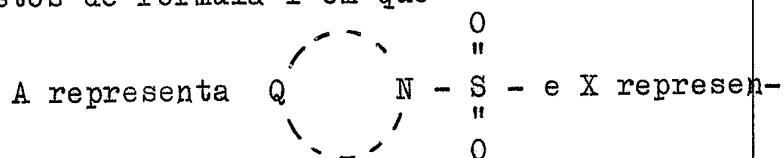
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)R}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O}_2\text{)R}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,



em que os radicais R, R<sup>1</sup> e  N-

possuem as significações anteriormente definidas.

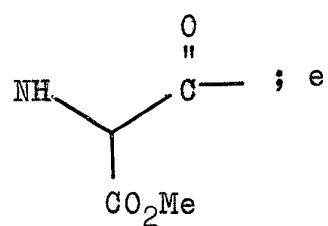
Os compostos preferidos da presente invenção são os compostos de fórmula I em que



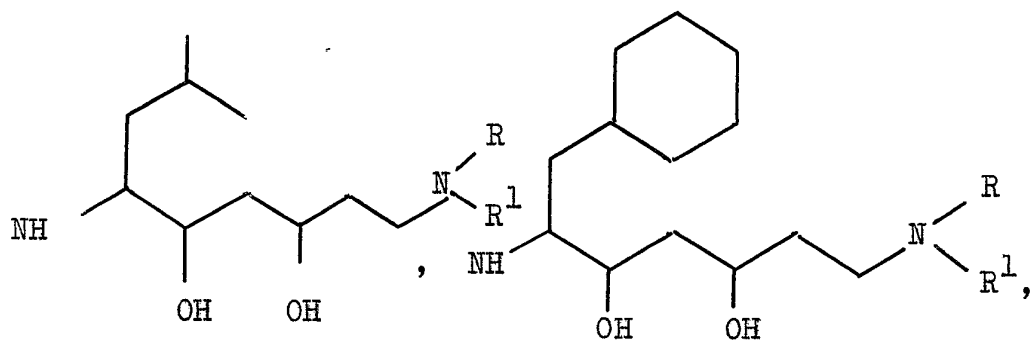
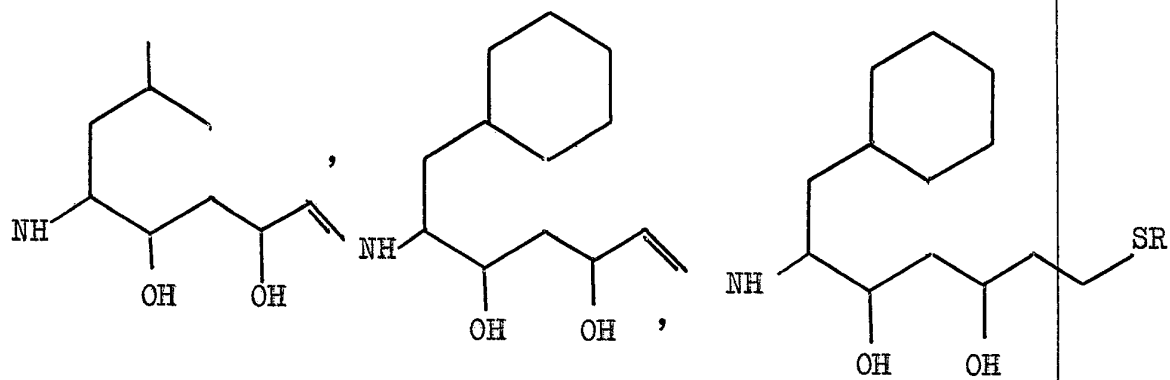
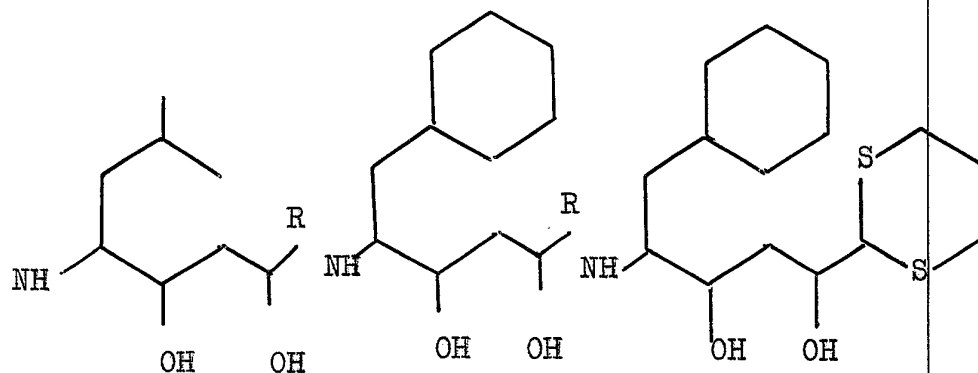
ta PHE ou TYR (OMe);

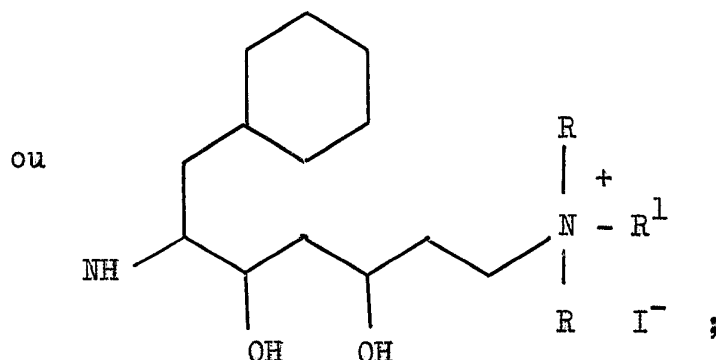
Y representa HIS, TZA, NIA, ALG, LYS

(CSNHMe) ou

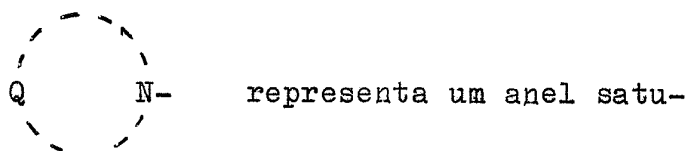


W representa



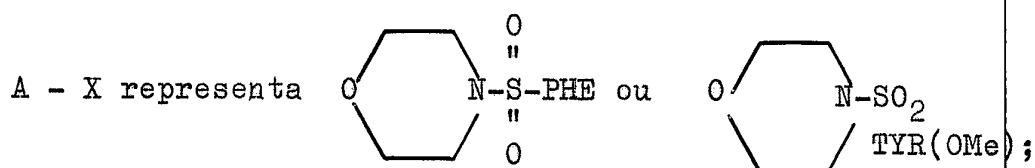


Os radicais R e R<sup>1</sup> representam individual e independentemente H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>;

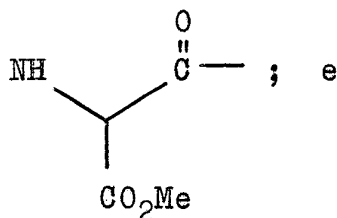


contendo entre dois e cinco átomos de carbono e Q representa O, S, NR ou CH<sub>2</sub> possuindo R as significações anteriormente definidas.

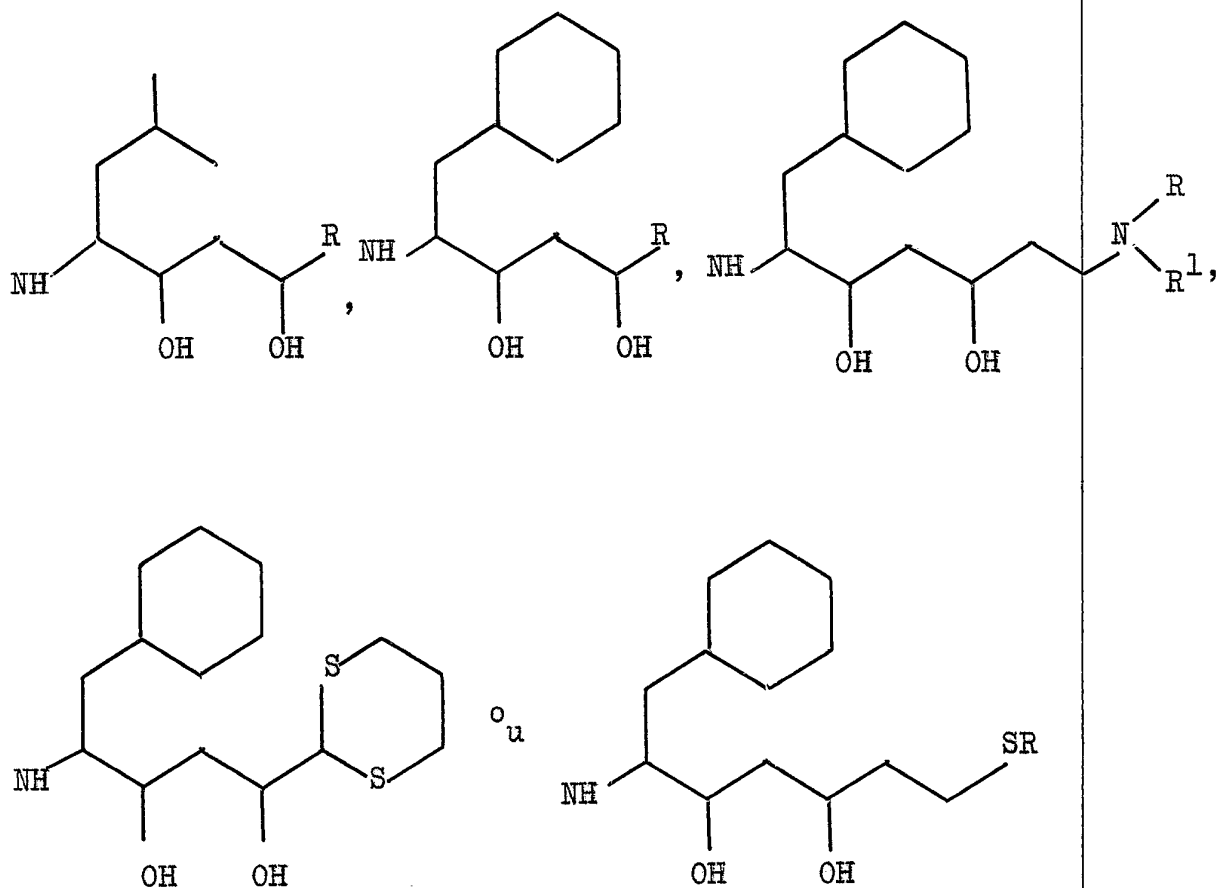
Os compostos mais preferenciais da presente invenção são os compostos de fórmula I em que



Y representa HIS, TZA, NIA, ALG, LYS(CSNHMe) ou

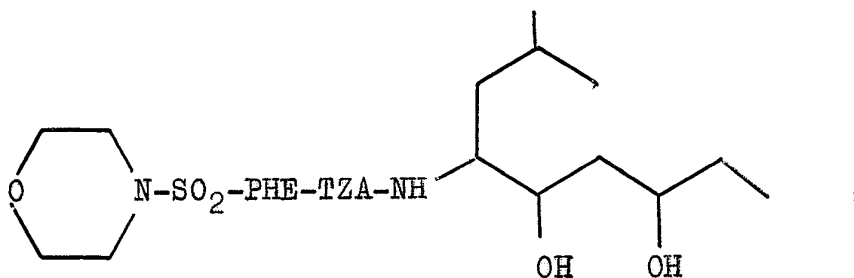


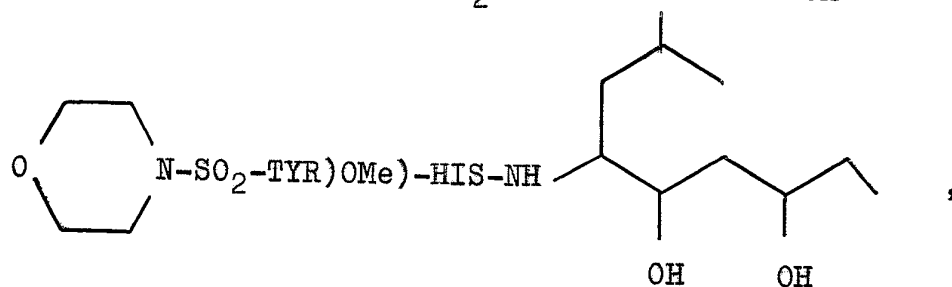
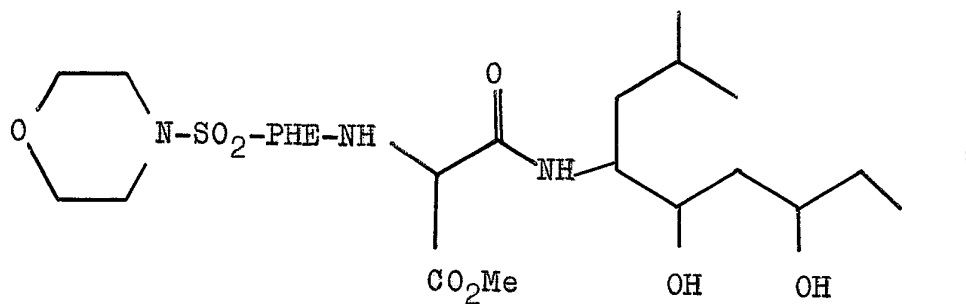
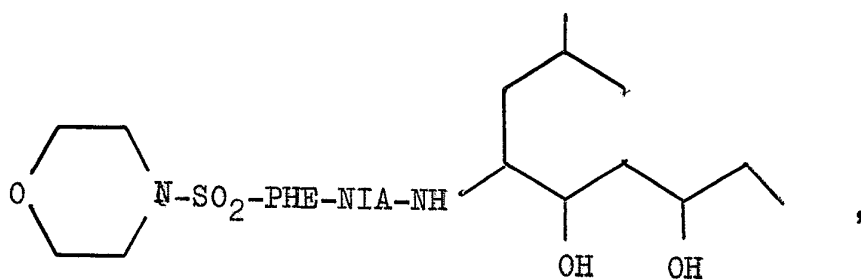
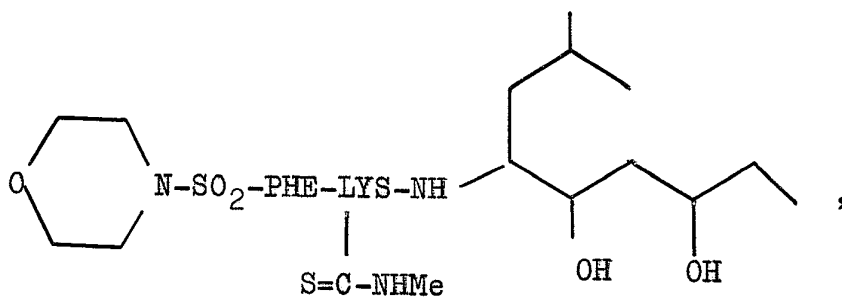
W representa

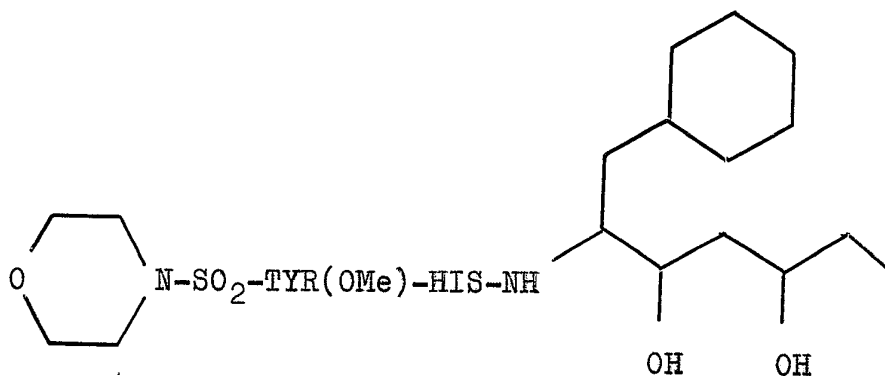
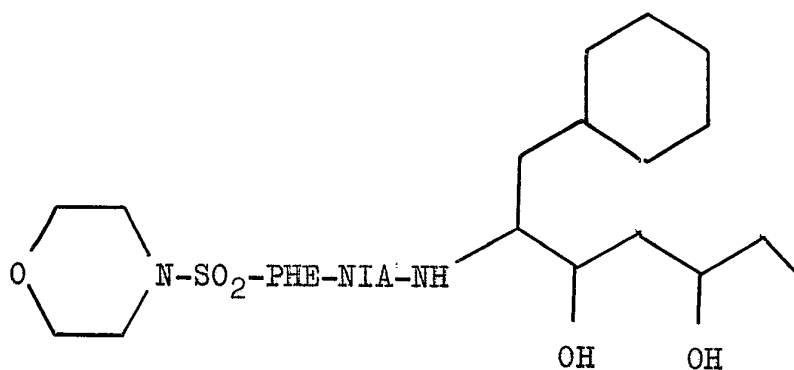
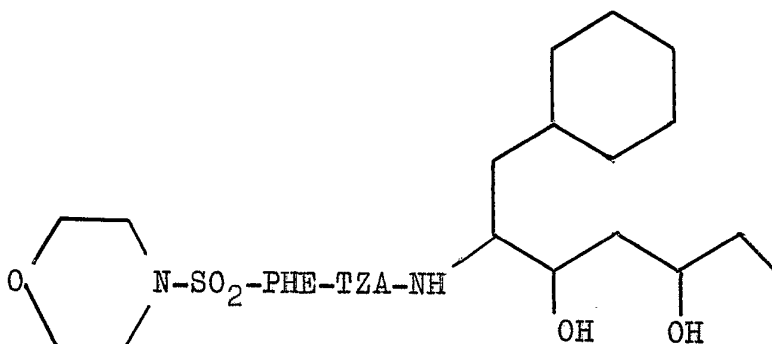
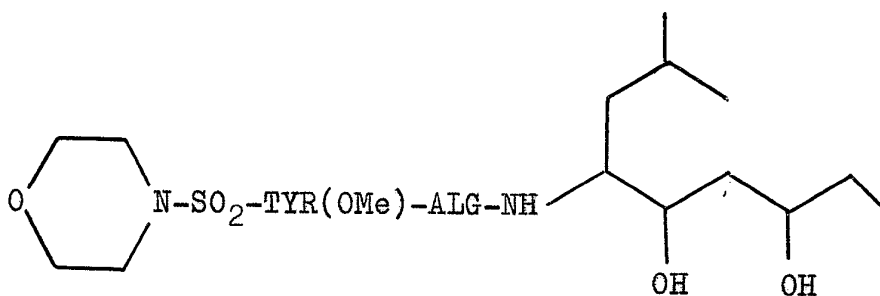
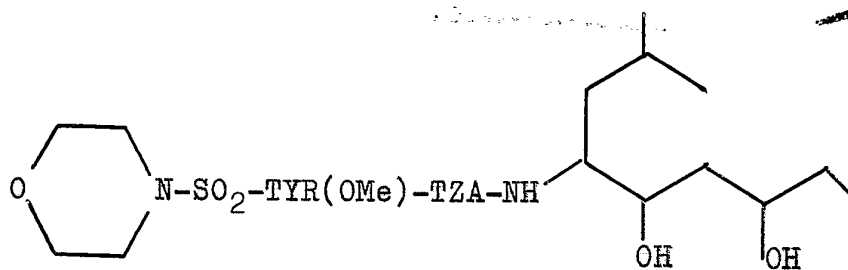


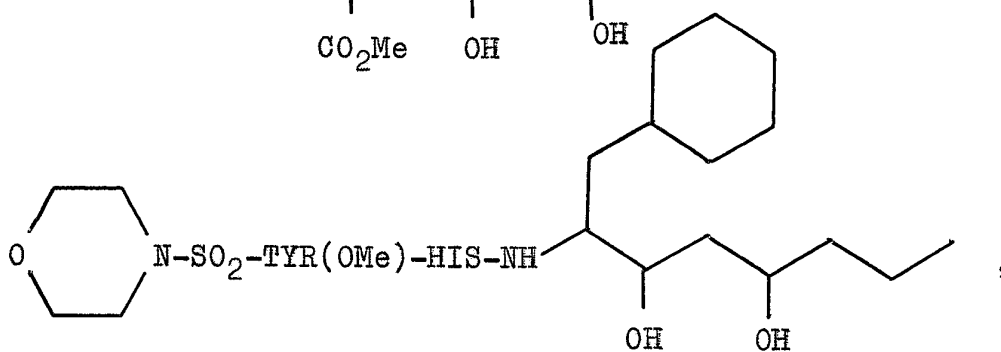
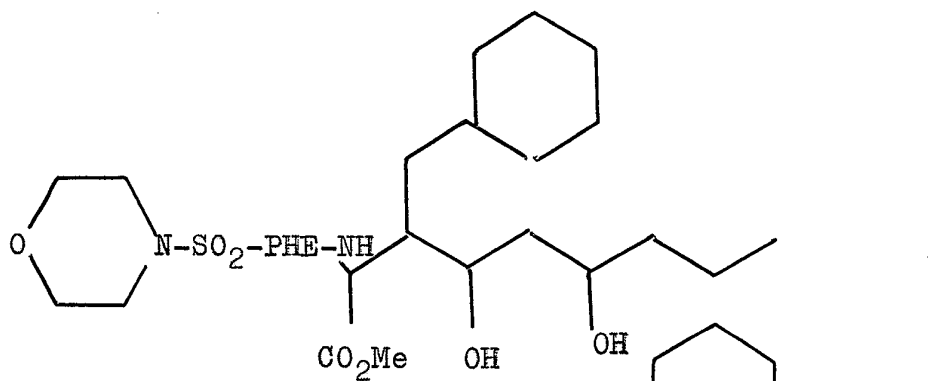
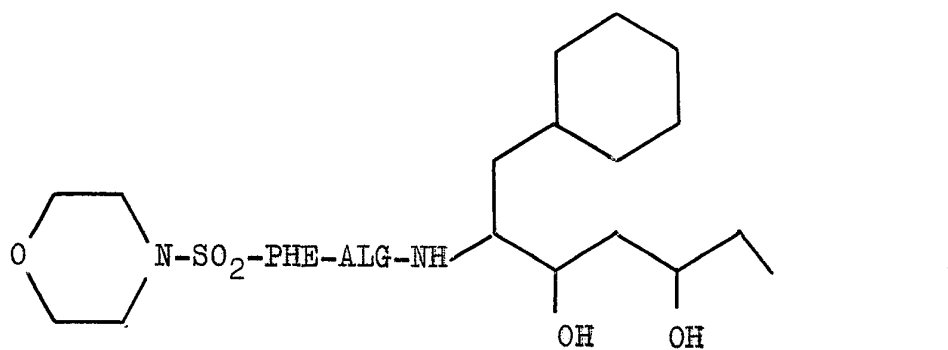
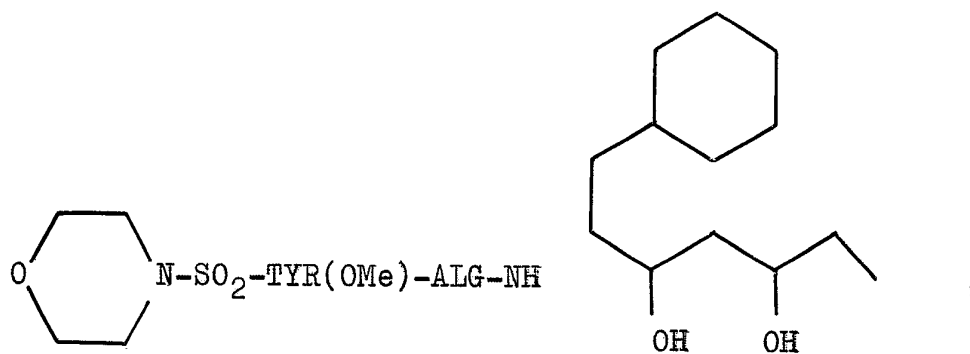
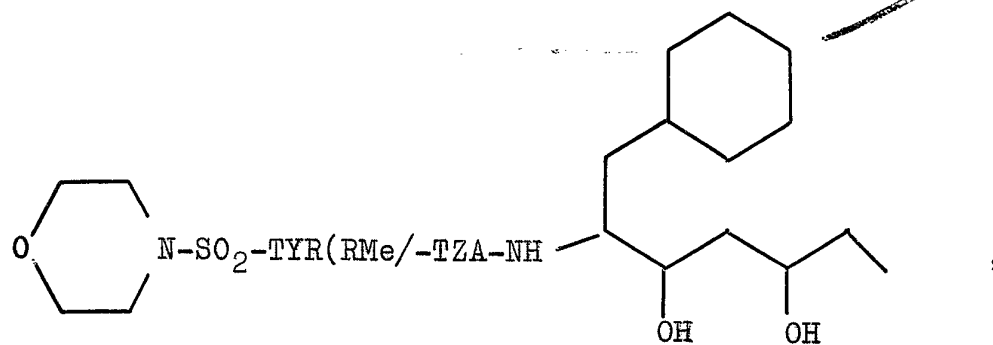
em que os radicais R e R<sup>1</sup> representam individual e independentemente CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>.

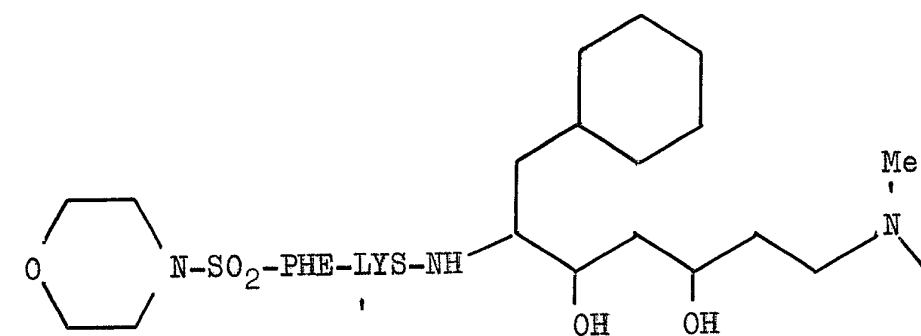
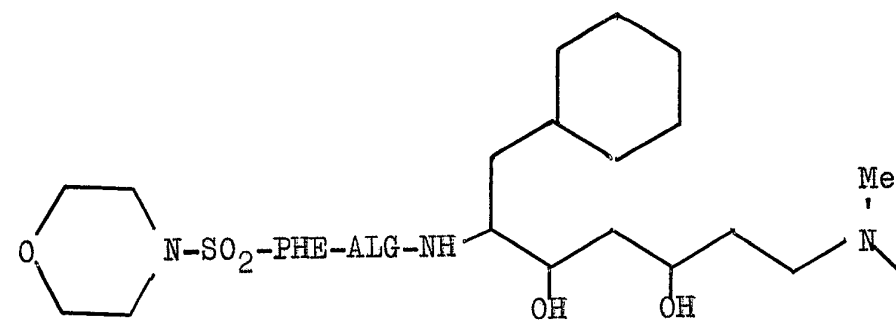
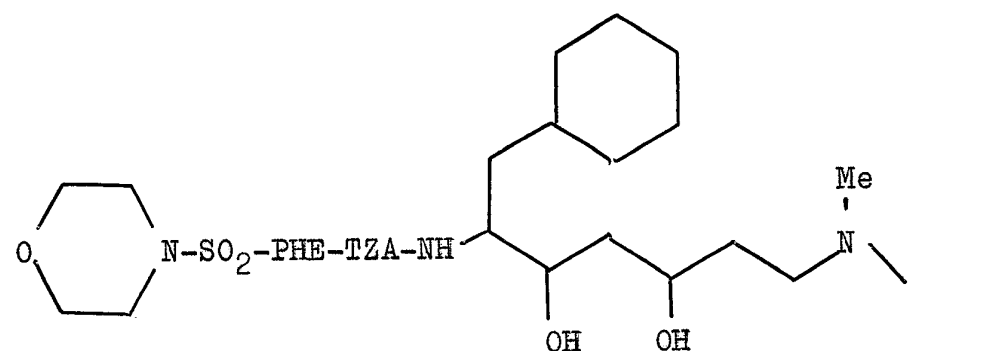
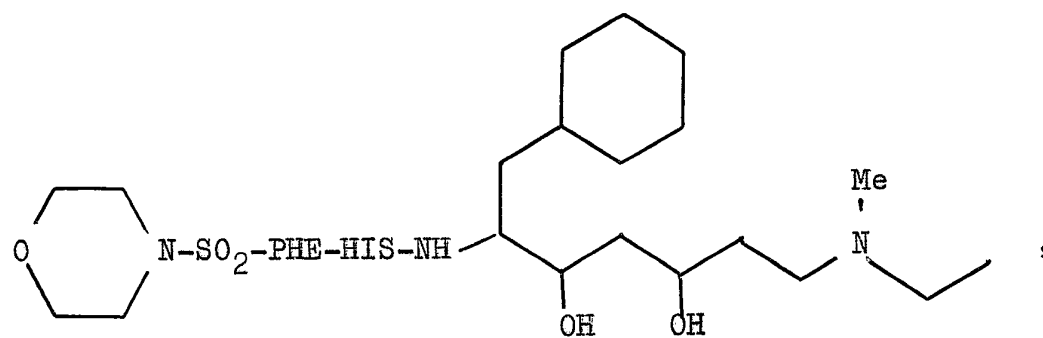
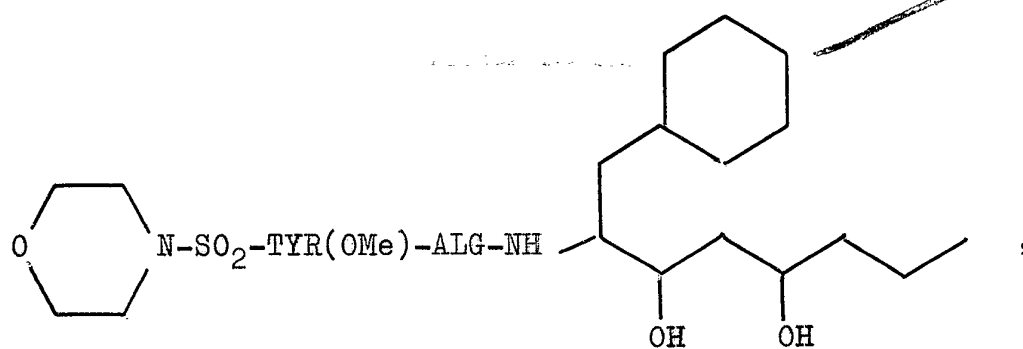
Os compostos particularmente preferidos englobam no âmbito da presente invenção são os que se representam a seguir, os seus isómeros e os seus sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis.

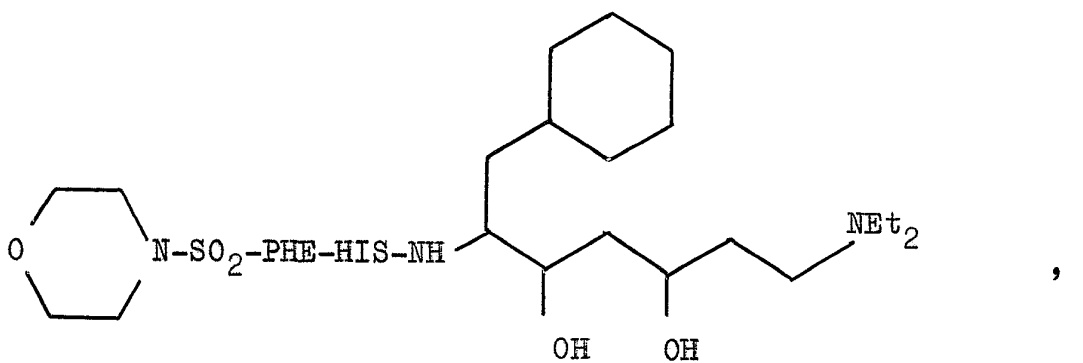
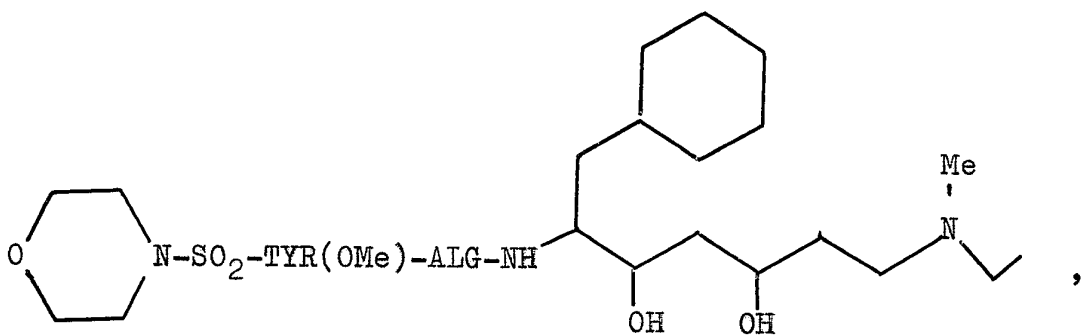
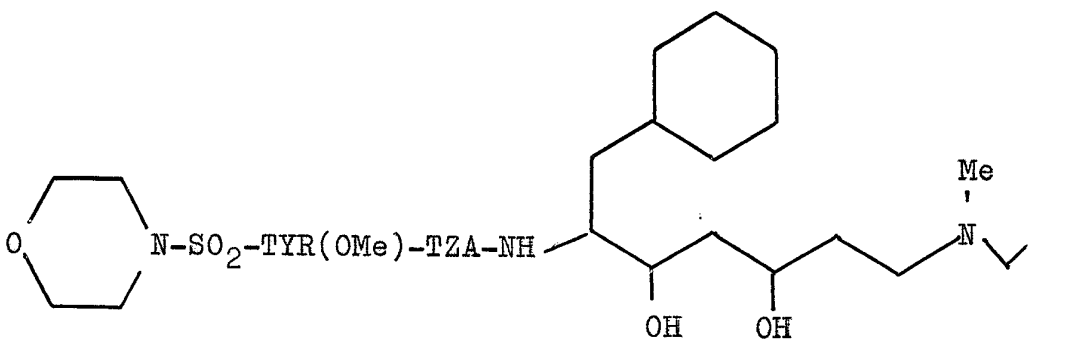
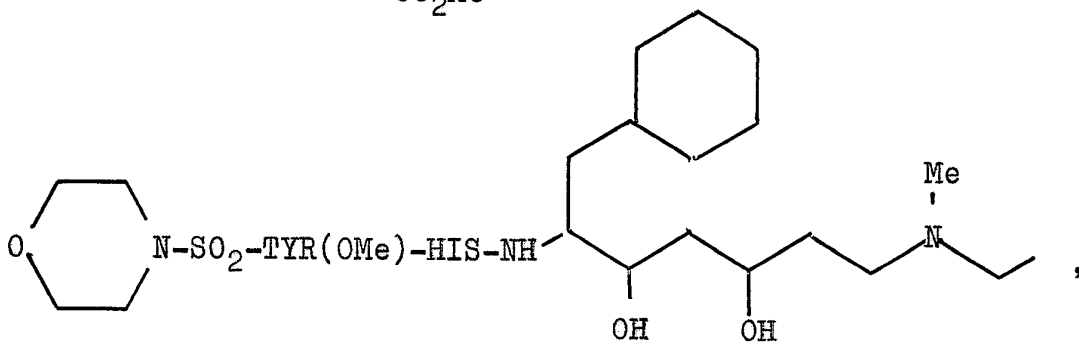
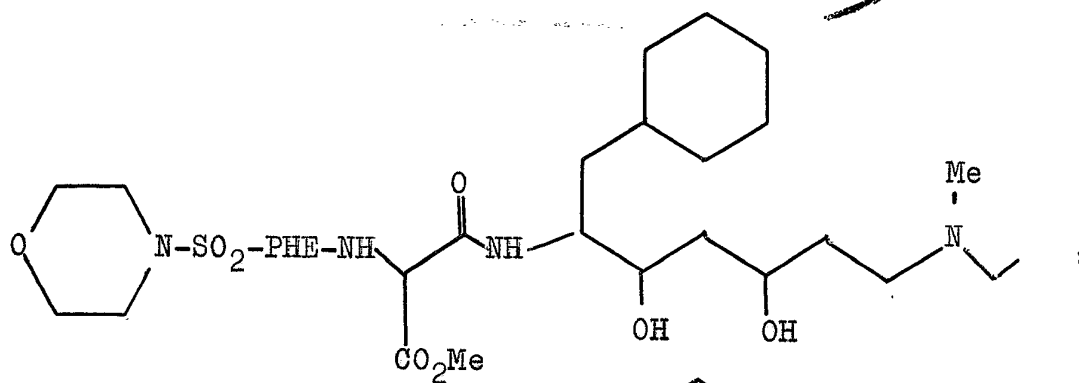


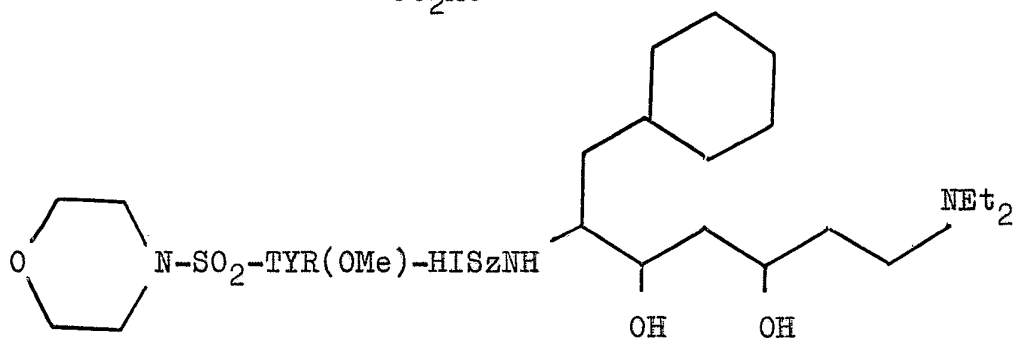
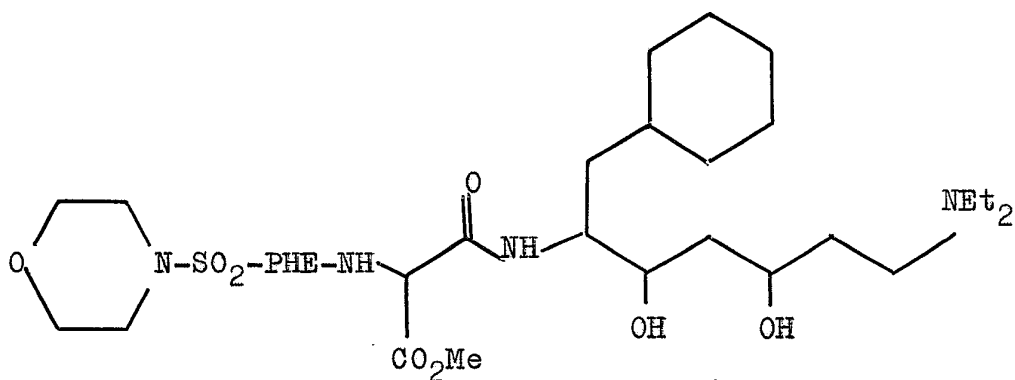
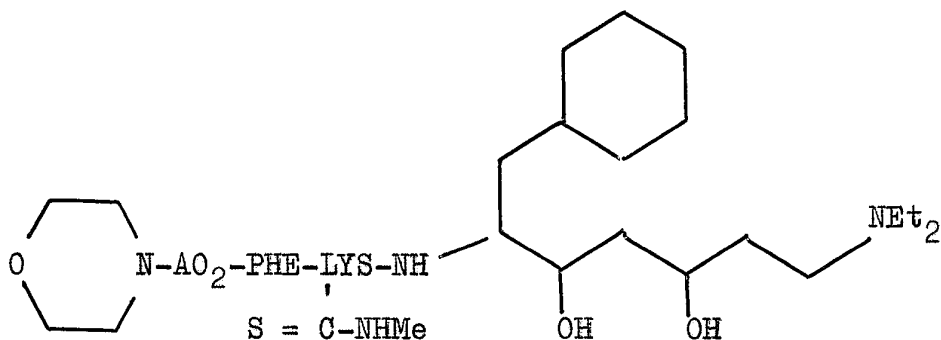
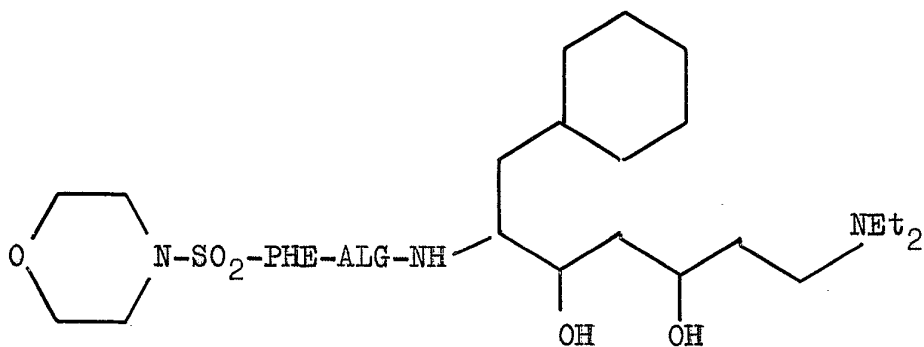
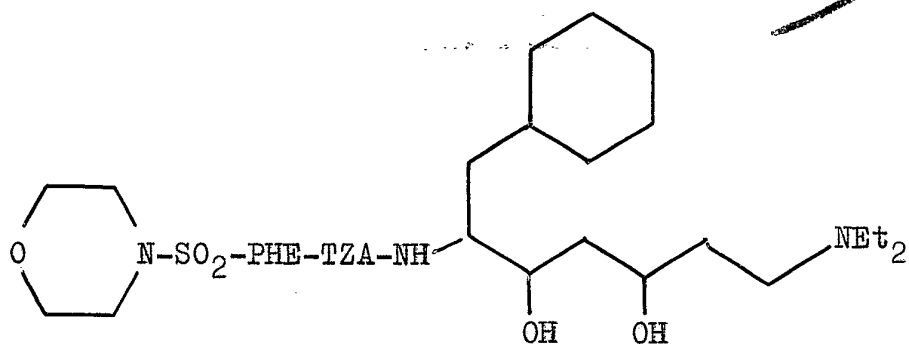


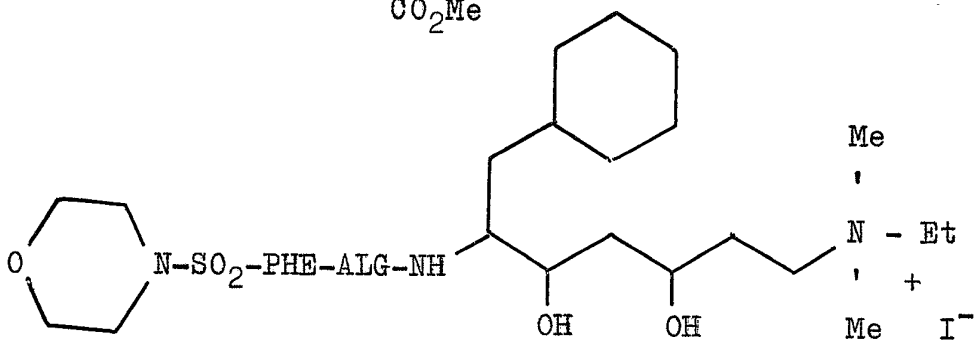
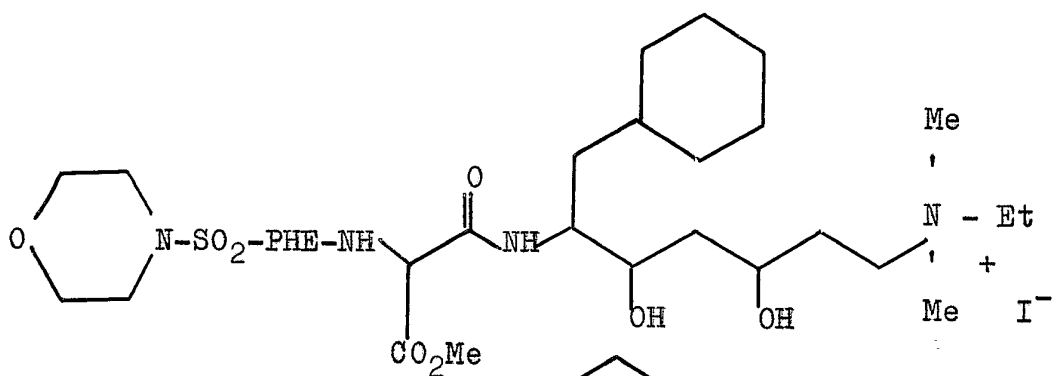
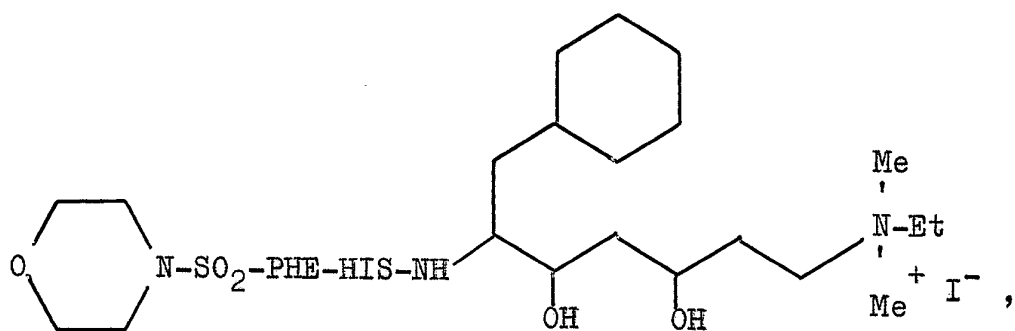
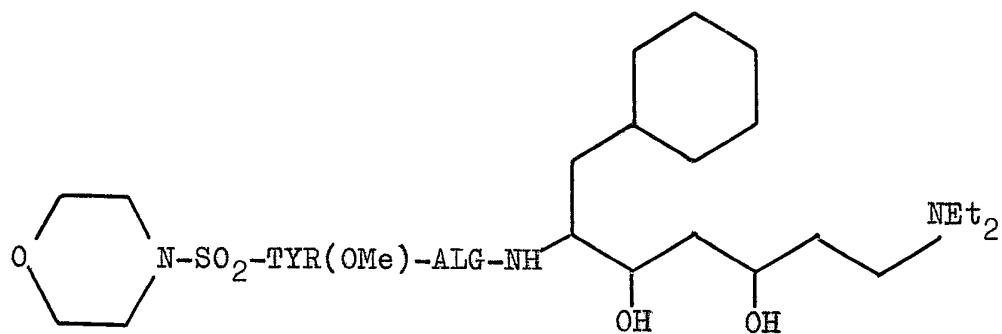
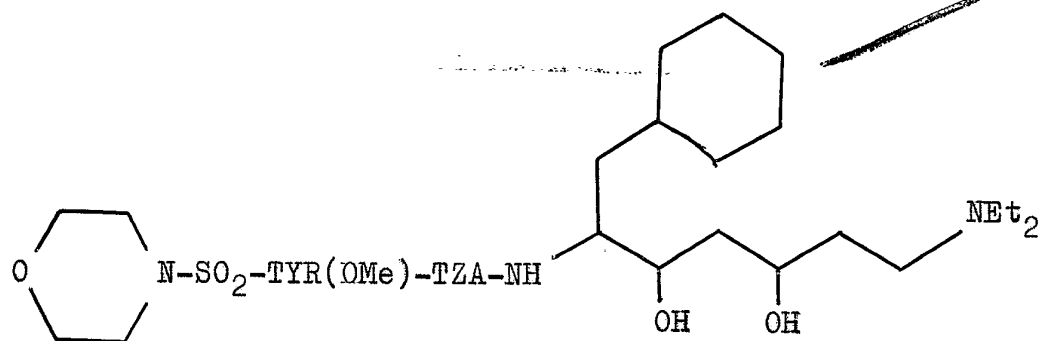


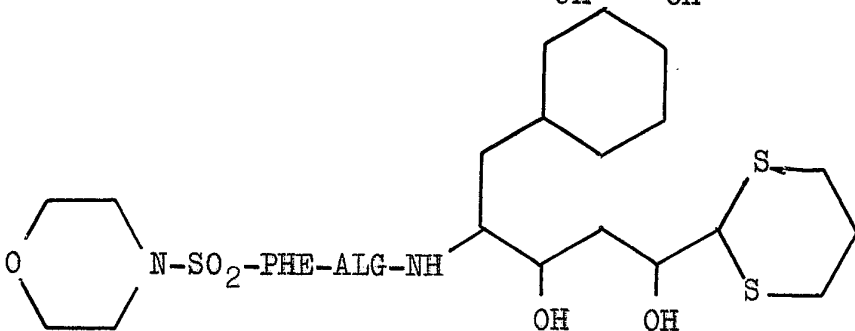
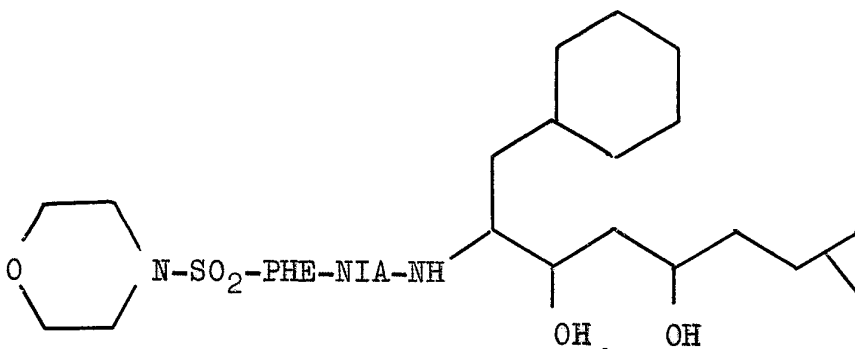
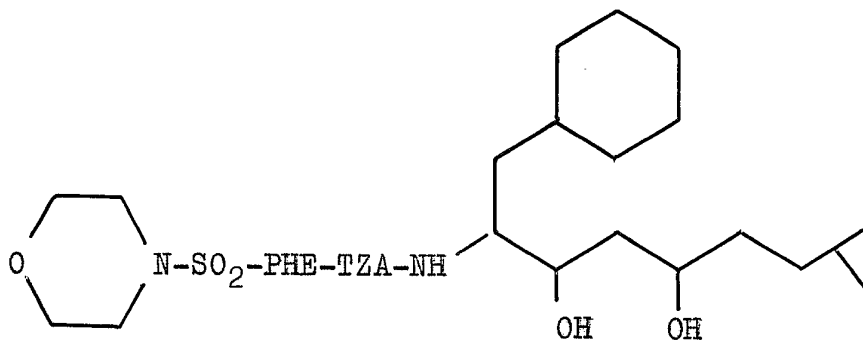
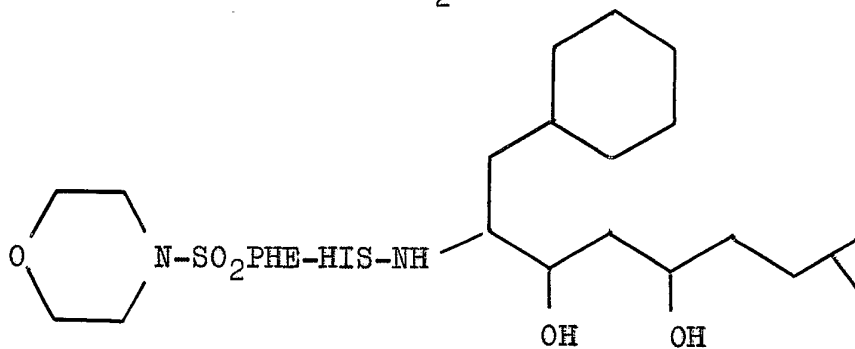
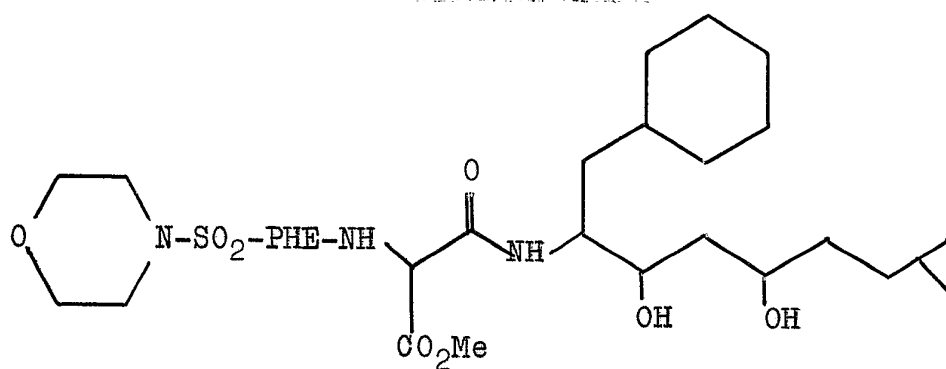



$$S \rightarrow C-NHMe$$

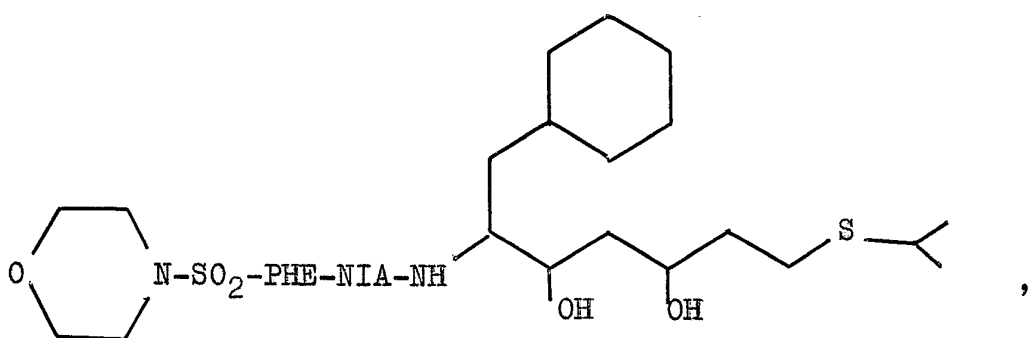
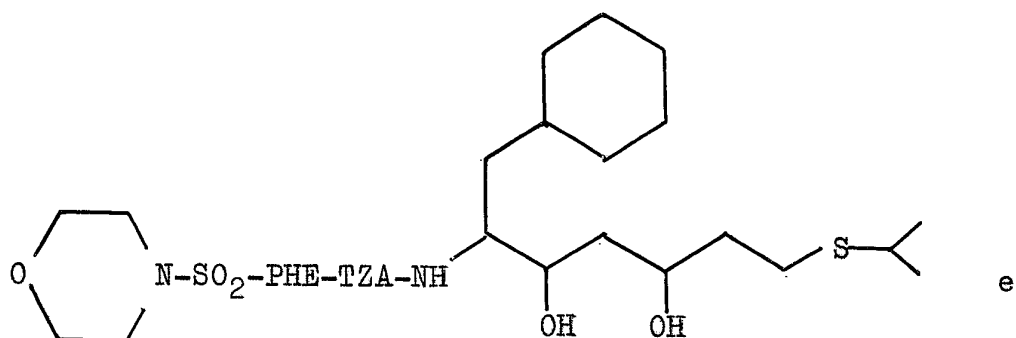
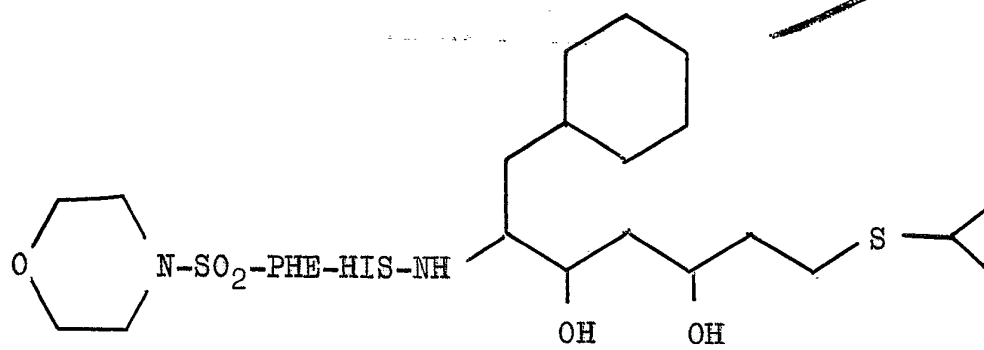




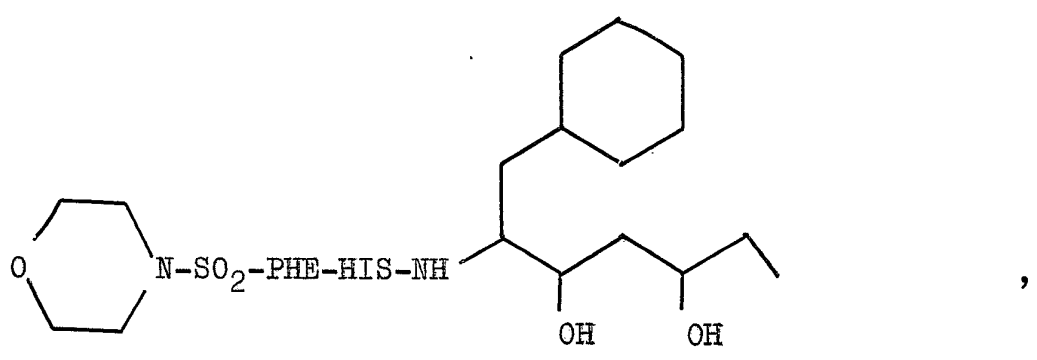
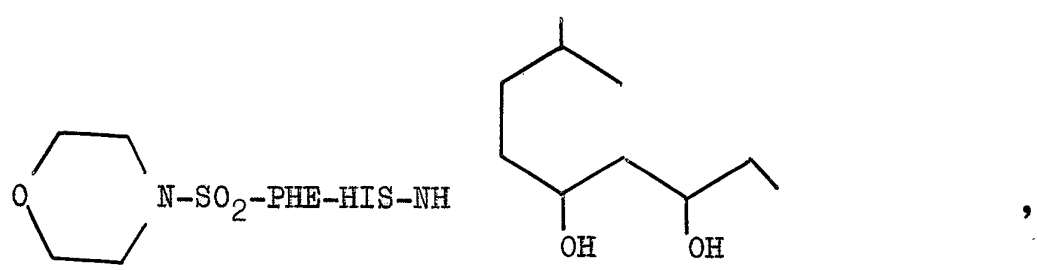


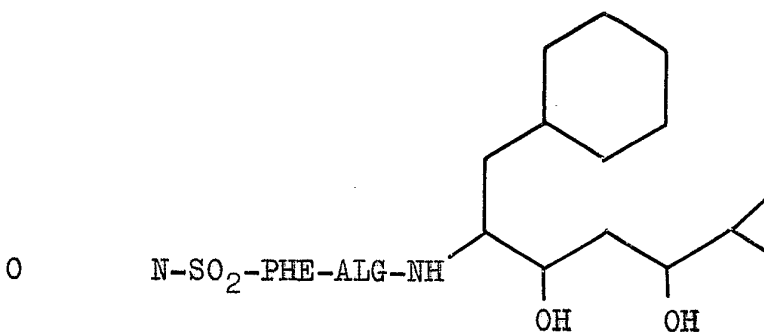
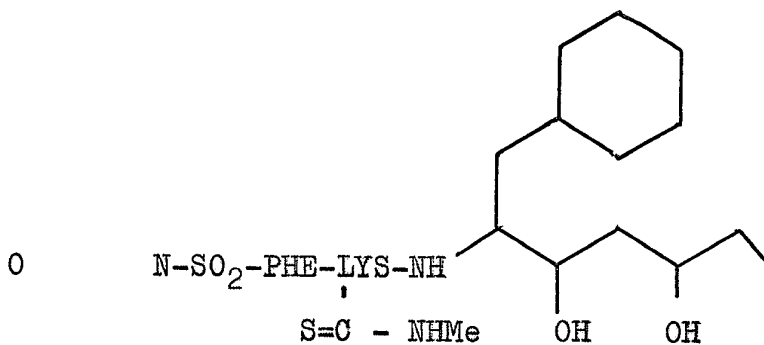
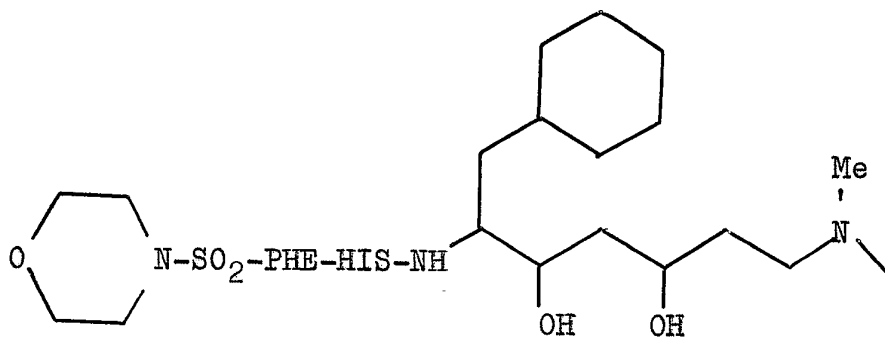
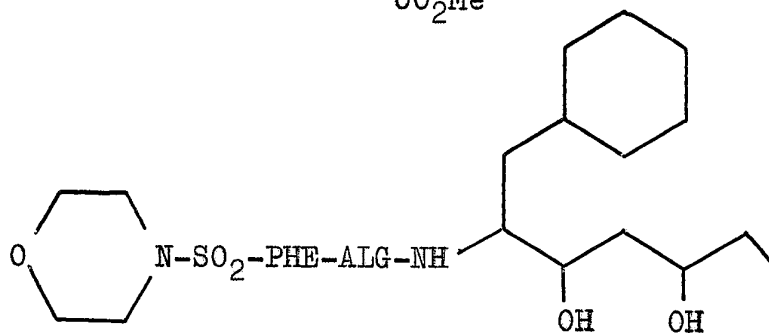
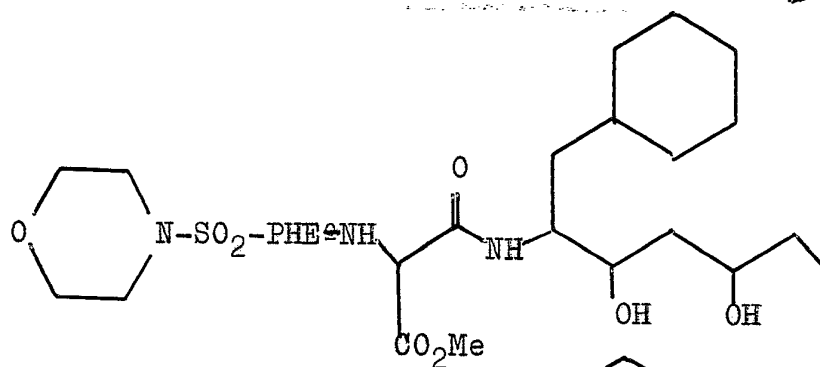


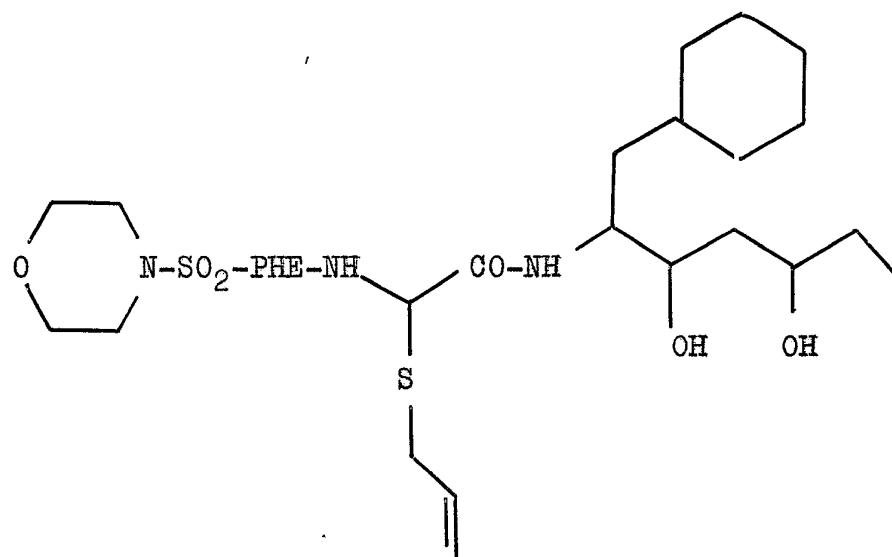
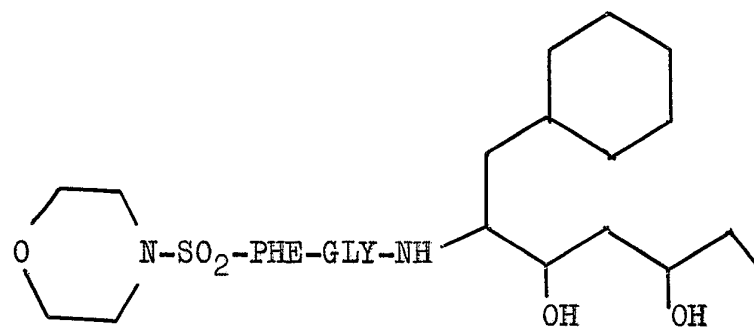
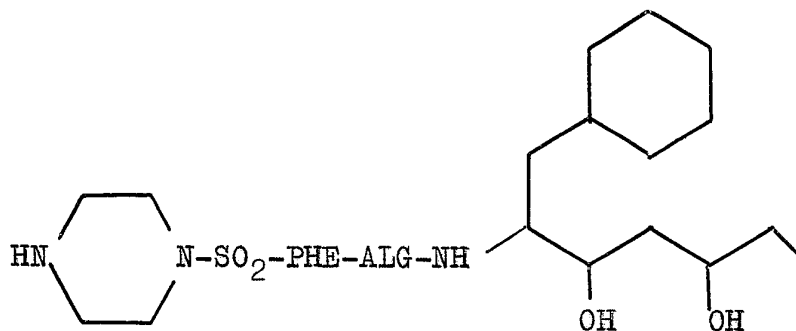
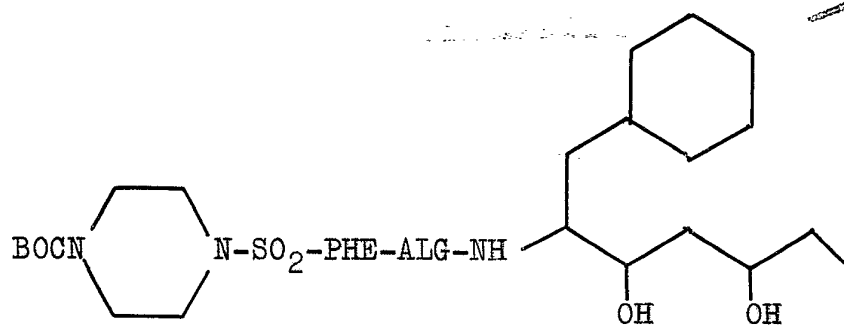


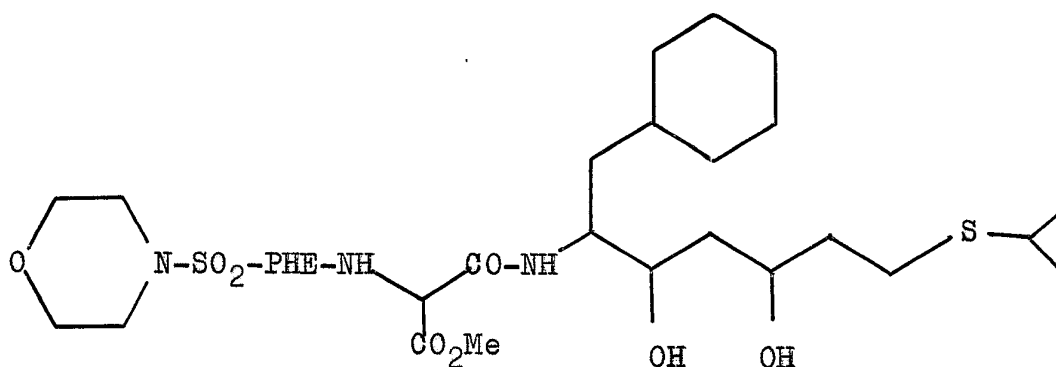
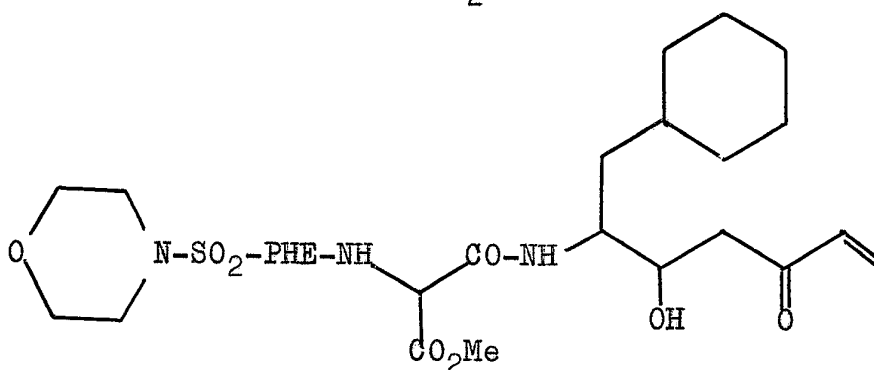
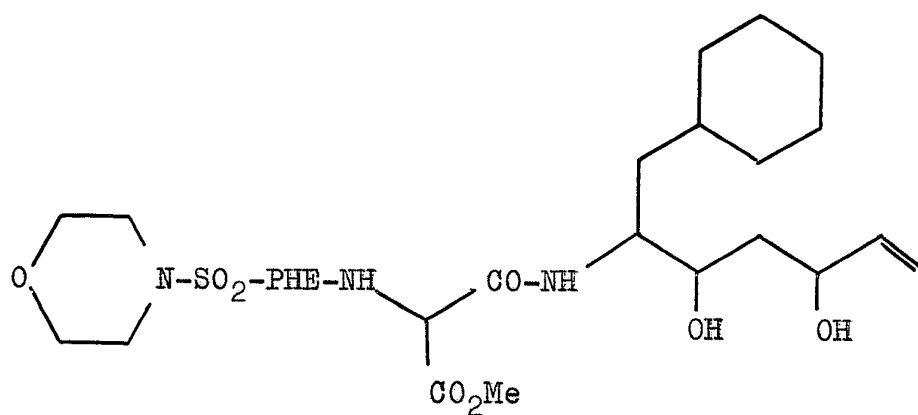


Os compostos mais preferenciais são:





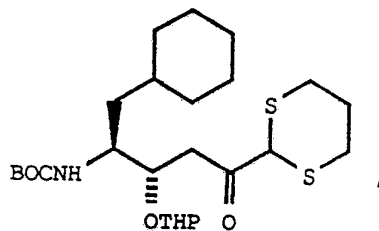
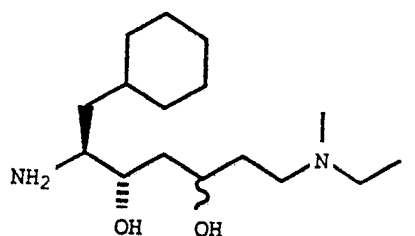
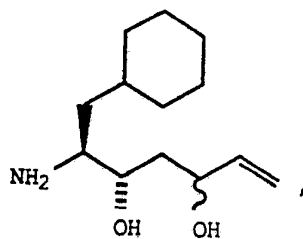
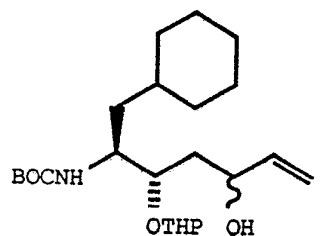
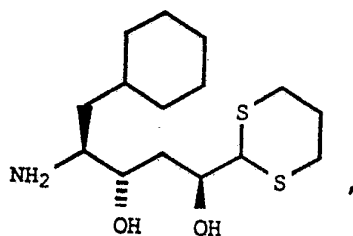
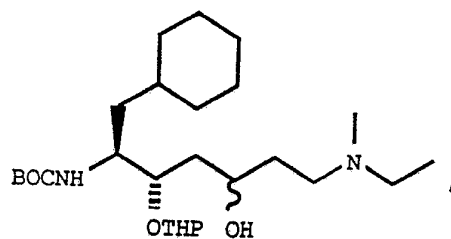
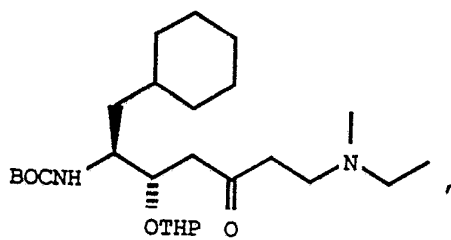
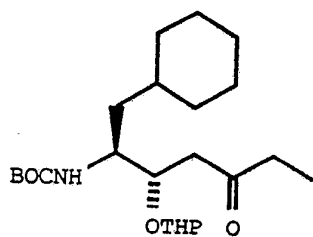
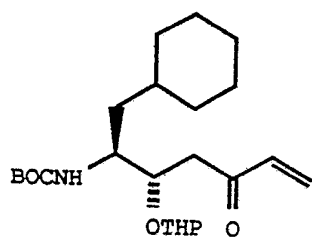


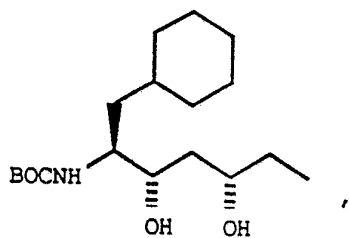
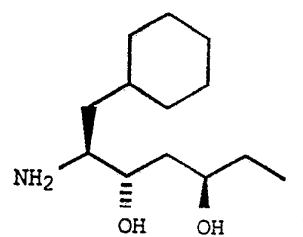
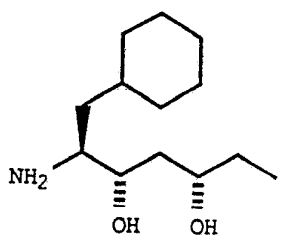
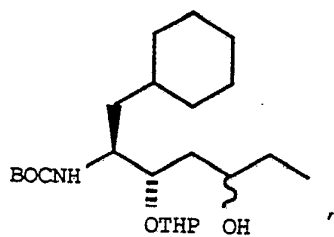
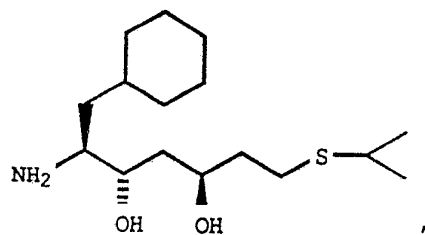
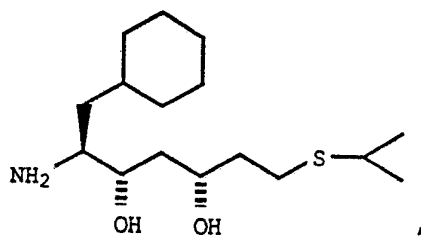
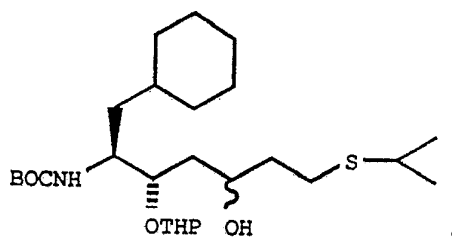
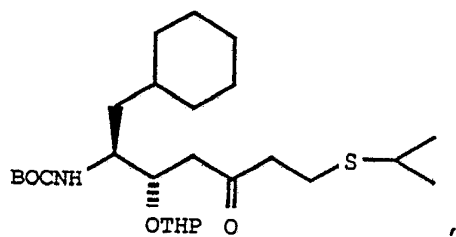
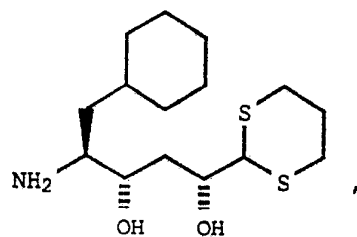
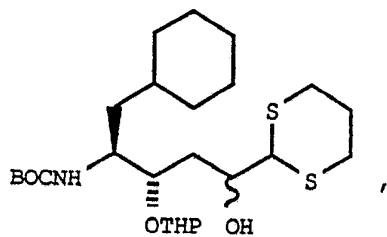


O s compostos da presente invenção possuem a vantagem de apresentarem uma propriedade hidrofílica acrescida. Esta propriedade faz com que os compostos sejam absorvidos mais facilmente.

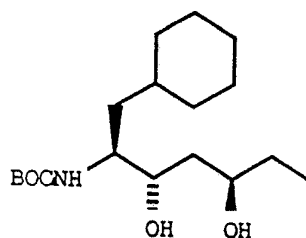
Os compostos englobam os solvatos e os hidratos e os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis dos compostos básicos de fórmula I anterior.

Alguns intermediários novos são úteis para a preparação dos compostos da presente invenção. Eles englobam, mas sem qualquer limitação, os compostos seguintes:



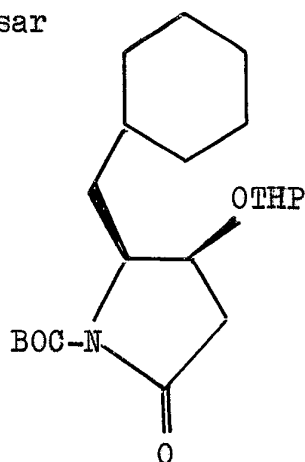


e

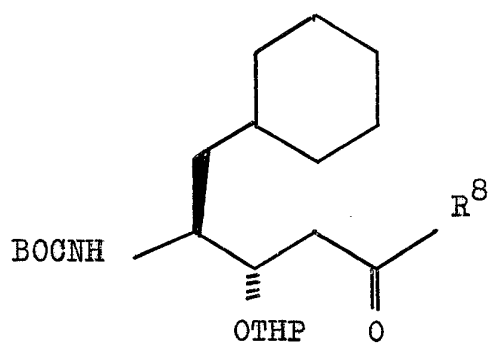


É possível preparar os compostos de fórmula I utilizando um processo que consiste em:

(a) condensar

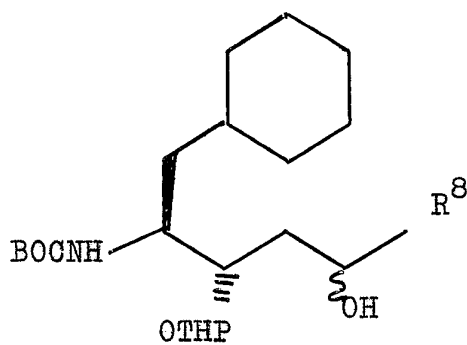


com excesso de um reagente organometálico num solvente inerte para proporcionar

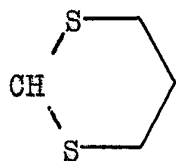


em que R<sup>8</sup> representa um grupo etilo, vinilo, isopropilo ou 1,3-ditiano-2-ilo;

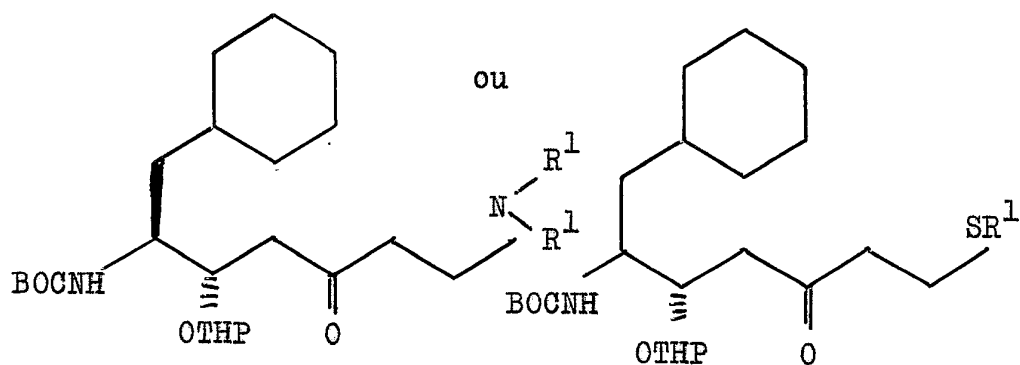
(b) reduzir com  $\text{KBH}_4$  o produto do passo (a) anterior para proporcionar



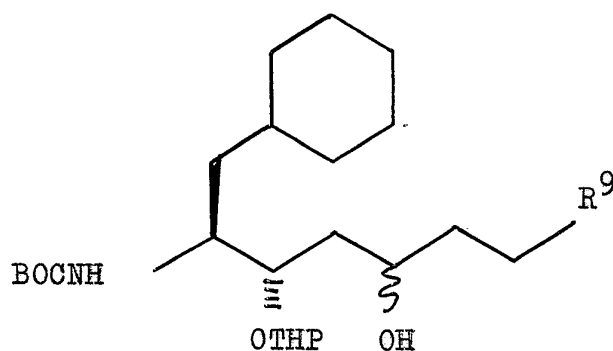
em que  $R^8$  representa  $C_2H_5$ ,  $C_2H_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,



- c) modificar o produto do passo (a) anterior em que  $R^8$  representa o grupo vinilo por reacção com aminas ou com mercaptanos para proporcionar

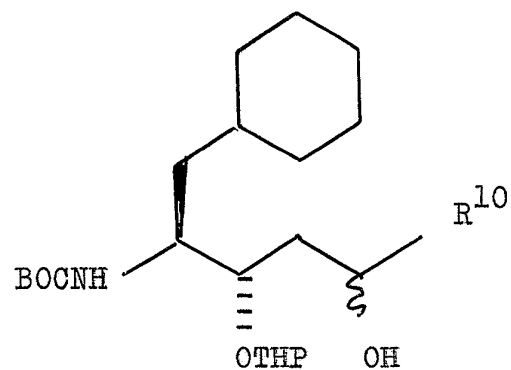


em que  $R^1$  representa um grupo alquilo inferior, reduzindo depois o produto com  $KBH_4$  para proporcionar

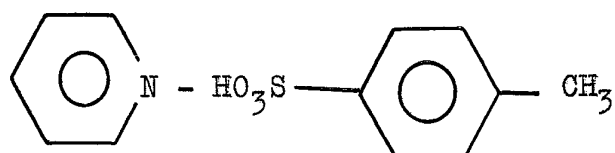


em que  $R^9$  representa o grupo  $N(R^1)_2$  ou  $SR^1$

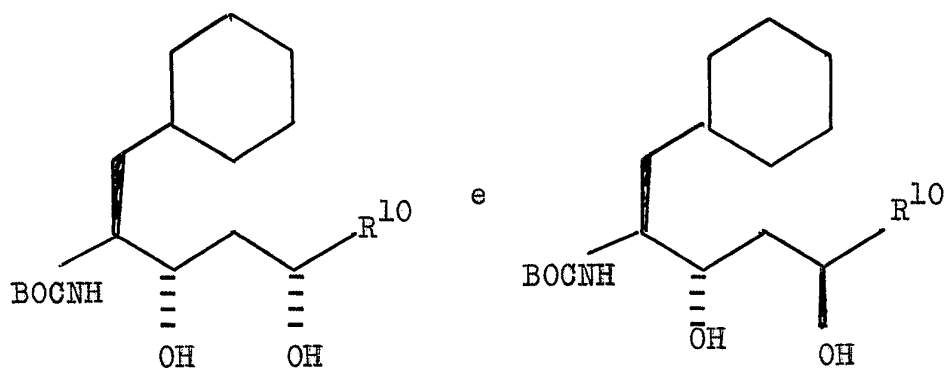
d) fazer reagir



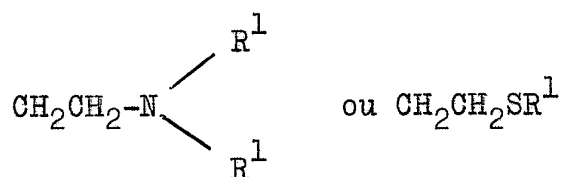
proveniente dos passos (b) ou (c) anteriores, com



num solvente prótico para proporcionar

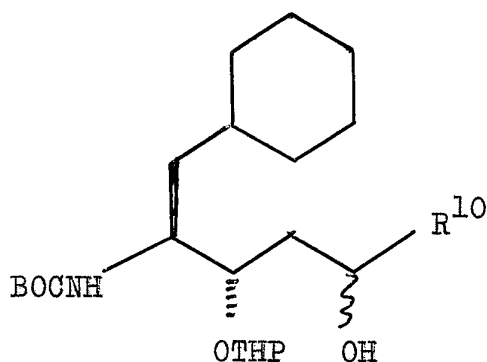


em que  $R^{10}$  representa etilo, vinilo, isopropilo, 1,3-ditian-2-ilo,

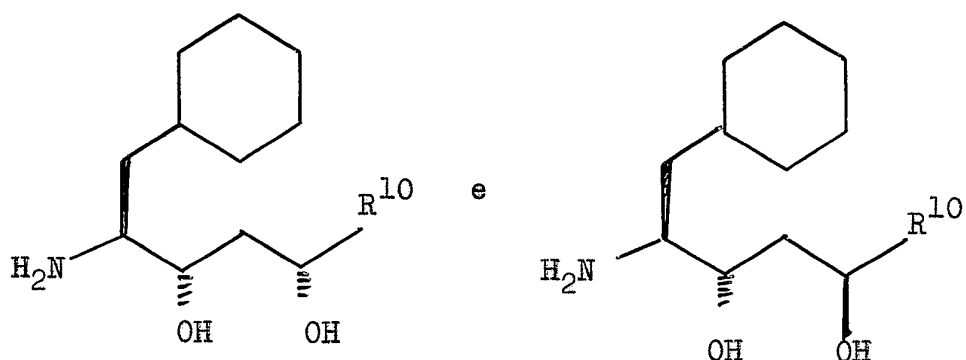


fazendo-se depois a sua separação por cromatografia em coluna; ou

e) fazer reagir, em alternativa,



proveniente dos passos (b) ou (c) anteriores, com ácido clorídrico metalónico em dicloro-metano para proporcionar



em que  $R^{10}$  possui as significações anteriormente definidas, fazendo-se depois a sua separação por cromatografia em coluna; e

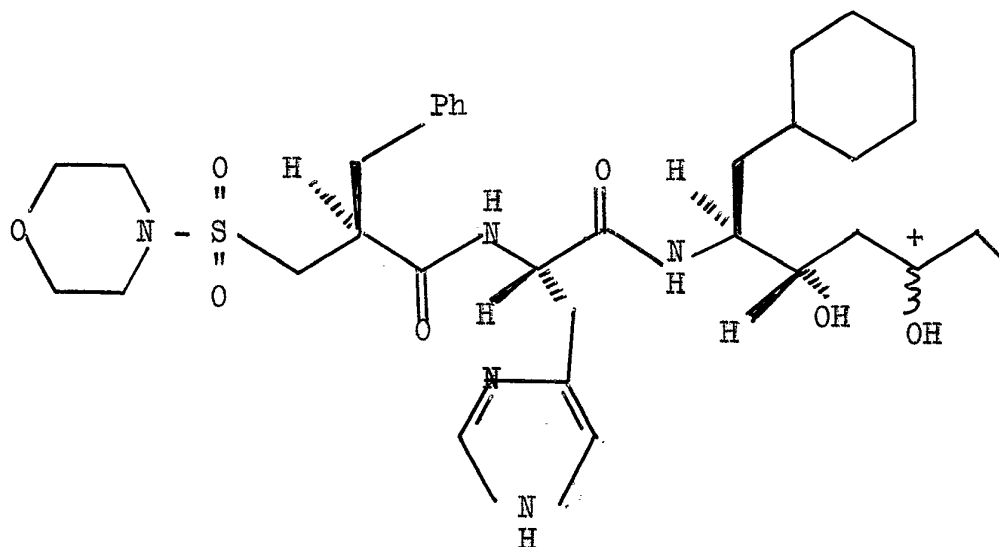
(f) utilizar os produtos do passo )d) anterior para proporcionar, por meios conhecidos, o desejado composto de fórmula I anterior.

O termo "sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável" designa um sal de adição de ácido

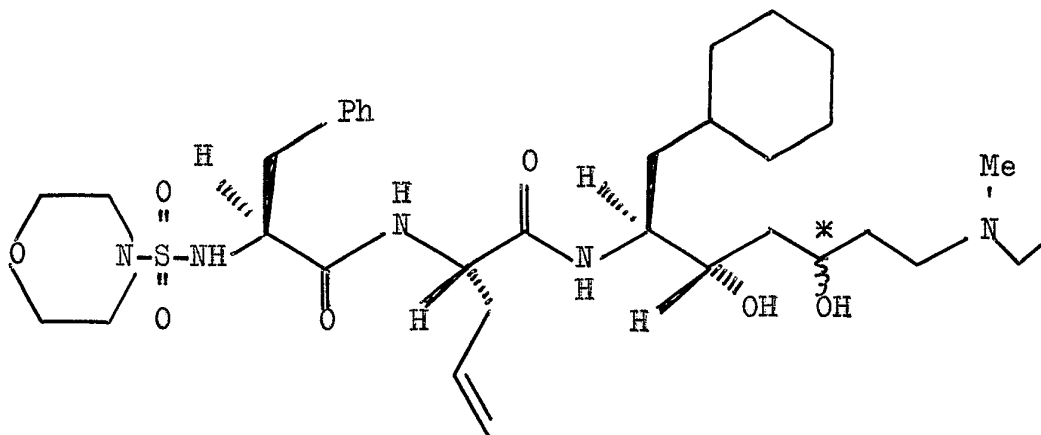
relativamente não tóxico, obtido a partir de ácidos inorgânicos tais como. por exemplo, os ácidos clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, benzóico, glucónico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, tartárico, metano-sulfónico e semelhantes. Os sais são preparados fazendo contactar a forma de base livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para proporcionar um sal por um processo convencional. As formas de base livre podem ser regeneradas tratando a forma de sal com uma base.

Os peptidos modificados da presente invenção possuem um ou vários centros quiral e cada centro pode existir na configuração R ou na configuração S. A presente invenção engloba todas as formas enantioméricas e epiméricas e bem assim as suas misturas apropriadas.

Adicionalmente, mostra-se a configuração absoluta preferida nos dois exemplos ilustrativos seguintes:



e

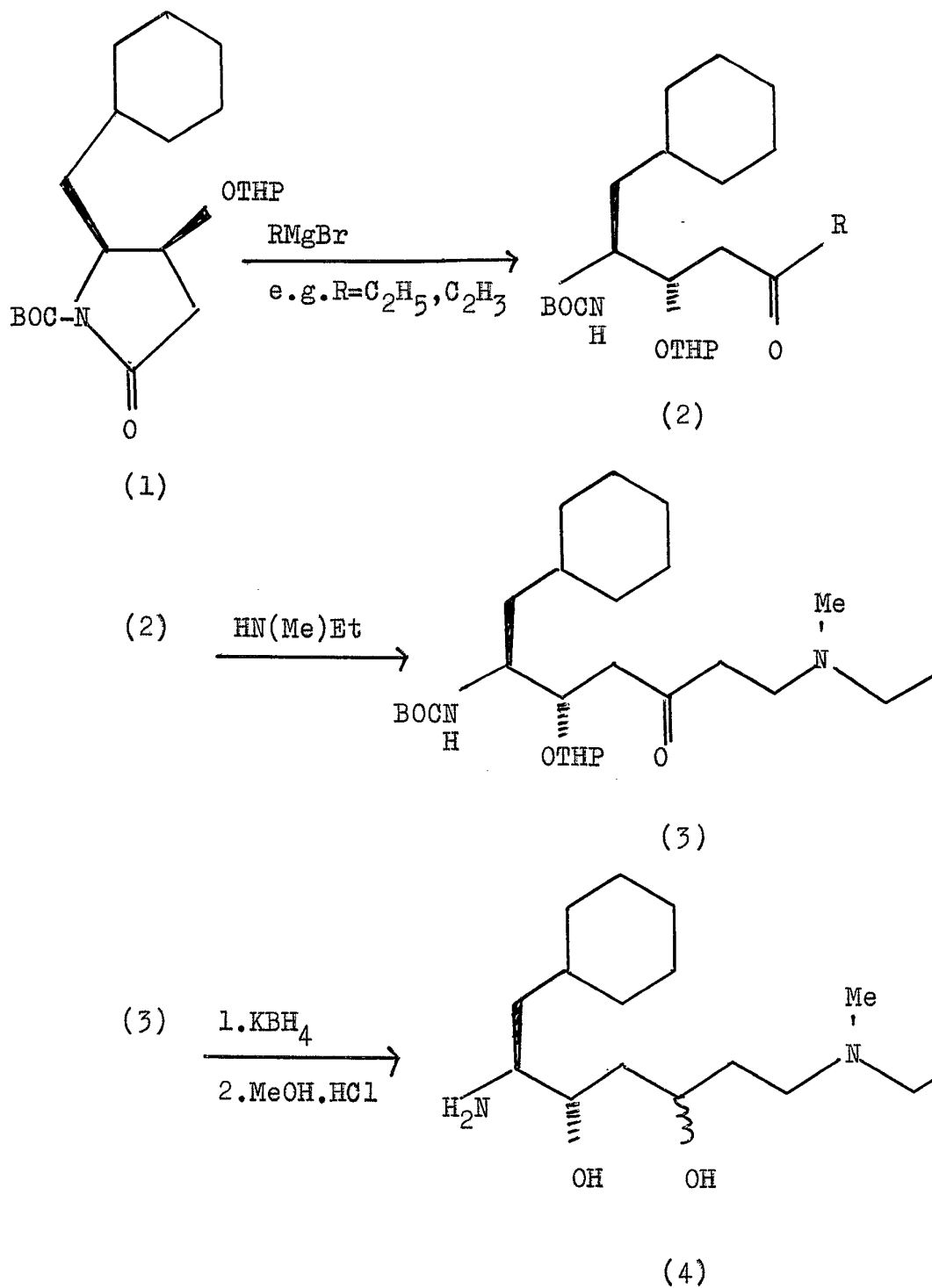


O este centro marcado com um asterisco é preferido em ambas as configurações R e S uma vez que as duas apresentam acção inibidora da renina.

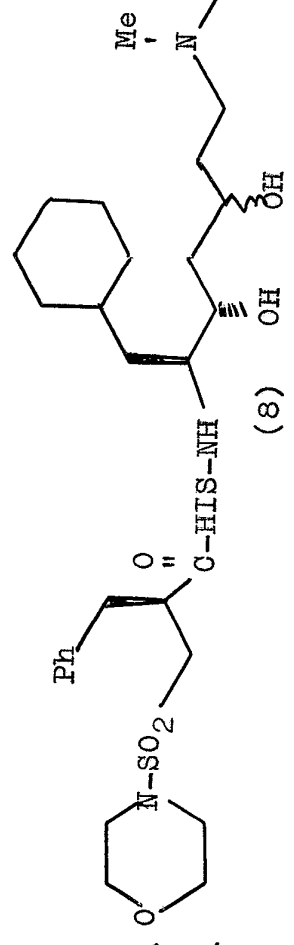
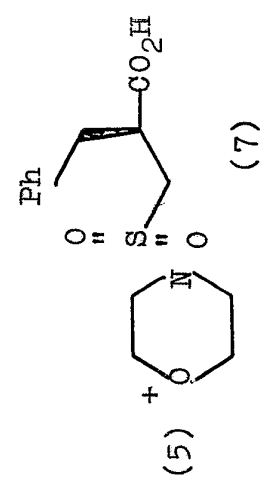
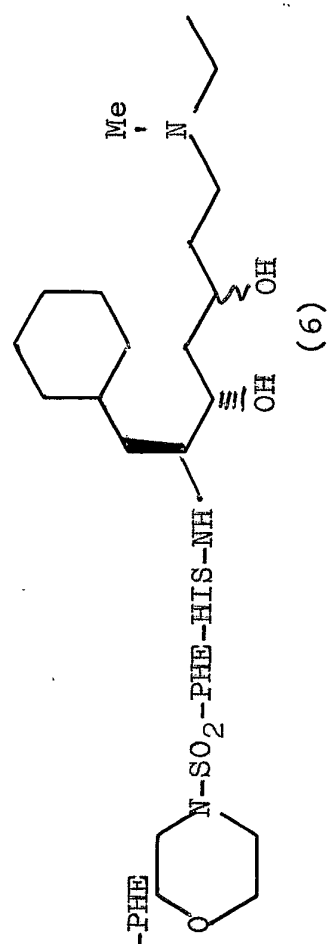
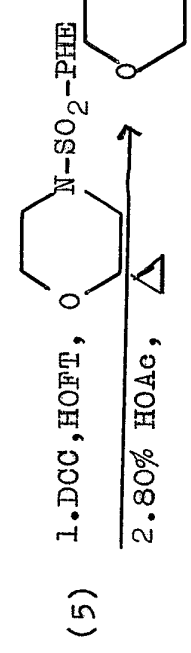
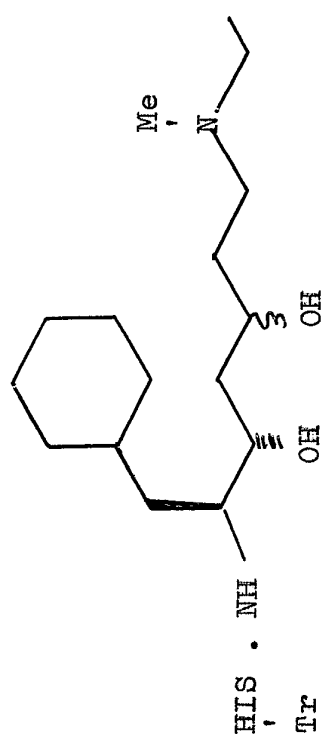
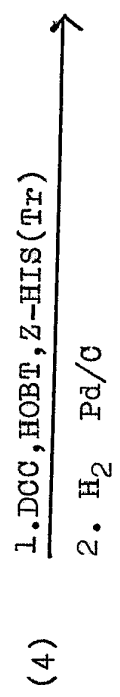
Alguns dos novos peptidos anteriormente podem ser preparados de acordo com procedimentos bem conhecidos para a preparação de peptidos, a partir dos seus aminoácidos constituintes. Outros dos novos peptidos da presente invenção são preparados por um processo passo a passo ou por um procedimento de acoplamento de fragmentos, dependendo isso do produto final particular desejado.

O esquema seguinte ilustra os novos métodos para a preparação de alguns peptidos da presente invenção.

ESQUEMA I

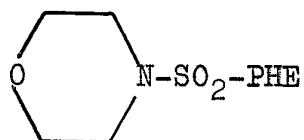


....



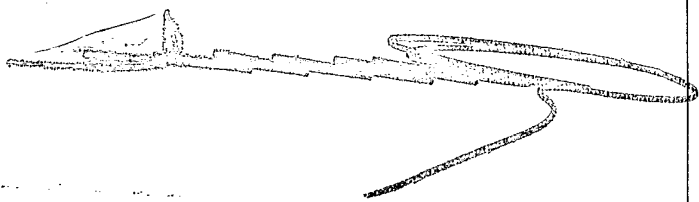
De acordo com o Esquema I anterior, faz-se reagir a BOC-lactam (1) (preparada de acordo com métodos descritos na Patente Norte Americana Nº 4 876 343) com excesso de reagente de Grignard tal como o brometo de vinil- ou etil-magnésio num solvente inerte tal como o éter ou THF, para proporcionar o produto (2) de anel aberto. No caso de se utilizar o aducto de vinilo, ainda se pode modificar a cadeia lateral R utilizando os processos de Michael de adição de amins e de mercaptanos. O Esquema I mostra a adição de N-metil-amino-etano para proporcionar (3). A redução com um agente hidreto tal como  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{KBH}_4$ ,  $\text{ZnBH}_4$ ,  $\text{LiBH}_4$  e semelhantes, num solvente prático, tal como MeOH, EtOH,  $i\text{PrOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  seguindo-se a remoção dos grupos de protecção com reagentes ácidos tais como  $\text{MeOH.HCl}$  ou TFA proporciona o amino-diol (4) na forma de uma mistura de dois diastereómeros que se separam por cromatografia em coluna.

O acoplamento passo a passo e a des-protecção de Z-HIS(Tr) e de

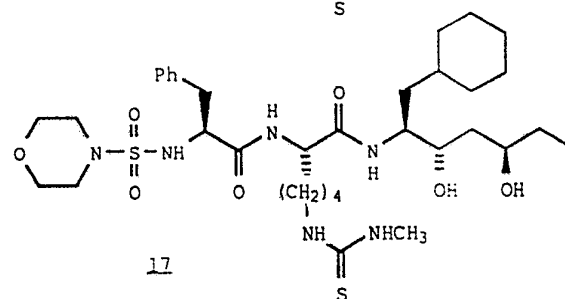
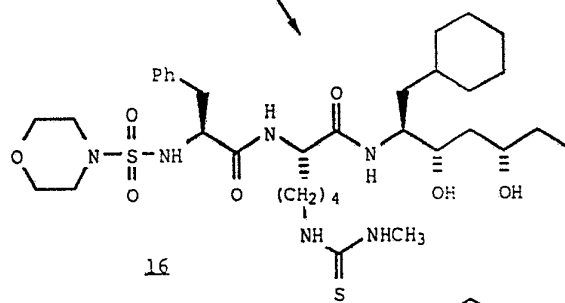
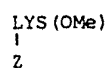
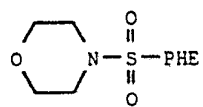
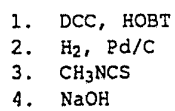
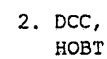
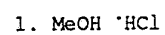
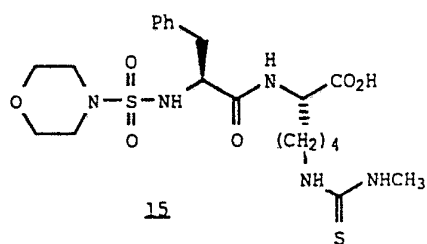
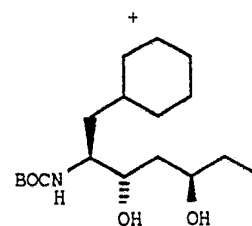


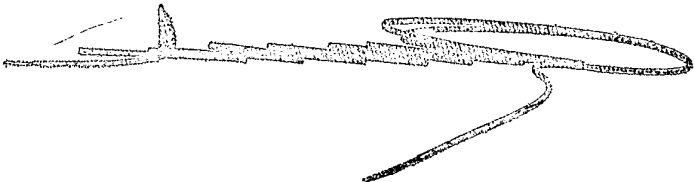
(preparado de acordo com o Pedido de Patente Europeia Nº 314060, por métodos normalizados na especialidade da química dos peptidos), proporciona o inibidor de renina (6). Em alternativa é possível fazer o acoplamento do intermediário (5) ao ácido carboxílico (7) para proporcionar o inibidor de renina (8) após remoção dos grupos de protecção. Os dois diastereómeros do intermediário (4) originam inibidores de renina activos.

No Esquema II representa-se uma estratégia alternativa, altamente convergente para a síntese de compostos da presente invenção. A remoção selectiva do grupo de protecção THP a partir de 12, utilizando um rea-



gente ligeiramente ácido tal como o p-tolueno-sulfonato de piridínio, num solvente prático tal como o etanol, o metanol e ou o isopropanol, a uma temperatura compreendida entre 20 e 70°C, proporciona os 1,3-dióis diastereoméricos 13 e 14. Estes dióis são separados facilmente por cromatografia intermitente sobre gel de sílica. Os compostos 13 e 14 são depois acoplados individualmente para formarem um fragmento A-X-Y tal como 15 de modo a proporcionarem os inibidores de renina desejados 16 e 17. Os fragmentos A-X-Y são preparados por métodos normalizados na especialidade da química dos peptídeos.





A estratégia do encadeamento peptídico e a selecção e a remoção dos grupos de protecção encontra-se descrita no Capítulo 1 de "The Peptide Bond" em "The Peptides. Analysis, Synthesis, Biology," E. Gross e J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, NY, 1979, Vol. 1, pp. 42-44.

O método DCC/HOBT do acoplamento é bem conhecido pelos especialistas na matéria e encontra-se descrito no Capítulo 5 de "The Carbodiimide Method" by D. H. Rich e J. Singh em "The Peptides. Analysis, Synthesis, Biology," E. Gross and J. Meienhofer, Eds., Academic Press, New York, NY, 1979, Vol. 1, pp. 241-261.

O acoplamento peptídico depende do facto de se activar a extremidade carboxi do aminoácido protegido por amino e da sua condensação com outro peptido que contenha uma extremidade amino livre. Para além do método do acoplamento DCC anteriormente descrito, os outros métodos para a activação do grupo carboxilo de um aminoácido protegido englobam:

- 1) Um método da azida - descrito no Capítulo 4 da obra anteriormente referida.
- 2) Um método do anidrido misto -  
- descrito no Capítulo 6 da obra anteriormente referida.
- 3) Um método do éster activo - descrito no Capítulo 3 da obra anteriormente referida.

O termo "alquilo inferior" refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo entre um e seis átomos de carbono incluindo, sem qualquer limitação, os grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-



propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, 2-metil-hexilo, n-pentilo, 1-metil-butilo, 2,2-dimetil-butilo, 2-metil-pentilo, 2,2-dimetil-propilo, n-hexilo e semelhantes.

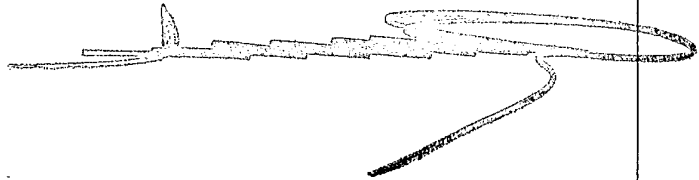
O termo "arilo" significa fenilo, naftilo ou outros grupos aromáticos, incluindo os mono- ou bi-cíclicos, os quais podem ser substituídos, especialmente mono-substituídos, por F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OH, OR, ou R, em que R representa um grupo alquilo inferior.

O termo "heteroarilo" refere-se a anéis heterocíclicos aromáticos contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado entre O, S, e N e possuindo entre três e cinco átomos de carbono, incluindo os tiazóis e os imidazóis, mas sem que estes constituem qualquer limitação.

Os compostos da presente invenção são úteis para o tratamento da hipertensão associada à renina, do colapso cardíaco congestivo e do hiperaldosteronismo. São também úteis como instrumentos de diagnóstico para a determinação da presença de hipertensão associada à renina ou da hiperaldosteronismo.

As composições farmacêuticas que incorporam uma quantidade eficaz do composto da presente invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável fazem parte da presente invenção. Um aspecto importante da presente invenção consiste num método de tratamento da hipertensão associada à renina o qual consiste em administrar a um mamífero uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto da invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Constitui outro aspecto igualmente importante da presente invenção o método para o tratamento do hiperaldosteronismo num mamífero, o qual consiste em administrar a esse mamífero uma composição farmacêutica



contendo uma quantidade eficaz de um composto da presente invenção em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

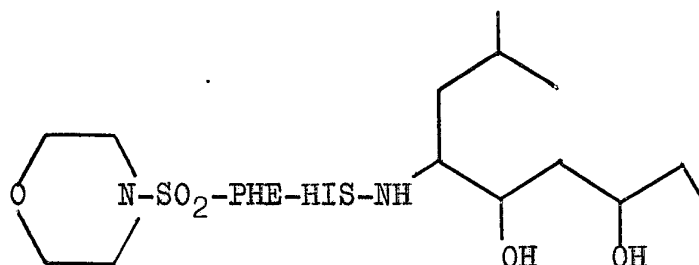
Há um aspecto adicional da presente invenção que consiste num método para o tratamento do colapso cardíaco congestivo num mamífero caracterizado por se administrar a esse mamífero uma composição farmacêutica contendo uma quantidade eficaz de um composto em combinação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A eficácia dos compostos anteriormente referidos é determinada através de um teste que determina a actividade inibidora da renina in vitro. Esta actividade é determinada por um ensaio radio imunológico para a angiotensina I. Neste ensaio, a enzima renina incubada durante 2 horas à temperatura de 37°C na presença de um substrato, o angiotensinogénio, gera o produto que é a angiotensina I. Faz-se a adição dos compostos testados à mistura de incubação. A actividade relativa é determinada pelo valor IC<sub>50</sub>, o qual representa a concentração molar do composto testado que provoca uma inibição de 50% da actividade da renina.

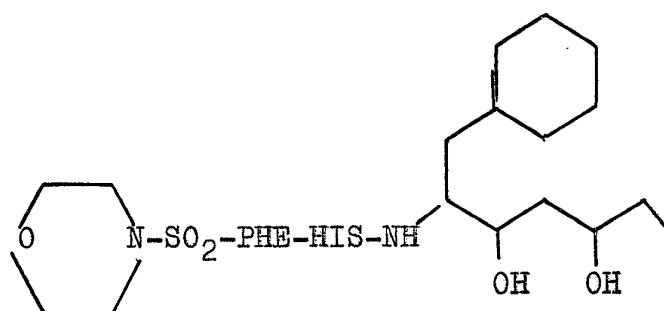
QUADRO II

Composto

IC<sub>50</sub>(nM)

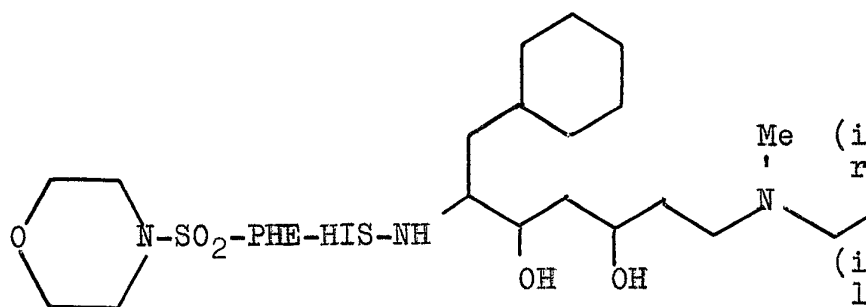


18



(isómero rápido 11

(isómero lento 1.1

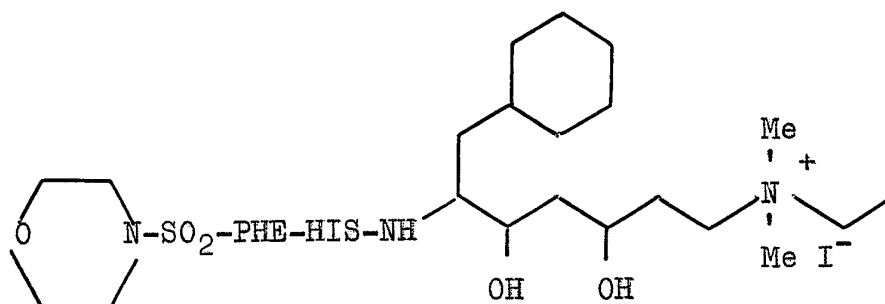


Me (isómero rápido)

280

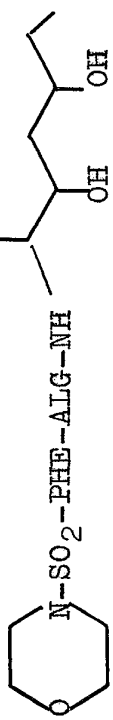
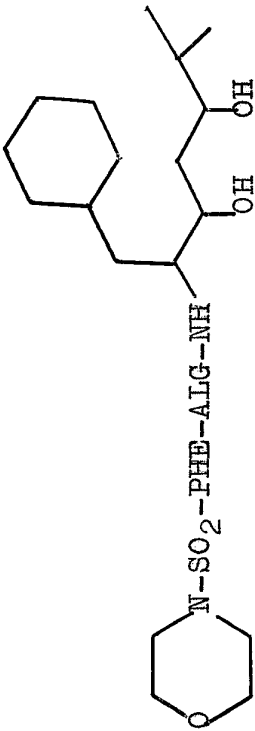
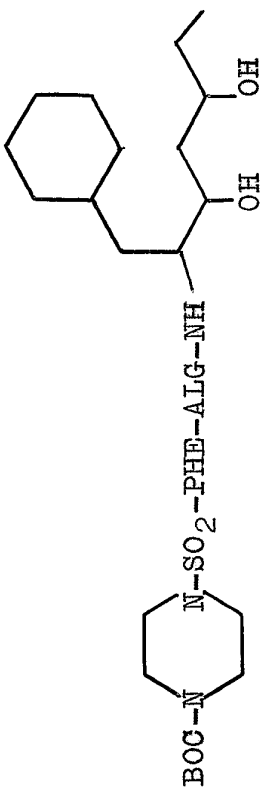
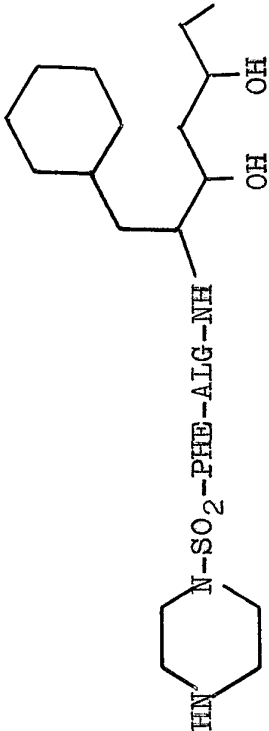
(isómero lento)

220



500

QUADRO II (continuação)

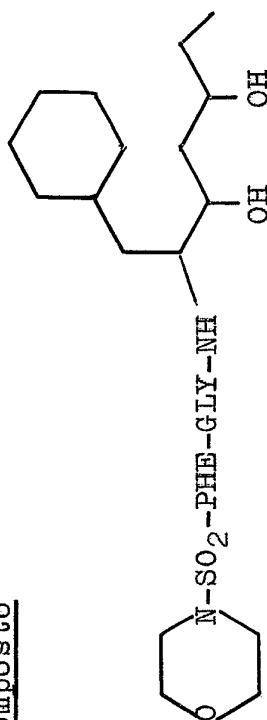
| <u>Composto</u>                                                                       | <u>IC<sub>50</sub> (nM)</u>                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|    | (isômero rápido) 0.90<br>(isômero lento) 0.24 |
|    | (isômero lento) 0,26                          |
|   | (isômero lento) 0,47                          |
|  | (isômero lento) 1.35                          |

...

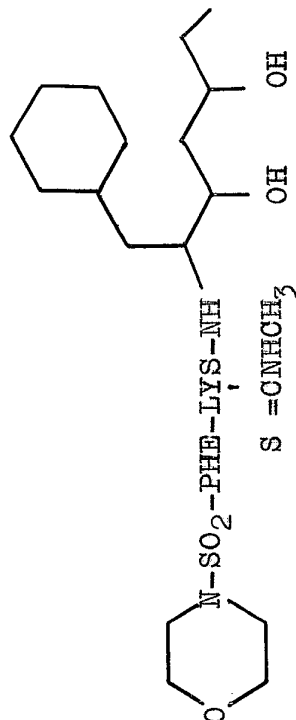
QUADRO II (Continuação)

Composto

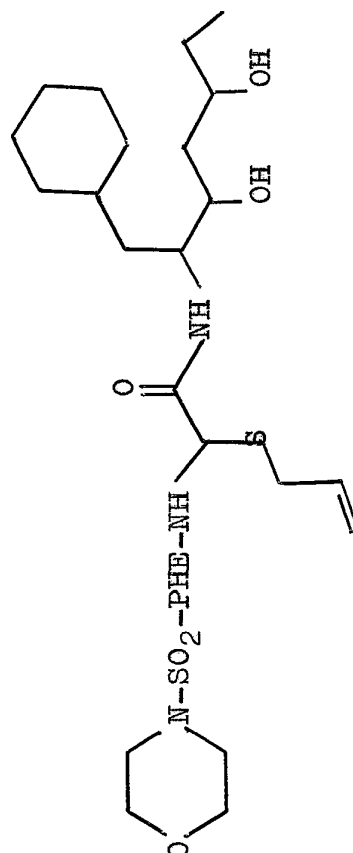
IC<sub>50</sub> (nM)



(isômero rápido) >100  
(isômero lento) 43.8

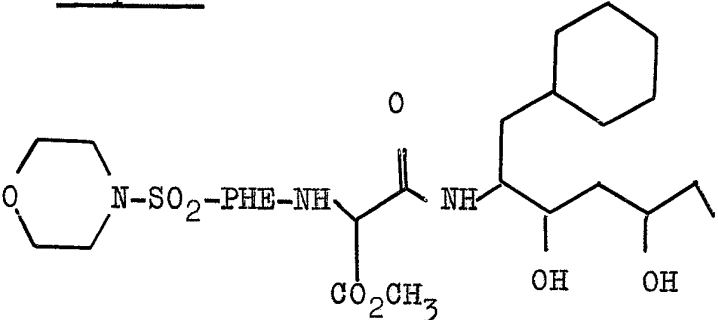
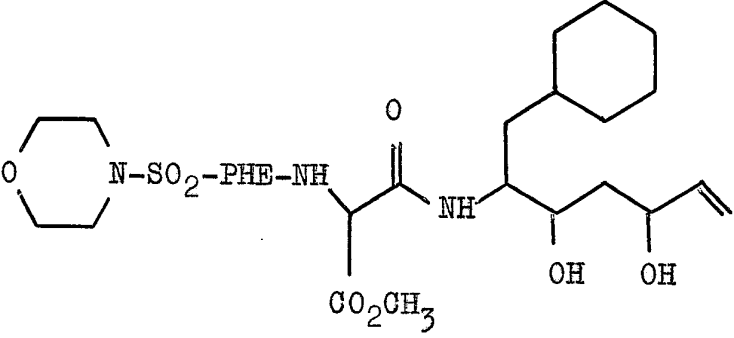
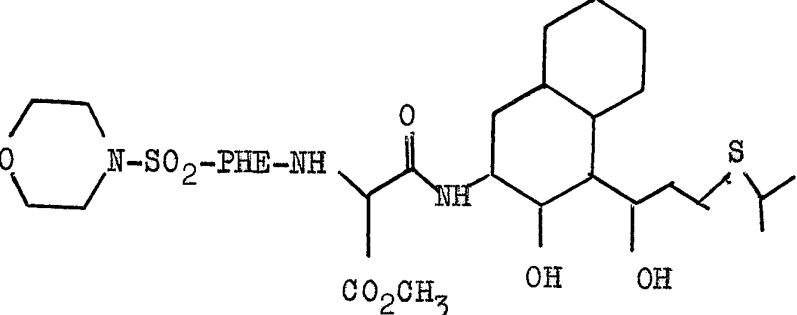
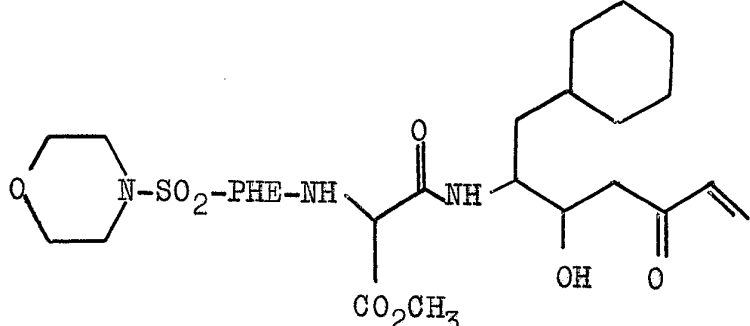


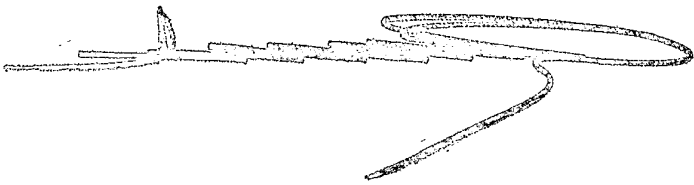
(isômero lento) >100



(isômero rápido) 13.0

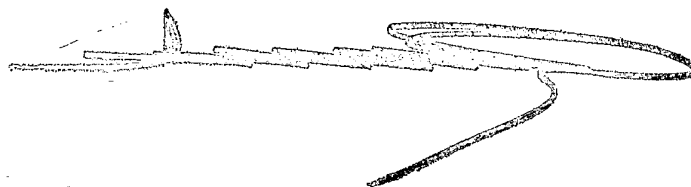
# QUADRO II (Continuação)

| <u>Composto</u>                                                                      | <u>IC<sub>50</sub> (nM)</u>                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|     | (isómero rápido) 5.8<br>(isómero lento) 0.75  |
|   | (isómero lento) 2.1                           |
|  | (isómero rápido) 17.0<br>(isómero lento) 4.95 |
|  | 36.4                                          |



Conforme se pode observar na tabela anterior, os compostos da presente invenção possuem um efeito significativo sobre a actividade da renina e por isso são úteis para o tratamento da hipertensão, do hiperaldos-teronino e do colapso cardíaco congestivo.

Para a preparação de composições farmacêuticas incorporando os compostos descritos na presente invenção, os veículos inertes farmacêuticamente aceitáveis podem ser sólidos ou líquidos. As preparações no estado sólido englobam os pós, as pastilhas, os grânulos dispersíveis, as cápsulas, os comprimidos e os supositórios. Um veículo sólido pode ser constituído por um ou várias substâncias as quais podem desempenhar também a função de diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes ou agentes desintegradores das pastilhas; pode ser também um material de encapsular. No caso dos pós o veículo é um sólido finamente dividido o qual se mistura com o composto activo finamente dividido. Nas pastilhas mistura-se o composto activo com o veículo que possua as necessárias propriedades ligantes em proporções adequadas e faz-se a compactação na forma e dimensões desejadas. O pó e as pastilhas contêm preferencialmente desde 5 até um valor compreendido entre 10 e 70% de ingrediente activo. Os veículos sólidos adequados são o carbonato de magnésio, o estearato de magnésio, o talco, o açúcar, a goma alcantira, metil-celulose, uma cera de baixo ponto de fusão, manteiga de cacau e semelhantes. O termo "preparação" designa a formulação do composto activo com material de encapsular utilizado como veículo proporcionando uma cápsula na qual o ingrediente activo (com ou sem outros veículos) se encontra rodeado pelo veículo, o qual deste modo fica em associação com ele. De modo identico consideram-se também englobados os comprimidos. As pastilhas, os pós, os comprimidos e as cápsulas podem ser utilizados como formas de dosagem sólida adequadas para administração oral.

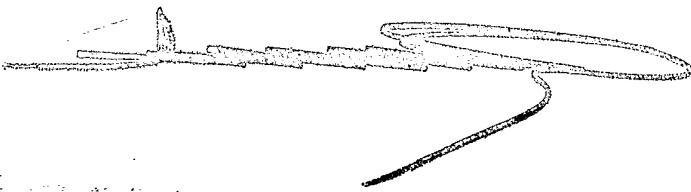


O composto da presente invenção pode ser administrado oral, bocal e parenteralmente, por aspersão de inalação, rectal ou topicamente em formulações de dosagem unitária contendo veículos, adjuvantes e excipientes farmacêuticamente aceitáveis convencionais e não tóxicos, conforme desejado. O termo "parenteral" agora utilizado significa injeções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intrasternais, ou a aplicação de técnicas de infusão.

Para se fazer a preparação de supositórios procede-se primeiro à fusão de uma cera de baixo ponto de fusão tal como uma mistura de glicéridos de ácidos gordos ou de manteiga de cacau e depois aí se faz a dispersão homogênea do ingrediente activo, por agitação. A seguir verte-se a mistura fundida homogênea em moldes de dimensões convenientes, deixa-se arrefecer e consequentemente solidificar.

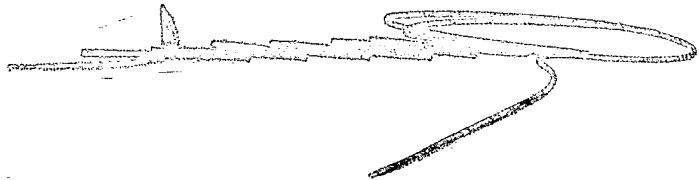
As preparações no estado líquido englobam as soluções, as suspensões e as emulsões. Como exemplo é possível referir as soluções em água ou em água/propileno-glicol para injeção parenteral. As preparações líquidas também podem ser formuladas numa solução aquosa de polietileno-glicol, as suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas fazendo-se a dispersão do componente activo finamente dividido, em água, utilizando um material viscoso, isto é, gomas naturais ou sintéticas. resinas, metil-celulose, carboxi-metil-celulose de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Consideram-se também englobadas as preparações no estado sólido as quais se destinam a ser convertidas, imediatamente antes da utilização, em preparações no estado líquido tanto para administração oral como parenteral. Essas preparações líquidas englobam as soluções,



as suspensões e as emulsões. Essas preparações particulares no estado sólido são convenientemente fornecidas numa forma de dosagem unitária e, sendo assim, são utilizadas para proporcionar uma unidade de dosagem líquida simples. Em alternativa é possível fornecer material sólido suficiente de modo que, após conversão para o estado líquido, se obtenham múltiplas doses individuais no estado líquido, fazendo-se a medição de volume pre-determinado dessa preparação no estado líquido, utilizando por exemplo uma seringa, uma colher de chá, ou outro recipiente volumétrico. No caso de se preparar doses líquidas múltiplas por esse processo, é preferível manter a parte não utilizada das referidas doses líquidas, a uma temperatura baixa (isto é, sob refrigeração) no sentido de retardar a possível decomposição. As preparações no estado sólido destinadas a serem convertidas ao estado líquido podem conter, para além do ingrediente activo, aromatizantes, corantes, estabilizadores, tampões, edulcorantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizadores e semelhantes. O líquido utilizado para preparação de uma formulação no estado líquido pode ser a água, a água isotónica, o etanol, a glicerina, o propileno-glicol e semelhantes, e bem assim as suas misturas. Naturalmente, o líquido utilizado será escolhido tendo em consideração a via de administração, por exemplo, as preparações líquidas contendo grandes quantidades de etanol não são adequadas para utilização parenteral.

De preferência a composição farmacéutica encontra-se numa forma de dosagem unitária. Encontrando-se nessa forma, subdivide-se a preparação em doses unitárias que contenham quantidades apropriadas de componente activo. A forma para dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, por exemplo, pastilhas, cápsulas e pós embalados em frascos ou em ampolas. A forma para dosagem unitária pode ser também uma cápsula, um comprimido



ou a própria pastilha, ou pode ser um número apropriado de quaisquer destas formas embaladas.

A quantidade de composto activo numa dose unitária de preparação pode variar ou ser ajustada desde 1 mg até 500 mg, de preferência desde 5 a 100 mg de acordo com a aplicação particular e de acordo com a potência do ingrediente activo. Se desejado as composições podem conter também outros agentes terapeuticos compatíveis.

Na utilização terapeutica dos inibidores de renina, a dosagem para os mamíferos, na hipótese de se tratar de um paciente de 70 quilos, varia desde 1 a 1500 mg/kg de peso do corpo por dia ou preferencialmente varia desde 5 a 750 mg/kg de peso de corpo por dia, opcionalmente em porções divididas. Todavia as dosagens diárias podem variar consoante as necessidades do paciente, a gravidade do estado que se pretende tratar e de acordo com o composto utilizado. A determinação da dosagem apropriada para uma situação particular é da competência dos especialistas na matéria. Geralmente inicia-se o tratamento com doses óptima de composto.

Depois aumenta-se gradualmente a dosagem por pequenos acréscimos até se alcançar o efeito óptimo face às circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em diversas porções durante o dia, se desejado.

#### EXEMPLO 1

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /-1-(ciclo-hexil-metil)-4-oxo-2-/(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi/hexil/carbâmico (o centro pirano é RS: os outros centros são S)

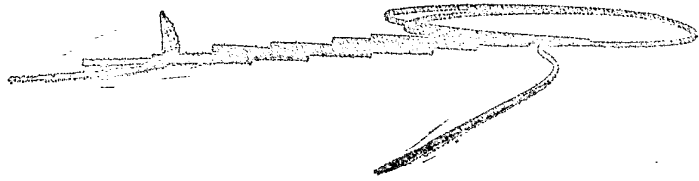


Arrefeceu-se para 5°C uma solução de 15,16 g (0,040 mol) de ester 1,1-dimetil-etílico do ácido 5-(ciclo-hexil-metil)-4- $\angle$ -(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi-2-oxo-1-pirrolidina-carboxílico, mistura dos isómeros  $\angle$ -4S- $\angle$ -4R\*(R\*), 5R\*), e  $\angle$ -4S- $\angle$ -4R\* (S\*), 5R\*/ $\angle$  em 200 ml de tetra-hidrofurano seco. Sob uma atmosfera de azoto e com agitação adicionou-se 27,5 ml (0,055 mol) de brometo de etil-magnésio 2 M em tetra-hidrofurano, durante um período de 5 minutos, evitando-se que a temperatura subisse além de 12°C com arrefecimento suave. Após agitação à temperatura de 10°C durante meia hora, verteu-se a mistura de reação numa mistura agitada de 300 g de gelo e de água, sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se uma solução saturada de ácido cítrico (200 ml) e de 300 ml de éter. Lavou-se a camada orgânica muito bem com água, secou-se (sulfato de magnésio) e concentrou-se para proporcionar 15.80 g de produto bruto. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde hexano até hexano/acetato de etilo 2:1 proporcionou 9,40 g (57%) de produto puro; TLC (gel de sílica, hexano/acetato de etilo 2:1); R.f. = 0,6; EM por Bar, MW = 411.

## EXEMPLO 2

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido  $\angle$ -1-(ciclo  $\angle$ -1-(ciclo-hexil-metil)-4-hidroxi-2- $\angle$ -(tetra-hidro-2H-piran-2-il)-oxi-2-hexil-carbâmico  
(os centros pirano e 4-hidroxi são RS: os outros centros são S)

Tratou-se uma solução de 9,30 g (0,023 mol) de ester 1,1-dimetil-etílico do ácido  $\angle$ -1-(ciclo-hexil-metil)-4-oxo-2- $\angle$ -(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi-2-hexil-carbâmico (o centro pirano é R,S; os outros centros são S) em 100 ml de etanol absoluto com 0,85 g (0,023 mol) de boro-hidreto de sódio. Decorridas aproximadamente 1,5 horas adicionou-se acetona (10 ml), com agitação e à temperatura



ambiente sob arrefecimento suave. Decorridos 15 minutos concentrou-se a solução a pressão reduzida, adicionou-se água (100 ml) e utilizando-se 100 ml de éter do petróleo extraiu-se o óleo separado. Concentrou-se a solução etérea seca (carbonato de potássio) para proporcionar 7,90 g (83%% de um produto alcoólico; TLC (gel de sílica, hexano/acetato de etilo 2:1), mancha dupla,  $R_f = 0,4-0,5$ ; EM por Bar, MW = 413.

### EXEMPLO 3

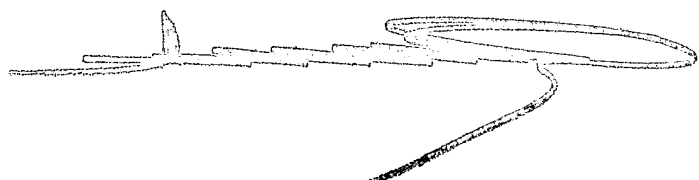
6-amino-7-ciclo-hexil-3,5-heptano-diol (o centro 3-hidroxi é RS, os outros centros são S)

Arrefeceu-se até à temperatura ambiente de 5°C uma solução de 7,80 g (0.019 mol) do produto do Exemplo 2 em 100 ml de cloreto de metileno e em 50 ml de metanol e depois saturou-se com ácido clorídrico gasoso. Deixou-se a solução em repouso à temperatura ambiente durante 6 horas e depois concentrou-se a pressão reduzida para se remover o solvente. O sal cloridrato bruto foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde clorofórmio até 20% de metanol/clorofórmio; obteve-se 4,10 g (81%); TLC (gel de sílica, metanol/clorofórmio 2:10), mancha única,  $R_f = 0,4$ .

Convertreu-se o cloridrato purificado demodo a proporcionar uma base por dissolução em 50 ml de água, por adição de carbonato de potássio a 10% e por extração com 150 ml de éter, EM, MW = 229.

### EXEMPLO 4

N-/-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-L-/-N(a)-  
-(fenil-metil-oxi)carbonil-N(ℳ)-trifenil-metil/histidina-  
mida (dois diastereómeros isolados: o centro 4-hidroxi é



R ou S, os outros centros são S)

Tratou-se uma solução de 2,60 g (0,11 mol) de 6-amino-7-ciclo-hexil-3,5-heptano-diol do Exemplo 3 em 50 ml de cloreto de metileno sucessivamente com 1,68 g (0,011 mol) de hidrato de L-hidroxi-benz-triazol, com 5,85 g (0,011 mol) de Z-(trt)His e com 2,27 g (0,011 mol) de díciclo-hexil-carbo-di-imida. Depois de se ter deixado em repouso à temperatura ambiente filtrou-se a díciclo-hexil-ureia e concentrou-se o filtrado até aproximadamente ao volume de 15 ml. Adicionou-se éter (100 ml) e lavou-se a solução com 100 ml de bicarbonato de sódio a 3% e depois com 50 ml de água. Após a secagem sobre sulfato de sódio concentrou-se a solução etérea para proporcionar 8,20 g de produto bruto. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde clorofórmio até 5% de metanol/clorofórmio proporcionou uma fração rica em diastereómero de movimento "rápido" (TLC; gel de sílica, metanol/clorofórmio 1:10, mancha principal,  $R_f = 0,7$ , mancha residual,  $R_f = 0,6$ ) e uma fração rica em diastereómero de movimentação "lenta" sendo neste caso a mancha principal para o valor de  $R_f = 0,6$  e a mancha residual para o valor de  $R_f = 0,7$ . Verificou-se para cada diastereómero EM por Bar, MW = 742,4.

#### EXEMPLO 5

N-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-L-N(7)-trifenil-metil)histidinamida (isómero "Rápido"):  
(o centro 4-hidroxi é R ou S: outros centros são S)

Durante 8 horas reduziu-se a baixa temperatura uma solução de 2,30 g (0,0031 mol) da fração rica em diastereómero "rápido" do Exemplo 4 em 30 ml de metanol, utilizando 100 mg de 20% de paládio-em-carvão e hidrogênio. Filtrou-se o catalisador e concentrou-se a solução metálica a pressão reduzida. Submeteu-se o produto bruto a cromatografia sobre gel de sílica e fez-se a elui-

ção com um gradiente variável desde clorofórmio até 5% de metanol/clorofórmio para proporcionar 1,60 g de um material de mancha única,  $R_f = 0,3-0,4$  (TLC; gel de sílica, metanol/clorofórmio 1:10); EM por Bar, MW = 608,3.

#### EXEMPLO 6

N-/-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-L-/-I(✓)-trifenil-metil/histidinamida (isómero "lento"):  
(o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S)

Submeteu-se o diastereómero "lento" do Exemplo 4 a desbenzilação catalítica e purificou-se por um processo identico ao do Exemplo 5 para se obter correspondentemente o isómero "lento",  $R_f = 0,2-0,4$ , com uma mancha residual para o valor de  $R_f = 0,3-0,4$ ; EM por Bar, MW = 608,3.

#### EXEMPLO 7

N-(4-morfolinil-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-L-histidinamida  
(o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros são S) (isómero "rápido")

Tratou-se uma solução de 1,45 g (0,0024 mol) de isómero "rápido" do Exemplo 5 em 25 ml de cloreto de metileno sucessivamente com 0,37 g (0,0024 mol) de hidrato de 1-hidroxi-benz-triazol, com 0,76 g (0,0024 mol) de morfolino-sulfonil-L-fenil-alanina e com 0,50 g (0,0024 mol) de dicitclo-hexil-carbo-di-imida. Depois de se ter deixado em repouso à temperatura ambiente durante a noite filtrou-se a ureia e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para se remover a maior parte do cloreto de metileno. Extraíu-se o resíduo com 100 ml de éter e lavou-se a solução com 50 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com 50 ml de água. Concentrou-se a fase orgânica seca (sulfato de sódio) para propor-



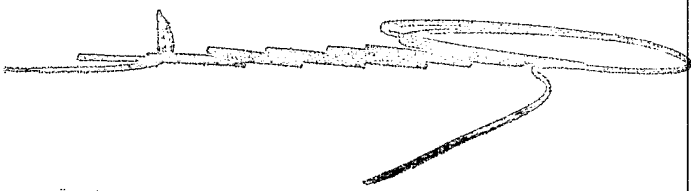
tionar 2,00 g de produto bruto. A purificação por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde clorofórmio até 5% de metanol/clorofórmio proporcionou o produto protegido por tritilo; obteve-se 1,65 g; TLC (gel de sílica, metanol/clorofórmio 1:10),  $R_f = 0,5$ , EM por Bar, MW = 904.4.

Tratou-se com 4 ml de água uma solução de 1,60 g (0,0018 mol) do aducto anterior em 16 ml de ácido acético glacial. Aqueceu-se a solução à temperatura de 95°C durante 6 minutos. Adicionou-se água (25 ml) para precipitar o álcool trifenil-metílico. Arrefeceu-se a mistura em banho de gelo e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e adicionou-se 75 ml de uma solução saturada de bicarbonato de sódio e 100 ml de clorreto de metileno. Separou-se a camada orgânica do fundo, secou-se sobre carbonato de potássio e concentrou-se para proporcionar 1,00 g de produto bruto. Purificou-se este material por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde clorofórmio até 5% de metanol/clorofórmio para proporcionar o produto desejado; TLC; gel de sílica, metanol/clorofórmio 2:10),  $R_f = 0,6$ ; EM por Bar, MW = 662,3.

#### EXEMPLO 8

N-(4-morfolinil-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-1-histidinamida  
(o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S)  
(isómero "lento").

O diastereómero "lento" do Exemplo 6 foi acoplado a morfolino-sulfonil-L-fenil-alanina, tal como no Exemplo 7, proporcionando um material de movimentação mais lenta em TLC (gel de sílica, metanol/clorofórmio 1:10),  $R_f = 0,45$  com vestígios para valores de  $R_f = 0,4$  e  $0,5$ ; EM por Bar, MW = 904.4.



Destritilou-se este isômero conforme descrito no Exemplo 7 para o caso do isômero "rápido", para proporcionar o produto de movimentação "lenta" em TLC (gel de sílica, metanol/clorofórmio 2:10),  $R_f = 0,55$ , EM por Bar, MW = 662,3. Nota: Os isômeros lento e rápido foram minuciosamente comparados e misturados em TLC. Do mesmo modo, o espectro de RMN apresentou diferenças diastereoméricas.

#### EXEMPLO 9

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /1-(ciclo-hexil-metil)-4-oxo-2-/tetra-hidro-2-H-piran-2-il)oxi 7-5-hexenil/carbâmico)

(o centro pirano é RS: os outros centros são S)

Arrefeceu-se para a temperatura de 5°C uma solução de 51,36 g (0,135 mol) de ester 1,1-dimetil-etílico do ácido 5-(ciclo-hexil-metil)-4-/tetra-hidro-2H-piran-3-il)oxi 7-2-oxo-1-pirrolidina-carboxílico, mistura dos isômeros /4S-/4R\*(R\*), 5R\*/ e /4S-(4R\*(S\*) 5R\*/, em 500 ml de tetra-hidrofurano sob uma atmosfera de azoto e com agitação. Durante 20 minutos adicionou-se-lhe uma quantidade de 175 ml (0,175 mol) (30% em excesso) de brometo de vinil-magnésio 1 M em tetra-hidrofurano mantendo a temperatura a 5°C. Deixou-se a solução aquecer até à temperatura de 15°C e manteve-se a essa temperatura durante meia hora. Verteu-se a solução em 800 ml de gelo e água com agitação. Adicionou-se-lhe uma solução saturada de ácido cítrico (300 ml) e de éter (800 ml). Procedeu-se à separação da camada aquosa. Lavou-se a camada orgânica muito bem com água, secou-se (sulfato de magnésio) e concentrou-se; obteve-se 57,0 g. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo primeiro com hexano e depois com hexano/acetato de etilo 2:1 proporcionou a cetona vinlica purificada; TLC (hexano/acetato de etilo 2:1),  $R_f = 0,6$ .



EXEMPLO 10

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /1-(ciclo-hexil-metil)-  
-6-(etil-metil-amino)-4-oxo-2-/-(tetra-hidro-2-H-piran-2-  
-il)-oxi/-hexil/carbâmico

(o centro pirano é RS: os outros centros são S)

Tratou-se uma solução de 14,33 g (0,035 mol) de cetona vinílica do Exemplo 9 em 100 ml de cloreto de metileno utilizando 4,14 g (0,07 mol) de N-etil-metil-amina. Decorrida 1 hora evaporou-se o solvente a amina em excesso para proporcionar o produto; TLC (hexano/acetato de etilo 2:1, gel de sílica),  $R_f \neq 0,1$ ; O EM por BAR apresenta um valor MW = 468.

EXEMPLO 11

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /1-ciclo-hexil-metil)-  
-6-(etil-metil-amino)-4-hidroxi-2-/-(tetra-hidro-2-H-  
-piran-2-il)-oxi/hexil/carbâmico

(o centro pirano e o centro 4-hidroxi são RS: os outros  
centros são S)

Adicionou-se uma quantidade de 20 ml de água a uma solução de 16,40 g (0,035 mol) da amino-cetona em 200 ml de metanol. Tratou-se esta solução com outra solução de 1,89 g (0,035 mol) de boro-hidreto de potássio em 20 ml de água, arrefecendo-se para se manter a temperatura a 20°C. Decorrida 1 hora adicionou-se 20 ml de acetona. Decorridos 15 minutos removeu-se o metanol a pressão reduzida e extraíu-se a goma separada utilizando uma solução de 300 ml de éter e de 50 ml de cloreto de metileno. Secou-se a fase orgânica (carbonato de potássio), filtrou-se e evaporou-se para proporcionar o produto; TLC (metanol/clorofórmio 2:10, gel de sílica),  $R_f = 0,2-0,4$ , duas manchas sobrepostas); e o EM por IED apresentou um valor MW = 470.



EXEMPLO 12

6-amino-7-ciclo-hexil-1-(etil-metil-amino)-3,5-heptano-  
-diol

(o centro 3-hidroxi é RS, os outros centros são S)

Diluiu-se com 200 ml de metanol uma solução de 16.0 g (0,034 mol) do aminoálcool bloqueado do Exemplo 11 em 100 ml de cloreto de metileno e depois arrefeceu-se em banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. Seguidamente carregou-se a solução fria com uma corrente vigorosa de ácido clorídrico seco durante 5 minutos e a seguir deixou-se em repouso à temperatura ambiente durante a noite. Removeu-se o solvente e o excesso de ácido clorídrico a pressão reduzida. Converteu-se o resíduo dicloridrato em base por dissolução em 20 ml de água, fazendo o tratamento com carvão, filtrando, saturando com carbonato de potássio e extraindo com 300 ml de cloreto de metileno (camada superior). Secou-se a solução orgânica (carbonato de potássio) e concentrou-se; obteve-se 11,00 g de diastereómeros mistos na forma de um óleo bruto. Efectuou-se a purificação por cromatografia sobre gel de sílica do modo seguinte: empacotou-se a coluna com metanol/clorofórmio 1:10. Depois desactivou-se a coluna fazendo passar por ela o correspondente a dois volumes de coluna de uma mistura de metanol/clorofórmio/hidróxido de amónio concentrado 3:10:0,3 e depois o correspondente a dois volumes de coluna de clorofórmio. Colocou-se o diamino-diol na coluna na forma de uma solução em clorofórmio e fez-se a eluição para separar os diastereómeros utilizando metanol/clorofórmio/hidróxido de amónio concentrado 3:10:0,3, proporcionando 2,98 g de material de eluição rápida, TLC;  $R_f = 0,4$  (metanol/clorofórmio/hidróxido de amónio 3:10:0,3; gel de sílica. e 3,69 g de material de eluição lenta:  $R_f = 0,3$  (o mesmo sistema de TLC); o EM por IED apresentou um valor MW = 286 para os dois diastereómeros.



Exemplo 13

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/1-(ciclo-hexil-metil)-6-(etil-metil-amino)-2,4-di-hidroxi-hexil7-L-histidinamida (isómero "rápido"; o centro 4-hidroxi é R ou S, os outros centros são S)

O isómero "rápido" de diamino-diol do Exemplo 12 foi acoplado sequencialmente a histidina e a N-morfolino-sulfonil-L-fenil-alanina conforme descrito nos Exemplos 5 e 7 para proporcionar o isómero "rápido" do produto desejado; TLC (gel de sílica, clorofórmio/metanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  aquoso concentrado, 10:3:0,3),  $R_f = 0,4$ ; o EM por BAR apresenta um valor MW = 720.

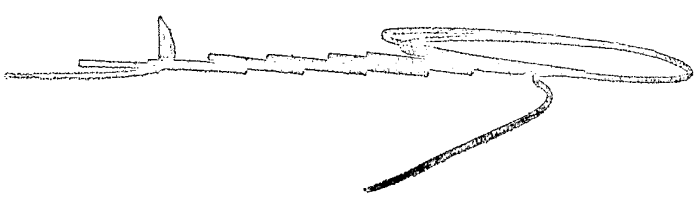
EXEMPLO 14

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/1-(ciclo-hexil-metil)-6-(etil-metil-amino)-2,4-di-hidroxi-hexil-L-histidinamida  
(isómero "lento": o centro 4-hidroxi é R ou S, os outros centros são S)

O isómero "lento" do diamino-diol do Exemplo 12 foi acoplado sequencialmente a histidina e a N-morfolino-sulfonil-L-fenil-alanina conforme descrito nos Exemplos 5 e 7 para proporcionar o isómero "lento" do produto desejado; TLC (gel de sílica, clorofórmio/metanol/ $\text{NH}_4\text{OH}$  aquoso concentrado, 10:3:0,3),  $R_f = 0,3$ ; o EM por BAR apresenta um valor MW = 720.

EXEMPLO 15

Iodeto N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/1-ciclo-hexil-metil)-6-(etil-dimetil-amônio)-2,4-di-hidroxi-hexil7-L-histidinamida (isómero "lento": o centro 4-hidroxi é R ou S, os outros centros são S)



Diluiu-se com 1 ml de éter uma solução de 0,33 g (0,00045 mol) do isômero "lento" do Exemplo 14 em 5 ml de cloreto de metileno e arrefeceu-se para 10°C. Adicionou-se-lhe uma solução de 0,065 g (0,0045 mol) de iodeto de metilo em 1 ml de cloreto de metileno e deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente. Decorridos 3 dias em repouso procedeu-se à decantação do sobrenadante a partir da goma separada e triturou-se essa goma com 5 ml de cloreto de metileno. A decantação proporcionou 0,45 g de produto. Efectuou-se a purificação por dissolução em cerca de 2 ml de metanol e por precipitação de um sólido amorfo utilizando-se 25 ml de éter. A filtração proporcionou 0,49 g de produto; HPLC, 92.7%; RMN (  $\delta$  , DMSO-d), 2.98 (s, 6H, +N(Me)<sub>2</sub>).

#### EXEMPLO 16

Ester metílico de N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-L-/N(  $\epsilon$  )-fenil-metil-oxi-carbonil/lisina

Durante 5 minutos agitou-se à temperatura de 20°C uma mistura de N-(4-morfolino-sulfonil)-PHE (3,15 g; 10 mmol), de DCC (2,1 g; 10 mmol), de HOBT (1,35 g; 10 mmol) e de DMF (20 ml). Tratou-se a massa resultante consecutivamente com N(  $\epsilon$  )-Z-LYS(OMe). HCl (3,32 g; 10 mmol), com trietil-amina (1,4 ml; 10 mmol) e com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Agitou-se a reacção durante 48 horas à temperatura de 20°C e depois evaporou-se o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Adicionou-se acetato de etilo e procedeu-se à remoção dos sólidos por filtração. A evaporação do filtrado proporcionou um sólido húmido que se triturou com água e depois dissolveu-se em CHCl<sub>3</sub> e lavou-se com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 5% (aquoso). Secou-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se para proporcionar um sólido amarelo ténue. A trituração com acetato de etilo proporcionou 5,3 g de um sólido incolor. TLC (gel de sílica, CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 9:1): R<sub>f</sub> = 0,75.



EXEMPLO 17

Ester metílico de N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-  
-L-/N(  $\epsilon$  )-(N-metil-tio-carbamil)/lisina

Sob uma atmosfera de hidrogénio tratou-se uma solução do produto do Exemplo 16 (5,28 g; 8,95 mmol) em THF (125 ml) utilizando 20% de Pd/C (0,55 g). Decorridas 3 horas adicionou-se-lhe metanol (125 ml) e removeu-se o catalisador por filtração. Tratou-se a solução resultante com iso-tio-cianato de metilo (0,7 g; 9,6 mmol) e agitou-se durante 18 horas à temperatura de 20°C. A evaporação proporcionou um sólido que recristalizou a partir de CHCl<sub>3</sub> quente adicionando-lhe gota a gota éter para proporcionar o produto desejado (4,25 g); EM por BAR, MW = 529.

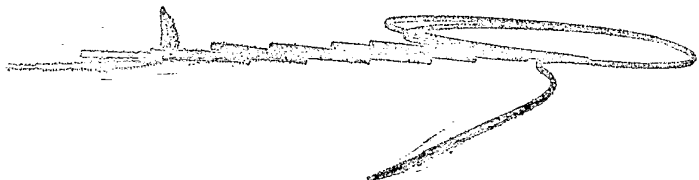
EXEMPLO 18

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-L-/N(  $\epsilon$  )-(N-me-  
til-tio-carbamil)/lisina

Dissolveu-se o produto do Exemplo 17 (4,25 g; 8.02 mmol) em THF (50 ml) e adicionou-se-lhe NaOH 1N (20 ml). Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 24 horas e diluiu-se a solução com água (200 ml). Acidificou-se a mistura para pH 2 utilizando HCl 2N e extraíu-se três vezes com cloreto de metileno. Secou-se sobre sulfato de magnésio anidro as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 3,98 g; EM por BAR, MW = 515.

EXEMPLO 19

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /-l-(ciclo-hexil-metil)-  
-2,4-di-hidroxi-hexil/carbâmico. (Dois diastereómeros isola-  
dos: o centro 4-hidroxi é R ou S, os outros centros são S)



A uma solução do produto do Exemplo 2 (14,1 g; 34,09 mmol) em etanol absoluto (140ml) adicionou-se p-tolueno-sulfonato de piridínio (0,86 g; 3,41 mmol). Aqueceu-se a mistura de reação à temperatura de 55°C durante três horas e depois removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo com acetato de etilo e extraíu-se duas vezes com água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de magnésio anidro, filtrou-se e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 13,74 g de uma mistura de diastereómeros. Procedeu-se à separação dos diastereómeros por cromatografia intermitente eluindo com um gradiente solvente variável desde 5 até 40% de acetato de etilo em hexano para proporcionar 5,82 g (51% de rendimento) de isômero rápido e 4,72 g (42% de rendimento) de isômero lento; o EM por CI apresentou um valor MW = 329 para os dois diastereómeros.

#### EXEMPLO 20

Cloridrato de 6-amino-7-ciclo-hexil-3,5-heptano-diol  
(isômero "lento": o centro 3-hidroxi é R ou S, os outros  
centros são S, um de dois diastereómeros encontrados no  
Exemplo 3)

Dissolveu-se o isômero lento do Exemplo 19 (2,25 g; 6,83 mmol) em cloreto de metileno (25 ml) e adicionou-se a essa solução MeOH/HCl (0,029 g/ml de HCl; 20,14 mmol) (25 ml). Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 23 horas e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com éter e evaporou-se a suspensão até à secura para proporcionar 1,86 g (rendimento quantitativo); O EM por IED apresenta um valor MW = 229.

#### EXEMPLO 21

Cloridrato de 6-amino-7-ciclo-hexil-3,5-heptano-diol  
(isômero "rápido": o centro 3-hidroxi é R ou S, os outros

centros são S, um de dois diastereómeros encontrados no Exemplo 3)

Tratou-se o isómero rápido do Exemplo 19 conforme referido no Exemplo 20 para proporcionar um produto análogo; O EM por IED apresentou um valor MW = 229.

#### EXEMPLO 22

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alinil-N-/-l-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-L-/-N( E )-(N-metil-tio-carbamil)7-lisinamida (isómero "lento": o centro 4-hidroxi-  
é R ou S, os outros centros são S)

A uma solução, à temperatura de 5°C, do produto do Exemplo 20 (0,92 g; 3,47 mmol), do produto do Exemplo 18 (1,68 g; 3,47 mmol), de HOBT (0,94 g; 6,95 mmol) e de trietil-amina (0,70 g; 3,47 mmol) em DMF (25 ml) adicionou-se DCC (0,72 g; 3,47 mmol). Agitou-se a mistura de reação à temperatura de 5°C durante 1 hora e depois à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtrou-se a suspensão resultante e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia intermitente eluindo com um gradiente solvente variável desde 2 a 10% de metanol em cloreto de metileno para proporcionar 1,48 g de produto; O EM por BAR apresentou um valor MW=727.

#### EXEMPLO 23

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/-l-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-L-/-N( E )-(N-metil-tio-carbamil)7-lisinamida (isómero "rápido": o centro 4-hidroxi é  
R ou S, os outros centros são S)

O proiito do Exemplo 21 foi acoplado ao produto do Exemplo 18 conforme descrito no Exemplo 22 para proporcionar o composto desejado: O EM por BAR apresentou

um valor MW = 727.

#### EXEMPLO 24

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /1-ciclo-hexil-metil)-4-(1,3-ditiano-2-il)-4-oxo-2-/(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi/butil/carbâmico, (o centro pirano é RS: os outros centros são S)

Preparação do anião de 1,3-ditiano: Arrefeceu-se para  $-30^{\circ}\text{C}$  uma solução de 12,4 g (0,10 mol) de 97% de 1,3-ditiano em 200 ml de THF. Adicionou-se-lhe uma quantidade de 62,5 ml (0,1 mol) de n-butil-lítio 1,6 M, com agitação sob uma atmosfera de azoto durante um período de 10 minutos, à temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Decorridos 15 minutos adicionou-se uma solução de 42,0 g (0,011 mol) de ester 1,1-dimetil-etílico do ácido 5-ciclo-hexil-metil)-4-/(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi/-2-oxo-1-pirrolidina-carboxílico, mistura de isómeros [4S-/(R\*) (R\*), 5R\*] e [4S-/(4R\* (S\*), 5R\*] em 200 ml de THF ao anião de 1,3-ditiano anteriormente preparado, durante um período de 10 minutos e à temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$ . Deixou-se a solução de reacção aquecer até à temperatura ambiente durante cerca de 2 horas. Decorrida mais 1 hora à temperatura ambiente verteu-se a solução (sob atmosfera de  $\text{N}_2$ ) numa mistura agitada de 500 g de gelo e água. Adicionou-se-lhe uma solução saturada de ácido cítrico (200 ml) e de éter (600 ml). Separou-se a camada aquosa e secou-se ( $\text{MgSO}_4$ ) a fase orgânica, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar uma goma bruta. A cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente solvente variável desde 1 a 30% de EtOAc/hexano proporcionou 29,30 g (59%) de produto na forma de goma; TLC (hexano/EtOAc 2:1), mancha principal,  $R_f = 0,7$ ; mancha residual.  $R_f = 0,9$ . O produto cristalizou e recristalizou a partir de EtOAc; p.f.  $129-131^{\circ}\text{C}$ ; o EM por IC apresentou um valor MW = 501.



EXEMPLO 25

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /-1-ciclo-hexil-metil)-  
-4-(1,3-ditian-2-il)-4-hidroxi-2-/(tetra-hidro-2H-piran-  
-2-il)oxi/butil/carbâmico, (o centro pirano e o centro 4-  
-hidroxi são RS: os outros centros são S)

Dissolveu-se uma quantidade de 0,70 g (0,014 mol) da cetona do Exemplo 24 em 150 ml de metanol quente. Tratou-se a solução arrefecida (25°C) com 1 ml de água e depois com uma solução de 0,10 g (0,002 mol) de  $\text{KBH}_4$  em 1 ml de água. Decorrida 1 hora adicionou-se acetona (5 ml) à solução de reação. Decorridos 15 minutos removeu-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se água (5 ml) e extraíu-se com 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a goma separada. Secou-se ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) a solução, filtrou-se e concentrou-se para proporcionar um produto bruto na forma de uma mistura de diastereómeros; TLC (hexano/EtOAc 2:1), 2 manchas,  $R_f = 0,3$  e  $0,5$ ; o EM por BAR apresentou um valor MW = 503,3.

EXEMPLO 26

2-amino-1-ciclo-hexil-5-(1,3-ditian-2-il)-3,5-pentano-diol  
(isómeros 1S, 3S, 4S e 1R, 3S, 4S)

Arrefeceu-se para 10°C uma solução de 0,40 g (0,0008 mol) do amino-diol bloqueado do Exemplo 25 em 20 ml de 50% de  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e depois saturou-se com  $\text{HCl}$  gasoso. Deixou-se a solução aquecer até à temperatura ambiente e deixou-se em repouso durante a noite. Extraíu-se o solvente sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em 5 ml de água. Tratou-se a solução com carvão activado. filtrou-se e saturou-se com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido.

Extraíu-se com EtOAc a goma separada, secou-se a camada orgânica sobre  $\text{MgSO}_4$  e evaporou-se; obteve-se 0,15 g de diastereómeros misturados; TLC ( $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  saturado com  $\text{NH}_3$  10:1), 2 manchas;  $R_f = 0,5$  e  $0,7$ ;

o EM apresentou um valor MW = 320,1. Efectuou-se a separação dos diastereómeros por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente solvente variável desde 1 até 10% de MeOH/CHCl<sub>3</sub>, saturado com NH<sub>3</sub>.

#### EXEMPLO 27

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /-1-(ciclo-hexil-metil)-6-/(1-metil-etil)tio/-4-oxo-2-/(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi/hexil/carbâmico, (o centro pirano é RS; os outros centros são S)

Tratou-se uma solução de 20,50 g (0,05 mol) da cetona vinílica do Exemplo 9 em 100 ml de MeOH utilizando 5,70 g (0,075 mol) de isopropil-mercaptano e utilizando depois 8,10 g (0,080 mol) de trietil-amina. Decorridos 15 minutos à temperatura ambiente removeu-se o solvente sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo 200 ml de ácido cítrico saturado frio e 300 ml de 25% de CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>/éter. Concentrou-se o extracto seco (MgSO<sub>4</sub>); obteve-se 21,00 g (86%): TLC (hexano/EtOAc 2:1). uma mancha; R<sub>f</sub> = 0,8 (visualizada com ninidrina e a quente); Análise: Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>5</sub>S:

C, 64,29; H, 9,75; N, 2,88; S, 6,60.

Encot.C, 65,08; H, 9,91; N, 2,76; S, 5,90.

#### EXEMPLO 28

Ester 1,1-dimetil-etílico do ácido /-1-(ciclo-hexil-metil)-4-hidroxi-6-/(1-metil-etil)tio/-2-/(tetra-hidro-2H-piran-2-il)oxi/hexil/carbâmico, (o centro pirano e os centros 4-hidroxi são RS: os outros centros são S)

Adicionou-se água (2 ml) a uma solução de 2,80 g (0,0058 mol) de cetona do Exemplo 27 em 20 ml de metanol. Adicionouse uma solução de 0,31 g (0,0058 mol) de KBH<sub>4</sub> em 2 ml de água. Decorrida 1 hora à tempera-

tura ambiente adicionou-se 5 ml de acetona. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Adicionou-se gelo/água (10 ml) e extraíu-se o produto com 50 ml de éter; obteve-se 2,58 g (91%); TLC (hexano/EtOAc 2:1), uma mancha;  $R_f = 0,55$ ; o EM por BAR apresentou um valor MW = 487,3.

#### EXEMPLO 29

2-amino-1-ciclo-hexil-7-/(1-metil-etil)tio-3,5-heptano-diol (isómeros 2S, 3S, 5S e 2S, 3S, 5R)

Tratou-se uma solução de 2,40 g (0,005 mol) do amino-diol bloqueado do Exemplo 28 em 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  utilizando 25 ml de HCl metanólico (metanol saturado com HCl à temperatura de  $10^\circ\text{C}$ ). Decorridas 4 horas à temperatura ambiente fez-se a remoção dos componentes voláteis sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em 100 ml de água. Saturou-se com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e solução tratada com carvão activado e procedeu-se à extracção dos diastereómeros mistos utilizando 100 ml de 25% de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter; obteve-se 0,70 g (47%); TLC ( $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  1:10; saturado com  $\text{NH}_3$ ), duas manchas,  $R_f = 0,4$  e  $R_f = 0,5$ . Efectuou-se a separação dos diastereómeros por cromatografia sobre gel de sílica eluindo com um gradiente variável desde 2 a 5% de  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  (saturado com  $\text{NH}_3$ ); Isómero A, TLC (sistema anterior)  $R_f = 0,5$ ; o EM apresentou um valor MW = 303,2; Isómero B, TLC (sistema anterior),  $R_f = 0,4$ ; o EM apresentou um valor MW = 303,2.

#### EXEMPLO 30

Ester metílico de N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alinil-DL-(2-carboxi-metil)glicina

Fez-se o acoplamento de amino-malonato de dimetilo a N-(4-morfolino-sulfonil)-PHE conforme descrito no Exemplo 16. O produto cristalizou a partir de éter t-butil-metílico; o EM por BAR apresentou um valor MW=443.

### EXEMPLO 31

Sal diciclo-hexil-amina de N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-DL(2-carbo-metoxi)glicina

Dissolveu-se o produto do Exemplo 30 (10 g; 22,6 mmol) numa mistura de THF (50 ml) e de metanol (25 ml) e tratou-se à temperatura de 0°C com NaOH 2N (23 ml; 46 mmol). Decorridos 15 minutos temperou-se a mistura de reacção com HCl 2N (23 ml; 46 mmol) e repartiu-se entre acetato de etilo e uma solução aquosa saturada de NaCl. Secou-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se. Dissolveu-se novamente o resíduo em acetato de etilo (40 ml), tratou-se à temperatura de 0°C com di-isopropil-amina (4,5 ml; 22,6 mmol) e deixou-se em repouso à temperatura ambiente. Recolheu-se o produto cristalino para proporcionar 12,9 g; p.f. 122-123.

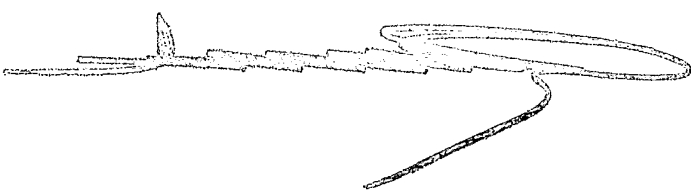
### EXEMPLO 32

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/-1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-DL-(2-carbo-metoxi)-glicina-mida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isómero "lento")

Fez-se o acoplamento do aminodiol.HCl do Exemplo 20 utilizando o sal de diciclo-hexil-amina do Exemplo 31, por tratamento com DCC e HOBT em DMF. Efectuou-se o processamento e a cromatografia por um processo análogo ao do Exemplo 22 para proporcionar o produto desejado; o EM por BAR apresentou um valor MW = 640.

### EXEMPLO 33

N-/-1-ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil-7-L-/-N(a)-1,1-dimetil-etoxi)carbonil-2-(2-propenil)glicinamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isómero "lento")



Fez-se o acoplamento do aminodiol do Exemplo 20 a BOC-ALG e purificou-se por um processo análogo ao do Exemplo 4 para proporcionar o produto na forma de um estereoisômero único; o EM por BAR apresentou um valor MW = 426.

#### EXEMPLO 34

N-/1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil7-L-/2-(2-propenil)7gliconamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isômero "lento")

Dissolveu-se o produto do Exemplo 33 em dicloro-metano e tratou-se com HCl metanólico à temperatura ambiente durante 1 hora. A evaporação proporcionou o produto desejado na forma do seu sal cloridrato. Regenerou-se a base livre por repartição entre acetato de etilo e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído (solução aquosa). Secou-se a camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporou-se obtendo-se uma espuma; o EM por BAR apresentou um valor MW = 326.

#### EXEMPLO 35

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/1-ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil7-L-/2-(2-propenil)7-glicinamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isômero "lento")

Fez-se o acoplamento do produto do Exemplo 34 a N-(4-morfolino-sulfonil)-PHE por um processo análogo ao do Exemplo 7 para proporcionar o produto desejado; o EM por BAR apresentou um valor MW = 622.

#### EXEMPLO 36

N-/4-(1,1-dimetil-etoxi-carbonil)-1-piperazino-sulfonil7-L-fenil-alanil-N-/1-ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-

-hexil-7-L-/2-(2-propenil)7glicinamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isômero "lento")

Fez-se o acoplamento do produto do Exemplo 34 a N-(4-BOC-1-piperazino-sulfonil)-PHE por um processo análogo ao do Exemplo 7 para proporcionar o produto em epígrafe; o EM por BAR apresentou um valor MW = 721.

#### EXEMPLO 37

N-(1-piperazino-sulfonil)-L-fenil-alinil-N-/1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil)-L-/2-(2-propenil)7glicinamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isômero "lento")

Dissolveu-se o produto do Exemplo 36 em dicloro-metano e tratou-se com HCl metanólico para se fazer a remoção do grupo BOC. A evaporação dos solventes e a regeneração da base livre por repartição entre acetato de etilo e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluído, e posterior secagem da camada orgânica sobre MgSO<sub>4</sub> e evaporação da camada orgânica proporcionou o produto na forma de espuma; o EM por BAR apresentou um valor MW = 621.

#### EXEMPLO 38

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-/1-(ciclo-hexil-metil)-2,4-di-hidroxi-hexil)7glicinamida (o centro 4-hidroxi é R ou S; os outros centros são S) (isômero "lento")

Preparou-se N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-glicina por um processo análogo ao dos Exemplos 30 e 31, substituindo o amino-malonato de dimetilo por ester etílico. Depois fez-se o acoplamento deste material ao aminodiol do Exemplo 20, por um processo análogo

ao do Exemplo 22, para proporcionar o produto desejado;  
o EM por BAR apresentou um valor MW = 582.

### EXEMPLO 39

N-(4-morfolino-sulfonil)-L-fenil-alanil-N-1-(ciclo-hexil-  
-metil)-2,4-di-hidroxi-6-1-(1-metil-etil)tio7-DL-(2-car-  
boxi-metil)-glicina. (o centro 4-hidroxi é R ou S; os ou-  
tros centros são S) (isómeros "lentos")

Fez-se o acoplamento do aminodiol.HCl do Exemplo 29 ao sal de diciclo-hexil-amina do Exemplo 31 por tratamento com DCC e HOBT em DMF. Efectuou-se o processamento e a cromatografia por um processo análogo ao do Exemplo 22 para proporcionar o produto desejado; o EM por BAR apresentou um valor MW = 696.

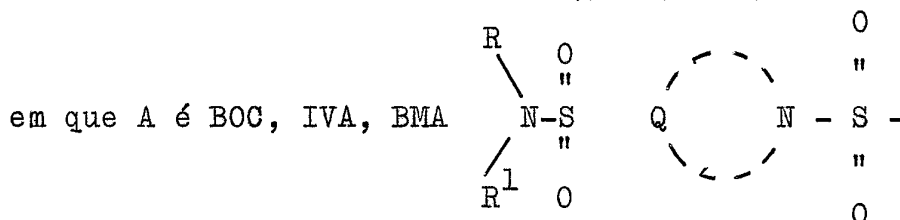
### REIVINDICAÇÕES

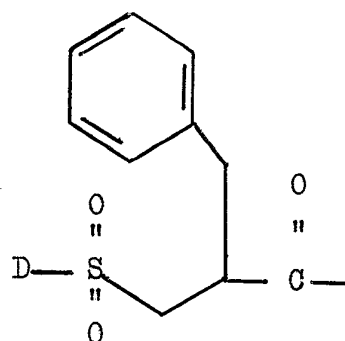
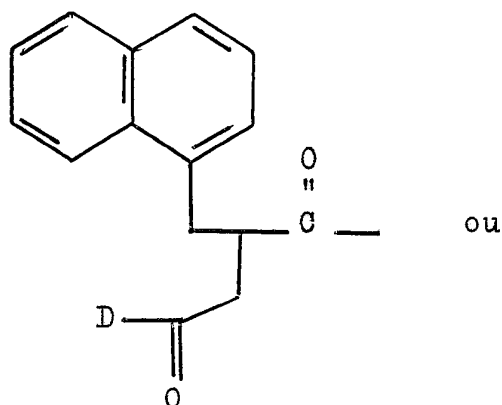
- 1ª -

Processo para a preparação de um composto com a fórmula

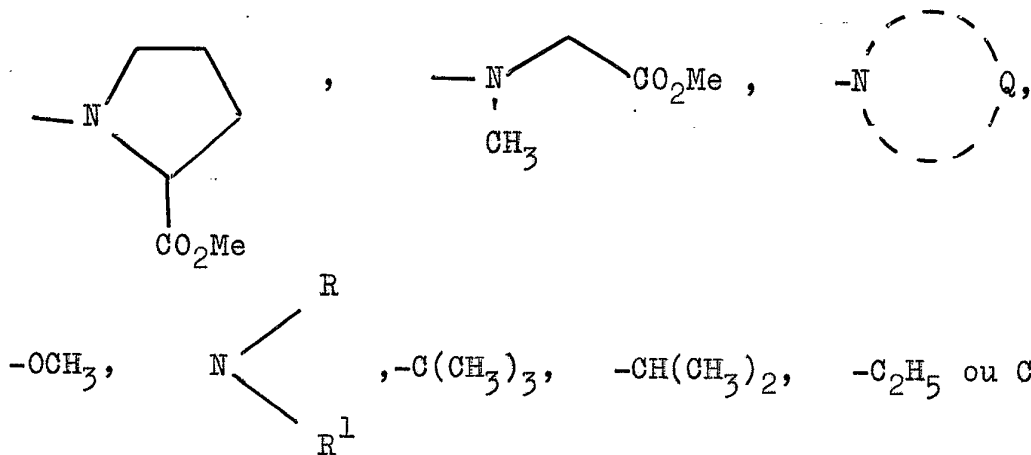


ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável





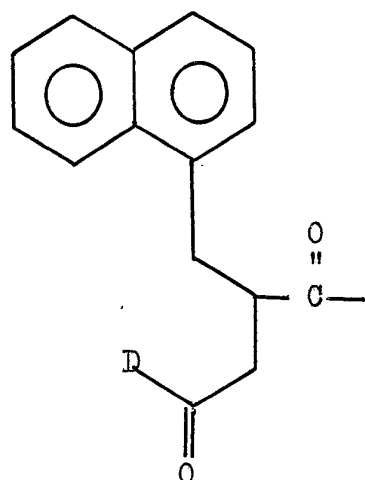
em que D é



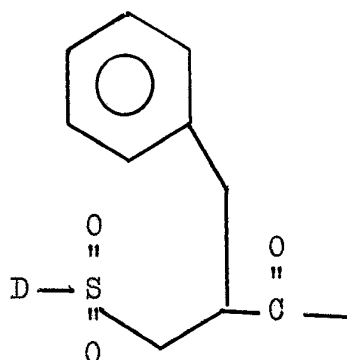
em que cada R e  $\text{R}^1$  independentemente H,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{n-C}_3\text{H}_7$  ou

$\text{i-C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{---N---Q}$  é um anel saturado contendo dois a

cinco átomos de carbono e Q é O, S, N-BOC, N-Z, NR ou  $\text{CH}_2$ ;  
 X está ausente ou é, PHE, HOMOPHE, NAPHTHYLALA, CYCLOHE-  
 XYLALA, TYR, ou TYR(OMe),  
 com a condição de quando A for

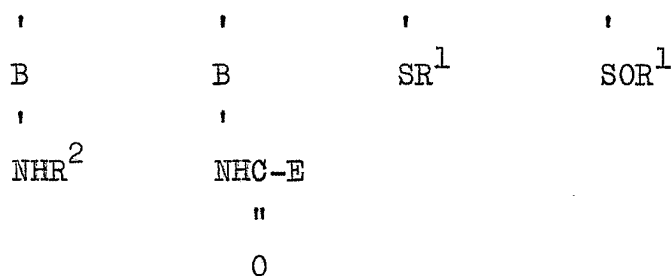


ou

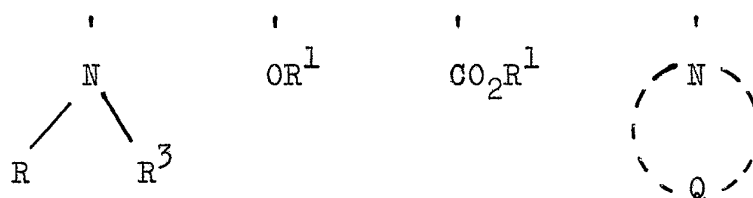


, X está ausente,

Y é LEU, ALA, GLY, PGY, PPG, BGY, MET, HIS, TZA,  
 ALG, NIA, -NHCHCO-, -NHCHCO-, -NHCHCO-, -NHCHCO-,



NHCHCO-, -NHCHCO-, NHCHCO- ou -NHCHCO



em que R<sup>1</sup> e Q são como definido anteriormente,

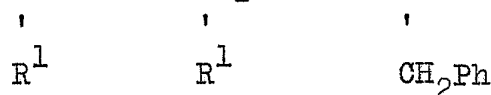
R<sup>2</sup> é -CNHCH<sub>3</sub>, -CNHCH<sub>3</sub>, -CNHNO<sub>2</sub>, -C-SCH<sub>3</sub>

|   |   |    |     |
|---|---|----|-----|
| " | " | "  | "   |
| O | S | NH | NCN |

-C-NHCH<sub>3</sub>, -CR<sup>1</sup> ou -COR<sup>1</sup>,

|     |   |   |
|-----|---|---|
| "   | " | " |
| NCH | O | O |

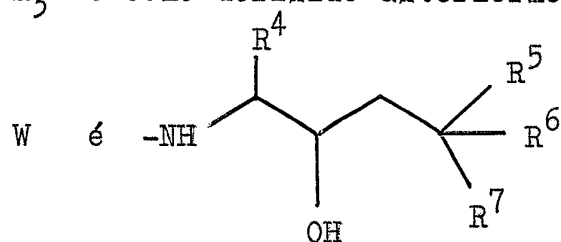
E é -CH<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup>, -CHCH<sub>2</sub>NHR<sup>2</sup>, -CH-NHR<sup>2</sup> ou





B é uma cadeia linear de dois a seis átomos de carbono, saturado, olefínico ou acetilénica;

R<sub>3</sub> é como definido anteriormente para R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>; e



em que R<sup>4</sup> é

-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-cHexyl, -CH<sub>2</sub>-cPentyl, ou -cHexil,



R<sup>5</sup> é -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -OCCH<sub>3</sub>, -OCNH<sub>2</sub> ou

-OCNHCH<sub>3</sub>,

"

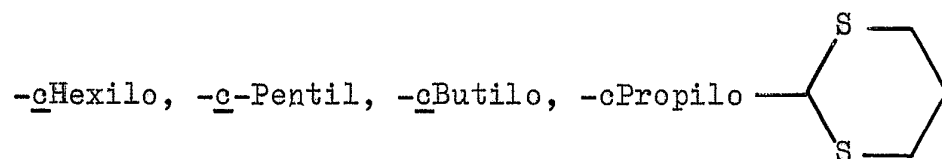
O

ou R<sup>5</sup> é um grupo ceto com a condição de R<sup>6</sup> ou R<sup>7</sup> estar ausente cada R<sup>6</sup> e R<sup>7</sup> é independentemente -H, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -C=CH<sub>2</sub>,

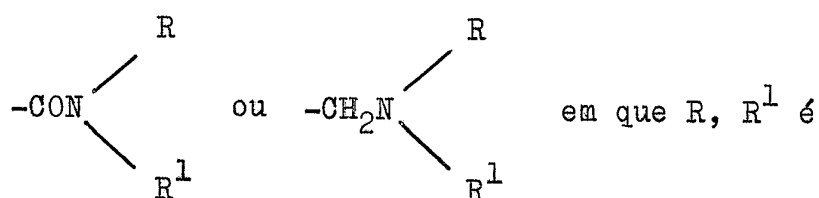
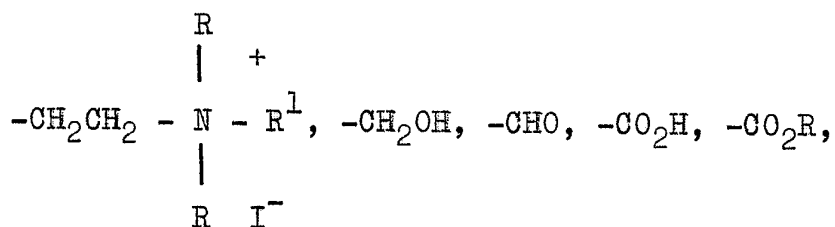
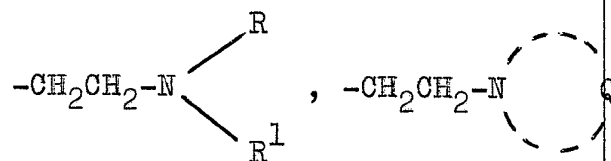
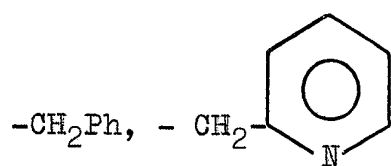
,



-nC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, nC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -Ph,

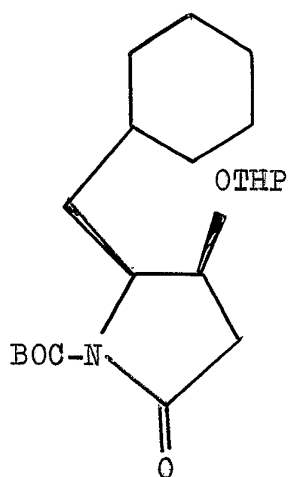


-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SR, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)R, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R,

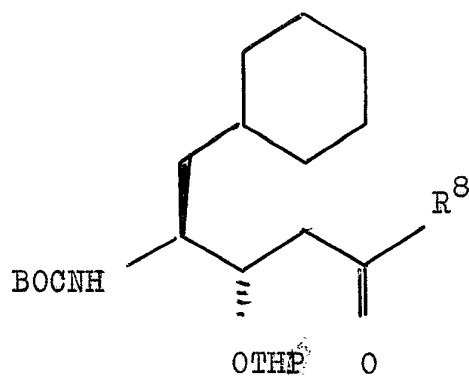


em que R, R<sup>1</sup> e Q  N- são como definido anteriormente,  
caracterizado por

a) se condensar

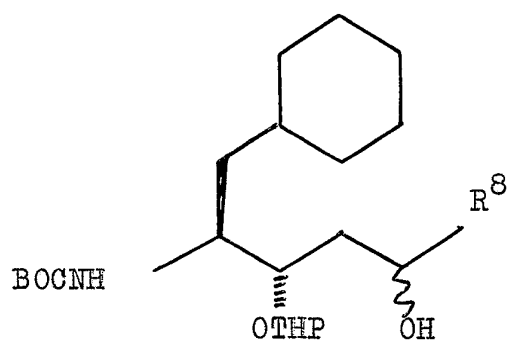


com um excesso de um reagente organometálico num solvente inerte para produzir



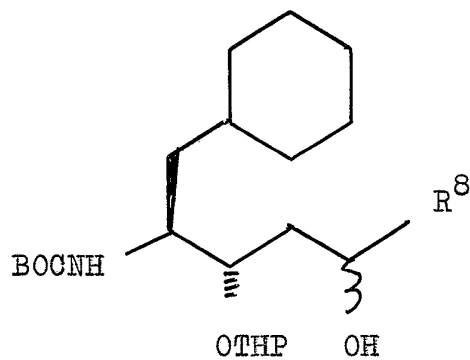
em que  $R^8$  é etilo, isopropilo ou 1,3-ditian-2-ilo;

- b) reduzir-se com  $\text{KBH}_4$  o produto do passo a) anterior para produzir

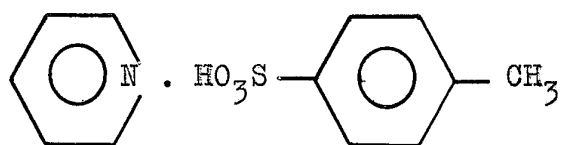


em que  $R^8$  é como definido anteriormente

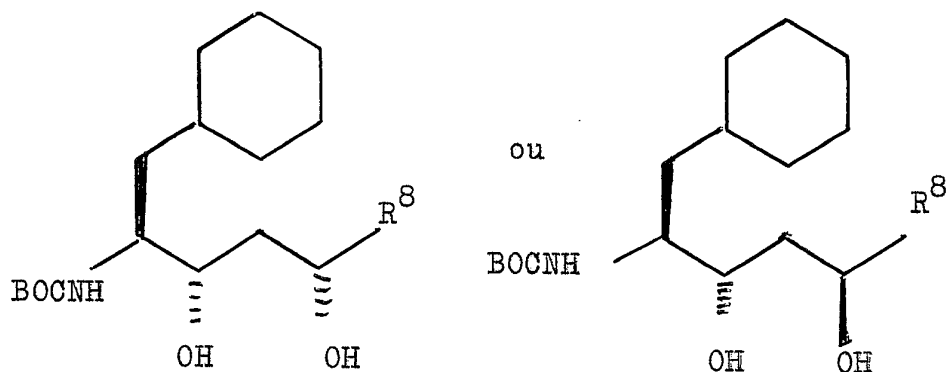
- c) fazer-se reagir



do passo b) anterior com



num solvente prótico para produzir



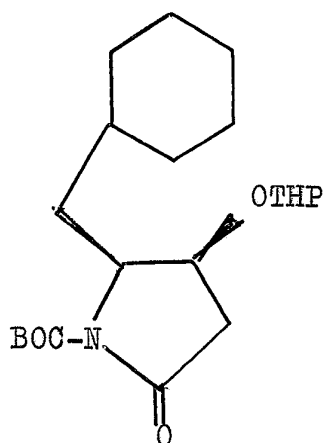
em que  $R^8$  é como definido anteriormente, os quais são então separados por cromatografia em coluna,

- d) utilizar-se os produtos do passo c) anterior para produzir por meios conhecidos o composto de fórmula I anterior; e se converter, se desejado, num seu sal farmacêuticamente aceitável,

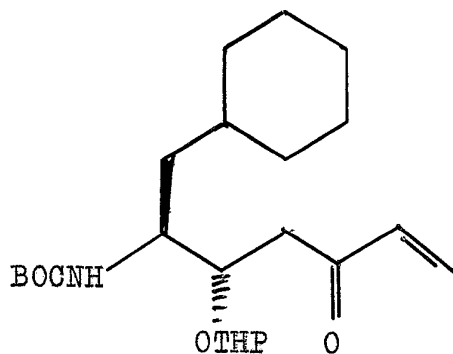
- 2a -

Processo para a preparação de um composto de fórmula I, caracterizado por

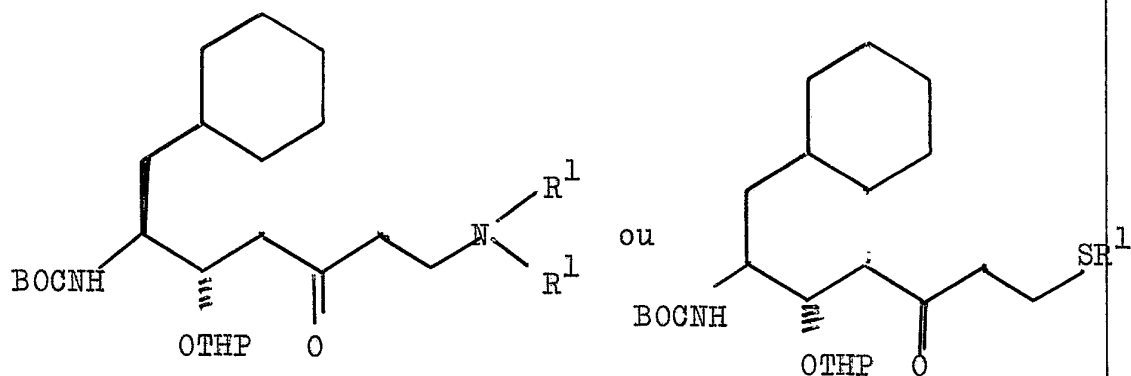
- a) se condensar



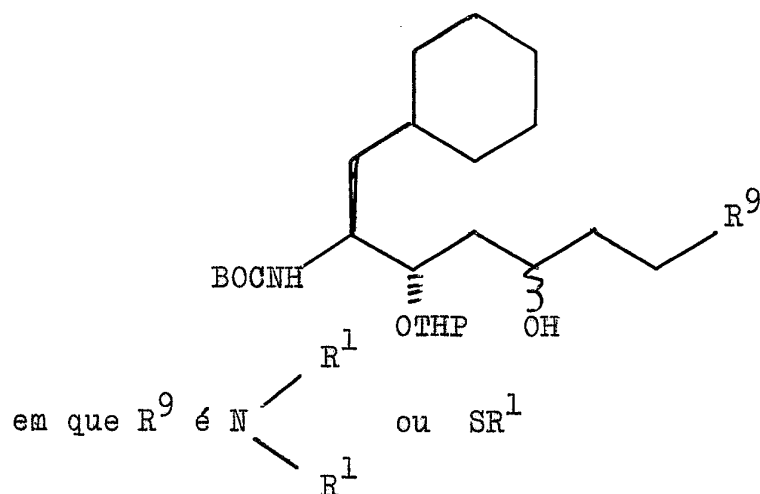
com um excesso de brometo de vinilmagnésio ou viniltio num solvente inerte para produzir



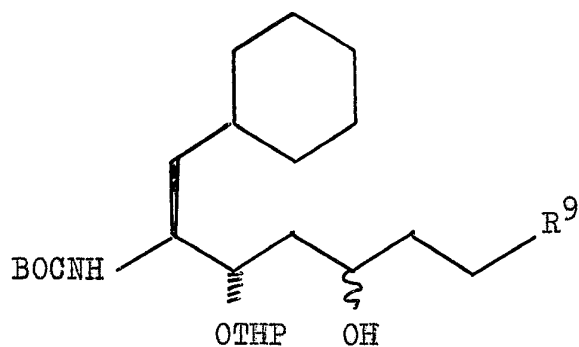
- b) se modificar o produto do passo a) anterior por reacção com aminas ou mercaptanos para produzir



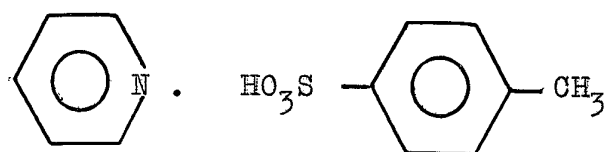
em que  $R^1$  é alquilo inferior e se reduzir depois o produto com  $\text{KBH}_4$  para produzir



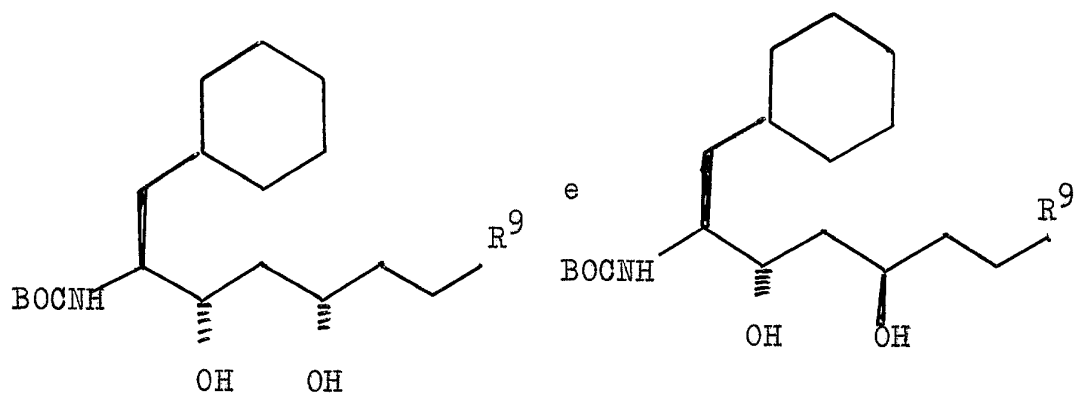
- c) se fazer reagir



do passo b) anterior com



num solvente prótico para produzir

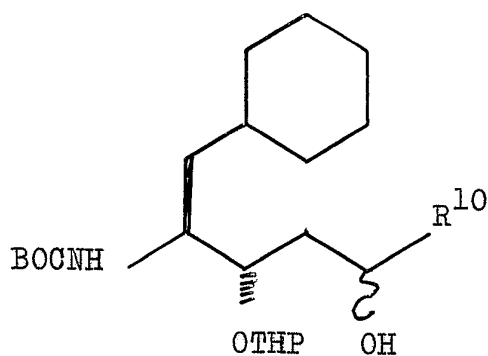


em que  $R^9$  é como definido anteriormente os quais são então separados por cromatografia em coluna, e

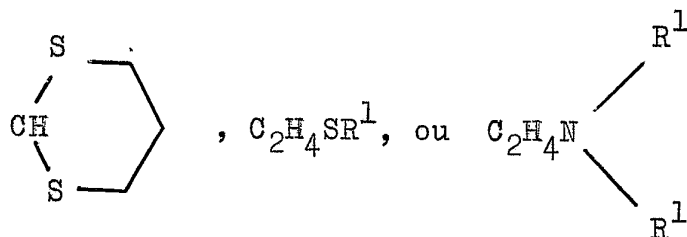
d) se utilizar os produtos do passo c) anterior para produzir por meios bem conhecidos o desejado composto de fórmula I;

e se converter, se desejado, num seu sal farmacêuticamente aceitável.

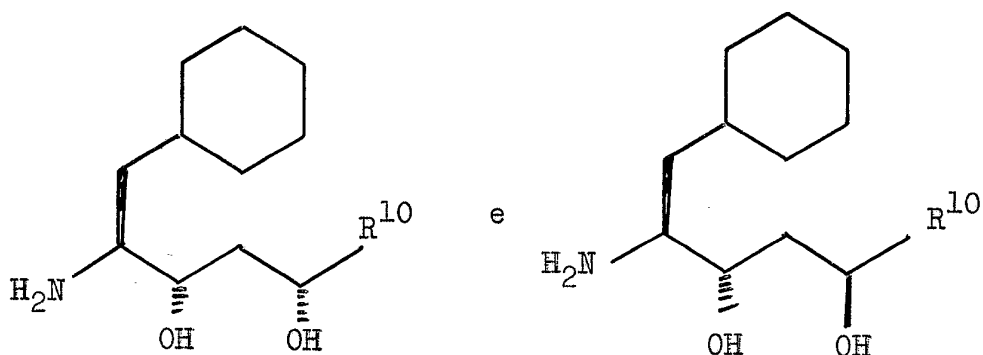
Processo para a preparação de um composto de fórmula I caracterizado por se fazer reagir



em que  $R^{10}$  é  $C_2H_5$ ,  $C_2H_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,

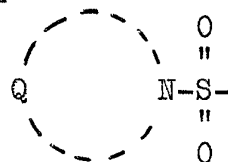


em que  $R^1$  é alquilo inferior, com hidrogeno cloreto metanólico em diclorometano para produzir

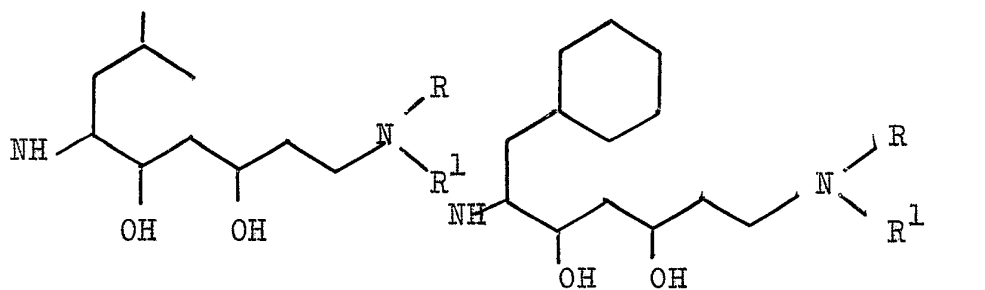
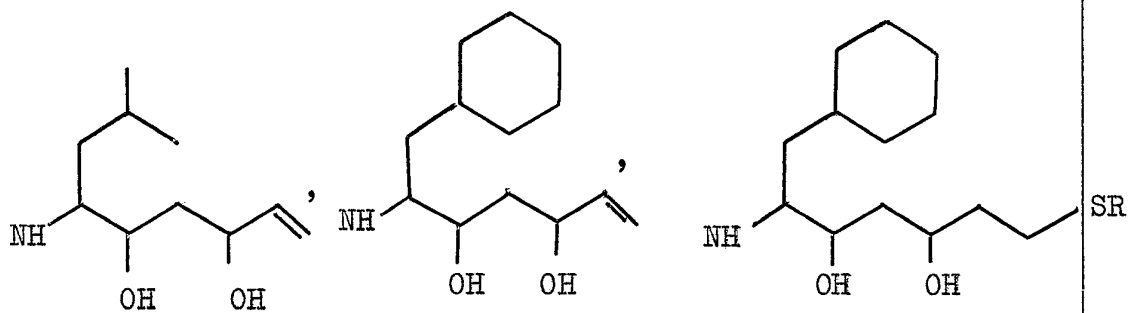
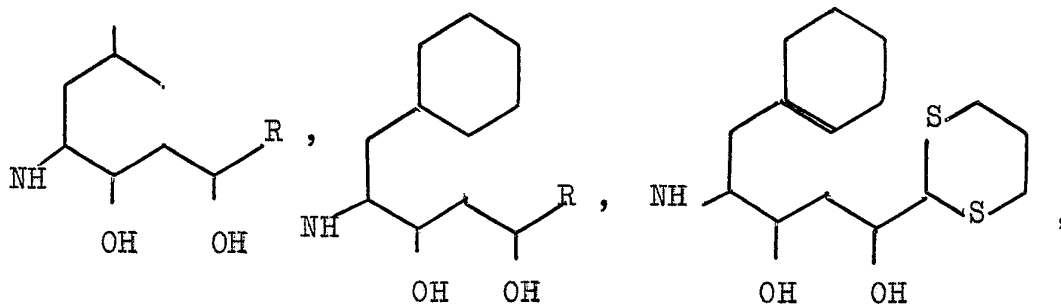
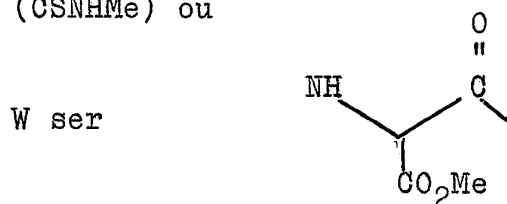


os quais podem então ser separados por cromatografia em coluna e tratados ainda por meios conhecidos proporcionando o desejado composto de fórmula I e por se converter, se desejado, num seu sal farmacologicamente aceitável.

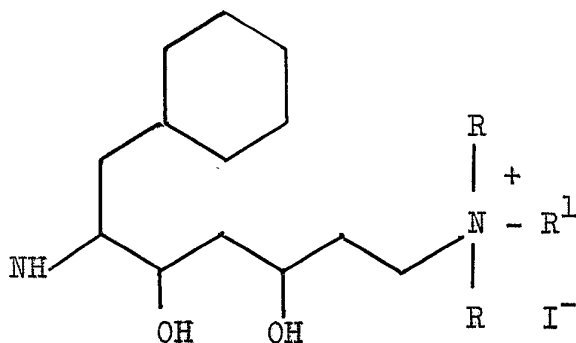
Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por A ser



e X ser PHE ou TYR(OMe) Y ser HIS, TZA, NIA, ALG, LYS (CSNHMe) ou



ou



em que cada R e R<sup>1</sup> é independentemente H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> ou c-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>,

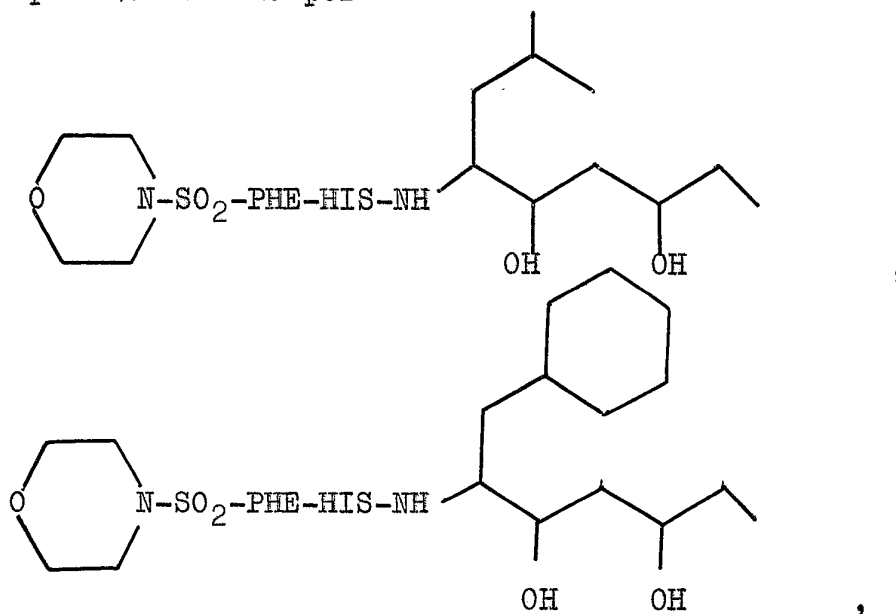


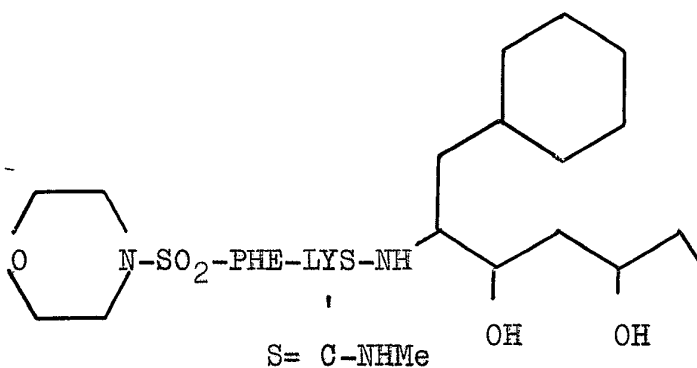
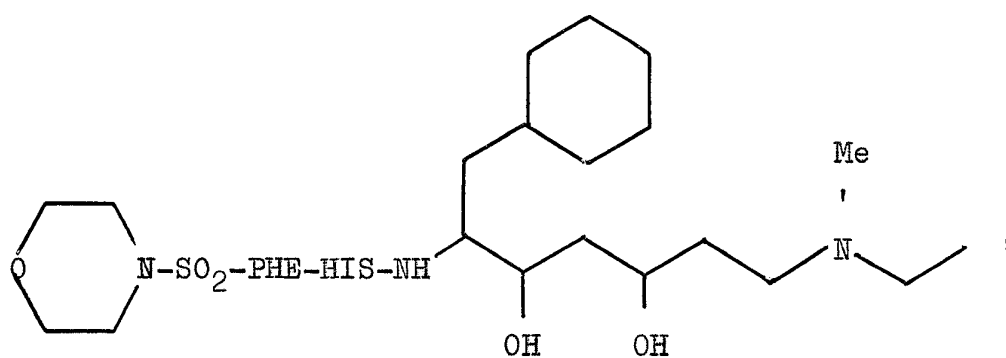
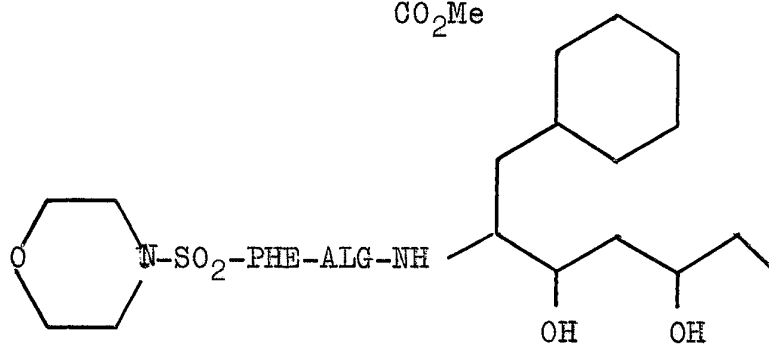
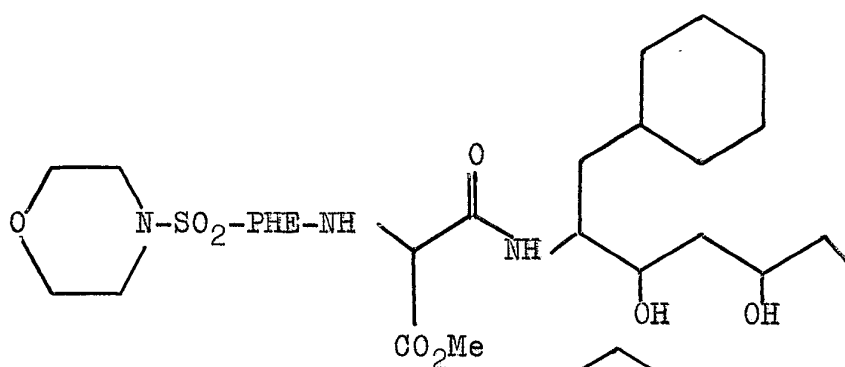
é um anel saturado contendo zero a cinco átomos de carbono e Q O, X NR ou CH<sub>2</sub> com R como definido an-

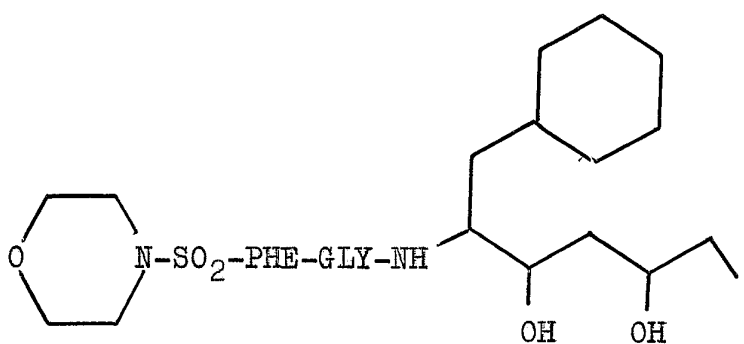
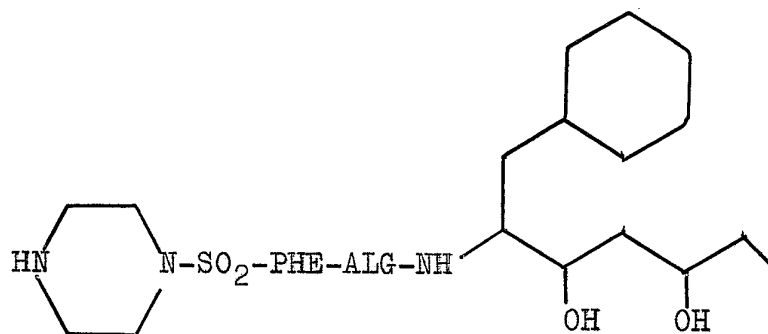
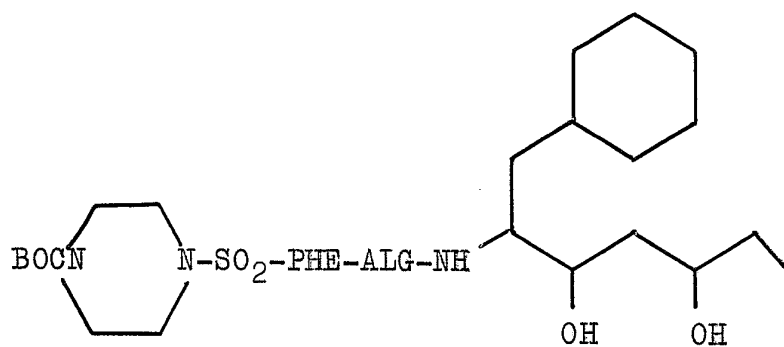
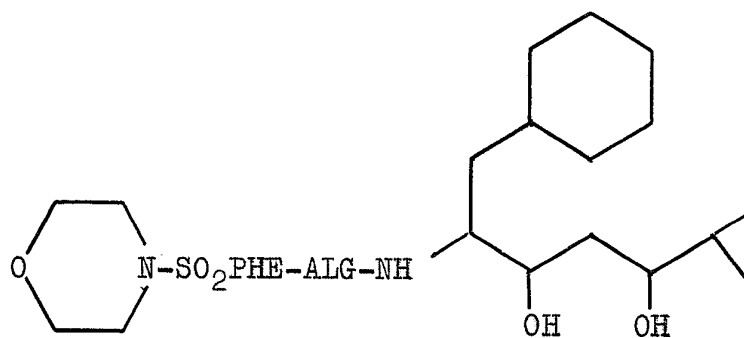
teriormente.

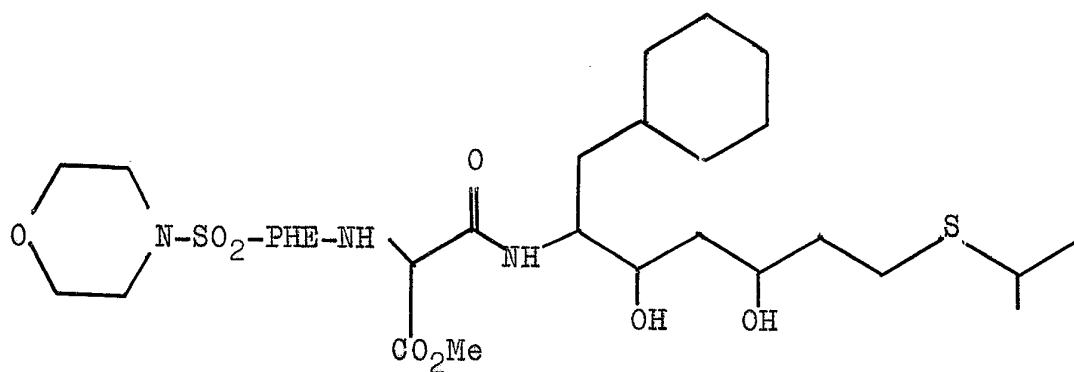
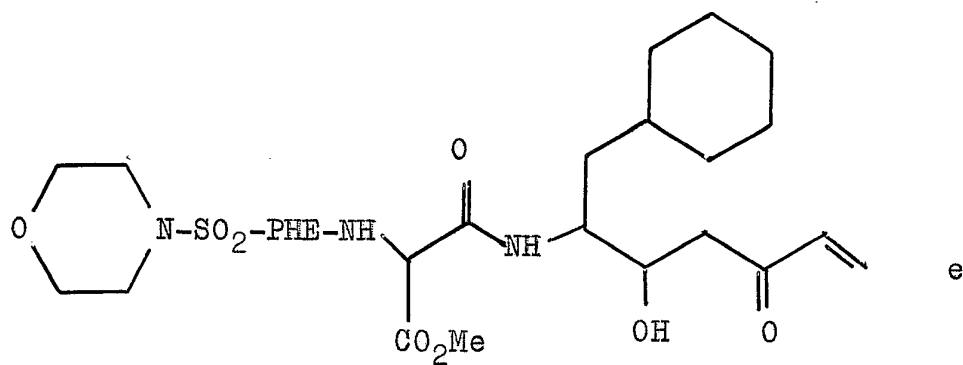
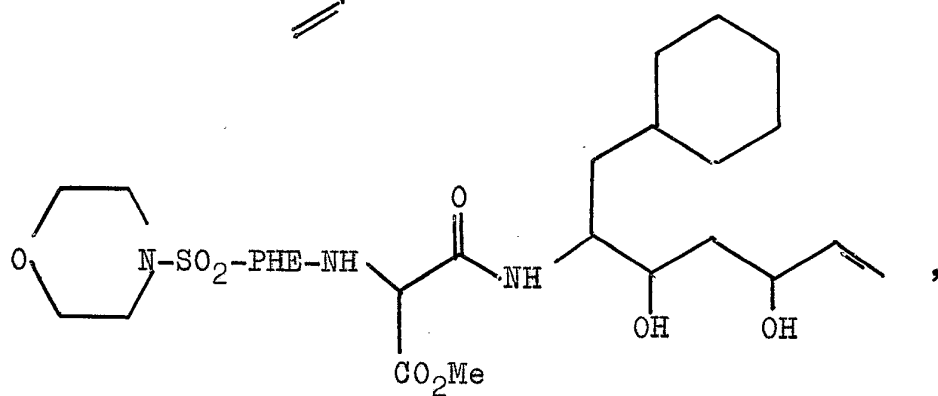
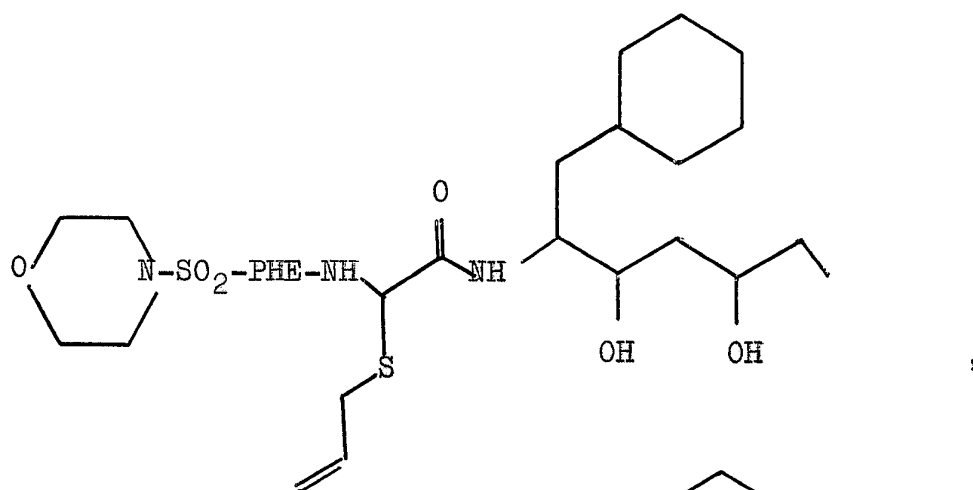
- 5a -

Processo de acordo com a reivindicação de 1 a 3, caracterizado por se obter um composto do grupo constituído por









Processo para a preparação de uma composição farmacéutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma quantidade eficaz para inibir a renina de um composto de fórmula I quando preparado de acordo com as reivindicações anteriores em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

A requerente reivindica as prioridades dos pedidos norte-americanos apresentados em 30 de Dezembro de 1988 e em 4 de Dezembro de 1989, sob os números de série 292,575 e 441,704, respectivamente.

Lisboa, 28 de Dezembro de 1989  
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of a series of loops and a long horizontal stroke.

RESUMO

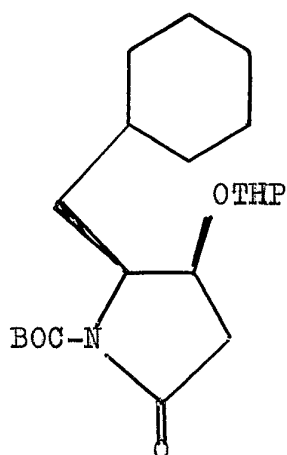
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE INIBIDORES DE RENINA CONTENDO DI-HIDROXIAMIDAS C-TERMINAL"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um composto de fórmula

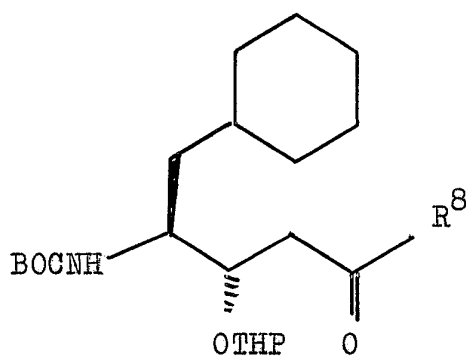


ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável que compreende nomeadamente.

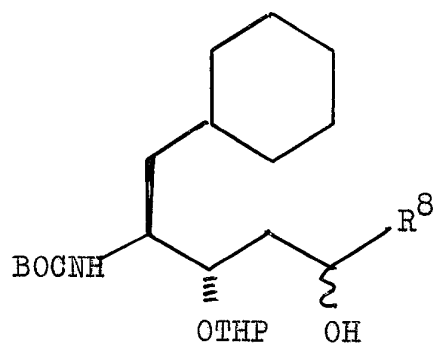
a) condensar-se



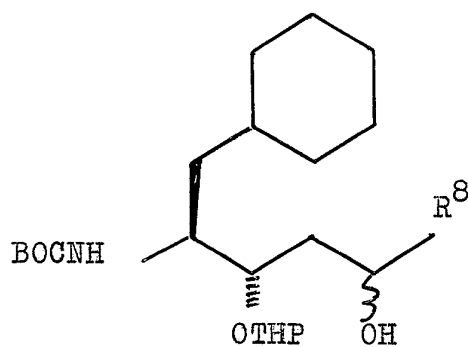
com um excesso de um reagente organometálico num solvente inerte para produzir



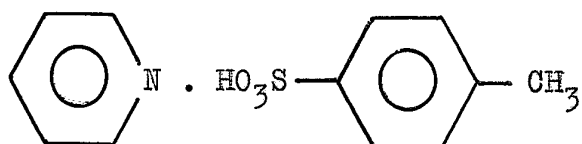
b) reduzir-se com KBH<sub>4</sub> o produto do passo a) anterior para produzir



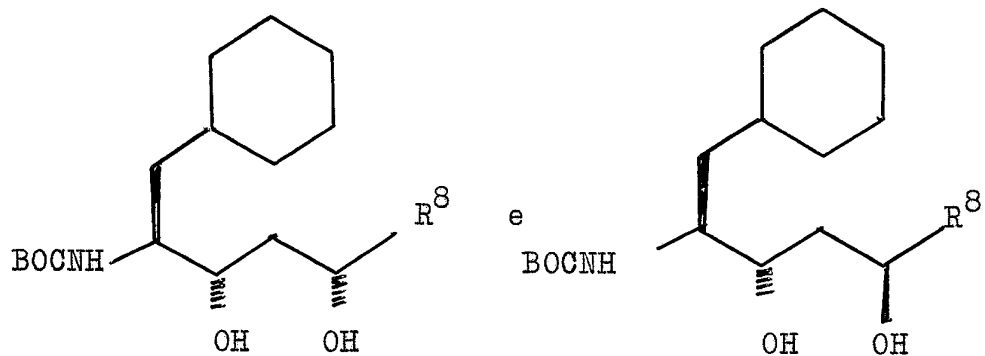
c) fazer-se reagir



do passo b) anterior com



num solvente prótico para produzir



os quais são então separados por cromatografia em coluna.