

(11) *Número de Publicação:* **PT 89899 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D233/64 A	C07D277/30 B
C07D405/12 B	C07C315/00 B
C07C237/04 B	C07D231/12 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.03.03

(30) *Prioridade:* 1988.03.04 CH 820/88
1988.09.16 CH 3469/88
1988.12.28 CH 4824/88

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.11.10

(45) *Data e BPI da concessão:*
11/93 1993.11.12

(73) *Titular(es):*

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., (SA. OU AG.)
124 GRENZACHERSTRASSE CH-4002 BASILEIA
CH

(72) *Inventor(es):*

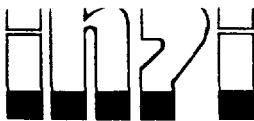
QUIRICO BRANCA	CH
WERNER NEIDHART	DE
HENRI RAMUZ	CH
HEINZ STADLER	CH
WOLFGANG WOSTL	DE

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO LUIS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM

(57) *Resumo:*



Modalidade e n.º (11) 89.899	T D	Data do pedido: (22) 1989/03/03	Classificação Internacional (51)
Requerente (71): F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., SOCIÉTÉ ANONYME, suíça, industrial, com sede em Basileia, Suíça			
Inventores (72): QUIRICO BRANCA, WERNER NEIDHART, HENRI RAMUZ, HEINZ STADLER e WOLFGANG WOSTL			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
04.03.1988	CH	820/88	
16.09.1988	CH	3469/88	
28.12.1988	CH	4824/88	
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral I sob a forma de diastereoisómeros opticamente puros, misturas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos ou misturas de racematos diastereoisoméricos bem como dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que consiste			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

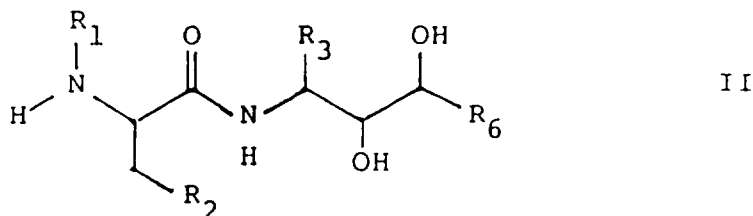


Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
-----------------------	-----	---------------------	----------------------------------

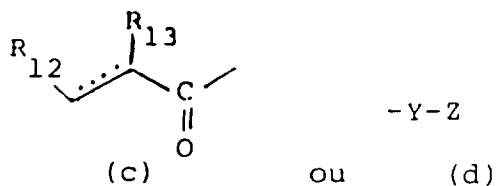
Resumo (continuação) (57)

2

(a) em fazer reagir um composto de fórmula geral

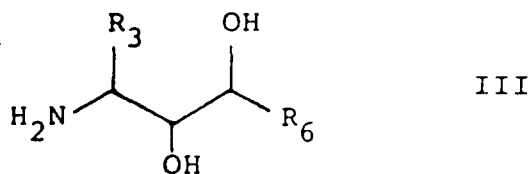


com um agente de acilação para se obter um grupo de fórmula geral

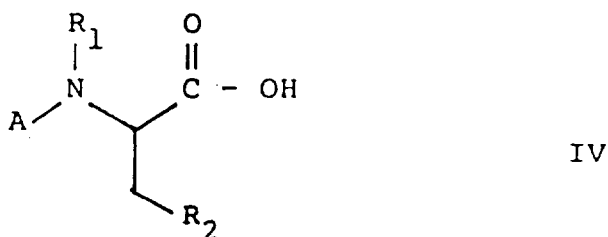


ou

(b) em fazer reagir um composto de fórmula geral



com um composto de fórmula geral

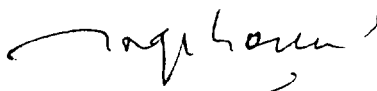


ou com um seu derivado activado,

ou

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS



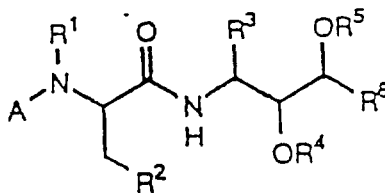
Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido (22)	Classificação Internacional (51)
<p>Resumo (continuação) (57)</p> <p>(c) em fazer reagir um composto de fórmula geral I na qual ³ R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio, com um agente de alcanoilação comportando, eventualmente, um ou mais substituinte(s) escolhido(s) entre grupos amino, mono-alquil-amino, di-alquil-amino, alcanoil-amino, alcanoiloxi-amino, carboxilo, alcoxi ou hidroxilo, ou um agente capaz de originar grupos protectores do átomo de oxigénio,</p> <p>e</p> <p>(d) em separar, eventualmente, uma mistura de racematos diastereoisoméricos em racematos diastereoisoméricos ou diastereoisómeros opticamente puros,</p> <p>e/ou</p> <p>(e) em separar, eventualmente, uma mistura de diastereoisómeros em diastereoisómeros opticamente puros,</p> <p>e/ou</p> <p>(f) em converter, eventualmente, um composto resultante em um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.</p> <p>Estes compostos utilizam-se no controlo ou prevenção de pressão sanguínea elevada e insuficiência cardíaca.</p> <p style="text-align: right;"> (Dr. Jorge Garin)</p>			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

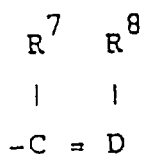
4

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE AMONIÁCI-
DOS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE OS CONTÊM"

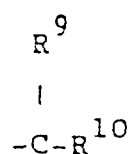
A presente invenção refere-se a derivados de aminoácidos. Mais especificamente refere-se a derivados de aminoácidos de fórmula geral



em que o símbolo R^1 representa o átomo de hidrogénio ou o grupo metilo, o símbolo R^2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo ou t-butóxi, o símbolo R^3 representa um grupo isobutilo, ciclo-hexil-metilo ou benzilo, os símbolos R^4 e R^5 representam individual e independentemente o átomo de hidrogénio ou um grupo amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, alcanoilamino, carbóxi, alcóxi ou hidróxi, um ou vários grupos alcanoilo substituídos ou um grupo de protecção do oxigénio ou conjuntamente representam um grupo cíclico de protecção do oxigénio, o símbolo R^6 representa um grupo de fórmulas gerais

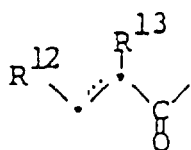


(a)



(b)

e o símbolo A representa um grupo de fórmulas gerais



(c)

e



em que o símbolo D representa um grupo metino ou um átomo de azoto, o símbolo R^7 representa um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo, o símbolo R^8 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo ou os símbolos R^7 e R^8 conjuntamente com os átomos a que estão ligados representam um grupo arilo, heteroarilo, cicloalquenilo ou heterocicloalquenilo, o símbolo R^9 representa o átomo de hidrogénio ou um

grupo alquilo e os símbolos R^{10} e R^{11} independentemente um do outro representam um grupo alquilo, arilo, aril-alquilo, cicloalquilo ou o grupo de fórmula geral
 $-CH_2-X-R^{14}$ (e)

ou conjuntamente com o átomo de carbono a que estão ligados representam um grupo cicloalquilo ou heterocicloalquilo, com a condição de no caso de o símbolo R^9 representar o grupo alquilo, os símbolos R^{10} e R^{11} representarem um grupo alquilo, a linha a ponteadado pode representar outra ligação, o símbolo R^{12} representa um grupo fenilo, fenilo substituído, benzilo ou naftilo e o símbolo R^{13} representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alcóxi-carbonil-alquilo, alquil-carbonil-alquilo, ciclo-alquil-carbonil-alquilo, heterociclo-alquil-carbonil-alquilo, aril-carbonil-alquilo, amino-carbonil-alquilo, amino-carbonil-alquilo substituído, alcóxi-carbonil-hidróxi-alquilo, alquil-carbonil-hidro-alquilo, cicloalquil-carbonil-hidróxi-alquilo, heterociclo-alquil-carbonil-hidróxi-alquilo, aril-carbonil-hidróxi-alquilo, amino-carbonil-hidróxi-alquilo, amino-carbonil-hidróxi-alquilo substituído, dialcóxi-fosforóxi-alquilo, difenilóxi-fosforóxi-alquilo, aril-alquilo, alcóxi-carbonil-amino, aril-alcóxicarbonil-amino, alquil-tio-alquilo, alquil-sulfinil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, com a condição de o símbolo R^{13} não poder representar um grupo alcóxi-carbonil-amino ou aril-alcóxi-carbonilamino no caso de o símbolo R^{12} representar um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo, o símbolo Y representa o átomo N terminal ligado a Z, um resíduo bivalente eventualmente N- e/ou α -metilado de fenil-alanina, ciclo-hexil-alanina, tirosina, O-metil-tirosina, α -naftil-alanina ou homofenil-alanina, o símbolo Z representa um grupo acilo, o símbolo X representa o átomo de oxigénio ou o átomo de enxofre ou representa o grupo -NH- e o símbolo R^{14} representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, ciclo-alquilo, aril-alquilo, cicloalquil-alquilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo ou aril-

4.

-alquil-carbonilo, sob a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas diastereoméricas, racematos de diastereómeros ou misturas de racematos de diastereómeros e também os sais farmaceuticamente aceitáveis desses compostos.

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

O objectivo da presente invenção consiste em proporcionar compostos de fórmula geral I e seus sais farmaceuticamente aceitáveis e na sua utilização como substâncias terapêuticas; consiste ainda em proporcionar a preparação desses compostos e das composições farmacêuticas que os contêm e bem assim a utilização desses compostos de fórmula geral I e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis para combater e para evitar diversas doenças, especialmente para combater e para evitar a pressão sanguínea elevada e a insuficiência cardíaca.

Na memória descritiva seguinte o termo "alquilo", utilizado isoladamente ou em combinação, significa um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 1 e 8 e de preferência entre 1 e 4 átomos de carbono tais como os grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo e semelhantes. O termo "alcóxi" representa um grupo de um éter de alquilo em que o termo "alquilo" possui as significações definidas antes, tais como os grupos metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, isobutóxi, sec.-butóxi, t-butóxi e semelhantes. O termo "cicloalquilo" representa um grupo hidrocarboneto cíclico saturado possuindo entre 3 e 8 e de preferência entre 3 e 6 átomos de carbono, tal como os grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e semelhantes. O termo "alcanoilo",

isoladamente ou em combinação, representa um radical ácido de cadeia linear ou ramificada de um ácido alcanóico possuindo entre 1 e 8 e de preferência entre 1 e 4 átomos de carbono, tal como os grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, isovalerilo e semelhantes. O termo "heterocicloalquilo" significa, de forma análoga, um radical hidrocarboneto cíclico saturado possuindo entre 3 e 8 e de preferência 5 ou 6 membros, nos quais um ou dois grupos metileno são substituídos por um ou dois átomos de oxigénio, enxofre ou azoto eventualmente substituídos por grupos alquilo, fenil-alquilo, alquil-carbonilo ou alquil-carbonilóxi tal como os grupos piperidinilo, pirazinilo, N-benzil-pirazinilo, morfolinilo, N-metil-piperidinilo, N-benzil-morfolinilo e semelhantes. O termo "cicloalquenilo" significa um radical hidrocarboneto insaturado possuindo entre 3 e 8 e de preferência entre 3 e 6 átomos de carbono, tal como os grupos 1-ciclo-hexenilo, 1,4-ciclo-hexadienilo e semelhantes. O termo "heterocicloalquenilo" significa, de modo análogo, um radical hidrocarboneto cíclico insaturado possuindo entre 3 e 8 e de preferência 5 ou 6 membros, no qual um ou dois grupos metileno são substituídos por um ou dois átomos de oxigénio, enxofre ou azoto eventualmente substituídos por grupos alquilo, fenil-alquilo, alquil-carbonilo ou alquil-carbonilóxi, tal como os grupos di-hidropiraniilo, di-hidropiridinilo, di-hidrotienilo e semelhantes. O termo "arilo" significa um grupo hidrocarboneto aromático mono-ou bi-cíclico eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, alcóxi, alquil-carbonilóxi, hidróxi, trifluorometilo ou nitro, possuindo entre 6 e 14 átomos de carbono, tal como os grupos fenilo, α - ou β -naftilo, indenilo, antrilo ou fenantrilo e semelhantes. O termo "heteroarilo" representa um grupo hidrocarboneto aromático mono- ou bi-cíclico parcialmente saturado em que um átomo de azoto é eventualmente substituído por um grupo alquilo, fenilo ou fenil-alquilo e/ou um ou vários

átomos de carbono são eventualmente substituídos por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, fenilo, fenil-alquilo, hidróxi-alcóxi, fenil-alcóxi ou oxo, em que um ou vários átomos de carbono são substituídos por um ou dois átomos de azoto e/ou por um átomo de oxigénio ou por um átomo de enxofre, por exemplo, os grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, β -carbolinilo ou um derivado em anel daí resultante ciclotetragonal, ciclopentagonal, ciclo-hexagonal ou ciclo-heptagonal, por exemplo, os grupos 2- ou 3-pirrolilo, grupos fenil-pirrolilo tais como 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, por exemplo, 1-metil-, 5-metil-, 5-metóxi-, 5-benzilóxi-, 5-cloro-, ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-2-indolilo, ciclo-hepta[b]-5-pirrolilo, 2-, 3- ou 4-quinolilo, 4-hidróxi-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-di-hidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, benz[e]indol-2-ilo, β -carbolin-3-ilo e semelhantes. O termo "aril-alquilo" significa grupos alquilo de cadeia linear ou ramificada em que um ou vários átomos de hidrogénio são substituídos por grupos arilo tais como os grupos benzilo, difenil-metilo, tritilo, α - ou β -naftil-metilo, 2-fenil-etilo, 3-fenil-2-propilo, 4-fenil-3-butilo, 2-(α - ou β -naftil)etilo, 3- α -naftil-2-propilo, 4- α -naftil-3-butilo e semelhantes, em que o radical aromático pode ser substituído por um ou por vários dos grupos referidos antes. O termo "fenilo substituído" significa um ou vários grupos fenilo substituídos por radicais alquilo, alcóxi, alcóxi-carbonilo, alquil-carbonilóxi, hidróxi, átomos de hidrogénio ou um grupo trifluorometilo tais como os grupos 4-hidróxi-fenilo, 4-metóxi-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo e semelhantes. O termo

4.

"amino substituído" significa um grupo amino mono- ou di-substituído por um grupo alquilo, aril-alquilo, alquil-carbonilo, alcóxi-carbonilo ou aril-alcóxi-carbonilo ou um grupo amino di-substituído por um grupo alquileno (C_3-C_6) de cadeia interrompida por um grupo alquilo, fenil-alquilo, alquil-carbonilo ou alquil-carbonilóxi eventualmente substituído por um átomo de oxigénio, enxofre o azoto. O termo "alquileno (C_3-C_6)" significa um resíduo hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada possuindo entre 3 e 6 átomos de carbono tal como um grupo trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno e semelhantes. O termo "acilo" significa um grupo acilo de um ácido carbónico, de um ácido carbâmico eventualmente N-substituído, de um ácido sulfónico ou de um ácido amido-sulfónico eventualmente N-substituído, particularmente no caso dos compostos de fórmulas gerais R^a-CO- , $(R^a)(R^a)N-CO-$, R^a-SO_2- ou $(R^a)(R^aN-SO_2-$ em que o símbolo R^a representa um átomo de hidrogénio ou um radical hidrocarboneto saturado eventualmente insubstituído ou substituído por um grupo amino, monoalquil-amino, dialquil-amino, alcanoil-amino ou alcanoil-amino, alifático, ciclo-alifático ou ciclo-alifático-alifático possuindo até 10 átomos de carbono e de preferência 6 átomos de carbono, um radical hidrocarboneto insubstituído ou substituído aromático, heteroaromático, aromático-alifático ou heteroaromático-alifático possuindo até 18 átomos de carbono e de preferência 10 átomos de carbono ou um heterociclo pentagonal ou hexagonal insubstituído ou substituído. O termo "grupo de protecção em O" significa um grupo de protecção removível com uma base ou de preferência com um ácido tal como o grupo tetra-hidropiraniolo ou metóxi-metilo ou um grupo alquil-carbonilóxi-metilo ou alcóxi-carbonilóxi-metilo e semelhantes. Como exemplos de "grupos de protecção cíclicos em O" refere-se os grupos acetal e cetel tais como os grupos cetel da acetona ou acetal do pivalinaldeído ou benzaldeído.

4.

Como exemplos de resíduos hidrocarbonetos substituídos ou insubstituídos, saturados, alifáticos, cicloalifáticos ou cicloalifático-alifáticos representados pelo símbolo R^a refere-se, por exemplo, os grupos insubstituídos ou substituídos alquilo, mono-, bi- ou tri-cicloalquilo ou cicloalquil-alquilo. O termo "alquilo substituído" significa um radical alquilo no qual um ou vários átomos de hidrogénio podem ser substituídos por átomos de halogéneo ou por grupos hidróxi, alcóxi, alquil-carbonilóxi, amino ou oxo em que os substituintes se encontram na primeira posição do radical alquilo quando este assume a forma parcial R^a-CO- .

Como exemplos de grupos alquilo substituídos refere-se os grupos 2-hidróxi-etilo, metóxi-metilo, 2-metóxi-etilo, acetóxi-metilo, 2-acetóxi-etilo, clorometilo, bromometilo, 2-cloro- ou 2-bromo-etilo, 2-oxopropilo, 2-oxobutilo.

O termo "bicicloalquilo" significa radicais hidrocarboneto saturados possuindo entre 5 e 10 e de preferência entre 6 e 9 átomos de carbono, tais como por exemplo os grupos biciclo-[3.1.0]hex-1-ilo, bicilo[3.1.0]hex-2-ilo, biciclo[3.1.0]hex-3-ilo, biciclo-[4.1.0]hept-1-ilo, biciclo-[4.1.0]hept-4-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, biciclo-[3.2.1]oct-2-ilo, biciclo[3.3.0]oct-3-ilo, biciclo[3.3.1]non-9-ilo, α - ou β -deca-hidronaftilo e semelhantes.

O termo "tricicloalquilo" representa um radical hidrocarboneto triciclíco saturado possuindo entre 8 e 10 átomos de carbono, tal como o grupo 1-adamantilo.

Como exemplos de grupos cicloalquil-alquilo refere-se os grupos ciclopropil-metilo, ciclobutil-metilo,

ciclopentil-metilo, ciclo-hexil-metilo e semelhantes.

Os referidos radicais cicloalifáticos e cicloalifático-alifáticos podem ser substituídos pelos mesmos substituintes referidos para os grupos alquilo.

Como exemplos de um radical hidrocarboneto aromático ou aromático-alifático substituído refere-se os grupos arilo ou aril-alquilo substituídos.

Num radical hidrocarboneto heteroaromático ou heteroaromático-alifático o grupo heterociclo é mono-, bi- ou tri-ciclíco e contem um ou dois átomos de azoto e/ou um átomo de oxigénio ou de enxofre e forma com um dos seus átomos de carbono do anel um grupo -CO-, >N-CO-, -SO₂ ou >N-SO₂-. Como exemplos desses grupos hidrocarboneto heteroaromáticos refere-se os grupos pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, β-carbolinilo ou um derivado desses radicais em anel tetragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal. O resíduo heteroaromático pode ser substituído num átomo de azoto por um grupo alquilo, fenilo ou fenil-alquilo, por exemplo, por um grupo benzilo e/ou pode ser substituído em um ou em vários átomos de carbono por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo, fenilo, fenil-alquilo, hidróxi-alcóxi, fenil-alcóxi ou oxo e pode ser parcialmente saturado. Como exemplos desses resíduos heteroaromáticos refere-se os grupos 2- ou 3-pirrolilo, fenil-pirrolilo, por exemplo, 4- ou 5-fenil-2-pirrolilo, 2-furilo, 2-tienilo, 2-imidazolilo, 2-, 3- ou 4-piridilo, 2-, 3- ou 5-indolilo, 2-indolilo substituído, por exemplo 1-metil-, 5-metil-, 5-metóxi-, 5-benzilóxi-, 5-cloro- ou 4,5-dimetil-2-indolilo, 1-benzil-2-indolilo, 1-benzil-3-indolilo, 4,5,6,7-tetra-hidro-2-indolilo, ciclo-hepta[b]-5-

-pirrolilo, 2-, 3- ou 4-quinolilo, 4-hidróxi-2-quinolilo, 1-, 3- ou 4-isoquinolilo, 1-oxo-1,2-di-hidro-3-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 2-benzofuranilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, benz[e]indol-2-ilo, β -carbonil-3-ilo e semelhantes.

Como exemplos de resíduos hidrocarbonetos heteroaromático-alifáticos refere-se os grupos 2- ou 3-pirrolil-metilo, 2-, 3- ou 4-piridil-metilo, 2-(2-, 3- ou 4-piridil)etilo, 4-imidazolil-metilo, 2-(4-imidazolilo)etilo, 2-indolil-metilo, 3-indolil-metilo, 2-(3-indolil)etilo, 2-quinolil-metilo e semelhantes.

Um grupo heterociclo pentagonal ou hexagonal possui no seu anel pelo menos um átomo de carbono, entre 1 e 3 átomos de azoto e eventualmente um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre e está ligado por um dos seus átomos de carbono do anel com um grupo -CO-, >N-CO-, -SO₂ ou >N-SO₂. O heterociclo pode ser substituído num dos seus átomos de carbono ou num átomo de azoto do anel por um grupo alquilo, por exemplo, um grupo metilo ou etilo, por um grupo fenilo ou fenil-alquilo, por exemplo, o grupo benzilo, ou pode ser substituído num dos seus átomos de carbono por um grupo hidróxi ou oxo e/ou pode formar um anel de benzeno com dois átomos de carbono vizinhos. Como exemplos desses grupos heterociclos refere-se os grupos pirrolidin-3-ilo, 4-hidróxi-pirrolidin-2-ilo, 5-oxo-pirrolidin-2-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-2-ilo, 1-metil-piperidin-3-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, tio-morfilin-2-ilo, tio-morfolin-3-ilo, 1,4-dimetil-piperazin-2-ilo, 3-indolinilo, 3-indolinilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinol-2-, -3- ou -4-ilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinol-1-, -3- ou -4-ilo, 1-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinol-3-ilo e semelhantes.

A expressão "sais farmacêuticamente aceitáveis" abrange os sais formados com ácido inorgânicos ou orgânicos tais como o ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleíco, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e semelhantes. Estes sais podem ser preparados por qualquer especialista na matéria tendo em atenção as prescrições recomendadas pela técnica e a natureza dos compostos obtidos sob a forma de um sal.

Os compostos de fórmula geral I possuem pelo menos três átomos de carbono assimétricos e existem sob a forma de diastereómeros opticamente puros, misturas de diastereómeros, racematos de diastereómeros ou misturas de racematos de diastereómeros. A presente invenção engloba todas essas formas. As misturas diastereoméricas, os racematos de diastereómeros ou as misturas de racematos de diastereómeros podem ser preparados de acordo com métodos habituais, por exemplo, por cromatografia em coluna, por cromatografia de camada fina, por cromatografia em líquido de elevada pressão (CLEP) e por métodos semelhantes.

Entre os compostos de fórmula geral I considera-se preferenciais aqueles em que o símbolo R^1 representa o átomo de hidrogénio. O símbolo R^2 representa preferencialmente um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou taizol-4-ilo e mais especialmente representa o grupo imidazol-4-ilo. Existem diversos compostos de fórmula geral I em que o símbolo R^3 representa um grupo ciclo-hexil-metilo. Os símbolos R^4 e R^5 representam, independentemente um dos outro, um átomo de hidrogénio ou um grupo alcanoilo substituído por um grupo metóxi ou em conjunto representam o acetal de pivalinaldeído, representando especialmente o átomo de hidrogénio. Considera-se

também preferenciais os compostos de fórmula geral I em que o símbolo R^6 representa o grupo (b). São ainda preferenciais os compostos de fórmula geral I em que o símbolo A representa o grupo (c). O símbolo R^9 representa preferencialmente o átomo de hidrogénio. Os símbolos R^{10} e R^{11} significam preferencialmente um grupo alquilo ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados representam um grupo cicloalquilo, mais preferencialmente um grupo metilo, etilo, ciclopropilo ou ciclobutilo. O símbolo R^{12} representa um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído, mais preferencialmente um grupo fenilo. O símbolo R^{13} representa um grupo alquil-carbonil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, de preferência um grupo alquil(C_1-C_4)-carbonil-metilo ou alquil(C_1-C_4)-sulfonil-metilo. No caso de o símbolo A representar o grupo (d), então estamos em presença de compostos preferenciais de fórmula geral I em que o símbolo Y representa o terminal N ligado a Z, resto bivalente de fenilalanina. O símbolo Z representa de preferência um grupo de fórmula geral R^a-CO- em que o símbolo R^a representa um radical hidrocarboneto alifático saturado substituível possuindo até 10 átomos de carbono ou representa um resíduo hidrocarboneto heteroaromático substituível possuindo até 18 átomos de carbono, sendo ainda mais preferencial um grupo de fórmula geral R^a-CO em que o símbolo R^a significa um resíduo hidrocarboneto alifático saturado possuindo até 6 átomos de carbono ou um resíduo heteroaromático possuindo até 10 átomos de carbono.

Conforme descrito antes, entre os compostos de fórmula geral I considera-se mais preferenciais aqueles em que o símbolo R^1 representa o átomo de hidrogénio, o símbolo R^2 representa o grupo imidazol-4-ilo, o símbolo R^3 representa o grupo ciclo-hexil-metilo, os símbolos R^4 e R^5 representam, individual e independentemente, o átomo de hidrogénio, o símbolo R^6 representa o grupo (b), o símbolo R^9 representa o átomo de

4.

hidrogénio, os símbolos R^{10} e R^{11} representam, individual e independentemente, um grupo metilo ou etilo ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam um grupo ciclopropilo ou ciclobutilo, o símbolo R^{12} representa o grupo fenilo e o símbolo R^{13} representa um grupo alquil(C_1 - C_4)-carbonil-metilo ou alquil(C_1 - C_4)-sulfonil-metilo.

São particularmente preferenciais os compostos de fórmula geral I em que o símbolo R^1 representa o átomo de hidrogénio, o símbolo R^2 representa o grupo propilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo ou t-butóxi, o símbolo R^3 representa o grupo ciclo-hexil-metilo, os símbolos R^4 e R^5 representam, individual e independentemente o átomo de hidrogénio, eventualmente um grupo alcanóilo simplesmente substituído por um grupo dialquilamino, carbóxi ou alcóxi, ou em conjunto representam um grupo cíclico de protecção em O, o símbolo R^6 representa um grupo (a) ou (b), o símbolo A representa um grupo (c) ou (d), o símbolo D representa um grupo metino, o símbolo R^7 representa um grupo alquilo, o símbolo R^8 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, ou R^7 e R^8 em conjunto com os dois átomos aos quais estão ligados representam um grupo arilo, heteroarilo ou cicloalquênilo, o símbolo R^9 representa o átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, os símbolos R^{10} e R^{11} representam, independentemente um do outro, um grupo alquilo ou um grupo (e) ou em conjunto com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam um grupo cicloalquilo ou heterocicloalquilo, o símbolo R^{12} representa um grupo fenilo ou representa um grupo substituído fenilo, benzilo ou naftilo, o símbolo R^{13} representa um grupo alquil-carbonil-alquilo, heterocicloalquil-carbonil-alquilo, alquil-carbonil-hidróxi-alquilo, dialcóxi-fosforóxi-alquilo, aril-alquilo, alquil-sulfinil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, o símbolo Y representa o terminal N ligado a Z, um resíduo bivalente de fenil-alanina, o símbolo Z

representa um grupo acilo, o símbolo X representa um átomo de oxigénio e o símbolo R^{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo aril-alquilo.

São ainda mais preferenciais os compostos de fórmula geral I em que o símbolo R^1 representa o átomo de hidrogénio, o símbolo R^2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo e de preferência o grupo imidazol-4-ilo, o símbolo R^3 representa um grupo ciclo-hexil-metilo, os símbolos R^4 e R^5 representam, independentemente um do outro, o átomo de hidrogénio ou um grupo alcanóilo simplesmente substituído por um grupo metóxi ou em conjunto representam o acetal de pivalinaldeído, sendo mais preferencial o átomo de hidrogénio, o símbolo R^6 representa o grupo (b), o símbolo A representa o grupo (c), o símbolo R^9 representa o átomo de hidrogénio, os símbolos R^{10} e R^{11} representam, independentemente um do outro, um grupo alquilo ou em conjunto com o átomo de carbono a que estão ligados representam um grupo ciclo-alquilo, mais preferencialmente os grupos metilo, etilo, ciclopropilo ou ciclobutilo, o símbolo R^{12} representa um grupo fenilo ou um grupo fenilo substituído, mais preferencialmente um grupo fenilo e o símbolo R^{13} representa um grupo alquil-carbonil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, de preferência um grupo alquil(C_1 - C_4)-carbonil-metilo ou alquil(C_1 - C_4)-sulfonil-metilo.

Os compostos preferenciais de fórmula geral I são:

- (S)-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]- α -(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;
- (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-

4.

-hidróxi-propil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-
-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

- (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-4-metil-
-pentil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-
-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-
-propil]imidazol-4-propionamida;

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-
-propil]imidazol-4-propionamida;

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4,4-dimetil-
-pentil]imidazol-4-propionamida;

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-
-pentil]imidazol-4-propionamida;

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-
-propil]imidazol-4-propionamida.

Os compostos de fórmula geral I mais preferenciais
são:

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-(2-
-fúril)propil]imidazol-4-propionamida;

4.

- (S)-N-[(1S,2R, 3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]propil]-α-
-[(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-
-propionamida;

- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3R ou S,Z)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-
-metil-4-hexenil]imidazol-4-propionamida.

Os compostos de fórmula geral I ainda mais preferenciais são:

- (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-
-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-α-[(S)-α-[(morfolino-carbonil)-
-metil-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-1-naftalino-
-propionamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-
-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;

- (S)-α-[(S)-2-[(t-butil-sulfonil)metil]-4-fenil-
-butiramido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-
-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;

- (S)-N-[(S)-1-[(2R ou S,4R,5S)-2-t-butil-5-isopropil-1,3-
-dioxolan-4-il]-2-ciclo-hexil-etil]-α-[(S)-α-[(t-butil-
-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

- bis(metóxi-acetato) de (1R,2S)-1-[(S)-1-[[N-[(S)-α-[(t-
-butil-sulfonil)metil]cinamoil]-L-histidil]amino]-2-ciclo-
-hexil-etil-2-ciclopropil-etileno.

4.

Os compostos de fórmula geral I ainda muito mais preferenciais são:

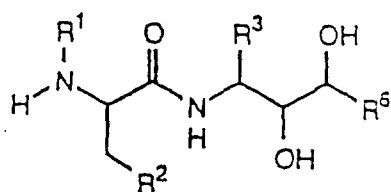
- (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]-α-[(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;
- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;
- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclobutil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;
- (S)-N-[(S)-1-8(4R,5S)-2-t-butil-5-ciclopropil-1,3-dioxalan-4-il]-2-ciclo-hexil-etil]-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;
- bis(metóxi-acetato) de (1S,2R)-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-1-isopropil-etileno;
- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopentil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;
- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;
- (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2S ou R,3S ou R,4SR)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3,5-tri-

4.

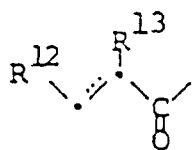
-hidróxi-pentil}imidazol-4-propionamida.

Os compostos de fórmula geral I de diastereómeros puros, misturas diastereoméricas, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos de diastereoméricos e bem assim os seus sais farmacêuticamente aceitáveis daí resultantes podem ser obtidos conforme a seguir se indica:

a) transformando um composto de fórmula geral



em que os símbolos R^1 , R^2 , R^3 e R^6 possuem as significações definidas antes, com um grupo



(c)

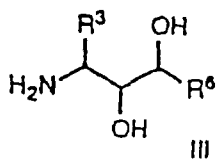
ou

-Y-Z

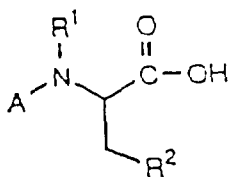
(d)

em que os símbolos R^{12} , R^{13} , Y, Z e a linha a ponteados possuem as significações definidas antes através de uma reacção de acilação, ou

b) fazendo reagir um composto de fórmula geral



em que os símbolos R^3 e R^6 possuem as significações definidas antes, com um composto de fórmula geral



IV

em que os símbolos R^1 , R^2 e A possuem as significações definidas antes, ou com um seu derivado ou

c) transformando um composto de fórmula geral I em que os símbolos R^4 e R^5 representam o átomo de hidrogénio e os símbolos restantes possuem as significações descritas antes, por introdução de um ou vários substituintes amino, monoalquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, alcanoilóxi-amino, carbóxi, alcóxi ou hidróxi através de uma reacção de alcanoilacção ou por introdução de um grupo de protecção em O, e

d) separando preferencialmente uma mistura racémica de diastereómeros de modo a proporcionar os diastereómeros do racemato ou os diastereómeros opticamente puros, e/ou

e) separando preferencialmente uma mistura de diastereómeros de modo a proporcionar os diastereómeros opticamente puros, e/ou

f) convertendo preferencialmente um dos compostos obtidos num seu sal farmacêuticamente aceitável.

A acilação de um composto de fórmula geral II

processa-se em conformidade com métodos conhecidos. Os agentes de acilação adequados são os derivados de ácidos activos tais como os ésteres, ésteres mistos, halogenetos ácidos e anidridos ácidos ou anidridos ácidos mistos. A reacção efectua-se normalmente num solvente ou numa mistura de solventes orgânicos a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e a temperatura ambiente. É possível utilizar como solventes hidrocarbonetos aromáticos tais como o benzeno, o tolueno ou o xileno, hidrocarbonetos colorados tais como o cloreto de metileno ou o clorofórmio, éteres tais como o éter dietílico e o tetrahidrofurano ou o dioxano e semelhantes. No caso de se tratar da acilação de um dipeptido, a reacção processa-se em conformidade com os preceitos da química dos peptidos sob as condições habituais de reacção, isto é, preferencialmente em presença de um meio de condensação tal como os compostos HBTU (hexafluorofosfato de O-benzotriazolil-N,N,N',N'-tetrametil-urónio), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilóxi-bis-(dimetilamino)fosfónio), HOBT (N-hidróxi-benzotriazol), DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno), DCC (diciclo-hexil-carbo-di-imida), EDC (cloridrato de N-etil-N'(3-dimetil-amino-propil)carbo-di-imida), base de Huenig (etil-di-isopropilamina) e semelhantes. A reacção efectua-se adequadamente num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos inertes a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 50°C e de preferência à temperatura ambiente. É possível utilizar como solvente a dimetilformamida, o cloreto de metileno, o acetonitrilo, o tetra-hidrofurano e semelhantes.

A conversão de um composto de fórmula geral III com um composto de fórmula geral IV processa-se em conformidade com os métodos conhecidos da química dos peptidos, isto é, sob as mesmas condições anteriormente descritas para a conversão de um composto de fórmula geral II com um dipeptido. Como exemplos

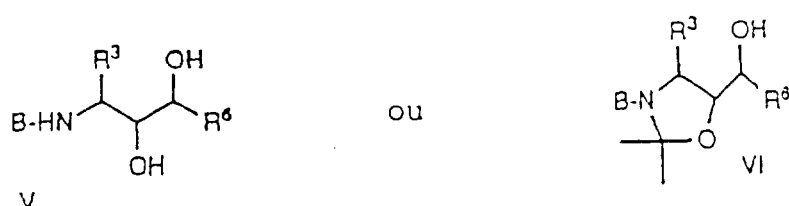
adequados de derivados activados de um composto de fórmula geral IV refere-se os halogenetos ácidos, os anidridos ácidos, as azidas ácidas, os anidridos mistos, os ésteres, os ésteres mistos e semelhantes.

A conversão de um composto de fórmula geral I em que os símbolos R^4 e R^5 representam o átomo de hidrogénio, utilizando uma mistura de alcanilação, processa-se em conformidade com métodos conhecidos. Os agentes de alcanilação adequados são os anidridos e os halogenetos de ácidos alcanóicos, de preferência os cloretos. A reacção de transformação efectua-se adequadamente num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos inertes a uma temperatura compreendida aproximadamente entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo da mistura de reacção, de preferência à temperatura ambiente. A reacção pode ser efectuada na presença ou na ausência de uma base tal como o carbonato de sódio ou de potássio, a piridina, a trietilamina e semelhantes. A transformação de um composto de fórmula geral I em que os símbolos R^4 e R^5 representam o átomo de hidrogénio, com um grupo de protecção em O, processa-se em conformidade com métodos conhecidos. Assim, por exemplo, o éter tetra-hidropiranílico pode ser preparado através da transformação de di-hidropirano em presença de um catalisador ácido tal como o ácido p-tolueno-sulfónico e semelhantes e o composto acetona-cetal pode ser preparado utilizando 2,2-dimetóxi-propano em presença de um catalisador ácido tal como o ácido p-tolueno-sulfónico.

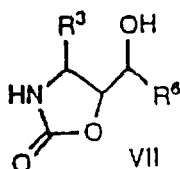
Os compostos de partida de fórmula geral II são novos e fazem parte da presente invenção. Estes compostos podem ser preparados por transformação de um composto de fórmula geral III com os compostos N-metilados histidina, leucina, norleucina, norvalina, tiazolil-alanina, tienil-alanina ou t-butóxi-serina.

Esta reacção realiza-se de acordo com métodos conhecidos da química dos peptidos, isto é, de acordo com as condições típicas da reacção tal como descrito antes para a conversão de um composto de fórmula geral II com um dipeptido.

Os compostos de partida de fórmula geral III são novos e constituem um dos objectivos da presente invenção. Esses compostos podem ser preparados a partir de um composto de fórmula geral



em que o símbolo B representa um grupo de protecção amino, de preferência o grupo t-butóxi-carbonilo ou benzilóxi-carbonilo e os símbolos R^3 e R^6 possuem as significações definidas antes, por remoção do grupo de protecção amino e simultaneamente do grupo de protecção em O ou ainda tratando com uma base um composto de fórmula geral



em que os símbolos R^3 e R^6 possuem as significações definidas antes.

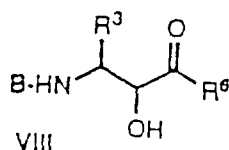
4

A remoção do grupo de protecção em N e eventualmente a remoção do grupo de protecção em O processa-se em conformidade com métodos conhecidos, por exemplo, segundo as condições de reacção, num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos inertes a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e a temperatura ambiente, utilizando-se para o efeito um ácido tal como o ácido clorídrico, o ácido trifluoro-acético e semelhantes. Os solventes adequados são os éteres tais como o tetra-hidrofurano ou o dioxano, os alcoóis tais como o metanol ou os hidrocarbonetos clorados tais como o cloreto de metileno e semelhantes. Admite-se que sob estas condições de reacção ocorra simultaneamente a cisão do anel da oxazolidina num composto de fórmula geral VI.

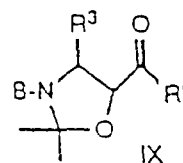
A transformação de um composto de fórmula geral VII com uma base processa-se de acordo com métodos conhecidos e em conformidade com as condições de reacção num solvente ou numa mistura de solventes inertes a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Como exemplos de solventes adequados refere-se, por exemplo, o metanol, o etanol, o dioxano, o tetra-hidrofurano, a água ou uma mistura destes solventes. Como exemplos de bases utilizáveis refere-se os hidróxidos de potássio, de sódio ou de bário e semelhantes.

Os compostos de partida de fórmula geral IV são conhecidos ou podem ser obtidos por analogia com processos para a preparação de compostos conhecidos.

Os compostos de fórmulas gerais V e VI são novos e constituem um objectivo da presente invenção. Podem ser preparados, por exemplo, através da redução de compostos correspondentes de grupo ceto de fórmulas gerais



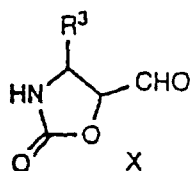
e



em que os símbolos B, R³ e R⁶ possuem as significações definidas antes.

A redução de um composto de grupo ceto de fórmulas gerais VIII e IX processa-se de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, utilizando um hidreto de um metal complexo tal como o boro-hidreto de sódio e semelhantes, num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos inertes a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula geral VII são novos e constituem um objectivo da presente invenção. Esses compostos podem ser preparados, por exemplo, através da transformação dos correspondentes compostos de grupo formilo de fórmula geral

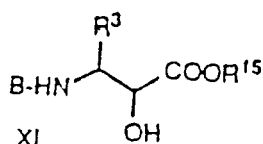


em que o símbolo R³ possui as significações definidas antes, com um composto organometálico de radical R⁶.

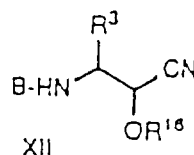
A transformação de um composto organometálico processa-se em conformidade com métodos conhecidos e de acordo

com as condições de reacção num solvente inerte tal como um éter, a uma temperatura compreendida entre -100°C e 5°C , dependendo da natureza do composto organometálico utilizado. No caso de se utilizar um composto de lítio a transformação processa-se de preferência a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -50°C e -80°C ao passo que se for utilizado um composto de "Grignard" a reacção é efectuada de preferência à temperatura ambiente.

Os compostos de fórmulas gerais VIII, IX e X são novos e constituem um dos objectivos da presente invenção. Os compostos de fórmula geral VIII podem ser preparados, por exemplo, fazendo reagir um éster ou uma cianidrina respectivamente de fórmulas gerais



e



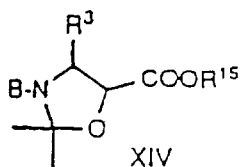
em que os símbolos B e R^3 possuem as significações definidas antes, o símbolo R^{15} representa um grupo alquilo e o símbolo R^{16} representa um grupo trimetil-sililo, com um composto de fórmula geral



em que o símbolo R^6 possui as significações definidas antes e o símbolo W representa um átomo de cloro, bromo ou iodo, de preferência o átomo de bromo, numa reacção de "Grignard". Essa transformação processa-se de acordo com métodos conhecidos e sob as condições específicas da reacção, num solvente inerte tal como um éter a uma temperatura compreendida aproximadamente entre 0°C e 50°C , de preferência à temperatura ambiente. No

caso de se utilizar um composto de fórmula geral XII é necessário hidrolisar o composto intermediário imida com um ácido fraco em solução aquosa tal como o ácido fosfórico removendo-se simultaneamente o grupo trimetil-sililo.

Os compostos de fórmula geral IX podem ser preparados fazendo reagir, por exemplo, um éster de fórmula geral

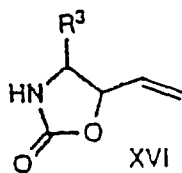


em que os símbolos B, R¹³ e R¹⁵ possuem as significações definidas antes, com um composto derivado de lítio de fórmula geral

R⁶-Li XV

em que o símbolo R⁶ possui as significações definidas antes. Esta transformação processa-se também de acordo com métodos conhecidos e nas condições específicas da reacção, num solvente inerte tal como um éter a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -100°C e 0°C, de preferência a cerca de - 70°C.

Os compostos de fórmula geral X são novos e constituem um objectivo da presente invenção. Estes compostos podem ser preparados, por exemplo, submetendo a uma reacção de ozonólise redutiva um composto de fórmula geral

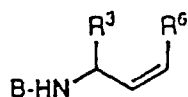


em que os símbolo R³ possui as significações definidas antes. A

transformação com ozono processa-se de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, utilizando como solvente o metanol ou o cloreto de metileno a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -100°C e -20°C. A redução final do ozoneto processa-se de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por adição de sulfeto de dimetilo a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -50°C e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmulas gerais XI, XII, XIII, XIV, XV e XVI são conhecidos ou podem obtidos por processos análogos aos da obtenção de compostos conhecidos.

Um outro método para a preparação de um composto de fórmula geral V consiste na oxidação de um composto de fórmula geral

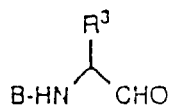


XVII

em que os símbolos B, R³ e R⁶ possuem as significações definidas antes. Também é possível recorrer à oxidação de um composto de fórmula geral XVII de acordo com métodos conhecidos e em conformidade com as condições específicas de reacção, num solvente orgânico ou numa mistura de solventes orgânicos inertes a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente ou da mistura de solventes, de preferência à temperatura ambiente. Como agente de oxidação utiliza-se normalmente o tetróxido de ósmio. Como solvente utiliza-se especialmente a piridina e semelhantes.

Os compostos de fórmula geral XVII são novos e constituem um objectivo da presente invenção. Esses compostos podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos, por

exemplo, através da transformação de um aldeído de fórmula geral

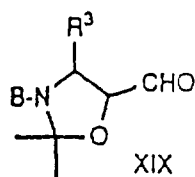


XVIII

em que os símbolos B e R^3 possuem as significações definidas antes, com um reagente de Wittig correspondente. A transformação processa-se de acordo com métodos conhecidos e em conformidade com as condições específicas da reacção, num solvente inerte tal como um éter, a uma temperatura compreendida aproximadamente entre -50°C e a temperatura ambiente.

Os compostos de fórmula geral XVIII e bem assim os reagentes de Wittig correspondentes são compostos conhecidos ou podem ser preparados por métodos análogos para a preparação de compostos conhecidos.

De acordo com um método alternativo também é possível preparar um composto de fórmula geral VI submetendo um composto de fórmula geral

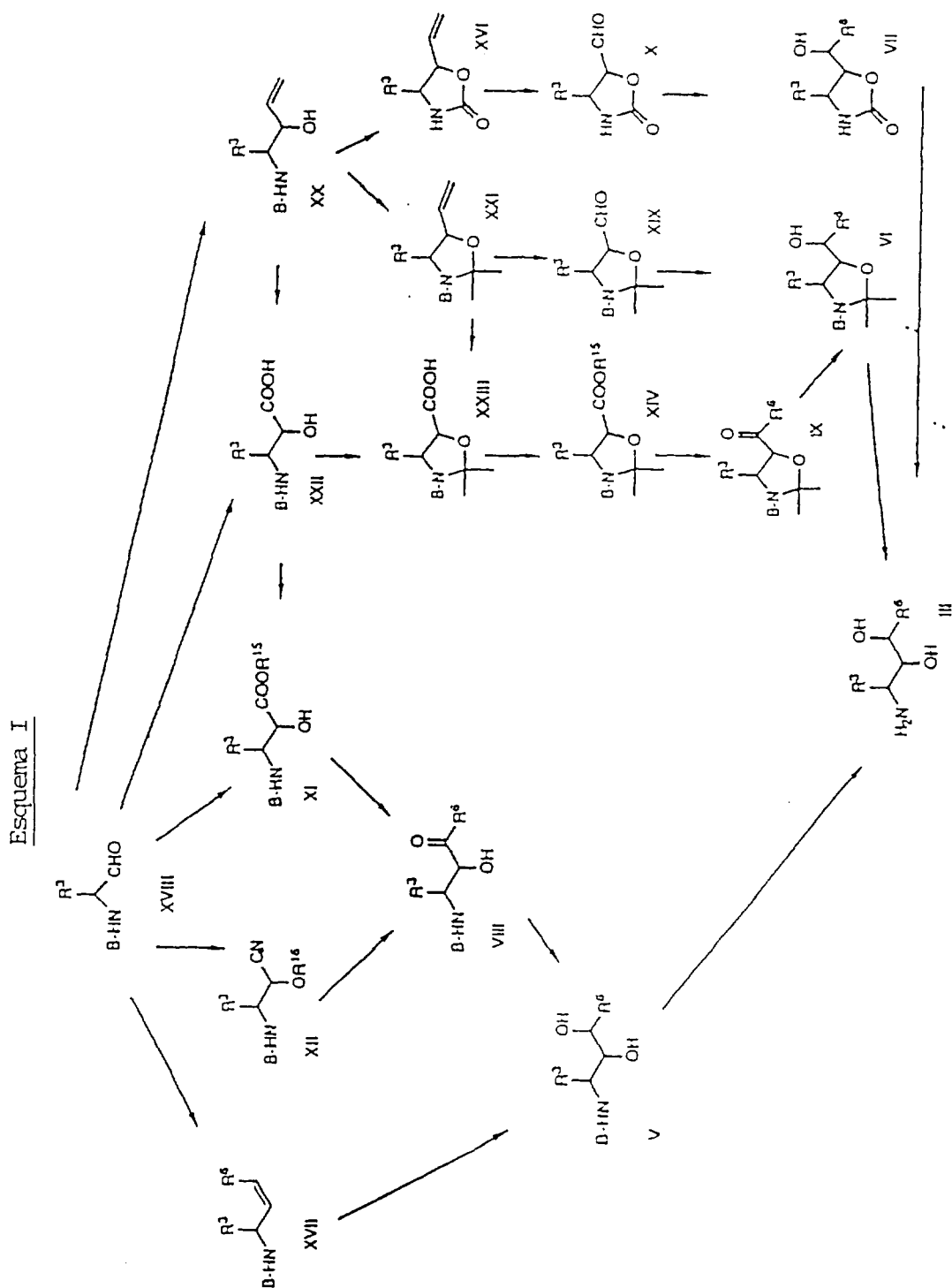


XIX

em que o símbolos B e R^3 possuem as significações definidas antes, a uma reacção de "Grignard" com um composto de fórmula geral XIII, isto é, de acordo com as condições anteriormente descritas para a transformação de um composto de fórmula geral XI com um composto de fórmula geral XIII.

Os compostos de fórmula geral XIX são conhecidos ou podem ser preparados por processos análogos aos utilizados para a preparação de compostos conhecidos.

Os diferentes processos para a preparação dos compostos de fórmulas gerais III, V, VI e VII têm a sua origem a partir de um composto de fórmula geral XVIII e encontram-se exemplificados no esquema seguinte



4.

Os compostos de fórmula geral I e os seus sais farmacologicamente aceitáveis exibem um efeito inibidor da enzima natural renina. Esta última passa dos rins para o sangue e efectua ali a decomposição do angiotensinogénico por formação do decapeptido angiotensina I que depois se irá decompor no octapeptido angiotensina II nos pulmões, nos rins e nos outros órgãos. A angiotensina II aumenta a pressão sanguínea não só directamente pela constrição arterial, como também indirectamente pela libertação de iões de sódio retidos pela hormona aldosterona nos rins, com a qual está relacionado um aumento do volume de líquidos extra-celulares. Este aumento é causado não só pela angiotensina II mas também pelo seu derivado de fissão já formado, o heptapeptido angiotensina II. Os inibidores da actividade enzimática da renina mostram uma redução da formação da angiotensina I e, como consequência disto, a formação de uma fraca quantidade de angiotensina II. A fraca concentração destas hormonas activas peptídicas é a causa directa do efeito da descida da pressão sanguínea provocada pelos inibidores da renina.

O efeito inibidor da renina pode ser exemplificado, conforme a seguir descrito, de modo experimental, num teste "in vitro":

Teste "in vitro" com renina humana pura

Efectua-se o teste em pequenos tubos de ensaio. A mistura de incubação é constituída por (1) 100 μ l de renina humana pura em solução tampão A (solução de fosfato de sódio 0,1 M, pH 7,4, contendo 0,1% de albumina de soro bovino fetal, 0,1% de azida de sódio e ácido etileno-diamina-tetra-acético, 1mM suficiente para uma actividade da renina de 2,3 ng de angiotensina I/ml/hora; (2) 145 μ l de solução tampão A; (3) 30

L.

μ l de substrato de renina-tetradecapeptido humano 10 μ M (TDh) em ácido clorídrico 10 mM; (4) 15 μ l de dimetilsulfóxido sem inibidor e (5) 10 μ l de uma solução aquosa a 0,03 M de sulfato de hidróxi-quinolina.

As amostras são incubadas durante três horas a uma temperatura de 37°C e também a 4°C em triplicado. Em cada tubo de ensaio introduziu-se 2 x 100 μ l de amostra para medir a produção de angiotensina I através de um ensaio radioimunológico (RIA - Standard radiomimmunoassay: clinical Assay solid phase kit). As reactividades cruzadas dos anticorpos utilizados no protocolo RIA são: Angiotensina I 100%; Angiotensina II 0,0013%; TDh (Angiotensina I-Val-Ile-His-Ser-OH) 0,09%. A produção de angiotensina I é determinada pela diferença entre os resultados das experiências a 37°C e a 4°C.

Foram tomadas as seguintes precauções:

a) Incubação de amostras de TDh sem renina e sem inibidor a 37°C e a 4°C. A diferença entre as duas quantidades proporciona o valor referencial da produção de angiotensina I.

b) Incubação de amostras de TDh com renina, mas sem inibidor, a 37°C e a 4°C. A diferença entre as duas quantidades proporciona o valor máximo da produção de angiotensina I.

Em cada amostra será deduzido o valor referencial da produção de angiotensina I a partir da produção determinada da angiotensina I. A diferença entre o valor máximo e o valor referencial proporciona o valor máximo da hidrólise do substrato (= 100%) por acção da renina.

Os resultados serão dados em valores CI_{50} ,

4

definidos como sendo a concentração dos inibidores para a qual a actividade enzimática será inibida em 50%. Os valores CI_{50} serão determinados a partir de uma curva de regressão linear de tipo logit-log.

Os resultados obtidos neste teste estão resumidos no quadro seguinte

Quadro

Composto	Valores CI_{50} em $\mu\text{Mol/L}$
A	0,024
B	0,001
C	0,003
D	0,007
E	0,17
F	0,038
G	0,002
H	0,002
A=	(S)-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;
B=	(S)-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil-hexil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;
C=	(S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

4.

- D= (S)- α -[(S)- α -[(t-butyl-sulfonyl)methyl]hydrocinamamido]-
-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclo-hexyl-methyl)-2,3-di-
-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida;
- E= (S)- α -[(S)- α -[(t-butyl-sulfonyl)methyl]hydrocinamamido]-
-N-[(1S,2R,3R)-1-(cyclo-hexyl-methyl)-2,3-di-
-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida;
- F= (S)- α -[(S)- α -[(t-butyl-sulfonyl)methyl]hydrocinamamido]-
-N-[(1S,2R,3RS)-1-(cyclo-hexyl-methyl)-2,3-di-
-hidróxi-4,4-dimetil-pentil]imidazol-4-propionamida;
- G= (S)- α -[(S)- α -[(t-butyl-sulfonyl)methyl]hydrocinamamido]-
-N-[(1S,2R,3S)-1-(cyclo-hexyl-methyl)-2,3-di-
-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida;
- H= (S)- α -[(S)- α -[(t-butyl-sulfonyl)methyl]hydrocinamamido]-
-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(cyclo-hexyl-methyl)-2,3-
-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida.

Os compostos de fórmula geral I, assim como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, podem ter uma utilidade medicinal, por exemplo, em composições farmacêuticas. As composições farmacêuticas podem ser administradas tanto por via oral, por exemplo, sob a forma de comprimidos, comprimidos revestidos, drageias, cápsulas de gelatina dura ou macia. soluções, emulsões ou suspensões; por via nasal, por exemplo, sob a forma de aspersões nasais, ou por via anal, por exemplo, sob a forma de supositórios. A administração pode também ser feita tanto por via parentérica, eventualmente intramuscular ou intravenosa, por exemplo, sob a forma de soluções injectáveis.

Para o fabrico dos comprimidos, comprimidos

4.

revestidos, drageias e cápsulas de gelatina dura podem ser utilizados os compostos de fórmula geral I assim como os seus sais farmacêuticamente aceitáveis conjuntamente com excipientes inertes orgânicos ou inorgânicos farmacêuticamente aceitáveis. Os excipientes que podem ser utilizados para comprimidos, drageias e cápsulas de gelatina dura são a lactose, o amido de milho ou seus derivados, talco, ácido estereárico ou os seus sais, etc..

Para as cápsulas de gelatina macia pode-se utilizar como excipientes, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos, etc..

Para a preparação das soluções e xaropes utiliza-se como excipientes, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, etc..

Para as soluções injectáveis utiliza-se como excipientes, por exemplo, água, álcool, polióis, glicerina, óleos vegetais, etc..

Para os supositórios utiliza-se como excipientes, por exemplo, óleos naturais ou sintéticos, ceras, gorduras, polióis semi-sólidos ou líquidos, etc..

As composições farmacêuticas podem ainda conter conservantes, substâncias que aumentam a viscosidade, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, corantes, aromatizantes, sais para o ajustamento da carga osmótica, soluções tampão, revestimentos ou anti-oxidantes. Podem conter também outras substâncias terapêuticas importantes.

4.

De acordo com a invenção pode-se utilizar os compostos de fórmula geral I, assim como os seus sais farmacologicamente aceitáveis na luta contra, por exemplo, a pressão sanguínea alta e insuficiência cardíaca. As doses podem variar dentro de limites amplos e adaptam-se naturalmente a qualquer caso individual específico. Geralmente na administração oral deve-se tomar uma dose diária compreendida entre 3 mg e 3g, de preferência entre 10 mg e 1g, por exemplo, cerca de 300 mg por pessoa, distribuída de preferência em 1 a 3 doses individuais que eventualmente poderão ser relativamente grandes (de modo conveniente) uma vez que os limites mais elevados também podem ser ultrapassados quando for esse o caso.

Normalmente as crianças tomam metade da dose dos adultos.

Os exemplos seguintes têm como objectivo ilustrar a presente invenção sem contudo a limitar.

Todas as temperaturas são dadas em graus Celcius. Serão utilizadas as seguintes abreviaturas:

H-His-OH = L-histidina

Boc = t-butoxicarbonilo

Fmoc = 9-fluorenil-metóxi-carbonilo

Exemplo 1

Preparou-se uma mistura de 880 mg (2,23 mMol) de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]imidazol-4-propionamida, 608 mg (2,45 mMol) de ácido (R)- α -(pivaloil-metil)hidrocinâmico (ver EPA 0184550), 0,35 ml (2,76 mMol) de 4-etil-morfolina, 662 mg (4,9 mMol) de

HBT e 529 mg (2,76 mMol) de EDC em 20 ml de dimetilformamida e manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Depois submeteu-se a mistura de reacção a evaporação até à secagem sob vácuo intenso, verteu-se o resíduo sobre uma mistura de gelo e de bicarbonato de sódio 2N e extraiu-se três vezes com acetato de etilo. Lavou-se os extractos sucessivamente com uma solução saturada de cloreto de amónio, com uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois juntou-se. Após a secagem da solução orgânica sobre sulfato de magnésio evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo (1,01 g) por cromatografia sobre 70 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 20:1:0,1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoníaco. A cristalização do produto impuro assim obtido a partir de uma mistura constituída por cloreto de metileno/metanol/éter proporcionou uma quantidade de 900 mg de (S)-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil-hidrocinaamido)-imidazol-4-propionamida, ponto de fusão 160°C, EM: 624 (M)⁺.

O composto de partida (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]imidazol-4-propionamida foi preparado conforme se descreve a seguir:

preparou-se uma mistura de 87,9 g (300 mMol) de 2-t-butóxi-carbonil-amino-3(S)-ciclo-hexil-propilaldeído o qual por sua vez foi preparado em conformidade com o método descrito por J. Boger e colaboradores em J. Med. Chem., 28, 1779 (1985), 1,2 g de uma mistura 1:1 constituída por cianeto de potássio e 18-côroa-6 e 65 ml (520 mMol) de cianeto de trimetil-sililo e depois manteve-se sob agitação durante uma hora à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon. Depois evaporou-se a mistura de reacção até à secagem e removeu-se o resíduo duas

vezes consecutivas com tolueno e a seguir evaporou-se novamente até à secagem. Dissolveu-se o resíduo numa mistura constituída por 200 ml de ácido acético glacial e 200 ml de ácido clorídrico concentrado e depois aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante a noite. A seguir evaporou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre 800 ml de água e 800 ml de éter. Lavou-se a fase orgânica duas vezes com 400 ml de água e juntou-se a água de lavagem com a fase aquosa. Evaporou-se a água e removeu-se o resíduo duas vezes consecutivas com tolueno e a seguir evaporou-se novamente até à secagem. Dissolveu-se o resíduo (83,7 g) em 1 litro de metanol mantendo-se sob agitação em atmosfera de argon e a uma temperatura compreendida entre -10°C e -20°C e adicionou-se gota a gota 23,94 ml (330m mMol) de cloreto de tionilo, durante 30 minutos. A seguir deixou-se a mistura de reacção em repouso durante à noite temperatura ambiente e finalmente evaporou-se até à secagem sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo duas vezes consecutivas com tolueno e evaporou-se novamente até à secagem. Com o resíduo assim obtido preparou-se uma mistura em 500 ml de dimetilformamida contendo 188 ml (1,35 Mol) de trietilamina e 78 g (0,36 Mol) de bicarbonato de di-terc-butilo, manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente e a seguir evaporou-se sob vácuo intenso. Extraiu-se o resíduo três vezes com 1,8 l de acetato de etilo. Lavou-se os três extractos orgânicos sucessivamente com 900 ml de ácido sulfúrico 1 N sob arrefecimento com gelo, com 900 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com 900 ml de água, juntou-se tudo, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se. O produto impuro assim obtido foi submetido a cromatografia sobre 1,5 kg de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 92:8 constituída por tolueno:acetato de etilo para proporcionar uma quantidade de 13,14 g de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo com o

L

aspecto de um óleo, EM: 315 (M)⁺ e também 10,6 g do epímero de menor polaridade [(1S,2S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo também com o aspecto de um óleo, EM: 315 (M)⁺.

A uma solução constituída por 44,18 ml (345 mMol) de 3-bromo-pentano (a 97%) e por 8,39 g (345 átomos grama) de aparas de magnésio em 280 ml de tetra-hidrofurano, obtida segundo uma reacção de Grignard, adicionou-se gota a gota e a uma temperatura próxima de 30 °C uma solução constituída por 2,72 g (7,57 mMol) de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo em 70 ml de tetra-hidrofurano e depois deixou-se a mistura de reacção em repouso durante 70 horas à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon. A seguir verteu-se a mistura de reacção sobre 100 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio arrefecida com gelo, separou-se a fase orgânica e extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 300 ml de éter. Lavou-se os dois extractos etéreos com 100 ml de uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio, combinou-se tudo e secou-se sobre sulfato de magnésio. Depois evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 250 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 4:1 constituída por hexano:éter para proporcionar uma quantidade de 180 mg de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-hidróxi-3-oxo-hexil]carbamato de t-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 355 (M)⁺.

Preparou-se uma solução de 320 mg (0,9 mMol) de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2-hidróxi-3-oxo-hexil]carbamato de t-butilo em 10 ml de etanol e agitou-se com 34 mg (0,9 mMol) de boro-hidreto de sódio durante 3 horas à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se 0,5 ml de ácido

4

acético, evaporou-se a mistura de reacção e extraiu-se o resíduo três vezes com 150 ml de acetato de etilo. Procedeu-se à lavagem dos três extractos orgânicos com 70 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 2 N e com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, juntou-se os produtos obtidos, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e secou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 7:3 constituída por hexano:éter para proporcionar uma quantidade de 260 mg do composto [(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]carbamato de t-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 357 (;)⁺.

Preparou-se uma solução de 540 mg (1,51 mMol) de [(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]carbamato de t-butilo em 20 ml de ácido clorídrico 1,58 N em dioxano e manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Evaporou-se a mistura de reacção, removeu-se o resíduo duas vezes consecutivas com tolueno e submeteu-se novamente a evaporação até à secagem. Com o produto impuro assim obtido preparou-se uma mistura com 995 mg (1,66 mMol) de (Fmoc)₂His-OH, 0,42 ml (3,22 mMol) de 4-etil-morfolina, 449 mg (3,22 mMol) de HBT e 347 mg (1,81 mMol) de EDC em 20 ml de dimetilformamida e depois manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. A seguir evaporou-se a mistura de reacção sob vácuo intenso, verteu-se o resíduo sobre uma mistura de gelo e de 90 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 2N e extraiu-se três vezes com 150 ml de acetato de etilo. Procedeu-se à lavagem dos três extractos de acetato de etilo sucessivamente com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio, com 70 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, juntou-se tudo, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e secou-se. Misturou-se o produto impuro obtido (2,29 g) com 60 ml de

4

cloreto de metileno e 2 ml de piperidina e manteve-se sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. A seguir evaporou-se a mistura de reação, triturou-se o resíduo com 50 ml de hexano e filtrou-se. Submeteu-se o produto da filtração a cromatografia sobre 50 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 8:1:0,1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoniaco para proporcionar uma quantidade de 880 mg do composto (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-etil-2,3-di-hidróxi-hexil]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 394 (M)⁺.

Exemplo 2

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 preparou-se também os compostos a seguir enumerados:

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (R)- α -(pivaloil-metil)hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-hidróxi-propil]- α [(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão >175°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/metanol/hexano), EM: 636 (M)⁺;
- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α [(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico (ver EPA 0236734) obteve-se o composto (S)- α [(S)- α [(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-hidróxi-propil]-imidazol-4-propionamida, EM: 673 (M + I)⁺;

4

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (R)- α -(pivaloil-metil)hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido com um ponto de fusão de 153°C (a partir de cloreto de metileno/metanol/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 114°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter), EM: 597 (M + I)⁺;

Os compostos de partida derivados de propionamida foram obtidos conforme a seguir descrito:

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, segundo uma reacção de Grignard, transformou-se o composto [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo com brometo de ciclo-hexil-magnésio de modo a proporcionar [(1S,2R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-oxopropil]carbamato de t-butilo o qual ao ser submetido a uma reacção de redução com boro-hidreto de sódio conforme descrito no Exemplo 1 e posterior separação cromatográfica proporcionou o isómero [(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]-

L

-carbamato de t-butilo. Seguidamente, ainda em conformidade com um processo análogo ao descrito no Exemplo 1, procedeu-se à remoção do grupo de protecção Boc utilizando ácido clorídrico em dioxano, adicionou-se ao produto impuro (Fmoc)₂His-OH e depois removeu-se os dois grupos de protecção com piperidina.

(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida

Utilizando um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 obteve-se o composto em epígrafe através da conversão de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo com brometo de isopropil-magnésio, efectuou-se a redução do composto [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-4-metil-3-oxopentil]carbamato de t-butilo com boro-hidreto de sódio, efectuou-se a separação cromatográfica dos isómeros obtidos, efectuou-se a remoção dos grupos de protecção Boc a partir do composto [(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]carbamato de t-butilo utilizando ácido clorídrico em dioxano, converteu-se com (Fmoc)₂His-OH e depois efectuou-se a separação dos dois grupos de protecção com piperidina.

Exemplo 3

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 efectuou-se também a preparação dos compostos a seguir enumerados:

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido)-

4

-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca com um ponto de fusão de 112°C (a partir de cloreto de metileno/éter dietílico/hexano) e de modo idêntico a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o epímero (S)-α-[(t-butilsulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca com um ponto de fusão de 111°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter dietílico);

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4,4-dimetil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido)-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4,4-dimetil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca com um ponto de fusão de 210°C (a partir de cloreto de metileno/metanol/éter dietílico), EM: 646 (M)⁺.

Os compostos de partida derivados de propionamida foram obtidos conforme se descreve a seguir:

(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida e
(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-fenil-propil]imidazol-4-propionamida

Preparou-se uma mistura de 7,5 g de [(1S,2R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-(metóxi-carbonil)etil]carbamato de t-butilo com 50 ml de dimetóxi-propano contendo 150 mg de

4

ácido p-tolueno-sulfônico e manteve-se sob agitação à temperatura de 50°C durante a noite. Adicionou-se a mistura de reacção a uma solução arrefecida de bicarbonato de sódio 2N e extraiu-se três vezes utilizando de cada vez 300 ml de éter. Lavou-se os três extractos orgânicos com água, juntou-se tudo, secou-se sobre sulfato de magnésio e evaporou-se até à secagem. O óleo obtido (8,43 g) foi submetido a cromatografia sobre 250 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 95:5 constituída por tolueno:acetato de etilo contendo ainda 1% de trietilamina para proporcionar 7,06 g do composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3,5-oxazolidina-dicarboxilato de 3-t-butil-5-metilo com o aspecto de um óleo, EM: 355 (M)⁺.

A uma solução de 355 mg (1 mMol) (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3,5-oxazolidina-dicarboxilato de 3-t-butil-5-metilo em 20 ml de éter à temperatura de -75°C adicionou-se com o auxílio de uma seringa 2,36 ml (2 mMol) de uma solução 0,76 N de fenil-lítio em éter e depois manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 30 minutos a essa temperatura, adicionando-se-lhe posteriormente 50 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio e a seguir extraiu-se três vezes utilizando de cada vez 150 ml de éter. Lavou-se os três extractos etéreos sucessivamente com 70 ml de uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com 70 ml de uma solução saturada de cloreto de sódio, juntou-se tudo, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se. Obteve-se deste modo um óleo (540 mg) o qual foi submetido a cromatografia sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 98:2 constituída por tolueno:acetato de etilo para proporcionar 300 mg do composto (4S,5R)-5-benzoil-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo no estado sólido e de cor branca, EM:401 (M)⁺.

4.

Preparou-se uma solução de 290 mg (0,72 mMol) de (4S,5R)-5-benzoil-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 5 ml de metanol contendo 27 mg (0,7 mMol) de boro-hidreto de sódio e depois manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir adicionou-se à mistura de reacção duas gotas de acetato de etilo e evaporou-se até à secagem. Submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 4:1 constituída por hexano:éter verificando-se a existência na coluna de uma solução do composto de partida em cloreto de metileno. Obteve-se deste modo uma quantidade de 60 mg do composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S)- α -hidróxi-benzil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo no estado sólido e de cor branca, EM: 403 (M)⁺ e também 210 mg do epímero (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R)- α -hidróxi-benzil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo no estado sólido e de cor branca, EM: 403 (M)⁺.

A seguir removeu-se o grupo de protecção Boc dos dois epímeros destes carboxilatos, adicionou-se ao produto impuro (Fmoc)₂His-OH e depois procedeu-se à remoção dos dois grupos de protecção utilizando piperidina.

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4,4-dimetil-pentil]imidazol-4-propionamida

Por um processo análogo ao anteriormente descrito, fazendo reagir o composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3,5-oxazolidina-dicarboxilato de 3-t-butil-5-metilo com t-butil-lítio obteve-se o composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-pivaloil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo o qual foi reduzido para (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[RS)-1-hidróxi-2,2-dimetil-propil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-

4.

-carboxilato de t-butilo utilizando-se boro-hidreto de sódio. A remoção do grupo de protecção Boc utilizando uma solução de ácido clorídrico em mentanol seguindo-se o acoplamento com (Fmoc)₂His-OH e posterior remoção dos dois grupos de protecção com piperidina proporcionou o composto (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4,4-dimetil-pentil]imidazol-4-propionamida.

Exemplo 4

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 preparou-se também os compostos a seguir enumerados:

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (R)-α-(pivaloil-metil)hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]-α-[(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido, ponto de fusão 136°C (a partir de cloreto de metileno/metanol/éter/hexano);

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil-hidrocinamamido]-N-[(1R,2R,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 114°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter);

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-

4

-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]-imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, EM: 673 (M + H)⁺;

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]-imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, EM: 673 (M + H)⁺;

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3R,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, EM: 647 (M + H)⁺;

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3R,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, EM: 647 (M + H)⁺;

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-

4

-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]hexanamido e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]carbamoil]pentil]-hidrocinamamido no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 190°C (a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]hexanamido e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-N-[(S)-1-[(1R,2S,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]carbamoil]pentil]-hidrocinamamido no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 182°C (a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]-imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 100°C (decomposição; a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 100°C (decomposição; a partir de metileno/éter/hexano);

4

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]hexanamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-N-[(S)-1-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]-carbamoil]pentil]hidrocinamamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 187°C (a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]hexanamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-N-[(S)-1-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]-carbamoil]pentil]hidrocinamamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 188°C (a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(dietóxi-fosfinil)metil]hidrocinâmico (ver EPA 0 117 429) obteve-se o composto [(S)-2-[(S)-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]carbamoil]-2-imidazol-4-il-etil]carbamoil]-3-fenil-propil]fosfonato de dietilo no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 98°C (a partir de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido dibenzil-acético obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -(2,2-di-benzil-acetamido)imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 193°C (a partir de metileno/metanol/éter/hexano);

4.

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (RS)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-m-metóxi-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(R ou S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-m-metóxi-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 153°C (a partir de metileno/éter/hexano) e o epímero (S)- α -[(S ou R)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-m-metóxi-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 108°C (a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (RS)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-p-metóxi-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(R ou S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-p-metóxi-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 121°C (a partir de metileno/éter/hexano) e o epímero (S)- α -[(S ou R)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-p-metóxi-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 109°C (a partir de cloreto de metileno/metanol/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(RS)- α -t-butil-sulfinil)metil]-m-metóxi-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(RS)-t-butil-sulfinil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-

-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 100°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (2R,3R ou S)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-capróico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(R)- α -[(R ou S)-1-hidróxi-2,3-dimetil-2-oxobutil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 100°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de ácido (2R,3S ou R)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-capróico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(R)- α -[(S ou R)-1-hidróxi-2,3-dimetil-2-oxobutil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 100°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclobutil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclobutil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 110°C (decomposição; a partir de cloreto de metileno/metanol/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(3-fenil-L-alanil)-amino]-imidazol-4-propionamida e de ácido 3-(3-piridil)-propiónico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -(3-piridinil-propionamido)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 120°C (a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(3-fenil-L-alanil)amino]-imidazol-4-propionamida e de ácido 2-(2-piridil)propiónico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -(2-(2-piridil)-benzamido)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor branca, ponto de fusão 125°C (a partir de cloreto de metileno/éter/hexano);

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido 2-(RS)-benzil-3-morfolino-carbonil-propiónico obteve-se o composto (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]- α -[(R)- α -[(morfolino-carbonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida, EM: 624 (M + H)⁺ e o epímero (S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]- α -[(S)- α -[(morfolino-carbonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida, EM: 624 (M + H)⁺;

- a partir de (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (RS)-[(t-butil-sulfonil)metil]-1-naftalina-propiónico obteve-se o composto (S)- α -[(R)- α -[(t-

4.

-butil-sulfonil)metil]-1-naftalina-propionamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]-imidazol-4-propionamida, com o aspecto de uma espuma, EM: 681 (M + H)⁺ e o epímero (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-1-naftalina-propionamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida, com o aspecto de uma espuma, EM: 681 (M + H)⁺;

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de ácido (RS)-[(t-butil-sulfonil)-4-fenil-butírico obteve-se o composto (S)-α-[(S)-2-[(t-butil-sulfonil)metil]-4-fenil-butiramido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida, com o aspecto de uma espuma, EM: 645 (M + H)⁺ e o epímero (S)-α-[(R)-2-[(t-butil-sulfonil)metil]-4-fenil-butiramido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida, com o aspecto de uma espuma, EM: 645 (M + H)⁺;

- a partir de (S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-2-propionamida e de ácido (S)-α-(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinâmico obteve-se o composto (S)-α-[(R)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-2-propionamida, no estado sólido amorfo, EM: 631 (M + H)⁺.

Os composto de partida derivados de propionamida foram preparados conforme se descreve a seguir:

(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e (S)-α-amino-N-

4

-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-
-pentil]imidazol-4-propionamida

Utilizando 4,0 g (100 mMol) de uma dispersão de hidreto de sódio a 60% em óleo preparou-se uma suspensão em 70 ml de dimetilsulfóxido contendo 350 ml de tetra-hidrofurano e adicionou-se-lhe 21,8 ml (104 mMol) de hexametil-dissilazano à temperatura de 3°C. Depois de se ter mantido a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora adicionou-se-lhe uma suspensão de 41,75 g (104 mMol) de brometo de trifenil-isobutil-fosfónio (obtida ao fim de 2 dias a partir de quantidades equimolares de trifenil-fosfina e de brometo de isobutilo em tolueno) em 250 ml de tetra-hidrofurano, gota a gota e durante cerca de 30 minutos. Manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, arrefeceu-se para a temperatura de -70°C e adicionou-se-lhe gota a gota uma solução de 23 g (90 mMol) de t-butóxi-carbonil-amino-(3S)-ciclo-hexil-propilaldeído durante cerca de 45 minutos. Depois manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante a noite aquecendo até à temperatura ambiente. A seguir adicionou-se-lhe 10 ml de metanol e 500 ml de uma solução saturada de tartrato de sódio e potássio. Verteu-se a mistura de reacção sobre gelo e extraiu-se 3 vezes com acetato de etilo. Lavou-se as fases orgânicas com água e com uma solução de bicarbonato de sódio 2N, secou-se e evaporou-se. Purificou-se o produto impuro (39,6 g) por cromatografia sobre 1 kg de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 85:15 constituída por hexano:éter para proporcionar uma quantidade de 13,82 g do composto [(RS,2)-1-(ciclo-hexil-metil)-4-metil-2-pentenil]carbamato de t-butilo com o aspecto de um óleo. A cristalização a partir de hexano proporcionou um sólido branco cujo ponto de fusão é de 74°C, EM: 296 (M + H)⁺.

4.

Preparou-se uma mistura de 16 g (54,1 mMol) do produto anteriormente obtido, 21,96 g (162 mMol) de mono-hidrato de 4-óxido de 4-metil-morfolina, 10 ml de uma solução de 1 g de tetróxido de ósmio em 199 ml de t-butanol e 1 ml de hidroperóxido de t-butilo a 70% em 100 ml de tetra-hidrofurano e depois manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Seguidamente adicionou-se 50 ml de uma solução de bissulfito de sódio a 38%, manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, verteu-se sobre gelo e extraiu-se com éter. Lavou-se as fases orgânicas sucessivamente com uma solução saturada de cloreto de amónio, com uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com água. Após a secagem, filtração e evaporação da solução orgânica procedeu-se à purificação do resíduo (18,7 g) por cromatografia sobre 1 kg de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 7:3 constituída por hexano:éter. O componente de eluição mais rápida ($R_f = 0,5$ numa mistura 1:1 constituída por hexano:éter) é o composto [(1SR,2SR,3SR)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]carbamato de t-butilo. Obteve-se deste modo uma quantidade de 7,52 g deste composto com o aspecto de uma espuma, EM: 330 (M + H)⁺.

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 1 tratou-se o composto assim obtido de modo a poder proceder-se à remoção do grupo de protecção Boc com uma solução de ácido clorídrico em dioxano, submeteu-se a uma transformação com (Fmoc)₂His-OH, removeu-se os grupos de protecção com piperidina e efectuou-se a separação cromatográfica dos dois isómeros proporcionando os compostos (S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida.

4.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito preparou-se também os seguintes derivados de propionamida:

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e o diastereómero (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida através da utilização de brometo de ciclo-hexil-metilo em vez de brometo de isobutilo para a preparação do reagente de Wittig;

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e o diastereómero (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida através da utilização de brometo de ciclopropil-metilo em vez de brometo de isobutilo para a preparação do reagente de Wittig;

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]hexanamida e o diastereómero (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]hexanamida através da utilização de (Fmoc)₂Nle-OH em vez de (Fmoc)₂His-OH;

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]hexanamida e o diastereómero (S)- α -amino-N-[(1R,2S,3R)-3-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]hexanamida através da utilização de brometo de ciclo-hexil-metilo em vez de brometo de isobutilo para a produção do reagente de Wittig e utilizando (Fmoc)₂Nle-OH em vez de (Fmoc)₂His-OH;

(S)- α -amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-2-propionamida utilizando

4.

brometo de ciclopropil-metilo em vez de brometo de isobutilo para a produção do reagente de Wittig, utilizando (Boc)₂iso-Bis-OH (ver a patente norte americana 4612324) em vez de (Fmoc)₂His-OH e recorrendo à utilização de uma mistura 1:1 constituída por ácido trifluoro-acético:cloreto de metileno em vez de piperidina para a remoção dos grupos de protecção.

(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida e o diastereómero (S)-α-amino-N-[(1R,2S,3R,4RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-hexil]imidazol-4-propionamida

Os compostos em epígrafe foram obtidos por um processo análogo ao descrito no Exemplo 3 através da transformação do composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-3,5-oxazolidina-dicarboxilato de 3-t-butil-5-metilo com sec-butil-lítio, redução com boro-hidreto de sódio, separação cromatográfica dos isómeros obtidos, remoção do grupo de protecção Boc com uma solução metanólica de ácido clorídrico, tratamento com (Fmoc)₂His-OH e remoção dos grupos de protecção com piperidina.

(S)-α-amino-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclobutil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida

Preparou-se um reagente de Grignard a partir de uma solução de 15 g (111 mMol) de bromo-ciclobutano e de 2,7 g [111 m(átomos-grama)] de aparas de magnésio em 150 ml de tetra-hidrofurano e adicionou-se-lhe durante cerca de 40 minutos, à temperatura de 30°C, uma solução de 7,23 g (22,2 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 150 ml de tetra-hidrofurano e depois manteve-se a mistura de reacção sob

4.

agitação durante a noite à temperatura ambiente. A seguir verteu-se a mistura de reacção em 300 ml de uma solução saturada de cloreto de amónio e extraiu-se 3 vezes utilizando 600 ml de éter de cada vez. Efectuou-se a lavagem dos extractos etéreos com uma solução de cloreto de amónio, secou-se, filtrou-se e evaporou-se. Submeteu-se o produto impuro (9,34 g) a cromatografia sobre 500 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 92,5:7,5 constituída por tolueno:acetato de etilo tendo--se obtido deste modo uma quantidade de 2,44 g do composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S)-ciclobutil-hidróxi-metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 381 (M)⁺ e 2,9 g do epímero (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R)-ciclobutil-hidróxi-metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 381 (M)⁺.

Os ácidos de partida foram preparados conforme se descreve a seguir:

ácido (RS)-α-[(t-butil-sulfonil)metil-p-metóxi-hidrocínâmico

Preparou-se uma mistura de 3,16 g (16,4 mMol) de ácido 2-(p-metóxi-benzil)acrílico e de 1,85 ml (16,4 mMol) de t-butil-mercaptano em 10 ml de etanol e adicionou-se-lhe gota a gota 30,4 ml de uma solução 1,08 N de etóxido de sódio em etanol arrefecida com gelo. Depois manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente tendo ocorrido a precipitação de um produto sólido. Por fim adicionou-se gota a gota 30,4 ml de uma solução 2,5N de ácido clorídrico em dioxano arrefecida com gelo e manteve-se a mistura obtida sob agitação durante 30 minutos à temperatura ambiente. A seguir submeteu-se a mistura de reacção a evaporação sob pressão reduzida e com o produto puro obtido (RS)-α-[(t-butil-tio)metil]-p-metóxi-

4.

-hidrocinâmico preparou-se uma suspensão em 200 ml de cloreto de metileno. Progressivamente adicionou-se a essa suspensão arrefecida com gelo uma quantidade de 5,66 g (32,8 mMol) de ácido 3-cloro-perbenzóico e depois manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Lavou-se a mistura de reacção sucessivamente com uma solução de iodeto de potássio a 10% e com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com éter, filtrou-se o produto sólido e evaporou-se a fase etérea sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 5:4:1 constituída por hexano:acetato de etilo:metanol obtendo-se deste modo uma quantidade de 3,8 g de ácido (RS)- α -[(t-butil-sulfonyl)metil]p-metóxi-hidrocinâmico no estado sólido e de cor amarelada, EM: 314 (M)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito, a partir de ácido 2-(m-metóxi-benzil)acrílico, preparou-se o ácido (RS)- α -[(t-butil-sulfonyl)metil]-m-metóxi-hidrocinâmico.

ácido (S)- α -[[(RS)-t-butil-sulfinil]metil]hidrocinâmico

Num balão equipado com mecanismo de agitação, regulador de pH e conta-gotas introduziu-se 550 ml de água e sob vigorosa agitação adicionou-se 4,85 g (16,36 mMol) de éster etílico do ácido (RS)- α -[[(RS)-t-butil-sulfinil]metil]-hidrocinâmico (ver EPA 0236734) em 15 ml de dimetilsulfóxido. Ajustou-se a solução de reacção para um valor de pH 7,5, adicionou-se 200 mg de α -quimotripsina e manteve-se o valor do pH constante utilizando uma solução de hidróxido de cálcio 0,037 N. Depois de se ter utilizado 220 ml desta solução de hidróxido de cálcio (cerca de 45 horas) extraiu-se o éster que não reagiu utilizando acetato de etilo, removeu-se a fase aquosa com ácido

4.

clorídrico a 30% ajustado para o valor de pH 2 e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se os extractos sucessivamente com uma solução saturada de cloreto de sódio, procedeu-se à secagem sobre sulfato de magnésio e depois evaporou-se para proporcionar uma quantidade de 2,50 g de ácido (S)- α -[[(RS)-t-butil-sulfinil]metil]hidrocinâmico, EM: 269 (M + + H)⁺.

ácido (2R,3R ou S)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-
-hexanóico

A uma quantidade de 6,5 ml de uma solução 1,6 M de n-butil-lítio em hexano, à temperatura de -70°C e sob uma atmosfera de argon adicionou-se gota a gota 1,2 g de ácido (R)- α -(pivaloil-metil)-hidrocinâmico em 50 ml de tetra-hidrofurano. Depois de se ter agitado durante 30 minutos adicionou-se 6g de peróxido de molibdénio [M₆O₅·Piridina·HMPA; E. Vedejes e colaboradores, J. Org. Chem., 43, 188 (1978)] utilizando um pulverizador. Decorridos cerca de 30 minutos deixou-se a temperatura subir até -15°C e adicionou-se a mistura de reacção a 50 ml de uma solução saturada de sulfito de sódio. Depois deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente e extraiu-se com éter. Lavou-se a fase etérea sequencialmente com água e com uma solução de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida. Removeu-se o resíduo oleoso (1 g) com uma solução etérea de diazometano. Após a evaporação da solução de reacção procedeu-se à purificação e à separação dos dois ésteres diastereoméricos por cromatografia sobre gel de sílica utilizando com eluente uma mistura 4:1 constituída por hexano:éter. Obteve-se deste modo uma quantidade de 325 mg dos compostos de menor polaridade (2R,3R ou S)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-hexanoatos de metilo e 225 mg dos compostos de maior polaridade (2R,3S ou R)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-

4.

-4-oxo-hexanoatos de metilo no estado sólido e incolores.

Preparou-se uma mistura de 300 mg (1,07 mMol) dos compostos de menor polaridade (2R,3R ou S)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-hexanoatos de metilo e de uma solução de ácido clorídrico 1N em 10 ml de metanol e manteve-se sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Depois neutralizou-se a mistura de reacção com 1,07 ml de uma solução de ácido clorídrico 1N e evaporou-se sob pressão reduzida. Triturou-se o resíduo com acetato de etilo e separou-se o produto sólido insolúvel. Após a evaporação da fase de acetato de etilo obteve-se uma quantidade de 180 mg de ácido (2R,3R ou S)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-hexanóico no estado sólido incolor, EM: 231 ($M-CH_3-H_2O$)⁺.

Por um processo análogo e a partir dos (2R,3S ou R)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-hexanoatos de metilo obteve-se os epímeros dos ácidos (2R,3S ou R)-2-benzil-3-hidróxi-5,5-dimetil-4-oxo-hexanóicos, EM: 231 ($M-CH_3-H_2O$)⁺.

ácido 2-(RS)-benzil-3-morfolino-carbonil-propiónico

Dissolveu-se 1,0 g (4,2 mMol) de ácido 3-etóxi-carbonil-4-fenil-butírico em 25 ml de dimetilformamida, adicionou-se 0,37 g (4,2 mMol) de morfolina, 0,81 g (4,2 mMol) de EDC e 1,3 g (8,4 mMol) de HOBT e manteve-se sob agitação durante 48 horas à temperatura ambiente. Depois evaporou-se a solução de reacção sob vácuo intenso, dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo e a seguir lavou-se sucessivamente com água, com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio. A seguir secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, evaporou-se sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de

4.

silica utilizando como eluente uma mistura 95:5 constituída por cloreto de metileno:etanol para proporcionar o éster etílico do ácido 2-(RS)-1-benzil-3-morfolino-carbonil-propiónico com o aspecto de um óleo incolor, EM: 305 (M)⁺.

Dissolveu-se 0,42 g (1,4 mMol) do éster obtido antes em 2 ml de etanol e adicionou-se 2,1 ml (1,5 equivalentes molares) de uma solução de hidróxido de sódio 1N. Manteve-se a solução de reacção sob agitação durante 4 horas à temperatura de 50°C, dissolveu-se o resíduo em água e lavou-se com éter. Acidificou-se a fase aquosa com 2,3 ml de ácido clorídrico 1N e extraiu-se com cloreto de metileno. Secou-se o extracto orgânico sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar o ácido 2-(RS)-benzil-3-morfolino-carbonil-propiónico com o aspecto de um óleo incolor o qual foi directamente utilizado na fase seguinte, EM: 277 (M)⁺.

ácido (RS)-t-butil-sulfonil-metil-1-naftalina-propiónico e ácido (RS)-t-butil-sulfonil-4-fenil-butírico

Os compostos em epígrafe foram preparados por analogia com o processo descrito no pedido de patente europeia EPA 0236734 para a síntese do ácido (RS)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinâmico, partindo respectivamente de éster dietílico do ácido 1-naftil-malónico e de éster dietílico do ácido fenil-etil-malónico. Os referidos compostos em epígrafe apresentaram os espectros de massa seguintes:

ácido (RS)-[(t-butil-sulfonil)metil]-1-naftalina-propiónico, EM: 334 (M)⁺ e

ácido (RS)-(t-butil-sulfonil)-4-fenil-butírico, EM: 298 (M)⁺.

Exemplo 5

Preparou-se uma solução de 50 mg de (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de 50 mg de ácido p-tolueno-sulfônico em 3 ml de dimetóxi-propano e manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura de reacção numa solução de bicarbonato de sódio 2N e extraiu-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água, secou-se e evaporou-se para proporcionar o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(S)-(ciclo-hexil-metil)[(4R,5S)-5-isopropil-2,2-dimetil-1,3-dioxalan-4-il]-metil]imidazol-4-propionamida no estado sólido, EM: 673 (M + H)⁺.

Exemplo 6

Preparou-se uma solução de 100 mg de (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida e de 60 mg de dimetil-amino-piridina em 5 ml de piridina contendo 0,2 ml de cloreto de valerilo e manteve-se sob agitação durante a noite à temperatura ambiente. A seguir removeu-se a mistura de reacção com acetato de etilo e lavou-se a fase orgânica sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio 2N, com uma solução de sulfato de cobre 2N e com água, secou-se e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre 15 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 200:10:1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoníaco proporcionou o composto divalerato de (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-2-isopropil-etileno com o

4.

aspecto de uma espuma, EM: 802 (M + H)⁺ e o composto (1S,2R,3S)-3-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-imidazol-4-propionamido]-4-ciclo-hexil-2-hidróxi-1-isopropil-butilo com o aspecto de um óleo, EM: 717 (M + H)⁺.

Exemplo 7

Misturou-se uma quantidade de 100 g de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida, 200 mg de anidrido succínico e 200 g de carbonato de sódio em 20 ml de dimetilformamida e manteve-se a mistura sob agitação durante a noite à temperatura de 50°C. Depois removeu-se a mistura de reacção com acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de amónio e com água, secou-se e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 90:10:1:0,5 constituída por cloreto de metileno:metanol:água:ácido acético proporcionou o hidrogeno-succinato de (1S,2R,3S)-3-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-4-ciclo-hexil-1-isopropil-butilo com o aspecto de uma espuma, EM: 733 (M + H)⁺ e bis-hidrogeno-succinato de (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido-2-ciclo-hexil-etil]-2-isopropil-etileno com o aspecto de uma espuma, EM: 833 (M + H)⁺.

Exemplo 8

Preparou-se uma mistura de 214 mg de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida em 5 ml de piridina contendo 5 ml de anidrido

4

acético, aqueceu-se à temperatura de 90°C durante 2 horas e depois evaporou-se para proporcionar diacetato de (1R,2S)-1-
-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-
-imidazol-4-propionamido-2-ciclo-hexil-etil]-2-isopropil-etileno
constituindo um resíduo com o aspecto de uma espuma, valor Rf =
= 0,2 numa mistura 140:10:1 constituída por cloreto de
metileno:metanol:amoníaco.

Exemplo 9

Preparou-se uma mistura de 100 mg de (S)-α-[(S)-α-
-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-
-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-
-propionamida em 5 ml de piridina contendo 2,5 ml de anidrido
acético e 2,5 ml de ácido fórmico e aqueceu-se durante 2 horas à
temperatura de 90°C. A evaporação do solvente e a cromatografia
sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura
140:10:1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoníaco
proporcionaram o diformato de (1R,2S)-1-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-
-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-
-propionamido-2-ciclo-hexil-etil]-2-isopropil-etileno no estado
sólido e de cor branca, EM: 689 (M + H)⁺.

Exemplo 10

A uma solução de 100 mg de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-
-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-
-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida em
2 ml de piridina adicionou-se à temperatura de 0°C uma mistura
de 1 ml de anidrido acético e de 1 ml de ácido fórmico. Deixou-
-se a mistura de reacção em repouso durante a noite à
temperatura ambiente e depois evaporou-se a mistura de reacção
num evaporador rotativo mantendo-se a temperatura do banho-maria

próxima de 30°C. Dissolveu-se o resíduo em éter e lavou-se a solução orgânica sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio 2 N, com uma solução de sulfato de cobre 2N e com água, secou-se e evaporou-se para proporcionar o formato de (1S,2R,3S)-3-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-4-ciclo-hexil-1-isopropil-butilo com o aspecto de uma espuma, EM: 661 (M + H)⁺.

Exemplo 11

Preparou-se uma solução de 130 mg de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida em 130 ml de ácido p-tolueno-sulfônico contendo 1 ml de trimetil-acetaldeído e 10 ml de cloreto de metileno e depois manteve-se sob agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Removeu-se a mistura de reacção com éter, lavou-se a fase orgânica sucessivamente com uma solução de bicarbonato de sódio 2N e com água, secou-se e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre 30 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 200:10:1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoníaco proporcionou o composto (S)-N-[(S)-1-[(2R ou S,4R,5S)-2-t-butil-5-isopropil-1,3-dioxalan-4-il]-2-ciclo-hexil-etil]-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 701 (M + H)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito, a partir de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de trimetil-acetaldeído obteve-se o composto (S)-N-[(S)-1-[(4R,5S)-2-t-butil-5-ciclopropil-1,3-dioxalan-4-il]-2-ciclo-

4.

-hexil-etil]- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-
-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida, EM: 699 (M + H)⁺.

Exemplo 12

Preparou-se uma solução de 100 mg de (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida em 2 ml de piridina à temperatura de 0°C contendo 0,2 ml de cloreto metóxi-acético e depois deixou-se em repouso durante a noite à temperatura ambiente. A evaporação da mistura de reacção e a cromatografia do resíduo sobre 20 g de gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 140:10:1 constituída por cloreto de metileno:metanol:amoníaco proporcionou o composto bis-(metóxi-acetato) de (1S,2R)-[(S)-1-[(S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-1-isopropil-etileno com o aspecto de uma espuma, EM:777 (M + H)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito, a partir de (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de cloreto metóxi-acético obteve-se o composto bis-(metóxi-acetato) de (1R,2S)-1-[(S)-1-[[N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-cinamoil]-L-histidil]amino]-2-ciclo-hexil-etil]-2-ciclopropil-etileno, EM: 755 (M + H)⁺.

Exemplo 13

Preparou-se uma mistura de 100 mg (0,37 mMol) de (1S ou R,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-(1-ciclo-hexan-1-il)-1,2-butanodiol e de 257 mg (0,41 mMol) de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina

em 15 ml de acetonitrilo sob uma atmosfera de argon e adicionou-se-lhe sucessivamente, à temperatura ambiente, uma quantidade de 83 mg (0,82 mMol) de trietilamina, 67 mg (0,41 mMol) de HOBT e 168 mg (0,41 mMol) de HBTU e manteve-se a mistura de reacção sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Depois concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida até cerca de 1/4 do seu volume inicial e a seguir diluiu-se com 50 ml de acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com água, com uma solução saturada com bicarbonato de sódio, novamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida e depois submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 98:2 constituída por cloreto de metileno:metanol para proporcionar uma quantidade de 140 mg (0,17 mMol) do composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S ou R)-1-[(ciclo-hexil-metil)-3-(1-ciclo-hexen-1-il)-2,3-di-hidróxi-propil]-1-(2,4-dinitrofenil)imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma amarelada, EM: 838 (M + H)⁺. Dissolveu-se esta espuma em 3 ml de dimetilformamida, adicionou-se 0,15 ml (1,7 mMol) de ácido tioláctico e manteve-se sob agitação durante 3 horas à temperatura ambiente. Depois evaporou-se a solução de reacção sob vácuo intenso, dissolveu-se o resíduo em 15 ml de acetato de etilo e lavou-se a solução de reacção sucessivamente com uma solução saturada de carbonato de sódio, com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase amarelada de acetato de etilo sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo (120 mg) por cromatografia sobre gel de sílica utilizando com eluente uma mistura 95:5 constituída por cloreto de metileno:metanol contendo ainda 0,1% de hidróxido de amónio. Após liofilização a partir de dioxano obteve-se uma quantidade de 85 mg do composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-

C

-(1S,2R,3S)-3(1-ciclo-hexen-1-il)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida com o aspecto de um pó amarelado, EM: 671 (M + H)⁺.

O composto de partida utilizado (1S ou R,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-(ciclo-hexen-1-il)-1,2-butanodiol foi preparado conforme a seguir descrito:

Preparou-se uma solução de 54,5 g (228 mMol) de (4S,5RS)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-vinil-2-oxazolidinona [cf. J. Med. Chem., 30, 1729 (1987)] em 800 ml de metanol arrefecida para a temperatura de -78°C e durante 3,5 horas tratou-se com ozono gasoso (3 g/hora) até a solução assumir uma cor azulada. Depois tratou-se a mistura de reacção ainda durante 10 minutos com ozono gasoso (1 g/hora), durante 5 minutos com oxigénio e durante 20 minutos com argon, ficando consequentemente descolorada. A seguir adicionou-se 50 ml de sulfeto de dimetilo, removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se sob agitação durante 1 hora à temperatura ambiente. Finalmente deixou-se a mistura de reacção em repouso num frigorífico durante a noite, agitou-se durante mais 30 minutos e evaporou-se até à secagem. Extraíu-se o resíduo três vezes utilizando-se de cada vez 600 ml de éter, lavou-se a fase orgânica duas vezes utilizando de cada vez 300 ml de água, secou-se sobre sulfato de magnésio, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar numa quantidade de 54,5 g de uma espuma. Dissolveu-se esta espuma em 150 ml de metanol, adicionou-se 31,51 g (228 mMol) de carbonato de potássio e depois agitou-se durante 3 horas à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon. Por fim verteu-se a mistura de reacção sobre uma mistura de gelo e água (300ml), extraíu-se três vezes utilizando de cada vez 600 ml de acetato de etilo, lavou-se a fase orgânica com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de

4

magnésio, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar uma quantidade de 48,5 g de uma espuma. Submeteu-se este produto impuro a cromatografia sobre 1,5 g de gel de sílica utilizando o acetato de etilo como eluente para proporcionar uma quantidade de 34,3 g (71%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2-oxo-5-oxazolidina-carboxaldeído com o aspecto de uma espuma, EM: 211 (M)⁺, valor R_f = 0,15 em acetato de etilo.

A uma solução de 5,88 g (36,5 mMol) de 1-bromo-ciclo-hexeno [cf. J. Org. Chem., 45, 5396 (1980)] em 40 ml de tetra-hidrofurano à temperatura de -78°C adicionou-se, com o auxílio de uma seringa, 65 ml (91,3 mMol) de uma solução 1,4 M de t-butil-lítio em pentano. Depois de terminar esta operação manteve-se sob agitação durante 30 minutos à temperatura de 0°C e a seguir arrefeceu-se para a temperatura de -78°C. A esta solução de reacção arrefecida adicionou-se gota a gota uma solução de 1,46 g (6,9 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2-oxo-5-oxazolidina-carboxaldeído em 20 ml de tetra-hidrofurano. Depois de terminar esta operação de adição deixou-se a mistura de reacção aquecer lentamente até à temperatura ambiente e depois agitou-se durante 3 horas. Finalmente concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se sucessivamente com uma solução de cloreto de amónio e com uma solução saturada de cloreto de sódio. Secou-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, evaporou-se sob pressão reduzida e submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando éter como eluente. Obteve-se deste modo uma quantidade de 310 mg dos compostos de menor polaridade (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-1-(1-ciclo-hexen-1-il)-hidróxi-metil]-2-oxazolidinona e bem assim 250 mg dos compostos de maior polaridade (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-1-(1-ciclo-hexen-1-il)-hidróxi-metil]-2-oxazolidinona, EM para os dois epímeros: 294 (M + H)⁺.

4

Durante 12 horas manteve-se ao refluxo uma mistura de 310 mg (1,05 mMol) dos epímeros de menor polaridade anteriormente obtidos e de 668 mg (2,1 mMol) de hidróxido de bário $[Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O]$ em 20 ml de dioxano e 20 ml de água. Após o arrefecimento para a temperatura ambiente tratou-se a mistura de reacção com dióxido de carbono, filtrou-se o precipitado e lavou-se com dioxano quente. Juntou-se as soluções de dioxano, evaporou-se sob pressão reduzida e efectuou-se a cromatografia do resíduo sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 95:5 constituída por cloreto de metileno:metanol contendo 0,1% de hidróxido de amónio. Obteve-se deste modo uma quantidade de 115 mg de (1S ou R,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-
-(1-ciclo-hexen-1-il)-1,2-butanodiol no estado sólido incolor, EM: 268 (M + H)⁺.

O composto de partida N-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitro-fenil)-L-histidina foi obtido conforme a seguir descrito:

Preparou-se uma solução de 15,8 g (65,5 mMol) de dicloridrato de éster metílico de L-histidina, 18,6 g de ácido (S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinâmico, 28,9 g de BOP e 35,8 ml de base de Huenig em 400 ml de acetonitrilo e manteve-se sob agitação durante 12 horas à temperatura ambiente. Após o processamento purificou-se o produto impuro por cromatografia intermitente sobre gel de sílica para proporcionar uma quantidade de 28 g (98%) de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-propionato de metilo com o aspecto de uma resina, valor R_f = 0,25 numa mistura 20:1 constituída por cloreto de metileno:metanol, EM: 435 (M)⁺.

Preparou-se uma solução de 23,3 g (54,6 mMol) de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-

C

-propionato de metilo em 250 ml de cloreto de metileno e adicionou-se-lhe 7,43 ml (54,6 mMol) de trietilamina. Depois adicionou-se gota a gota e sob arrefecimento uma solução de 9,94 g (54,6 mMol) de 2,4-dinitro-1-fluorobenzeno em 100 ml de cloreto de metileno durante 20 minutos e manteve-se a mistura de reacção sob agitação à temperatura ambiente até a reacção estar completa o que ocorreu decorridas 4 horas (conforme verificado por cromatografia de camada fina). Obteve-se deste modo no final da reacção uma quantidade de 20,5 g (62%) de éster metílico de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina com o aspecto de espuma castanha a que corresponde um valor $R_f = 0,4$ numa mistura 30:1 constituída por cloreto de metileno:metanol, EM:602 (; + H)⁺.

Dissolveu-se uma quantidade de 20,5 g (34,07 mMol) de éster metílico de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina em 180 ml de dioxano, adicionou-se 85 ml (170,34 mMol) de ácido clorídrico 2N e durante 2,5 horas aqueceu-se à temperatura de 80°C. No final da reacção e após cristalização a partir de uma mistura de éter/hexano obteve-se uma quantidade de 15,7 g (78%) de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina no estado sólido, amorfo e de cor amarelada, a que corresponde um valor $R_f = 0,2$ numa mistura 5:1 constituída por cloreto de metileno:metanol, EM:588 (M + H)⁺.

Exemplo 14

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 13 preparou-se também os compostos a seguir enumerados:

- a partir de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina e de (2S,3R,4R

ou S,Z)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-metil-5-hepten-3,4-diol obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamido]-N-[(1S,2R,3R ou S,Z)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-4-hexenil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e de cor amarelada, EM: 671 (M + H)⁺;


- a partir de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina e de (3S,4R,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-1-hexeno-3,4-diol obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-4-pentenil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e incolor, EM: 631 (M + H)⁺;

- a partir de N-[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitrofenil)-L-histidina e de (3R,4R,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-1-hexeno-3,4-diol obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamido]-N-[(1S,2R,3R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-4-pentenil]imidazol-4-propionamida no estado sólido e incolor, EM: 631 (M + H)⁺.

Os compostos de partida derivados de amina foram preparados conforme se descreve a seguir:

(2S,3R,4R ou S,Z)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-metil-5-hepteno-3,4-diol

Misturou-se 18,6 g (137 mMol) de 2-bromo-2-butenol (E/Z = 2:3) e 3,34 g [137 m(átomos-grama)] de aparas de magnésio em 90 ml de tetra-hidrofurano para proporcionar um reagente de Grignard e gota a gota adicionou-se-lhe à temperatura de 0°C uma



solução de 7,2 g (34 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2-oxo-5-oxazolidina-carboxaldeído em 60 ml de tetra-hidrofurano. Depois deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente e manteve-se sob agitação durante 15 horas. Finalmente efectuou-se a hidrólise da mistura de reacção utilizando 100 ml de uma solução arrefecida e saturada de cloreto de amónio e separou-se a fase orgânica. A seguir extraiu-se a fase aquosa duas vezes utilizando de cada vez 300 ml de éter. Procedeu-se à combinação das fases orgânicas, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 3:1 constituída por tolueno:acetato de etilo. Obteve-se deste modo três fracções constituídas pelos epímeros a seguir indicados correspondendo-lhes respectivamente uma polaridade crescente: 1,7 g de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R,Z)-1-hidróxi-2-metil-2-butenil]-2-oxazolidinona, EM: 206 ($M-NH_2-COOH$)⁺; 0,7 g de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S,E ou Z)-1-hidróxi-2-metil-2-butenil]-2-oxazolidinona, EM: 268 ($M + H$)⁺, e 1,5 g de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S,E ou Z)-1-hidróxi-2-metil-2-butenil]-2-oxazolidinona, EM: 268 ($M + H$)⁺, apresentando-se qualquer deles no estado sólido e incolor.

Preparou-se uma mistura de 800 mg (3 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R,Z)-1-hidróxi-2-metil-2-butenil]-2-oxazolidinona e de 1,89 g (6 mMol) de hidróxido de bário [$Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$] em 20 ml de dioxano e 20 ml de água e aqueceu-se ao refluxo durante 6 horas. Após arrefecimento até à temperatura ambiente introduziu-se na mistura de reacção dióxido de carbono, filtrou-se o precipitado que entretanto se formou e lavou-se com dioxano quente. Combinou-se as fases orgânicas e evaporou-se sob pressão reduzida e depois submeteu-se o resíduo a cromatografia sobre gel de sílica utilizando

como eluente uma mistura 95:5 constituída por cloreto de metileno:metanol contendo 0,1% de hidróxido de amónio para proporcionar uma quantidade de 461 mg de (2S,3R,4R ou S,Z)-2-amino-1-ciclo-hexil-5-metil-5-hepten-3,4-diol no estado sólido incolor, EM: 242 (M + H)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito transformou-se o composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2-oxo-5-oxazolidina-carboxaldeído numa reacção de Grignard com brometo de propenil-2-magnésio para proporcionar os dois epímeros (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S)-1-hidróxi-2-metil-alil]-2-oxazolidinona e (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R)-1-hidróxi-2-metil-alil]-2-oxazolidinona os quais, após separação, foram submetidos a hidrólise obtendo-se respectivamente (3S,4R,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-1-hexen-3,4-diol, (3R,4R,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-1-hexen-3,4-diol.

Exemplo 15

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 13, por transformação do composto (1RS,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-(2-furil)-1,2-butanodiol com N-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinamoil]-3-(2,4-dinitro-fenil)-L-histidina obteve-se o composto (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3RS)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-(2-furil)propil]imidazol-4-propionamida (mistura de epímeros 1:1) no estado sólido e de cor amarelada, EM:657 (M + H)⁺. Por cromatografia separou-se o epímero de maior polaridade (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-(2-furil)propil]imidazol-4-propionamida da mistura anterior, EM:657 (M + H)⁺.

5

O composto de partida (1RS,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-(2-furil)-1,2-butanodiol foi preparado conforme a seguir se descreve:

a transformação do composto (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2-oxo-5-oxazolidina-carboxaldeído com 2-lítio-furano (ver Chesmitry Letters 1982, pág. 1169) proporcionou (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(RS)- α -hidróxi-2-furfuril]-2-oxazolidinona (mistura de epímeros 1:1) com o aspecto de uma resina, EM: 279 (M)⁺. A saponificação básica deste composto por um processo análogo ao descrito no Exemplo 14 proporcionou (1RS,2R,3S)-3-amino-4-ciclo-hexil-1-(2-furil)-1,2-butanodiol sob a forma de uma mistura de epímeros 1:1, EM: 254 (M + H)⁺.

Exemplo 16

Dissolveu-se uma quantidade de 750 mg (1,82 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-(2-tiazolil)-metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 18 ml de metanol, adicionou-se 6,2 ml de ácido clorídrico 2N e aqueceu-se ao refluxo durante 2 horas. Depois removeu-se a solução sob pressão reduzida, extraiu-se o resíduo com uma mistura 10:1 constituída por acetato de etilo:metanol, secou-se a solução resultante sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar uma quantidade de 500 mg (80%) de amina sob a forma de dicloridrato com o aspecto de uma resina que se utilizou na fase seguinte sem purificação adicional.

Dissolveu-se uma quantidade de 250 mg (0,73 mMol) do produto impuro anteriormente obtido em 40 ml de acetonitrilo, adicionou-se 323 mg (0,73 mMol) de BOP, 354 mg (0,73 mMol) de 1-(t-butóxi-carbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-

4.

-hidrocinamoil)-L-histidina e 0,4 ml (2,3 mMol) de base de Huenig e manteve-se a solução de reacção sob agitação à temperatura ambiente durante 14 horas. Depois de terminados estes procedimentos obteve-se uma quantidade de 324 mg (60%) de uma resina de cor castanho amarelado a qual foi dissolvida em 10 ml de metanol adicionando-se a 20 mg de carbonato de potássio e depois manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 2 horas. Obteve-se consequentemente um produto impuro que foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica utilizado como eluente uma mistura 10:1 constituída por cloreto de metileno:metanol. Obteve-se deste modo uma quantidade de 96,2 mg (34%) do composto (S)-N-[(1S,2R,3S ou R)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-(2-tiazolil)propil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma resina, EM: 638 (M + H)⁺.

Por um processo análogo ao anteriormente descrito obteve-se também os compostos a seguir enumerados:

- a partir de (1-(t-butóxi-carbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamoil]-L-histidina e de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-hidróxi-(2-tiazolil)metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo obteve-se os compostos (S)-N-[(1S,2R,3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-(2-tiazolil)propil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma resina, EM: 638 (M + H)⁺;

- a partir de (1-(t-butóxi-carbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamoil]-L-histidina e de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-[(α R ou S,2R ou S)-tetra-hidro-2-hidróxi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo e também a partir de (4S,5R)-4-(8ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-

C

-[(α R ou S, 2S ou R)-tetra-hidro-2-hidr3xi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo obteve-se respectivamente (S)-N-[(1S, 2R, 3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidr3xi-3-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]propil]- α -[(R)- α -3,3-dimetil-2-oxo-butil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida e tamb3m os ep3meros (S)-N-[(1S, 2R, 3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidr3xi-3-[(S ou R)-tetra-hidro-2-furil]propil]- α -[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida, qualquer deles no estado s3lido, amorfo e incolor, EM (para cada um deles): 625 (M + H)⁺;

O composto de partida 1(t-but3xi-carbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamoil]-L-histidina foi preparado conforme se descreve a seguir:

preparou-se uma suspens3o de 3,0 g (12 mMol) de 3cido (R)- α -(pivaloil-metil)hidrocin3mico (ver EPA 0184550) e de 2,66 g (11 mMol) de dicloridrato do 3ster met3lico de L-histidina em 340 ml de dimetilformamida 3 temperatura ambiente e adicionou-se-lhe a 3,45 g (34 mMol) de trietilamina e 4,58 g (12 mMol) de HBTU sob uma atmosfera de azoto. Manteve-se a mistura de reac3o sob agita3o durante 5 horas 3 temperatura ambiente e depois evaporou-se sob v3cuo intenso. Dissolveu-se o res3duo em 500 ml de acetato de etilo e depois lavou-se sucessivamente com 100 ml de 3gua, tr3s vezes com uma solu3o saturada de bicarbonato de s3dio utilizando 100 ml de cada vez e com 100 ml de uma solu3o saturada de cloreto de s3dio. Secou-se a fase org3nica sobre sulfato de s3dio, evaporou-se sob press3o reduzida e submeteu-se o produto impuro amarelado a cromatografia sobre gel de s3lica utilizando como eluente uma mistura 95:5 constitu3da por cloreto de metileno:metanol contendo 0,1% de amon3aco. Obteve-se deste modo uma quantidade de 3,6 g de 3ster met3lico de N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-

4

-oxobutil)hidrocinamoil]-L-histidina com o aspecto de uma espuma incolor, EM: 399 (M)⁺.

Preparou-se uma solução de 3,56 g (8,9 mMol) de éster metílico de N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamoil]-L-histidina e de 9,36 ml de hidróxido de sódio 1N em 50 ml de metanol, manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas e depois evaporou-se sob pressão reduzida com arrefecimento. Dissolveu-se o resíduo em 70 ml de dioxano e 30 ml de água, adicionou-se-lhe gota a gota e à temperatura ambiente uma solução de 2,95 g (13,5 mMol) de bicarbonato de di-t-butilo e depois manteve-se sob agitação à temperatura ambiente durante 15 horas. Finalmente concentrou-se a solução de reacção sob pressão reduzida até cerca de 1/3 do volume inicial e diluiu-se com 200 ml de acetato de etilo. Depois de se lhe ter adicionado 50 ml de água bastante fria ajustou-se a mistura de reacção para o valor de pH 2,5 e saturou-se a fase aquosa com cloreto de sódio. A seguir extraiu-se a fase aquosa duas vezes com acetato de etilo, procedeu-se à combinação das fases de acetato de etilo, secou-se sobre sulfato de sódio e a seguir evaporou-se. Submeteu-se o produto impuro obtido a cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 95:5 constituída por cloreto de metileno:metanol contendo 0,1% de ácido acético, obtendo-se deste modo uma quantidade de 3,5 g de 1-(t-butóxi-carbonil)-N-[(R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)hidrocinamoil]-L-histidina com o aspecto de um pó incolor, EM: 486 (M + H)⁺.

Os compostos de partida utilizados (4S,5R)-4-((ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-(2-tiazolil)metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo e (4S,5R)-4-((ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-hidróxi-(2-tiazolil)metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo foram preparados

conforme a seguir se descreve:

Adicionou-se 14,7 g (51,86 mMol) de (1S,2S:2R = 2:1)-1-(ciclo-hexil-metil)-2-hidróxi-3-butenil]-carbamato de t-butilo [J. Med. Chem., 30, 1729 (1987)] a 150 ml de 2,2-dimetóxi-propano contendo 832 mg (4,37 mMol) de mono-hidrato do ácido p-tolueno-sulfônico e agitou-se a solução de reacção à temperatura ambiente durante 3 horas. A seguir diluiu-se com 600 ml de acetato de etilo e lavou-se a solução de reacção com uma solução de bicarbonato de potássio 2N. Submeteu-se a fase orgânica a um procedimento idêntico e a seguir purificou-se o produto impuro obtido, por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 80:1 constituída por cloreto de metileno:acetato de etilo obtendo-se deste modo uma quantidade de 11,5 g (68%) de (4S,5S:5R = 2:1)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-vinil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo, EM: 308 (M-CH₃)⁺; valor R_f = 0,5 numa mistura 80:1 constituída por cloreto de metileno:acetato de etilo.

Dissolveu-se 11,5 g (35,55 mMol) de (4S,5S:5R = 2:1)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2,dimetil-5-vinil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 200 ml de metanol, arrefeceu-se a solução para a temperatura de -78°C e tratou-se com ozono no estado gasoso até essa solução ficar azul (cerca de 40 minutos). A seguir fechou-se a saída do ozono e tratou-se a solução com argon à temperatura de -75°C até desaparecer a cor azul (cerca de 15 minutos). Depois adicionou-se, à temperatura de -75°C, uma quantidade de 5,0 ml (35,55 mMol) de sulfeto de dimetilo, deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente e durante mais 2 horas fez-se passar argon através da solução e finalmente submeteu-se a evaporação sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo obtido (16 g de um líquido amarelo claro) em 260 ml de metanol, adicionou-se-lhe 3,05 g de

4.

carbonato de potássio e manteve-se sob agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Por fim repartiu-se entre acetato de etilo e água, submeteu-se a fase orgânica ao processamento habitual e purificou-se o produto impuro obtido sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura de 20:1 constituída por cloreto de metileno:acetato de etilo, obtendo-se deste modo uma quantidade de 7,2 g (62%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo com o aspecto de uma resina amarela, EM: 310 (M-CH₃)⁺; valor R_f = 0,4 numa mistura 20:1 constituída por cloreto de metileno:acetato de etilo.

Preparou-se uma solução de 4,67 mMol de tiazol (65,7 mMol) em 150 ml de tetra-hidrofurano, arrefeceu-se para a temperatura de -78°C e a esta temperatura adicionou-se-lhe gota a gota uma quantidade de 41,3 ml de uma solução 1,6M de butil-lítio em hexano (66,1 mMol). Obteve-se uma solução cor rosa avermelhado que se manteve sob agitação durante 15 minutos à temperatura de -78°C e depois adicionou-se-lhe gota a gota uma quantidade de 5,37 g (16,5 mMol) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-formil-2,3-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo. A seguir removeu-se o banho de arrefecimento e deixou-se a mistura de reacção aquecer até à temperatura ambiente, adicionou-se-lhe água e extraiu-se com acetato de etilo. Os dois epímeros formados foram seguidamente purificados e isolados por cromatografia sobre gel de sílica utilizando como eluente uma mistura 4:1 constituída por hexeno:acetato de etilo obtendo-se deste modo 600 mg (9%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-(2-tiazolil)metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,4 numa mistura 4:1 constituída por éter:hexano) e 1,4 g (20%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-hidróxi-(2-tiazolil)metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,35

numa mistura 4:1 constituída por éter:hexano) apresentando-se qualquer destes compostos no estado sólido e de cor castanha, EM (para qualquer deles): 411 (M)⁺.

Os compostos de partida (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-[(αR ou S,2R ou S)-tetra-hidro-2-hidróxi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo e (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-[(αR ou S,2S ou R)-tetra-hidro-2-hidróxi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo foram preparados conforme a seguir se descreve:

por um processo análogo ao descrito no Exemplo 15 transformou-se (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo com 2-lítio-furano obtendo-se uma mistura de epímeros 1:2 de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-α-hidróxi-furfuril]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,5 numa mistura 20:1 constituída por cloreto de metileno:metanol) e (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-α-hidróxi-furfuril]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,45 numa mistura 20:1 constituída por cloreto de metileno:metanol) com o aspecto de cristais amarelos que é possível purificar por cromatografia, EM (para qualquer deles): 322 (M-CH₃-isobuteno)⁺.

Dissolveu-se uma quantidade de 500 mg de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(S ou R)-α-hidróxi-furfuril]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo em 150 ml de etanol, adicionou-se 0,5 g de ródio sobre óxido de alumínio e efectuou-se a hidrólise durante 48 horas em autoclave submetida à pressão de 10 bar e à temperatura de 50°C. A seguir removeu-se o catalisador por filtração, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e a seguir procedeu-se à purificação do produto impuro

4

e separação dos epímeros por cromatografia tendo-se obtido 170mg (34%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-[(α R ou S,2S ou R)-tetra-hidro-2-hidróxi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,5 numa mistura 1:1 constituída por éter do petróleo:éter) e 176 mg (35%) de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-2,2-dimetil-5-[(α R ou S,2S ou R)-tetra-hidro-2-hidróxi-2-furfuril]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo (valor R_f = 0,4 numa mistura 1:1 constituída por éter do petróleo:éter), EM (para qualquer deles): 398 (M + H)⁺.

Exemplo 17

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 16, através da transformação de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]metil]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo com N-[(S)- α -t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinamóil]-3-(2,4-dinitro-fenil)-L-histidina obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3R ou S)-1-(ciclo--hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-[(R ou S)-tetra-hidro-2--furil]propil]imidazol-4-propionamida com o aspecto de um pó amorfo e de cor amarelada, EM: 827 (M + H)⁺. Efectuou-se a remoção do grupo dinitrofenilo com ácido tioláctico por um processo análogo ao descrito no Exemplo 13 para proporcionar (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3R ou S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-3-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido amorfo e de cor amarelo claro, EM: 661 (M + H)⁺.

Os compostos de partida derivados de propionamida foram obtidos conforme a seguir se descreve:

por um processo análogo ao descrito no Exemplo 16

preparou-se os compostos (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]metil]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo e (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-[(R ou S)-tetra-hidro-2-furil]metil]-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo a partir de (4S,5R)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[(R ou S)-hidróxi-furfuril]-2,2-dimetil-3-oxazolidina-carboxilato de t-butilo, tendo-se isolado os dois epímeros da mistura de epímeros 1:1 utilizando uma mistura de éter:hexano 1:1 correspondendo-lhes respectivamente os valores $R_f = 0,5$ e $R_f = 0,4$, EM (para qualquer deles): 398 ($M + H$)⁺.

Exemplo 18

Por um processo análogo ao descrito nos Exemplos 1 e 4 preparou-se também os compostos a seguir enumerados:

- (S)-N-[(1S,2RS,3RS,4SR)-5-(benzilóxi)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)-metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido, ponto de fusão 89°C (a partir de cloreto de metileno/éter/hexano) e o epímero (S)-N-[(1S,2S ou R,3S ou R,4SR)-5-(benzilóxi)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida no estado sólido, ponto de fusão 85°C (a partir de cloreto de metileno/éter/hexano) os quais foram entretanto utilizados para a produção do reagente de Grignard brometo de 3-benzilóxi-2-metil-1-propilo;
- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopentil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida no estado sólido, ponto de fusão > 125°C (decomposição) o qual foi utilizado para a preparação do

reagente de Grignard brometo de ciclopentilo;

- (R)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidr3xi-
-propil]-4-tiazol-propionamida no estado s3lido, ponto de fus3o
75°C (decomposi33o; a partir de cloreto de
metileno/3ter/hexano) e o ep3mero (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-
-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-
-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidr3xi-propil]-4-tiazol-
-propionamida no estado s3lido e de cor branca, ponto de fus3o
91°C (decomposi33o; a partir de cloreto de
metileno/3ter/hexano), os quais foram utilizados para a
prepara33o do reagente de Grignard brometo de ciclopropilo e
utilizado em vez do composto (Fmoc)₂His-OH Boc-(RS)-tiazolil-
-alanina o qual por sua vez foi preparado conforme descrito por
S. Rosenberg e colaboradores, J. Med. Chem., 30, 1224 (1987);

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-N-[(S)-2-bur3xi-1-
-[[[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidr3xi-4-metil-
-pentil]carbamoil]etil]hidrocinamamida no estado s3lido e de cor
branca, ponto de fus3o 167°C (a partir de cloreto de
metileno/3ter/hexano), o qual foi utilizado para a prepara33o
do reagente de Grignard brometo de isopropilo e utilizado em vez
de (Fmoc)₂His-OH (Fmoc)Ser(O-t-butilo);

- (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-
-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidr3xi-4-
-metil]pentil]-2-tiofeno-propionamida no estado s3lido e de cor
branca, ponto de fus3o 176°C (a partir de cloreto de
metileno/3ter), o qual foi utilizado para a prepara33o do
reagente de Grignard brometo de isopropilo e utilizado em vez de
(Fmoc)₂His-OH Boc-tienil-alanina.

Exemplo 19

Preparou-se uma solução metanólica de (S)-N-[(1S,2R ou S,3R ou S,4SR)-5-(benzilóxi)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-4-propionamida contendo paládio a 5% sobre carvão e manteve-se sob agitação durante a noite em atmosfera de hidrogénio. A seguir removeu-se o catalisador por filtração e concentrou-se o filtrado para proporcionar o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2S ou R,3S ou R,4SR)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3,5-tri-hidróxi-pentil]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 649 (M + H)⁺.

Por um processo análogo, a partir de (S)-N-[(1S,2S ou R,3S ou R,4SR)-5-(benzilóxi)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida obteve-se o composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2RS,3RS,4SR)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3,5-tri-hidróxi-pentil]imidazol-4-propionamida com o aspecto de uma espuma, EM: 649 (M + H)⁺.

Exemplo 20

Por um processo análogo ao descrito no Exemplo 10, a partir de (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida e de anidrido cloro-acético em vez de anidrido acético/ácido fórmico/piridina obteve-se o composto bis(cloroacetato) de (1S,2R)-2-[(S)-1-[(S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]-

-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-1-ciclopropil-etileno no estado sólido, EM: 793 (M + H)⁺. A seguir manteve-se este composto durante 90 minutos ao refluxo em dietilamina para proporcionar bis(acetilaminoacetato) de (1S,2R)-2-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-1-ciclopropil-etileno, EM: 857 (M + H)⁺.

Exemplo A

Misturou-se sob aquecimento e em condições assépticas uma solução aquosa de (S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida, esterilizada por filtração com uma solução de gelatina esterilizada contendo fenol como conservante de modo a que 1,0 ml dessa mistura tenha a composição seguinte:

(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]-hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]-imidazol-4-propionamida	3,0 mg
Gelatina	150,0 mg
Fenol	4,7 mg
Agua destilada até	1,0 ml

Com a mistura obtida procedeu-se ao enchimento de frascos com a capacidade de 1,0 ml.

Exemplo B

Dissolveu-se 5 mg do composto (S)-α-[(S)-α-[(t-

4.

-butil-sulfonil)-metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida em 1 ml de uma solução aquosa contendo 20 mg de manitol. Esterilizou-se a solução por filtração e sob condições assépticas procedeu-se ao enchimento de ampolas de 2 ml, submeteu-se a arrefecimento e a liofilização. Antes da utilização dissolve-se o produto liofilizado em 1 ml de água destilada ou em 1 ml de uma solução salina fisiológica. A aplicação desta solução efectua-se por via intramuscular ou por via intravenosa. Com esta formulação também é possível encher ampolas injectáveis de câmara dupla.

Exemplo C

Numa mistura de 3,5 ml de "Migliol 812" e de 0,08 g de álcool benzílico preparou-se uma suspensão de 500 mg do composto (S)- α -[(S)- α -[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-4-metil-pentil]imidazol-4-propionamida finamente triturado (5,0 μ m). Com esta suspensão procedeu-se ao enchimento de um recipiente com válvula de regulação. Carregou-se o recipiente com 5,0 g de "Freon 12" sob pressão. O Freon dissolveu-se na solução de Migliol/álcool benzílico sob agitação. O aspersor assim obtido contém cerca de 100 doses individuais que podem ser aplicadas individualmente.

Exemplo D

Procedendo em conformidade com os métodos descritos nos Exemplos A-C é possível preparar composições galénicas a partir dos compostos a seguir enumerados:

4.

(S)-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]-α-[(R)-α-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;

(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclobutil-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;

(S)-N-[(S)-1-[(2R ou S,4R,5S)-2-t-butil-5-isopropil-1,3-dioxolan-4-il]-2-ciclo-hexil-etil]-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamida;

bis(metóxi-acetato) de (1S,2R)-[(S)-1-[(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]imidazol-4-propionamido]-2-ciclo-hexil-etil]-1-isopropil-etileno;

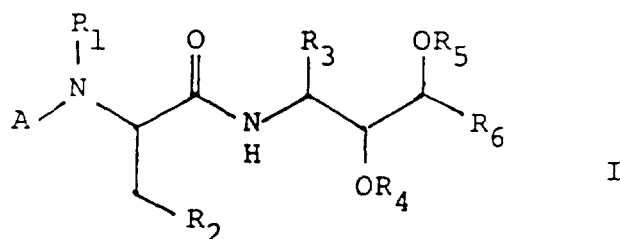
(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-3-ciclopentil-2,3-di-hidróxi-propil]imidazol-4-propionamida;

(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2R,3S)-1-(ciclo-hexil-metil)-3-ciclopropil-2,3-di-hidróxi-propil]4-tiazol-propionamida e

(S)-α-[(S)-α-[(t-butil-sulfonil)metil]hidrocinamamido]-N-[(1S,2S ou R,3S ou R,4SR)-1-(ciclo-hexil-metil)-2,3,5-tri-hidróxi-pentil]imidazol-4-propionamida.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

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



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo;

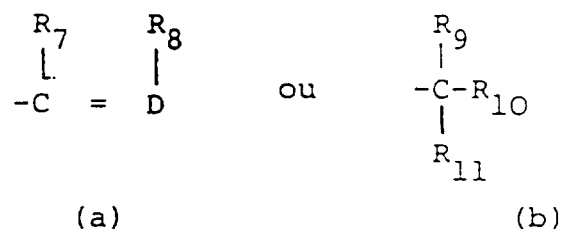
R_2 representa um grupo etilo, propilo, isopropilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, tiazol-4-ilo, tien-2-ilo ou butoxi terc.;

R_3 representa um grupo isobutilo, ciclo-hexil-metilo ou benzilo;

R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio, um grupo alcanoílo comportando, eventualmente, um ou mais substituinte(s) escolhido(s)

entre grupos amino, mono-alquil-amino, di-alquil-amino, alcanoíl-amino, alcanoil-oxi-amino, carboxilo, alcoxi ou hidroxí ou um grupo protector do átomo de oxigénio ou representam, considerados conjuntamente, um grupo protector cíclico do átomo de oxigénio;

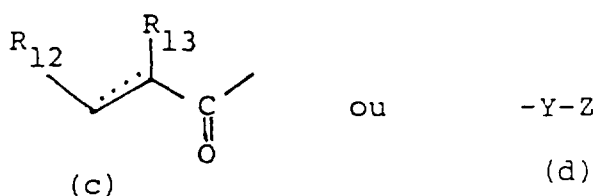
R_6 representa um grupo de fórmula geral



em que D representa um átomo de azoto ou um grupo metino, R_7 representa um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo e R_8 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo, arilo ou aril-alquilo ou R_7 e R_8 representam, considerados conjuntamente com os dois átomos aos quais se encontram ligados, um grupo arilo, hetero-arilo, cicloalcenilo ou heterocicloalcenilo, R_9 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo e R_{10} e R_{11} representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo, arilo, aril-alquilo ou cicloalquilo; ou um grupo de fórmula geral $-CH_2-X-R_{14}$ (e) na qual X representa um átomo de oxigénio ou de enxofre ou um grupo $-NH-$ e R_{14} representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo,

cicloalquilo, aril-alquilo, cicloalquil-alquilo, alquil-carbonilo, aril-carbonilo ou aril-alquil-carbonilo; ou representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo cicloalquilo ou heterocicloalquilo, com a condição de R_{10} e R_{11} representarem, cada um, também um grupo alquilo quando R_9 representa um grupo alquilo; e

A representa um grupo de fórmula geral

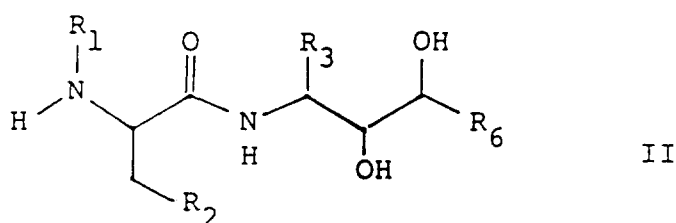


em que a linha a tracejado pode representar uma ligação adicional; R_{12} representa um grupo fenilo eventualmente substituído, benzilo ou naftilo e R_{13} representa um átomo de hidrogênio ou um grupo alcoxi-carbonil-alquilo, alquil-carbonil-alquilo, cicloalquil-carbonil-alquilo, heterocicloalquil-carbonil-alquilo, aril-carbonil-alquilo, amino-carbonil-alquilo eventualmente substituído, alcoxi-carbonil-hidroxi-alquilo, alquil-carbonil-hidroxi-alquilo, cicloalquil-carbonil-hidroxi-alquilo, heterocicloalquil-carbonil-hidroxi-alquilo, aril-carbonil-hidroxi-alquilo, amino-carbonil-hidroxi-alquilo eventualmente substituído, di-alcoxi-fosforoxi-alquilo, di-feniloxi-fosforoxi-alquilo, aril-

-alquilo, alcoxi-carbonil-amino, aril-alcoxi-carbonil-amino, alquil-tio-alquilo, alquil-sulfinil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, com a condição de R_{13} não representar um grupo alcoxi-carbonil-amino ou aril-alcoxi-carbonil-amino quando R_{12} representa um grupo fenilo, benzilo ou α -naftilo; Z representa um grupo acilo e Y representa um resto bivalente derivado de fenilalanina eventualmente N- e/ou α -metilada, ciclohexilalamina, tirosina, O-metiltirosina, α -naftilalanina ou homofenilalanina ligado ao grupo representado pelo símbolo Z no N-terminal,

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

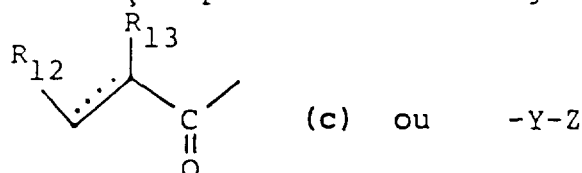
(a) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 , R_3 e R_6 têm o significado definido antes,

com um agente de acilação para se obter um grupo de fórmula geral

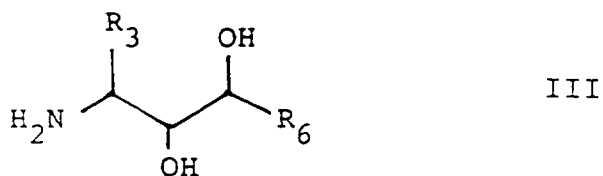


em que

R_{12} , R_{13} , Y, Z e a linha a tracejado têm o significado definido antes,

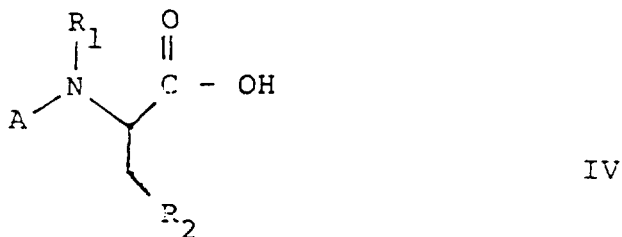
ou

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



na qual

R_3 e R_6 têm o significado definido antes,
com um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 e A têm o significado definido antes,
ou com um seu derivado activado,
ou

(c) de se fazer reagir um composto de fórmula geral I na qual R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogênio e os símbolos restantes têm o significado definido antes, com um agente de alcanoilação comportando, eventualmente, um ou mais substituintes escolhidos entre grupos amino, mono-alquil-amino,

4

dos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio, R_2 representa um grupo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo ou tiazol-4-ilo, especialmente imidazol-4-ilo, R_3 representa um grupo ciclohexil-metilo, R_4 e R_5 representam, cada um, independentemente, um átomo de hidrogênio ou um grupo alcanoílo comportando, eventualmente, como substituinte um grupo metoxi ou representam, considerados conjuntamente o acetal do aldeído piválico, especialmente um átomo de hidrogênio cada um, R_6 representa um grupo de fórmula geral (b), A representa um grupo de fórmula geral (c), R_9 representa um átomo de hidrogênio, R_{10} e R_{11} representam, cada um, independentemente, um grupo alquilo ou representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo cicloalquilo, especialmente metilo, etilo, ciclopropilo ou ciclobutilo, R_{12} representa um grupo fenilo eventualmente substituído, especialmente fenilo, e R_{13} representa um grupo alquil-carbonil-alquilo ou alquil-sulfonil-alquilo, especialmente alquil (C_{1-4})-carbonil-metilo ou alquil (C_{1-4})-sulfonil-metilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 5, para a

preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um átomo de hidrogênio, R_2 representa um grupo imidazol-4-ilo, R_3 representa um grupo ciclohexil-metilo, R_4 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogênio, R_6 representa um grupo de fórmula geral (b), R_9 representa um átomo de hidrogênio, R_{10} e R_{11} representam, cada um, um grupo metilo ou etilo ou representam, considerados conjuntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados, um grupo ciclopropilo ou ciclobutilo, R_{12} representa um grupo fenilo e R_{13} representa um grupo alquil (C_{1-4})-carbonil-metilo ou alquil (C_{1-4})-sulfonil-metilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (S)-N- γ (1S,2R,3S)-1-(ciclohexilmetil)-3-ciclopropil-2,3-dihidroxipropil γ - α - γ (R)- α -(3,3-dimetil-2-oxobutil)-hidrocinamamido γ -imidazol-4-propionamida, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (S)- α - γ (S)- α - γ (butil ter.-sulfonil)-metil γ -hidrocinamamido γ -N- γ (1S, 2R,3S)-1-ciclohexilmetil)-3-ciclopropil-2,3-dihidroxipropil γ -imidazol-4-propionamida, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondente-

sob a forma de um diastereoisômero opticamente puro, de uma mistura de diastereoisômeros, de um racemato diastereoisomérico ou de uma mistura de racematos diastereoisoméricos ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

16.- Método para o tratamento da hipertensão ou de insuficiência cardíaca, caracterizado pelo facto de se administrar diariamente uma quantidade eficaz sob o ponto de vista terapêutico, compreendida entre cerca de 3 mg e cerca de 3 g, de preferência entre cerca de 10 mg e cerca de 1 g, por exemplo, aproximadamente 300 mg por pessoa, de uma só vez ou em 2 a 3 doses, de um composto de fórmula geral I, preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, sob a forma de um diastereoisômero opticamente puro, de uma mistura de diastereoisômeros, de um racemato diastereoisomérico ou de uma mistura de racematos diastereoisoméricos ou de um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

© Agente Oficial da Propriedade Industrial

