

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 228

REQUERENTE: SMITHKLINE BECKMAN CORPORATION, norte-americana (Estado de Pennsylvania), com sede em One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados Unidos da América.

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de compostos 1,3-diamino-2-hidroxi-propano substituídos e 1,3-diamino-2-propanona substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Geoffrey Bainbridge Dreyer, Jeffrey Charles Boehm e Balan Chenora

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

Estados Unidos da América em 6 de Julho de 1990 sob o nº 07/549 457



PATENTE N°. 98 228

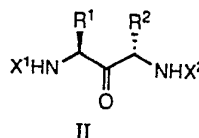
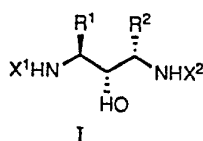
"Processo de preparação de compostos 1,3-diamino-2-hidroxi-propano substituídos e 1,3-diamino-2-propanona substituídos e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

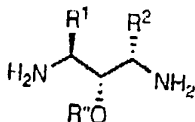
RESUMO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos de fórmulas:



em que os grupos X^1 e X^2 podem consistir em 0-2 grupos α -aminoácido substituídos terminalmente com hidrogénio ou um de vários grupos terminais e os grupos R^1 e R^2 podem ser escolhidos de entre uma grande variedade de radicais hidrocarboneto.

O processo compreende fazer reagir um composto de fórmula



com um composto X-OH e um agente de acoplamento e remover quaisquer grupos protectores de hidroxilo e em seguida, eventualmente, fazer reagir o composto obtido com um agente oxidante.

72 876

SB CASE 14515



-2-

O invento refere-se ainda ao processo de preparação dos intermediários dos compostos preparados, bem como à preparação de composições farmacêuticas contendo os referidos compostos, os quais são inibidores das proteases retrovirais.



MEMÓRIA DESCRITIVA
ANTECEDENTES DO INVENTO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos que são inibidores das aspártico-proteases, particularmente, de retrovírus.

Os retrovírus, isto é, os vírus da família do Retroviridae, são uma classe de vírus que transportam o seu material genético como ácido ribonucleico em vez de ácido desoxirribonucleico. Também conhecidos como vírus de ARN de tumor, a sua presença tem sido associada a uma grande variedade de doenças em humanos e em animais. Crê-se que são os agentes causadores de estados patológicos associados a infecções pelo vírus do sarcoma de Rous (RSV), vírus da leucémia de murino (MLV), vírus do tumor mamário de rato (MMTV), vírus da leucémia de felino (FeLV), vírus da leucémia de bovino (BLV), vírus de macaco Mason-Pfizer (MPMV), vírus do sarcoma de símio (SSV), vírus do síndrome da imunodeficiência adquirida de símio (SIDAS), vírus T-linfotrópico humano (HTLV--I, -II) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1, HIV-2) que é o agente etiológico da SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida) e de complexos relacionados com a SIDA, e muitos outros. Ainda que os patógenos tenham, em muitos destes casos, sido isolados, não foi ainda desenvolvido qualquer método satisfatório para o tratamento deste tipo de infecção. De entre estes vírus, o HTLV e o HIV têm sido especialmente bem caracterizados.

A produção de proteínas virais funcionais é crítica para a replicação de retrovírus. A síntese de proteínas é realizada por tradução das estruturas de leitura aberta em construções de poliproteína, correspondentes às estruturas de leitura gag, pol e env. As proteínas precursoras gag e pol são processadas por uma protease viral nas proteínas funcionais. A protease do HIV-1 tem sido classificada como um ácido aspártico-protease (Meek et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 1841 (1989)). A actividade proteolítica proporcionada pela protease viral no processamento das poliproteínas não pode ser fornecida pelo hospedeiro e é essencial ao ciclo de vida do retrovírus. De facto, demonstrou-se que falta infectividade aos retrovírus que não possuem a protease

ou que contêm uma forma mutada de protease. Ver Katoh et al., Virology, 145, 280-92 (1985), Crawford, et al., J. Virol., 53, 899-907 (1985), Debouck, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 8903-6 (1987). Deste modo, a inibição da protease retroviral parece ser um método de terapia para doenças retrovirais.

Já foram descritos processos para exprimir proteases retrovirais em E. coli (Debouck, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 8903-06 (1987) e Tomasselli et al., Biochemistry, 29, 264-9 (1990), e referências aí citadas).

Têm sido descritos inibidores de protease de HIV recombinante (Dreyer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 9752-56 (1989); Tomasselli et al., supra; Roberts et al., Science, 248, 358 (1990); Rich et al., J. Med. Chem., 33, 1285-88 (1990); Sigal et al., Pedido de Patente Europeia N°. 337714; Dreyer et al., Pedido de Patente Europeia n°. 352 000). Além disso, mostrou-se que alguns destes inibidores são inibidores potentes do processamento proteolítico viral em culturas de linfócitos T infectados com HIV-1 (Meek et al., Nature (London), 343, 90 (1990) e Roberts et al. supra).

As limitações das estratégias actuais para a inibição da aspártico-protease incluem (1) biodisponibilidade oral, (2) tempos de clearance no plasma (p.e., por excreção biliar ou degradação): (3) selectividade da inibição; e (4) no caso de alvos intracelulares, permeabilidade de membrana ou incorporação nas células. O presente invento refere-se a novos inibidores de aspártico-proteases retrovirais. Ao contrário dos inibidores anteriormente descritos, os compostos do presente invento não são análogos de substratos peptídicos possuindo um dipéptido mimético cindível. Desviam-se também, substancialmente, de uma estrutura do tipo substrato de péptido pelo facto de não possuírem uma orientação convencional, terminal amino para terminal carboxilo.

SUMÁRIO DO INVENTO

O presente invento refere-se ao processo de preparação de compostos possuindo as estruturas particularmente indicadas nas

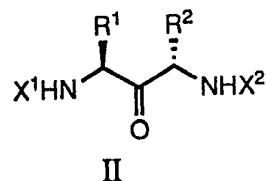
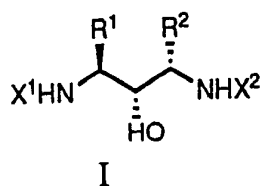
reivindicações e que aqui depois se descrevem, que se ligam a proteases retrovirais. Estes compostos são inibidores da protease viral e são úteis no tratamento de doenças relacionadas com a infecção por vírus.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de uma composição farmacêutica que compreende um dos compostos anteriormente referidos e um seu transportador farmacêuticamente aceitável.

O presente invento descreve ainda um método para o tratamento de doenças virais que compreende a administração, a um mamífero que o necessite, de uma quantidade eficaz de um dos compostos inibidores anteriormente referidos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DO INVENTO

Os compostos do invento têm a estrutura I ou II:



nas quais X^1 e X^2 são iguais ou diferentes e são $\text{A}-(\text{B})_n-$, onde $n=0-2$; e

B é, independentemente, um α -aminoácido escolhido de entre o grupo: Ala, Asn, Cys, Trp, Gly, Gln, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr, Val, His ou trifluoroalanina, no qual o grupo amino de B está ligado a A ou ao grupo carboxilo do resíduo B adjacente, conforme apropriado, e o grupo carboxilo de B está ligado ao grupo amino do resíduo B adjacente ou a I ou II, conforme apropriado; e

A está ligado covalentemente ao grupo amino do resíduo B adjacente ou ao grupo amino de I ou de II se $n=0$, e é:

- 1) tritilo,
- 2) hidrogénio,
- 3) alquilo C_1-C_6 ,
- 4) $\text{R}^3-\text{CO}-$, onde R^3 é:
 - a) hidrogénio,

b) alquiloC₁-C₆, não substituído ou substituído, com um ou mais grupos hidroxilo, átomos de cloro ou átomos de flúor,

c) fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído, com um ou mais substituintes R⁴, onde R⁴ é:

i) alquiloC₁-C₄,

ii) halogéneo, onde halogéneo é F, Cl, Br ou I,

iii) hidroxilo,

iv) nitro,

v) alcoxiloC₁-C₃, ou

vi) -CO-N(R¹⁰)₂, onde R¹⁰ é, independentemente, H ou alquiloC₁-C₄; ou

d) um heterociclo de 5-7 membros, tal como piridilo, furilo ou benzisoxazolilo;

5) ftaloílo no qual o anel aromático está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R⁴;

6) R⁵(R⁶R⁷C)_m-CO-, onde m=1-3 e R⁵, R⁶ e R⁷ são, independentemente uns dos outros:

a) hidrogénio,

b) cloro ou flúor,

c) alquiloC₁-C₃, não substituído ou substituído, com um ou mais átomos de cloro ou flúor ou grupos hidroxilo,

d) hidroxilo,

e) fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído, com um ou mais substituintes R⁴,

f) alcoxiloC₁-C₄,

g) um heterociclo de 5-7 membros,

h) R⁵, R⁶ e R⁷ podem estar, independentemente, ligados para formar um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, sendo cada anel um cicloalquiloC₃-C₆;

7) R⁵(R⁶R⁷C)_mW-, onde m=1-3 e W é OCO ou SO₂, e R⁵, R⁶ e R⁷ são como anteriormente se definiu, com excepção de R⁵, R⁶ e R⁷ não serem cloro, flúor ou hidroxilo, se forem adjacentes a W;

8) R⁸-W-, onde R⁸ é um heterociclo de 5-7 membros, tal como piridilo, furilo ou benzisoxazolilo;

9) R⁹-W-. onde R⁹ é fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído, com um ou mais substituintes R⁴;

10) R⁵-(R⁶R⁷C)_m-P(O)(OR¹¹)-, onde R¹¹ é alquiloC₁-C₄ ou fenilo;

11) $R^8-P(O)(OR^{11})-$; ou

12) $R^9-P(O)(OR^{11})-$;

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são:

1) $-CH_2R^{12}$, onde R^{12} é:

a) $NH-A$, onde A é definido como anteriormente,

b) $R^5-(R^6R^7C)_m-$,

c) $R^5-(R^6R^7C)_mV-$, onde V é O ou NH , com exceção de R^5 , R^6 e R^7 não serem hidroxilo, cloro ou flúor se forem adjacentes a V ,

d) $R^5-(R^6R^7C)_m-S(O)_n$, onde $m=1-3$ e $n=0-2$, e R^5 , R^6 e R^7 são definidos como anteriormente, com exceção de R^5 , R^6 e R^7 não serem hidroxilo, cloro ou flúor se forem adjacentes ao enxofre,

e) $R^8-S(O)_n-$,

f) $R^9-S(O)_n-$,

g) $(R^{13}O)P(O)(OR^{14})-$, onde R^{13} e R^{14} são, independentemente um do outro:

i) alquilo C_1-C_6 ,

ii) cicloalquilo C_3-C_6 ,

iii) H ,

iv) R^9 , ou

v) R^8 ,

h) $R^{13}P(O)(OR^{14})-$,

i) $N(R^{10})_2$,

j) $NR^{15}R^{16}$, onde R^{15} e R^{16} estão ligados para formar um heterociclo azotado saturado, de 4-6 membros, incluindo:

i) azetidínio,

ii) pirrolidínio,

iii) piperidínio, ou

iv) morfolínio,

k) $R^{17}OCH_2O$, onde R^{17} é

i) alquilo C_1-C_6 ,

ii) R^9 ,

iii) CH_2Ar , onde Ar é fenilo, naftilo ou um heterociclo de 5-7 membros,

l) $R^{17}OCH_2CH_2OCH_2$,

m) N -imidazolilo, onde o anel de imidazole está não substituído ou substituído com um substituinte R^4 ,

n) N -benzimidazolilo, onde o anel de benzeno condensado

está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ,

o) alcinilo C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ; ou

p) alcenilo C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ;

2) hidrogénio

3) alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo, ou

4) cicloalquilo C_3-C_7 ;

e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Preferem-se os compostos peptídicos da descrição anterior que são simétricos em C-2, nos quais $X^1=X^2$ e $R^1=R^2$.

Adequadamente, o composto tem a estrutura I e $R^1=R^2$ e $X^1=X^2$.

Adequadamente, R^1 e R^2 são alquilo C_1-C_6 . Preferivelmente, R^1 e R^2 são benzilo.

Adequadamente, X^1 e X^2 são AlaAla, Val, Cbz-Val, Cbz ou hidrogénio. Preferivelmente, X^1 e X^2 são Cbz-Val.

Os compostos do presente invento são úteis na preparação de uma composição farmacêutica, em particular, de uma composição farmacêutica para o tratamento de infecções provocadas por retro-vírus.

Preferem-se também os compostos peptídicos simétricos em C-2, nos quais R^1 e R^2 são alquilo C_1-C_6 ou arilalquilo, e X^1 e X^2 são aminoácidos simples ou mono- ou dipéptidos; estes grupos podem estar substituídos terminalmente por grupos acilo comuns ou por grupos bloqueadores vulgarmente usados em síntese de péptidos, tais como t-Boc ou Cbz.

No presente invento incluem-se também os sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis, os complexos ou pró-drogas dos compostos do invento. Como pró-drogas consideram-se quaisquer

transportadores, ligados de um modo covalente, que libertam a droga original.

Tal como é aqui usado, e excepto onde se indique, o termo "alquilo" refere-se a um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, com o número de átomos de carbono indicado, incluindo, mas embora não limitados a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo e similares; "alcoxilo" representa um grupo alquilo com o número de átomos de carbono indicado ligado através de um átomo de oxigénio de ponte; pretende-se que "cicloalquilo" inclua grupos de anel saturado, tais como, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo e ciclo-heptilo; entende-se que "alcenilo" inclui cadeias de hidrocarboneto, quer lineares, quer ramificadas, contendo uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, 2-metilpropenilo e similares; o termo "alcinilo" refere-se a uma cadeia de hidrocarboneto, quer linear, quer ramificada, com o número indicado de átomos de carbono, que contém uma ligação tripla carbono-carbono, que pode ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tal como etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 4-pentinilo, 2-metil-3-propinilo e similares.


Tal como é aqui usado, e excepto onde se indique, o termo "heterociclo" representa um anel heterocíclico estável, mono- ou biciclico, de 5 a 7 membros, que está quer saturado, quer insaturado, e que consiste em átomos de carbono e de um a três heteroátomos seleccionados de entre o grupo consistindo em N, I e S, e no qual os heteroátomos azoto ou enxofre podem estar opcionalmente oxidados e o átomo de azoto pode estar opcionalmente quaternizado, e incluindo qualquer grupo bicíclico no qual qualquer dos anéis heterocíclicos definidos anteriormente está condensado com um anel de benzeno. Os anéis heterocíclicos podem estar ligados a qualquer heteroátomo ou a qualquer átomo de carbono que resulte na criação de uma estrutura estável. Exemplos destes elementos heterocíclicos incluem piperidinilo, piperazini-

lo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinidilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiazolilo, quinuclidinilo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tetra-hidropirranilo, tienilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona e oxadiazolilo.

Quando qualquer variável (p.e., A, B, R¹, R², R³, ..., R¹⁷, heterociclo, fenilo substituído, etc.) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou nas fórmulas I ou II, a sua definição em cada caso é independente da sua definição em cada um dos outros casos. Também são permitidas combinações de substituintes e/ou de variáveis, apenas se estas combinações resultarem em compostos estáveis. Pela convenção aqui utilizada, pretende-se que um diol geminal, por exemplo quando R⁶ e R⁷ são, simultaneamente, hidroxilo, seja equivalente a uma ligação dupla carbono-oxigênio.

Outras abreviaturas e símbolos, vulgarmente usados na arte, aqui usados para descrever os péptidos, incluem as seguintes:

<u>Aminoácidos</u>	<u>Código de três letras</u>	<u>Aminoácido</u>	<u>Código de três letras</u>
Alanina	Ala	Leucina	Leu
Arginina	Arg	Lisina	Lys
Asparagina	Asn	Metionina	Met
Ácido Aspártico	Asp	Fenilalanina	Phe
Cisteína	Cys	Prolina	Pro
Glutamina	Gln	Serina	Ser
Ácido Glutâmico	Glu	Treonina	Thr
Glicina	Gly	Triptofano	Trp
Histidina	His	Tirosina	Tyr
Isoleucina	Ile	Valina	Val
Asparagina ou			Asx
Ácido Aspártico			
Glutamina ou			Glx
Ácido Glutâmico			

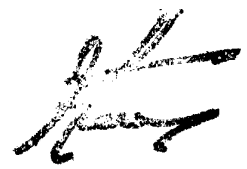


De acordo com a representação convencional, o terminal amino está à esquerda e o terminal carboxilo está à direita. Todos os aminoácidos (AA) quirais podem ocorrer como racematos, misturas racêmicas, ou enantiômeros ou diastereómeros individuais, incluindo-se no presente invento todas as formas isoméricas. β -Ala refere-se ao ácido 3-aminopropanóico. Boc refere-se ao radical t-butoxicarbonilo, Cbz refere-se ao radical carbobenziloxilo, i-Bu refere-se a iso-butilo, Ac refere-se a acetilo, Ph refere-se a fenilo, DCC refere-se a diciclo-hexilcarbodiimida, DMAP refere-se a dimetilaminopiridina, HOBT refere-se a 1-hidroxibenzotriazole, NMM é N-metilmorfolina, DTT é ditioneitol, EDTA é ácido etilenodiaminatetraacético, DIEA é di-isopropiletilamina, DBU é 1,8-diazobiciclo[5.4.0]undec-7-eno, DMSO é dimetilsulfóxido, DMF é dimetilformamida e THF é tetra-hidrofurano. HF refere-se a ácido fluorídrico e TFA refere-se a ácido trifluoroacético.

As porções péptido representadas por X^1 e X^2 são, geralmente, dipéptidos ou menores. Contudo, crê-se que péptidos mais compridos, que incluem os resíduos aqui definidos, são também ativos e são considerados no âmbito do invento.

A selecção de resíduos ou de grupos terminais pode ser usada para conferir ao composto propriedades bioquímicas ou físico-químicas favoráveis. Podem-se usar resíduos hidrofílicos para conferir as propriedades de solubilidade desejáveis ou podem-se usar aminoácidos D no terminal carboxilo para conferir resistência às exopeptidases.

A síntese dos compostos I nos quais $R^1=R^{12}CH_2$, $R^1=R^2$ e $X^1=X^2$ é realizada a partir de D-(+)-arabitol (Esquemas 1 e 2). Assim, converte-se o D-(+)-arabitol no 1,2:4,5-dianidro-3-(O-benzil)-D-(+)-arabitol (10) como se descreve em S. L. Schreiber, T. Samnakia e D. E. Uehling, J. Org. Chem. 54,, 15-16 (1989). Depois, pode-se fazer reagir o diepóxido 10 com NaN_3 em DMF para se obter a diazida de terminais di-hidroxilo, resultante, que é convertida na diaziridina protegida, 1,2:4,5-di-(N-benziloxycarbonilimino)-3-(O-benzil)-pentanol, por desmesilação da diazida de terminal di-hidroxilo, seguida da redução com $LiAlH_4$, com formação conco-



mitante de diaziridina, seguida por reacção com cloroformato de benzilo. Faz-se reagir a diaziridina resultante com os nucleófilos apropriados tais como $(\text{CH}_3)_2\text{CuLi}$, para introduzir os grupos de cadeia lateral R^1 (Esquema 1). Este procedimento é especialmente adequado para a preparação de um composto I onde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{R}^{12}$, onde R^{12} é hidrogénio ou um grupo que forma um reagente cuprato estável e reactivo, tal como metilo, butilo, isopropilo, ou outro alquilo, alcenilo ou arilo que está opcionalmente substituído, por exemplo, com fluoro, alcoxilo ou hidroxilo protegido.

Alternativamente, os compostos representados pela fórmula I nos quais $\text{R}^1 = \text{R}^{12}\text{CH}_2$, $\text{R}^1 = \text{R}^2$ e $\text{X}^1 = \text{X}^2$ podem ser preparados a partir do diepóxido 10 por reacção com os nucleófilos de carbono apropriados, tais como reagentes de cuprato $(\text{R}^{12})_2\text{CuLi}$ ou reagentes de alcinilalumínio, para introduzir os grupos de cadeia lateral R^1 (Esquema 2). Este procedimento é especialmente adequado para a preparação de um composto I onde $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{R}^{12}$, onde R^{12} é um grupo que forma um reagente cuprato estável e reactivo, tal como anteriormente se descreveu. O produto diol resultante é convertido na diamina correspondente com inversão de configuração nos carbonos de álcool. Uma forma de conseguir isto é por conversão do diol no dimesilato, por reacção com cloreto de metanossulfonilo e trietilamina, seguida de eliminação com NaN_3 em DMF, obtendo-se o 2,4-diazido-3-benziloxipentano substituído: a conversão no derivado de 2,4-diamino prossegue, por redução com um reagente de hidreto, tal como LiAlH_4 , ou por hidrogenação catalítica, com um catalisador tal como Pd(O) ou Raney-Ni para se obter a estrutura central I (Esquema 2). A introdução dos grupos $\text{X}^1 = \text{X}^2$ é realizada por reacções de condensação convencionais, tal como é bem conhecido na arte.

O composto I no qual R^{12} é NH-A , pode ser preparado a partir do diepóxido 10 por reacção com NaN_3 em DMF para se obter a diazida, de terminais di-hidroxilo, resultante, que é convertida na tetra-azida correspondente, com inversão da configuração nos carbonos de álcool, tal como anteriormente se descreveu e, subsequentemente, na tetra-amina correspondente. Após a reacção selectiva das aminas terminais com grupos A ou com grupos protectores,

tais como Boc ou Cbz, segue-se a introdução de grupos $X^1=X^2$. De um modo semelhante, podem-se introduzir grupos $R^1=R^2$ em compostos I nos quais R^1 é $N(R^{10})_2$, $NR^{15}R^{16}$, $R^5-(R^6R^7C)_mV-$ ou $R^5-(R^6R^7C)_m-S(O)_n-$, por reacção do diepóxido 10 com o nucleófilo de oxigénio, de azoto ou de tiol, apropriado, com oxidação subsequente do tiol, conforme necessário. A reacção do diepóxido 10 com o nucleófilo de fósforo apropriado, numa reacção de Arbuzov ou de Michaelis-Arbuzov, permite a introdução de grupos $R^1=R^2$ que são $(R^{13}O)P(O)(OR^{14})-$ ou $R^{13}P(O)(OR^{14})-$.

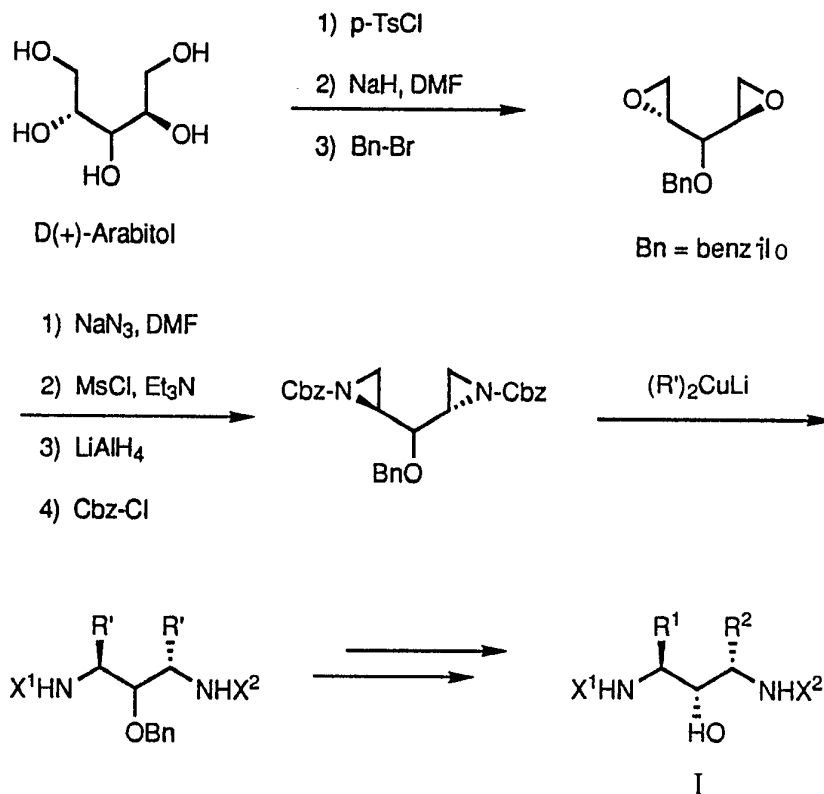
Alternativamente, os compostos representados por I podem ser preparados a partir de alfa-aminoaldeídos protegidos, $P^2NHCH(R^1)CHO$. Os alfa-aminoaldeídos, com N protegido, requeridos são facilmente preparáveis a partir dos alfa-aminoácidos, com N protegido, respectivos, $P^2NHCH(R^1)CO_2H$, por exemplo, por redução dos ésteres correspondentes com hidreto de di-isobutilalumínio, por redução das N-metil-N-metoxiamidas derivadas, $P^2NHCH(R^1)CONMe-(Ome)$, com $LiAlH_4$ (Fehrentz e Castro, Synthesis 676 (1983)) ou por redução do alfa-aminoálcool com N protegido seguida por oxidação com $DMSO-(COCl)_2$ ou SO_3 -piridina (Revisão: Jurczak e Golebiowski, Chem Rev. 89, 149 (1989)). Geralmente, o grupo amino protector, P^2 , é t-Boc-, Cbz-, p-toluenossulfonilo ou outro grupo protector convencional, escolhido tal como é bem conhecido na arte dos péptidos. A síntese de I prossegue através da preparação de um intermediário, $P^2NH(R^1)CH(OH)CH(R^2)COQ$, por condensação aldólica com um derivado de acilo, R^2CH_2COQ , sob condições de Evans et al. (Evans, Ennis e Mathre, J. Am. Chem. Soc. 104, 1737-39 (1982); Revisão: Evans, Nelson e Taber, em Topics in Stereochemistry, Vol. 13; Allinger, Eliel, Wilen, eds.; Wiley, 1982; pp 1-114), onde Q é um auxiliar quiral usado para dirigir o resultado esteroquímico da reacção aldólica e é frequentemente o derivado de oxazolidinona de valinol, norefedrina ou fenilalanol. Por protecção do hidroxilo com um grupo protector P^1 tal como TBDMS ou benzilo, e subsequente remoção hidrolítica do grupo Q, obtém-se o intermediário $P^2NH(R^1)CH(OP^1)CH(R^2)CO_2H$, que é submetido a rearranjo de Curtius (Revisão: Banthorpe, em Patai, "The Chemistry of the Azido Group." pp. 397-405, Interscience Publishers, NY, 1971; Smith, Org. React. 3, 337-449 (1946)) para se

obter o composto $P^2NH(R^1)CH(OP^1)CH(R^2)NH_2$ que é uma forma de I protegida não simetricamente. Esta via é versátil pelo facto de permitir o acesso a todos os estereoisómeros dos compostos I e aos compostos I não simétricos, nos quais R^1 e R^2 são diferentes e X^1 e X^2 são diferentes.

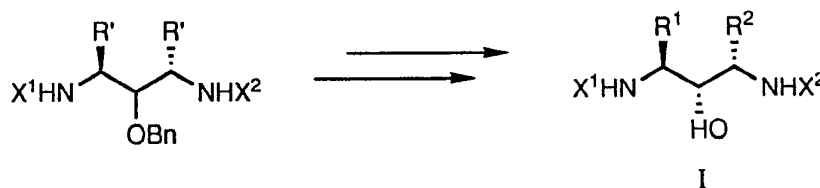
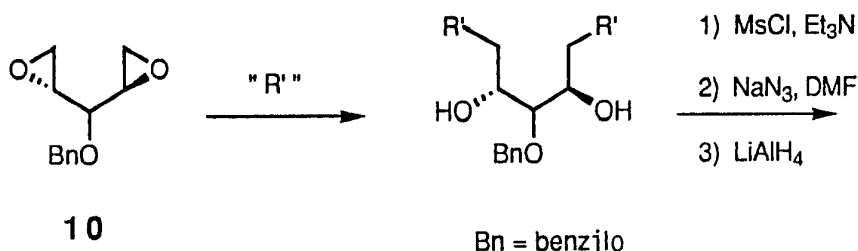
A síntese dos compostos representados pela fórmula II é realizada pela oxidação do grupo hidroxilo central nos compostos I correspondentes, como é bem conhecido na arte. Reagentes de oxidação úteis incluem, mas não estão limitados a, reagente de Jones, $(COCl)_2$ -DMSO, dicromato de piridínio e clorocromato de piridínio.

Pelos procedimentos que se mostram nos Esquemas 1-2, pode-se preparar qualquer enantiómero dos compostos com as estruturas I e II, a partir do enantiómero do arabitól, respectivo.

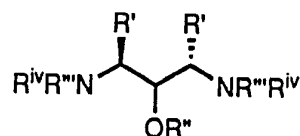
Esquema 1
Síntese de I



Esquema 2
Síntese de I



Deste modo, num seu outro aspecto, o presente invento refere-se a um processo para a preparação de um composto com a fórmula:



na qual R' é

1) a) NH-A onde A, R⁵-R¹⁰ e m são definidos como para a fórmula I;

b) R⁵-(R⁶R⁷C)_m-;

c) R⁵-(R⁶R⁷C)_mV-, onde V é O ou NH, com exceção de R⁵, R⁶ e R⁷ não serem hidroxilo, cloro ou flúor, se forem adjacentes a V,

d) R⁵-(R⁶R⁷C)_m-S-. onde m=1-3 e R⁵, R⁶ e R⁷ são definidos como anteriormente, com exceção de R⁵, R⁶ e R⁷ não serem hidroxilo, cloro ou flúor, se forem adjacentes ao enxofre,

e) R⁸-S-,

f) R⁹-S-,

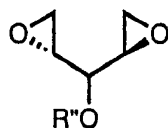
g) (R¹³O)P(O)(OR¹⁴)-, onde R¹³ e R¹⁴ são, independentemente:

mente:

i) alquiloC₁-C₆,

- ii) cicloalquiloC₃-C₆,
iii) H,
iv) R⁹, ou
v) R⁸,
h) R¹³P(O)(OR¹⁴)-,
i) N(R¹⁰)₂,
j) NR¹⁵R¹⁶, onde R¹⁵ e R¹⁶ estão ligados para formar um heterociclo de azotos saturados, de 4-6 membros, incluindo:
i) azetidínio,
ii) pirrolidínio,
iii) piperidínio, ou
iv) morfolínio,
k) R¹⁷OCH₂O, onde R¹⁷ é
i) alquiloC₁-C₆,
ii) R⁹, ou
iii) CH₂Ar, onde Ar é fenilo, naftilo ou um heterociclo de 5-7 membros,
l) R¹⁷OCH₂CH₂OCH₂,
m) N-imidazolilo, onde o anel de imidazole está não substituído ou substituído com um substituinte R⁴,
n) N-benzimidazolilo. onde o anel de benzeno condensado está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R⁴,
o) alcínioC₂-C₆, opcionalmente substituído com um ou mais grupo R⁹; ou
p) alcénioC₂-C₆, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R⁹;
2) hidrogénio,
3) alquiloC₁-C₆, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo, ou
4) cicloalquiloC₃-C₇, e
R" é um grupo protector de hidroxilo e
R" e R^V são hidrogénio, um grupo protector de amino ou, em conjunto, N₂, que compreende
1) a reacção de um composto de fórmula:

(segue fórmula)



com um composto $R'-Z$, onde Z é uma porção que torna R' nucleofílico e R'' é um grupo protector de hidroxilo,

2) a conversão dos grupos hidroxilo resultantes em grupos elimináveis,

3) a reacção dos grupos elimináveis com um nucleófilo de azoto.

Os grupos protectores de hidroxilo são aqueles grupos que são normalmente usados na arte para mascarar a reactividade do grupo hidroxilo, mas que, no entanto, são também capazes de ser removidos selectivamente para regenerar o grupo hidroxilo. Tipicamente, a ligação oxigénio-hidrogénio é substituída por uma ligação oxigénio-carbono. Em Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York (1981), descrevem-se grupos protectores de hidroxilo úteis, embora na arte sejam conhecidos muitos outros. Éteres de arilmetilo, substituídos ou não substituídos, são uma classe de grupos particularmente úteis para a protecção do grupo hidroxilo. É útil o grupo protector benzilo, opcionalmente com grupos substituintes no anel arilo.

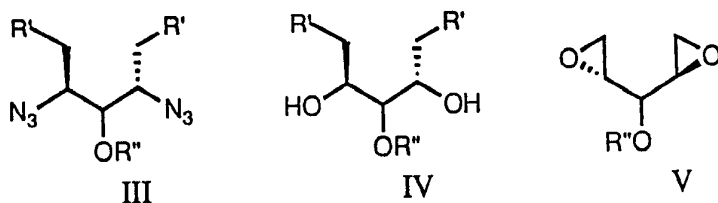
Tipicamente, Z é hidrogénio, um metal alcalino, tal como Li , Na ou K , um metal alcalino-terroso, tal como magnésio, ou um metal de transição, tal como cobre, alumínio, titânio, zinco ou cádmio, ou uma espécie sua derivada. Compostos $R'-Z$ representativos incluem alquil-, aril- ou heteroaril-lítio, opcionalmente substituídos, halogenetos de alquil-, aril- ou heteroarilmagnésio (p.e., reagentes de Grignard), cuprato de dialquil-lítio, cuprato de diaril-lítio, ou os sais de metal alcalino de álcoois alquílicos, fenóis ou álcoois benzílicos, opcionalmente substituídos. O cuprato de difenil-lítio é especialmente útil.

Os hidroxilos são convertidos em grupos elimináveis adequados, tais como, mesilato, tosilato, brosilato, benzoato, acetato e halogeneto, por processos comuns na arte. O grupo tosilo é es-

pecialmente adequado e é formado fazendo reagir os grupos hidroxilo com, por exemplo, cloreto de tosilo.

Os nucleófilos de azoto adequados são aqueles que são capazes de reagir com um grupo eliminável. São úteis aminas ou heterociclos não impedidos, sais de metal de aminas, heterociclos ou azida. Geralmente, é útil um grupo contendo azoto com a fórmula $R''R'^VN-Z$, onde Z é definido como anteriormente e R'' e R'^V são hidrogénio, um grupo protector de amino ou, em conjunto, N_2 (p.e., azido). É preferível uma azida de metal, tal como azida de sódio ou de potássio. Por redução subsequente dos grupos azido obtém-se os grupos amino.

Os compostos intermediários, particularmente úteis do invento, são:




onde R' e R'' são definidos como anteriormente.

Os compostos do presente invento são preparados pela técnica de fase sólida de Merrifield (J. Am. Chem. Soc., 85, 2149 (1964), ou, preferivelmente, por processos em solução conhecidos na arte. Pode-se usar uma combinação de síntese em solução e em fase sólida, tal como numa síntese convergente na qual se podem preparar fragmentos de di-, tri- ou tetra-péptido por síntese em fase sólida, e são quer acoplados quer, ainda, modificados por síntese em solução. Podem-se usar os processos de síntese de péptidos, de um modo geral, descritos em J. M. Stewart e J. D. Young, "Solid Phase Peptide Synthesis", Pierce Chemical Company, Rockford, IL (1984) ou M. Bodonsky, Y. A. Klauser e M. A. Ondetti, "Peptide Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y. (1976) ou "The Peptides" Gross e Meienhoffer, eds.; Acad. Press, 1979, Vols I-III, para produzir os péptidos do invento e esses processos são aqui incorporados como referência.

Cada aminoácido ou péptido é adequadamente protegido, como é conhecido na arte dos péptidos. Por exemplo, prefere-se o grupo Boc- ou carbobenziloxilo para a protecção do grupo amino, especialmente, na posição α . Usa-se um grupo benzilo ou um grupo benzilo substituído, adequado, para proteger o grupo mercapto da cisteína ou de outros aminoácidos contendo tiol; ou o hidroxilo da serina ou da treonina. Podem-se usar o tosilo ou o grupo nitro para a protecção da guanidina de Arg ou o imidazole de His, e pode-se usar um grupo carbobenziloxilo ou benzilo, adequadamente substituídos, para o grupo hidroxilo de Tyr, Ser ou Thr, ou para o grupo ϵ -amino da lisina. A substituição adequada dos grupos protectores carbobenziloxilo e benzilo é uma substituição orto e/ou para com cloro, bromo, nitro ou metilo, e é usada para modificar a reactividade do grupo protector. Podem-se também proteger a cisteína e outros aminoácidos contendo enxofre, pela formação de um dissulfureto com um grupo tioalquilo ou tioarilo. Com excepção do grupo Boc, os grupos protectores são, muito convenientemente, aqueles que não são removidos por tratamento moderado com ácido. Estes grupos protectores são removidos por métodos tais como a hidrogenação catalítica ou tratamento com sódio em amoníaco líquido ou com HF, tal como é bem conhecido na arte.

Se se usam processos em fase sólida, o péptido é construído sequencialmente a partir do terminal carboxilo no sentido do terminal amino do péptido. A síntese em fase sólida inicia-se ligando, covalentemente, o terminal C de um aminoácido protegido a uma resina adequada, tal como resina de benzidrila (BHA), resina de metilbenzidrila (MBHA) ou resina de clorometilo (CMR), tal como se descreve, de um modo geral, na Patente dos E.U.A. 4 244 946. Usam-se as resinas de suporte BHA ou MBHA se se pretende que o terminal carboxilo do péptido produto seja uma carboxamida. Geralmente, usa-se um suporte CMR se se pretende que o terminal carboxilo do péptido produzido seja um grupo carboxilo, embora se possa usar, também, esta resina para produzir uma carboxamida ou um éster.

A modificação do grupo amino terminal do péptido é realizada por alquilação ou acetilação, como é geralmente conhecido na ar-



te. Estas modificações podem ser realizadas no aminoácido, antes da incorporação no péptido, ou no péptido, após este ter sido sintetizado e o grupo amino terminal ter sido libertado, mas antes da remoção dos grupos protectores.

Tipicamente, a acetilação realiza-se no grupo amino livre usando um halogeneto de acilo, anidrido ou éster activado, do alquil-ácido correspondente, na presença de uma amina terciária. A mono-alquilação é realizada, muito convenientemente, por alquilação redutiva do grupo amino com um aldeído ou cetona alifáticos, apropriados, na presença de um agente de redução moderado, tal como cianoboro-hidreto de lítio ou de sódio. A dialquilação bem como a quaternização podem ser realizadas por tratamento do grupo amino com um excesso de um halogeneto de alquilo na presença de uma base.

A síntese de péptidos em solução é realizada usando processos convencionais para formar ligações amida. Tipicamente, um aminoácido protegido por Boc, que possui um grupo carboxilo livre, é acoplado a um aminoácido protegido, que possui um grupo amino livre, usando um agente de acoplamento de carbodiimida adequado, tal como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC), opcionalmente na presença de catalisadores, tais como 1-hidroxibenzotriazole (HOBT) e dimetilaminopiridina (DMAP). São também adequados outros processos, tais como a formação de ésteres, anidridos e halogenetos de ácido, activados, do carboxilo livre de um aminoácido protegido por Boc, e subsequente reacção com a amina livre de um aminoácido protegido, opcionalmente, na presença de uma base. Por exemplo, trata-se um aminoácido ou péptido, protegido com Boc, num solvente anidro, tal como diclorometano ou tetra-hidrofurano (THF), na presença de uma base, tal como N-metilmorfolina ou uma trialkilamina, com cloroformato de isobutilo, para formar o anidrido misto que se faz reagir, subsequentemente, com a amina livre de um segundo aminoácido ou péptido protegido. O péptido preparado por estes processos pode ser desprotegido selectivamente, usando técnicas convencionais, no terminal amino ou carboxilo, e acoplado a outros péptidos ou aminoácidos usando técnicas similares. Após o

péptido estar completo, podem-se remover os grupos protectores, como aqui anteriormente se descreveu, por exemplo, por hidrogenação na presença de um catalisador de paládio ou de platina, ou por tratamento com sódio em amoníaco líquido, ácido fluorídrico, ácido trifluoroacético ou com uma base de metal alcalino.

Frequentemente, usam-se os ésteres para proteger o grupo carboxilo terminal de péptidos na síntese em solução. Estes podem ser convertidos em ácidos carboxílicos por tratamento com um hidróxido ou carbonato de metal alcalino, tal como hidróxido de potássio ou carbonato de sódio, numa solução alcoólica aquosa. Podem-se converter os ácidos noutros ésteres, através de um intermediário de acilo activado como anteriormente se descreveu.

As amidas e amidas substituídas do invento são preparadas a partir de ácidos carboxílicos dos péptidos de um modo semelhante. Assim, pode-se fazer reagir amoníaco ou uma amina substituída com um intermediário de acilo activado de um α -aminoácido ou de um oligopéptido, de grupo amino protegido, para produzir a amida. É conveniente usar agentes de acoplamento, tais como DCC, para formar amidas substituídas a partir do próprio ácido carboxílico e de uma amina adequada.

Adicionalmente, podem-se converter os ésteres de metilo do invento nas amidas ou nas amidas substituídas, directamente por tratamento com amoníaco ou com uma amina substituída, em solução de metanol. Satura-se uma solução metanólica do éster de metilo do péptido com amoníaco e agita-se num reactor pressurizado para se obter a carboxamida simples dos péptidos.

Descrevem-se, na arte, procedimentos para a determinação da constante de inibição (K_i) por análise de Dixon, p.e. em Dreyer, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 86, 9752-9756 (1989). Utiliza-se um ensaio peptidolítico usando o substrato Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Val-Val-NH₂ e protease de HIV recombinante, tal como se descreve em Stricker, et al., Proteins, 6, 134-154 (1989). Um valor de K_i menor indica uma maior afinidade de



ligação.

As composições farmacêuticas dos compostos do invento, ou dos seus derivados, podem ser formuladas como soluções ou pós liofilizados para administração parentérica. Os pós podem ser reconstituídos, antes do uso, por adição de um diluente adequado ou de outro transportador farmaceuticamente aceitável. A formulação líquida é, geralmente, uma solução aquosa, isotónica, tamponada. Exemplos de diluentes adequados incluem solução salina isotónica normal, dextrose, padrão a 5% em água ou solução de acetato de sódio ou de amónio, tamponada. Esta formulação é especialmente adequada para administração parentérica, mas pode também ser usada para administração oral ou pode estar contida num inalador ou nebulizador de dose controlada, para insuflação. Pode ser desejável adicionar excipientes tais como polivinilpirrolidona, gelatina, hidroxiceulose, goma arábica, polietilenoglicol, manitol, cloreto de sódio ou citrato de sódio.

Uma composição preferida para administração parentérica pode conter, adicionalmente, uma quantidade de composto encapsulada num transportador lipossómico. O lipossoma pode ser preparado por dispersão dos compostos numa fase aquosa com fosfolípidos, com ou sem colesterol, usando uma variedade de técnicas, incluindo agitação manual convencional, extrusão a alta pressão, evaporação de fase inversa e microfluidização. Um método adequado para preparar estas composições é descrito, mais detalhadamente, no Pedido de Patente copendente nº. 06/763484 que é aqui incorporado como referência. Um tal transportador pode ser opcionalmente dirigido ao seu local de acção por uma imunoglobulina ou por uma proteína reactiva, com a partícula viral ou com as células infectadas. Claro que a escolha destas proteínas estará dependente das determinantes antigénicas do vírus infectante. Um exemplo de uma tal proteína é a glicoproteína de células T, CD-4, ou um seu derivado, tal como a sCD-4 (CD-4 solúvel), que é reactiva com a capa de glicoproteína do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Estas proteínas estão descritas no Pedido de Patente copendente nº. 07/160463 que é aqui incorporado como referência. Podem-se conceber proteínas alvejantes similares, por métodos conhecidos

na arte, para outros vírus e estas são também consideradas no âmbito do invento.

Alternativamente, estes compostos podem ser encapsulados, preparados na forma de comprimido ou na forma de uma emulsão ou xarope para administração oral. Podem-se adicionar transportadores sólidos ou líquidos, farmacêuticamente aceitáveis, para melhorar ou estabilizar a composição, ou para facilitar a preparação da composição. Os transportadores líquidos incluem xarope, óleo de amendoim, azeite, glicerina, solução salina e água. Os transportadores sólidos incluem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, caulino, estearato de magnésio ou ácido esteárico, talco, pectina, goma arábica, ágar ou gelatina. O transportador pode também incluir um material de libertação retardada, tal como monoestearato de glicerol ou diestearato de glicerol, sozinho ou conjuntamente com uma cera. A quantidade de transportador sólido varia mas, preferivelmente, estará compreendida entre cerca de 20 mg e cerca de 1 g por unidade de dosagem. As composições farmacêuticas são preparadas seguindo as técnicas convencionais da farmácia envolvendo trituração, mistura, granulação e prensagem, conforme necessário, para formas de comprimido; ou trituração, mistura e enchimento, para formas de cápsula de gelatina dura. Quando se usa um transportador líquido, a composição estará na forma de um xarope, elixir, emulsão ou suspensão aquosa ou não aquosa. Uma tal formulação líquida pode ser administrada directamente p.o. ou pode ser usada para enchimento de uma cápsula de gelatina mole.

Para administração rectal pode-se combinar um pó pulverizado dos compostos do invento com um excipiente, tal como manteiga de cacau, glicerina, gelatina ou polietilenoglicóis, e molda-se na forma de um supositório. Podem-se também preparar pós pulverizados com uma preparação oleosa, gel, pomada ou emulsão, tamponada ou não tamponada, e administram-se através de um emplastro transdérmico.

No presente invento descreve-se, também, um método para o tratamento de infecções virais, particularmente, de infecções por



retrovírus, que compreende a administração de um composto de fórmula I a um paciente infectado com um vírus susceptível. O método é particularmente aplicável à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana do tipo 1. Quando se usam os compostos do invento para induzir actividade antiviral em pacientes que estão infectados com vírus susceptíveis e que requerem um tal tratamento, o método de tratamento compreende a administração oralmente, parentericamente, bucalmente, transdermicamente, intravenosamente, intramuscularmente, rectalmente ou por insuflação, de uma quantidade eficaz do composto escolhido, preferivelmente, disperso num transportador farmacêutico. As unidades de dosagem do ingrediente activo são seleccionadas na gama de 0,05 a 50 mg/kg de peso corporal. Tipicamente, as unidades de dosagem serão de 50 a 1000 mg. Para infecção aguda ou crónica, estas unidades de dosagem podem ser administradas de uma a dez vezes ao dia. A dosagem será facilmente determinada por um perito na arte e dependerá da idade, peso e condição do paciente, e da via de administração. Inclui-se aqui a terapia de combinação, tal como se descreve no Pedido de Patente Europeia nº. 337714, nas páginas 42-47.

Os Exemplos que se seguem servem para ilustrar o presente invento. Não se pretende que os Exemplos limitem, de modo algum, o âmbito do invento, sendo apresentados apenas para mostrar como preparar e usar os compostos do invento.

Nos Exemplos todas as temperaturas estão em graus Celsius. As análises de aminoácidos foram realizadas num Dionex Autoion 100. A análise do teor em péptido é baseada na análise de aminoácidos. Os espectros de massa FAB foram realizados num espectrómetro de massa VG Aab usando bombardeamento de átomo rápido. Os espectros de RMN foram registados a 250 MHz usando um Espectrómetro Bruker Am 250. As multiplicidades indicadas são: s=singuleto, d=duplete, t=tripleto, q=quarteto, m=multipléto e br indica um sinal largo.

Purificação de protease de HIV recombinante

Em Debouck, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 8903-6 (1987) descreveram-se métodos para exprimir protease de HIV

recombinante em E. Coli. A enzima usada para testar os compostos do invento foi produzida deste modo e purificada a partir do sedimento de células, como anteriormente se descreveu por Stickler et al. Proteins, 6, 139-154 (1989).

EXEMPLOS

Exemplo 1

Preparação do (3S,5S)-3,5-diamino-4-hidroxi-heptano 1

Preparação pelo procedimento do Esquema 1:

a) 1,2:4,5-dianidro-D-(+)-arabitol 9

Adicionou-se tricloroacetimidato de benzilo (29,1 ml, 201 mmole) a uma solução de D-(+)-arabitol (13,9 g, 91,4 mmole; seco azeotropicamente com tolueno) em acetonitrilo seco (200 ml), sob Ar, e agitou-se a mistura de um dia para o outro. Concentrou-se a solução por evaporação rotativa, dissolvem-se em acetato de etilo (500 ml), lavou-se com solução de NaHCO₃ a 5% (2x30 ml) e com salmoura (30 ml), secou-se sobre Na₂SO₄ e concentrou-se. Dissolveu-se o resíduo em THF seco (500 ml) e arrefeceu-se até -10°C, e adicionou-se metilato de sódio sólido (11,1 g, 205 mmole), com agitação mecânica sob Ar. Após 20 minutos, adicionou-se a mistura a éter (2,5 l), filtrou-se, através de papel de filtro de fibra de vidro para remover o metilato de sódio, e concentrou-se por evaporação rotativa a 30°C. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (sílica gel, éter:pentano 3:2) obtendo-se o composto do título 9 (3,96 g, 34,1 mmole, 37% de rendimento).

b) 1,2:4,5-dianidro-3-(O-benzil)-D-(+)-arabitol 10

Adicionou-se brometo de benzilo (8,92 ml, 75 mmole) a uma suspensão de NaH (1,8 g, 75 mmole) em THF (9 ml). Arrefeceu-se a mistura até -10°C sob Ar e adicionou-se o composto 9 (3,90 g, 34 mmole) em THF (9 ml), gota a gota, com agitação. Removeu-se o banho de gelo e deixou-se a mistura aquecer rapidamente até 40°C e arrefeceu-se de novo. Diluiu-se a mistura com ácido acético a 1% (100 ml) e extraiu-se com acetato de etilo (2x250 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos com solução de NaHCO₃ a 5% (75 ml) e com salmoura (75 ml), secaram-se sobre Na₂SO₄ e concentraram-se. Por cromatografia "flash" do resíduo (gradiente, 0-4% de acetato de

etilo em pentano) obteve-se o composto do título 10 (3,88 g, 17,2 mmole, 55% de rendimento). RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,4-7,1 (5H, m), 4,75 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,65 (1H, d; $J = 12$ Hz), 3,2 (1H, m), 3,05 (1H, m), 2,9 (1H, t; $J = 7$ Hz), 2,8 (2H, m), 2,65 (2H, m).

c) (2S,4S)-1,5-diazido-2,4-di-hidroxi-3-benziloxipentano 11

A 1,65 g (8,0 mmole) do composto 10 em 50 ml de água e 50 ml de dioxano, adicionaram-se 6,5 g (100 mmole) de NaN_3 e 340 mg (1 mmole) de bi-sulfato de tetra-n-butilamônio. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 4 h, arrefeceu-se e concentrou-se até ca. 50 ml por evaporação rotativa e extraiu-se com acetato de etilo (3x50 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados (Na_2SO_4) e concentraram-se até se obter um óleo, que foi combinado com éter:hexano (1:1) e que se deixou cristalizar a 4°C, obtendo-se 1,76 g do composto do título 11 (69% de rendimento). RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,5-7,3 (5H, m), 4,6 (2H, dd; $J = 12$ Hz), 4,0 (2H, m), 3,6-3,0 (6H, m).

d) (2S,4S)-1,5-diazido-2,4-di-(metanosulfoniloxi)-3-benziloxipentano 12

A 630 mg (2,15 mmole) do bis-azido-diol 11 em 6,0 ml de piridina adicionaram-se 350 μ l (4,5 mmole) de cloreto de metanosulfonilo a 0°C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25°C e agitou-se durante 20 h, depois diluiu-se com 12 ml de HCl 6N e extraiu-se com 100 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução de $NaHCO_3$ a 3%, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se. Por cromatografia "flash" do resíduo (95:5 CH_2Cl_2 :éter) obtiveram-se 867 mg (90% de rendimento) do composto do título 12. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,4-7,2 (5H, m), 5,0-4,7 (4H, m), 4,02 (2H dd, $J = 3$ Hz), 3,9-3,5 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,10 (3H, s).

e) (2S,4S)-1,2:4,5-di-(N-carbobenziloxi-imino)-3-benziloxipentano 13

A 310 mg (0,69 mmole) do composto 12 do passo (d) em 2 ml de THF seco, a 0°C, adicionaram-se 1,5 ml (1,5 mmole) de $LiAlH_4$ 1M em THF. Deixou-se a mistura aquecer até 25°C e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se água (0,1 ml), seguida de 0,1 ml de solução de NaOH a 15% e 0,4 ml de água. Agitou-se a mistura,

vigorosamente, com 10 ml de éter e filtrou-se. Por concentração da fase de éter obteve-se a bis-aziridina em bruto, que foi dissolvida em 5 ml de CH_2Cl_2 e combinada com 200 μl (1,4 mmole) de trietilamina e com 200 μl (1,4 mmole) de cloroformato de benzilo. Agitou-se a mistura, a 25°C durante 3 h, e, depois, filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (acetato de etilo:hexanos 1:5) obtendo-se 89 mg (28% de rendimento) do composto do título 13. RMN- H^1 (400 MHz; CDCl_3): δ 7,4-7,2 (15H, m), 5,0 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,93 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,88 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,84 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,74 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,39 (1H, d; $J = 12$ Hz), 2,82 (1H, t; $J = 6$ Hz), 2,6 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,25 (1H, d; $J = 6$ Hz), 2,15 (1H, d; $J = 6$ Hz), 2,04 (1H, d; $J = 3$ Hz), 2,02 (1H, d; $J = 3$ Hz). EM (DCI, NH_3): m/z 473,1 (M^+).

f) (3A,5S)-3,5-di-(carbobenziloxiamino)-4-benziloxi-heptano 14

A uma suspensão de CuI (72 mg, 0,375 mmole) em 1,5 ml de éter a -25°C, adicionaram-se 0,5 ml de CH_3Li 1,5M em éter. Arrefeceu-se a solução incolor resultante até -45°C e adicionou-se uma solução de bis-aziridina 13 (10 mg, 0,02 mmole) em 0,5 ml de éter. Após agitação a -45°C durante 1 h, deixou-se a mistura aquecer até 10°C durante um período de 6 h e, depois, agitou-se durante mais 2 h. Diluiu-se a mistura com 2 ml de solução aquosa saturada de NH_4Cl e com 1 ml de solução aquosa saturada de NH_3 e, depois, extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se obtendo-se o composto do título 14 (10 mg). RMN- H^1 (CDCl_3): δ 7,2 (15H, m), 5,2-4,9 (4H, m), 4,93 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,88 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,84 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,7 (2H, d; $J = 12$ Hz), 4,4 (2H, d; $J = 12$ Hz), 3,7 (2H, m), 3,4 (1H, d; $J = 2$ Hz), 1,6 (4H, m), 1,0 (3H, t; $J = 7$ Hz), 0,9 (3H, t; $J = 7$ Hz).

g) (3S,5S)-3,5-diamino-4-hidroxi-heptano 1

Agita-se o produto do passo (f) com 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (50% em peso) em solução metanólica 0,1N de HCl , sob atmosfera de hidrogénio, durante 24 h. Por filtração e remoção dos solventes obtém-se o composto do título 1, na forma do sal di-hidrocloreto, no qual X^1 e X^2 são hidrogénio e R^1 e R^2 são etil-

10.

Preparação pelo procedimento do Esquema 2

a) (3R,5R)-3,5-di-hidroxi-4-benziloxi-heptano 15

A uma suspensão de CuI (143 mg, 0,75 mmole) em 3 ml de éter, a -35°C , adicionou-se metil-lítio (1 ml, 1,5M em éter; 1,5 mmole). Agitou-se a solução incolor resultante, a -30°C durante 30 minutos e, depois, arrefeceu-se até -78°C . Adicionou-se uma solução de bis-epóxido 10 (78 mg, 0,37 mmole) em 2 ml de éter. Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25°C durante 4 h, e adicionaram-se solução aquosa saturada de NH_4Cl e solução aquosa concentrada de NH_3 . Extraíu-se a mistura com éter, secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 e removeu-se o solvente obtendo-se o composto do título (93 mg, 100% de rendimento). RMN- H^1 (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (5H, m), 4,7 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,55 (1H, d; $J = 12$ Hz), 3,9-3,7 (2H, m), 3,2 (1H, dd), 2,5 (2H, b), 1,6-1,4 (4H, m), 1,0 (3H, t; $J = 7$ Hz), 0,9 (3H, t; $J = 7$ Hz).

b) (3R,5R)-3,5-metanossulfoniloxi-4-benziloxi-heptano 16

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,3 ml), gota a gota, ao diol 15 (93mg) em piridina (1 ml) a 0°C . Deixou-se a mistura aquecer até 25°C . Após 12 horas, diluiu-se a mistura com HCl 6N (10 ml) frio e extraíu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se o extracto orgânico com solução de NaHCO_3 a 3%, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" obtendo-se o composto do título (83 mg, 56% de rendimento). RMN- H^1 (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 4,75 (1H, m), 4,7 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,6 (1H, d; $J = 12$ Hz), 4,58 (1H, m), 3,9 (1H, dd; $J = 2,6$ Hz), 3,0 (3H, s), 2,9 (3H, s), 2,1-1,5 (4H, m), 1,05 (3H, t; $J = 7$ Hz), 1,0 (3H, t; $J = 7$ Hz).

c) (3S,5S)-3,5-diazido-4-benziloxi-heptano 17

Aqueceu-se uma mistura do bismesilato 16 (83 mg, 0,21 mmole) e azida de sódio (0,5 g, 7,7 mmole) em 1,5 ml de dimetilformamida, a 70°C durante 12 h. Após arrefecimento, adicionou-se acetato de etilo (20 ml), filtrou-se a mistura e concentrou-se. Por cromatografia "flash" do resíduo obteve-se o composto do título (54 mg, 90% de rendimento). RMN- H^1 (CDCl_3): δ 7,4-7,2 (5H, m), 4,65

(2H, s), 3,5-3,2 (3H, m), 2,0-1,5 (4H, m), 1,1 (3H, t; J = 6 Hz), 1,05 (3H, t; J = 6 Hz).

d) (3S,5S)-3,5-diamino-4-benziloxi-heptano 18

A 328 mg (1,14 mmole) do bis-azida 17 em 5 ml de THF a 0°C, adicionaram-se 200 mg de LiAlH₄. Deixou-se a mistura aquecer até 25°C e agitou-se durante 5 h. Extinguiu-se a reacção pela adição de 0,5 ml de solução de NaOH a 15%, agitou-se durante 15 minutos, diluiu-se com 150 ml de éter e filtrou-se. Por concentração do filtrado obteve-se o composto do título (278 mg, 100% de rendimento). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,26 (5H, m), 4,5 (2H, dd; J = 12 Hz), 3,1 (1H, dd; J = 4,6 Hz), 2,9 (1H, m), 2,75 (1H, m), 1,8-1,0 (10H, m), 0,9 (3H, t; J = 7 Hz), 0,85 (3H, t; J = Hz).

e) (3S,5S)-3,5-diamino-4-hidroxi-heptano 1

Ao produto diamina 18 (52 mg) em 4 ml de metanol adicionaram-se 50 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono e 2 gotas de HCl aquoso concentrado. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ durante 16 h, depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título 1 (53 mg) na forma do sal di-hidrocloreto. RMN-H¹ (CD₃OD): δ 3,75 (1H, dd; J = 4,7 Hz), 3,2-3,0 (2H, m), 1,8-1,4 (4H, m), 0,9 (6H, t; J = 7 Hz).

Exemplo 2

Preparação do (3S,5S)-3,5-di-(alanilalanil)amino-4-hidroxi-heptano 2

a) (3S,5S)-3,5-di-(carbобензилloxialanilalanil)amino-4-benziloxi-heptano 19

Ao produto diamina 18 do Exemplo 1, passo k (87 mg, 0,37 mmole) em 6 ml de DMF, adicionaram-se 221 mg (0,75 mmole) de carbобензилloxialanilalanina, 115 mg (0,75 mmole) de HOBT e 154 mg (0,75 mmole) de DCC. Agitou-se a mistura de um dia para o outro, depois concentrou-se, retomou-se em acetato de etilo, filtrou-se, lavou-se com água e com salmoura e secou-se (MgSO₄). Por remoção do solvente seguida de MPLC (silica; 2% de metanol em CH₂Cl₂) obteve-se o composto do título (109 mg). RMN-H¹ (DMSO-d₆): δ 8,0-7,2 (21H, m), 5,0 (4H, bs), 4,6 (2H, dd; J = 12 Hz), 4,2 (2H, m), 4,0 (2H, m), 3,8 (1H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, dd; J = 4,7 Hz), 1,7-1,3 (4H, m), 1,1 (12H, m), 0,75 (6H, t).

b) (3S,5S)-3,5-di-(alanilalanil)amino-4-hidroxi-heptano 2

Ao produto 19 do passo (a) (4,5 mg) em 1 ml de DMF adicionaram-se 10 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ durante 6 h, depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título 2 (3 mg) no qual X¹ e X² são AlaAla e R¹ e R² são etilo. RMN-H¹ (CD₃OD): δ 4,3 (2H, m), 3,8 (2H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,8-1,2 (16H, m), 0,8 (6H, dt).

Exemplo 3

Preparação do (3S,5S)-3,5-di-(carbобензилloxivalil)amino-4-hidroxi-heptano 3

A 133 mg (0,5 mmole) de Cbz-Val em 2 ml de THF a -40°C, adicionaram-se 65 µl (0,5 mmole) de cloroformato de isobutilo. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de 25 mg (0,17 mmole) do hidrocloreto de diamina 1 e 50 µl de NMM em 1 ml de DMF. Aqueceu-se a mistura, lentamente, até 20°C, e agitou-se de um dia para o outro, depois diluiu-se com acetato de etilo, lavou-se com HCl a 5%, com solução de NaHCO₃ a 5% e com salmoura, e concentrou-se a fase orgânica. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (acetato de etilo:hexanos) obtendo-se o composto do título 3 (18 mg) no qual X¹ e X² são Cbz-Val e R¹ e R² são etilo. RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,5-7,3 (10H, m), 6,9 (1H, br d), 6,35 (1H, br d), 5,5 (H, br d), 5,25 (1H, br d), 5,1 (4H, br s), 4,0-3,1 (6H, m), 2,4-2,1 (2H, m), 2,0-1,4 (4H, m), 1,0-0,8 (18H, m). EM (FAB): m/z 613,2 (M+H)⁺.

Exemplo 4

Preparação do (2S,4S)-2,4-di-(alanilalanil)amino-3-hidroxi-1,5-difenilpentano 4

a) (2R,4R)-2,4-di-hidroxi-3-benziloxi-1,5-difenilpentano 20

A uma suspensão de CuI (191 mg, 1 mmole) em éter (5 ml) a -60°C, adicionou-se fenil-lítio (4,0 ml, 2,0 mmole; 0,5 M em éter, recentemente preparado a partir de bromobenzeno e de arame de lítio). Aqueceu-se a mistura até -50°C e, depois, arrefeceu-se de novo até -78°C. Adicionou-se uma solução de bis-epóxido 10 (40 mg, 0,19 mmole) em éter (1 ml). Deixou-se a mistura aquecer até -25°C, durante 6 h com agitação. Após mais 12 h, diluiu-se a mis-

tura com éter e lavou-se com 20 ml de uma mistura 1:1 de solução aquosa de amoníaco concentrada:solução saturada de NH_4Cl . Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia líquida de média pressão (acetato de etilo:hexanos 1:4) obtendo-se o composto do título 20 (22 mg, 30% de rendimento) na forma de um sólido incolor. RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,5-7,0 (15H, m), 4,75 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,55 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,2 (2H, m), 3,3 (1H, m), 3,0-2,7 (6H, m).

b) (2S,4S)-2,4-di-(alanilalanil)amino-3-hidroxi-1,5-difenilpentano 4

O composto do título 4, no qual X^1 e X^2 são AlaAla e R^1 e R^2 são PhCH_2 é preparado a partir do composto 20 pelos procedimentos do Exemplo 2.

Exemplo 5

Preparação do (4R,6R)-4,6-diamino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 5

a) (4R,6R)-4,6-di-hidroxi-5-benziloxi-2,8-dimetil-1,8-nonadieno 21

A uma suspensão de CuI (192 mg, 1,0 mmole) em éter (2 ml), a -60°C , adicionou-se isopropenil-lítio (5,2 ml, 2,0 mmole; 0,38M em éter; recentemente preparado a partir de 2-bromopropeno e de arame de lítio). Aqueceu-se a mistura até -45°C e, depois, arrefeceu-se de novo até -78°C . Adicionou-se uma solução do bis-epóxido 10 (60 mg, 0,29 mmole) em éter (5 ml). Deixou-se a mistura aquecer até 0°C , durante 2 h com agitação. Diluiu-se a mistura com éter e lavou-se com 5 ml de uma mistura 1:1 de solução aquosa concentrada de amoníaco:solução saturada de NH_4Cl . Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 e concentrou-se obtendo-se o composto do título 21 (81 mg, 96% de rendimento) na forma de um sólido incolor. RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,3 (5H, m), 4,9 (1H, bs), 4,85 (1H, bs), 4,80 (1H, bs), 4,65 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,58 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,0 (2H, m), 3,3 (1H, dd; $J=2,5$ Hz), 2,55 (1H, d; $J=6$ Hz), 2,55 (1H, d; $J=4$ Hz), 2,5-2,1 (4H, m), 1,7 (1H, s).

b) (4R,6R)-4,6-di-hidroxi-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 22

Ao produto 21 do passo (a) (105 mg, 0,38 mmole) em CH_2Cl_2

(1 ml) adicionaram-se 55 mg Ir(COD)Py(PCy)₃PF₆ (catalisador de Crabtree). Agitou-se a mistura durante 6 h sob uma atmosfera de H₂, depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título 22 (110 mg, 100% de rendimento). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,3 (5H, m), 4,6 (1H, dd; J=12 Hz), 4,0 (2H, m), 3,1 (1H, br s), 2,7 (2H, br s), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,8 (12H, m).

c) (4R,6R)-4,6-di-(metanossulfonilo)-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 23

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,25 ml), gota a gota, ao diol 22 (93 mg) em piridina (1 ml) a 0°C. Deixou-se a mistura aquecer até 25°C. Após 10 h diluiu-se a mistura com HCl 6N frio (10 ml) e extraiu-se com CH₂Cl₂. Lavou-se o extracto orgânico com solução de NaHCO₃ a 3%, secou-se sobre MgSO₄ e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" obtendo-se o composto do título 23 (210 mg). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,4 (5H, m), 5,0 (1H, d; J=12 Hz), 4,7 (1H, m), 4,6 (1H, d; J=12 Hz), 3,85 (1H, dd; J=4,7 Hz), 3,0 (3H, s), 2,0 (3H, s), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,9 (12H, m).

d) (4R,6R)-4,6-diazido-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 24

Ao produto 23 do passo (c) (210 mg) em 2 ml de DMF, adicionaram-se 870 mg (15 mmole) de NaN₃. Aqueceu-se a mistura a 70°C durante 7 h, depois arrefeceu-se e diluiu-se com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por MPLC (acetato de etilo:hexanos 1:20) obtendo-se o composto do título 24 (52 mg). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,3 (5H, m), 4,55 (2H, dd; J=12 Hz), 3,4-3,15 (3H, m), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,75 (12H, m).

e) (4S,6S)-4,6-diamino-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 25

Ao produto 24 do passo (d) (52 mg, 0,15 mmole) em THF (3 ml) adicionaram-se 80 mg de LiAlH₄ (2 mmole) a 0°C. Agitou-se a mistura a 25°C, de um dia para o outro, depois extinguiu-se com NaOH 1N e diluiu-se com éter (50 ml). Por filtração e concentração obteve-se o composto do título 25 (44 mg) na forma de um óleo incolor. RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,3 (5H, m), 4,6 (2H, dd; J = 12 Hz), 3,1 (1H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 1,9-1,1 (16H, m), 1,0-0,8 (12H, m).

f) di-hidrocloreto de (4R,6R)-4,6-diamino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 5

A 165 mg da diamina 25 do passo (e) em 10 ml de metanol, contendo 5 gotas de HCl conc. adicionaram-se 100 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono. Agitou-se a mistura de um dia para o outro sob uma atmosfera de H₂, depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título 5 (75 mg) no qual X¹ e X² são hidrogênio e R¹ e R² são isobutilo. RMN-H¹ (CD₃OD): δ 3,7 (1H, m), 3,2 (1H, m), 1,8-1,0 (6H, m), 0,99-0,8 (12H, m).

Exemplo 6

Preparação do (4R,6R)-4,6-di-(alanilalanil)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 6

a) (4R,6R)-4,6-di-(carbobenziloxialanilalanil)amino-5-benziloxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 26

Ao produto 25 do Exemplo 5, passo (e) (44 mg, 0,15 mmole) em 2 ml de DMF, adicionaram-se 110 mg de Cbz-AlaAla (0,375 mmole), 58 mg (0,375 mmole) de HOBT e 72 mg (0,375 mmole) de DCC. Agitou-se a mistura durante 48 h a 25°C, depois diluiu-se com 20 ml de acetato de etilo e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se por MPLC (gradiente, 0-5% de metanol em CH₂Cl₂) obtendo-se o composto do título 26 (24 mg). RMN-H¹ (CD₃OD): δ 8,0-7,2 (21H, m), 5,0 (4H, dd sobrepostos), 4,2 (2H, m), 4,0 (4H, m), 3,5 (1H, br s), 1,7-1,15 (18H, m), 0,9-0,7 (12H, br t).

b) (4R,6R)-4,6-di-(alanilalanil)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 6

Ao produto 26 do passo (a) (12 mg) em 2 ml de DMF, adicionaram-se 50 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ durante 10 h, depois diluiu-se com metanol, filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título 6 (7,5 mg) no qual X¹ e X² são AlaAla e R¹ e R² são isobutilo. RMN-H¹ (CD₃OD): δ 4,25 (2H, m), 3,8 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,1 (1H, br d), 1,6-1,1 (18H, m), 0,7 (12H, br d).

Exemplo 7Preparação do (4R,6R)-4,6-di-(carbобенziloxi)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 7

A 6,0 mg do produto hidrocloreto de bis-amina 5 em 0,5 ml de CH_2Cl_2 , a 20°C, adicionaram-se 5 ml de trietilamina e 10 ml de cloroformato de benzilo. Após 3 h de agitação, aplicou-se a mistura a uma coluna de sílica e eluiu-se com CH_2Cl_2 , seguido de éter, obtendo-se o composto do título 7 (4,6 mg) no qual X^1 e X^2 são Cbz e R^1 e R^2 são isobutilo. RMN- H^1 (CDCl_3): δ 7,3 (10H, bs), 5,1-4,9 (6H, m), 3,9-3,7 (2H, m), 3,5-3,35 (2H, m; 1H permutável com D_2O), 1,7-1,5 (4H, m), 1,3-1,2 (2H, m), 1,1-0,8 (12H, m).

Exemplo 8Preparação do (4R,6R)-4,6-di-(carbобенziloxivalil)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 8

O composto do título 8, no qual X^1 e X^2 são Cbz-Val e R^1 e R^2 são isobutilo, foi preparado pelo procedimento do Exemplo 3, com exceção de se ter usado o composto 5 em vez do composto 1. RMN- H^1 (250 MHz, CDCl_3) 7,5-7,28 (m, 10H), 6,8 (br s, 1H), 6,3 (br d, 1H), 5,6 (br s, 1H), 5,25 (br d, 1H), 5,1 (br s, 4H), 4,5-3,5 (m, 6H), 1,5-2,5 (m, 6H), 0,6-1,0 (m, 24 H).

Exemplo 9Preparação do (2S,4S)-1,5-difenil-3-hidroxi-2,4-bis(benziloxicarbonilaminovalinilamino)pentano 40a) (2R,4R)-1,2:4,5-dianidro-3-benziloxiarabitol 33

A uma solução de 15,2 g (100 mole) de D(+)-arabitol, em 350 ml de piridina, arrefecida num banho de gelo, adicionaram-se 38,8 g (203,5 mmole) de cloreto de p-toluenossulfonilo em pequenas porções. Agitou-se durante 3 h, aqueceu-se à temperatura ambiente e adicionou-se a 500 ml de éter. Separou-se a fase de éter e extraiu-se a fase aquosa com 800 ml de éter. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com 400 ml de solução de bicarbonato de sódio a 3%, secaram-se sobre sulfato de magnésio anidro e removeram-se os solventes in vacuo obtendo-se 34,17 g (74%) do ditosilato 32. RMN- H^1 (CD_3COCD_3) δ 7,75 (d, 4 H, $J=7$ Hz), 7,25 (d, 4 H, $J=7$ Hz), 4,4-3,5 (m, 7 H), 3,2 (b, 3 H), 2,5 (s, 6H).

A 10 g (55-60% em óleo, 230 mmole) de hidreto de sódio em 300 ml de THF, adicionou-se, a 0°C, uma solução do bistosilato 32 em 200 ml de THF e agitou-se vigorosamente durante 1 h. Tratou-se a mistura reaccional pela adição, gota a gota, de 12 ml de brometo de benzilo em 10 ml de THF e agitou-se a 0°C durante 1 h. Deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Extinguiu-se com 50 ml de água, gota a gota, a 0°C. Extraíu-se com éter, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e removeram-se os solventes in vacuo. Filtrou-se o óleo residual através de sílica gel (eluiu-se primeiro com hexano para remover o brometo de benzilo não reagido e, depois, com acetato de etilo:hexano 1:4) obtendo-se 9,0 g de bis-epóxido na forma de um líquido ligeiramente oleoso. Purificou-se adicionalmente por cromatografia "flash" (sílica, acetato de etilo:hexano 1:10) obtendo-se 6,10 g de diepóxido 33. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,4-7,1 (m, 5H), 4,75 (d, 1H, J=12 Hz), 4,65 (d, 1H, J=12 Hz), 3,2 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,9 (t, 1H, J=7 Hz), 2,8 (m, 2H), 2,65 (m, 2H).

b) (2R,4R)-1,5-difenil-3-benziloxi-2,4-di-hidroxipentano 34

A uma suspensão de 2,99 g (15,5 mmole) de iodeto de cobre (I) em 30 ml de THF, adicionaram-se 18 ml de solução de fenil-lítio 1,8 M em ciclo-hexano (frasco aberto recentemente). Aqueceu-se a mistura reaccional a -50°C e arrefeceu-se de novo até -78°C, adicionou-se uma solução de 1,01 g (4,9 mmole) do bis-epóxido 33 em 10 ml de THF e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se de um dia para o outro. Processou-se como usualmente obtendo-se 1,75 g do diol 34 na forma de um óleo. Por trituração com éter/hexano, obtiveram-se 1,45 g (82%) de um sólido incolor. Análise calculada para C₂₄H₂₆O₃: C(79,53), H(7,23); Encontrado: C(79,25), H(7,18); EM (DCI, NH₃) (M+H)⁺ 364,5; RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,4-6,8 (m, 15H), 4,62 (d, 1H, J=12 Hz), 4,5 (d, 1H, J=12 Hz), 4,2 (m, 2H), 3,3 (dd, 1H, J=), 2,8 (m, 4H).

c) (2R,4R)-1,5-difenil-3-benziloxi-2,4-bis(metanossulfoniloxi)-pentano 35 e (2S,4S)-1,5-difenil-3-benziloxi-2,4-diazidopentano 36

A 400 mg do diol em 5 ml de piridina a 0°C, adicionou-se 1 ml de cloreto de metanossulfonilo e agitou-se durante 18 h à temperatura ambiente. Adicionou-se a 20 ml de ácido clorídrico 3N arrefecido em gelo, extraiu-se com 50 ml de cloreto de metileno, lavou-se com solução de bicarbonato de sódio a 3%, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e removeram-se os solventes in vacuo obtendo-se 1,20 g de 35 na forma de um óleo.

Dissolveu-se o produto em bruto anterior em 5 ml de DMSO e adicionaram-se 1,05 g (16 mmole) de azida de sódio. Aqueceu-se a mistura reaccional a 80°C durante 6 h e, depois, a 100°C durante mais 8 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se com éter e removeu-se por filtração a azida de sódio não reagida. Removeram-se os solventes combinados in vacuo e submeteu-se o resíduo a cromatografia "flash" obtendo-se 285 mg de uma mistura inseparável da monoazida 36, (2S,4S)-1,5-difenil-3-benziloxi-4-azidopent-1-eno e da bis-azida 37, numa proporção de 70:30 conforme se determinou por RMN-H¹.

d) (2S,4S)-1,5-difenil-3-benziloxi-2,4-diaminopentano 38

A 279 mg da mistura dos produtos de azida (36+37) obtida anteriormente, em 10 ml de dietiléter, a 0°C, adicionaram-se 3 ml de uma solução 1M de alumino-hidreto de lítio em THF, durante 10 minutos. Agitou-se a 0°C durante 30 minutos, aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante 3 h. Arrefeceu-se num banho de gelo e extinguiu-se com 1 ml de solução de hidróxido de sódio a 10%, diluiu-se com éter e agitou-se durante 2 h. Removeu-se o precipitado por filtração através de celite e lavou-se com éter. Por remoção dos solventes seguida de cromatografia em 10 g de Florisil (hexano, acetato de etilo:hexano 1:4 e, depois, metanol) obtiveram-se 112 mg da diamina 38 pura. RMN-H¹ (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,2 (m, 15 H), 4,7 (d, 21 H, J=12 Hz), 4,5 (d, 21H, J=1 H), 4,1 (m, 1H), 2,3-3,2 (m, 6 H).

e) (2S,4S)-1,5-difenil-3-hidroxi-2,4-diaminopentano 39

Submeteram-se 62 mg do composto de diamino a hidrogenação em 10 ml de metanol, contendo 75 mg de ácido clorídrico concentrado, sobre 25 mg de Pd/C. Agitou-se durante 8 h, removeu-se o catalisador por filtração e lavou-se com metanol. Por remoção dos solventes obtiveram-se 68 mg de um sólido a partir do qual, por trituração com hexano:éter, se obtiveram 48 mg da diamina pura, na forma de hidrocloreto. RMN- H^1 (CD_3OD , 250 MHz) δ 7,4-6,9 (m, 10 H), 4,1 (bd, 1H, $J=6$ Hz), 3,5-3,7 (m, 2 H), 2,5-3,4 (m, 4 H).

f) (2S,4S)-1,5-difenil-3-hidroxi-2,4-bis(benziloxicarbonilamino-valinilamino)pentano 40

O produto do título foi preparado pelo método do anidrido misto, a partir de 37 mg (0,107 mmole) do hidrocloreto de diamina, 150 mg de Cbz-Val, 98 μ l de N-metilmorfolina e 80 μ l de cloroformato de isobutilo, obtendo-se 68 mg de um sólido branco. Prepararam-se amostras analíticas por cromatografia em coluna "flash" (silica, 10% de $MeOH/CH_2Cl_2$). EM(ES/EM) ($M-H$) $^+$ 735; RMN- H^1 ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,4-7,0 (m, 20 H), 6,1 (d, 1H, $J=7$ Hz), 5,5 (d, 1H, $J=7$ Hz), 5,0 (m, 8 H), 4,0 (m, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 2,8-3,4 (m, 4 H), 2,2 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,9 (d, 3 H, $J=7$ Hz), 0,86 (d, 3 H, $J=7$ Hz), 0,7 (d, 3 H, $J=7$ Hz), 0,55 (d, 3 H, $J=7$ Hz).

Exemplo 10Preparação do (3S,5S)-3,5-di-(carbobenziloxialanilalanil)amino-4-hidroxi-heptano 50a) (2R,4R)-1,5-diazido-2,4-di-hidroxi-3-benziloxipentano 41

A 1,65 g (8,0 mmole) do bis-epóxido 33 em 50 ml de água e 50 ml de dioxano, adicionaram-se 6,5 g (100 mmole) de NaN_3 e 340 mg (1 mmole) de bis-sulfato de tetra-n-butilamónio. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 4 h, arrefeceu-se, concentrou-se até um volume de ca. 50 ml, por evaporação rotativa, e extraiu-se com acetato de etilo (3x50 ml). Secaram-se os extractos orgânicos combinados (Na_2SO_4) e concentraram-se até se obter um óleo, que foi combinado com éter:hexano (1:1) e que se deixou cristalizar a 4°C obtendo-se 1,76 g do composto do título (69% de rendimento). RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,5-7,3 (5H, m),

4,6 (2H, dd; J=12 Hz), 4,0 (2H, m),, 3,6-3,0 (6H, m).

b) (2R,4R)-1,5-diazido-2,4-di-(metanossulfoniloxi)-3-benziloxipentano 42


A 630 mg (2,15 mmole) do bis-azidodiol 41 em 6,0 ml de piridina, adicionaram-se 350 μ l (4,5 mmole) de cloreto de metanossulfonilo a 0°C. Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25°C e agitou-se durante 20 h, depois, diluiu-se com 12 ml de HCl 6N e extraiu-se com 100 ml de diclorometano. Lavou-se a fase orgânica com solução de NaHCO₃ a 3%, secou-se (Na₂SO₄) e concentrou-se. Por cromatografia "flash" do resíduo (95:5 CH₂Cl₂:éter) obteve-se 867 mg (90% de rendimento) do composto do título. RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,4-7,2 (5H, m), 5,0-4,7 (4H, m), 4,02 (2H, dd, J=3 Hz), 3,9-3,5 (4H, m), 3,15 (3H, s), 3,10 (3H, s).

c) (2S,4S)-1,2:4,5-di-(N-carbobenziloxi-imino)-3-benziloxipentano 43

A 310 mg (0,69 mmole) do composto 42 em 2 ml de THF seco, a 0°C, adicionaram-se 1,5 ml (1,5 mmole) de LiAlH₄ 1M em THF. Deixou-se a mistura aquecer até 25°C e agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se água (0,1 ml), seguida de 0,1 ml de solução de NaOH a 15% e de 0,4 ml de água. Agitou-se a mistura, vigorosamente, com 10 ml de éter e filtrou-se. Por concentração da fase de éter obteve-se a bis-aziridina em bruto, que foi dissolvida em 5 ml de CH₂Cl₂ e combinada com 200 μ l (1,4 mmole) de trietilamina e com 200 μ l (1,4 mmole) de cloroformato de benzilo. Agitou-se a mistura a 25°C durante 3 h e, depois, filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (acetato de etilo:hexanos 1:5) obtendo-se 89 mg (28% de rendimento) do composto do título. RMN-H¹ (400 MHz; CDCl₃): δ 7,4-7,2 (15H, m), 5,0 (1H, d; J=12 Hz), 4,93 (1H, d; J=12 Hz), 4,88 (1H, d; J=12 Hz), 4,84 (1H, d; J=12 Hz), 4,74 (1H, d; J=12 Hz), 4,39 (1H, d; J=12 Hz), 2,82 (1H, t; J=6 Hz), 2,6 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,25 (1H, d; J=6 Hz), 2,15 (1H, d; J=6 Hz), 2,04 (1H, d; J=3 Hz), 2,02 (1H, d; J=3 Hz). EM (DCI, NH₃): m/z 473,1 (M⁺).

d) (3S,5S)-3,5-di-(carbobenziloxiamino)-4-benziloxi-heptano 44

A uma suspensão de CuI (72 mg, 0,375 mmole) em 1,5 ml de



éter, a -25°C , adicionaram-se 0,5 ml de uma solução 1,5M de CH_3Li em éter. Arrefeceu-se a solução incolor resultante até -45°C e adicionou-se uma solução da bis-aziridina 43 (10 mg, 0,02 mmole) em 0,5 ml de éter. Após agitação a -45°C durante 1 h, deixou-se a mistura aquecer até 10°C durante um período de 6 h e, depois, agitou-se durante mais 2 horas. Diluiu-se a mistura com 2 ml de solução aquosa saturada de NH_4Cl e com 1 ml de solução aquosa saturada de NH_3 e, depois, extraiu-se com éter. Lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se (Na_2SO_4) e concentrou-se, obtendo-se o composto do título (10 mg). RMN-H^1 (CDCl_3): δ 7,2 (15H, m), 5,2-4,9 (4H, m), 4,93 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,88 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,84 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,7 (2H, d; $J=12$ Hz), 4,4 (2H, d; $J=12$ Hz), 3,7 (2H, m), 3,4 (1H, d; $J=2$ Hz), 1,6 (4H, m), 1,0 (3H, t; $J=7$ Hz), 0,9 (3H, t; $J=7$ Hz). $\text{EM}(\text{DCI}, \text{NH}_3)$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 505,1.

e) (3R,5R)-3,5-di-hidroxi-4-benziloxi-heptano 45

A uma suspensão de CuI (143 mg, 0,75 mmole) em 3 ml de éter, a -35°C , adicionou-se metil-lítio (1 ml, 1,5M em éter; 1,5 mmole). Agitou-se a solução incolor resultante a -30°C durante 30 minutos e, depois, arrefeceu-se até -78°C . Adicionou-se uma solução do bis-epóxido 33 (78 mg, 0,37 mmole) em 2 ml de éter. Deixou-se a mistura reaccional aquecer até 25°C , durante 4 h, e adicionaram-se solução aquosa saturada de NH_4Cl e solução aquosa concentrada de NH_3 . Extraíu-se a mistura com éter, secou-se a fase orgânica sobre Na_2SO_4 e removeu-se o solvente obtendo-se o composto do título (93 mg, 100% de rendimento). RMN-H^1 (CDCl_3): δ 7,4-7,1 (5H, m), 4,7 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,55 (1H, d; $J=12$ Hz), 3,9-3,7 (2H, m), 3,2 (1H, dd), 2,5 (2H, b), 1,6-1,4 (4H, m), 1,0 (3H, t; $J=7$ Hz), 0,9 (3H, t; $J=12$ Hz); $\text{EM}(\text{DCI}, \text{NH}_3)$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 239,2.

f) (3R,5R)-3,5-metanossulfoniloxi-4-benziloxi-heptano 46

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,3 ml), gota a gota, no diol 45 (93 mg) em piridina (1 ml) a 0°C . Deixou-se a mistura aquecer até 25°C . Após 12 h diluiu-se a mistura com HCl 6N (10 ml) frio e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se o extracto orgânico com solução de NaHCO_3 a 3%, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" obtendo-se o composto do título (83 mg, 56% de rendimento). RMN-H^1

(CDCl₃): δ 7,4-7,2 (5H, m), 4,75 (1H, m), 4,7 (1H, d; J=12 Hz), 4,6 (1H, d; J=12 Hz), 4,58 (1H, m), 3,9 (1H, dd; J=2,6 Hz), 3,0 (3H, s), 2,9 (3H, s), 2,1-1,5 (4H, m), 1,05 (3H, t; J=7 Hz), 1,0 (3H, t; J=7 Hz).

g) (3S,5S)-3,5-diazido-4-benziloxi-heptano 47

Aqueceu-se uma mistura do bismesilato 46 (83 mg, 0,21 mmole) e de azida de sódio (0,50 g, 7,7 mmole) em 1,5 ml de dimetilformamida, a 70°C durante 12 h. Após arrefecimento, adicionou-se acetato de etilo (20 ml) e filtrou-se a mistura e concentrou-se. Por cromatografia "flash" do resíduo obteve-se o composto do título (54 mg, 90% de rendimento). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,4-7,2 (5H, m), 4,65 (2H, s), 3,5-3,2 (3H, m), 2,0-1,5 (4H, m), 1,1 (3H, t; J=6 Hz), 1,05 (3H, t; J=6 Hz).

h) (3S,5S)-3,5-diamino-4-benziloxi-heptano 48

A 328 mg (1,14 mmole) da bis-azida 47 do passo (j) em 5 ml de THF a 0°C, adicionaram-se 200 mg de LiAlH₄. Deixou-se a mistura aquecer até 25°C e agitou-se durante 5 h. Extinguiu-se a reacção pela adição de 0,5 ml de solução de NaOH a 15%, agitou-se durante 15 minutos, diluiu-se com 150 ml de éter e filtrou-se. Por concentração do filtrado obteve-se o composto do título (278 mg, 100% de rendimento). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,26 (5H, m), 4,5 (2H, dd; J=12 Hz), 3,1 (1H, dd; J=4,6 Hz), 2,9 (1H, m), 2,75 (1H, m), 1,8-1,0 (10H, m), 0,9 (3H, t; J=7 Hz), 0,85 (3H, t; J=7 Hz).

i) (3S,5S)-3,5-diamino-4-hidroxi-heptano 49

A 52 mg do produto diamina 48 em 4 ml de metanol, adicionaram-se 50 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono e duas gotas de HCl aquoso concentrado. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ durante 16 h, depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título (53 mg) na forma do sal di-hidrocloreto. RMN-H¹ (CD₃OD): δ 3,75 (1H, dd; J=4,7 Hz), 3,2-3,0 (2H, m), 1,8-1,4 (4H, m), 0,9 (6H, t; J=7 Hz).

j) (3S,5S)-3,5-di-(carbобензилloxialanilalanil)amino-4-hidroxi-heptano 50

Ao produto diamina 49 (87 mg, 0,37 mmole) em 6 ml de DMF,

adicionaram-se 221 mg (0,75 mmole) de carbobenziloxialanilalanina, 115 mg (0,75 mmole) de HOBT e 154 mg (0,75 mmole) de DCC. Agitou-se a mistura de um dia para o outro, depois concentrou-se, retomou-se em acetato de etilo, filtrou-se, lavou-se com água e com salmoura e secou-se (MgSO_4). Por remoção do solvente seguida de MPLC (silica; 2% de metanol em CH_2Cl_2) obteve-se o composto do título (109 mg). RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,0-7,2 (21H, m), 5,0 (4H, bs), 4,6 (2H, dd; $J=12$ Hz), 4,2 (2H, m), 4,0 (2H, m), 3,8 (1H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, dd; $J=4,7$ Hz), 1,7-1,3 (4H, m), 1,1 (12H, m), 0,75 (6H, t). EM(FAB) ($M+H$) $^+$ 789,3.

Exemplo 11

Preparação de (3S,5S)-3,5-di-(alanilalanil)amino-4-hidroxi-heptano 51

Ao produto 19 (4,5 mg) em 1 ml de DMF adicionaram-se 10 mg de 20% de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H_2 durante 6 h, depois filtrou-se e concentrou-se, obtendo-se o composto do título (3 mg). RMN- ^1H (CD_3OD): δ 4,3 (2H, m), 3,8 (2H, m), 3,7 (1H, m), 3,5 (1H, m), 1,8-1,2 (16H, m), 0,8 (6H, dt).

Exemplo 12

Preparação do (3S,5S)-3,5-di-(carbobenziloxivalil)amino-4-hidroxi-heptano 52

A 133 mg (0,5 mmole) de Cbz-Val em 2 ml de THF a -40°C , adicionaram-se 65 μl (0,5 mmole) de NMM e 65 μl (0,5 mmole) de cloreto de isobutilo. Após agitação durante 10 minutos, adicionou-se uma solução de 25 mg (0,17 mmole) do hidrocloreto de diamina 1 e 50 μl de NMM em 1 ml de DMF. Aqueceu-se a mistura, lentamente, até 20°C e agitou-se de um dia para o outro, depois diluiu-se com acetato de etilo, lavou-se com solução de HCl a 5%, com solução de NaHCO_3 a 5% e com salmoura, e concentrou-se a fase orgânica. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (acetato de etilo:hexanos) obtendo-se o composto do título (18 mg). RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,5-7,3 (10H, m), 6,9 (1H, bd), 6,35 (1H, bd), 5,5 (1H, bd), 5,25 (1H, bd), 5,1 (4H, bs), 4,0-3,1 (6H, m), 2,4-2,1 (2H, m), 2,0-1,4 (4H, m), 1,0-0,8 (18H, m). EM (FAB): m/z 613,2 ($M+H$) $^+$.

Exemplo 13Preparação do di-hidrocloreto de (4S,6S)-4,6-diamino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 58a) (4R,6R)-4,6-di-hidroxi-5-benziloxi-2,8-dimetil-1,8-nonadieno 53

A uma suspensão de CuI (192 mg, 1,0 mmole) em éter (2 ml) a -60°C , adicionou-se isopropenil-lítio (5,2 ml, 2,0 mmole; 0,38M em éter; recentemente preparado a partir de 2-bromopropeno e de arame de lítio). Aqueceu-se a mistura até -45°C e, depois, arrefeceu-se de novo até -78°C . Adicionou-se uma solução do bis-epóxido 33 (60 mg, 0,29 mmole) em éter (5 ml). Deixou-se a mistura aquecer até 0°C , durante 2 h com agitação. Diluiu-se a mistura com éter e lavou-se com 5 ml de solução aquosa concentrada de amoníaco: solução saturada de NH_4Cl 1:1. Secou-se a fase orgânica sobre MgSO_4 e concentrou-se obtendo-se o composto do título (81 mg, 96% de rendimento) na forma de um sólido incolor. RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,3 (5H, m), 4,9 (1H, bs), 4,85 (1H, bs), 4,80 (1H, bs), 4,75 (1H, bs), 4,65 (1H, d; $H=12$ Hz), 4,58 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,0 (2H, m), 3,3 (1H, dd; $J=2,5$ Hz), 2,55 (1H, d; $J=6$ Hz), 2,55 (1H, d; $J=4$ Hz), 2,5-2,1 (4H, m), 1,7 (1H, s). EM(DCI, NH_3) ($M+H$) $^+$ 291,4.

b) (4R,6R)-4,6-di-hidroxi-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 54

Ao produto 53 (105 mg, 0,38 mmole) em CH_2Cl_2 (1 ml) adicionaram-se 55 mg de $\text{Ir}(\text{COD})\text{Py}(\text{PCy})_3\text{PF}_6$ (catalisador de Crabtree). Agitou-se a mistura durante 6 h sob uma atmosfera de H_2 , depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título (110 mg, 100% de rendimento). RMN- ^1H (CDCl_3): δ 7,3 (5H, m), 4,6 (1H, dd; $J=12$ Hz), 4,0 (2H, m), 3,1 (1H, bs), 2,7 (2H, bs), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,8 (12H, m). EM(DCI, NH_3) ($M+H$) $^+$ 295,4.

c) (4R,6R)-4,6-di-(metanossulfoniloxi)-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 55

Adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (0,25 ml), gota a gota, ao diol 54 (93 mg) em piridina (1 ml) a 0°C . Deixou-se a mistura aquecer até 25°C . Após 10 h, diluiu-se a mistura com HCl 6N frio (10 ml) e extraiu-se com CH_2Cl_2 . Lavou-se o extracto orgânico com solução de NaHCO_3 a 3%, secou-se sobre MgSO_4 e concen-

trou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" obtendo-se o composto do título (210 mg). RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,4 (5H, m), 5,0 (1H, m), 4,8 (1H, d; $J=12$ Hz), 4,7 (1H, m), 4,6 (1H, d; $J=12$ Hz), 3,85 (1H, dd; $J=4,7$ Hz), 3,0 (3H, s), 2,9 (3H, s), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,9 (12H, m).

d) (4R,6R)-4,6-diazido-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 56

Ao produto 55 (210 mg) em 2 ml de DMF, adicionaram-se 870 mg (15 mmole) de NaN_3 . Aqueceu-se a mistura a 70°C durante 7 h, depois arrefeceu-se e diluiu-se com acetato de etilo. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por MPLC (acetato de etilo: hexanos 1:20) obtendo-se o composto do título (52 mg). RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,3 (5H, m), 4,55 (2H, dd; $J=12$ Hz), 3,4-3,15 (3H, m), 2,0-1,1 (6H, m), 1,0-0,75 (12H, m).

e) (4S,6S)-4,6-diamino-5-benziloxi-2,8-dimetilnonano 57

Ao produto 56 (52 mg, 0,15 mmole) em THF (3 ml), adicionaram-se 80 mg de $LiAlH_4$ (2 mmole) a 0°C. Agitou-se a mistura a 25°C de um dia para o outro, depois extinguiu-se com NaOH 1N e diluiu-se com éter (50 ml). Por filtração e concentração obteve-se o composto do título (44 mg) na forma de um óleo incolor. RMN- H^1 ($CDCl_3$): δ 7,3 (5H, m), 4,6 (2H, dd; $J=12$ Hz), 3,1 (1H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 1,9-1,1 (6H, m), 1,0-0,8 (12H, m).

f) di-hidrocloreto de (4S,6S)-4,6-diamino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 58

A 165 mg da diamina 57 em 10 ml de metanol, contendo 5 gotas de HCl concentrado, adicionaram-se 100 mg de 20% de $Pd(OH)_2$ sobre carbono. Agitou-se a mistura de um dia para o outro, sob uma atmosfera de H_2 , depois filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título (75 mg). RMN- H^1 (CD_3OD): δ 3,7 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,2 (1H, m), 1,8-1,0 (6H, m), 0,99-0,8 (12H, m). EM(DCI, NH_3) $(M+H)^+$ 203,2.

Exemplo 14

Preparação do (4S,6S)-4,6-di-(carbобензилoxialanilalanil)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 59

Ao produto 58 (44 mg, 0,15 mmole) em 2 ml de DMF, adiciona-

ram-se 110 mg de Cbz-AlaAla (0,375 mmole), 58 mg (0,375 mmole) de HOBT e 72 mg (0,375 mmole) de DCC. Agitou-se a mistura durante 48 h a 25°C, depois diluiu-se com 20 ml de acetato de etilo e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado e purificou-se o resíduo por MPLC (gradiente, 0-5% de metanol em CH₂Cl₂) obtendo-se o composto do título (24 mg). RMN-H¹ (CD₃OD): δ 8,0-7,2 (21H, m), 5,0 (4H, dd sobrepostos), 4,2 (2H, m), 4,0 (4H, m), 3,5 (1H, br s), 1,7-1,15 (18H, m), 0,9-0,7 (12H, br t).

Exemplo 15

Preparação do (4S,6S)-4,6-di-(alanilalanil)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 60

Ao produto 59 (12 mg) em 2 ml de DMF adicionaram-se 50 mg de 20% de Pd(OH)₂ sobre carbono. Agitou-se a mistura sob uma atmosfera de H₂ durante 10 h, depois diluiu-se com metanol, filtrou-se e concentrou-se obtendo-se o composto do título (7,5 mg). RMN-H¹ (CD₃OD): δ 4,25 (2H, m), 3,8 (1H, m), 3,65 (2H, m), 3,1 (1H, bd), 1,6-1,1 (18H, m), 0,7 (12H, bd). EM(FAB) (M+H)⁺ 487.

Exemplo 16

Preparação do (4S,6S)-4,6-di-(carbобензилóxi)amino-5-hidroxi-2,8-dimetil-1,8-nonano 61

A 6,0 mg do produto hidrocloreto de bis-amina 58 em 0,5 ml de CH₂Cl₂ a 20°C, adicionaram-se 5 ml de trietilamina e 10 ml de cloroformato de benzilo. Após 3 h de agitação, aplicou-se a mistura a uma coluna de sílica e eluiu-se com CH₂Cl₂ seguido de éter, obtendo-se o composto do título (4,6 mg). RMN-H¹ (CDCl₃): δ 7,3 (10H, bs), 5,1-4,9 (6H, m), 3,9-3,7 (2H, m), 3,5-3,35 (2H, m; 1H permutável com D₂O), 1,7-1,5 (4H, m), 1,3-1,2 (2H, m), 1,1-0,8 (12H, m).

Exemplo 17

Preparação do (2S,4S)-2,4-di-(p-toluenossulfonil)amino-3-hidroxi-1,5-difenilpentano 62

O produto do título foi preparado por sulfonilação do composto 40 (Exemplo 9) com cloreto de p-toluenossulfonilo em diclorometano e trietilamina. RMN-H¹ (250 MHz, CDCl₃) 8,0-6,8 (m, 18H), 5,5 (d, 1H, J=7 Hz), 5,2 (d, 1H, J=7 Hz), 3,2-3,7 D (m,

4H), 2,4-2,7 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

Inibição de Enzima

Inibição da actividade da protease de HIV

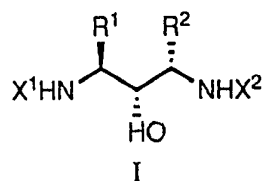
O ensaio de inibição foi anteriormente descrito em Dreyer et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 86, 9752-9756 (1989) e Moore et al. Bioch. Bioph. Res. Com., 159, 420 (1989). Um ensaio típico continha 10 ml de tampão MENDT (Mes 50 mM (pH 6,0; ácido 2-(N-morfolino)etanossulfónico) EDTA 1mM, ditioneitol 1mM, NaCl 200 mM, 0,1% de Triton X-100); N-acetil-L-arginil-L-alanil-L-seril-L-glutaminil-L-asparaginil-L-t-tirosil-L-prolil-L-valil-L-valinimida (Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Val-Val-NH₂; K_m = 7 mM) 2, 3 ou 6 mM ; e concentrações micromolares e submicromolares dos compostos sintetizados. Após incubação, a 37°C durante vários minutos, iniciou-se a reacção com 0,001-0,10 mg de protease de HIV purificada. Extinguiram-se as misturas reaccionais (37°C) 10-20 minutos depois, com igual volume de ácido tricloroacético 0,6 N frio e, após centrifugação para remover o material precipitado, analisaram-se os produtos de peptidólise por HPLC de fase inversa (Beckman Ultrasphere ODS, 4,5 mm x 25 mm; fase móvel; 5 - 20% de acetonitrilo/H₂O - 0,1% de TFA (915 minutos), 20% de acetonitrilo/H₂O - 0,1% de TFA (5 minutos) com 1,5 ml/minuto, detecção a 220 nm). As posições de eluição de Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr-Pro-Val-Val-NH₂ (17-18 min.) e de Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr (10-11 min.) foram confirmadas com material autêntico. As velocidades iniciais de formação de Ac-Arg-Ala-Ser-Gln-Asn-Tyr foram determinadas por integração destes picos e, tipicamente, determinaram-se as propriedades inibidoras dos compostos sintetizados a partir da análise do declive/ordenada na origem de uma representação 1/v vs. [inibidor] (análise de Dixon). Os valores de K_i resultantes deste tipo de análise primária são exactos, apenas para inibidores competitivos, e sob condições nas quais a constante de Michaelis do substrato usado está bem determinada. É desejável que os compostos do invento tenham valores de K_i menores do que 50 µM, preferivelmente, menores do que 10 µM e, mais preferivelmente, menores do que 1 µM.

Seguindo os procedimentos que aqui se descrevem e os ensinamentos dos exemplos anteriores, podem-se preparar os compostos indicados na Tabela seguinte, com a estrutura e os grupos substituintes que aí se indicam.

Inibição da protease de HIV -1r

<u>Composto</u>	<u>IC₅₀</u>
3	50
6	80
8	80
40	0,123
52	50
60	80
62	1,000

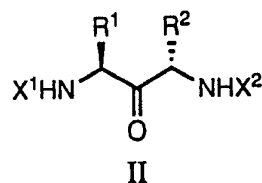
TABELA I



<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
1	H	etilo
2	AlaAla	etilo
3	Cbz-Val	etilo
4	AlaAla	PhCH ₂
5	H	i-Bu
6	AlaAla	i-Bu
7	Cbz-	i-Bu
8	Cbz-Val	i-Bu
101	Cbz-Ala	i-Bu
2	β-Ala	i-Bu
3	β-AlaVal	i-Bu
4	Cbz-AlaAla	i-Bu
105	BocAla	i-Bu
6	AcAlaAsn	i-Bu
7	AcGlnAsn	i-Bu

<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
8	Cbz-PheAla	i-Bu
9	trifluoroAlaAla	i-Bu
110	Cbz-trifluoroAlaAla	i-Bu
1	trifluoroAla	i-Bu
2	Cbz-trifluoroAla	i-Bu
3	Ph(CH ₂) ₂ CO	i-Bu
4	Boc	i-Bu
115	Ac	i-Bu
6	PhSO ₂	i-Bu
7	HCO	i-Bu
8	Propionilo	i-Bu
9	i-Butirilo	i-Bu
120	Ph(CH ₂) ₂ CO	i-Bu
1	PhSO ₂ Val	i-Bu
2	Fenil-lactoílo	i-Bu
3	Fenil-lactoílo-Val	i-Bu
4	Cbz-Ala	PhCH ₂
125	Cbz-Val	i-Butenilo
6	Cbz-Val	2-Propenilo
7	Cbz-Val	3-Butenilo
8	Cbz-Val	n-Pentilo
9	Cbz-Val	Ph(CH ₂) ₂ -
130	Cbz-Val	Ciclo-hexil-CH ₂ -
1	Cbz-Val	2-Naftil-CH ₂ -
2	Cbz-Val	3-Naftil-CH ₂ -
3	Cbz-Val	2-Butinilo
4	Cbz-Val	3-Indoilmetilo
135	Cbz-Val	trans-3-fenil-3-propenilo
6	Cbz-Val	N-Piperidinil-CH ₂ -
7	Cbz-Val	N-Morfolinil-CH ₂ -
8	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ N-CH ₂
9	Cbz-Val	t-ButilNH-CH ₂ -
140	Cbz-Val	N-Imidazoil-CH ₂
1	Cbz-Val	PhCONH-CH ₂
2	Cbz-Val	N-Indoil-CH ₂
3	Cbz-Val	t-ButilCONH-CH ₂
4	Cbz-Val	BocNHCH ₂

<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
145	Cbz-Val	NH ₂ CH ₂
6	Cbz-Val	N-benzimidazolilo
7	Cbz-Val	PhCH ₂ O-CH ₂
8	Cbz-Val	PhO-CH ₂
9	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-CH ₂
150	Cbz-Val	CH ₃ O-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHO-CH ₂
2	Cbz-Val	t-Butil-O-CH ₂
3	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-CH ₂
4	Cbz-Val	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHO-CH ₂
155	Cbz-Val	ciclo-hexil-O-CH ₂
6	Cbz-Val	PhCH ₂ OCH ₂ O-CH ₂
7	Cbz-Val	CH ₃ OCH ₂ O-CH ₂
8	Cbz-Val	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ OCH ₂
9	Cbz-Val	CH ₃ S-CH ₂
160	Cbz-Val	PhS-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHS-CH ₂
2	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₂ S-CH ₂
3	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₃ S-CH ₂
4	Cbz-Val	CH ₃ S(O)-CH ₂
165	Cbz-Val	CH ₃ S(O) ₂ -CH ₂
6	Cbz-Val	PhS(O) ₂ -CH ₂
7	Cbz-Val	i-Propil-S(O) ₂ -CH ₂
8	Cbz-Val	n-Propil-S(O) ₂ -CH ₂
9	Cbz-Val	n-Butil-S(O) ₂ -CH ₂
170	Cbz-Val	(Ph ₂ O) ₂ P(O)-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃ O) ₂ P(O)-CH ₂
2	Cbz-Val	(n-Butilo) ₂ P(O)-CH ₂
3	Cbz-Val	(EtO) ₂ P(O)-CH ₂
4	Cbz-Ala	(CH ₃ O) ₂ P(O)-CH ₂

TABELA II

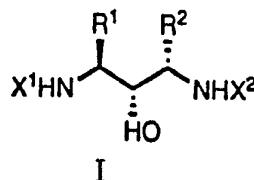
<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
1	H	etilo
2	AlaAla	etilo
3	Cbz-Val	etilo
4	AlaAla	PhCH₂
5	H	i-Bu
6	AlaAla	i-Bu
7	Cbz-	i-Bu
8	Cbz-Val	i-Bu
201	Cbz-Ala	i-Bu
2	β-Ala	i-Bu
3	β-AlaVal	i-Bu
4	Cbz-AlaAla	i-Bu
205	BocAla	i-Bu
6	AcAlaAsn	i-Bu
7	AcGlnAsn	i-Bu
8	Cbz-PheAla	i-Bu
9	trifluoroAlaAla	i-Bu
210	Cbz-trifluoroAlaAla	i-Bu
1	trifluoroAla	i-Bu
2	Cbz-trifluoroAla	i-Bu
3	Ph(CH₂)₂CO	i-Bu
4	Boc	i-Bu
215	Ac	i-Bu
6	PhSO₂	i-Bu
7	HCO	i-Bu
8	Propionilo	i-Bu
9	i-Butirilo	i-Bu
220	Ph(CH₂)₂CO	i-Bu
1	PhSO₂Val	i-Bu
2	Fenil-lactoílo	i-Bu

<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
3	Fenil-lactoílo-Val	i-Bu
4	Cbz-Ala	PhCH ₂
225	Cbz-Val	i-Butenilo
6	Cbz-Val	2-Propenilo
7	Cbz-Val	3-Butenilo
8	Cbz-Val	n-Pentilo
9	Cbz-Val	Ph(CH ₂) ₂ -
230	Cbz-Val	Ciclo-hexil-CH ₂ -
1	Cbz-Val	2-Naftil-CH ₂ -
2	Cbz-Val	3-Naftil-CH ₂ -
3	Cbz-Val	2-Butinilo
4	Cbz-Val	3-Indoilmético
235	Cbz-Val	trans-3-fenil-3-propenilo
6	Cbz-Val	N-Piperidinil-CH ₂ -
7	Cbz-Val	N-Morfolinil-CH ₂ -
8	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ N-CH ₂
9	Cbz-Val	t-ButilNH-CH ₂ -
240	Cbz-Val	N-Imidazoil-CH ₂
1	Cbz-Val	PhCONH-CH ₂
2	Cbz-Val	N-Indoil-CH ₂
3	Cbz-Val	t-ButilCONH-CH ₂
4	Cbz-Val	BocNHCH ₂
245	Cbz-Val	NH ₂ CH ₂
6	Cbz-Val	N-benzimidazolilo
7	Cbz-Val	PhCH ₂ O-CH ₂
8	Cbz-Val	PhO-CH ₂
9	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-CH ₂
250	Cbz-Val	CH ₃ O-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHO-CH ₂
2	Cbz-Val	t-Butil-O-CH ₂
3	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-CH ₂
4	Cbz-Val	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CHO-CH ₂
255	Cbz-Val	Ciclo-hexil-O-CH ₂
6	Cbz-Val	PhCH ₂ OCH ₂ O-CH ₂
7	Cbz-Val	CH ₃ OCH ₂ O-CH ₂
8	Cbz-Val	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ OCH ₂
9	Cbz-Val	CH ₃ S-CH ₂

<u>Nº.</u>	<u>X¹ e X²</u>	<u>R¹ e R²</u>
260	Cbz-Val	PhS-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃) ₂ CHS-CH ₂
2	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₂ S-CH ₂
3	Cbz-Val	CH ₃ (CH ₂) ₃ S-CH ₂
4	Cbz-Val	CH ₃ S(O)-CH ₂
265	Cbz-Val	CH ₃ S(O) ₂ -CH ₂
6	Cbz-Val	PhS(O) ₂ -CH ₂
7	Cbz-Val	i-Propil-S(O) ₂ -CH ₂
8	Cbz-Val	n-Propil-S(O) ₂ -CH ₂
9	Cbz-Val	n-Butil-S(O) ₂ -CH ₂
270	Cbz-Val	(Ph ₂ O) ₂ P(O)-CH ₂
1	Cbz-Val	(CH ₃ O) ₂ P(O)-CH ₂
2	Cbz-Val	(n-ButilO) ₂ P(O)-CH ₂
3	Cbz-Val	(EtO) ₂ P(O)-CH ₂
4	Cbz-Ala	(CH ₃ O) ₂ P(O)-CH ₂

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



em que X^1 e X^2 são iguais ou diferentes e são $A-(B)_n$, em que $n=0-2$; e

B é, independentemente do outro, um α -aminoácido escolhido de entre o grupo: Ala, Asn, Cys, Trp, Gly, Gln, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Tyr, Val, His, ou trifluoroalanina, em que o grupo amino de B está ligado a A ou ao grupo carboxi do resíduo B adjacente, escolhendo-se o adequado, e o grupo carboxi de B está ligado ao grupo amino do resíduo B adjacente ou de I ou II, escolhendo-se o adequado; e

A está covalentemente ligado ao grupo amina do resíduo B adjacente ou ao grupo amina de I ou II, se $n=0$, e é:

- 1) tritilo,
- 2) hidrogénio,
- 3) alquilo C_1-C_6 ,
- 4) R^3-CO- em que R^3 é:

- a) hidrogénio,
- b) alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído com um ou mais grupos hidroxilo, átomos de cloro ou átomos de flúor,
- c) fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 , em que R^4 é:

- i) alquilo C_1-C_4 ,
- ii) halogéneo, em que halogéneo é F, Cl, Br ou I,
- iii) hidroxilo,
- iv) nitro,
- v) alcoxi C_1-C_3 , ou
- vi) $-CO-N(R^{10})_2$, em que R^{10} é, independentemente do outro, H ou alquilo C_1-C_4 ;
- d) um heterociclo com 5-7 membros, tal como piridilo, furilo ou benzisoxazolilo,

5) ftaloílo, em que o anel aromático está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ;

6) $R^5(R^6R^7C)_m-CO-$, em que $m=1-3$ e R^5 , R^6 e R^7 , são uns independentemente dos outros:

- a) hidrogénio,
- b) cloro ou flúor,
- c) alquilo C_1-C_3 , não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo,
- d) hidroxilo,
- e) fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ,
- f) alcoxi C_1-C_4 ,
- g) um heterociclo com 5-7 membros,
- h) R^5 , R^6 e R^7 , podem ser, uns independentemente dos outros, ligados de modo a formar um sistema de anel monocíclico, bicíclico ou tricíclico, sendo cada anel cicloalquilo C_3-C_6 ;

7) $R^5(R^6R^7C)_mW-$, em que $m=1-3$ e W é OCO ou SO_2 e R^5 , R^6 e R^7 são como acima definidos, excepto que R^5 , R^6 e R^7 não são cloro, flúor ou hidroxilo se estiverem adjacentes a W ;

8) R^8-W- em que R^8 é um heterociclo de 5-7 membros, tal como piridilo, furilo ou benzisoxazolilo;

9) R^9-W- em que R^9 é fenilo ou naftilo, não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ;

10) $R^5-(R^6R^7C)_m-P(O)(OR^{11})-$ em que R^{11} é alquilo C_1-C_4 ou fenilo;

11) $R^8-P(O)(OR^{11})-$ ou

12) $R^9-P(O)(OR^{11})-$;

R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e são:

1) $-CH_2R^{12}$ em que R^{12} é

- a) $NH-A$ em que A é como definido acima
- b) $R^5(R^6R^7C)_m-$;
- c) $R^5(R^6R^7C)_mV-$ em que V é O ou NH , excepto que R^5 , R^6 e R^7 não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes a V ,
- d) $R^5(R^6R^7C)_m-S(O)_n-$, em que $m=1-3$ e $n=0-2$ e R^5 , R^6 e R^7 são como acima definidos, excepto que R^5 , R^6 e R^7 não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes ao enxofre,
- e) $R^8-S(O)_n-$,

f) $R^9-S(O)_n-$,g) $(R^{13}O)P(O)(OR^{14})-$ em que R^{13} e R^{14} são, um independentemente um do outro:i) alquilo C_1-C_6 ,ii) cicloalquilo C_3-C_6 ,

iii) H,

iv) R^9 ,v) R^8 ,h) $R^{13}P(O)(OR^{14})-$,i) $N(R^{10})_2$,j) $NR^{15}R^{16}$, onde R^{15} e R^{16} estão ligados de modo a formarem um heterociclo azotado com 4-6 membros, saturado, incluindo:

i) azetidínio,

ii) pirrolidínio,

iii) piperidínio,

iv) morfolínio,

k) $R^{17}OCH_2O$ onde R^{17} é:i) alquilo C_1-C_6 ,ii) R^9 ,iii) CH_2Ar onde Ar é fenilo, naftilo ou um heterociclo com 5-7 membros,l) $R^{17}OCH_2CH_2OCH_2$,m) N-imidazolilo, onde o anel imidazol está não substituído ou substituído com um substituinte R^4 ,n) N-benzimidazolilo, onde o anel benzeno condensado está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ,o) alcínio C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ; oup) alcénio C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ;

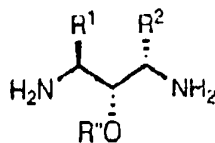
2) hidrogénio,

3) alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo, ou4) cicloalquilo C_3-C_7 , e R'' é H ou um grupo protector de hidroxilo

e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por

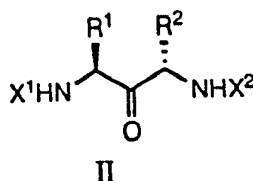
compreender

a reacção de um composto de fórmula:

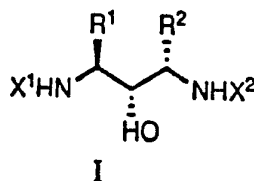


com um composto de fórmula X-OH e um agente de acoplamento e remoção de qualquer grupo protector do hidroxilo.

2 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual X^1 , R^1 , X^2 e R^2 são como definidos na reivindicação 1, caracterizado por compreender o tratamento de um composto de fórmula:



na qual X^1 , R^1 , X^2 e R^2 são como definidos na reivindicação 1, com um agente oxidante.

3 - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por $\text{X}^1=\text{X}^2$ e $\text{R}^1=\text{R}^2$.

4 - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R^1 e R^2 serem alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

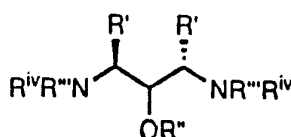
5 - Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por R^1 e R^2 serem benzilo.

6 - Processo de acordo com as reivindicações 1 a 4,

caracterizado por X^1 e X^2 serem seleccionados de entre AlaAla, Val, Cbz-Val, Cbz ou hidrogénio.

7 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se associar um composto de acordo com a reivindicação 1, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, com um veículo farmaceuticamente aceitável.

8 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual R' é

1) a) NH-A em que A , R^5 - R^{10} e m são como definidos na reivindicação 1;

b) $R^5-(R^6R^7C)_m-$;

c) $R^5-(R^6R^7C)_mV-$, em que V é O ou NH , excepto que R^5 , R^6 e R^7 não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes a V ,

d) $R^5-(R^6R^7C)_m-S-$ em que $m=1-3$ e R^5 , R^6 e R^7 são como acima definidos, excepto que R^5 , R^6 e R^7 não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes ao enxofre,

e) R^8-S- ,

f) R^9-S- ,

g) $(R^{13}O)P(O)(OR^{14})-$ em que R^{13} e R^{14} são, um independentemente do outro:

i) alquilo C_1-C_6 ,

ii) cicloalquilo C_3-C_6 ,

iii) H ,

iv) R^9 , ou

v) R^8 ,

h) $R^{13}P(O)(OR^{14})-$,

i) $N(R^{10})_2$,

j) $NR^{15}R^{16}$, onde R^{15} e R^{16} estão ligados de modo a formarem um heterociclo azotado com 4-6 membros, saturado,

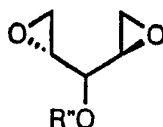
incluindo:

- i) azetidínilo,
- ii) pirrolidínilo,
- iii) piperidínilo, ou
- iv) morfolínilo,
- k) $R^{17}OCH_2O$ onde R^{17} é:
 - i) alquilo C_1-C_6 ,
 - ii) R^9 , ou
 - iii) CH_2Ar onde Ar é fenilo, naftilo ou um heterociclo com 5-7 membros,
- l) $R^{17}OCH_2CH_2OCH_2$,
- m) N-imidazolilo, onde o anel imidazol está não substituído ou substituído com um substituinte R^4 ,
- n) N-benzimidazolilo, onde o anel benzeno condensado está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ,
- o) alcínilo C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ; ou
- p) alcenilo C_2-C_6 , opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ;
- 2) hidrogénio,
- 3) alquilo C_1-C_6 , não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo, ou
- 4) cicloalquilo C_3-C_7 ;

R'' é um grupo protector de hidroxilo, R''' e R^{iv} são hidrogénio, um grupo protector de amino ou tomados em conjunto são N_2 ,

caracterizado por compreender:

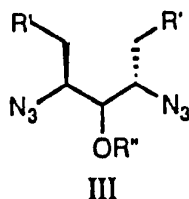
- 1) a reacção de um composto de fórmula:



com um composto $R'-Z$, em que Z é um porção que torna R' nucleofílico,

- 2) a conversão dos grupos hidroxilo resultantes em grupos deslocáveis e
- 3) a reacção dos grupos deslocáveis com um nucleófilo de azoto.

9 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual R' é

1) a) NH-A em que A, R⁵-R¹⁰ e m são como definidos na reivindicação 1;

b) R⁵-(R⁶R⁷C)_m-;

c) R⁵-(R⁶R⁷C)_mV-, em que V é O ou NH, excepto que R⁵, R⁶ e R⁷ não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes a V,

d) R⁵-(R⁶R⁷C)_m-S- em que m=1-3 e R⁵, R⁶ e R⁷ são como acima definidos, excepto que R⁵, R⁶ e R⁷ não são hidroxilo, cloro ou flúor se estiverem adjacentes ao enxofre,

e) R⁸-S-,

f) R⁹-S-,

g) (R¹³O)P(O)(OR¹⁴)- em que R¹³ e R¹⁴ são, um independentemente do outro:

i) alquilo C₁-C₆,

ii) cicloalquilo C₃-C₆,

iii) H,

iv) R⁹, ou

v) R⁸,

h) R¹³P(O)(OR¹⁴)-,

i) N(R¹⁰)₂,

j) NR¹⁵R¹⁶, onde R¹⁵ e R¹⁶ estão ligados de modo a formarem um heterociclo azotado com 4-6 membros, saturado, incluindo:

i) azetidínio,

ii) pirrolidínio,

iii) piperidínio, ou

iv) morfolínio,

k) R¹⁷OCH₂O onde R¹⁷ é:

i) alquilo C₁-C₆,

ii) R⁹, ou

iii) CH_2Ar onde Ar é fenilo, naftilo ou um heterociclo com 5-7 membros,

1) $\text{R}^{17}\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$,

m) N-imidazolilo, onde o anel imidazol está não substituído ou substituído com um substituinte R^4 ,

n) N-benzimidazolilo, onde o anel benzeno condensado está não substituído ou substituído com um ou mais substituintes R^4 ,

o) alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ; ou

p) alcenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, opcionalmente substituído com um ou mais grupos R^9 ;

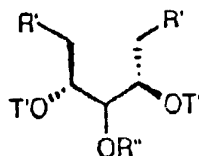
2) hidrogénio,

3) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de cloro ou de flúor ou grupos hidroxilo, ou

4) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$; e

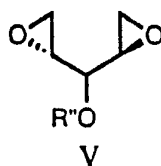
R'' é um grupo protector de hidroxilo, caracterizado por compreender:

a reacção de um composto de estrutura:



em que OT' é um grupo deslocável, com azida.

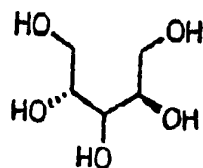
10 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual R'' é H ou um grupo protector de hidroxilo, caracterizado por compreender:

1) a reacção de um composto de fórmula:

(segue fórmula)



com um haleto de sulfonilo,

2) o tratamento do sulfonato com uma base,

3) a reacção, opcional, do composto com um grupo protector de hidroxilo

Lisboa, -5 Jul 1991

Por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

=O AGENTE OFICIAL=



A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'S' followed by a long horizontal line.