

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.913

REQUERENTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial,
em 5090 Leverkusen, Bayerwerk - Republica
Federal Alemã

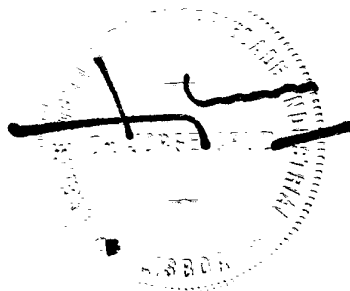
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PEPTIDEOS
UTEIS COMO INIBIDORES DA RENINA"

INVENTORES: WOLFGANG BENDER; GUNTHER KINAST; ANDREAS
KNORR e JOHANNES-PETER STASCH

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

Republica Federal Alemã, em 5 de Agosto de 1989, sob o
No.P 39 26 021.6 e em 16 de Fevereiro de 1990, sob o
No.P 40 04 820.9

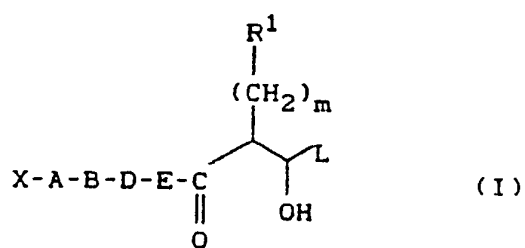
94 913



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de novos peptídeos inibidores da renina, de fórmula (I)

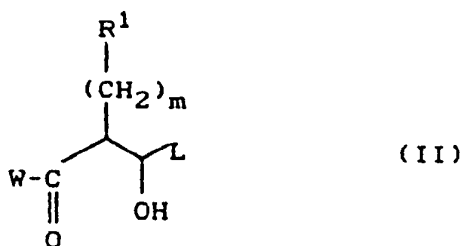


=====

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PEPTÍDEOS ÚTEIS COMO INIBIDORES DA RENINA"

em que X é por exemplo hidroxí, A, B, D e Z representam por exemplo uma ligação directa, R¹ é por exemplo alquilo de cadeia linear, L representa -CH₂-NR²R³ onde R² e R³ são por exemplo hidrogénio e m é 0, 1 ou 2. Estes compostos podem ser preparados através de compostos de fórmula II



em que R¹, L e m são definidos como anteriormente e W é por exemplo benzilóxi, os quais são convertidos nos ácidos correspondentes por eliminação dos grupos de protecção e a seguir são postos em reacção com X'-A-B-D-E-NH₂ na qual A, B, D e E são como anteriormente definidos e X' é por exemplo um grupo de protecção carbonilo.

Este invento diz respeito a novos peptídeos inibidores de renina, a processos para a sua preparação e à sua utilização em medicamentos, especialmente em medicamentos que influenciam a circulação.

A renina é um enzima proteolítico que é sobretudo produzido pelos rins e segregado para dentro do plasma. É sabido que a renina elimina o decapeptídeo angiotensina I a partir do angiotensoinogénico in vivo. Por sua vez, a angiotensina I é decomposta nos pulmões nos rins, ou em outros tecidos para formar o octapeptídeo angiotensina II que actua sobre a tensão arterial. Os diversos efeitos da angiotensina II, tais como a vasoconstrição, a retenção de Na^+ nos rins, a libertação de aldosterona na glândula supra-renal e o aumento do tónus do sistema nervoso simpático actuam sinergisticamente em termos de um aumento da tensão arterial.

A actividade do sistema renina-angiotensina pode ser manipulada farmacologicamente através da inibição da actividade da renina ou do enzima de conversão da angiotensina (ACE) assim como através de bloqueio de receptores de angiotensina II. O desenvolvimento, de inibidores de ACE administráveis por via oral levou assim a novos anti-hipertensivos (Cf. DOS 3 628 650, Am. J. Med. 77, 690, 1984).

Uma tentativa mais recente consiste em intervir mais cedo na "cascata" de renina-angiotensina nomeadamente através da inibição da peptidase renina altamente específica.

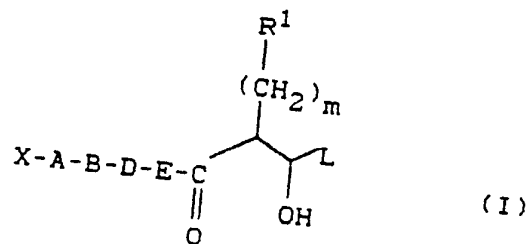
Até agora, foram desenvolvidos diversos tipos de inibidores de renina: anticorpos específicos da renina, fosfolípidos, peptídeos contendo a sequência terminal N da pro-renina, peptídeos sintéticos como análogos de substratos e peptídeos modificados.

Além disso, conhece-se o aminoácido ácido (3S,4S)-4-amino-3-hidróxi-6-metil-heptanocarboxílico (estatina) [cf. D. H. Rich, J. Med. Chem. 28, 263-73 (1985), Boger, J., Lohr, N.S. Ulm, E.W. Pe, M.,; Blaine E.H.; Fanelli, G.M. Lin, T.-Y; Payne, L.S.,; Schorn, T.W. LaMont, B.I.Vassil, T.C.; Stabilito; I.I.; Veber D.F., Rick, D.H. Boparai, A.S., Nature (London) 1983, 303, 817.

Agora foram descobertos novos inibidores da renina, tendo uma secção média de retroestatina ou semelhante a retroestatina, em que o termino do ácido C se situa na posição terminal N e o termino do ácido N na posição terminal C e as sequencias de aminoácido de apoio são igualmente invertidas.

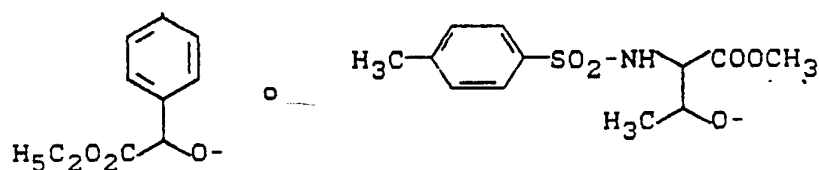
Surpreendentemente, estes inibidores de renina apresentam uma elevada selectividade relativamente à renina humana.

Este invento diz respeito a inibidores de renina da formula geral (I)



em que

X - representa um grupo de formula



representa hidroxí, alcoxi, contendo de até 8 átomos de carbono, benziloxi, ou representa um grupo de formula $-\text{NR}^4\text{R}^5$, em que R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrogênio, alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 8 átomos de carbono, que é eventual-

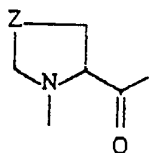
mente substituído por fenilo, ou significa cicloalquilo, contendo 3 a 8 átomos de carbono ou arilo, contendo de 6 a 10 átomos de carbono, que, por sua vez, pode ser substituído por halogênio.

ou

R^4 e R^5 , juntamente com o átomo de azoto, formam um heterociclo de 5 a 7 membros, contendo até 3 hetero-átomos das séries nitrogênio, enxofre ou oxigênio,

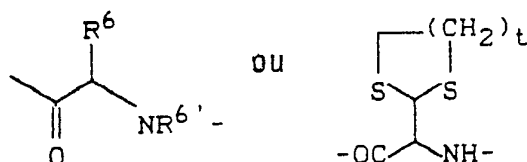
A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um

- representa uma ligação directa
- representa um radical da fórmula



em que

- Z - significa oxigênio, enxofre ou o grupo metileno ou
- representa um agrupamento das fórmulas



em que

t - significa o número 1 ou 2,

R⁶ - significa hidrogenio ou fenilo ou

-significa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 8 átomos de carbono, que é eventualmente susbtituído por carboxi, hidroxí, halogenio ou por alcoxi ou alcoxicar bonilo, contendo cada um até 6 átomos de carbono que, por sua vez, podem ser substituídos por fenilo,

ou, é susbtituído por um grupo da formula -NR⁷R⁸ ou CONR⁷R⁸

em que

R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e cada um deles significa um grupo de protecção de amino, hidrogenio, acetoxi, arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 6 átomos de carbono que por sua vez, pode ser substituído por amino, ou

é substituído por arilo contendo 6 a 10 átomos de carbono, que é eventualmente substituído até 3 vezes, por halogenio, nitro, hidroxí ou alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, sendo os substituintes iguais ou diferentes. ou

é substituído por indolilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, ou pirazolilo, que, por sua vez, podem ser susbtituídos por R⁸, em que R⁸ tem o significado atras mencionado.

R^6 - significa hidrogenio, benzilo ou alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono,

na sua forma D, forma L ou como mistura de isômeros D,L

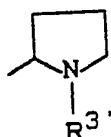
m - representa um número 0, 1 ou 2,

R^1 - representa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 8 átomos de carbono,

- representa cicloalquilo, contendo 3 a 8 átomos de carbono,

- representa arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, que pode ser eventualmente substituído por nitro, ciano, halogenio ou por alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono,

L - representa um grupo da fórmula $-CH_2-NR^2R^3$ ou



em que

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um dos quais

- representa hidrogenio, fenilo ou

- representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 8 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono ou piridilo

- representa um grupo da fórmula $-COR^9$

em que

~~Handwritten signature~~

-9-

R^9 - significa alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi, contendo até 8 átomos de carbono ou arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, que, por sua vez, pode ser substituído por carboxi, alcóxicarbonilo, contendo até 8 átomos de carbono, ou por um grupo da fórmula $-CONR^4R^5$ ou $-CO-NR^{10}R^{11}$,

em que

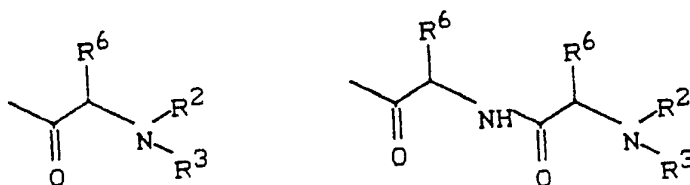
R^4 e R^5 têm o significado atrás mencionado e

R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles

- significa hidrogênio ou alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 8 átomos de carbono que, por sua vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo, ou

R^2 e R^3 representa um grupo de proteção de amino ou

R^2 e R^3 , em conjunto representam ftalimido ou morfolino ou representam um grupo da fórmula



em que

R^2 , R^3 e R^6 têm o significado atrás mencionado

R^3 , tem o significado atrás mencionado de R^2 e é igual ou

diferentes deste,

e os seus sais fisiologicamente toleráveis.

No âmbito deste invento., o grupo de protecção de amino representa os habituais grupos de amino (de protecção) na química de peptídeos.

Nestes incluem, de preferência, benziloxicarbonilo, 4-bromobenziloxicarbonilo, 2-clorobenziloxicarbonilo, 3-clorobenziloxicarbonilo, diclorobenziloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo, hexoxicarbonilo, ciclo-hexoxicarbonilo, octoxicarbonilo, 2-etilhexoxicarbonilo, 2-iodo-hexoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-terc.-butoxicarbonilo, benzohidriloxicarbonilo, bis-(4-metoxifenil)metoxicarbonilo, fenaciloxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 2-(di-n-butil-metilsilil)etoxicarbonilo, 2-trifenilsililetoxicarbonilo, 2-(dimetil.terc-butilsilil)etoxicarbonilo, mentiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, alililoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, toliiloxicarbonilo, 2,4-dinitrofenocarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, 2,4,5-triclofenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, etiltiocarbonilo, metiltiocarbonilo, butiltiocarbonilo, terc.-butiltiocarbonilo, fenil-tiocarbonil, benziltiocarbonil, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonil, propilaminocarbonil, iso-propilaminocarbonilo,

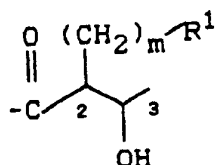
formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2-iodoacetilo, 2,2,2-trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-metoxibenzoilo, 4-nitrobenzil, 4-nitrobenzoilo, naftilcarbonilo, fenoxiacetilo, adamantilcarbonilo, diciclo-hexilfosforilo, difenilfosforilo, dibenzilfosforilo, di-(4-nitrobenzil) fosforilo, fenoxifenilfosforilo, dietilfosfinilo, difenilfosfinilo, ftaloilo ou ftalimido.

Grupos de protecção de amino especialmente preferidos são benziloxicarbonilo, 3,4-dimetilbenziloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenziloxicarbonilo, 4-metoxibenziloxicarbonilo, 4-nitrobenziloxicarbonilo, 2-nitrobenziloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenziloxicarbonilo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, terc.-butoxicarbonilo, ciclo-hexoxicarbonilo, hexoxicarbonilo, octoxicarbonilo, 2-bromoetoxicarbonilo, 2-cloroetoxicarbonilo, fenoxiacetilo, naftilcarbonilo, adamantilcarbonilo, ftaloilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloro-terc.-butoxicarbonilo, mentiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo, formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, 2,2,2-trifluoroacetilo, 2,2,2-tricloroacetilo, benzoilo, 4-cloro-benzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, ftalimido ou isovaleroilo.

Os compostos da formula geral (I), de acordo com o invento, tem varios átomos de carbono assimétricos. Eles podem existir na forma de D ou L independentemente uns dos outros. O invento abrange os antipodas opticos, assim como as misturas isomericas ou racematos.

De preferencia, os grupos A, B, D, E e R³ existem, independentemente uns dos outros, na forma opticamente pura, de preferencia na forma D.

O grupo da formula



possui 2 átomos de carbono assimétricos que podem existir independentemente uns dos outros, na configuração R ou S, por exemplo na configuração 2S3S, 2R3R, 2S3R ou 2R3S.

O agrupamento é igualmente utilizado como uma mistura isomerica.

Os compostos de acordo com o invento existem em formas estereoisoméricas que se comportam ou como objecto e imagem no espelho (enantiómeros) ou que não se comportam como objecto e imagem no espelho (diastereoisómeros). O invento diz respeito a quer aos antipodas, quer as formas racemicas e às misturas diastereoméricas.

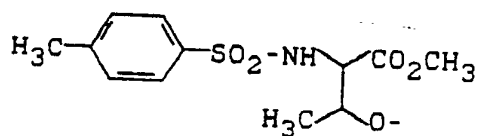
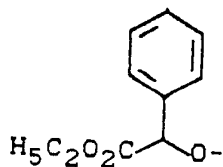
As formas racemicas tal como a/os diastereómeros, podem ser separadas, de uma maneira conhecida

da, nos constituintes estereoisomericamente uniformes (cf. E.L. Eliel, Stereochemistry of carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Os compostos de formula geral (I), de acordo com o invento podem existir na forma de seus sais, Estes podem ser sais de compostos, de acordo com o invento com ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicos. Nos produtos de adição de ácidos, incluem-se, de preferencia sais de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou com ácidos carboxílicos, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido maléico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaleico, ácido fumárico, ácido adipico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido láctico, ácido ascorbico, ácido salicílico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico ou ácidos sulfônicos, tais como ácido metanossulfônico, ácido etano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido tolueno-sulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico ou ácido naftaleno-dissulfônico.

Compostos preferidos da formula geral (I) são aqueles em que

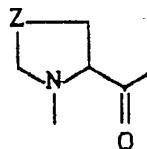
X - representa um grupo da formula



representa hidroxí, alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, benziloxi, ou um grupo da fórmula $-NR^4R^5$, em que R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrogénio, alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por etnilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou fenilo que, por sua vez, é substituído por flúor ou cloro, ou R^4 e R^5 juntamente com o átomo de azoto formam um anel de morfolina,

A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um deles

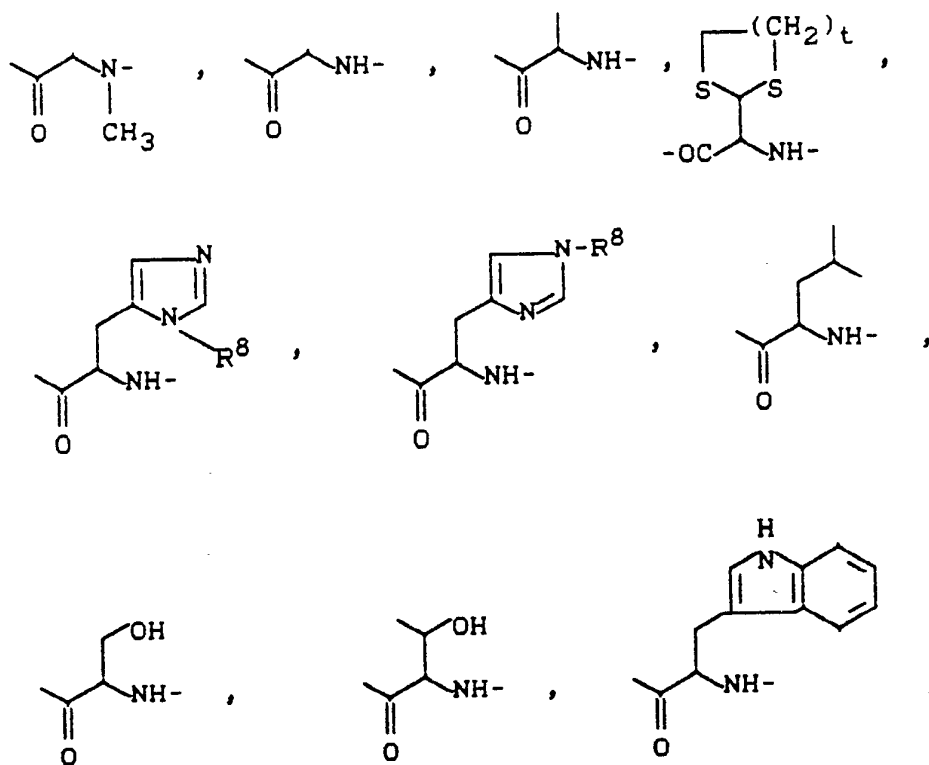
- representa uma ligação directa ou
- representa um radical da fórmula

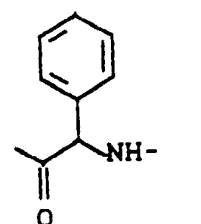
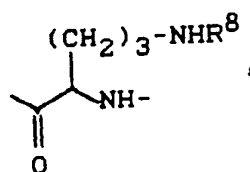
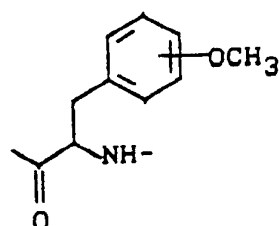
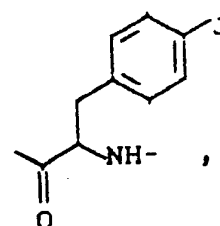
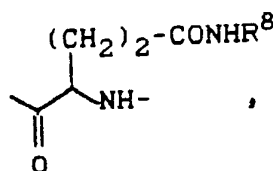
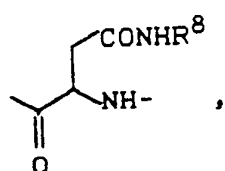
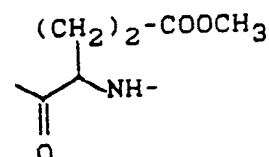
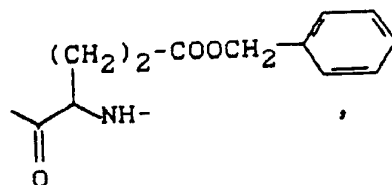
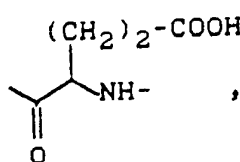
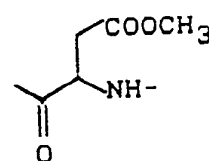
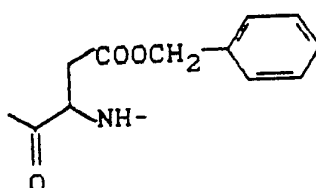
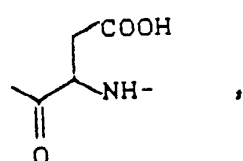
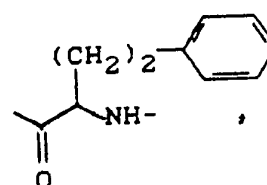
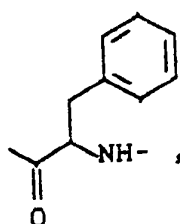
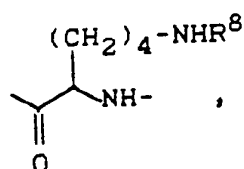
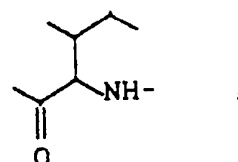
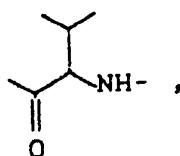
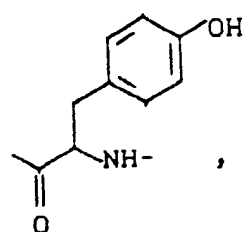


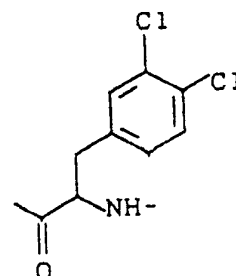
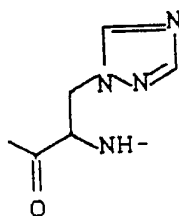
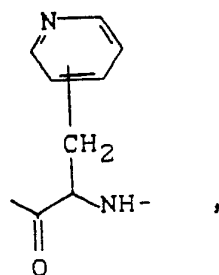
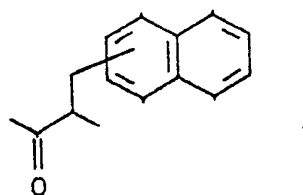
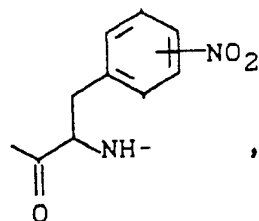
em que

Z - significa oxigenio, enxofre ou o grupo metileno
ou

- representa um radical da formula







em que

t - significa o numero 1 ou 2,

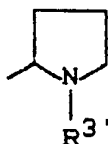
R⁸- significa hidrogenio, alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 4 átomos de carbono ou um grupo de protecção amino,

na sua forma D, L ou como mistura de isómeros D,L.

m - representa um numero 0, 1 ou 2,

- R^1 - representa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono,
- representa ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo,
 - representa fenilo, que é eventualmente substituído por nitro, ciano, fluor ou cloro.

L - representa um grupo da formula $-CH_2-NR_2R^3$ ou



em que

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um deles

- representa hidrogenio, fenilo ou
- representa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por fenilo ou piridilo,
- representa um grupo da formula $-COR^9$,

em que

R^9 - significa eventualmente alquilo de cadeia linear ou ramificado ou alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono,

ou significa fenilo que, por sua vez, pode ser substituído por carboxi, alcóxicarbonilo, contendo até 6 átomos de carbono ou por um grupo da fórmula $-CONR^4R^5$ ou $-CO-NR^{10}R^{11}$,

em que

R^4 e R^5 têm o significado atrás mencionado

R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles

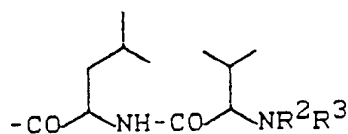
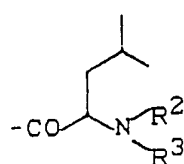
- significa contendo hidrogênio ou alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 6 átomos de carbono, que por sua vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo,

ou

R^2 ou R^3 - representa um grupo de proteção de amino ou

R^2 ou R^3 - em conjunto, representam ftalimido ou morfolino
ou

R^2 ou R^3 - representa o grupo da fórmula



em que

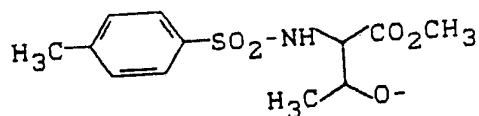
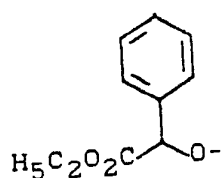
R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado

e

R^3 , tem o significado atrás mencionado de R^3 e é igual ou

diferente deste e
os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

Compostos particularmente preferidos
da formula geral (I) são aqueles em que
X - representa um grupo da formula

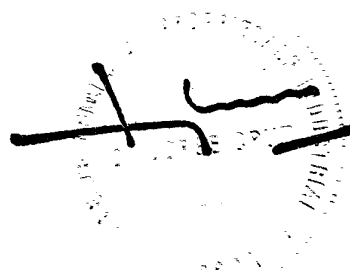


representa hidroxí, alcoxi, contendo até 4 átomos de carbono, benziloxi, ou um grupo de formula $-NR^4R^5$, em que

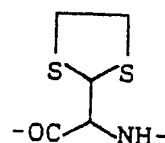
R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrogênio, alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 4 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por fenilo, ciclopentilo ou fenilo que, por sua vez, pode ser substituído por cloro, ou

R^4 e R^5 juntamente, com o átomo de azoto formam um anel morfolino,

A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um deles



- representa uma ligação directa ou
- representa glicil (gli), alanil (ala), arginil (arg), histidil (his), leucil (leu), isoleucil (ile), seril (ser), treonil (thr), triptofil (trp), tirosil (tir), valil (val), lisil (lis), aspartil (asp), asparaginil (asn), glutamil (glu) ou fenilalanil (phe) ou prolil (pro) ou um grupo da formula

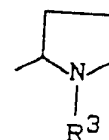


tendo, eventualmente, um grupo de protecção amino na sua forma L ou D,

m - representa o numero 1,

R¹ - representa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 4 átomos de carbono, ciclo-hexilo ou fenilo,

L - representa um grupo da formula $-\text{CH}_2-\text{NR}^2\text{R}^3$ ou



em que

R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um deles

- representa hidrogénio, fenilo ou
- representa alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo de/até 4 átomos de carbono, que é, eventualmente substituído por fenilo ou piridilo.
- representa um grupo da formula $-COR^9$, em que

R^9 - significa alquilo de cadeia linear ou ramificado ou alcoxi, contendo de/até 4 átomos de carbono ou significa fenilo que, por sua vez, pode ser substituído por carboxi, alcóxicarbonilo, contendo até 4 átomos carbono, ou por um grupo da formula $-CONR^4R^5$ ou $-CONR^{10}R^{11}$,

R^4 e R^5 têm o significado atrás mencionado

R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles

- significa hidrogenio ou alquilo de cadeia linear ou ramificado, contendo até 4 átomos de carbono, que, por sua vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo.

ou

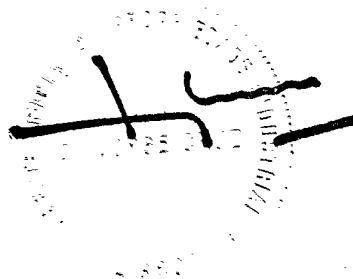
R^2 ou R^3 - representa um grupo de protecção amino

ou

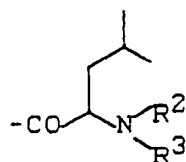
R^2 e R^3 , em conjunto, representam ftalimido ou morfolino

ou

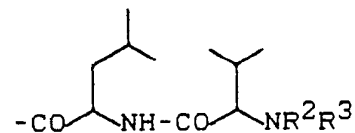
R^2 e/ou R^3 - representa o grupo da formula



-23-



oder



em que

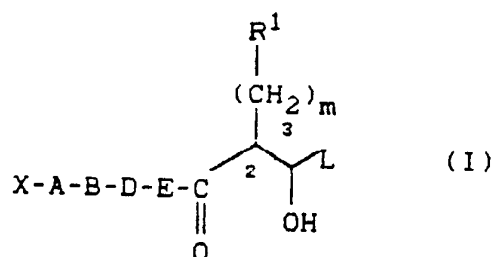
R^2 e R^3 tem o significado atrás mencionado

e

$R^{3'}$ tem o significado atrás mencionado de R^3 e é igual ou diferente deste

e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

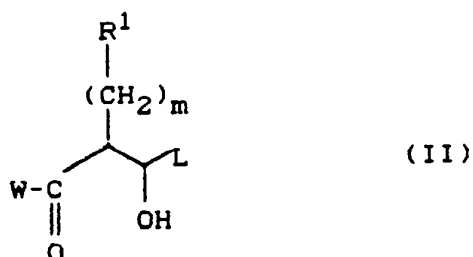
Os compostos da formula geral
(I) de acordo com o invento.



em que

X, A, B, D, E, R^1 , m e L têm o significado atrás mencionado

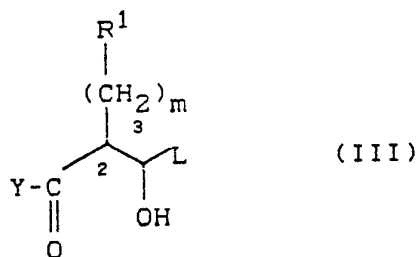
são obtidos por um processo em que
 [A] ou compostos da formula geral (II)



em que

R^1 , L e m têm o significado atrás mencionado
 e

W - representa um grupo de protecção de carboxilo, típico
 como, por exemplo, benziloxi, ou alcoxi, contendo até
 6 átomos de carbono, que são, eventualmente, substituí-
 dos por alcóxicarbonilo, contendo até 6 átomos de
 carbono, ou compostos estereo-selectivos da formula ge-
 ral (III)



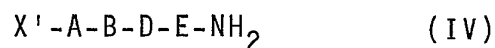
em que

R^1 , l e m têm o significado atrás mencionado

e

Y - representa um anel oxazolidin-2-ona ligado em N que é, eventualmente substituído duas vezes por alquilo, contendo até 4 átomos de carbono, benzilo ou fenilo,

são primeiramente convertidos nos ácidos correspondentes, por eliminação dos grupos de protecção, segundo um método habitual e, num segundo passo, fazem-se reagir com compostos da formula geral (IV)



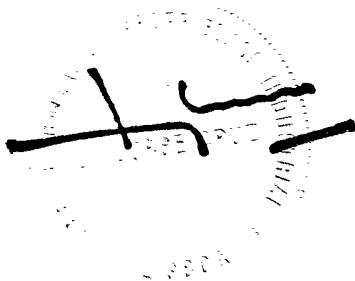
em que

A, B, D e E têm o significado atrás mencionado

e

X' - representa um grupo de protecção carboxilo, em solventes inertes, eventualmente na presença de um auxiliar, e o grupo de protecção X' é eliminado por um método habitual e os radicais X e L são introduzidos por um método conhecido, por exemplo, por aminação, esterificação ou hidrólise, abrangendo o âmbito do significado acima referido,

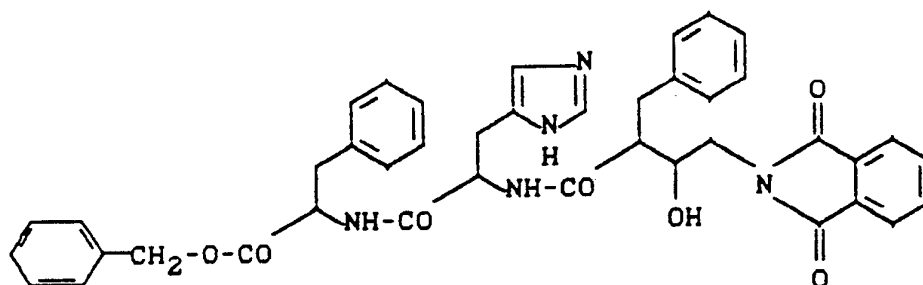
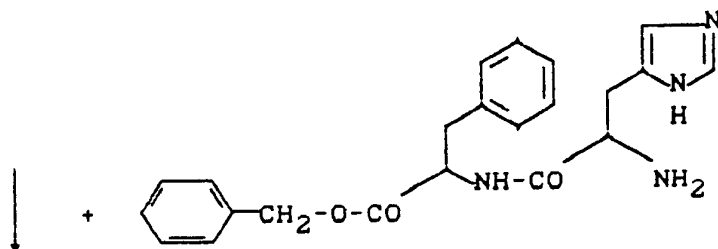
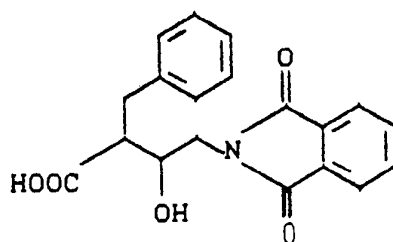
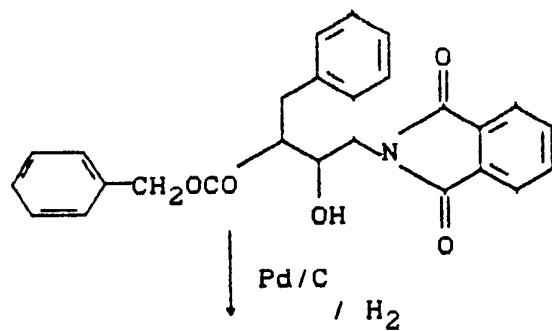
ou por um processo em que

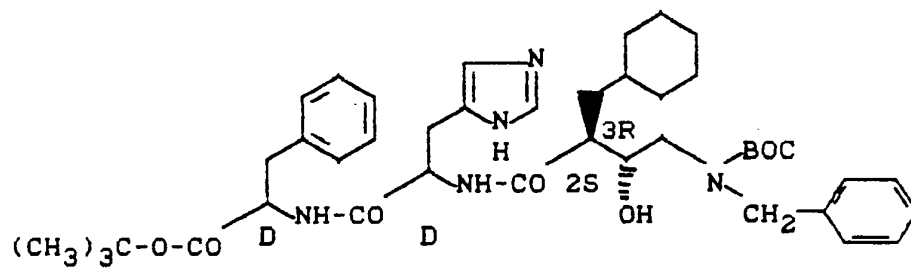
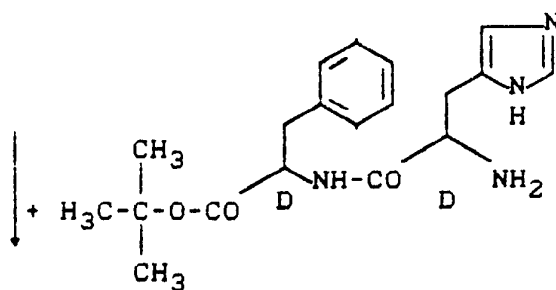
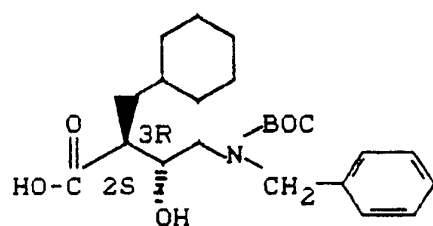
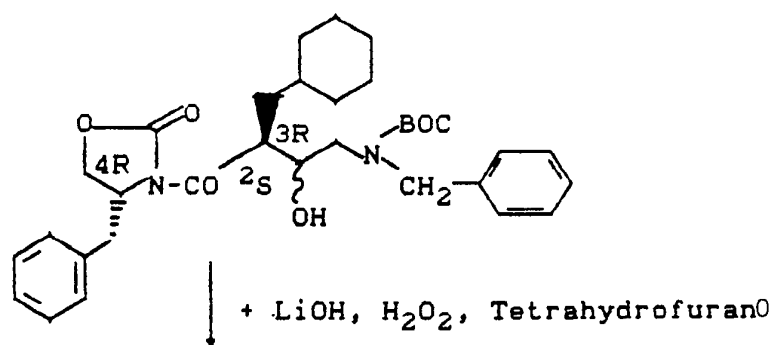


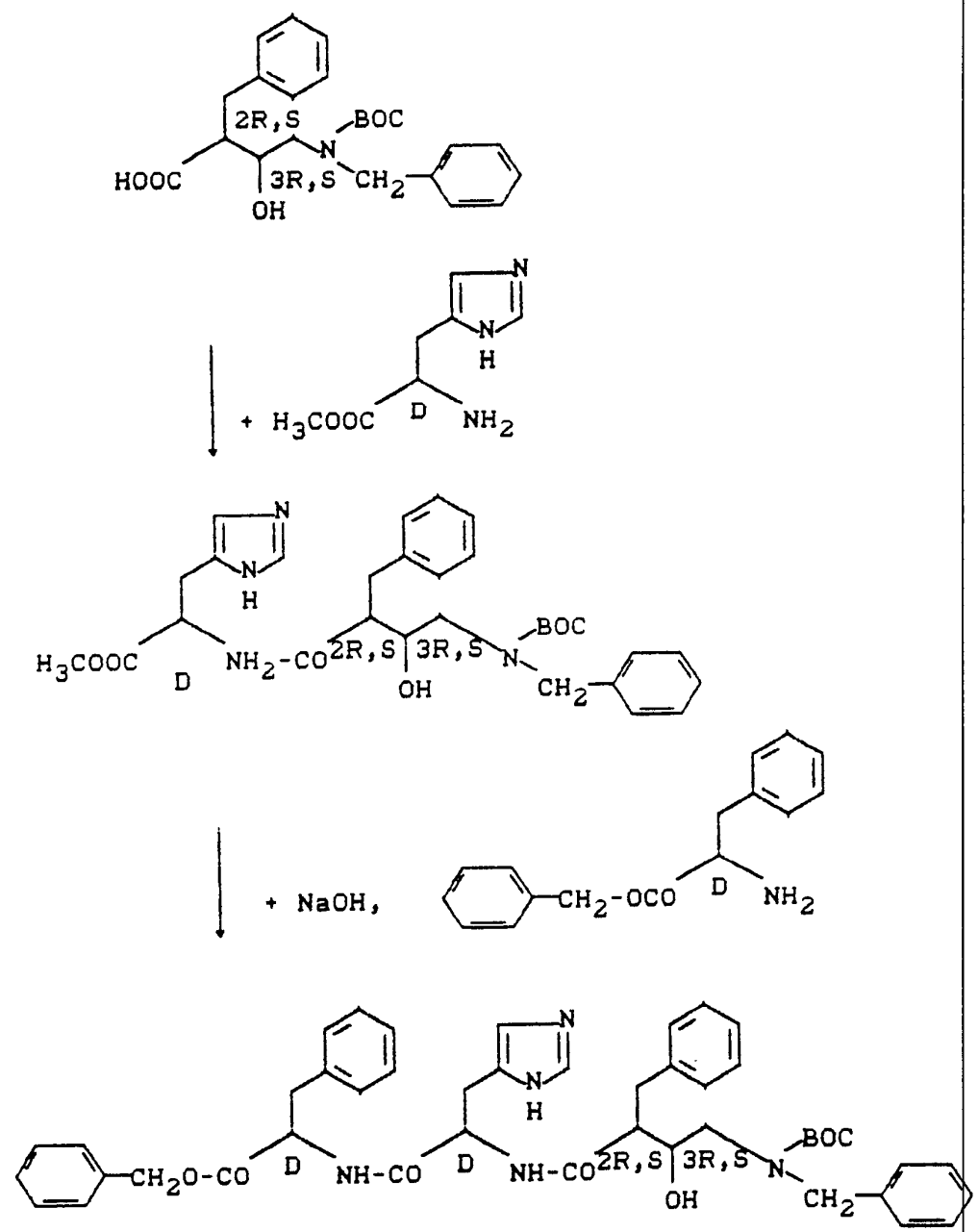
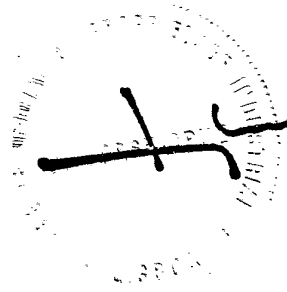
[-B] composto das formulas gerais (II) e (III) são preparados por reacção de um fragmento apropriado, composto de um ou varios agrupamentos amino-ácidos contendo um grupo carboxilo livre, eventualmente em forma activada, com um fragmento complementar, composto de um ou varios agrupamentos amino-ácidos contendo um grupo amino, eventualmente em forma activada, e este processo e, eventualmente repetido com fragmentos apropriados até se terem obtido os peptideos pretendidos da formula geral (I); em seguida, os grupos de protecção são eventualmente removidos, susbtituídos por outros grupos de protecção e os radicais L e X são, eventualmente sujeitos a derivação, de acordo com o processo mencionado em [-A], sendo possivel para grupos reactivos adicionais, tais como, por exemplo, grupos amino ou grupos hidroxí, serem protegidos nas cadeias laterais dos fragmentos, eventualmente atraves dos habituais grupos de protecção.

Os processos podem ser ilustrados
atraves do seguinte esquema:

[A]







Como auxiliares, são, de preferencia utilizados agentes de condensação, que também podem ser base, especialmente se o grupo carboxilo for activado com anidrido. De preferencia, são utilizados aqui os habituais agentes de condensação, tais como carbodi-imidas, por exemplo N,N'-dietil-N,N'-dipropil-, N,N'-di-isopropil-, N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, hidrocloreto de N-(3-dimetilamino-isopropil)-N'-etilcarbodiimida ou compostos carbonilo, como carbonildi-imidazole ou compostos 1,2-oxazólio, tais como 3-sulfonato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazólio ou perclorato de 2-terc.-butil-5-metil-isoxazolium ou compostos acilamino, tais como, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina ou anidrido propanofosfónico ou clo roformato de isobutilo ou hexafluorofosfato de benzotriazoloxi-tris(dimetilamino)fosfonio ou, como bases, carbonatos alcalinos, por exemplo, carbonato de sodio ou de potassio ou hidrogenocarbonato de sodio ou potassio, ou bases orgânicas como, triálquilamina, por exemplo, trietilamina, N-etilmorfolina ou N-metilpiperidina.

Como solventes são adequados os habituais solventes inertes que não se alteram sob as condições de reacção escolhidas para cada caso, sobretudo com o método de activação escolhido para cada caso. Nestes incluem-se, de preferencia, água ou solventes organicos, como metanol, etanol; propanol, isopropanol ou éteres, tais como, éter dietilico, éter monometílico, de glicol, ou éter dimetilico de glicol dioxano, ou tetra-hidrofurano, ou hidrocarboneto como benzeno, tolueno, xileno, ciclo-hexano ou fracções de petroleo ou hidrocarbonetos halogenados, tais como, cloreto de metileno, cloroformio, tetracloreto de carbono, ou acetona, dimetilsulfoxido, dimetilformamida, triamida de acido hexametilfosfórico acetato de etilo, piridina, trietilamina ou picolina. Também é possível utilizar as misturas dos solventes referidos.

Exemplos de grupos carboxilo activadores são:

azidas de ácido carboxílico (que podem obter-se, por exemplo, por reacção de hidrazidas de ácido carboxílico, protegidas ou não protegidas, com ácido nitroso, com os seus sais ou nitritos de alquilo (por exemplo, nitrito de isoamilo), ou ésteres insaturados, especialmente ésteres de vinilo (que podem obter-se, por exemplo, por reacção de um éster correspondente com acetato de vinilo), ésteres de carbamoil-vinilo (que podem obter-se, por exemplo, por reacção de um ácido correspondente com um reagente de isoxazólio) ésteres de alcoxi-vinilo (que podem obter-se, por exemplo, por reacção dos ácidos correspondentes com alcoxi-acetilenos, de preferência etoxi-acetilenos), ou amidino-ésteres, por exemplo, N,N'- ou N,N'-amidino-ésteres di-substituídos (que podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente com uma N,N'-carbodi-imida di-substituída (de preferência, diciclo-hexilcarbodi-imida, di-isopropilcarbodiimida ou hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida ou com uma N,N'-cianamida, di-substituída, ou ésteres de arilo, especialmente por ésteres de fenilo substituídos com substituintes que atraem electrões por exemplo, 4-nitrofenil-4-metilsulfonilfenil-, 2,4,5-triclorofenil-, 2,3,4,5,6-pentaclorofenil-, 4-fenildiazofenil-ésteres (que podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente, com um fenol devidamente substituído eventualmente em presença de um agente de condensação como, por exemplo N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, di-isopropilcarbodi-imida, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida, cloroformato isobutílico, anidrido propanofosfónico), hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris (dimetilamino)fosfónio ou ésteres de cianometilo podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente com cloro-acetonitrilo na presença de uma base).

ou

tióésteres, especialmente nitrofenil-tióésteres (que podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente com nitrotiofenóis, eventualmente na presença de agentes de condensação, tais como N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, di-isopropilcarbodi-imida, hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida, cloroformato de isobutilo, anidrido propanofosfónico, ou hexafluorofosfato de benzotriazoliloxitris(dimetilamino)fosfonio, ou amino, ou amidoésteres (que podem obter-se, por exemplo por reacção do ácido correspondente com um composto N-hidroxiamino ou N-hidroxilamido, especialmente N-hidroxi-succinimida, hidroxipiperidina, N-hidroxi-ftalimida, N-hidroxi-5-norborneno-2,3-dicarboximida ou 1-hidroxibenzotriazol, ou 1-hidroxibenzotriazol, eventualmente na presença de agentes de condensação, tais como N,N'-dicilo-hexilcarbodi-imida, diisopropilcarbodiimida ou hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida, cloroformato de isobutilo ou anidrido propano-fosfónico,

ou anidridos de ácidos, de preferencia anidridos simétricos ou assimétricos dos ácidos correspondentes, especialmente anidridos com ácidos inorgânicos (que podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente com cloreto de tionilo, pentóxido de fosforico ou cloreto de oxalilo ou anidridos com semi-derivados de ácido carbonico, por exemplo semi-ésteres de ácido carbonico de alquilo inferior (que podem obter-se, por exemplo, por reacção do ácido correspondente com alquil-inferior-ésteres de ácido halogenoformico, por exemplo cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de propilo, cloroformato de isopropilo, cloroformato de butilo ou cloroformato de isobutilo ou com 1-alcoxi-inferior-carbonil-2-alcoxi inferior-1,2-di-hidroquinolina, por exemplo, 1-metoxycarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina),

ou anidridos com ácidos di-halogenofosfóricos (que podem obter-se por exemplo, por reacção do ácido correspondente com oxiclóreto de fosfório), ou anidridos com derivados de ácido fosfórico ou derivados de ácido fosforoso (por exemplo, anidrido propano-fosfónio H. Wissman e H.J. Kleiner, Angew. Chem. Int. Ed. 19, 133 (1980). com anidridos com ácidos carboxílicos orgânicos (que podem obter-se, por exemplo, por reacção dos ácidos correspondentes com um haleto, eventualmente substituído, de alcano inferior ou de fenil-alcano-carbonilo, especialmente ácido fenilacético, clóreto de pivaloil ou clóreto trifluoro-acético), ou anidridos com ácidos sulfônicos orgânicos (que podem ser obtidos, por exemplo, por reacção de um sal alcalino ou de um ácido correspondente com um haleto de sulfonilo, especialmente clóreto sulfônico de metano, etano, benzeno ou tolueno, ou anidridos simétricos (que podem obter-se, por exemplo, por condensação de ácidos correspondentes eventualmente na presença de agentes de condensação como de N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, di-isopropilcarbodi-imida, hidróclóreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida, clóroformato isobutilico, anidrido propano-fosfónico ou hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris (dimetilamino)fosfónio.

As amidas cíclicas reactivas são sobretudo amidas com heterociclos de 5 membros, contendo 2 átomos de azoto e, eventualmente, carácter aromático, de preferência amidas com imidazoles ou pirazoles (que podem ser obtidos, por exemplo, por reacção dos ácidos correspondentes com N,N'-carbonildi-imidazole ou, eventualmente, na presença de agentes de condensação como, por exemplo, N,N'-diciclo-hexilcarbodi-imida, N'- di-isopropilcarbodi-imida hidróclóreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida, clóroformato de isobutilo, anidrido propanifosfónico, hexa

fluorofosfato de benzotriazoliloxi-tris(dimetilamino)fosfónio com, por exemplo, 3,5-dimetilpirazole 1,2,4-triazole ou tetrazole.

Um fragmento complementar com um grupo amino livres e o amoníaco, uma amina primaria ou secundaria ou um aminoácido ou um radical peptideo que foi preparado separadamente de acordo com o método descrito A ou B.

O grupo amino que participa na reacção num fragmento complementar de um composto, de acordo com o invento existe, de preferencia, em forma livre, especialmente se o grupo carboxilo posto em reacção com ele é utilizado em forma activada. No entanto, ele pode ser igualmente activado. Uma forma reactiva deste tipo é, por exemplo um isocianato ou um haleto de carbamilo.

Se o fragmento complementar contendo um grupo amino livre e amoníaco ou uma amina substituida uma ou duas vezes, neste caso, uma forma reactiva desta amina pode ser tambem uma ureia correspondente.

O processo, de acordo com o invento é efectuado de uma maneira conhecida de per se, sendo as condições de reacção escolhidas de acordo com o tipo de activação do grupo carboxilo. Habitualmente, o processo é efectuado na presença de solventes ou diluentes apropriados, eventualmente, na presença de um auxiliar, numa gama de temperaturas de -80°C a $+300^{\circ}\text{C}$, de preferencia de -30°C a $+200^{\circ}\text{C}$, à pressão normal. Tambem é possível trabalhar com pressão elevada ou reduzida.

A preparação do composto de acordo com o invento também foi efectuada de acordo com outras variantes habituais do processo descrito (cf., por exemplo Houben-Weyls " Methoden der Organischen Chemie" (Métodos de Química Orgânica) XV/1 e 2; M. Bodansky, A. Bodansky em "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, Berlin, 1984;

George R. Pettit em "Synthetic Peptides", Volume 4, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam-Oxford-New-York, 1976; E. Gross e J. Meieinhofer (Editors) em "The Peptides", volume 1-3, Academic Press, New-York-London-Toronto-Sydney-San Francisco, 1981; M. Bodansky em "Principes of Peptide Synthesis", Springer Verlag, Berlin-Heidelberg- New York-Tokyo, 1984; R. Uhmman e K. Radscheit, Documento de Divulgação, DE 3 411 244 A1) ou também segundo o "Metodo de Fase Sólida", tal como é descrito, por exemplo, por M. Bodansky, A. Bodansky em "The Practice of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, Berlin 1984 ou G. Barany, R.B. Merrifield em "Solid-Phase Peptide Synthesis" de "The Peptide", volume 2, pags. 3-254, editado por E. Gross, J. Meieinhofer, Academic Press, New York -London-Toronto-Sydney-San Francisco (1980).

A hidrólise dos esteres de ácido carboxílico e efectuada de acordo com métodos habituais, tratando os esteres em solventes inertes com as bases habituais e sendo assim possível converter os sais inicialmente formados em ácidos carboxílicos livres através de tratamento com ácido.

Bases apropriadas para a hidrólise são as habituais bases inorgânicas. Nestas incluem-se.

de preferencia, hidroxidos alcalinos ou hidroxidos alcalino-terrosos como, por exemplo, hidroxido de sodio, hidroxido de potassio ou hidroxido de bario, ou carbonatos de alcalinos, tais como carbonato de sodio ou carbonato de potassio ou hidrogenocarbonato de sodio, ou alcoolatos alcalinos tais como metoxido de sodio, etoxido de sodio, metoxido de potassio, etoxido de potassio ou terc.-butoxido de potassio.

Utilizaram-se com especial preferencia hidroxido de sodio ou hidroxido de potassio.

Como solventes adequados para a hidrolise, utiliza-se água ou os solventes organicos habituais para hidrolise. Nestes incluem-se, de preferencia alcoois, como metanol, etanol, propanol, isopropanol, ou butanol ou éteres como tetra-hidrofurano ou dioxano, ou dimetilformamida ou sulfoxido dimetilico. Os alcoois, tais como metanol, etanol, propanol, ou isopropanol são utilizados com uma preferencia especial. E igualmente possivel utilizar misturas dos solventes referidos.

A hidrolise é geralmente efectuada numa gama de temperaturas de $+0^{\circ}\text{C}$ a $+100^{\circ}\text{C}$; de preferencia de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+80^{\circ}\text{C}$.

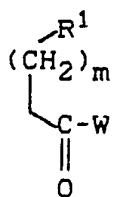
Em geral, a hidrolise é efectuada à pressão normal, no entanto, tambem é possivel trabalhar a baixa pressão ou com pressão elevada (por exemplo de 0.5 a 5 bar).

Ao efectuar-se a hidrólise, a base é, geralmente utilizada numa quantidade de 1 a 3 mol; de preferencia de 1 a 1,5 mol, relativamente a 1 mol do éster ou da lactona utilizada. Quantidades molares dos reagentes são utilizados com especial preferencias.

A separação do éster pode ainda ser efectuada pelos metodos habituais, utilizando-se ácidos tais como ácido clorídrico ou ácido trifluoroacético no caso do ester terc.-butílico ou por hidrogenólise na presença de catalisadores, como, por exemplo, Pd/Carbano ou PT/carbano, no caso do éster benzílico.

A separação do anel substituído de oxazolidin-2-ona (grupo Y) dos compostos da formula geral (III) é efectuada num dos solventes inertes acima mencionados ou em água, de preferencia em misturas de ésteres com água, como, por exemplo, tetra-hidrofurano/água com peróxido de hidrogenio e hidróxidos alcalinos, de preferência com hidróxido de lítio, segundo um método conhecido (cf. D.A. Evans, T.C. Britton, J.R. Ellman, THL., vol.28, No.49, pp.6141-6144, 1987).

Os compostos da formula geral (II) são novos e podem ser preparados por um processo no qual compostos da formula (V)



(V)

em que

R^1 , W e m têm o significado atrás mencionado,
são condensados com compostos da formula geral (VI)

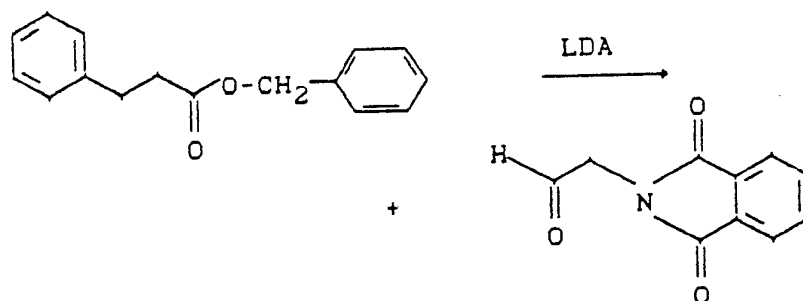


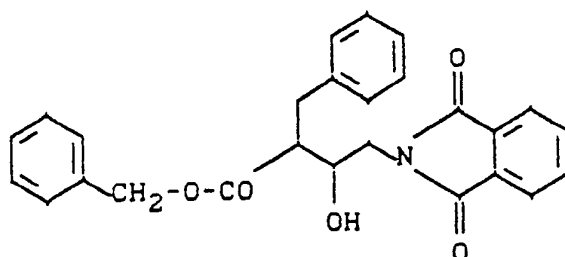
na qual

L tem o significado atrás mencionado,

num dos solventes inertes atrás mencionados, eventualmente
na presença de uma base.

A reacção pode ser ilustrada pela
seguinte equação:





Solventes adequados para a condensação são os solventes inertes atrás mencionados, preferindo-se os éteres, tais como éter dietílico, dioxano ou tetra-hidrofurano.

Bases adequadas para a condensação são os hidroxidos alcalinos, boro-alquilos, assim alcalinos ou compostos organometalicos, tais como, por exemplo, di-isopropilameto de litio, triflato de dibutilborano, bis-(trimetilsilil)-ameto de sodio ou hidreto de sodio.

A condensação pode, eventualmente ser efectuada através de enolatos quirais, de acordo com um método conhecido (cf. D.A. Evans, T.C. Britten, J. Am., Chem. Soc. 1987, 109, 6881-6883, J. Am. Chem. Soc. 1981, 103, 2172-2129).

A reacção é efectuada numa gama de temperaturas de -80°C a $+30^{\circ}\text{C}$; de preferencia a -70°C a

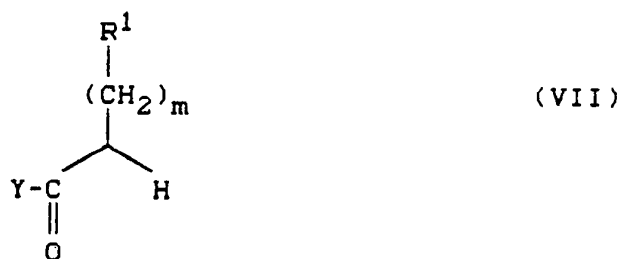
0°C à pressão normal.

Os compostos da formula geral (V) são conhecidos de per se ou podem ser preparados pelos métodos habituais (cf. Beilstein 21, 481, Beilstein 9,511 e J. March, Advanced Organic Chemistry, Second Edition 1977).

Os compostos da formula geral (VI) são conhecidos em alguns casos ou são novos. São novos nos casos em que R^2 representa o grupo benzilo ou o grupo terc.-butilo e R^3 representa o radical $-COR^9$ atrás mencionado, em que R^9 tem o significado ali indicado.

Eles podem ser preparados quer fazendo reagir os alcoois correspondentes com os habituais agentes de oxidação, de preferencia clorocromato de piridinio, quer reduzindo os ésteres correspondentes num dos solventes atrás mencionados, à temperatura ambiente, com os agentes de redução habituais, por exemplo, hidreto de di-isobutil-aluminio de acordo com um metodo conhecido.

Os compostos da formula geral (III) são também novos e podem ser preparados fazendo reagir compostos da formula geral (VII)



em que

Y, R¹ e m têm o significado atrás mencionado, com compostos da formula geral (VI), de acordo com o metodo atrás referido.

O grupo Y nos compostos da formula geral (IV) funciona como reagente auxiliar quiral, isto é a configuração prescrita no respectivo anel oxazolidin-2-ona induz, estereo-selectivamente, a respectiva configuração nos estereo-centros 2 e 3 atrás mencionados nos compostos da formula geral (III) e, deste modo, também nos compostos da formula geral (I), de acordo com o invento.

Além disso, é possível separar misturas estereo-isomeras, especialmente misturas diastereomeras, nos varios ismeros, de uma maneira conhecida de per se, por exemplo, atraves de cristalização fraccional, cromatografia ou distribuição de Craig (cf. "Verteilungsverfahren im Laboratorium" ("Metodos de Distribuição no Laboratorio. E. Hecker, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstr. (1955).

Os racematos podem ser decompostos de uma maneira conhecida de per se, por exemplo, através de conversação dos antipodas opticos em diastereômeros.

Os compostos da formula geral (VII) são conhecidos de perse ou podem ser preparados pelos metodos habituais (cf. J.J. Plattner, et al., J.Med.chem. 1988, 31 (12), 2277-2288).

Os aminoácidos utilizados como materiais de partida na definição A, B, D e E e, deste modo tambem os compostos da formula geral (IV) são conhecidos de per se, podem ser preparados segundo um metodo conhecido ou são aminoácidos naturais (Houben-Weyl; "Methoden der Organischen Chemie" (Métodos de Química Orgânica).

Sais dos compostos de acordo com o invento com grupos formando sais podem ser preparados de uma maneira conhecida de per se, por exemplo, fazendo reagir os compostos de acordo om o invento que contêm grupos acidos com os acidos correspondentes, de preferencia sempre com as bases ou ácidos mencionados à frente.

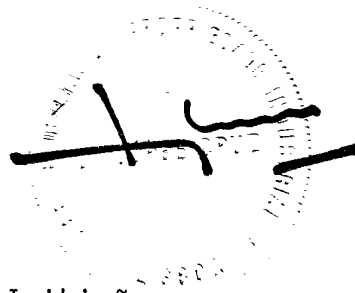
Os compostos de acordo om o invento especialmente os que contêm aminoácidos de configuração D, têm, surpreendentemente, um efeito que influencia a circulação. Por esta razão, eles podem ser utilizados em medicamentos para tratamento da tensão arterial elevada e da insuficiência cardíaca.

Teste in vitro

A potencia inibidora dos peptide-
os, de acordo com o invento, contra a renina endógena do
plasma humano é determinada in vitro. O plasma humano
reunido é obtido com a adição de ácido etilenodiaminatetra-
cético (EDTA) como anticoagulante e armazenado a -20°C .
A actividade da renina do plasma (PRA) é determinada por
incubação a 37°C como taxa de formação de angiotensina I a
partir de angiotensinogénio endógeno e renina. A solução
de reacção contém 150 ul de plasma, 3 ul de solução
de sulfato de 8-hidroxiquinolina, a 6%, 3ul de solução
de dimercaprol a 10% e 144 ul de tampão de fosfato de sodio
(0,2 M; 0,1% EDTA); pH 5,6) com ou sem as substancias
de acordo com o invento em concentrações diferentes.

A angiotensina I formada por cada
unidade de tempo é determinada com um radioinamunoensaio
(Sorin Biomedica, Italia).

A inibição percentual da actividade
da renina do plasma é calculada comparando as substancias
aqui referidas. A gama de concentração, na qual as substan-
cias aqui referidas apresentam uma inibição de 50% de acti-
vidade da renina do plasma, situa-se entre 10^{-4} a 10^{-9}M .



-44-

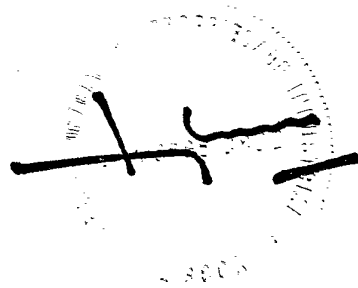
Exemplo No. .

Inibição em
0.05 mg/ml / %7

70	100
71	92
72	100
74	93
75	65
76	78
77	100
78	100
82	100
83	100
85	60
86	80
88	100
89	100
90	63
92	100
93	100
95	100
103	88
105	100
108	100
107*	100

O valor CI_{50} do exemplo 107 foi determinado com
 $4,3 \cdot 10^{-8}M$.

O valor CI_{50} do exemplo 169 foi determinado com
 $9.6 \cdot 10^{-9}M$.



As novas substancias activas podem ser convertidas nas formulações habituais e na forma de todos cinhecida, tais como, comprimidos, dreageias, pilulas, granulados, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, utilizando solventes de/ou excipientes inertes, não toxicos e adequados sob o ponto de vista farmaceutico. Assim, o compostos terapeuticamente activo devia existir, em cada caso, com uma concentração de cerca de 0,5 a 90% do peso da mistura total, isto é, em quantidades que são suficientes para tingir a gama de doseamento indicada.

As formulações podem e são preparados, por exemplo, "aumentando" as substancias activas com solventes e/ou excipientes, para que o, se for conveniente se utilizam emulsionantes e/ou dispersantes, podendo, no caso de se utilizar como diluente, usar-se solventes organicos como solventes auxiliares.

Como auxiliares podem mencionar-se, por exemplo:

Agua, solventes organicos não toxicos, tais como parafinas, (por exemplo, freacções depetroleo), óleos vegetais, (por exemplo, óleo de amendoim/sésamo), álcoois (por exemplo, alcool etilico, glicerina), excipientes, tais como, minerais naturais moídos (por exemplo, caulinos, aluminas, talco, greda), minerais sinteticos moídos (por exemplo, silica alta mente dispersa, silicatos), açucares (por exemplo, sacarose, lactose e dextrose), emulsionantes (por exemplo, ésteres de ácido de gordo de polioxietileno, éteres de alcool gordo de polioxietileno (por exemplo, liquidos residuais do pro-

cesso sulfito de lenhina, metilcelulose, amido, polivinilpirrolidona) e lubrificantes (por exemplo, estearatos de magnésio, talco, ácido esteárico e laurilsulfato de sódio).

A administração processa-se de forma habitual; de preferência por via oral, ou parentérica, e especialmente por via "perlingual" ou intravenosa. No caso da administração oral, devidamente que os comprimidos, além dos excipientes referidos, também podem conter aditivos, tais como, citrato de sódio, carbonato de cálcio, e fosfato de dicalcío, juntamente com diversos aditivos, como amido, de preferência amido de batata, gelatina e afins. Além disso, na preparação de comprimidos, podem também ser utilizados lubrificantes, tais como, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio e talco. No caso de suspensões aquosas, além dos auxiliares atrás mencionados, podem ser utilizadas substâncias activas com diversos agentes para melhorar o sabor, ou corantes.

No caso de administração parentérica, podem empregar-se soluções das substâncias activas, utilizando-se excipientes líquidos apropriados.

De uma maneira geral, provou-se ser vantajoso, no caso de administração intravenosa, administrar quantidades de cerca de 0,001 a 1mg/kg, de preferência cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg do peso do corpo; para se obterem resultados eficazes e, no caso de administração oral, a dosagem é de cerca de 0,01 a 20 mg/kg de preferência 0,1 a 10 mg/kg do peso do corpo.



Apesar de tudo, pode, eventualmente, ser necessario, fazer-se um desvio em relação às quantidades referidas, consoante o peso do corpo do animal experimental ou o tipo da administração, assim como com base no tipo de animal e do seu comportamento individual perante o medicamento, o tipo da sua formulação e a altura ou intervalo em que se verificou a administração de quantidades maiores, podem ser aconselhável dividir estas em varias doses individuais ao longo do dia. Para administração na medicina humana está prevista a mesma margem de administração na medicina humana está prevista a mesma margem de doseamento. O atrás exposto aplica-se tambem aqui em conformidade.

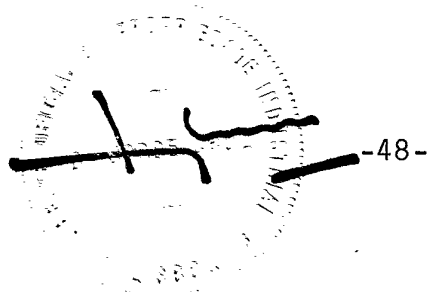
Esclarecimentos sobre a acção experimental:

Sistemas DC*

Fase estacionaria

Placas preparadas DC, Merck, gel de silica 60F-254, 5 x 10 cm, espessura da camada 0,25 mm, artigo de No.5719.

* N.T.- Utilizam-se as siglas alemãs adiante contidas numa lista, onde se dá a explicação das mesmas.



FASES MOVEIS (no teste como "sistema DC")

I: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1

II: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5

III: $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0,2:9:1

IV: ácido acético/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0,2:9:1

V: ácido acético glacial/n-butanol/ H_2O 1:3:1

VI: EtOAc/n-hexano 2:1

VII: EtOAc/n-hexano 1:3

VIII: EtOAc/n-hexano 1:1

IX: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2

X: $\text{CH}_2\text{-Cl}_2/\text{MeOH}$ 7:3

XI: CH_2Cl_2

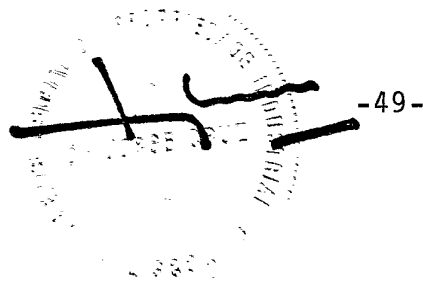
XII: tolueno/EtOAc 4:1

XIII: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{n-hexano}$ 4:1

XIV: $\text{CH}_2\text{CO}_2/\text{n-hexano}$ 9:1

XV: EtOAc/n-hexano 1:5

XVI: EtOH/ H_2O 3:1



SISTEMAS HPLC:

Sistema HPLC I : Coluna Merck, Lichrosorb /R7
RP-8, 250-4, 10µm, Cat. Nr. 50318

Sistema HPLC II: coluna merck, Lichrosorb /R7
RP-18, 250-4, 10 µm, Cat. No.50334

Eluentes para o sistema I e II

A : pH 7,00 tampão de fosfato, Merck, artigo No.9439/H₂O
1:50

B: acetonitrilo

A/B como 1/1, fluxo: 2 ml/min. isocratico.

Detecção: 254 nm

Sistema HPLC III: Coluna Nucleosil 120-5 C 18,5 μ m,
125 $\times$ 4 mm de eluente;
A = 0,01 M H_3PO_4 , B = acetonitrilo;

Programa de eluentes.

0-1 min ; 10% B

1-9 min ; gradiente com 10% B/min

9-13min ; 90% B

Fluxo; 2 ml/min. temperatura ambiente,
5 μ l, quantidade da amostra ca. 1 mg/ml
detecção : Grupo de diodos UV a 210 nm

Sistema HPLC IV: coluna Chiral AG P
fabricante : Chrom-Tech-AB/Estocolmo
fase móvel: 0,02 M fosfato M. pH =6.5
e 8% de acetonitrilo, temperatura ambi-
ente, pressão 42 bar, fluxo; 0,5 ml/min.
DET 225 nm

Sistema HPLC V: coluna Nucleosil 120-5 C₁₈
fase movel, tampão de fosfato, aceto-
nitrilo 45:55, misturado isocratica-
mente, temperatura 35°C, fluxo 2ml/
min.

Sistema HPLC VI: coluna Lichrosorb RP 8,5 um; fosfato
pH 7; 1:10 diluição; acetonitrilo
45:55.

Sistema HPLC VII (quiral):

coluna como no sistema HPLC IV;
fase movel; eluente A = 1,2 g
NaH₂PO₄ e 0,2 g Na₂HPO₄/1 l H₂O;
eluente B = acetonitrilo; A: B = 96:
4; todos os outros parâmetros como em
IV.

Sistema GC I (quiral)

coluna 264 = 25 M ciclo-hexil-glicin-
-t-butilamida, forno: 80 - 200°C;
4°C/min., 0,4 bar hidrogenio, injec-
ção "split"
Inj.; 230°C, FID-Det; 280°C, GC :
4*10 .
Injecção : microlitros de solução

Lista das abreviaturas usadas:

1 . Métodos analíticos gerais

DC Cromatografia de camada fina

PDC " de camada espessa preparativa

GC " de gás

HPLC " líquida de alta pressão

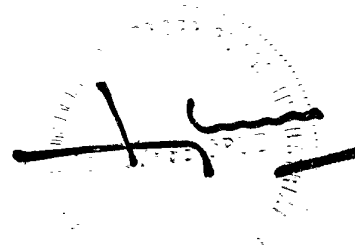
SC " de coluna

NMR Espectroscopia de ressonância magnética nuclear
(prótons)

MS Espectrometria de massa (ionização de impacto de
 electrões),

(+) FAB-MS Espectrometria de massa por bombardeamento
 atômico rápido, iões positivos, substâncias
 de matriz ; álcool m-nitrobenzílico,

MS-DCI Espectrometria de massa. ionização química



2. Aminoácidos

Em geral, a configuração é indicada, colocando um L ou um D à frente da abreviatura do ácido e no caso do racemato um D, L onde, para simplificação, com aminoácidos L a designação de configuração pode ser omitida e, então, a designação explícita só ocorre no caso da mistura da forma D ou da forma D, L.

a) Aminoácidos naturais

Ala	L-alanina
Arg	L-arginina
Asn	L-asparagina
Asp	ácido L-aspártico
Cys	L-cisteina
Gln	L-glutamina
Glu	ácido L-glutâmico
Gly	L-histidina
Ile	L-isoleucina
Leu	L-leucina
Lys	L-lisina
Met	L-metionina
Orn	L-ornitina
Phe	L-fenilalanina
Ser	L-serina
Sar	L-sarcosina (N-metilglicina)
Thr	L-treonina
Trp	L-triptofano
Val	L-valina
Tyr	L-tirosina

b) Aminoácidos não naturais

D- ou L-Nal (1)	β -(1-naftil)-D- ou L-alanina
D- ou L-Nal (1)	β -(2-naftil)-D- ou L-alanina
D- ou L.Phg	D ou L-fenilglicina
D- ou L-Pyr (2)	β -(2-piridil)-D- ou L-alanina
D- ou L-Pyr (3)	β -(3-piridil)-D- ou L-alanina
D- ou L-Pyr (4)	β -(4-piridil)-D -ou L-alanina
D- ou L-Trz (1)	β -(1-triazolil)-D- ou L-alanina
D- ou L-Phe (41)	β -(4-iodofenil)-D- ou L-alanina
D- ou L-Phe (4OCH ₃)	β -(4-metoxifenil)-D- ou L-alanina

3. Grupos de Activação

HOBT	1-Hidroxibenzotriazolo
HOSU	N-Hidroxí-succinimida

4. Reagentes de acoplamento

DCC	diciclo-hexilcarbodi-imida
DPPA	difenilfosforilazida
PPA	anidro n-propanofosfónico
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazoliloxi tris (dimetilamino)fosfónio
WSC	hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N- etilcarbodiimida

5. Reagentes

NEM	N-etilmorfolina
NMM	N-metilmorfolina
DIPEA	di-isopropiletilamina
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacetico

6. Solventes

HOAC	ácido acético
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
MeOH	metanol
EtOH	etanol
THF	tetra-hidrofurano
DMSO	dimetil-sulfoxido
HMPT	hexametilfosforamida

7. Grupos de protecção

boc.	terc.-butoxicarbonilo
Z	benziloxicarbonilo
DNP	dinitrofenilo
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
OEt	éster etílico
OMe	éster metílico

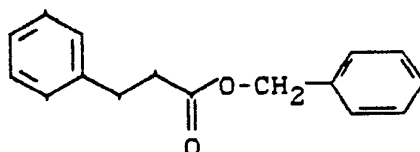


8. Diversos

DCU N,N'-diciclo-hexilureia

Exemplo 1

3-fenilpropionato de benzilo



485 g (3,23 mol) de ácido 3-fenilpropiónico e 440 ml (4,25 mol) de álcool benzílico são dissolvidos em 4 l de diclorometano. Após adição de 4g (0,0323 mol) de dimetilaminopiridina, a mistura é arrefecida a 5°C e, a esta temperatura é-lhe adicionado gota a gota sob agitação, uma solução de 732 g (3,55 mol) de diciclo-hexil-carbodi-imida.

Durante a noite, deixa-se que a suspensão chegue à temperatura ambiente. O precipitado de

diciclo-hexilureia é filtrado por sucção e 75 g (1 mol) de glicina são adicionados ao filtrado. Após 3 horas de agitação à temperatura ambiente, o residuo é filtrado e o solvente organico é extraído no vacuo. O residuo é destilado sob alto vacuo.

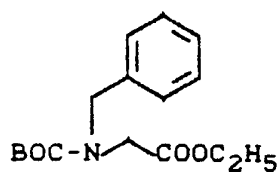
Rendimento: 476 g de óleo amarelo (61% de valor teórico)

Ponto de Fusão : 145-148°C a 1 mbar

MS-EI: 240 (M⁺)

Exemplo 2

Ester etílico de N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil-glicina



300 g (1,552 mol) de éster etílico de N-benzilglicina (Aldrich) e 236 ml (1,707 mol) de trietilamina são dissolvidos em 1200 ml de tetra-hidrofurano. Uma solução de 338,3 g (1,552 mol) de di-terc.-butil-dicarbonato (Fluka) em 300 ml de diclorometano é adicionada, gota a gota, com arrefecimento por meio de gelo, à mistura agitada. A mistura é posteriormente agitada durante a noite e deixa-se que a mesma atinja a temperatura ambiente.

A mistura é ajustada em pH 3 com ácido clorídrico semi-concentrado e é libertada de solvente orgânico num evaporador rotativo a uma temperatura de banho de 30°C. O resíduo é completado com água e, em seguida, extraído três vezes com 1 litro de acetato de etilo, cada uma das vezes. As fases orgânicas, purificadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas através de sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo.

Utilizando diclorometano para eliminar quantidades residuais de acetato de etilo, o resíduo é dissolvido várias vezes, concentrado num evaporador e secado sob alto vácuo.

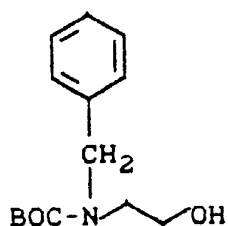
Rendimento: 464 g (100% do valor teórico)

Sistema DCII: $R_f = 0,94$

Sistema HPLC II : $R_t = 10,54$ min.

Exemplo 3

N-terc.-Butoxicarbonil-N-benzil-etanolamina



189 g (0,644 mol) do composto do exemplo II são colocados em 1,8 l de tetra-hidrofurano seco. Sob agitação, vão-se adicionando, em porções, 97,4 g (2,58 mol) de boro-hidreto de sódio.

Com um ligeiro refluxo (temperatura de banho 50°C), 900 ml de metanol, P.A., são cuidadosamente adicionados, gota à gota, à mistura, no espaço de uma hora. A mistura é aquecida durante a noite, até à refluxo, arrefecida e ajustada em pH 6 com ácido clorídrico semi-concentrado. Os solventes orgânicos são evaporados num evaporador rotativo. O resíduo é completado com água e extraído três vezes, cada uma das quais com 1 litro de éter dietílico.

As fases orgânicas combinadas são lavadas com ácido clorídrico de pH 3, solução saturada de bicarbonato e solução saturada de cloreto de sódio, secas por meio de sulfato de sódio, filtradas e concentradas.

Rendimento : 144,4 g (89,2% do valor teórico)

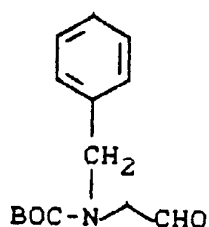
Sistema DC II: RF= 0,49

Sistema DC VIII: Rf = 0,53

(*) FAB-MS: m/z 252 (M + H)

Exemplo 4

N-terc.-Butoxicarbonil-N-benzil-glicina-aldeído



Variante A

14,65 g (58,3 mmol) do composto do exemplo 3 e 37,3 g (175 mmol) de clorocromato de piridino (Aldrich) são adicionados a 500 ml de diclorometano e agitados durante 2 horas à temperatura ambiente.

A mistura é concentrada num evaporador rotativo e rapidamente filtrada através de uma frita, utilizando 600 g de gel de sílica 60 (Marck) e um gradiente escalonado de 1,1 de diclorometano 1l de diclorometano/metanol 98/2 e 1,5 l de diclorometano/metanol 95:5.

Retiraram-se 500 ml de frações os eluatos contendo produto foram combinados, através de sulfato de sódio e concentrados num evaporador rotativo.

Rendimento : 4 g (27,5 % do valor teórico).

Variante B

270 g (0,92 mol) do composto do exemplo 2 são adicionados e dissolvidos em 2 l de tetra-hidrofurano seco e 1,84 l de solução 1N de hidreto de di-isobutilaluminio em hexano (Aldrich) adicionadas, gota a gota, sob nitrogênio e com agitação a -60°C . Continua a agitar-se a mistura durante 35 minutos a esta temperatura e, depois, hidroliza-se com 5 l de solução aquosa 1M de tartarato de potássio e sódio, verificando-se no início uma forte formação de espuma. A mistura é posteriormente agitada durante 1 hora à temperatura ambiente, adiciona-se 1 l de éter dietílico e separa-se a fase orgânica.

A fase aquosa é extraída duas vezes com 1 l de éter dietílico, cada uma das vezes. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de cloreto de sódio, secas através de sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secura.

O produto em bruto (234 g) é cromatografado através de 3,8 kg de gel de sílica 60 (Merck, artigo No.9385), 0,040-0,063 mm (230-400 mesh) e num gradiente escalonado de 20 l de diclorometano/etanol 99:1, 2l de diclorometano/metanol 98,5: 1,5, 2l de diclorometano/metanol 97/3, 5l de diclorometano/metanol 9:1 e 4 l de diclorometano/metanol 8:2. A seguir à combinação e concentração da fracção contendo produto, o aldeído é secado sob alto vácuo.

Rendimento: 88,7 g (38,7% do valor teórico)

Sistema DC IX : $R_f = 0,55$

Sistema DC XI : $R_f = 0,50$

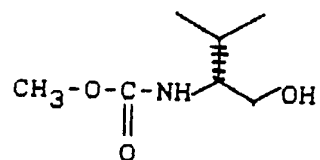
Sistema DC XIII: $R_f = 0,19$

Sistema DC XIV : $R_f = 0,40$

(+) FAB-MS: m/z 250 ($M + H$)

Exemplo V

N-metiloxycarbonil-D-valinol



39,7 g (0,385 mol) de D-valinol (Aldrich) são dissolvidos, sob nitrogênio em 500 ml de THF seco. Adicionaram-se 58,7 ml (0,424 mol) de trietilamina, arrefece-se a mistura até -20°C e 32,8 ml (0,424 mol) de cloroformato de metilo (Aldrich) são adicionados à mistura, gota a gota e sob agitação. A mistura é depois agitada e esta temperatura durante 30 minutos e, em seguida, coloca-se a mesma à temperatura ambiente. Adicionam-se 6,0 g (0,078 mol) de glicina e a mistura é agitada mais uma vez durante 15 minutos. O precipitado é filtrado por sucção e concentrado e colocado em éter dietílico.

A fase orgânica é levada com 1 N HCl, solução saturada de NaHCO_3 e com solução saturada de cloreto de sódio, secada através de sulfato de sódio, filtrada e concentrada e secada sob alto vácuo.

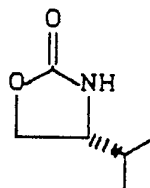
Rendimento: 27,7 g (45% do valor teórico)

Sistema DC I: $R_f = 0,59$

MS-EI: m/z 162 (M^+)

Exemplo VI

(4R)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona



27.2 g (168.7 mol) do composto do Exemplo V são dissolvidos em 400 ml de tolueno e agitados sob refluxo num banho de óleo a 150°C, passando em nitrogênio.

Com um separador de água, separaram-se 100 ml de tolueno húmido. A mistura é arrefecida a 100°C e são-lhe adicionados 1,5 g de carbonato de potássio finamente moído e seco no vácuo. Aumenta-se a temperatura para 120°C. Ao fim de cerca de 15 minutos a mistura forma espuma espontaneamente pelo que se retira o metanol (Sp 64°C) por destilação (7.5 ml, quantidade calculada 6.8 ml). Mais 70 ml de tolueno são novamente retirados por destilação a uma temperatura de banho de 140°C. A mistura é filtrada quente de K₂CO₃ e concentrada no vácuo. O resíduo é cristalino e é triturado com 50 ml de n-hexano, filtrado por sucção e secado sob alto vácuo.

Rendimento : 19,8 g (91% do valor teórico)

Ponto de Fusão : 71°C (lit. 71-72°C)

DC sistema IX: $R_f > 0,40$

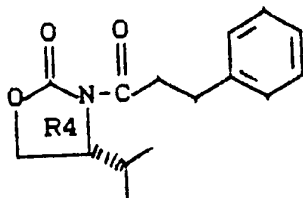
MS/EI : m/z 129 (M^+)

Sistema GC I: $R_t = 28,389$ minutos, isomericamente puro,
comparar enantiomero-S (Fluka):

$R_t = 28,884$ minutos

Exemplo VII

(4R)-3-(3-fenilpropionil)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona



O composto do título é preparado de acordo com o processo descrito para o enantiômero-S (J.J. Plattner et al., J. Med., Chem. 1988, 31 (12) 2277-2288) a partir de 19,4 g do composto do Exemplo VI e 25,3 ml (170 mmol) de cloreto de 3-fenilpropionilo.

Rendimento : 34 g (87,4% do valor teórico)

Ponto de fusão: 62°C (Lit. 86,5-87,5°C; o enantiômero S foi preparado de forma análoga e tinha igualmente um ponto de fusão de 62°C)

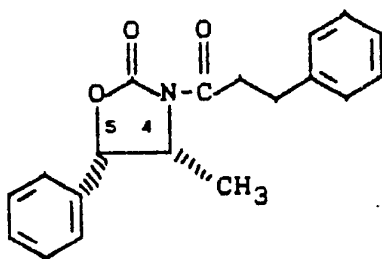
Sistema - DC XI: R_f = 0.63

HPLC-Systema II: R_t = 7.16 min.

MS-EI : m/z 261 (M⁺)

Exemplo VIII

(4R,5S)-3-(3-fenilpropionil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona



A semelhança do Exemplo VII, o composto do título é obtido a partir de 25,1 g (141,6 mmol) de 4R,5S-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (Fluka) e 23,8 ml (142,4 mmol) de cloreto de fenilpropionilo.

Rendimento: 40,3 g (92% do valor teórico)

Ponto de Fusão: 96°C (a partir de éter/n-hexano)

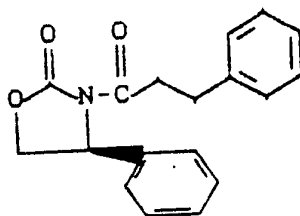
Sistema DC XI: R_f = 0,70

HPLC-Sistema II: R_t = 12,72 min.

MS-DCI: m/z 310 (M + H)

Exemplo IX

(4S)-3-(3-fenilpropionil)-4-feniloxazolidin-2-ona



A semelhança do Exemplo VII,
o composto do título é preparado a partir de 19,75 g
(121 mol) (4S)-4-fenil-oxazolidin-2-ona (Fluka) e 19,8 ml
(133 mol) de cloreto de fenilpropionilo.

Rendimento: 34,6 g (97% do valor teórico)

Ponto de fusão : 130-131°C (a partir de éter/n-hexano)

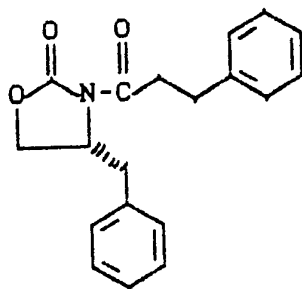
Sistema DC XI : R_f = 0,57

HPLC-Sistema em II : R_t = 7,26 min.

MS-EI : m/z 295 (M⁺)

Exemplo X

(4R)-3-(3-fenilpropionil)-4-benziloxazolidin-2-ona



A semelhança do Exemplo VII, o composto do título é preparado a partir de 25,45 g (143,6 mmol) de (4R)-benzil-oxazolidin-2-ona (Fluka) e 23,5 ml (158 mmol) de cloreto de fenilpropionilo.

Rendimento : 40,2 g (95% do valor teórico)

Ponto de fusão : 107-108°C (a partir de éter n/-hexano)

Sistema DC-XI : Rf = 0,81

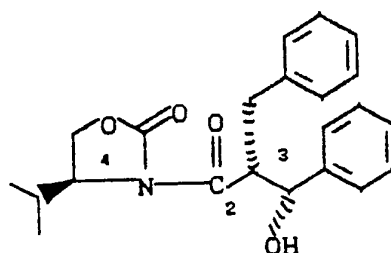
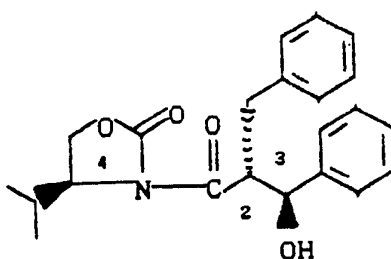
HPLC-Sistema II: Rt = 9,55 min.

MS-EI : m/z 309 (M+)

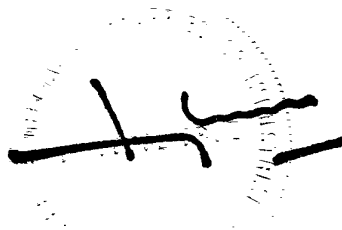
Exemplo XI e Exemplo XII

(4S)-3-[(2R)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropionil-
-7-4-(2-propil)-oxazolidin-2-ona (Exemplo XI)

(4S)-3-[(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-3-fenilpropionil]-4-(2-propil)-oxazolidin-2-ona (Exemplo XII)



1,55 g (11 mmol) de di-isopropil-
amina é dissolvido em 20 ml de THF absoluto sob argon;
e 7,75 ml (12 mmol) de solução de n de butil-lítio (1,55 M
em hexano, Aldrich) são adicionados a -20°C , sob agitação.
A mistura é agitada durante 10 minutos a esta temperatura
e a solução de di-isopropilameto de lítio acabada de prepa-
rar deste modo é, então, adicionada, gota a gota, a uma
solução de 2,61 g (10 mmol) (4S)-3-(3-fenilpropionil)-4-
-(2-propil)-oxazolidin-2-ona (J.J. Plattner, et al., J.
Med. Chem. 1988, 31 (12) 2277-2288) arrefecida a -70°C

 74-

em 30 ml de THF absoluto. A mistura é depois agitada a -70°C , durante 30 minutos, e 1,32 ml (13 mmol) de benzaldeído são injectados na mistura através de um septo. Ao fim de uma hora a esta temperatura, a mistura é hidrolisada, adicionando 100 ml de solução saturada de cloreto de amonio, deixa-se que atinja a temperatura ambiente e adicionam-se-lhe 100 ml de éter dietílico.

A fase organica é separada e a fase aquosa é extraída com 100 ml de éter dietílico.

A fase organica combinada é lavada com 1N HCl, solução saturada de hidrogenocarbonato de sodio e com solução saturada de cloreto de sodio, secada através de Na_2SO_4 e concentrada.

O produto em bruto (34 g) é cromatografado em 150 g de gel de silica 60 (Merck) 40 até 63nm, utilizando diclorometano como eluente. Os eluatos que contêm produto são reunidos e concentrados.

As fracções cristalinas são trituradas com n-hexano, filtradas por sucção e secadas.

Rendimento : 1,46 g do Exemplo XI

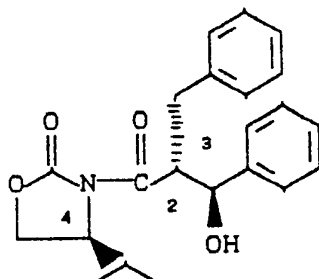
0,13 g de fracção mista

0,53 g do exemplo XII

Rendimento total: 2,12 g (57% do valor teorico)

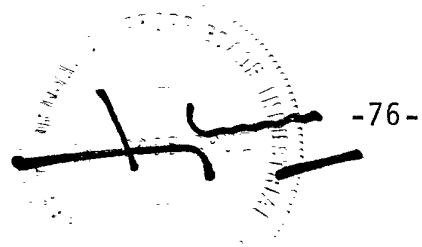
Classificação estrutural do Exemplo XI

Cristais simples do Exemplo XI foram obtidos a partir de éter/n-hexano e submetidos a uma análise estrutural com raios X. Nesta conformidade é atribuída ao Exemplo XI a configuração indicada 4S, 2R, 3S:



Classificação estrutural do Exemplo XII

O composto foi classificado na configuração 4S, 2R, 3R, de acordo com a análise estrutural com raios X do isômero de imagem reflectida (exemplo XIV).



Dados analíticos (Exemplo XI, isômero 4S, 2R, 3S)

Ponto de Fusão : 82⁰C

Sistema DC XI : Rf = 0,28

HPLC-Sistema II: Rt = 8,97 min.

HPLC-Sistema III: Rt = 7,287 min; índice de retenção
895

(+) FAB-MS: m/z 368 (M + H) ;

m/z 390 (M + Na):

Dados analíticos (Exemplo XII, isômero 4S, 2R, 3R)

Ponto de fusão : 160⁰C

Sistema DC XI : Rf = 0,16

Sistema HPLC II: Rt = 6,61 min.

HPLC -Sistema III: Rt = 6,948 min; índice de retenção
847

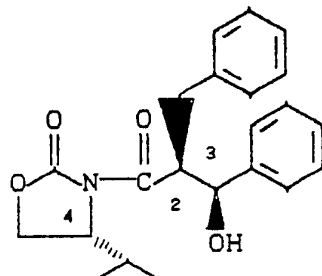
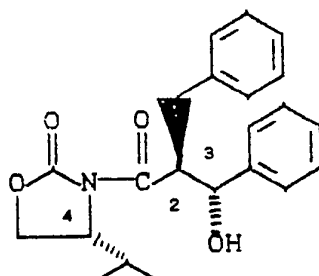
(+) FAB-MS : m/z 368 (M + H);

m/z 390 (M + Na);

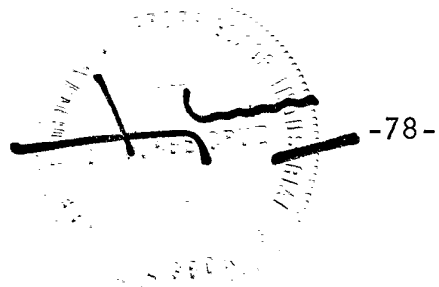
Exemplo XIII e Exemplo XIV

(4R)-3- β -(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-3-fenilpropionil-4-(2-propil)-oxazolidin-2-ona (exemplo XIII)

(4R)-3- β -(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-3-fenilpropionil-4-(2-propil)-oxazolidin-2-ona (exemplo XIV)



A semelhança dos Exemplos XI e XII, os compostos do título são obtidos isomericamente puros por reacção litio-anião de (4R)-3-(3-fenil-propionil)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo VII) com benzaldeído e cromatografia do produto bruto.



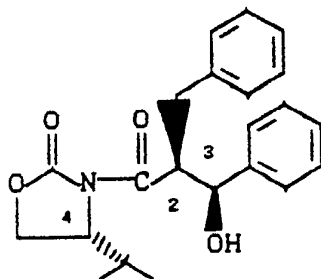
Classificação estrutural

a) Exemplo XIII

O composto foi classificado na configuração 4R, 2S, 3R, de acordo com a análise estrutural com raios X do isômero de imagem reflectida do Exemplo XI.

b) Exemplo XIV

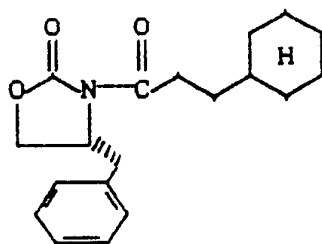
Cristais simples do Exemplo XIV foram obtidos a partir de éter n/-hexano e submetidos a uma análise estrutural com raios X. Nesta conformidade é atribuída ao composto a configuração indicada 4R, 2S, 3S.



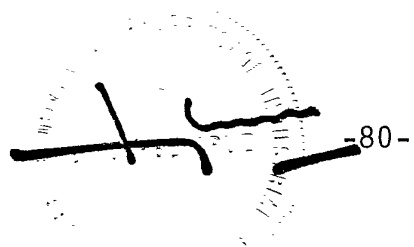
Os dados analisados (DC, HPLC, e FAB) do Exemplo (XIII) são idênticos aos do Exemplo XI. Os dados analisados (DC, HPLC, e FAB) do Exemplo XIV são idênticos aos do Exemplo XII.

Exemplo XV

(4R)-3-(3-ciclo-hexilpropionil)-4-benziloxazolidin-2-ona



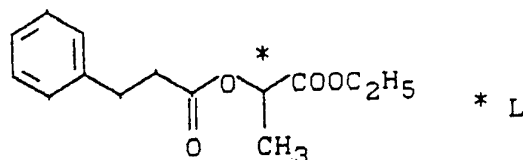
A semelhança do Exemplo X, o composto do título é obtido a partir de 21,09 g (119 mol) de (4R)-benziloxazolidin-2-ona (Fluka) e 22,8 g (22 ml, 130,6 mmol) de cloreto de ciclo-hexilpropionilo (cloreto de 3-ciclo-hexilpropionilo) (ácido 3-ciclo-hexil-propiónico SOCl_2 , Δ ; destilação; ponto de ebulição 0,3 mbar; 44°C)

 -80-

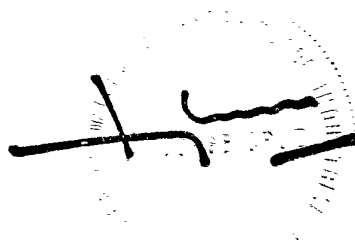
Rendimento : 33,2 g (88,4% do valor teórico)
Ponto de fusão : 88°C
Sistema DC XI: Rf = 0,63
Sistema HPLC II: Rt = 28,96 min.
MS-DCI: m/z 316 (M + H).

Exemplo XVI

3-fenilpropionato de (1-L-carbetoxi)etilo



A semelhança do Exemplo I, o composto do título é obtido por reação de 37,24 g (0,25 mol) de ácido 3-fenilpropiónico e 26,4 g (0,22 mol) de lactato de etil L-(-)- em 600 ml de CH₂Cl₂ com 41,26 g de DCC e 0,25 g de DMAP. A diciclo-hexilureia precipitada (DCU) é filtrada com sucção e a fase orgânica é agitada com solução saturada de bicarbonato de sódio, ácido clorídrico, diluído e solução saturada de cloreto de sódio, cerca e secada através de sulfato de sódio e concentrada.

 -81-

Rendimento : 47,5 g (77% do valor teórico)

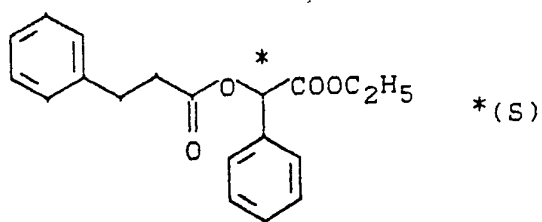
Sistema DC XI: Rf = 0,71

MS - EI : m/z 250 (M+)

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7,22 (m, 5H); 5,06 (q, 1H)
4,18 (q, 2H); 2,98 (m, 2H)
2,71 (m, 2H); 1,45 (d, 3H)
1,25 (t, 3H).

Exemplo XVII

3-fenilpropionato de (1-S-carbetoxi)benzilo



A semelhança do Exemplo XVI, o composto do título é obtido a partir de 30 g (0,2 mol) de ácido fenilpropiónico e 32,4 g (0,18 mol) de (S)-(+)-mandela

de etilo por acoplamento DCC/DMAP e processamento padrão.

Rendimento : 53 g (95% do valor teórico)

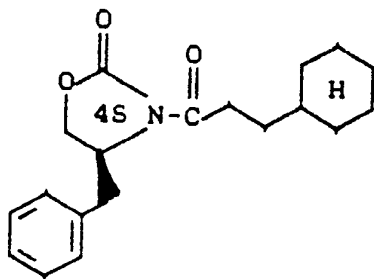
Sistema DC XI: $R_f = 0,70$

MS-DCI: m/z 313 (M + H) ; m/z 330 (M + NH_4)

^1H -RMN (250 MHz, DMSO) : δ = 7,41 (m, 5H); 7,18 (m, 5H)
 5,95 (s, 1H); 4,09 (m, 2H)
 2,79 (m, 2H); 2,75 (m, 2H)
 1,09 (t, 3H).

Exemplo XVIII

(4S)-3-(3-ciclo-hexilpropionil)-4-benziloxazolidin-2-ona

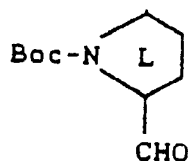


O composto do título é obtido à semelhança do Exemplo XV, utilizando-se, na modificação (4S)-benziloxazolidin-2-ona (Fluka).

Dados analíticos: tal como no Exemplo XV.

Exemplo XIX

N-terc.-butoxicarbonil-L-prolinal



A semelhança do Exemplo IV, variante B (redução com DIBAL) o composto do título é obtido a partir de éster metílico de N-terc.-butoxicarbonil-L-prolina. Prescinde-se da cromatografia.

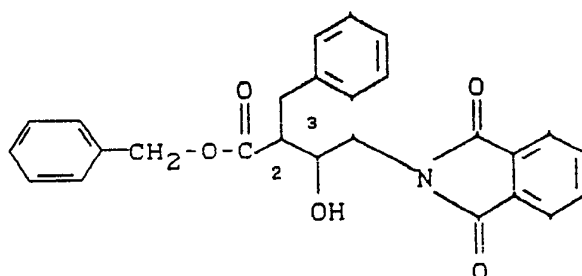
Rendimento: 52 g (81% do valor teórico).

(+) FAB-MS: m/z 200 (M+H).

Exemplos de preparação (formulas gerais, I, II e III)

Exemplo 1

Hidroxibutirato de benzil 4-(N-ftalil)amino-2-R,S-benzil-
-3-R,S



2R,S, 3R,S

66,7 ml (0,477 mol) de di-isopropilamina são inicialmente introduzidos em 300 ml de tetra-
-hidrofurano absoluto de/sob argon. A solução é arrefecida
para -20°C e agitada, sendo-lhe adicionados, gota a gota,
330 ml (0,528 mol) de uma solução de 1,6 de butil-lítio em
n-hexano (Aldrich); a mistura é, em seguida, agitada durante
30 minutos a -20°C e depois arrefecida para -70°C.

Uma solução de 114,6 g (0,477 mol) do composto do Exemplo I é adicionada, gota a gota, a esta temperatura e continua a agitar-se durante 30 minutos. A solução amarela clara obtida desta maneira é adicionada num período de 60 horas, a -70°C, sob argon a uma solução de 82,2 g (0,434 mol) de aldeído de N-ftalilglicina

(CA 2913-97-5) em 300 ml de tetra-hidrofurano absoluto. A mistura é, em seguida, agitada durante 60 minutos deixando-se a temperatura atingir 0°C e a mistura é hidrolisada com 0,62 l de 1 N HCl.

A mistura é passada por um funil de separação e deixa-se atingir a temperatura ambiente durante a noite. Separa-se a fase orgânica e a fase aquosa é ajustada em pH 3 e extraída duas vezes com 7 l de éter dietílico em cada uma das vezes.

As fases orgânicas combinadas são lavadas uma vez cada uma com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio, 0,1N de ácido clorídrico e solução saturada de cloreto de sódio, são secadas por meio de sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo.

O produto em bruto (113 g de óleo amarelo) é filtrado através de gel de sílica 60 (Merck artigo No.9385) 0,040-0,063 mm (230-400 mesh) com um gradiente escalonado de 2,5 l, cada de diclorometano, diclorometano/metanol 98:2 e diclorometano/metanol 96:4. As frações que contêm produto são combinadas e concentradas.

Rendimento: 44 g (23,6% do valor teórico); mistura de isômeros de acordo com $^1\text{H-RMN} = 4:1$



Sistema DC I . : Rf = 0,89

Sistema DC XI . : Rf = 0,14

Sistema XII . : Rf = 0,44

HPLC - Sistema II.: Rt = 10,36 min.

(+)FAB-MS: m/z 430 (M + H);

m/z 452 (M + Na);

Exemplo 2 e Exemplo 3

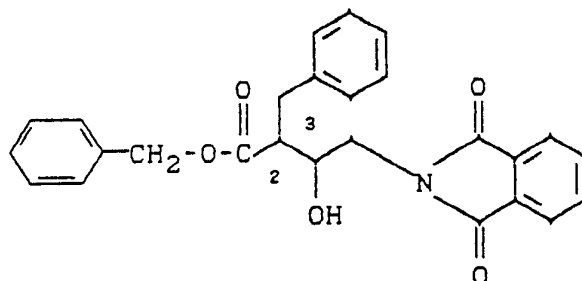
4-(N-Ftalil)amino-2S ou 2R-benzil-3S ou 3R-hidroxibuti-
rato de benzilo

(exemplo 2, par de enantiômeros do diastereômero A)

e

4-(N-ftalil)amino-2S- ou 2R-benzil-3R ou 3S-hidroxibuti-
rato de benzilo

(Exemplo 3, par de enantiômeros do diastereômero B)



Exemplo 2: 2S, 3S e 2R, 3R;
Par de enantiômeros do diastereômero A

Exemplo 3: 2S, 3R e 2R, S
Par de enantiômeros do diastereômero B

A mistura de isômeros do Exemplo 1 é separada por cromatografia de colunas em 600 g de gel de sílica 60 (Merck, artigo No.9385), 0,040-0,063 mm (230-400 mesh) com um gradiente escalonado de 8 l de diclorometano/n-hexano 4:1, 5 l de diclorometano/metanol 98:2, 5 l de diclorometano/metanol 95:5 e 2,5 l de diclorometano/metanol 9:1. Retiraram-se frações de 1 l e a pureza dos isômeros foi determinada por meio dos espectros ^1H -RMN.

As frações primeiramente eluídas contêm apenas o Exemplo 2 (diastereômero A, sinal ^1H - em δ = 5.45 ppm em DMSO, dubleto), seguido por frações mistas dos exemplos 2 e 3 (diastereômero B, sinal ^1H em δ = 5.39 ppm em DMSO, dubleto). As frações mistas que se eluem em último lugar, que continham predominantemente o exemplo 3

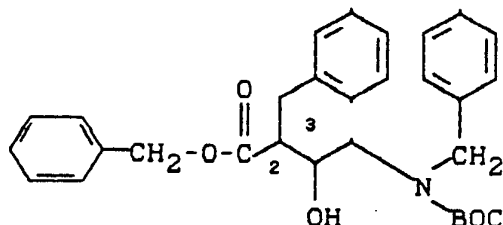
(diastereómero 3) com proporções do Exemplo 2 (diastereómero A) até um máximo de 30% foram combinadas e recromatografadas em gel de sílica 60. Uma vez efectuado o processo acima descrito, o diastereómero B (exemplo 3) é também obtido desta maneira).

Dados analíticos ; tal como descrito no Exemplo 1.

A classificação da configuração 2S,3S/2R,3R do exemplo 2 ou da configuração 2S,3R/2R,3S do exemplo 3 processa-se por meio do deslocamento químico do duplete hidroxil em C-3 no espectro $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) em comparação com os compostos -modelo dos exemplos XI/XIII (2R,3S/2S,3R; duplete em cada caso em $\delta = 5,48$ ppm) ou dos exemplos XII/XIV (2R,3R/2S,3S); duplete em cada caso em $\delta = 5,64$ ppm).

Exemplo 4

4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxibutirato de benzilo

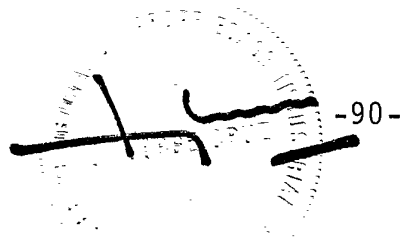


2 R,S

3 R,S

10,8 ml (77 mmol) de di-isopropilamina são inicialmente introduzidos, sob árgon, em 100ml de THF absoluto; a mistura é arrefecida a -20°C , gota a gota, sob agitação, são-lhe adicionados 53 ml (85 mmol) de uma solução a 15% de n-butil-lítio em hexano. A mistura é depois agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Em seguida, arrefece-se para -70°C e gota a gota, adiciona-se uma solução de 18,5 g (77 mol) de 3-fenil-propionato de benzilo (exemplo 1) em 50 ml de THF absoluto. Após agitação posterior durante 30 minutos a esta temperatura, uma solução de 17,2 g (69 mmol) do composto do Exemplo IV em 50 ml de THF absoluto é adicionada, gota a gota, à mistura num período de 20 minutos. Aumentando a temperatura (afastamento do banho frio), a mistura é agitada durante uma hora e depois hidrolizada mediante adição de 170 ml de 1N HCl com arrefecimento num banho de gelo.

A mistura é diluída à temperatura ambiente com 150 ml de acetato de etilo e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída duas vezes com 100 ml de acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução saturada de carbonato de sódio e solução de carbonato de sódio, secadas através de sulfato de sódio, filtradas e concentradas até à secura.



O produto em bruto (35 g) é cromatografado em 1,7 kg de gel de sílica 60 (Merck, artigo No.9385) 0,040-0,063 mm (230-400 mesh) com um gradiente escalonado de 1l de éter de petróleo (PE), 2 l de PE/acetato de etilo (EtOAc) 95:5, 2l de PE/EtOAc 9:1, 2 l de PE/EtOAc 85:15 e 7 l de PE/EtOAc 8:2. As frações que contêm produto são combinadas, o eluente é removido num evaporador rotativo e, para eliminação de resíduos de acetato, de etilo, o resíduo é dissolvido e concentrado várias vezes com diclorometano e finalmente secado em alto vácuo. Rendimento: 11,53 g (34% do valor teórico)

Sistema DC VII . : Rf = 0,42

Sistema DC IX . : Rf = 0,79

Sistema DC XV . : Rf = 0,26

Estereoisômeros não claramente identificáveis.

HPLC -Sistema II : Rt = 50,44 min.

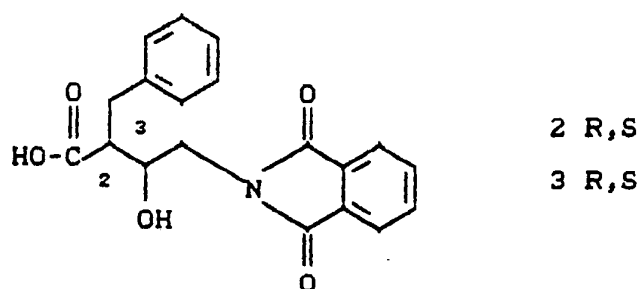
(+)FAB-MS : m/z 490 (M + H)

MS-DCI : m/z 490 (M + H)

Não pode fazer-se uma distinção ou classificação clara dos diastereómeros, porque os espectros ^1H -RMN tornam-se complicados devido aos isômeros rotativos (vide espectros ^1H -RMN dos exemplos II, III e IV).

Exemplo 5

Acido 4-(N-ftalil)amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxibutirico



5g (11.6 mol) de 4-(N-ftalil)amino-2R,S-benzil-3R,S-(hidroxibutirato de benzilo) e (mistura de diastereómeros dos exemplos 2 e 3 na proporção de 1:1) são dissolvidos em 100 ml de MeOH e, após adição de 0.5 g de Pd/C a 10% (Aldrich) hidrogenados e 2 bar, até que a reação esteja completa. Faz-se a filtragem do catalizador, o metanol é removido num evaporador rotativo e a uma temperatura de banho de 30°C e o residuo é retirado para uma solução diluida de bicarbonato de sodio (pH 8.5). A solução é lavada tres vezes com éter. A fase básica aquosa é acidificada em pH 2 com 1N HCl e o produto é extraído em éter dietilico. O extracto é secado por meio de sulfato de sodio, filtrado e concentrado no evaporador rotativo.

Rendimento : 2.75 g (70% do valor teorico)

-92-

Sistema DC I : $R_f = 0,50$

" DC III: $R_f = 0,11$

" IV : $R_f = 0,55$

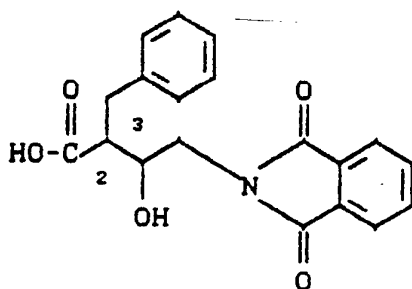
(Estereoisômeros não claramente identificáveis)

HPLC -Sistema VII: $R_t = 3,88 \text{ min.}$ $5,06 \text{ min.}$
 $5,61 \text{ min.}$ $7,34 \text{ min.}$ (quiral)

MS-DCI : m/z 340 ($M + H$), m/z 357 ($M + NH_4$).

Exemplo 6

Acido 4-(N-ftalil)amino-2S-hidroxibutírico ou
2R-benzil-3S- ou 3R-hidroxibutírico (par de enantió-
meros A)



2S, 3S

2R, 3R

A semelhança do Exemplo 5, o composto do título é preparado por hidrogenação catalítica de 3,9 (9 mmol) de ácido 4-(N-ftalil)-amino-2S-ou 2R-benzil-3S- ou 3R-(hidroxibutírico) (exemplo 2, par de enantiômeros do diastereômero A).

Rendimento: 2,6 g (85% do valor teórico)

Sistema DC III : $R_f = 0.12$

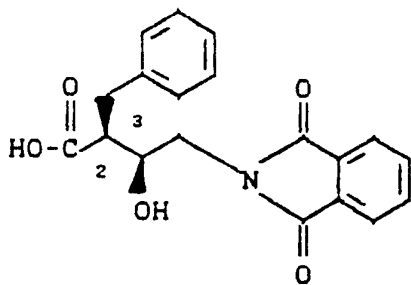
Sistema HPLC VII : $R_f = 3.88 \text{ min. e } 5.06 \text{ min.}$

MS-DCI m/z 340 (M + H) m/z 357 (M + NH_4)

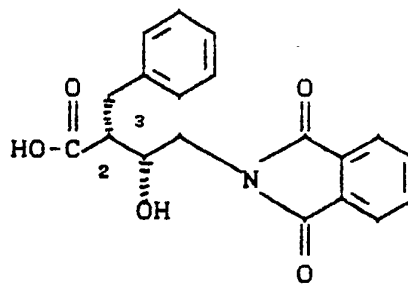
Exemplo 7 e 8

Ácido 4-(N-ftalil)-amino-2S-benzil-3S-hidroxibutírico

Ácido 4-(N-ftalil)-amino-2R-benzil-3R-hidroxibutírico



EXEMPLO 7



EXEMPLO 8

Os compostos do título são obtidos por cromatografia do par de enantiómeros do exemplo 6 numa fase quiral (polímero em pérolas de L-mentilacrilamida EP 218 089, eluente tolueno/THF) em forma opticamente pura. A classificação da configuração é efectuada com base em compostos de comparação.

Dados analíticos

Exemplo 7 : $[\alpha]_D^{25} = + 13.2$ (c = 0.7, CHCl_3)

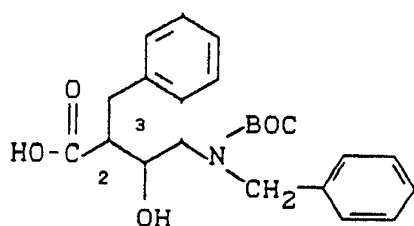
Exemplo 8 : $[\alpha]_D^{25} = - 11.0$ (c = 0.6, CHCl_3)

Sistema HPLC VII : Exemplo 7: $R_t = 3.88$ min.
(quiral) Exemplo 8: $R_t = 5.06$ min.

Todos os outros dados (valores DC-Rf, $^1\text{H-NMR}$, MS-DCI) correspondem aos já apresentados no Exemplo 6.

Exemplo 9

Acido 4-(N-terc-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2R,S-benzil-
-3R,S-hidroxi-butirico



2 R,S

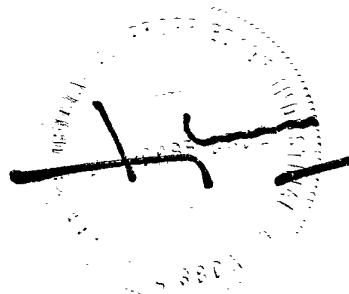
3 R,S

11,1 g (22,7 mmol) de 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxi-butirato de benzilo (exemplo 4) são dissolvidos em 120 ml de metanol. Após adição de 1 ml de 1N HCl e 2 g de Pd/C (10% Aldrich) a mistura é hidrogenada a uma pressão de hidrogenio de 3,5 bar até que a reacção fique completa. O catalisador é filtrado, lavado com metanol e o solvente é retirado num evaporador rotativo (temperatura de banho 30°C) e secado em alto vacuo.

Rendimento : 7,7 g (85% do valor teorico)

Sistema DC I : Rf = 0,58 (diastereomero A)

Rf = 0,49 (diastereómero B)



-96-

Sistema HPLC III : Rt = 6,866 min. indice de retenção
836 (diastereomero A)

Rt = 6,959 min, indice de retenção de
(diastereomero B)

Sistema HPLC IV : Rt = 12,30 Min.
15,50 min. (diastereómero A)

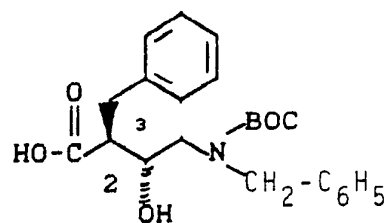
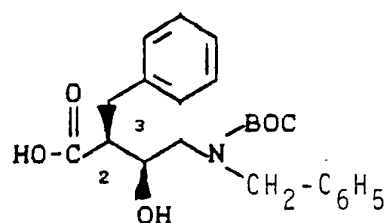
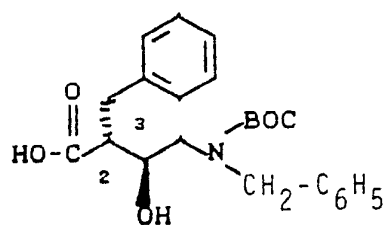
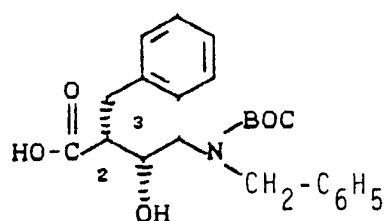
Rt = 24,13 min.
32,57 min. (diastereómero B)

MS - DCI m/z 400 (M + H); m/z 344; m/z 300

Exemplo 10 e 11

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2R- ou
2S-benzil-3R- ou 3S-hidroxi-butírico (diastereómero A)

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2R- ou
2S-benzil-3S- ou 3R-hidroxi-butirico (diastereómero B)



Exemplo 10

2R, 3R

2S, 3S

Diastereómero A

Exemplo 11

2R, 3S

2S, 3R

Diastereómero B

7,6 g de ácido 4-(N-terc.-butoxicar
bonil-N-benzil)amino-2R,S-benzil-3-R,S-hidroxi-
butirico (exemplo 9) são cromatografados em 500 g de gel de sílica
60 (Merck, artigo No.9385). 0,040-0,063 mm com um ingredi-
ente escalonado de 1l CH₂Cl₂, 1l de CH₂Cl₂/MeOH 99:1,
1l de CH₂Cl₂/MeOH 98:2, 1l de CH₂Cl₂/MeOH 97:3, 1l de
CH₂Cl₂/MeOH 96:4 e 3l de CH₂Cl₂/MeOH 95:5. As frações
que contêm produtos são combinadas concentradas e secadas
em alto vácuo.

Rendimento ;3,55 g de diastereômero A (exemplo 10)

1,14 g de fração mista dos exemplos 10 e 11

0,89 g de diastereômero B (exemplo 11)

A classificação das configurações
absolutas processa-se por comparação com os compostos
enantiomericamente puros dos exemplos 34 a 37, mediante
comparação HPLC no sistema quiral IV.

DADOS ANALITICOS

Diastereômero A (exemplo 10)

Sistema HPLC III : R_f = 0.58

" " III : R_t = 6,866 min. índice de retenção
836

" " IV : R_t = 12,30 min. e R_t = 15,50 min.

MS -DCI : m/z 400 (M + H); m/z 356; m/z 300

~~Handwritten signature~~ -99-

Diastereômero B (exemplo 11)

Sistema HPLC I : Rf = 0,49

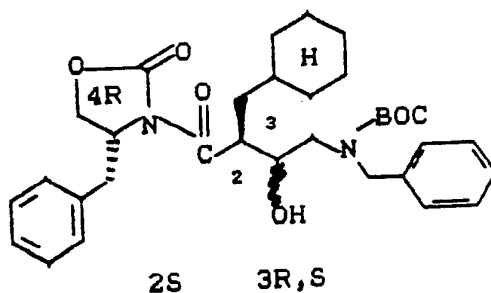
" " III : Rt = 6,866 min, (índice retenção 849)

" " IV : Rt = 24,13 min e Rt = 32,57 min.

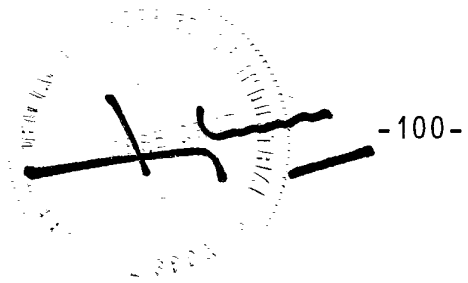
MS-DCI : m/z 400 (M + H); m/z 356 ; m/z 300

Exemplo 12

(4R)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil)-N-benzil)amino-(2S)-
-2-ciclo-hexilmetil-(3R,S)-3-hidroxibutiril]-4-benzil-
-oxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 22, o com
posto do título é obtido puro, por cromatografia a partir
do exemplo XV e do aldeído do exemplo IV.



Sistema DC IX: $R_f = 0,82$ (4R,2S,3R-isómeros)

$R_f = 0,78$ (4R,2S,3S-isómeros)

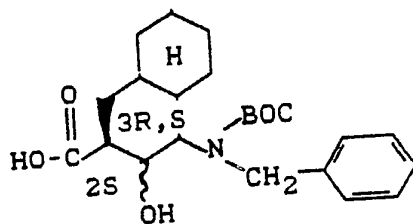
Sistema HPLC II: $R_t = 91,73$ min. isómero (4R,2S,3S)

$R_t = 117,52$ min. " (4R,2S,3R)

(+)FAB-MS: m/z 565 (M + H); m/z 587 (M + Na)

Exemplo 13

Ácido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-ciclo-hexilmetil-(3R,S)-3-hidroxibutírico



O composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 12, por eliminação do reagente auxiliar quiral e cromatografia subsequente (tal como descrito no exemplo 34).

Sistema DC II : $R_f = 0,42$; 2S,3S-isomero
 $0,38$; 2S,3R-isomero.

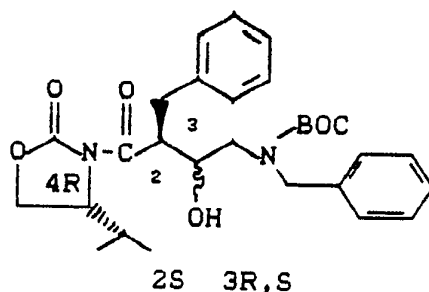
Sistema HPLC III: $R_t = 7,605$ min (índice de retenção de 956 (isomero 2S,3S)

$R_t = 7,754$ min. (índice de retenção 979) 2S,3R-isomero

(+) FAB-MS : m/z 444 ($M + K$), m/z 482 ($M+2K-H$);
 m/z 520 ($M+3K-2H$)

Exemplo 14

(4R)-3- β -4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil(3R,S)-3-hidroxibutiril-4-(2-propil/)oxazolidin-2-ona



3,32 ml (23,6 mmol) de di-isopropilamina são dissolvidos em 40 ml de THF absoluto, sob nitrogênio, arrefecidos a -20°C e sob agitação, são-lhe adicionados 16,1 ml (25,8 mmol) de uma solução de 1,6 N de n-butil-lítio (n-hexano). Continua-se a agitar a mistura durante 10 minutos e arrefece-se a -70°C . A esta temperatura adiciona-se uma solução de 5,61 g (21,5 mmol) de (4R)-3-(3-fenilpropionil)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo VII) em 60 ml de HF seco e continua a agitar-se durante 30 minutos.

A uma solução de 5,9 g (23,65 mmol) de N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil-glicinal (exemplo IV) e adicionada, gota a gota à mistura de -70°C e continua-se a agitar durante 2 horas.

A mistura é hidrolizada com 250 ml de solução saturada de NH_4Cl , trazida à temperatura ambiente e são-lhe adicionados 300 ml de éter dietílico. A fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída uma vez que com 300 ml de éter dietílico. As fases de éter combinadas são lavadas com solução saturada de NaCl, secadas por meio de sulfato de sódio e concentradas.

O rendimento bruto (11.75 g) é cromatografado em 580 g de gel de sílica 60 (Merck artigo No. 9385) 40-63 μ m (230-400 mesh) com um gradiente de 1 l de cada de éter de petróleo/acetato de etila de 95:5 para 84:16 (12 escalões de aumento em passos de 1%) e, finalmente, 6 l de éter de petróleo/acetato de etila 83:17.

As fracções que contêm produto são reunidas, sendo estereoisómeros detectados e devidamente purificados por meio de HPLC. O isómero 4R, 2R, 3R é também obtido como componente secundário. Primeiramente, elui-se o isómero 4R, 2S, 3R, depois o isómero 4R, 2R, 3R (componente secundário) e por fim o isómero 4R, 2S, 3S (contrariamente à sequência de eluição nos sistemas de fase reversa HPLC II e IV).

Rendimento total : 5.88 g (53% do valor teórico)

DADOS ANALÍTICOS DA MISTURA EM BRUTO

Sistema HPLC II: $R_f = 0.36$

Sistema HPLC II:

$R_t = 22.80$ min. Isómero 4R, 2S, 3S

$R_t = 26.87$ " " 4R, 2R, 3R (componente secundário)

$R_t = 27.01$ " " 4R, 2S, 3R

Sistema HPLC V:

Rt = 12,07 min. isomero 4R, 2S, 3S

Rt = 13,65 " " 4R, 2R, 3R (componente secundario)

Rt = 14,07 " " 4R, 2S, 3R

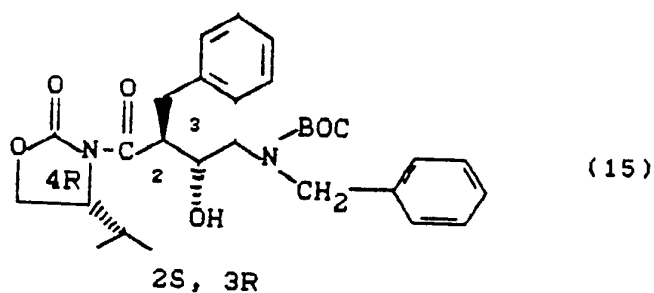
A classificação das configurações é efectuada com as substâncias puras correspondentes. Com este fim, para os dois produtos principais são efectuados comparações de dados ^1H -RMN ou HPLC com os compostos modelo dos exemplos XI-XIV. Os critérios fundamentais são:

1. as relativas diferenças nos níveis de absorção ^1H (em DMSO)
 - a) dos protões hidroxilos
 - b) dos protões de H_4 -oxazolidinona e
2. as sequencias de eluição na "reversed phase" dos sistemas HPLC II e V.

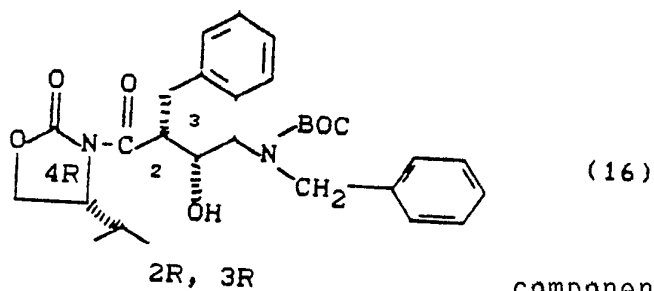
A classificação de configuração do componente secundario é efectuada por conversão no acido livre (eliminação do reagente auxiliar optico) e comparação HPLC (sistema quiral IV) com os principais produtos de serie S correspondente (vide no exemplo 48).

Exemplos 15, 16 e 17

(4R)-3-[-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 15)

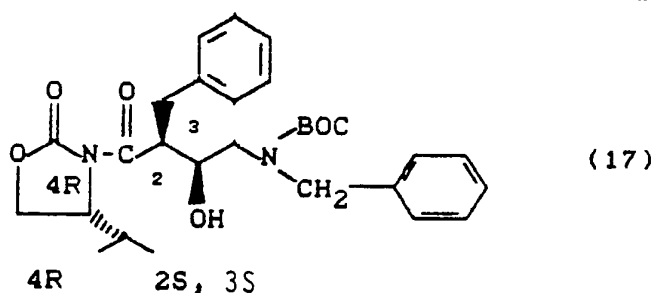


(4R)-3-[-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 16)



componente
secundário

(4R)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona
(exemplo 17)



Os compostos do título são obtidos puros por cromatografia de gel de sílica do exemplo 14. Eventualmente, podem também ser recromatografadas frações mistas.

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 15 (Isômero 4R, 2S, 3R)

Sistema HPLC II : Rt = 27.01 min.

" " III : Rt = 8.381 min. índice de retenção 1070

" " V : Rt = 14.07 min.

$[\alpha]_D^{25} = -90.75$ (c = 1. metanol)

(+) FAB-MS = m/z 511 (M + H); m/z = 533 (M + Na)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 16 (isomero 4R, 2R, 3R)

HPLC -Sistema II : Rt = 26.87 min.

Sistema -HPLC V : Rt = 13.65 min.

$[\alpha]_D^{25} = -41.20$ (c=1, metanol)

(+)FAB-MS = m/z 511 (M + H); m/z =533 (M + Na)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 17 (isomero 4R, 2S, 3S)

Sistema - HPLCII: Rt = 22.80 min.

" " III: Rt = 8,299 min indice de retenção 1045

" " V: Rt = 12,07 min.

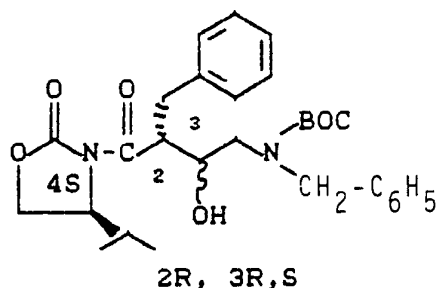
$[\alpha]_D^{25} = - 58.88$ (c = 1, metanol)

(+)FAB-MS= m/z 511 (M + H); m/z = 533 (M + Na)

Cristais simples do Exemplo 17 foram obtidos a partir de éter/n-hexano e submetidos a uma análise estrutural com raios X, tendo-se confirmado, por este modo, a classificação estrutural descrita no exemplo 14. A configuração representada 4R, 2S, 3S pertence ao exemplo 17.

Exemplo 18

(4S)-3-[4-(N-etc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-butiril]7-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 14, o composto do título é obtido, fazendo-se reagir o anião de lítio de 21,2 g (81 mmol) de (4S)-3-(3-fenilpropionil)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (J. J. Plattner et al., J. Med. Chem. 1988, 31 (12) 2277-2288) com 22,2 g (89 mmol) do aldeído do exemplo IV. O isômero 4S,2S, 3S é formado como produto secundário (à semelhança do exemplo 14) efectuando-se a classificação como já ali descrito.

Sistema -DC IX : Rf = 0,76

Rf = 0,16

Sistema - HPLC II:

Rt = 22,80 min. Isomero 4S, 2R, 3R

Rt = 26,86 min. " 4S, 2S, 3S produto secundario

Rt = 27,00 " " 4S, 2R, 3S

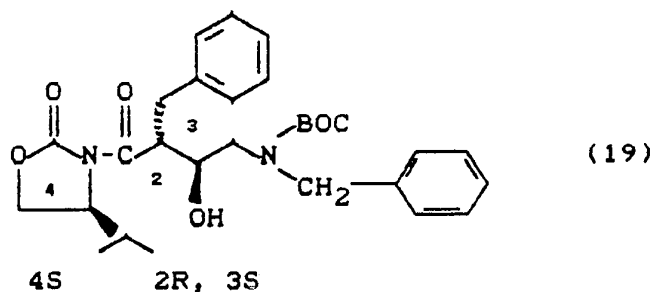
(+) FAB-MS : m/z 511 (m + H); m/z 533 (M + Na)

Rendimento total : 25,68 g (62,1% do valor teorico)

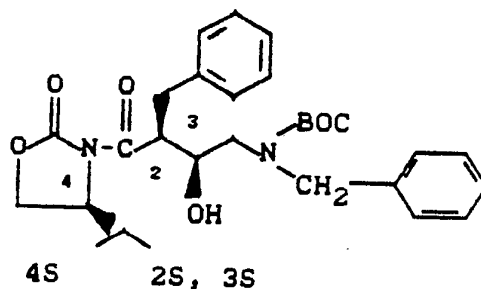
(Exemplos 19, 20 e 21, após separação em isômeros)

Exemplos 19, 20 e 21

(4S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 19)

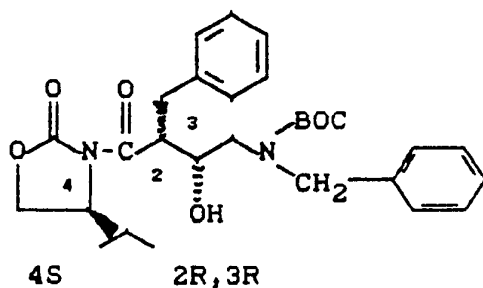


(4S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 20)



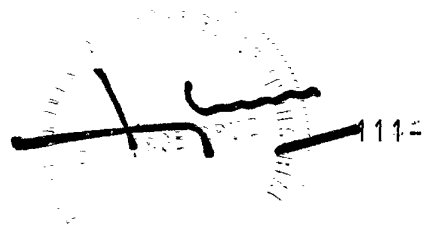
componente secundario
(20)

(4S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil)-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 21)



(21)

Os compostos do titulo são obtidos puros, por separação dos isômeros da mistura do exemplo 18 (à semelhança dos exemplos 15, 16 e 17).



DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 19 (isomero 4S, 2R, 3S)

Sistema HPLC VI : $R_t = 12,53$ min.

$[\alpha]_D^{25} = + 89,42$ ($c=1$, metanol)

(+)FAB-MS = m/z 511 (M + H); m/z = 533 (M + Na)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 20 (isomero 4S, 2S, 3S)

HPLC - Sistema VI: $R_t = 12,01$ min.

$[\alpha]_D^{25} = + 41,67$ ($c = 1$, metanol)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 21 (isomero 4S, 2R, 3R)

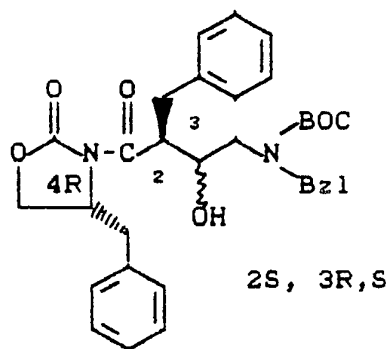
Sistema HPLC VI: $R_t = 11,12$ min.

$[\alpha]_D^{25} = + 58,87$ ($c = 1$, metanol)

Todos os outros dados (sistemas HPLC II, III, V, ^1H -RMN em sulfoxido dimetilico, (+)FAB-MS) correspondem aos dos compostos isomericos de imagem reflectidos dos exemplos 15, 16 e 17.

Exemplo 22

(4R)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R,S)-hidroxibutiril]7-4-benzil-oxazolidin-2-ona



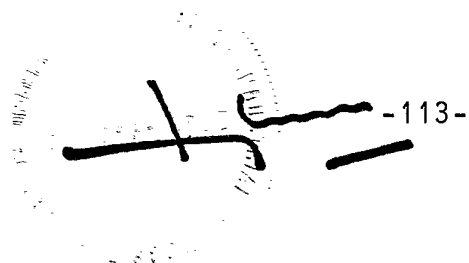
A semelhança das normas do exemplo 14, o composto do título é obtido, fazendo reagir o composto do exemplo X e o composto do exemplo IV. O isômero 4R, 2R, 3R aparece novamente como produto secundário.

Sistema-DC IX:

R_f = 0.90 Isômero 4R, 2S, 3S

R_f = 0.82 " 4R, 2S, 3S

R_f = 0.66 " 4R, 2R, 3R (produto secundário)



Sistema HPLC II:

Rt = 33.56 min. 4R, 2S, 3R - isomero

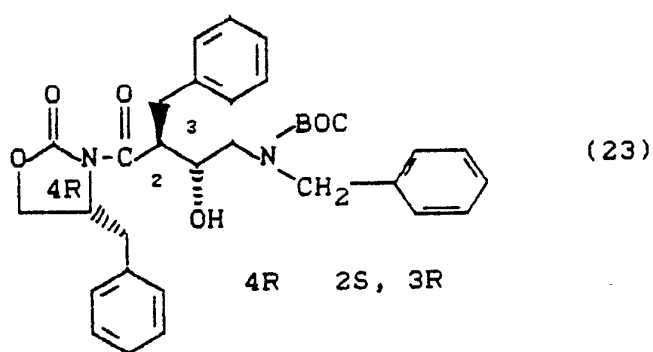
Rt = 37.48 min. 4R, 2R, 3R - isomero (produto secundario)

Rt = 43.29 min. 4R, 2S, 3R - isomero

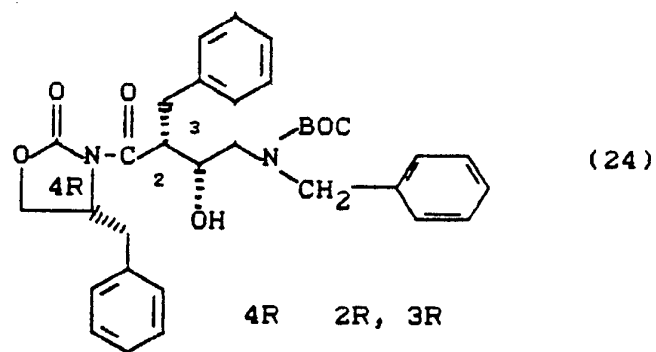
(+) FAB-MS: m/z 529 (M + H); m/z 581 (M + Na)

Exemplos 23, 24 e 25

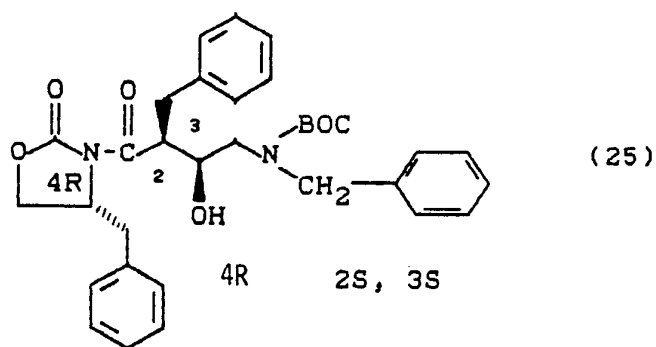
(4R)-3-/-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril-4-benzil-oxazolidin-2-ona (exemplo 23)



(4R)-3-/-4-(N-terc.-butoxicarbonil)-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril-4-benzil-oxazolidin-2-ona (exemplo 24)



(4R)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-amino-
-(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-benzil-oxazolidin-
-2-ona (exemplo 25)



Os compostos do titulo são obtidos puros por separação dos isômeros da mistura do exemplo 22 (à semelhança dos exemplos 15, 16 e 17).

DADOS ANALITICOS (Exemplos 23, 24, 25)

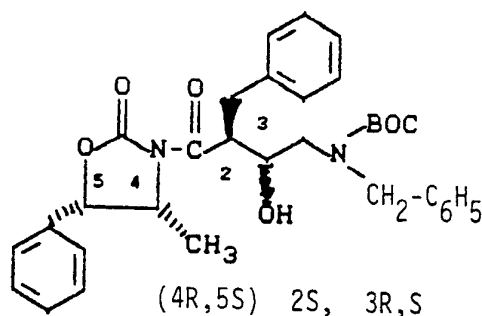
Os valores DC e HPLC foram já apresentados no exemplo 22.

Exemplo 23: $[\alpha]_D^{25} = -110.84$ (c = 1, metanol)

Exemplo 25: $[\alpha]_D^{25} = -53.26$ (c = 1, metanol)

Exemplo 26

(4R,5S)-3-(4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-(2S)-2-benzil -(3R,S)-3-hidroxi-butiril)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona



A semelhança do Exemplo 14, o composto do título é obtido, partindo de (4R,5S)-3-(3-fenilpropionil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (Exemplo VIII) e do aldeído do Exemplo IV. Como produto secundário, surge de novo o isômero (4R,5S), 2R, 3R.

Sistema HPLC II: Rf = 0,83

" " XV: Rf = 0,20

HPLC-Sistema II:

Rt = 46,94 min. (4R,5S), 2S, 3S - Isomero

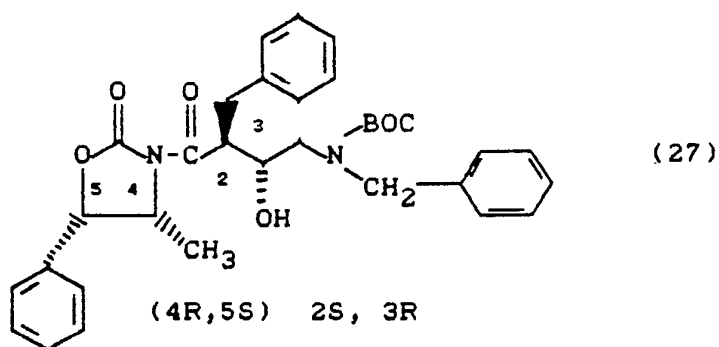
Rt = 49,85 min. (4R,2S) 2R, 3R - " produto secundario

Rt = 56,74 min. (4R,5s6 2S,3R - "

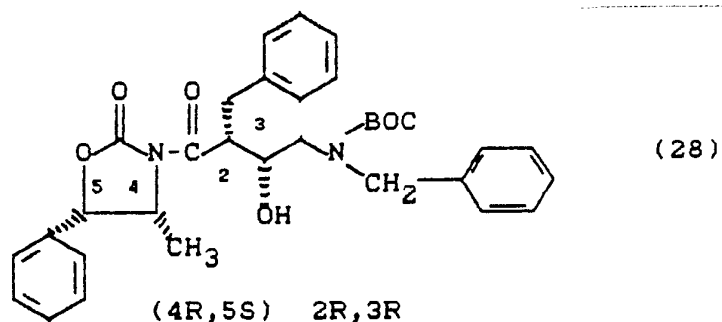
(+) FAB-MS : m/z 559 (M + H); m/z 581 (M + Na)

Exemplos 27, 28 e 29

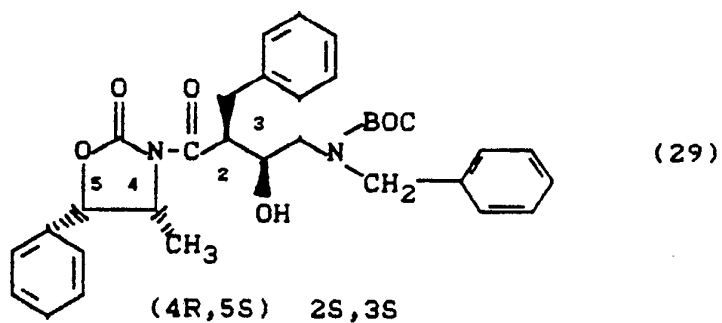
(4R,5S)-3-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-
-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril7-4-metil-5-fenil-oxazoli-
din-2-ona (Exemplo 27)



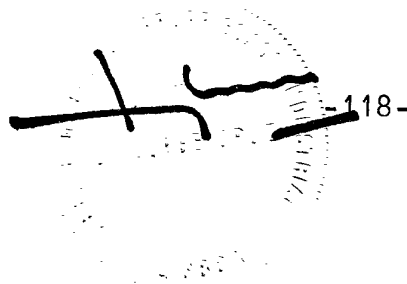
(4R,5S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (exemplo 28)



(4R,5S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (exemplo 29)



Os compostos do titulo são obtidos puros por separação dos isômeros da mistura do exemplo 26 (à semelhança dos exemplos 15, 16 e 17).



DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 27

(Isomero 4R, 5S, 2S, 3R)

HPLC-Sistema V: $R_t = 25,59$ min.

(+)FAB-MS: m/z 559 (M + H); m/z 581 (M + Na)

$[\alpha]_D^{25} = -50,60$ (c = 1, metanol)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 28

(Isomero 4R, 5S, 2R, 3R)

HPLC-Sistema V: $R_t = 23,11$ min.

(+)FAB-MS : m/z 559 (M + H); m/z 581 (M + Na)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 29

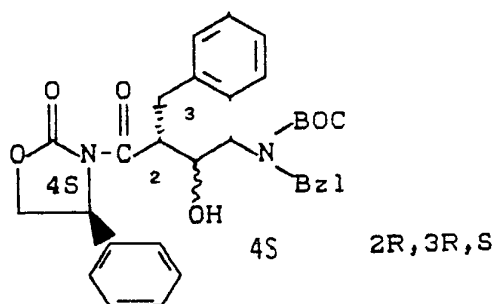
(isomero 4R, 5S, 2S, 3R)

HPLC -Sistema V : $R_t = 22,02$ min.

(+) FAB-MS: m/z 559 (M + H); m/z 581 (M + Na)

Exemplo 30

(4S)-3-[4-(N-terc-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil-(3R,S)-3-hidróxi-butiril]-4-fenil-oxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 14, o composto do título é obtido, partindo de (4S)-3-(3-fenilpropionil)-4-feniloxazolidin-2-ona (exemplo IX) e do aldeído do exemplo IV. Como produto secundário, aparece o isômero 4S, 2S, 3S.

Sistema -DC IX: $R_f = 0.77$

" " XV: $R_f = 0.21$

HPLC-Sistema II:

$R_t = 25.59$ min. 4S, 2R, 3R - Isômero

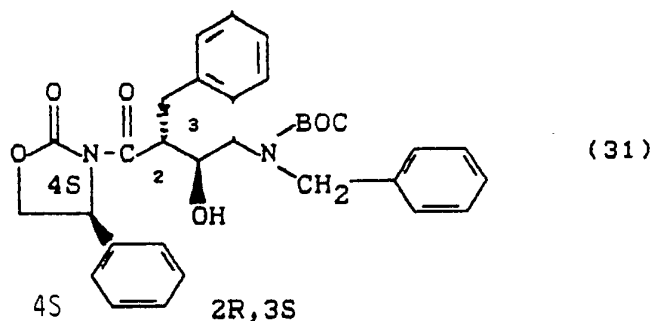
$R_t = 27.74$ min. 4S, 2S, 3S - "

$R_t = 31.61$ min. 4S, 2R, 3S - "

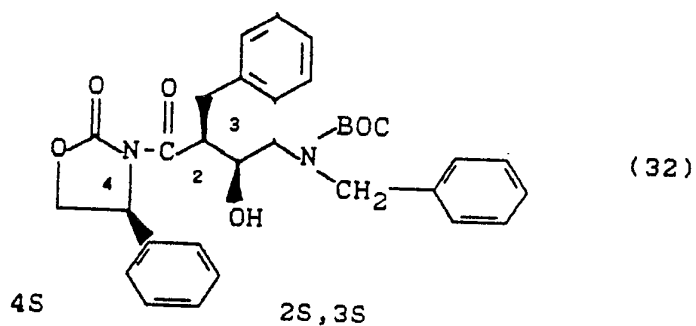
(+)FAB-MS: m/z 545 (M + H); m/z 567 (M + Na)

Exemplos 31, 32 e 33

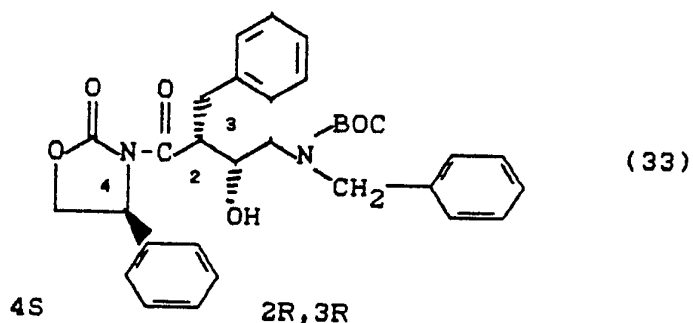
(4S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-(2R)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-fenil-oxazolidin-2-ona
(exemplo 31)



(4S)-3-[4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril]-4-fenil-oxazolidin-2-ona
(exemplo 32)



(4S)-3-4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-benzil(3R)-3-hidroxi-butiril7-4-fenil-oxazolidin-2-ona
(Exemplo 33)



Os compostos do titulo foram obtidos puros por separação dos isômeros da mistura do exemplo 30 (à semelhança dos Exemplos 15, 16 e 17).

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 31

(Isômero 4S, 2R, 3S)

HPLC-Sistema II: Rt = 25,73 min.

(+)FAB-MS: m/z 545 (M + H)

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 32

(isômero 4S, 2S, 3S)

HPLC-Sistema II : Rt = 28,74 min.

(+)FAB-MS : m/z 545 (M + H)

~~SECRET~~ -122-

DADOS ANALITICOS DO EXEMPLO 33

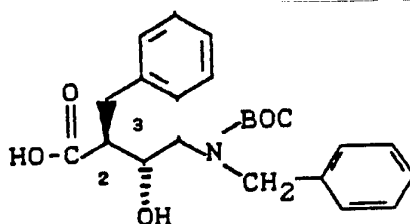
(Isomero 4S, 2R, 3R)

HPLC-Sistema II : Rt = 31.61 min.

(FAB)-MS: m/z 545 (M +H)

Exemplo 34

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxibutirico



11.8 g (21.1 mmol) de (4R-5S)-3-/(4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxibutiril)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (exemplo 27) são dissolvidos em 840 ml de THF/H₂O 3:1. Em seguida, adicionam-se 28.4 ml (278.5 mmol) de H₂O₂ (a 30% , Aldrich) e 2.03 g (84.4 mmol) de hidróxido de lítio e a mistura é agitada durante a noite a 3°C.

84 ml de 1N HCl são adicionados à mistura e o THF é retirado num evaporador rotativo. A fase aquosa é ajustada em pH 3 e extraída duas vezes com acetato de etilo. As fases orgânicas combinadas são secadas através de sulfato de sódio, filtradas e concentradas num evaporador rotativo. O produto em bruto é cora-

tografado em 600 g de gel de silica 60 (Merck, artigo No. 9385) 40-63 μ m (230 -400 mesh) com um gradiente escalonado (tal como descrito nos exemplos 14 ou 15). As fracções que contêm produto são combinados e concentradas. O produto é cristalizado a partir de éter/n-hexano, filtrado por sucção e secado.

O composto do título pode, igualmente por eliminação do reagente quiral auxiliar, também ser obtido eneticamente puro e partir dos seguintes exemplos : exemplos 15 e 23.

Rendimento : 3,68 g (43,7 % do valor teórico)

Sistema - DC I : $R_f = 0,49$

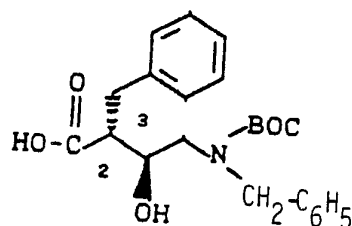
HPLC-Sistema IV: $R_t = 32,57$ min.

(+)FAB-MS : m/z 438 (M + K); m/z 476 (M + 2K - H)

$[\alpha]_D^{25}$: - 21,75 (c = 1, MeOH)

Exemplo 35

Acido 4-(N-terc-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-(2R)-2-benzil-(3S)-3-hidroxibutirico



O composto do título é obtido enantiomericamente puro, por eliminação do reagente auxiliar quiral e cromatografia posterior (tal como descrito no exemplo 34), a partir dos seguintes exemplos: exemplos 19 e 31.

DADOS ANALITICOS

Sistema-DC I : $R_f = 0,49$

HPLC-Sistema IV: $R_t = 24,13$ min.

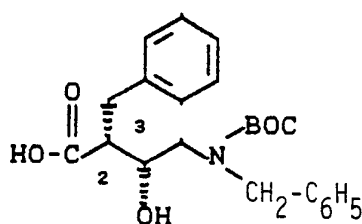
(+) FAB-MS : m/z 438 (M + K) ; m/z 476 (M + 2K - H)

$[\alpha]_D^{25}$: $+20,36$ (c = 1, MeOH)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, DMSO) identico aos dados do exemplo 34.

Exemplo 36

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-(2R)-2-benzil-(3R)-3-hidroxibutirico



O composto do titulo é obtido enantiomericamente puro, por eliminação do reagente auxiliar quiral e posterior cromatografia (tal como descrito no exemplo 34), a partir dos seguintes exemplos: exemplos 16, 21, 24, 28 e 33.

DADOS ANALITICOS:

Sistema -DC I: $R_f = 0,58$

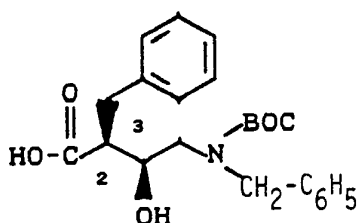
HPLC-Sistema IV: $R_t = 15,10 \text{ min.}$

(+)FAB-MS : $m/z \ 438 \ (M + K); \ m/z \ 476 \ (M + 2K - H)$

$[\alpha]_D^{25}$: $-17,58 \ (c = 1, \text{ MeOH})$

Exemplo 37

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)-amino-(2S)-2-benzil
-(3S)-3-hidroxibutirico



O composto do titulo é obtido enantiomericamente puro, por eliminação do reagente quiral e posterior cromatografia (tal como descrito no exemplo 34), a partir dos seguintes exemplos : exemplos 17, 20, 25, 29 e 32.

DADOS ANALITICOS

Sistema-DC I : $R_f = 0,58$

Sistema-HPLC IV : $R_t = 12,30 \text{ min.}$

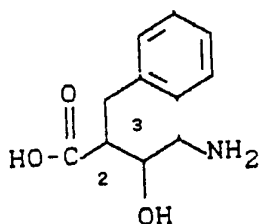
(+)FAB-MS : m/z 438 (M + K); m/z 476 (M + 2K - H)

$[\alpha]_D^{25}$: +17,96 (c = 1, MeOH)

¹H-NMR (250 MHz, DMSO) : identico ao exemplo 36.

Exemplo 38

Acido 4-amino-(2R,S)-benzil-(3R,S)-hidroxibutirico



2R,S; 3R,S

5,11 g (15 mmol) de ácido 4-(N-ftalil) amino-2-R,S-benzil-3R,S-hidroxibutirico (exemplo 5) são dis-
solvidos em 10 ml de MeOH/H₂O 1:1 e são-lhe adicionados
913,86 ul (18,8 mmol) de hidrato de hidrazina (Bayer,
LLB Lev C 703, 01-825). A mistura é mantida durante 3
dias a 5°C e é-lhe novamente adicionado hidrato de hidrazi-
na (182 ul, 3,75 mmol). Ao fim de um dia a + 5°C a
mistura é neutralizada com 1 HCl e cuidadosamente conce-
trada num evaporador rotativo até à semi-secura.

O residuo é retirado para 1 N NaOH
(até pH 10), extraído tres vezes com éter e, em seguida,
extraído tres vezes com acetato de etilo. A fase aquosa
é ajustada em pH 2 com 1N HCl e o residuo é filtrado, sendo
depois, agitada em 0,1 N HCl e filtrado por sucção. Os fil-
trados combinados acido-aquosos são concentrados até metade
do seu volume, congelados e liofilizados. O produto em
bruto é dessalinizado por meio de absorção por Mitsubishi
Diaion HP-20, lavagem com água e eluição com um gradiente
de MeOH/H₂O 10:90 - 50:50.

Os filtrados que contêm produto são combinados, o MeOH é evaporado num evaporador rotativo e o residuo é congelado e liofilizado.

Rendimento : 2.2 g (70.1% do valor teórico):

Sistema - DC IV : Rf = 0.52

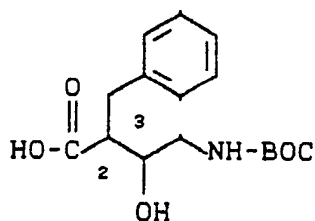
" - DC V : Rf = 0.73

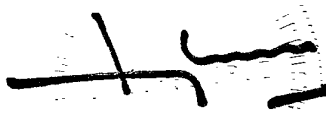
" - XIV: : Rf = 0.68

MS/DCI: m/z 210 (M + H), m/z 227 (M + NH₄)

Exemplo 39

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil)-amino-(2R,S)-benzil-(3R,S) hidroxibutirico



 129-

2.1 g (10 mmol) de ácido 4-amino-2R,S-
-benzil-3-R,S-hidroxibutírico (exemplo 38) são dissolvi-
dos em 40 ml de dioxano e 20 ml de 1N NaOH. Por arrefeci-
mento com gelo, adicionam-se 3.3 g (15 mmol) de di-terc-butil-
dicarbonato (Fluka) à mistura e a mesma é agitada durante
a noite.

A mistura é neutralizada, adicionando
1N HCl e o dioxano é eliminado num evaporador rotativo.
A fase aquosa é ajustada a 9 e lavada três vezes com éter.
Em seguida, a mistura é ajustada em pH 3 com 1N HCl e o pro-
duto é extraído em acetato de etilo. As fases combinadas
de acetato de etilo são lavadas com solução saturada de
NaCl, secadas por meio de sulfato de sódio, filtradas e
concentradas.

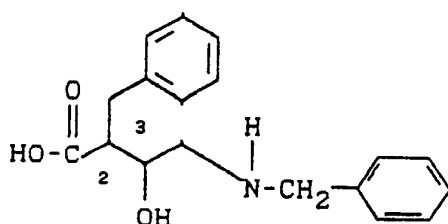
Rendimento: 2.6 g (84% do valor teórico)

Sistema - DC I : $R_f = 0.45$

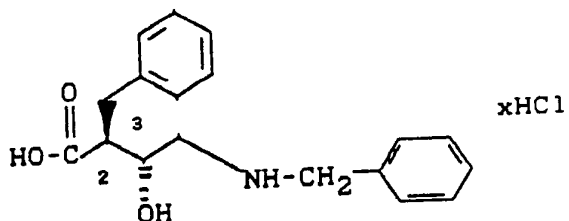
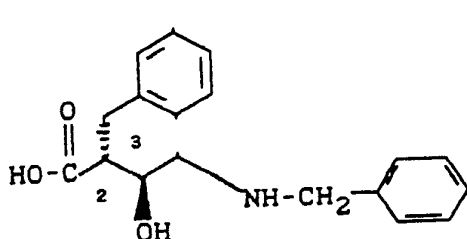
(+) FAB-MS: m/z 310 (M + H). m/z 322 (M + Na)

Exemplo 40

Hidrocloreto de 4-(N-benzil)amino-(2R) ou
(2S)-benzil-(3S) ou (3R)-3-hidroxi-4-benzil-2-fenilbutirato



x HCl



xHCl

400 mg (1 mmol) de diastereómero B do exemplo 11 são agitados à temperatura ambiente, durante 1 hora, em 10 ml de 4N HCl em dioxano, para remoção do grupo de protecção N-terc.-butoxicarbonilo. A mistura é concentrada até à secar e co-evaporada varias vezes com éter. O residuo é secado atraves de KOH.

Rendimento : 320 mg (96% do valor teorico):

Sistema - DC III : Rf = 0.04

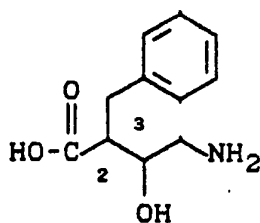
" " V : Rf = 0.51

" " XVI : Rf = 0.82

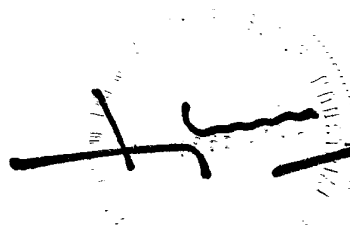
(+) FAB-MS : m/z 300 (M + H) ; m/z 322 (M + Na)

Exemplo 41

Acido 4-amino-(2R) ou (2S)-benzil-(3S) ou
3R-3-hidroxibutírico



280 mg (0.93 mmol) do composto N-benzil-
do exemplo (40), que foi convertido na base livre por meio
de neutralização com amônia aquosa e sendo liofilizada va-
rias vezes, são cataliticamente N-debenzilados, fervendo
durante 75 minutos em 15 ml de metanol, 1.1 g (18.6 mmol)

 132-

de formato de amonio e 300 mg de Pd/C a 10%. O catalisador é filtrado da mistura, colocado em água e secado varias vezes por congelação.

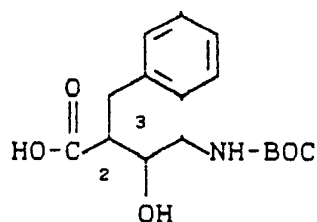
Rendimento : 49 mg (25% do valor teorico)

Sistema - DC XVI: Rf = 0,67

(+) FAB-MS : m/z 210 (M + H), m/z 232 (M + Na)

Exemplo 42

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil)amino-(2R) ou
(2S)-benzil - (3S) ou (3R)-3-hidroxi-butirico



Tal como descrito no Exemplo 39, o composto do titulo é obtido, fazendo reagir 44 mg (0.22 mmol)

do exemplo 41 com 9 mg de di-terc.-butildicarbonato. O produto em bruto é cromatografado em gel de sílica com o sistema eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5.

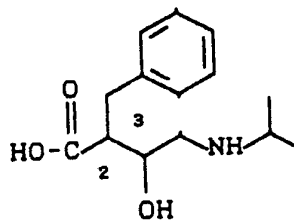
Rendimento : 11,1 mg (17% do valor teórico)

Sistema-DC IV : $R_f = 0,49$

MS-DCI : m/z 310 (M + H)

Exemplo 43

Ácido 4-(N-isopropil)amino-(2R) ou (2S)-2-benzil-(3S)- ou (3R)-3-hidroxibutírico



400 mg (2 mmol) do diastereômero B do exemplo 11 são agitados com 4N HCl em dioxano, tal como descrito no exemplo 40. A mistura é concentrada, diluída com 150 ml de água, ajustada em pH 8 com amônia e a 25% e secada por congelamento. O resíduo voluminoso amorfo do com

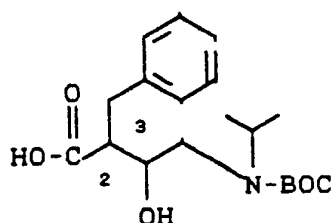
posto intermediario N-benzilo (exemplo 41) é co-evaporado com acetona e secado numa bomba de óleo. A mistura é dissolvida em 30 ml de metanol e, após adição de 400 mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ a 20% como catalisador, hidrogenada a 3,5 bar. O catalisador é filtrado e o solvente orgânico é retirado num evaporador rotativo. O residuo é dissolvido em 1 ml de acetonitrilo. Após adição de 50 ml de H_2O , a mistura é congelada e secada por congelação.

Rendimento : 220 mg (87% do valor teorico)

Sistema - DC XVI: $R_f = 0.67$

Exemplo 44

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-isopropil)-amino-(2R)- ou (2S)-2-benzil-(3S)- ou (3R)-3-hidroxibutirico



Faz-se reagir 220 mg (0.87mmol) do composto do exemplo 43 com 480 mg (2.2 mmol) de di-terc.-butildi-

carbonato, tal como descrito no exemplo 39, e prepara-se de forma análoga. A fase orgânica ácido é seca através de sulfato de sódio, filtrada e concentrada até à secura.

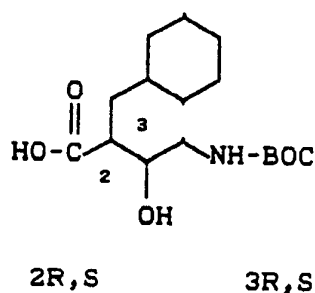
Rendimento: 131.3 mg (50.5% do valor teórico)

Sistema - DC IV: $R_f = 0.49$

MS-DCI : m/z 352 (M + H)

Exemplo 45

Ácido 4-(N-terc.-butoxicarbonil)-amino-2R,S-ciclo-hexilmetil-3R,S-hidroxi-butírico



770 mg (2.5 mmol) de ácido 4-(N-Terc.-butoxicarbonil)amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxi-butírico (exemplo 39) são dissolvidos em 20 ml de MeOH. Após adição de 0.5 ml de ácido glacial acético e 1 g de Rh/C* a 5%, a mistura é hidrogenada durante 5 horas com uma pressão de hidrogénio de 5 bar e à temperatura ambiente. O catalisador

* = Ródio em catalizador de carvão

-136-

é filtrado e o filtrado concentrado até à secura. 10 ml de água são adicionados ao residuo oleoso e o produto é extraído da fase aquosa ácida com 3×10 ml de acetato de etilo. A fase organica combinada é secada através de sulfato de sodio, filtrada e concentrada. O residuo é colocado em acetonitrilo/ H_2O e secado por congelação.

Rendimento: 600 mg (76% do valor teorico)

Sistema-DC IV: $R_f = 0,60$

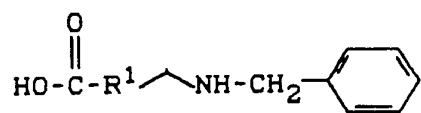
(+)FAB-MS : m/z 338 ($M + Na$)

Os exemplos apresentados nos quadros que se seguem são caracterizados por valores ^1H -NMR e por espectroscopia de massa.

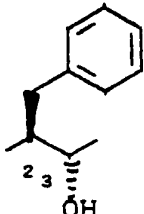
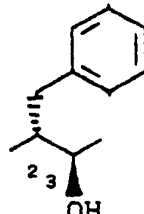
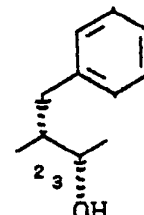
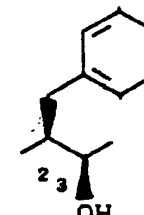
Exemplos 46 a 49

Os compostos apresentados no Quadro I foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantiomericos dos exemplos 34-37, por eliminação do grupo de protecção BOC, à semelhança do exemplo 40.

137-



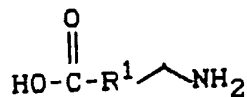
QUADRO, 1

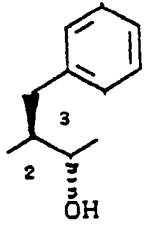
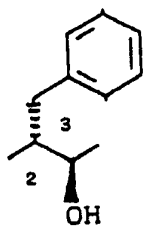
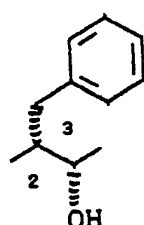
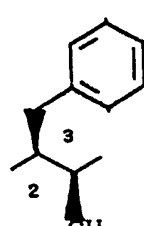
EXEMPLO Nr.	R ¹	CONFIGURAÇÃO	[α] _D (c=1 MeOH) (produtos em bruto)
46		2S, 3R	- 13,88
47		2R, 3S	+ 9,97
48		2R, 3R	+ 13,95
49		2S, 3S	- 12,75

-138-

Exemplos 50 a 53

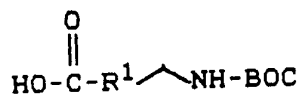
Os compostos apresentados no quadro 2 foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantioméricos dos exemplos 46-49, por eliminação do grupo de protecção N-benzil, à semelhança do exemplo 41.



QUADRO 2		CONFIGURAÇÃO	[α] _D (c = 1) (produtos em bruto)
EXEMPLO	-Nr. R ¹		
50		2S, 3R	- 19,92 (MeOH)
51		2R, 3S	+ 15,05
52		2R, 3R	+ 36,06
53		2S, 3S	- 37,41

Exemplos 54 a 57

Os compostos apresentados no quadro 3 foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantiomericos dos exemplos 50-53, por reacção com di-terc.-butildicarbonato, à semelhança do exemplo 39.

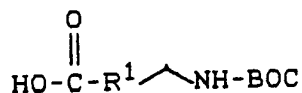


QUADRO 3

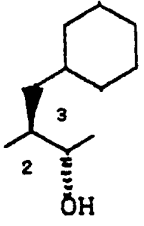
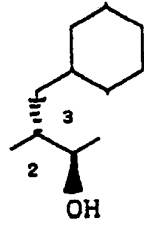
EXEMPLO No.	R ¹	CONFIGURAÇÃO	[α] _D (c = 1) (produtos em bruto)
54		2S, 3R	- 7,47
55		2R, 3S	+ 14,26
56		2R, 3R	+ 10,75
57		2S, 3S	- 11,62

Exemplos 58 a 61

Os compostos apresentados no Quadro 4 foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantiômeros dos exemplos 54-57, por hidrogenação catalítica de alta pressão, à semelhança do exemplo 45, ou fazendo reagir os correspondentes precursores enantiômeros dos exemplos 62 a 65 com di-terc.-butildicarbonato à semelhança dos exemplos 54-57.



Quadro 4

Exemplo No.	(c = 1 MeOH) ^{R¹}	Configuração
58		2S, 3R
59		2R, 3S

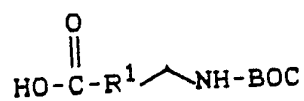
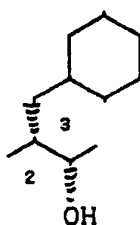


TABELA 4 (CONT)

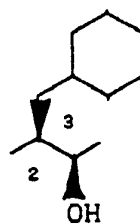
<u>Exemplo No.</u>	<u>R1</u>	<u>Configuração</u>
--------------------	-----------	---------------------

60



2R, 3R

61



2S, 3S

-142-

Exemplos 62 a 65

Os compostos apresentados no quadro 5 foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantiomericos dos exemplos 50-53, por hidrogenação catalitica de alta pressão, à semelhança do exemplo 45.

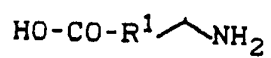
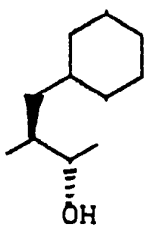
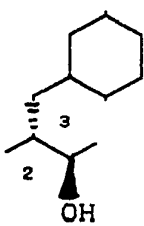
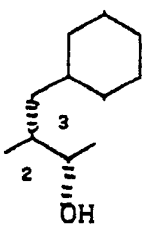
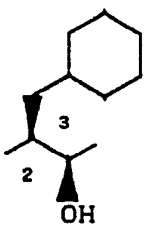
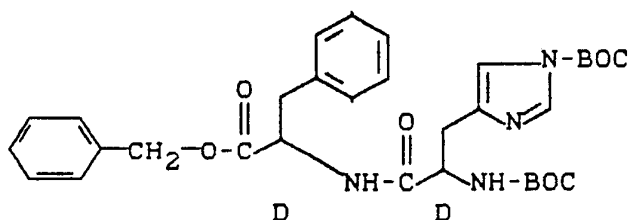


TABELA 4

Exemplo No.	R ¹	Configuração
62		2S, 3R
63		2R, 3S
64		2R, 3R
65		2S, 3S

Exemplo 66

Ester benzílico de N-alfa-terc.-butoxicarbonil-N-im-terc.-butoxicarbonil-D-histidil-D-fenilalanina



25g (0.054 mol) de tosilato de éster benzílico de D-fenilalanina (Senn Chemicals) e 23.3 g (0.065 g) de N-alfa-terc.-butoxicarbonil-N-im-terc.-butoxicarbonil-D-histidina (Bissendorf Biochemicals) são dissolvidos em 200 ml de CH_2Cl_2 e em 100 ml de DMF.

11.1 g (0.081 mol) de 1-hidroxi-benzotriazolo, 9.2 ml (0.081 mol) de N-etilmorfolina e, depois 14.6 g (0.070 mol) de diciclohexilcarbodiimida são adicionados à mistura com agitação.

A mistura é agitada, durante a noite, à temperatura ambiente, concentrada num evaporador rotativo sob alto vacuo e o residuo é colocado em 100 ml de acetato de etilo. A mistura é agitada durante um cruto espaço de tempo e colocada no frigorifico a 5°C . A diciclo-hexilureia precipitada é filtrada por sucção e o filtra^{do} é misturado com solução saturada de bicarbonato de sodio.

ácido clorídrico de pH 3, solução saturada de cloreto de sódio, secado por meio de sulfato de sódio e concentrado até à secura. A mistura em bruto (45,5 g) é cromatografada em gel de sílica, com um gradiente de CH_2Cl_2 e depois $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1.

As frações limpas que contêm produto são combinadas e concentradas.

Rendimento: 20,4 g (64% do valor teórico)

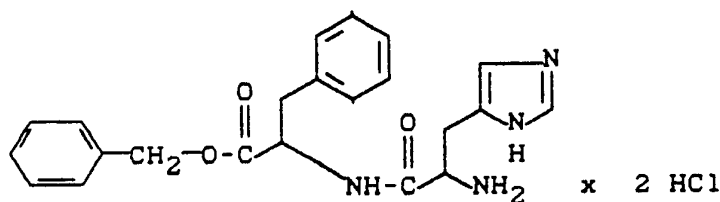
DC-Sistema I : $R_f = 0,79$

HPLC-Sistema I : $R_t = 25,76$ min

FAB-MS: m/z 593 (M + N) ; m/z 615 (M + Na)

Exemplo 67

Di-hidrocloreto de ester benzílico de D-histidil-D-fenilalanina



10.7 g (18 mmol) de ester benzilico de N-2-terc.-butoxicarbonil-N-im-terc.-butoxicarbonil-D-histidil-D-fenilalanina (Exemplo 66) são agitados durante a noite: em 100 ml de 4 N HCl (gasoso) em dioxano. A mistura é concentrada quase até à secura, co-evaporada com éter, agitada com éter, filtrada por sucção e secada por meio de KOH.

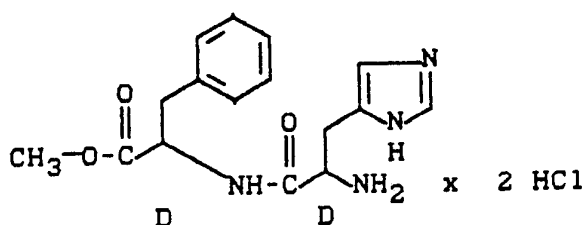
Rendimento : 71,3 g (85% do valor teórico)

DC-Sistema III: $R_f = 0,21$

(+) FAB-MS : m/z 393 (M + H)

Exemplo 68

D-Hidrocloreto de ester metilico de D-histidil-D-fenilalanina.



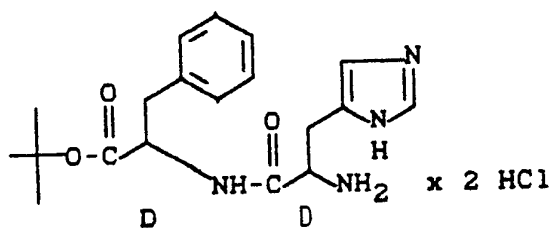
A semelhança dos exemplos 66 e 67, o composto do título pode obter-se por acoplamento de ester metílico de D-fenilalanina e Di-Boc-D-His e eliminação posterior do grupo de protecção Boc.

DC-Sistema III : $R_f = 0,27$

(+) FAB-MS: m/z 317 (M + H)

Exemplo 69

Di-Hidrocloreto de éster terc.-butílico de D-histidil-D-fenilalanina



5,65 g (10 mmol) de ester de terc.-butílico de N-alfa-terc.-butoxicarbonil-N-im-terc.-butoxicarbonil-D-histidil-D-fenilalanina (que pode obter-se a partir de di Boc-D-His e de ester terc.-butílico de D-fenil-alanina, à semelhança do exemplo 66) são dissolvidos em 50 ml de CH_2Cl_2 , arrefecidos num banho de gelo e são-lhe adicionados 7,8 ml (101 mmol) de ácido trifluoroacético. A mistura é agitada durante 45 minutos e a mesma quantidade de ácido trifluoroacético é adicionada uma vez mais. Ao fim de mais 45 minutos no banho de gelo, a mistura é concentrada até à secagem e colocada em CH_2Cl_2 . A fase orgânica é agitada com NaHCO_3 saturada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio até ficar neutra e secada por meio de Na_2SO_4 ; são adicionados 5 ml de 4N HCl em dioxano e a mistura é concentrada até à secagem.

Rendimento: 2,36 g (54% do valor teórico)

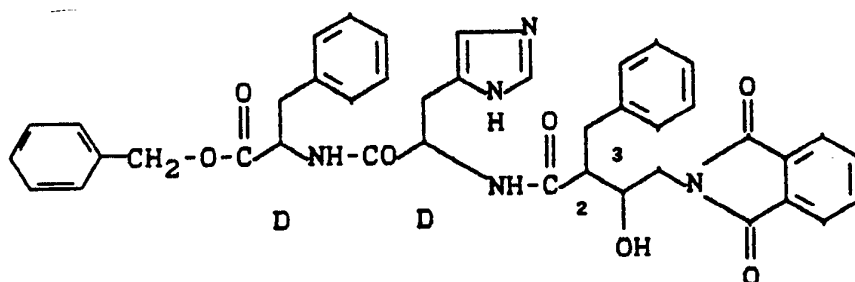
DC-Sistema III : $R_f = 0.38$

DC-Sistema IV: $R_f = 0.17$

(+) FAB/MS: m/z 359 (M + H)

Exemplo 70

Ester benzílico de 4-(N-ftalil)amino-2-R,S-benzil-3R,S-hidroxitiril-D-histidil-D-fenilalanina



1,35 g (4 mmol) de composto do exemplo 5 e 1,91 g (5 mmol) do composto do exemplo 67 são dissolvidos em 40 ml de CH_2Cl_2 e, sucessivamente, vão sendo adicionados 2,77 ml (16 mmol) de DIPEA, 703 mg (5,2 mmol) de HOBt e 990 mg (4,8 mmol) de DCC. A mistura é agitada durante a noite, e, uma vez mais, são adicionados 200 mg (1 mmol) de DCC. Ao fim de 2 horas, adicionam-se 150 mg de glicina; a mistura é concentrada num evaporador rotativo e adiciona-se acetato de etilo. A ureia precipitada é filtrada; o filtrado é lavado com solução saturada de NaHCO_3 , tampão pH 7 (Merck, artigo No.9385) e solução saturada de NaCl , secado por meio de Na_2SO_4 e concentrado. O produto em bruto é cromatografado em gel de sílica com um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de 100:0 a 95:5.

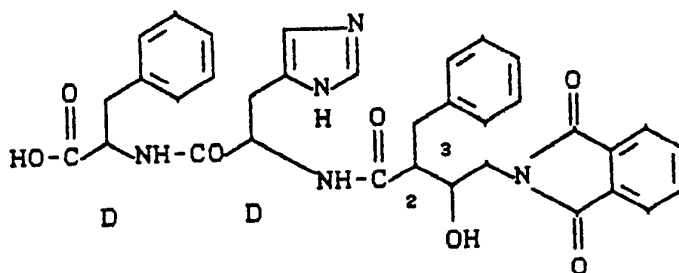
Rendimento: 2,14 g (75% do valor teórico)

Sistema DCI : $R_f = 0,51$ (meio da mancha)

(+)-FAB/MS: m/z 714 ($M + H$)

Exemplo 71

4-(N-ftalil)-amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxitiril-D-histidil-D-fenilalanina



2,1 g (2,9 mmol) do composto do exemplo 70 são dissolvidos em 40 ml de dioxano a que se adicionam 500 mg de Pd/C (10%) e, após adição de 1 ml de N HCl, a mistura é hidrogenada a 3 bar durante 24 horas. O catalisador é filtrado e o filtrado é concentrado e co-evaporado varias vezes com éter até à secura. O residuo é agitada com éter dietilico, filtrado por sucção e secado.

Rendimento: 1,59 g (64% do valor teorico)

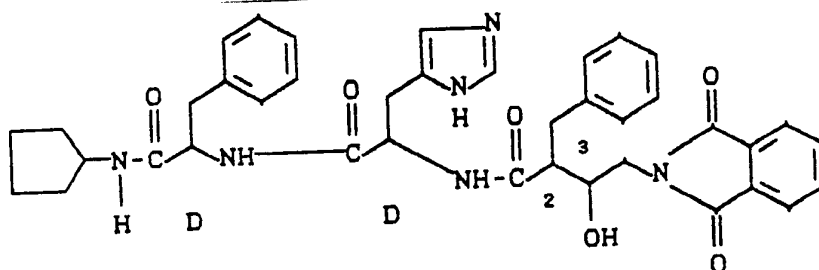
DC_Sistema I: Rf = 0,21 - 0,30

DC-Sistema III: Rf = 0,06

(+) FAB/MS: m/z 624 (M + H); m/z 630 (M + Li);
m/z 636 (M + 2Li-H).

Exemplo 72

4-(N-ftalil)-amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxibutiril-D-histidil-D-fenilalanina (ciclopentil)amida



600 mg (0.96 mmol) do composto do exemplo 71 são dissolvidos em 10 ml de CH_2Cl_2 e, sucessivamente, são adicionados 0.2 ml de ciclopentilamina, 150 mg de HOBT e 280 mg de DCC. A mistura é agitada durante a noite; a diciclo-hexilureia precipitada é filtrada, agitada à semelhança do exemplo 70 e o produto em bruto e cromatografado em gel de sílica.

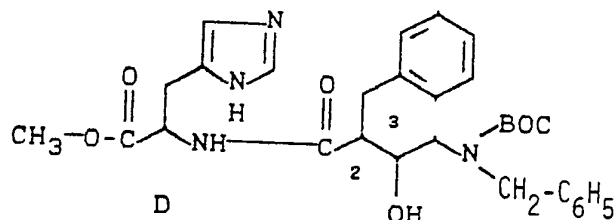
Rendimento: 250 mg (38% do valor teórico)

DC-Sistema I : $R_f = 0.32 - 0.37$

(+) FAB/MS : m/z 691 (M + H)

Exemplo 73

Ester metílico de 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2-R,S-benzil-3-R,S-hidroxibutiril-D-histidina



O composto do título é obtido, acoplando DCC/HOBT (à semelhança dos exemplos 70 e 72) de 1,31 g (4,25 mmol) do composto do exemplo 9 ou de uma mistura dos compostos dos exemplos 10 e 11 ou de uma mistura de exemplos 34-38 com di-hidrócloreto de ester metílico de D-histidina acabamento e cromatografia de gradientes em gel de sílica (à semelhança dos exemplos 82 e 84).

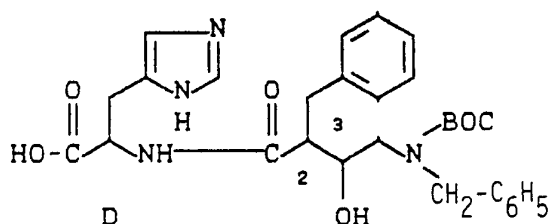
Rendimento: 780 mg (31,4% do valor teórico)

DC-Sistema I : R_f = 0,35-0,44

(+)FAB-MS : m/z 55 : (M + H)

Exemplo 74

4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2R,S-benzil-3R,S-hidroxibutiril-D-histidina



760 mg (1.4 mmol) do composto do exemplo 73 são dissolvidos em 20 ml de dioxano; adicionam-se-lhe 1.8 ml de 1N NaOH e a mistura é agitada, durante a noite, à temperatura ambiente. 10 ml de H₂O e 2 ml de 1N NaOH são adicionados à mistura e ela é agitada durante 2 horas, à temperatura ambiente. Neutraliza-se a mistura (1N HCl) o dioxano é evaporado num evaporador rotativo e a mistura é liofilizada. O produto em bruto é dessalinizado em Mitsubishi Diaion HP 20 com um gradiente de H₂O/MeOH 100: 0 a 30: 70 e eluído. Combinam-se as fracções que contem produto, retira-se o metanol por meio de um evaporador rotativo e a solução é secada por congelação.

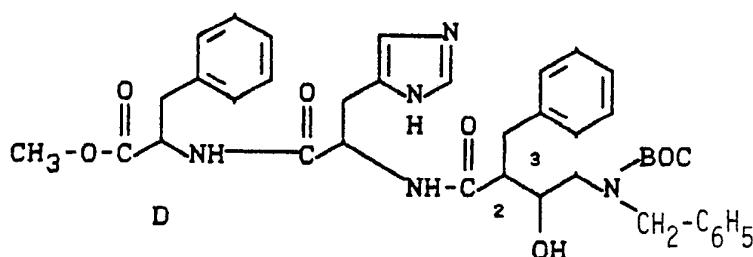
Rendimento: 590 mg (78% do valor teórico)

DC-Sistema III : R_f = 0.06

(+)FAB/MS: m/z 537 (M + H); m/z 559 (M + Na)
m/z 581 (M + 2Na-H)

Exemplo 75

Ester metílico de 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-
-2-R,S-benzil-3R-S-hidroxibutiril-histidil-D-fenilalanina



580 mg (1.1 mmol) do composto do exemplo 74 e 403 mg (2 mmol) de hidrocloreto de ester metílico de D-fenilalanina são dissolvidos em 10 ml de CH_2Cl_2 e sucessivamente, são-lhe adicionados 697 μl (4mmol) de DIPEA, 270 mg (2 mmol) de HOBT e 412 mg (2 mmol) de DCC. A mistura é agitada durante a noite, e, uma vez mais, são adicionados 200 mg (1 mmol) de hidrocloreto de ester metílico de D-fenilalanina 350 μl de (2mmol) de DIPEA, e 600 mg (3 mmol) de DCC. Após agitação durante seis horas, à temperatura ambiente, adicionam-se 500 mg de glicina à mistura, que é agitada durante a noite. A mistura é completada com 50 ml de CH_2Cl_2 ; o material não dissolvido é filtrado e o filtrado é concentrado. O residuo é colocado em acetato de etilo e lavado com NaHCO_3 saturado, tampão pH7 e solução saturada de NaCl. A fase organica é secada por meio de Na_2SO_4 , concentrada e co-evaporada, uma vez mais,

com CH_2Cl_2 .

O produto em bruto e cromatografado em gel de sílica com um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ à semelhança dos exemplos 70 e 72).

As frações "Pauli positive" (reagente para DC, em spray, para histidina) são combiandas e, após a concentração recromatografadas no mesmo sistema. Os eluatos que contem produto são combiandos concentrados e secados em alto vacuo.

Rendimento: 510 mg (67% do valor teórico).

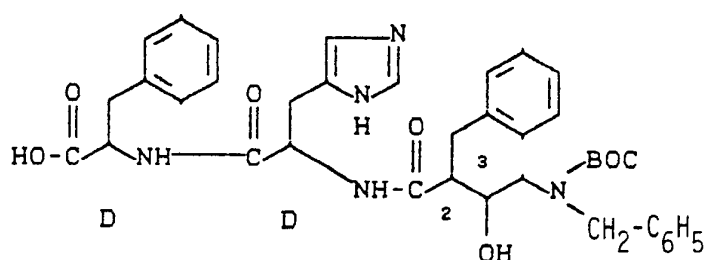
DC-Sistema I : $R_f = 0,81-0,90$

DC-Sistema II : $R_f = 0,27-0,37$

(+)FAB/MS: m/z 698 (M + H)

Exemplo 76

4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2-R.S-benzil-3-R.S-hidroxi-butiril)-D-histidil-D-fenilalanina



O composto do título é obtido a partir de 247 mg (0,354 mmol) de composto do exemplo 75 por hidrólise básica (à semelhança do exemplo 74) e dessalinização do produto em bruto.

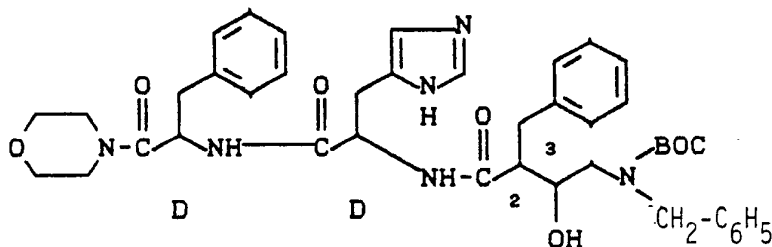
Rendimento: 137 mg (57% do valor teórico)

DC-Sistema III : $R_f = 0,03$

(+)FAB/MS: m/z 684 (M + H); m/z 706 (M + Na)

Exemplo 77

4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-2-R,S-benzil-3-R,S-hidroxi-²butiril-D-histidil-D-fenilalanina-(N-morfolino)amida



O composto do título é obtido a partir de 90 mg (146 μmol) do composto do exemplo 76 por acoplamento com morfolina (à semelhança do exemplo 72) e cromatografia do produto em bruto.

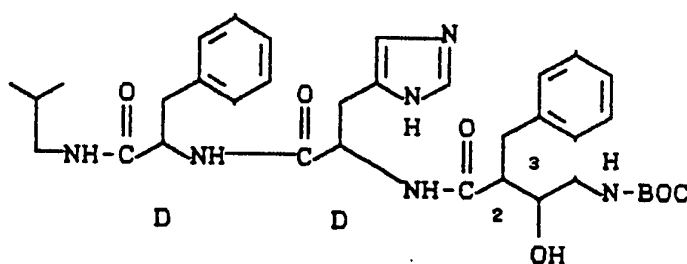
Rendimento : 77 mg (74% do valor teórico)

DC-Sistema III: $R_f = 0,26$

(+)FAB/MS: m/z 753 ($M + H$); m/z 775 ($M + Na$)

Exemplo 78

(N-terc.-butoxicarbonil)amino-2-R,S-benzil-3-R,S-hidroxibutiril-D-histidil-D-fenilalanina-(2-metilpropil)amida



O composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 39 ou de uma mistura dos compostos 54-57 por acoplamento DCC/HOBT (à semelhança dos exemplos 70-72) ou acoplamento n-PPA (à semelhança do exemplo 91) com di-hidrocloreto de D-Histidil-D-fenilalanina-

-(2-metilpropil)amida (que pode obter-se por debenzilação catalítica do composto de exemplo 66, acoplamento do produto com isobutilamida e reacção do intermediário com HCL/4N dioxano.

Em alternativa pode fazer-se reagir primeiro o composto do exemplo 39 ou a mistura dos compostos dos exemplos 54-57 com di-hidrocloreto de éter metílico de D-histidina (à semelhança do exemplo 73). O ester obtido pode ser então hidrolisado (à semelhança do exemplo 74) e, depois, de fazer-se reagir com hidrocloreto de D-fenilalanina-(2-metil)propilamida (à semelhança do exemplo 75). Em alternativa o composto do título pode ser obtido por reacção do composto do exemplo 39 ou de uma mistura dos compostos dos exemplos 54-57 na maneira já descrita para o exemplo 70, com o composto do exemplo 67, com a debenzilação catalítica do intermediário (à semelhança do exemplo 71) e subsequente reacção do ácido obtido com isobutilamina (à semelhança do exemplo 72). Os produtos em bruto obtidos são extraídos por agitação, tal como já descrito muitas vezes e cromatografados em gel de sílica com gradientes CH_2Cl_2 /MeOH.

Dados analíticos do Exemplo 78

DC-Sistema I: $R_f = 0,28-0,37$

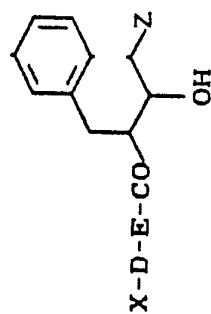
(+)FAB-MS: m/z 649 (M + H)

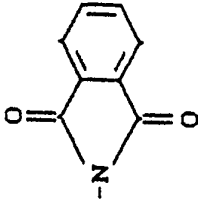
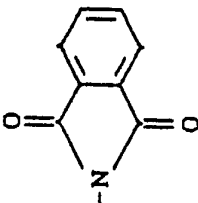
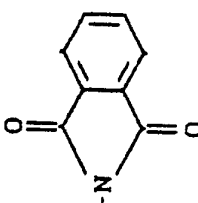
Exemplos 79-86 e exemplos 87-89

Os exemplos apresentados no quadro 6 são preparados pelos métodos mencionados nos exemplos 66-78.

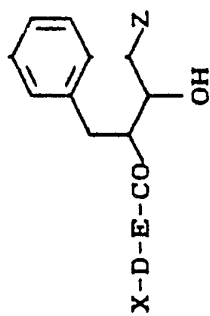
Os exemplos 87-89 apresentados no quadro 7 são também preparados pelos métodos atrás descritos. Como componentes de acoplamento da retrostatina foram utilizados o composto de exemplo 45 ou a mistura dos componentes dos exemplos 58-61.

QUADRO 6



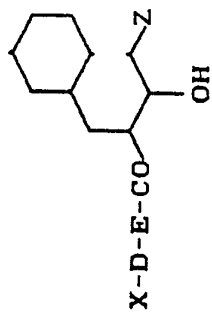
EXEMPLO Nr.	X	D	E	Z	DC-Sistema Rf-Valores	(+)FAB-MS
79	CH ₃ O	-	D-His		III: 0,50 - 0,54 IV: 0,13 - 0,20	m/z 491 (M + H)
80	CH ₃ O	D-Phe	D-His		I: 0,37 - 0,50	m/z 638 (M + H)
81	CH ₃ O	L-Phe	L-His		IV: 0,33 - 0,50	m/z 638 (M + H)

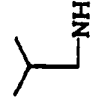
Tabel a 6



EXEMPLO Nr.	X	D	E	Z	DC-Sistem Rf-Valores	(+)FAB-MS
82		D-Phe	D-His		I: 0,43 - 0,49	m/z 679 (M + H)
83		D-Phe	D-His		III: 0,25	m/z 753 (M + H) m/z 775 (M + Na)
84		D-Phe	D-His	NH-BOC	III: 0,28 - 0,40 IV: 0,38 - 0,50	m/z 650 (M + H) m/z 672 (M + Na)
85		D-Phe	D-His	NH-BOC	III: 0,34 - 0,37	m/z 684 (M + H) m/z 706 (M + Na)
86	OH	D-Phe	D-His	NH-BOC	III: 0,03 - 0,06	m/z 759 (M + H)

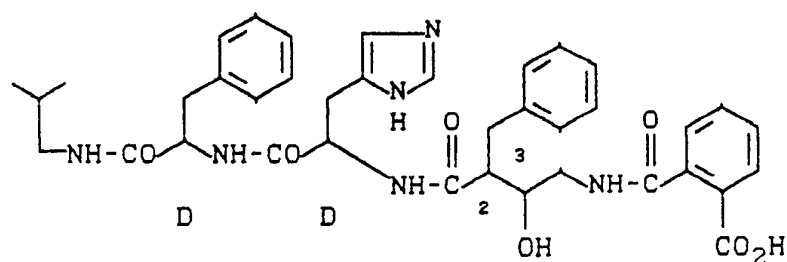
QUADRO 7



EXEMPLO Nr.	X	D	E	Z	DC-Sistema Rf - Valores	(+)FAB-MS
87		CH ₂ -O	D-Phe	D-His	NH-BOC	I: 0,27 - 0,38 m/z 690 (M + H) m/z 712 (M + Na)
88	HO-	D-Phe	D-His	NH-BOC	IV: 0,54 - 0,60	m/z 600 (M + H) m/z 622 (M + Na)
89		D-Phe	D-His	NH-BOC	III: 0,52 - 0,64	m/z 655 (M + H) m/z 677 (M + Na)

Exemplo 90

4-[N-(2-carboxi)benzoi]7amino-2-R,S-benzil-3-R,S-hidroxibutiril-Dhistidil-D-fenilalanina (2-metil)propilamida



180 mg (250 μ mol) do composto do exemplo 82 são dissolvidos em 500 μ l de dioxano, e depois são-lhes adicionados 350 μ l de NaOH. A mistura é agitada, durante a noite, à temperatura ambiente; o dioxano é eliminado num evaporador rotativo e a mistura é ajustada em pH 7 com 1 N HCl. O produto é extraído em éter dietílico. A fase orgânica é secada através de Na_2SO_4 e concentrada.

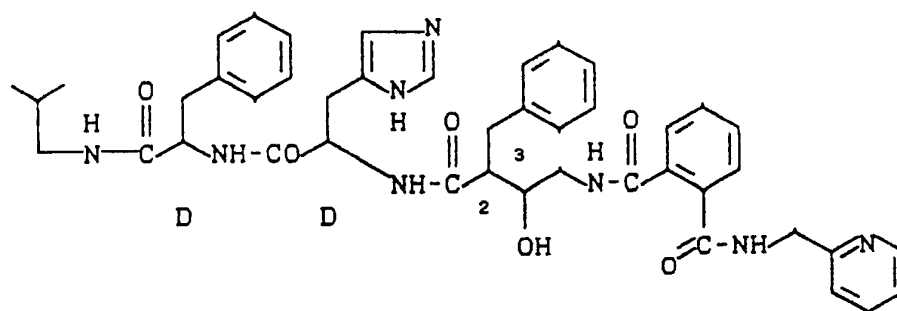
Rendimento:; 130 mg (35% do valor teórico)

DC-Sistema III : $R_f = 0,03-0,08$

(+)FAB/MS: m/z 697 (M + H); m/z 719 (M + Na)

Exemplo 91

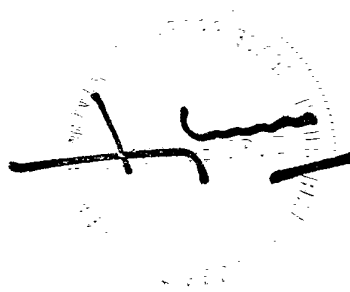
4-[N-(2-carboxipicolil)amido-7-benzoyl)amino-2-R,S-benzil-R,S-hidroxi-
butiril-D-histidil-D-fenilalanina-(2-metil)propilamida



40 mg (57 μmol) do composto do exemplo 90 e 7 μl (69 μmol) de 2-picolilamina são dissolvidos em 2 ml de CH_2Cl_2 . 100 μl (574 μmol) de DIPEA e, finalmente, 55 μl (69 μmol) de uma solução de 5% de anidrido de n-propilfosfônico em CH_2Cl_2 ("PPA", Hoechst AG) são adicionados, sob agitação, à mistura que, durante a noite, é agitada à temperatura ambiente. A mistura é completada até 10 ml com CH_2Cl_2 e lavada com solução saturada NaHCO_3 , tampão pH 7 (Merck, artigo No.439) e solução saturada NaCl , secada através de Na_2SO_4 e concentrada.

A mistura em bruto é cromatografada em gel de sílica 40 - 63 μm (Merck, artigo No.9385) com um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 - 95:5. As frações que contêm produto são combinadas, concentradas e secadas em alto vácuo.

Rendimento: 7 mg (16% do valor teórico)



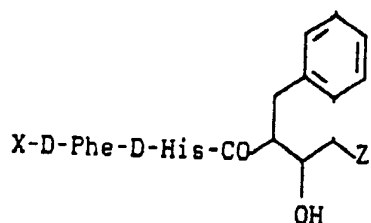
DC-Sistema III : $R_f = 0,17-0,29$

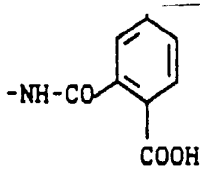
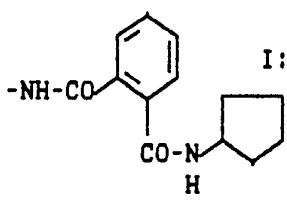
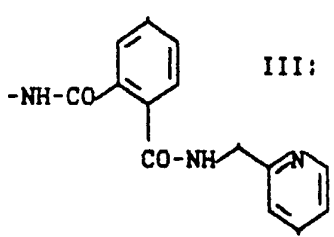
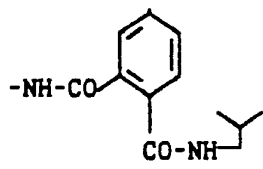
(+) FAB/MS: m/z 787 (M + H), m/z 809 (M + Na)

Exemplos 92-95

Os compostos apresentados no quadro 8 foram preparados a partir dos compostos dos exemplos 72 e 90, à semelhança dos exemplos 90 e 91.

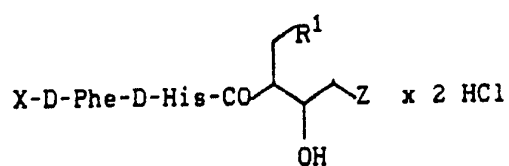
QUADRO 8



Exemplo No.	X	R ¹ -Z	Sistema DC valores Rf	(+)FAB-MS
92		 <chem>-NH-CO-C6H4-COOH</chem>	III: 0,03-0,07	m/z 709 (M+H) m/z 731 (M+Na)
93		 <chem>-NH-CO-C6H4-CO-NH-C6H11</chem>	I: 0,22	m/z 776 (M+H) m/z 798 (M+Na)
94		 <chem>-NH-CO-C6H4-CO-NH-CH2-C5H4N</chem>	III: 0,20-0,28	m/z 799 (M+H)
95		 <chem>-NH-CO-C6H4-CO-NH-CH(CH3)2</chem>	III: 0,52-0,60	m/z 752 (M+H) m/z 774 (M+Na)

Exemplos 96-102

Os compostos apresentados no quadro 9 foram preparados a seguir e a partir dos respectivos precursores, por eliminação dos grupos N-terc.-butoxicarbônico com 4N HCl em dioxano, à semelhança do exemplo 40.

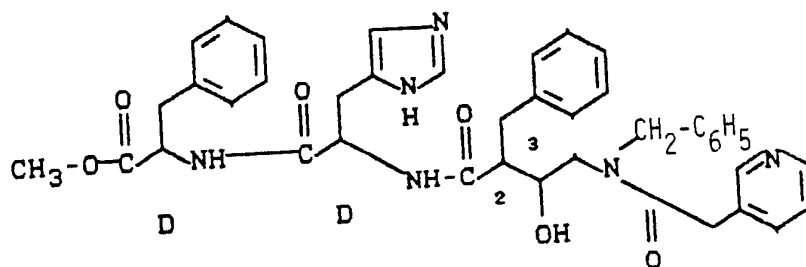


Exemplo No.	X	R ¹	Z	Sistema valores Rf	DC	(+)FAB-MS
----------------	---	----------------	---	-----------------------	----	-----------

96	CH ₃ O	C ₆ H ₅	-NH-C ₆ H ₅	III: 0,18-0,12	m/z 598 (M	
97		C ₆ H ₅	-NH-C ₆ H ₅	III: 0,15	m/z 653 (M+H) m/z 675 (M+Na)	
98		C ₆ H ₅	-HN-C ₆ H ₅	III: 0,12	m/z 653 (M+H) m/z 675 (M+Na)	
99		C ₆ H ₅	-NH ₂	III: 0,02-0,10	m/z 684 (M+H)	
100		C ₆ H ₅	-NH ₂	IV: 0,30-0,36	m/z 549 (M+H)	
101		C ₆ H ₁₁	-NH ₂	III: 0,14-0,40	m/z 590 (M+H)	
102		C ₆ H ₁₁	-NH ₂	III: 0,16-0,20 IV: 0,18-0,30	m/z 555 (M+H)	

Exemplo 103

Ester metílico de 4-[N-benzil-N-(3-piridil)acetil]amino-
-2R,S-benzil-3-R,S-hidroxibutiril-D-histidil-D-fenilalanina



50 mg (84 μ mol) do composto do exemplo 90 e 17,4 mg (100 μ mol) de ácido 3-piridilacético são dissolvidos em 1 ml de CH_2Cl_2 e, sucessivamente, adicionam-se 146 μ l (836 μ mol de DIPEA e 80 μ l (100 μ l) de uma solução a 50% de anidrido n-propilfosfônico em CH_2Cl_2 (n"-PPA, Hoechst AG) em diclorometano. A mistura é agitada durante a noite, completada até 10 ml e levada com solução saturada NaCl; depois seca-se por meio de Na_2SO_4 e concentra-se.

O produto em bruto é cromatografado em 3,5 g de gel de sílica 40-63 μ m (Merck, artigo No.9385) com um gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0-95:5. As frações "Pauli-positivo" que contêm produto são combinadas e concentradas.

Rendimento: 18 mg (28,6% do valor teórico)

DC- Sistema III : $R_f = 0,32$

HPLC-Sistema II: $R_t = 1,73 \text{ min}, 2,12 \text{ min}, \dots, 2,80 \text{ min e } 3,53 \text{ min}.$

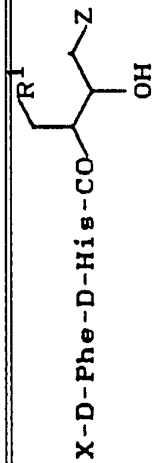
(+)FAB/MS

m/z 717 (M + H)

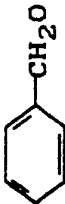
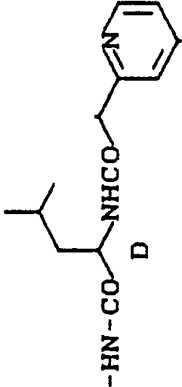
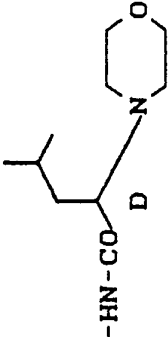
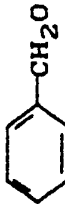
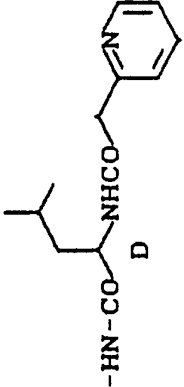
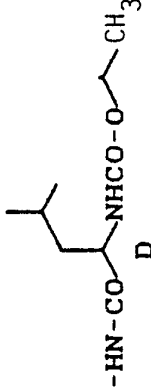
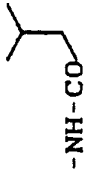
Exemplos 104-108

Os compostos apresentados no quadro 10 foram preparados a partir dos precursores indicados no quadro 9 por acoplamento n-PPA com os respectivos ácidos ou derivados de aminoácidos com acabamento standard e cromatografia com gel de sílica, à semelhança do exemplo 103.

Em alternativa, pode também ser efectuado um acoplamento DCC-HOBT dos respectivos extractos.

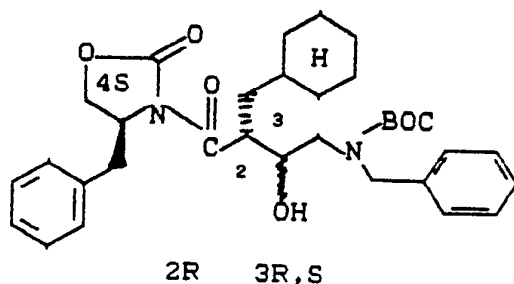


EXEMPL₀

Nr.	X	R ¹	Z	DC-Si stem Rf-Valores	(+)FAB-MS
104		C ₆ H ₅		III: 0,21-0,35	m/z 816 (M+H)
105		C ₆ H ₅		IV: 0,44, 0,45, 0,49, 0,53	m/z 732 (M+H) m/z 675 (M+H)
106		C ₆ H ₁₁		III: 0,49, 0,54 0,57 0,63	m/z 822 (M+H)
107		C ₆ H ₁₁		III: 0,40-0,50	m/z 740 (M+H) m/z 762 (M+N)
108		C ₆ H ₁₁		III: 0,43-0,50	m/z 639 (M+H) m/z 661 (M+Na)

Exemplo 109

(4S)-3-[(4-N-terc.-butoxicarbonil)-N-benzil)-amino-(2R)-2-ciclohexilmetil-(3R,S)-3-hidroxibutiril]-4-benzil-oxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 22, o composto do título é obtido puro, por cromatografia a partir do composto do exemplo XVIII e do aldeído do exemplo IV.

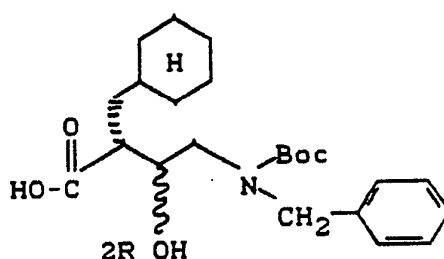
Sistema HPLC II: Rt = 91,73 min (4S, 2R, 3R-Isomero)

Rt = 117,52 min (4S, 2R, 3S-Isomero)

(+)FAB/MS: m/z 565 (M + H); m/z 587 (M + Na)

Exemplo 110

Acido 4-(N-terc.-butoxicarbonil-N-benzil)amino-(2R)-2-ciclo-hexilmetil-(3R,S)-3-hidroxibutirico



O composto do titulo é obtido a partir do composto do exemplo 109 por eliminação do reagente auxiliar quiral e cromatografia posterior (tal como descrito no exemplo 34).

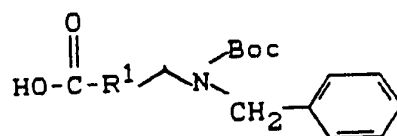
Sistema DC II: R_f = 0,42 (Isomero 2R,3R)
0,38 (" 2R,3S)

Sistema HPLC III : R_t = 7,605 min (indice de retenção 956)
Isomero 2R,3R
R_t = 7,754 min min. (indice de retenção 979)
Isomero 2R,3S.

(+)FAB/MS: m/z 444 (M+K); m/z 482 (M+2K-H)
m/z 520 (M+3K-2H).

Exemplos 111 - 114

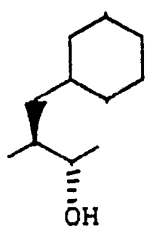
Os compostos do título (quadro 11) são obtidos por cromatografia das correspondentes misturas de diastereómeros (exemplo 13 para os exemplos 111 e 114 ou exemplo 110 para exemplos 112 e 113)., utilizando gel de sílica com um gradiente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (à semelhança do exemplo 10 e do exemplo 11). Primeiramente eluem os isómeros 2R,3R ou 2S,3S e depois os isómeros 2R,3S ou 2S,3R. Em alternativa, a preparação dos exemplos 111-114 pode ser efectuada por eliminação dos reagentes auxiliares ópticos a partir dos correspondentes precursores enantiomericamente puros (à semelhança dos exemplos 34-37()).



QUADRO 11

Exemplo No.	R ¹	Configuração	Sistema HPLC II; R _t
-------------	----------------	--------------	---------------------------------

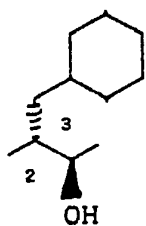
111



2S, 3R

7,754 min

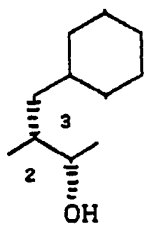
112



2R, 3S

7,754 min

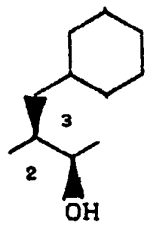
113



2R, 3R

7,605 min

114

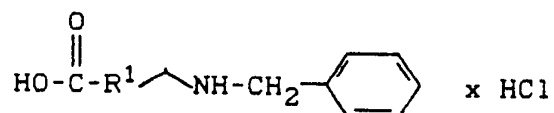


2S, 3S

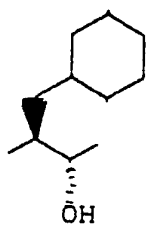
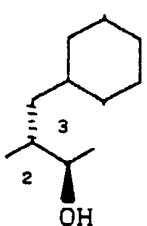
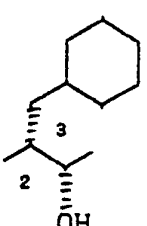
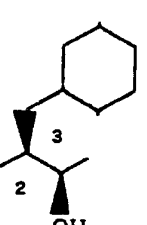
7,605 min

Exemplos 115-118

Os compostos apresentados no quadro 12 foram preparados a partir dos correspondentes precursores enantioméricos dos exemplos 34-37, por eliminação do grupo de protecção BOC à semelhança do exemplo 40.



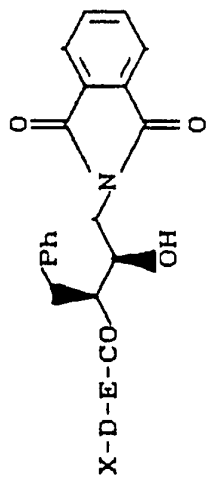
QUADRO 12

Exemplo No.	R ¹	Configuração	MS-DCI
115		2S, 3R	m/z = 306 (M+H)
116		2R, 3S	
117		2R, 3R	
118		2S, 3S	m/z = 306 (M+H)

Os compostos apresentados nos quadros 13-24 são obtidos e a partir dos correspondentes precursores, de acordo com métodos já descritos ou métodos conhecidos de química de peptídeos.

QUADRO	EXEMPLOS	PRECURSORES (*)
13	119 - 123; 129	EXEMPLO 7
14	124 - 128; 130	EXEMPLO 8
15	131 - 135	EXEMPLOS 10-11
16	136 - 139	EXEMPLOS 34-37
17	140 - 143	EXEMPLOS 136-139
18	144 - 147	EXEMPLOS 140-143
19	148 - 151	EXEMPLOS 34-37
20	152 - 157	EXEMPLOS 111 + 114
21	158 - 161	EXEMPLOS 58-62
22	162 - 165	EXEMPLOS 158-161
23	166 - 169	EXEMPLOS 162-165
24	170 - 173	EXEMPLOS 111 + 114

QUADRO 13



EXEMPLO Nr.	X	D	E	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema Rt-Valores	(+)FAB-MS
119	Ph NH H ₃ C R-(+)-	-	-	I: 0,89	II: 5,37 min	m/z 433 (M+H)
120	Cl NH	-	-		II: 6,32 min	
121	Isopropyl NH	D-Phe	D-His		II: 4,34 min	m/z 679 (M+H)
122	"	L-Phe	L-His		II: 4,65 min	m/z 701 (M+Na)



—

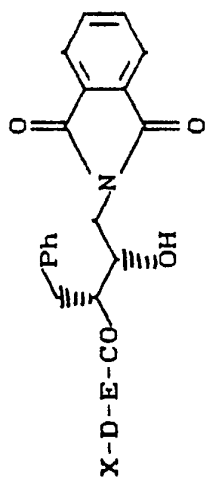
—

—

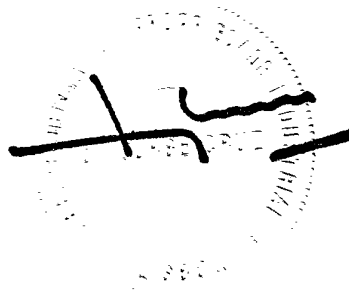
—

EXEMPL O Nr.	X	D	E	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema Rt-Valores	(+)FAB-MS
123		D-Phe	D-Val-		II: 8,19 min	m/z 641 (M+H)
129	CH ₃ O	D-Phe			II: 7,78 min	m/z 662 (M+H) m/z 684 (M+Na)

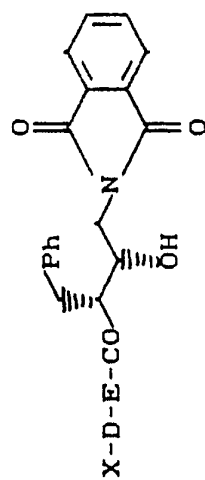
QUADRO 14



EXEMPLO Nr.	X	D	E	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema Rt-Valores	(+)FAB-MS
124		-	-	I: 0,82	II: 5,11 min	m/z 433 (M+H)
125		-	-		II: 6,32 min	
126		D-Phe	D-His		II: 4,68 min	m/z 679 (M+H)
127	"	L-Phe	L-His		II: 4,36 min	m/z 701 (M+Na)

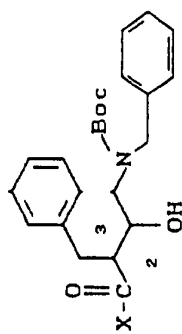


QUADRO 14 (CONT)



EXEMPLO Nr.	X	D	E	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema Rt-Valores	(+)FAB-MS
128		D-Phe	D-Val		II: 7,52 min	m/z 641 (M+H)
130	CH ₃ O	D-Phe			II: 6,95 min 8,76 min	m/z 662 (M+H) m/z 684 (M+Na)

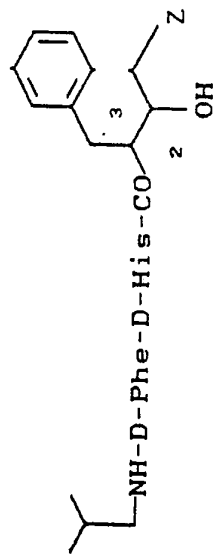
QUADRO 15



EXEMPLO Nr.	X	CONFIGURAÇÃO	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema II Rt-Valores *	(+)FAB-MS
131		2R,3R; 2S,3S	IX: 0,40 0,36	17,45 min 18,31 min	m/z = 503 (M+H)
132		2R,3S; 2S,3R	IX: 0,29 0,24	23,50 min 25,03 min	m/z = 503 (M+H)
133		2R,3S; 2S,3S	VII: 0,38 0,33	63,1 min, largo	m/z = 562 (M+H)
134		2R,3S; 2S,3R	VIII: 0,91	69,8 min, largo	
135		2R,3R; 2S,3S		37,87 min 38,17 min	m/z = 669 (M+H)

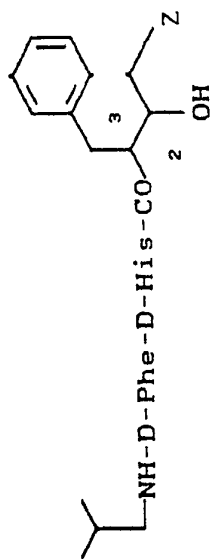


QUADRO 16

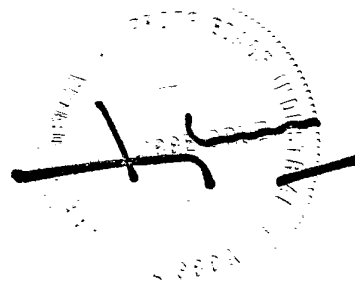


EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema II Rt-Valores (*)	(+)FAB-MS
136	2S,3R	NH-Boc	4,37 min	m/z 655 (M+Li)
137	2R,3S	NH-Boc	4,25 min	m/z 655 (M+Li)
138	2R,3R	NH-Boc	3,89 min	m/z 655 (M+Li)
139	2S,3S	NH-Boc	3,69 min	m/z 655 (M+Li)

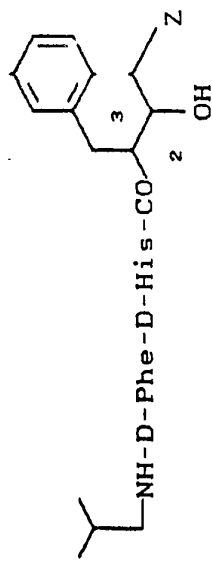
QUADRO 17



EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	DC-Sistema Rf - Valores	HPLC-Sistema II Rt - Valores (*)	(+)FAB-MS
140	2S,3R	III: 0,05		m/z 549 (M+H), m/z 571 (M+Na)
141	2R,3S	III: 0,06		m/z 549 (M+H), m/z 571 (M+Na)
142	2R,3R	III: 0,06		m/z 549 (M+H), m/z 571 (M+Na)
143	2S,3S	III: 0,05		m/z 549 (M+H), m/z 571 (M+Na)



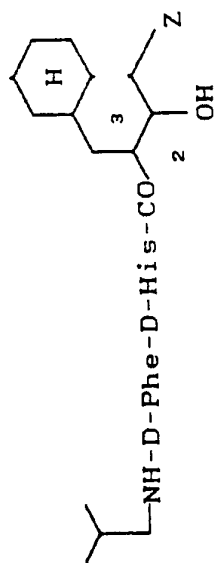
QUADRO 18



EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf - Valores	HPLC-Sistema II Rt - Valores (*)	(+)FAB-MS
144	2S,3R	NH-D-Leu-NHCOOC ₂ H ₅	I: 0,31	4,73 min	m/z 734 (M+H), m/z 756 (M+Na)
145	2R,3S		I: 0,37	4,29 min	m/z 734 (M+H), m/z 756 (M+Na)
146	2R,3R		I: 0,41	4,68 min	m/z 734 (M+H), m/z 756 (M+Na)
147	2S,3S		I: 0,35	4,14 min	m/z 734 (M+H), m/z 756 (M+Na)



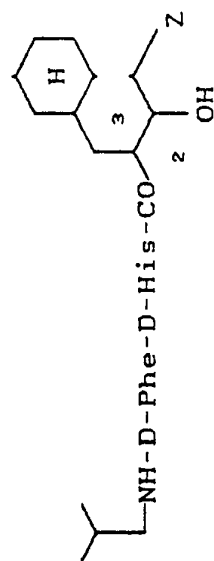
QUADRO 20



EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf. Valores	HPLC-Sistema II Rt - Valores (*)	(+)FAB-MS
----------------	--------------	---	---------------------------	-------------------------------------	-----------

152	2S,3S		I: 0,56	24,06 min	m/z 745 (M+H)
153	2S,3R		I: 0,56	29,96 min	m/z 745 (M+H)
154	2S,3S		IV: 0,16		m/z 645 (M+H)
155	2S,3R		IV: 0,16		m/z 645 (M+H)

QUADRO 20 (CONT)



EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema I Rt-Valores (*)	(+) FAB-MS
----------------	--------------	---	--------------------------	----------------------------------	------------



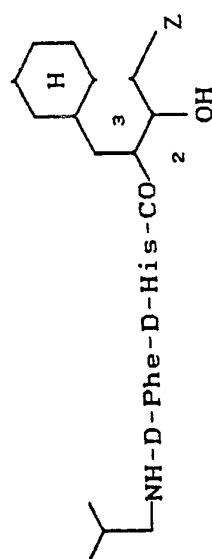
I: 0,56	19,15 min	m/z 830 (M+H), m/z 836 (M+Li), m/z 852 (M+Na)
---------	-----------	---



III: 0,56	24,03 min	m/z 830 (M+H), m/z 836 (M+Li), m/z 852 (M+Na)
-----------	-----------	---

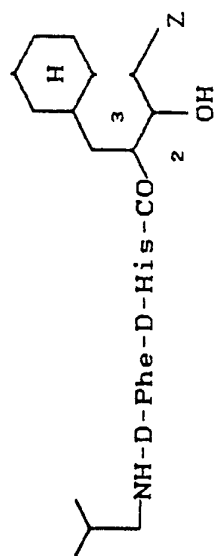
Handwritten signature and stamp.

QUADRO 21



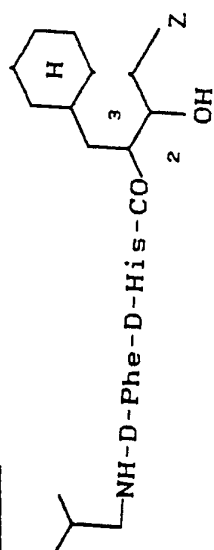
EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema II Rt-Valores (*)	(+)FAB-MS m/z
158	2S, 3R	-NH-Boc	III: 0,47	7,37 min	m/z 655 (M+H)
159	2R, 3S	-NH-Boc			
160	2R, 3R	-NH-Boc			
161	2S, 3R	-NH-Boc	III: 0,43	6,03 min	m/z 655 (M+H)

QUADRO 22



EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf - Valores	HPLC-Sistema II Rt - Valores (*)	(+)FAB-MS
162	2S,3R	NH ₂ x HCl		m/z 555 (M+H) m/z 561 (M+Li)	
163	2R,3S	NH ₂ x HCl		m/z 555 (M+H) m/z 561 (M+Li)	
164	2R,3R	NH ₂ x HCl		m/z 555 (M+H) m/z 561 (M+Li)	
165	2S,3S	NH ₂ x HCl		m/z 555 (M+H) m/z 561 (M+Li)	

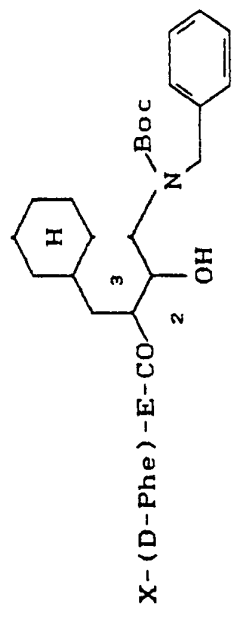
QUADRO 23

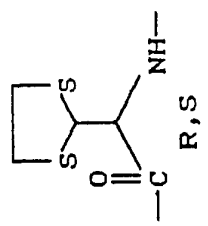
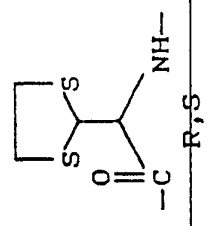


EXEMPLO Nr.	CONFIGURAÇÃO	Z	DC-Sistema Rf-Valores	HPLC-Sistema II Rt-Valores (*)	(+)FAB-MS
166.	2S,3R				m/z 740 (M+H)
167	2R,3S				m/z 740 (M+H)
168	2R,3R				m/z 740 (M+H)
169	2S,3S		III: 0,39	5,59 min	m/z 740 (M+H) m/z 746 (M+Li)

(((

QUADRO 24

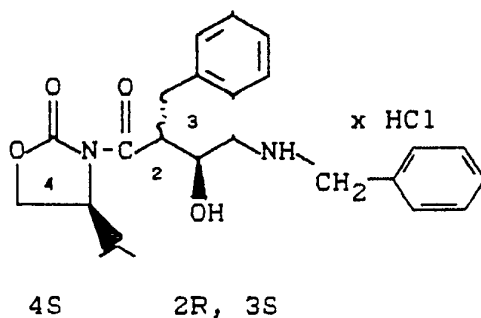


EXEMPLO Nr.	X	E	CONFIGURAÇÃO	DC-Sistema Rf - Valores	HPLC-Sistema II Rt - Valores (*)	(+)FAB-MS
170		D-Val	2S,3S	I: 0,79	Rt = 63,82 min	m/z 713 (M+Li)
171		D-Val	2S,3R		Rt = 82,71 min	m/z 713 (M+Li)
172	CH ₃ O-		2S,3S			
173	CH ₃ O-		2S,3R			

Handwritten signature and date 12/10/99.

Exemplo 174

Hidrocloreto de (4S)-3-4-(N-benzil)amino-2R,S)-2-benzil-
-(3S)-3-hidroxi-butiril-7-4-(2-propil)-oxazolidin-2-ona



O composto do título é obtido por eliminação do grupo de protecção BOC (à semelhança do exemplo 40), a partir de 4,19 g (8,2 mmol) de uma mistura dos exemplos 19 e 20.

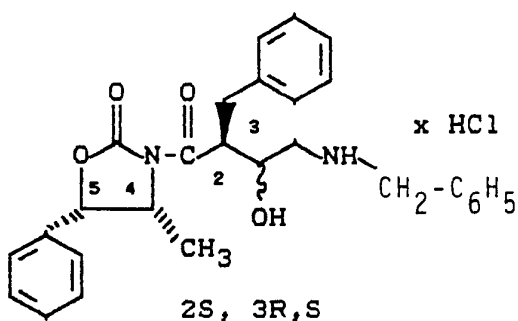
Rendimento: 3,38 g (92% do valor teórico)

DC-Sistema IV: 0,46 e 0,41

(+)FAB/MS: m/z 411 (M + H)

Exemplo 175

Hidrocloreto de (4R,5S)-3-[4-(N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-butiril]-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 174, o composto do título é obtido a partir de 6,96 g (12,4 mmol) do exemplo 26.

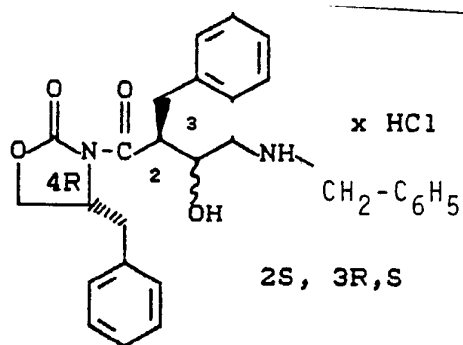
Rendimento: 4,68 g (76% do valor teórico)

DC-Sistema III : Rf = 0,56 e 0,48

(+) FAB/MS: m/z 459 (M+H)

Exemplo 176

Hidrocloreto de (4R)-3-[4-(N-benzil)amino-2S)-2-benzil-(3R,
S)-3-hidroxi-butiril]-4-benzil-oxazolidin-2-ona



A semelhança do exemplo 174, o composto do título é obtido a partir de 14,57 g (25,7 mmol) do exemplo 22.

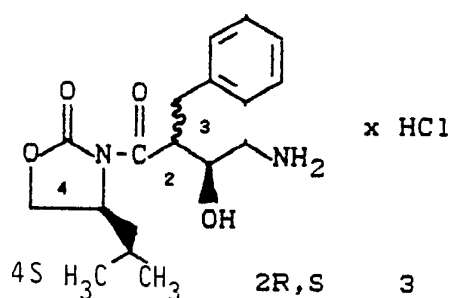
Rendimento: 10 g (83,4% do valor teórico):

Sistema DC III : Rf = 0,58 ou 0,52

(+)FAB/MS: m/z 465 (M+H)

Exemplo 177

Hidrocloreto de (4S)-3-[(4-amino-(2R,S)-2-benzil-(3S)-3-hidroxi-butiril)-4-(2-propil)oxazolidin-2-ona (exemplo 19)



300 mg (0,67 mmol) do composto do exemplo 174 são dissolvidos em cerca de 120 ml de dioxano/metanol/água 60/40/20, e, após adição de 150 mg de Pd (OH)₂ hidrogenados a 3,5 bar. Ao fim de 6 horas, o catalisador é filtrado, o dioxano/metanol é removido num evaporador rotativo e o residuo é diluido com água e liofilizado.

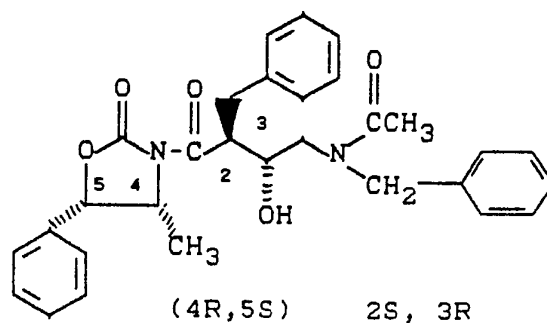
Rendimento: 240 mg (100% do valor teorico):

Sistema V: Rf = 0,63

(+) FAB/MS: m/z 321 (M + H); m/z 327 (M + Li);
m/z 343 (M + Na)

Exemplo 178

(4R,5S)-3-[4-N-acetil-N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona



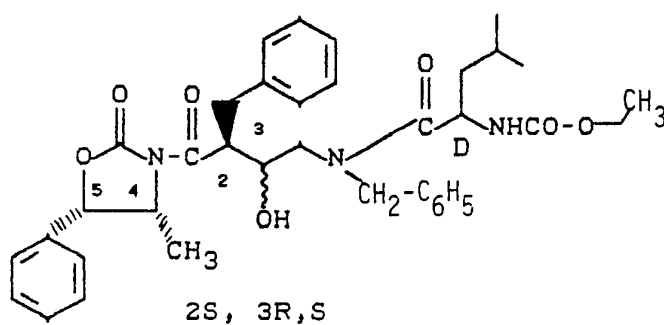
O composto do título é obtido a partir de hidrocloreto de (4R,5S)-3-[4-(N-benzil)amino-(2S)-2-benzil-(3R)-3-hidroxi-butiril]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona (que pode obter-se a partir de exemplo 27 por eliminação do grupo de protecção BOC, à semelhança do exemplo 175) por acoplamento PPA com ácido acético (A semelhança do exemplo 91) e por cromatografia com gel de sílica.

DC- Sistema II : $R_f = 0,56$

HPLC-Sistema II: $R_t = 10,75$ min.

(+)FAB/MS m/z 501 ($M + H$); m/z 507 ($M + Li$);

(4R,5S)-3-4-(N-benzil)-N-(N-etoxicarbonil)-D-leucil)ami-
no-(2S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-butiril⁷-4-metil-5-fenil-
-oxazolidin-2-ona



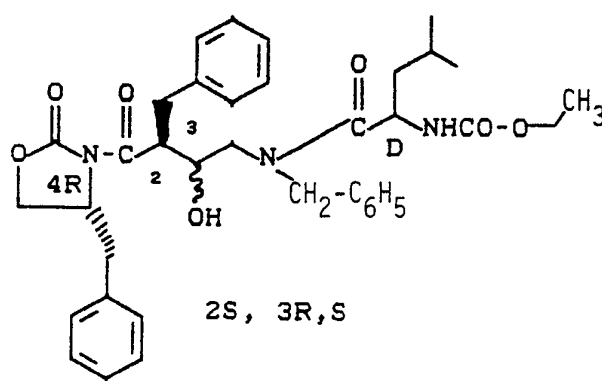
DC-Sistema I:

HPLC-Sistema II: Rt= 38,77 min e 46,17 min.

(+)FAB/MS m/z 644 (M + H); m/z 650 (M + Li)

Exemplo 180

(4R)-3-[4-(N-benzil-N-(N-etoxicarbonil-D-leucil)amino-
(2S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-butiril]-4-benzil-oxazolidin-
-2-ona



A semelhança do exemplo 179, o com-
posto é obtido a partir do composto do exemplo 176.

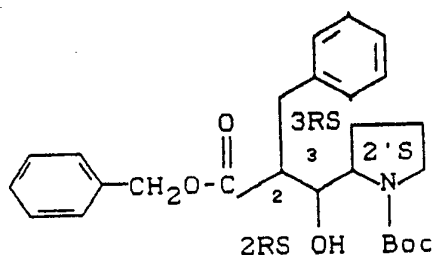
DC-Sistema II : R_f = 0,66 e 0,61

HPLC-Sistema III: R_t = 68,50 min e 85,68 min.

(+)FAB/MS m/z 650 (M + H); m/z 672 (M+Na)

Exemplo 181

Propionato de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-3-[-N-terc.-
-butoxicarbonil-(2'S)-pirrodil-(2)]-7-benzilo



A semelhança do exemplo 4, o composto do título é obtido a partir de 40,9 g (170,5 mmol) do exemplo 1 e 30,9 g (155 mmol) do exemplo XIX. O produto em bruto (74 g) é cromatografado de forma semelhante.

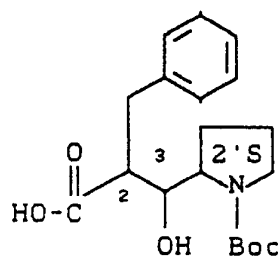
Rendimento : 18,8 g (27,6% do valor teórico)

Sistema DC XV: $R_f = 0,10-0,20$ (mistura de isômeros)

(+)FAB/MS: m/z 440 (M+H); m/z 462 (M+Na)

Exemplo 182

Acido de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-3-[-N-terc.-butoxi-carbonil-(2'S)-pirrolidil-(2)]-propionico



A semelhança do exemplo 9, o composto do título é obtido a partir de 3,64 g (8,28 mmol) do composto do exemplo 181.

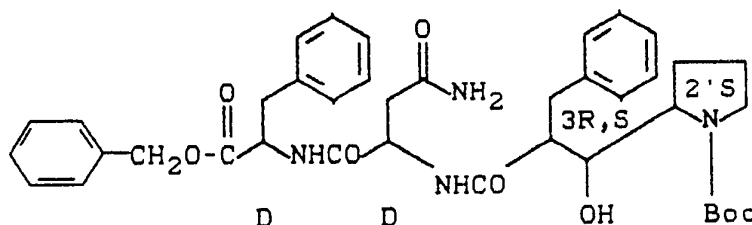
Rendimento: 1,65 g (57% do valor teórico)

DC_Sistema I: R_f = 0,58

(+)FAB/MS m/z 388 (M+K); m/z 426 (M+2K-H)

Exemplo 183

Ester benzílico de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-3-[N-terc.-butoxicarbonil-(2'S)-pirrolidil-(2)-propionil-D-aspariginil-D-fenilalanina



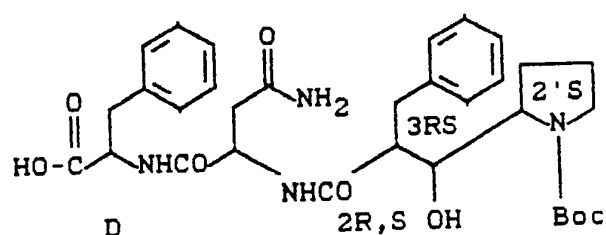
A semelhança do exemplo 70, o composto do título é obtido do composto do exemplo 182 e de hidrocloreto de ester benzílico de D-asparaginil-D-fenilalanina (que pode obter-se a partir de éster benzílico de D-fenilalanina e Boc-D-asparagina à semelhança dos exemplos 66 e 67).

DC-Sistema I : $R_f = 0,48 - 0,58$

(+)FAB/MS: m/z 701 ($M+H$); m/z 723 ($M+Na$)

Exemplo 184

(2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-3-[N-terc.-butoxicarbonyl-(2'S)-pirrolidil-(2)]-propionil-D-asparaginil-D-fenilalanina



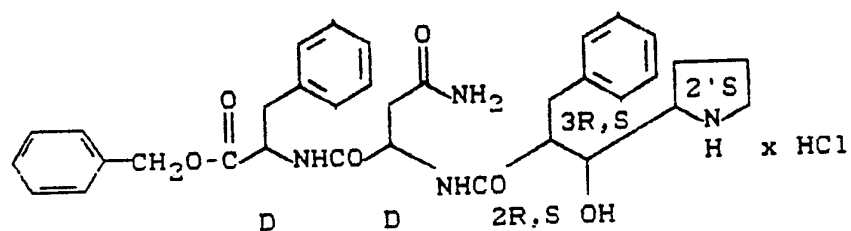
A semelhança do exemplo 71, o composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 183.

DC-Sistema IV: $R_f = 0,26$

(+)FAB/MS m/z (M+H); m/z 633 (M + Na)

Exemplo 185

Hidrocloreto de ester benzílico de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-
-3-hidróxi-(2'S)-pirrolidil-(2)7propionil-D-asparaginil-D-
-fenilalanina



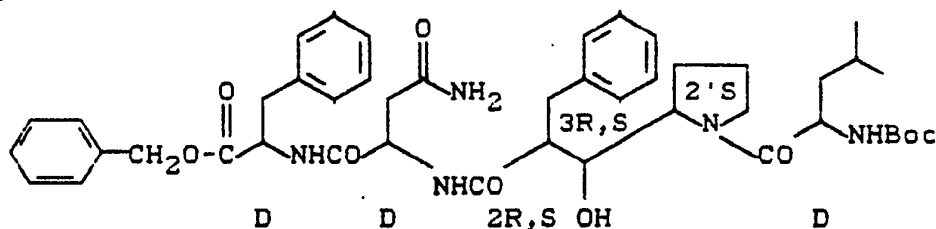
O composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 183, por eliminação do grupo de protecção BOC (à semelhança do exemplo 67).

DC-Sistema III : 0,17

(+)FAB/MS : m/z 601 (M+H)

Exemplo 186

Ester benzílico de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi- γ -N-(terc-butoxicarbonil-D-leucil)-(2'S)-pirrolidil-(2)propionil-D-asparaginil-D-fenilalanina



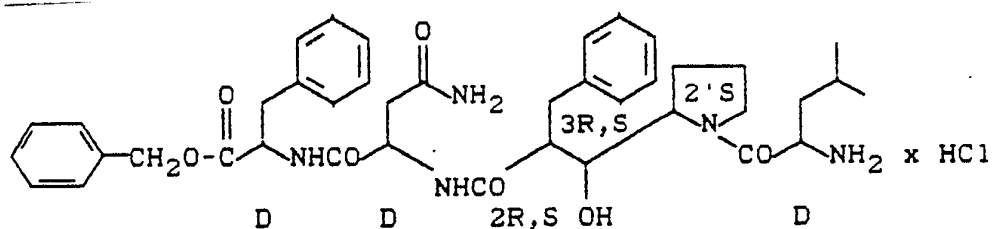
A semelhança do exemplo 107, o composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 185 e Boc-D-Leu.

DC-Sistema I: R_f = 0,61

(+)FAB/MS m/z 814 (M+H), m/z 836 (M+Na).

Exemplo 187

Hidrocloreto de éster benzílico de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-N-(D-leucil)-(2'S)-pirrolidil-(2)propionil-D-asparaginil-D-fenilalanina



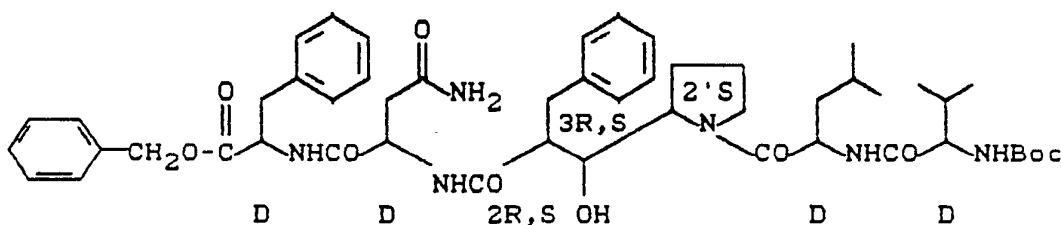
A semelhança do exemplo 185, o composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 186.

DC-Sistema IV: $R_f = 0,20$

(+)FAB/MS m/z 714 (M+H); m/z 736 (M + Na)

Exemplo 188

Ester benzílico de (2R,S)-2-benzil-(3R,S)-3-hidroxi-[N-(terc-butoxicarbonil-D-valil-D-leucil)-(2'S)-pirrolidil-(2)-propionil-D-asparaginil-D-fenilalanina



A semelhança do exemplo 186, o composto do título é obtido a partir do composto do exemplo 187 e Boc-D-Val.

DC-Sistema IV: $R_f = 0,59$

(+)FAB/MS m/z 913 (M + H)

HPLC - Sistema II: $R_f = 16,50$ min.

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

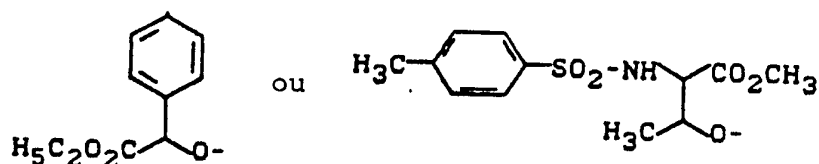
1ª.- Processo para a preparação de

peptideo de formula geral



na qual

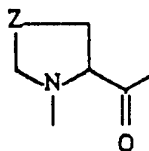
X - representa um grupo da formula



representa hidróxi, alcoxi, contendo até 8 átomos de carbono, benzilóxi, ou um grupo da fórmula $-NR^4R^5$, em que R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrógênio, alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 8 átomos de carbono, que é, eventualmente, substituído por fenilo, ou significam cicloalquilo, contendo 3 a 8 átomos de carbono ou arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, que por sua vez, pode ser substituído por halogênio ou R^4

e R^5 , juntamente com o átomo de azoto, formam um heterociclo de 5 a 7 membros, contendo até 3 hetero-átomos de series azoto, enxofre ou oxigenio, A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um deles

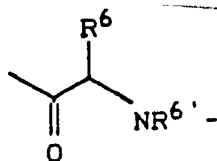
- representa uma ligação directa ou,
- representa um radical da formula



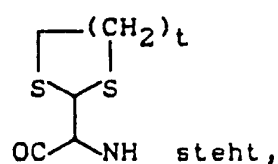
na qual

Z - significa oxigenio, enxofre ou grupo metileno ou

- representa um agrupamento da formula



ou



em que



t - significa o número 1 ou 2

R⁶ - significa hidrogenio ou fenilo ou

- significa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 8 átomos de carbono, que é, eventualmente, substituído por carboxi, hidroxí, halogenio ou por alcoxi, ou alcoxycarbonilo, contendo cada um até 8 átomos de carbono que, por sua vez, podem ser substituídos por fenilo ou é substituído por um grupo de formula -NR⁷R⁸ ou -CONR⁷R⁸ em que R⁷ e R⁸ são iguais ou diferentes e cada um deles significa um grupo de protecção amino, hidrogenio, acetoxi, arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 6 átomos de carbono, que, por sua vez, pode ser substituído por amino, ou é substituído por arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, que é eventualmente substituído até 3 vezes por halogenio, nitro, hidroxí ou alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, sendo os substituintes iguais ou diferentes, ou é substituído por indolilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, ou pirazolilo, que por sua vez, podem ser substituídos por R⁸ em que R⁸ tem o significado atrás mencionado,

R^{6'} - significa hidrogenio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 6 átomos de carbono, na sua forma D, ou forma L ou como mistura de isomero D, L

m - representa um numero 0, 1 ou 2

R¹ - representa alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo até 8 átomos de carbono,

-representa cicloalquilo, contendo 3 a 8 átomos de carbono

- representa arilo, contendo 6 a 18 átomos de carbono que pode ser eventualmente substituído por nitro, ciano ou halogenio, R² e R³ são iguais ou diferentes e cada um deles

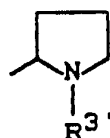
- representa hidrogenio, fenilo ou

- representam qlauiilo de acdeia linear ou ramificada, con-
tendo até 8 átomos de carbono, que é, eventualmente substi-
tuído por arilo, contendo 6 a 10 átomos de carbono, ou
piridilo

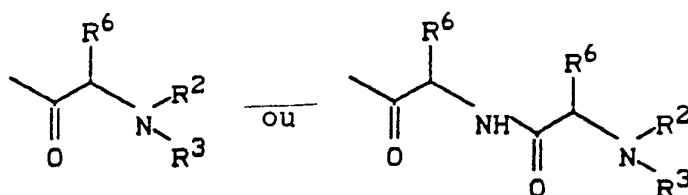
- representam um grupo da formula $-COR^9$, em que
 R^9 - significa alquilo de cadeia linear ou ramificada ou
alcoxi, contendo até 8 átomos de carbono, ou arilo, conten-
do 6 a 10 átomos de carbono, que, por sua vez pode ser subs-
tituído por carboxi, alcoxicarbonilo contendo até 8 áto-
mos de carbono, ou por um grupo de formula $-CONR^4R^5$ ou
 $-CO-NR^{10}R^{11}$, em que R^4 e R^5 têm o significado atrás men-
cionado e R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um
deles

- significa hidrogenio ou alquilo de cadeia linear ou ra-
mificada, contendo até 8 átomos de carbono, que por sua
vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo, ou

L - representa um grupo da formula $-CH_2-NR^2R^3$ ou

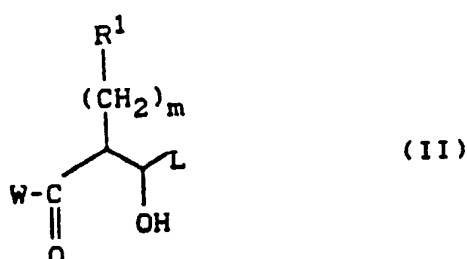


em que R^2 ou R^3 representa um grupo de protecção amino
ou R^2 e R^3 , em conjunto, representam ftalimido ou morfolino
ou representam um grupo das formulas



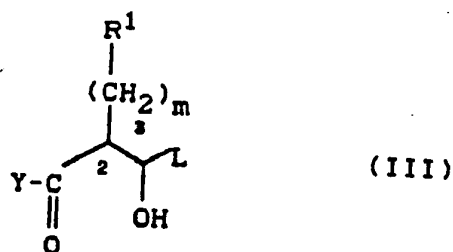
em que R^2 , R^3 e R^6 têm o significado atrás mencionado e R^3 tem o significado atrás mencionado de R^3 e é igual ou diferente deste e os seus sais fisiologicamente compatíveis, caracterizado pelo facto de

[A] ou os compostos da formula geral (II)



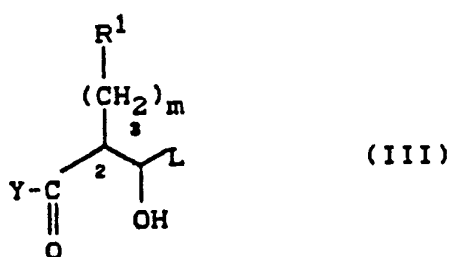
na qual R^1 , L e m têm o significado atrás mencionado e

W - representa um tipico grupo de protecção carbonilo, como por exemplo, benziloxi, ou alcoxi, contendo até 8 átomos de carbono, que são, eventualmente substituídos por alcoxi carbonilo, contendo até 6 átomos de carbono ou compostos estereo-selectivos da formula geral (III)

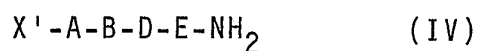


na qual R^1 , L e m têm o significado atrás mencionado e

W - representa um típico grupo de protecção carbonilo, como por exemplo, benzilóxi, ou alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, que são, eventualmente substituídos por alcóxicarbonilo, contendo até 6 átomos de carbono ou compostos estereoselectivos da fórmula geral (III)



na qual R^1 , L e m têm significado atrás mencionado e Y - representa um anel oxazolidin-2-ona ligado em N é eventualmente substituído por alquilo, contendo até 4 átomos de carbono, benzilo ou fenilo, são primeiramente convertidos nos ácidos correspondentes, por eliminação dos grupos de protecção, segundo um método habitual, e num segundo passo, são postos em reacção com compostos da fórmula geral (IV)



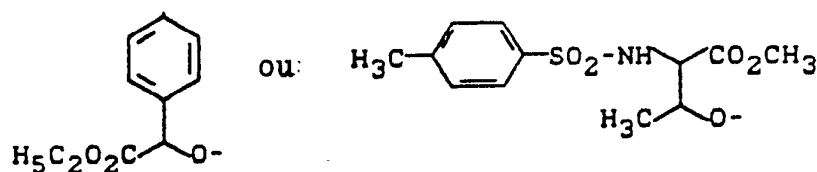
na qual A, B, D e E têm o significado atrás mencionado e X' - representa um grupo de protecção carboxílicos em solventes inertes, eventualmente na presença de um produto auxiliar e o grupo de protecção X' é separado pelo processo habitual e os radicais X e L, para se abranger o âmbito de

significação atrás mencionado são introduzidos por um método conhecido, por exemplo, por aminação, esterificação ou hidrólise ou ao mesmo tempo que

[B] compostos das formulas gerais (II) e (III) são preparados por reacção de um fragmento apropriado, compostos de um ou mais agrupamentos aminoácidos, contendo um grupo carboxilo livre, eventualmente sob forma activada, com um fragmento complementar, composto de um ou mais agrupamentos aminoácidos, contendo um grupo amino, eventualmente sob forma activada, a este processo, se se desejar, é repetido tanta vezes com fragmentos apropriados, até se terem preparado os peptideos pretendidos da formula geral (I), separando-se eventualmente, em seguida, os grupos de protecção que são substituídos por outros grupos de protecção e os radicais L e X são eventualmente derivatizados de acordo com os metodos referidos no processo [A], sendo possível para os grupos reactivos adicionais, tais como, por exemplo, grupos amino ou hidroxil, serem protegidos nas cadeias laterais dos fragmentos, eventualmente por meio dos habituais grupos de protecção.

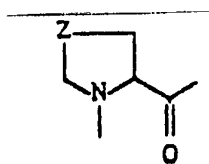
2ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar peptideos da formula I, em que

X - representa um grupo das formulas



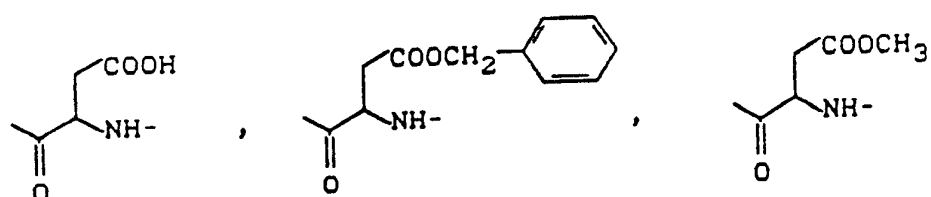
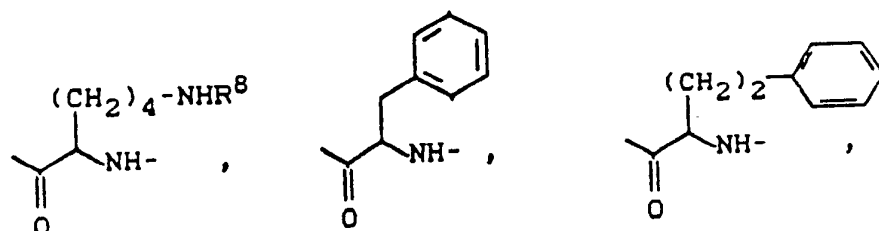
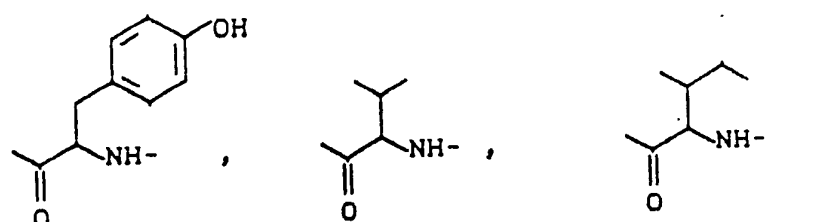
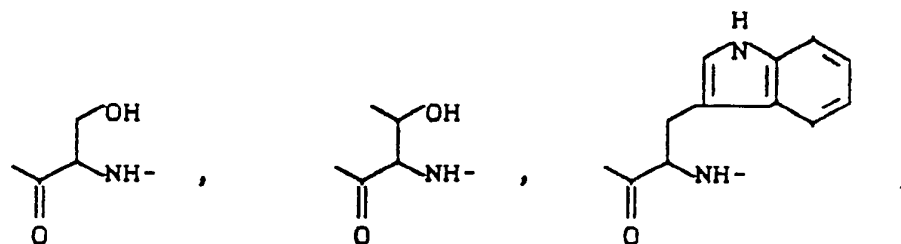
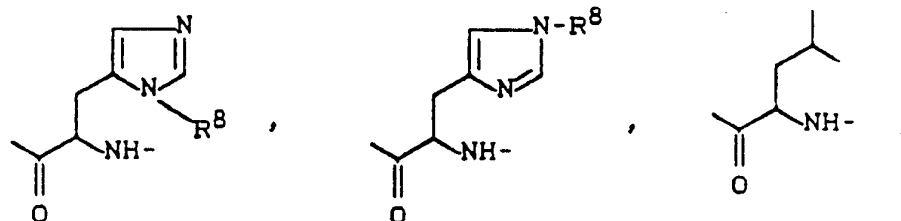
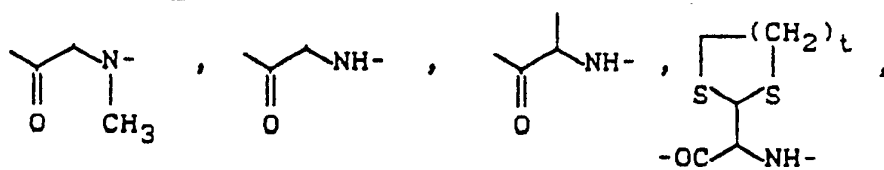
representa hidroxi, alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, benziloxi ou um grupo da fórmula $-NR^4R^5$ em que R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrogenio, alquilo de cadeia linear ou ramificada até 6 átomos de carbono, que é, eventualmente substituído por fenilo, ou significam ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou fenilo que, por sua vez é, substituído por fluor ou cloro, ou R^4 e R^5 , juntamente com o átomos de nitrogenio, formam um anel morfolino, A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um deles

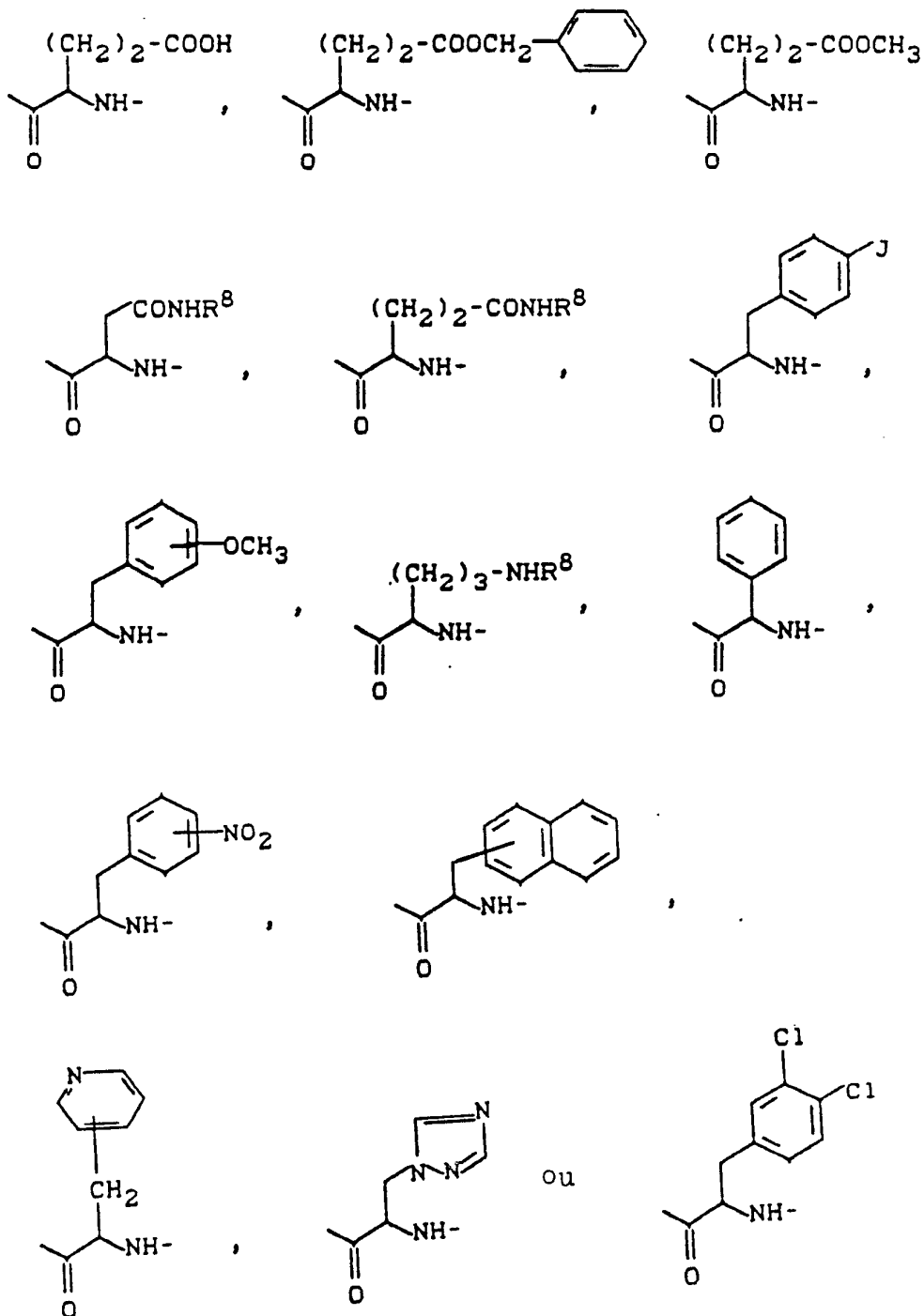
- representa uma ligação directa ou
- representa um radical da fórmula



em que

- Z - significa oxigenio, enxofre ou o grupo metileno ou
- representa um radical das formulas





na qual

t - significa o número 1 ou 2,

R^8 significa hidrogênio, alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 4 átomos de carbono, ou significa um grupo de proteção amino na sua forma D, forma L, ou como mistura de isômeros D, L,

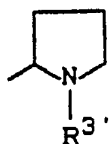
m - representa um número 1 ou 2,

R^1 - representa um alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 6 átomos de carbono,

- representa ciclopropilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo,

- representa fenilo que é, eventualmente substituído por nitro, ciano, fluór ou cloro,

L - representa um grupo da fórmula $-CH_2-NR_2R^3$ ou



em que R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um deles

- representa hidrogênio, fenilo ou

- representa alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo cada um até 6 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por fenilo ou piridilo

- representam um grupo da fórmula $-COR^9$ em que

R^9 - significa alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi, contendo até 6 átomos de carbono, ou significa fenilo que, por sua vez pode ser substituído por carboxi,

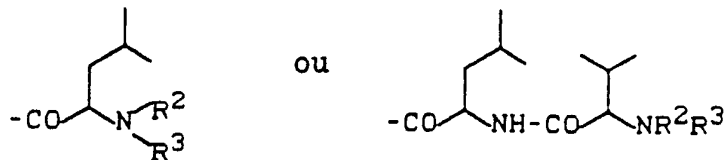
alcoxicarbonilo contendo até 6 átomos de carbono, ou por um grupo das formulas $\text{-CONR}^4\text{R}^5$ ou $\text{-CO-NR}^{10}\text{R}^{11}$, em que R^4 e R^5 têm o significado atrás mencionado R^{10} e R^{11} , são iguais ou diferentes e cada um deles

- significa hidrogenio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 6 átomos de carbono que, por sua vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo ou

R^2 ou R^3 - representa um grupo de protecção amino

R^2 e R^3 - em conjunto, representam ftalimido ou morfolino ou

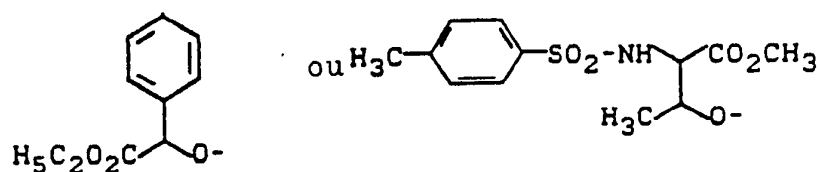
R^2 ou R^3 - representam o grupo das formulas



em que R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado e $\text{R}^{3'}$ tem o significado atrás mencionado de R^3 , sendo igual ou diferente de R^3 , e os seus sais fisiologicamente compatíveis.

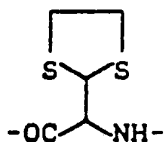
3ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar peptídeos da fórmula I, em que

X - representa um grupo das fórmulas



representa hidróxi, alcoxi, contendo até 4 átomos de carbono, benzilóxi, ou um grupo da fórmula $-\text{NR}^4\text{R}^5$, em que R^4 e R^5 são iguais ou diferentes e cada um deles significa hidrógeno, alquilo de cadeia linear, ou ramificada, contendo até 4 átomos de carbono, que é eventualmente substituído por fenilo ou significam ciclopentilo ou fenilo que por sua vez é substituído por cloro, ou R^4 e R^5 , em conjunto com o átomo de azoto, formam um anel morfolino, A, B, D e E são iguais ou diferentes e cada um deles

- representa uma ligação directa ou
- representa glicilo, (gli), alanilo (ala), arginilo, (arg), histidilo (his), leucilo (leu), isoleucilo (ile) serilo (ser), treonilo (thr), triptofilo (trp), tirosilo (tir), valilo (val), lisilo (lis), aspartilo (asp/), asparaginilo (asn), glutamilo (glu), ou fenilalanilo (phe) ou prolilo (pro) ou um grupo da fórmula

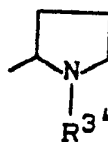


eventualmente com um grupo de protecção amino na sua forma L ou forma D,

m - representa o numero 1,

R^1 - representa alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo até 4 átomos de carbono, ciclo-hexilo ou fenilo

L - representa um grupo da formula $-CH_2NR^2R^3$ ou



em que R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e cada um deles

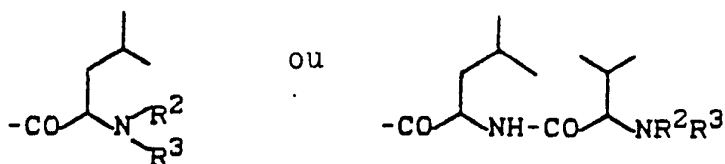
- representa hidrogenio, fenilo ou
- representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 4 átomos de carbono, que é eventualmente substituido por fenilo ou piridilo
- representa um grupo da formula $-COR^9$ na qual

R^9 - significa alquilo de cadeia linear ou ramificada ou alcoxi, contendo até 4 átomos de carbono, ou fenilo que por sua vez pode ser substituído por carboxi, alcóxicarbonilo, contendo até 4 átomos de carbono, ou por um grupo das formulas $-CONR^4R^5$ ou $CONR^{10}R^{11}$ em que R^4 e R^5 têm o significado atrás mencionado, R^{10} e R^{11} são iguais ou diferentes e cada um deles

- significa hidrogenio ou alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo até 4 átomos de carbono, que por sua vez, pode ser substituído por fenilo ou piridilo ou

R^2 e R^3 - representa um grupo de protecção amino ou R^2 ou R^3 em conjunto representam ftalimido ou morfolino ou

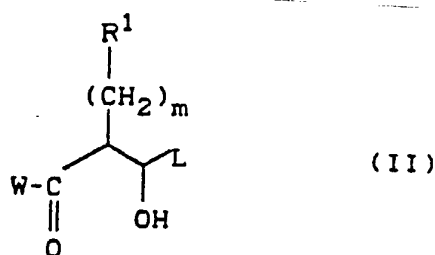
R^2 ou R^3 - representam o grupo da formula



em que R^2 e R^3 têm o significado atrás mencionado e R^3 tem o significado atrás mencionado de R^3 e é igual ou diferente deste e os seus sais fisiologicamente compatíveis.

4ª.- Processo para a produção de um medicamento caracterizado pelo facto de se misturar peptídeos preparados de acordo com a reivindicação 1, eventualmente com os habituais auxiliares e excipientes, tendo em vista uma forma de administração adequada.

5ª.- Processo para a preparação de compostos da formula geral (II)

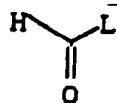


na qual R^1 , L e m têm o significado indicado na reivindicação 1 e W representa um típico grupo de protecção carboxilo, tal como benziloxi ou carboxi, contendo até 6 átomos de carbono, que são eventualmente substituídos por alcóxicarbonilo, contendo até 6 átomos de carbono, caracterizado pelo facto de compostos da formula geral (V),



na qual

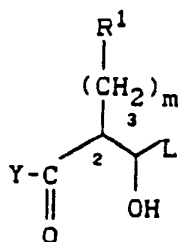
R^1 , W e m têm os significados indicados anteriormente serem condensados com compostos da fórmula geral (VI)



(VI)

na qual L tem o significado indicado anteriormente num solvente inerte, eventualmente na presença de uma base.

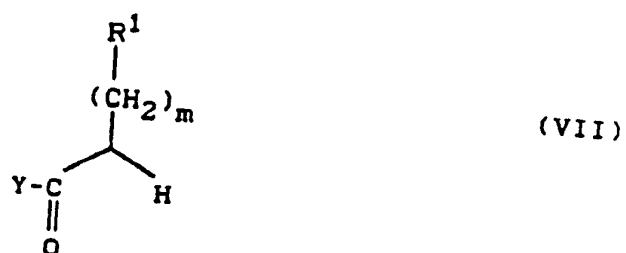
6ª.- Processo para a preparação de compostos da fórmula geral (III)



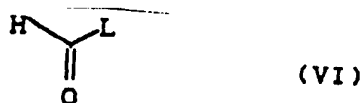
(III)

na qual

R^1 , L e m têm o significado indicado na reivindicação 1 e Y representa um anel oxazolidin-2-ona ligado em N que é, eventualmente substituído por alquilo, contendo até 4 C-átomos, benzilo ou fenilo, caracterizado pelo facto de compostos de fórmula geral (VII)



na qual Y, R^1 e m têm os significados indicados anteriormente serem condensados com compostos de fórmula geral (VI)



na qual L têm o significado indicado anteriormente, num
solvente inerte, eventualmente na presença de uma base.

Lisboa, 3 de Agosto de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10 - A 3.ª
1200 LISBOA