



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2/3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO

Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51) <i>C01C 229/06, A61K 31/195</i>
Requerente (71): SANDOZ, S.A., Suíça, industrial com sede em Basileia, Suíça.			
Inventores (72): DR. ANDREAS BILlich, DR. BRIGITTE CHARPIOT, DR. DIETER SCHOLZ, DR. PHILIP LEHR			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
Epígrafe: (54) "DERIVADOS DO ÁCIDO 4-AMINO-3-HIDROXICARBOXILICO"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a compostos derivados de ácido 4-amino-3-hidroxicarboxílico de fórmula geral I			
$R_1A - NH - \underset{4}{\overset{R_2}{CH}} - \underset{3}{\overset{OH}{CH}} - \underset{2}{\overset{XR_3}{CH}} - \underset{1}{CO} - BR_4$			
na qual A e B significam, independentemente um do outro, uma ligação ou um grupo aminoacilo opcionalmente substituído; R ₁ significa hidrogénio, um grupo de protecção de amino, ou um grupo R ₆ Y, em que R ₆ significa hidrogénio ou um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído; e Y significa -CO-; -NHCO-; -NHCS-; -SO ₂ -; -O-CO-; ou -O-CS-; R ₂ significa a cadeia lateral de um aminoácido natural; um grupo			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRÉADAS



INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

DIRECÇÃO DE SERVIÇOS DE PATENTES

CAMPO DAS CEBOLAS, 1100 LISBOA
TEL.: 888 51 51 / 2 / 3 TELEX: 18356 INPI
TELEFAX: 87 53 08

FOLHA DO RESUMO (Continuação)

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

Resumo (continuação) (57)

alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou cicloalquilalquilo; ou trimetilsililmetilo, 2-tienilmetilo ou estirilmetilo;

R₃ significa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

R₄ significa um grupo de fórmula -OR₇ ou -NHR₇, em que R₇ tem as significações indicadas acima para R₆; e

X significa -S- ou -NR₅-, em que R₅ significa hidrogénio, metilo, formilo ou acetilo; sob a forma livre ou, se isso for possível, sob a forma de sal.

Eles podem ser preparados por um processo que compreende as operações de abertura do anel de epóxido, a substituição apropriada e/ou a desprotecção ou saponificação.

Os referidos compostos têm actividade anti-vírus, em especial, actividade inibidora da proteinase do vírus humano HIV-1 e, por isso, são adequados para utilização no tratamento das doenças provocadas por retrovírus.

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100 752

REQUERENTE: SANDOZ, S.A., suíça, industrial, com sede em
Basileia, Suíça

EPÍGRAFE: "DERIVADOS DO ÁCIDO 4-AMINO-3-HIDROXICARBO-
XÍLICO"

INVENTORES: DR. ANDREAS BILlich, DR. BRIGITTE CHARPIOT,
DR. DIETER SCHOLZ e DR. PHILIP LEHR

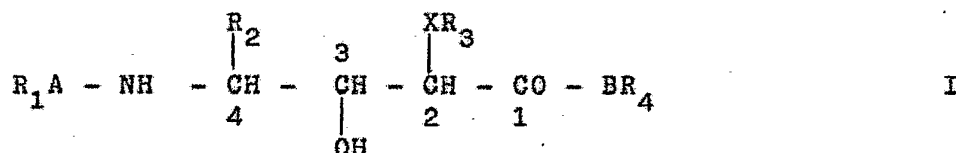
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Wifama

3

DERIVADOS DO ÁCIDO 4-AMINO-3-HIDROXICARBOXÍLICO

A invenção refere-se a derivados do ácido 4-amino-3-hidro-
xicarboxílico. Refere-se a compostos de fórmula I



na qual :

A e B representam, independentemente, uma ligação ou um agru-
pamento aminoacilo opcionalmente substituído;

R₁ representa hidrogênio; um grupo de protecção amino; ou um
grupo de fórmula R₆Y- em que

R₆ representa hidrogênio ou um grupo alquilo, alcenilo, alci-
nilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, he-
terociclilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído;
e

Y representa -CO-; -NHCO-; -NHCS-; -SO₂-; -O-CO-; ou -O-CS-;

R₂ representa a cadeia lateral de um aminoácido natural; um
grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou cicloalquilal-
quilo; ou trimetilsililmetilo, 2-tienilmetilo ou estirilmetilo;

R₃ representa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloal-
quilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, ou heteroarilalquilo,
opcionalmente substituído;

W. F. F. F. 4

R_4 representa um grupo de fórmula $-OR_7$ ou $-NHR_7$ em que

R_7 tem as mesmas significações que as indicadas acima para R_6 ; e

X é $-S-$ ou $-NR_5$ em que

R_5 representa hidrogénio, metilo, formilo ou acetilo;

na forma livre e, quando tais formas existirem, na forma de sal, daqui em diante denominado abreviadamente "um composto da invenção".

Até ao presente, continua a existir de facto uma necessidade de encontrar compostos que inibam de forma eficaz os retrovirus num paciente infectado por esse virus e, deste modo, tratar ou prevenir doenças causadas pelo mesmo, tais como o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

Uma tentativa de efectuar a inibição dos retrovirus consiste no uso de um inibidor de uma proteinase viral essencial para o processamento de precursores de polipéptidos virais, pela, maturação proteolítica, por exemplo, a HIV-proteinase.

Os compostos da presente invenção são antiviralmente activos. Inibem a HIV-proteinase.

R_1 é, de preferência, 2-piridilmetoxycarbonilo, benzil- $-CH(OH)-$ carbonilo, fenoximetilcarbonilo ou um grupo de protecção amino, tal como terc-butoxycarbonilo ou benziloxycarbonilo; é em especial, benziloxycarbonilo.



A é, de preferência, um agrupamento aminoacilo opcionalmente substituído, de preferência um agrupamento α -aminoacilo opcionalmente substituído, tal como alamina, leucina, isoleucina, asparagina, valina, terc-butilglicina, terc-leucina ou histidina. É, de preferência, o agrupamento, opcionalmente protegido, de um α -aminoácido natural, de preferência, de um aminoácido que seja uma parte constitutiva normal de proteínas. É, em especial, L-valina.

R₂ é, de preferência, a cadeia lateral de um aminoácido natural, de preferência, de um α -aminoácido, de preferência, de um aminoácido que seja uma parte constitutiva normal de proteínas. É, por exemplo, isopropilo, aminocarbonilmetilo, metilo, 1-metilpropilo, benzilo, 4-hidroxibenzilo ou isobutilo, de preferência, benzilo.

B é, de preferência, um agrupamento aminoacilo opcionalmente substituído, de preferência um agrupamento α -aminoacilo opcionalmente substituído, tal como fenilalamina, valina, leucina, isoleucina, alanina ou asparagina. É, de preferência, um agrupamento opcionalmente substituído de um α -aminoácido natural, de preferência de um aminoácido que seja uma parte constitutiva normal de proteínas. É, em especial, L-valina.

R₄ é, de preferência, um grupo -NHR₇; é, de preferência, isopropilamino, terc-butilamino, 1-naftilmetilamino ou 2-naftilmetilamino, ou 2-piridilmetilamino, 3-piridilmetilamino ou 4-piridilmetilamino; é, em especial, benzilamino, ou benzimidazolilmetilamino, em particular, benzimidazol-2-ilmetilamino.

Wifama 6

R_3 é, de preferência, um grupo arilalquilo opcionalmente substituído, em especial, benzilo. A parte arilo do arilalquilo é opcionalmente substituída por, de preferência, alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono, tal como metoxi, ou halogêneo de número atômico de 9 a 35, tal como bromo; é, de preferência, monosubstituído, de preferência na posição 3 ou 4; é, em especial, monosubstituído na posição 3 ou 4 por metóxi.

X é, de preferência, um grupo $-NR_5-$ tal como se definiu acima. É, em especial, o grupo imino.

R_6 é, de preferência, um grupo alquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído, em especial, alquilo; quando é heteroarilalquilo opcionalmente substituído é, de preferência, piridil alquilo, em especial 2-piridilmetilo; quando é arilalquilo opcionalmente substituído é, de preferência, benzil-CH(OH) =; quando é alquilo substituído é, de preferência, fenoximetilo.

Y é, de preferência, $-CO-$ ou $-O-CO-$, em especial, $-CO-$,

R_7 é, de preferência, um grupo alquilo, arilalquilo ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído, de preferência fenilalquilo com um número total de átomos de carbono de 7 a 10, tal como benzilo, ou um grupo piridilalquilo, indolilalquilo ou benzimidazolilalquilo com 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilenos; é de preferência, benzilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo ou 4-piridilmetilo ou benzimidazolilmetilo, em especial benzilo ou benzimidazolilmetilo, em particular benzimidazol-2-ilmetilo.

R_5 é, de preferência, hidrogênio ou metilo, em especial, hidrogênio.

*W. J. ...*⁷

Um sal é, por exemplo, um sal de adição de ácido, tal como cloridrato.

Os compostos de fórmula I têm normalmente vários centros quiral, podendo, por isso existir em vários estereoisômeros. A presente invenção proporciona todos os estereoisômeros bem como misturas racêmicas. Os isômeros podem ser resolvidos ou separados por meio de técnicas convencionais, por exemplo, por cromatografia.

O átomo de carbono na posição 4 tem, de preferência, a configuração S.

Um agrupamento aminoácido opcionalmente substituído é, de preferência, não-substituído. Quando é substituído é, por exemplo, substituído por alquilo com 1 a 4 átomos de carbono, tal como em O-terc-butil-serinoilo ou em 2-aminobutanoilo. Está, de preferência, na forma L opcionalmente activa. É, de preferência, um agrupamento α -aminoácido, tal como valina, ou terc-leucina.

O alquilo opcionalmente substituído é, de preferência, alquilo com 1 a 5 átomos de carbono, de preferência com 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, metilo, etilo, isopropilo ou terc-butilo; é, em especial, composto por 1 a 4 átomos de carbono. O substituinte é, por exemplo, fenoxi, hidroxil ou amino opcionalmente protegido.

O arilalquilo opcionalmente substituído é, por exemplo, fenilalquilo com um total de 7 a 10 átomos de carbono, tal como benzilo ou 2-feniletilo; é opcionalmente, substituído por, por exemplo, hidroxil, tal como em benzil-CH(OH)- ou fenil-CH(CH₂OH)-, ou é, por exemplo, naftilalquilo com 1 a 4 átomos

 8

de carbono na parte alquilenos.

Um grupo de protecção amino é, de preferência, benziloxi-carbonilo ou *tert*-butoxicarbonilo.

O heteroarilalquilo opcionalmente substituído é, de preferência, piridilalquilo, em especial 2-piridilmetilo.

Os grupos arilo, heteroarilo e as partes arilo do arilalquilo ou heteroarilalquilo podem ser monocíclicas, ou policíclicas, tais como, por exemplo, piridilo, naftilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) ou benzimidazolilo. A parte alquilenos do arilalquilo ou do heteroarilalquilo pode ser substituída por, por exemplo, hidroxil.

Um grupo heterocíclico e a parte heterocíclico de um grupo heterocíclicilalquilo é um grupo heterocíclico saturado tendo um ou mais heteroátomos escolhidos de azoto, oxigénio e enxofre. Tem, de preferência, 5 ou 6 átomos constituindo o anel e, de preferência, até 3 heteroátomos.

O cicloalquilalquilo é, de preferência, ciclohexilalquilo; tem, de preferência, 1 a 4 átomos de carbono na parte alquilenos.

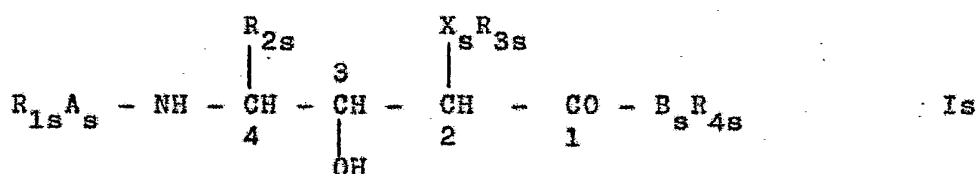
Um sub-grupo de compostos de fórmula I são os compostos de fórmula I em que A e B independentemente representam uma ligação, o agrupamento aminoácido de um aminoácido natural, o seu D-enantiómero ou *tert*-butilglicina e os outros substituintes são tal como se definiu acima.

Wifama 9

Um outro sub-grupo é constituído pelos compostos de fórmula I em que R_1A representa um agrupamento aminoacilo natural opcionalmente substituído e opcionalmente protegido no terminal N, $-BR_4$ representa um agrupamento aminoacilo natural opcionalmente esterificado ou amidado no terminal C, R_2 representa a cadeia lateral de um aminoácido natural, R_3 representa um grupo alquilo, alcenilo, cicloalquilo, arilo ou arilalquilo tal como naftilmetilo e X é tal como se definiu acima.

Um outro sub-grupo é constituído pelos compostos de fórmula I em que R_1 representa benziloxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, fenillactoil ou fenoximetilcarbonilo, A representa L-valina ou L-terc-leucina, R_2 representa benzilo, X é $-NH-$, R_3 representa benzilo, 3-metoxibenzilo ou 4-metoxibenzilo ou 4-bromobenzilo, B representa L-valina e R_4 representa benzilamino ou benzimidazol-2-ilmetilamino e o átomo de carbono na posição 4 tem a configuração S.

Um outro sub-grupo de compostos de fórmula Is



na qual

R_1 representa hidrogénio; fenilalquilocarbonilo com um total de 8 a 10 átomos de carbono; alquilocarbonilo com um total de 2 a 10 átomos de carbono; quinolilcarbonilo ou quinolilsubfonilo; piridilmetoxicarbonilo; aminocaproilo opcionalmente

*Wifaria*¹⁰

protegido por terc-butoxicarbonilo; 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); fenillactilo; isovalerianoilo; fenoximetilcarbonilo; palmitoilo; ou 4-hidroxifenilpropionilo;

As representa uma ligação; um agrupamento α -aminoacilo natural; a correspondente forma isomérica óptica D; L-terc-leucina ou D-terc-leucina; O-terc-butil-L-serina; ou L-2-aminobutanoilo;

R_{2s} representa alquilo com 3 a 4 átomos de carbono, ou fenilalquilo com um total de 7 a 9 átomos de carbono;

X_s representa -S- ou -NR_{5s}-, em que R_{5s} é hidrogénio ou metilo;

R_{3s} representa alquilo com 3 a 5 átomos de carbono; cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono opcionalmente monosubstituídos por hidroxil; fenilo; fenilalquilo com um total de 7 a 9 átomos de carbono, opcionalmente monosubstituídos no anel fenilo por hidroxil, alcóxi com 1 a 3 átomos de carbono, halogénio de número atómico compreendido no intervalo entre 9 e 35, ou fenilo; um grupo piridilalquilo indolilalquilo ou nafilalquilo com 1 a 3 átomos de carbono na parte alquileno; ou fenilalcenilo com 2 a 4 átomos de carbono na parte alcenileno;

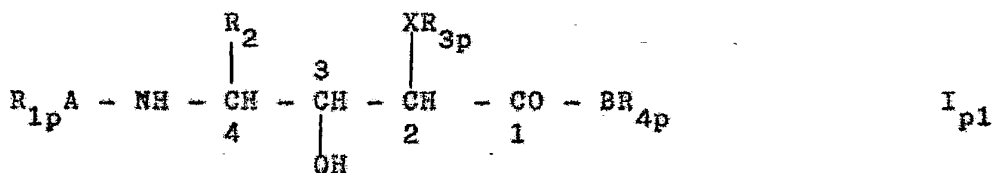
B_s representa uma ligação; um agrupamento α -aminoacilo natural; a correspondente forma isomérica óptica D; L-terc-leucina ou D-terc-leucina; ou aminociclopropan-1-carbonilo;



R_{4s} representa hidroxí; um grupo alcoxi ou alquilamino com 1 a 5 átomos de carbono; fenilalquilamino com um total de 7 a 9 átomos de carbono opcionalmente monosubstituído no anel de fenilo ou na parte alquilenos por hidroxí, ou monosubstituído no anel de fenilo por halogênio de número atômico compreendido no intervalo entre 9 e 35; benzimidazolialcoxi ou benzimidazolilalquilamino com 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilenos, opcionalmente monosubstituído ou disubstituído na parte arilo por halogênio de número atômico compreendido no intervalo entre 9 e 35 ou nitro; ou um agrupamento indolilalquilamino, piridilalquilamino ou morfolinilalquilamino com 1 a 3 átomos de carbono na parte alquilenos; e a configuração na posição 4 é S, na forma livre e, quando tais formas existirem, na forma de sal.

Num sub-grupo de compostos de fórmula Is, quando A_s ou B_s é um agrupamento α -aminoácido natural, é valina, triptofano, fenilalamina, asparagina, isoleucina, glutamina, leucina, alanina ou histidina; num outro sub-grupo, quando R_{1s} é fenilalquiloxycarbonilo, é benziloxycarbonilo.

Um outro sub-grupo é constituído pelos compostos de fórmula Ip1



na qual

A, B, R₂ e X são tal como se definiu acima;

R_{1p} com a exceção de hidrogênio, tem os significados acima indicados para R₁;

R_{3p} com a exceção de cicloalquilo opcionalmente substituído tem os significados acima indicados para R₃; e

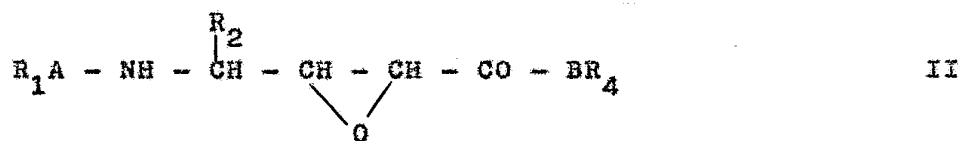
R_{4p} representa hidroxí ou um grupo de fórmula -OR₇ ou -NHR₇ tal como se definiu acima;

na forma livre e, quando tais formas existirem, na forma de sal.

Um outro sub-grupo é constituído pelos compostos I_{p2}, i. e. os compostos de fórmula I tal como se definiu acima, com a exceção de R₄ seu hidroxí ou um grupo de fórmula -OR₇ ou -NHR₇ tal como se definiu acima.

Os compostos da invenção podem ser preparados por um processo que compreende as opções seguintes:

a) submeter-se um epóxido de fórmula II



em que os substituintes são tal como se definiu acima, a abertura de anel na presença de um composto de fórmula III

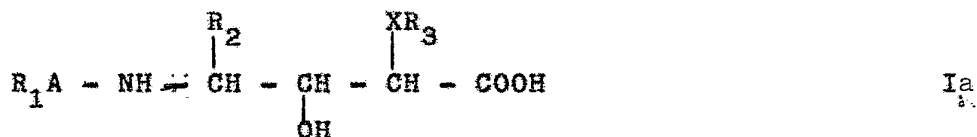


em que os substituintes são tal como se definiu acima, quando por indicado numa outra forma reactiva; ou

- b) para a preparação dos compostos de fórmula I. em que
 $-BR_4$ é diferente de hidroxí $[b_1]$, ou
 R_1 é diferente de hidrogénio ou $HY-$ $[b_2]$.

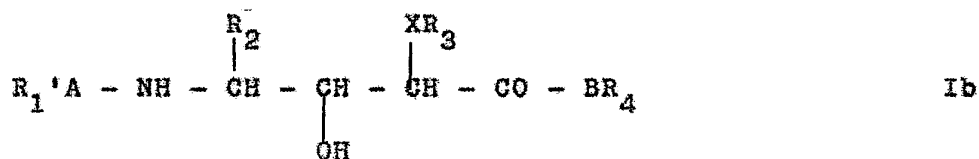
substituindo apropriadamente um composto de fórmula I correspondente em que $-CO-BR_4$ é carboxi ou R_1 é hidrogénio ou $HY-$, por exemplo

- b_1) substituindo um composto correspondente de fórmula Ia



em que os substituintes são tal como se definiu acima, ou

- b_2) substituindo um composto correspondente de fórmula Ib



Refinaria 14

em que R' é hidrogénio ou HY- e os outros substituintes são tal como se definiu acima;

e, quando for indicado, desprotegendo ou saponificando um composto resultante de fórmula I na forma protegida ou na forma esterificada,

e recuperando-se os compostos de fórmula I resultantes na forma livre ou, quando tais formas existirem, na forma de sal.

O processo da invenção pode ser realizado de maneira convencional.

A variante de processo a) é efectuada, por exemplo, no seio de um dissolvente inerte tal como um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano ou acetonitrilo. A temperatura situa-se, de preferência, entre cerca de -50°C e a temperatura de ebulição da mistura reaccional, de preferência entre cerca de -20°C e cerca de 80°C . O composto de fórmula III é uma amina ou um mercaptano apropriados. Uma outra forma reactiva é, de preferência, um sal de um mercaptano, por exemplo, um sal de metal alcalino, tal como o sal de potássio.

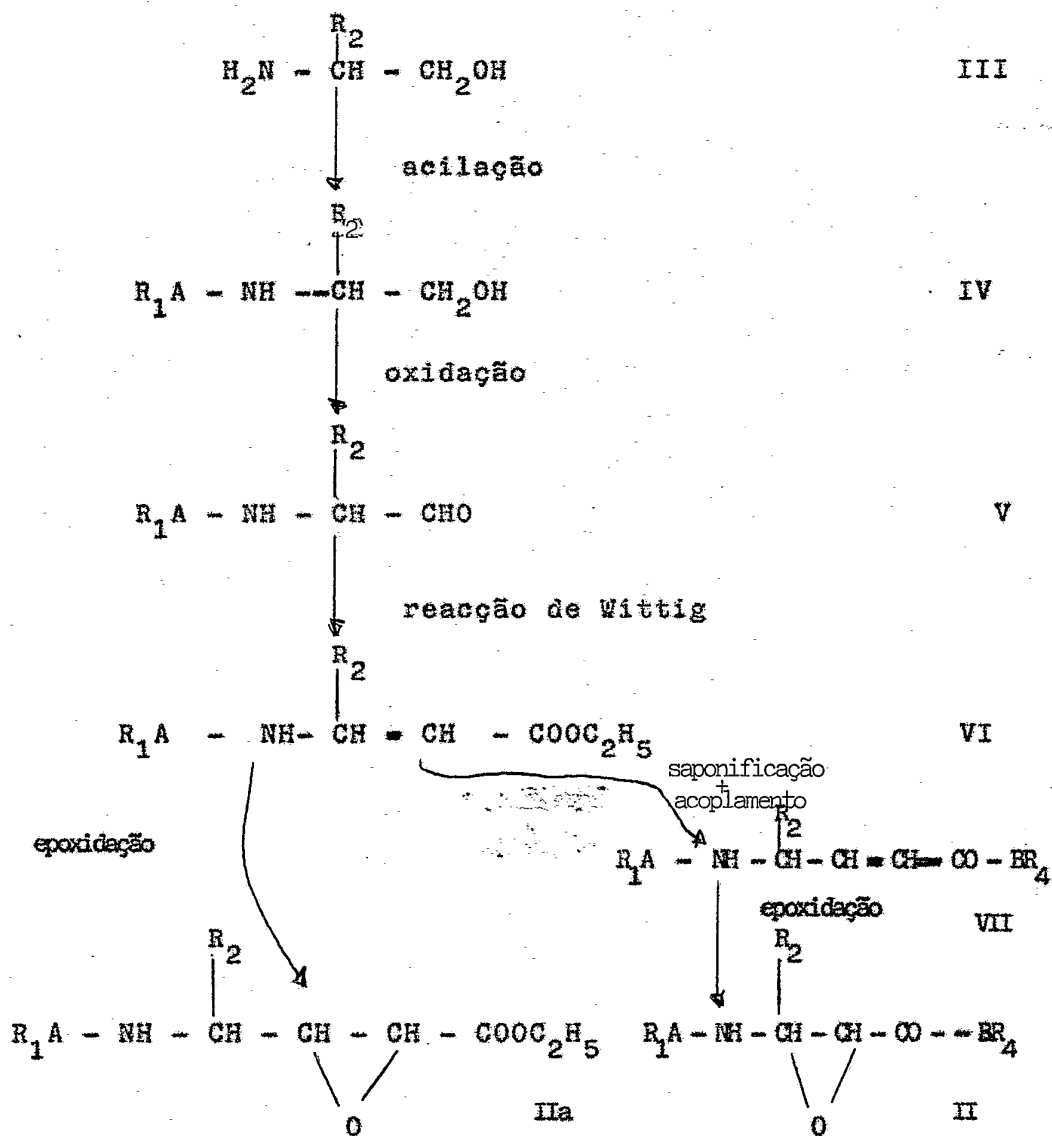
A variante de processo b) é efectuada usando condições conhecidas para acoplar aminoácidos. A reacção é efectuada, de preferência, no seio de um dissolvente inerte, tal como uma amida, por exemplo, dimetilformamida, ou um éter, por exemplo, tetra-hidrofurano. A temperatura situa-se, de preferência, entre cerca da temperatura ambiente e a temperatura de ebulição reaccional, de preferência cerca da temperatura ambiente.

A desprotecção é convenientemente efectuada por hidrólise, de preferência em condições ácidas para remover, por exemplo, um grupo hidroxil ou amino de protecção, tal como terc-butoxicarbonilo, de preferência com ácido trifluoroacético, ou hidrogenoliticamente para remover, por exemplo, benziloxicarbonilo.

A saponificação é efectuada, de preferência, com uma solução aquosa de hidróxido de sódio, para remover, por exemplo, alcoxil. A temperatura situa-se, de preferência, entre cerca de -20°C e cerca de 60°C, situando-se, convenientemente aproximadamente à temperatura ambiente. É usado convenientemente um dissolvente orgânico, tal como diclorometano ou tetra-hidrofurano.

Os compostos de fórmula I resultantes podem ser isolados da mistura reaccional e purificados de acordo com métodos conhecidos, por exemplo, por cromatografia.

Os compostos de fórmula II podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o esquema reaccional seguinte:



No esquema reaccional acima os substituintes são tal como se defeniu acima. As fases de reacção únicas podem ser realizadas de acordo com condições reaccionais convencionalmente empregues nessas reacções, pelo que os vários intermediários podem, quando for apropriado, fazer-se reagir sem mais isolamento.

Quando não forem particularmente descritos acima ou nos Exemplos, os materiais de partida e os intermediários ou já são conhecidos, ou então podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos ou de forma análoga a métodos conhecidos ou a métodos descritos nos Exemplos.

Os Exemplos seguintes ilustram a invenção. O átomo de carbono na posição 4 na fórmula I tem a configuração S. Todas as temperaturas são em graus Centígrados. As abreviaturas para os aminoácidos seguem as regras internacionais (IUPAC).

Todos os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) são em CDCl_3 , a não ser que se indique de outra forma; os números são em ppm em relação ao trimetilsilano.



Outras abreviaturas têm as significações seguintes:

BOC = terc-butoxicarbonilo,

Bu = n-butilo;

Bz = benzilo;

ch = hidrocloreto;

cHex = ciclohexilo;

d. = decomposição;

dch = dicloreto;

depr. = desprotecção;

Et = etilo;

Ex. = Exemplo;

Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo;

iBu = isobutil-2-metilpropilo;

iPr = isopropilo;

Me = metilo;

m.p. = ponto de ebulição;

OEt = etoxi;

OMe = metoxi;

Ph = fenilo;

Phe = um agrupamento fenilalanina;

Pr = n-propilo;

s. = sublimação;

sap. = saponificação;

Su = o agrupamento éster N-hidroxissucinida;

tBu = terc-butilo;

tch = tricloridrato;

Tleu = um agrupamento terc-leucina -NHCH [-C(CH₃)₃] CO-;

Z = benziloxicarbonilo.

Wifama 20

EXEMPLO 1: ESTER DE ETILO DO ÁCIDO 2-BENZILAMINO-4-(S)-
- [(N-BENZILOXICARBONIL-L-VALINOIL) AMINO] 3-HIDROXI-
-5-FENIL-PENTANOICO

[Fórmula I : $R_1 = Z$; A = L-val; $R_2, R_3 = Bz$; X = -NH-;
B = uma ligação; $R_4 = OEt$]

[Variante de processo a), abertura do anel]

Dissolvem-se em 6 ml de tetra-hidrofurano 400mg de éster de etilo do ácido 4(S)-[(N-benziloxycarbonil-L-valinoil) amino] -2,3 - epoxi - 5 -fenilpentanoico (um intermediário de fórmula II; daqui em diante composto A). Adicionam-se 185 µl de benzilamina (um intermediário de fórmula III) e mantém-se a solução a 60°, durante 2 dias. Evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente: tolueno/acetato de etilo 2:1). Obter-se o composto do título (p.f.. 52-55°).

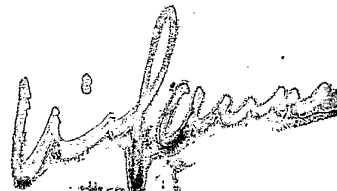
EXEMPLO 1a: ESTER DE ETILO DO ACIDO 4(S)-[(N-TERC-BUTOXICARBONIL-L-VALINOIL)AMINO] - 2- BENZILTIO-3-HIDROXI-5-FENIL-PENTANOICO

[Fórmula I : $R_1 = \text{BOC}$; $A = \text{L-val}$; R_2 ; $R_3 = \text{Bz}$; $X = -S-$; $B = \text{uma ligação}$; $R_4 = \text{OEt}$]

[Variante de processo a), abertura de anel]

Dissolve-se 1,15 g de sal de potássio de benzil-mercaptano (um intermediário de fórmula III) em 20 ml de acetonitrilo e arrefece-se para -50° . Adicionam-se 2 g de éster de etilo do ácido 4 (S) - [(N-terc-butoxicarbonil-L-valinoil)amino] -2,3 -epoxi-5-fenil-pentanoico (um intermediário de fórmula II; daqui em diante composto C), dissolvidos em 10 ml de acetonitrilo e mantém-se a mistura a -20° , durante 48 horas. Depois de se neutralizar com ácido acético, filtra-se a mistura, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente:tolueno/acetato de etilo 4:1). Obtem-se o composto do título (xarope):

RMN de ^1H : 1.27 (t,3H); 1.42 (s,9H); 2.67-3.15(AB,2H); 3.24 (d,1H); 3.47 (d,1H); 3.70(AB,2H); 3.84(dd,1H); 4.17(q,2H); 4.22(q,1H); 4.78(q,1H); 7.15-7.40(m, 10H);



EXEMPLO 2: N- $\left\{ \begin{array}{l} \text{[2-BENZILAMINO-4(S)-[N-BENZILOXICARBONIL-} \\ \text{-L-VALINOIL)-AMINO] -3-HIDROXI-5-FENIL] PENTANOIL} \end{array} \right\}$ -L-
VALINA-BENZILAMIDA

[Fórmula I: $R_1 = Z$; A,B = L-val; R_2 ; $R_3 = Bz$; $X = -NH-$;
 $R_4 = NHBz$]

[Variante de processo b_1), substituição]

Dissolvem-se 230 mg do composto do Exemplo 4 a) em 5 ml de dimetilformamida. Adicionam-se, à temperatura ambiente, 87 mg de L-valina-benzilamida (um intermediário de fórmula $H-BR_4$), 57 mg de hidroxibenzotriazol e 104 mg de diciclohexilcarbodiimida. Depois de se agitar durante 24 horas à temperatura ambiente, filtra-se a solução, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente: gradiente tolueno/acetato de etilo 1:1 a 1:3). Obtem-se o composto do título (amorfo; p.f. 81-84°).

 23

EXEMPLO 2 a): N [2-BENZILAMINO -4-(S)- [(N-BENZILOXI-CARBONIL-L-VALINOIL)-AMINO] -3-HIDROXI-5-FENIL] PENTANOIL -L-LEUCINA-BENZILAMIDA

[Fórmula I: $R_1 = Z$; A= L-val; $R_2, R_3 = Bz$; X= -NH-;
B= L-leu; $R_4 = NHBz$]

[Variante de processo b_1), substituição]

Protegem-se da luz 220 mg do composto do Exemplo 4a em 10 ml de uma mistura de tetra-hidrofurano seco e dimetilformamida (1:1) e agitam-se à temperatura ambiente na presença de 195 mg de hexafluorofosfato de 1-benzotriazoililoxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio e 49 μ l de N-metilmorfolina, durante 15 minutos. Adicionam-se então 106 mg de L-leucina-benzilamida (um intermediário de fórmula H-BR₄) e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante a noite. Remove-se o dissolvente, adiciona-se água e extrai-se o produto bruto com acetato de etilo. Secam-se as camadas orgânicas, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente: gradiente tolueno/acetato de etilo 3:2 a 1:1). Obtem-se o composto do título (p.f. 190-201°).

W. F. F. F.

24

EXEMPLO 3: N- $\left\{ \left[\text{BENZILAMINO-4(S)} - \left[\text{(N-BENZILOXICARBONIL-} \right. \right. \right.$
 $\left. \left. \left. -\text{O- TERC-BUTIL-L-SERINOIL)} - \text{AMINO} \right] - 3\text{-HIDROXI-5-FENIL} \right] \right.$
 $\left. \left. \left. \text{PENTANOIL} \right\} - 4 - \text{VALINA-BENZILAMIDA} \right.$

[Fórmula I: $R_1 = Z$; $A = \text{O-tBu-L-Ser}$; $R_2, R_3 = \text{Bz}$; $X = -\text{NH-}$;
 $B = \text{L-Val}$; $R_4 = \text{NHbz}$]

[Variante de processo b_2), substituição]

Adicionam-se 0,35 g de éster de N-benziloxycarbonil-O-terc-butil-L-serina-N-hidroxi-succinimida (um intermediário de fórmula R_1A-Q em que Q é N-hidroxi-succinimidiloxi), a uma solução de 0,1 g do composto do Exemplo 119 em 4 ml de dioxano. Agita-se a mistura durante 6 dias à temperatura ambiente, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente: ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Obtem-se o composto do título (p.f. 59-63°).

W. J. J. J. 25

EXEMPLO 3a: ESTER DE METILO DE N- [2-BENZILAMINO-4(S)-
- [(N-BENZILOXICARBONIL-L-VALINOIL) AMINO] -3-HIDROXI-
-6-METIL] HEPTANOIL]⁵-L- FENILANINA.

[Fórmula I: $R_1 = Z$; $A = L\text{-Val}$; $R_2 = L\text{Bu}$; $X = -\text{NH}-$; $R_3 = \text{Bz}$;
 $B = L\text{-Phe}$; $R_4 = \text{OMe}$]

[Variante de processo b_2], substituição]

Dissolvem-se 96 mg do composto do Exemplo 118 em 2 ml, de tetra-hidrofurano. Adicionam-se 82 mg de éster de N-benzi-loxicarbonil-L-valina-p-nitrofenilo (um intermediário de fórmula R_1A-Q em que Q é p-nitrofeniloxi) e 200 mg de K_2CO_3 e agita-se a mistura reaccional durante 3 dias. Filtra-se a solução e evapora-se o dissolvente. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo; lava-se a solução com HCl a 0,1 N aquoso, com uma solução saturada de $NaHCO_3$, seca-se e evapora-se o dissolvente. Cromatografa-se o resíduo em gel de sílica(dissolvente: tolueno/acetato de etilo 1:1) e obtém-se o composto do título (óleo):

RMN de 1H : 0.90-1.00(2d,12H); 1.20-1.40(m,1H); 1.50-1.80(m, 2H); 2.20(oct, 1H); 3.05-3.20(m,3H); 3.55(bs,1H); 3.75(s,3H); 3.84(d,1H); 3.97(dd,1H); 4.08-4.17(m, 1H); 4.90(dd,1H); 5.08-5.20(m,2H); 6.60(d,1H); 7.10-7.38(m,15H); 8.10(d,1H);



EXEMPLO 3b: N- [2-BENZILAMINO-4(S)- [(N-BENZILOXICAR-
BONIL-L-HISTIDINOIL) ANINO] -3-HIDROXI-5-FENIL] PENTANOIL
-L-VALINA-BENZILAMIDA

[Fórmula I: $R_1 = Z$; A=L-His; $R_2, R_3 = Bz$; X=-NH-; B=L-Val;
 $R_4 = NHBz$]

[Variante de processo b_2) , substituição]

Adicionam-se, a 5°, 300 mg de hidrazida de N-benziloxicar-
bonil-L- histidinoil (um intermediário de fórmula R_1A-Q em que
Q é $-NHNH_2$), a 4 ml de uma solução de HCl 1N. Adiciona-se, a
5°, uma solução de 80 mg de nitrito de sódio em 2 ml de água,
agita-se a mistura durante 5 minutos e tempera-se com 8 ml de
uma solução saturada de Na_2CO_3 . Lava-se o sólido branco resul-
tante duas vezes com água, dissolve-se em 4 ml de dimetilfor-
mamida e adiciona-se uma solução de 150 mg de composto do Exem-
plo 119 em 3 ml de dimetilformamida. Agita-se a mistura du-
rante 6 horas à temperatura ambiente, evapora-se o dissolven-
te e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente;
acetato de etilo). Obtem-se o composto do título (resina):

RMN de 1H (DMSO): 0.88 e 0.89(2d, J=6Hz, 6H); 2.04(oct, J=6Hz,
1H); 2.61-2.68(m, 1H); 2.73-2.90(m, 3H); 3.42-
3.56(m, 3H); 4.22-4.38(m, 5H); 5.03(s, 2H);
5.13(b, 1H); 6.72(s, 1H); 7.10-7.35(m, 20H);
7.39(d, J=9Hz, 1H); 7.48(s, 1H); 7.65(d, J=9Hz,
1H); 8.26(t, J=6Hz, 1H).

EXEMPLO 3c: N- { [2-BENZILAMINO-3-HIDROXI-5-FENIL-4(S)-
-[N-2-QUINOLIL-CARBONIL-L-ASPARAGINOIL)AMINO] -PENTA-
NOIL } -L-VALINA-BENZILAMIDA

[Fórmula I: R₁quinolin-2-ilcarbonilo; A=L-Asn; R₂, R₃=Bz;
 X=-NH-; B= L-Val; R₄= NHBz]

[Variante de processo b₂), substituição]

Adicionam-se 55 mg de azida de difenil-fosforilo e 20 mg de N-metilmorfolina a uma solução de 100 mg do composto do Exemplo 119 e 57 mg de N-(2-quinolil-carbonil-L-asparagina (um intermediário de fórmula R₁A-Q em que Q é -OH) em 3 ml de dimetilformamida. Agita-se a mistura durante 2 dias à temperatura ambiente, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica. Obtem-se o composto do título:

RMN de ¹H: 0.92 e 0.95 (2d,6H); 1.70(b,1H); 2.16-2.24(m,1H);
 2.82(dd,2H); 2.92 e 3.01(ABX,2H); 3.34(d,1H);
 3.57 e 3.66 (AB,2H); 3.86-3.90(m,1H); 4.26(dd,1H);
 4.31-4.46(m,3H); 4.89-4.95(m,1H); 6.68-6.72(m,1H);
 7.09-7.30(m,17H); 7.65-7.68(m,1H); 7.79-7.82(m,1H);
 7.86-7.93(m,2H); 8.16-8.21(m,2H); 8.31(d;1H); 8.73
 (d,1H);

EXEMPLO 4: N- [2-BENZILAMINO-4(S)-(N-BENZOLOXICARBONIL-
-L-SERINOIL) AMINO-3-HIDROXI-5-FENILPENTANOIL] -L-VALI-
NO-BENZILAMIDA

[Fórmula I: $R_1=Z$; A=L-Ser; $R_2, R_3=Bz$; X=-NH-; B=L-Val;
 $R_4= NHBz$]

(Desprotecção)

Adicionam-se 2 ml de ácido trifluoracético a uma solução de 55 mg de composto do Exemplo 3 em 2 ml de diclorometano. Agita-se a mistura durante 16 horas à temperatura ambiente, evapora-se o dissolvente, adiciona-se tolueno e evapora-se (duas vezes), dissolve-se o resíduo em diclorometano, lava-se com NaOH, 0,1N, seca-se sobre $MgSO_4$, concentra-se em c vácuo e cromatografa-se em gel de sílica (dissolvente:ciclohexano/acetato de etilo 1:2). Obtem-se o composto do título (p.f. 76-81°).

W. F. A. M.

29

EXEMPLO 4a: ACIDO [2-BENZILAMINO-4(S)-(N-BENZILOXICARBONIL-L-VALINOIL)-AMINO] -3-HIDROXI-5-FENILPENTANOICO

[Fórmula I: $R_1=Z$; A=L-Val; $R_2, R_3=Bz$; X=-NH-; B=uma ligação; $R_4=OH$]

(Saponificação)

Dissolvem-se 330 mg do composto do Exemplo 1 em 3 ml de tetra-hidroformano. Adicionam-se 627 μ l de uma solução aquosa 1N de hidróxido de sódio e agita-se a mistura reaccional durante 10 horas à temperatura ambiente. A neutralização com uma solução aquosa diluída de HCl conduz a um precipitado branco que se filtre e seca. Obtem-se o composto do título (p.f. 187-193°).

Os compostos de invenção (Fórmula I) seguintes são obtidos de maneira análoga:

Ex. Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
5	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	5, 6-dichloro-benzimidazol-2-yl-metoxi	a) b)	90-95º
6	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	benzimidazol-2-yl-metoxi	a) b)	86-90º
7	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	Ome	a) b)	118-120º
8	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-(indol-3-yl)-1-metoxi	a) b)	106-114º
9	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Ile	NBz	a) b)	145-166º
10	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Asn	NBz	a) b)	208-214º
11	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-piridil-metilamino	a) b)	129-136º 115ºd.
12	Z	L-Try	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	134-137º 79-84º
13	Z	L-Asn	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	185-193º ch 135-137º
14	Z	L-Ile	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	175-180º
15	Z	L-2-amino- butanol	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	153-157º
16	Z	D-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	134-138º
17	BOC	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	126-129º

Carfagna

30

Ex.

Nº.	H ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
18	Z	L-Gln	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	178-189 ^a
19	Z	L-Val	Bz	-NH-	fenil	L-Val	NBz	a) b)	120-130 ^a
20	Z	L-Val	Bz	-NH-	Chex	L-Val	NBz	a) b)	85-95 ^a
21	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bu	L-Val	NBz	a) b)	149-155 ^a
22	Z	L-Leu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	157-161 ^a
23	Z	L-Ala	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	93-103 ^a
24	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-feniletilo	L-Val	NBz	a) b)	127-130 ^a
25	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(indol-2-il)- etilo	L-Val	NBz	a) b)	xarope; RMN ^h
26	Z	L-Val	Bz	-NH-	1-naftil-metilo	L-Val	NBz	a) b)	162-170 ^a
27	Z	L-Val	Bz	-NH-	3-piridil-metilo	L-Val	NBz	a) b)	79-84 ^a
28	Z	L-Val	Bz	-NH-	2(2-piridil)-etilo	L-Val	NBz	a) b)	59-68 ^a
29	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	L-Val	NBz	a) b)	72-80 ^a
30	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	NBz	a) b)	79-82 ^a
31	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NBz	a) b)	oil; RMN ^h
32	2-quinolil- -carbonilo	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-piridil- metilendino	a) b)	oil; RMN ^h
33	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	OEt	a) b)	114-130 ^a

Ex. No.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p. f.
34	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHtBu	a) b)	159-168 ^g
35	2-quinolil-carbonilo	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	83-86 ^g
36	2-piridil-metoxicarbonilo	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	oil; RMN ^h
37	Z	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	78-82 ^g ; RMN ^h ch 128-131 ^g oil; RMN ^h
38	2-quinolil-carbonilo	L-Val	Bz	-NH-	Bz	Ligação	Ort	a) b)	55-62 ^g
39	BOC	Ligação	Bz	-S-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	a RMN ^h ; b 77-82 ^g ; RMN ^h
40 ^{f)}	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	3-piridil-metilamino	a) b)	148-152 ^g
41	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	4-piridil-metilamino	a) b)	
42 ^{e)}	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-or D-tleu	NHBz	a) b)	a 83-87 ^g ; RMN ^h oil; RMN ^h
43	BOC	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	3-piridil-metilamino	a) b)	oil; RMN ^h
44	BOC	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-piridil-metilamino	a) b)	oil; RMN ^h
45	BOC	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	4-piridil-metilamino	a) b)	oil; RMN ^h
46 ^{g)}	BOC	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-e D-tleu	NHBz	a) b)	oil; RMN ^h 93

Ex.	Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
47		octiloxi-carbonilo	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	67-70 ^a
48		BOC	ligação	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	benzimidazol-2-imetilamino	a) b)	111-115 ^a
49		FMOC	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	84-89 ^a
50		BOC-NH(CH ₂) ₅ -L-Val		Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	128-133 ^a
51		D-BzCH(OH)CO-L-tleu		Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	125-134 ^a
52		BOC	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	80-85 ^a
53		L-IPrCH(OH)CO-ligação		Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	resina br RMN ⁿ
54		Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(4-OH-fenil)-etilo	L-Val	NHBz	a) b)	83-89 ^a
55		Z	L-Val	Bz	-NMe-	3-fenilprop-2(E)-enilo	L-Val	NHBz	a) b)	63-73 ^a
56		Z	L-Val	Bz	-NH-	3-MeO-Bz	L-Val	benzimidazol-2-il-metilamino	a) b)	198-204 ^a ; RMN ⁿ
57		Z	L-Val	Bz	-NH-	3-MeO-Bz	L-Val	NHBz	a) b)	83-86 ^a
58		Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	2-piridil-metilamino	a) b)	143-151 ^a
59		Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	L-Val	benzimidazol-2-il-metilamino	a) b)	205-209 ^a ; RMN ⁿ

Ex. N°.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante	
								de processo	p.f.
60	Z	L-Val	2-Ph- etilo	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	NHBz	a) b)	82-85 ^a
61	Z	L-Val	2-Ph- etilo	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	benzimidazol-2- -il-metilamino	a) b)	100- 107 ^a
62	Z	L-Val	Bz	-NH-	bifenilo	L-Val	benzimidazol-2- -il-metilamino	a) b)	124-130 ^a
63	Z	L-Val	Bz	-NH-	bifenilo	L-Val	NHBz	a) b)	168-175 ^a
64	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	-NHC(-CH ₂ CH ₂ -)CO-	NHBz	a) b)	77-82 ^a
65	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Br-Bz	L-Val	NHBz	a) b)	84-87 ^a
66	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	benzimidazol-2- -il-metilamino	a) b)	201-204 ^a ; RMN ^{h)}
67	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Br-Bz	L-Val	benzimidazol-2- -il-metilamino	a) b)	204-208 ^a ; RMN ^{h)}
68	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	4-Br-benzilamino	a) b)	155-161 ^a
69	2-piridil- metoxicarbonilo	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-piridil- metilamino	a) b)	79-80 ^a
70	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	ligação	NHBz	a) b)	50-55 ^a
71	Z	L-Asn	Bz	-NH-	Bz	ligação	NHBz	a) b)	145-155 ^a
72	BOC	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	NHBz	a)	50-53 ^a
73	Z	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	NHBz	a)	61eo; RMN ^{h)} 34

Carvalho

Ex.	Variantes						de processo		p.f.
Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄		
74	BOC	ligação	iBu	-NH-	Bz	L-Phe	OMe	a) b)	óleo; RMN ^h)
75	BOC	ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	154-163s
76	BOC	ligação	iBu	-NH-	Bz	ligação	OEt	a)	óleo; RMN ^h)
77	BOC	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	OEt	a)	xarope; RMN ^h)
78	Z	L-Val	Bz	-NH-	Ph	ligação	OEt	a) b)	RMN ^h)
79	Z	L-Val	Bz	-NH-	CHex	ligação	OEt	a) b)	55-65s
80	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bu	ligação	OEt	a) b)	63-67s
81	Z	L-Val	Bz	-NH-	1-naftil- -metilo	ligação	OEt	a) b)	RMN ^h)
82	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(indol-2-il- -etilo)	ligação	OEt	a) b)	resina; RMN ^h)
83	Z	L-Val	Bz	-NH-	3-piridil-metilo	ligação	OEt	a) b)	resina; RMN ^h)
84	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(2-piridil-etilo)	ligação	OEt	a) b)	RMN ^h)
85	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	ligação	OEt	a) b)	82-85s
86	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	ligação	OEt	a) b)	88-96s
87	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-feniletil- -bifenilo	ligação	OEt	a) b)	90-96s
88	Z	L-Val	Bz	-NH-	bifenilo	ligação	OEt	a) b)	66-72s

W. L. L.

Ex. N°.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
89	Z	L-Val	2-Ph- etilo	-NH-	4-Cl-Bz	ligação	OEt	a) b)	90-96 ^a
90	Z	L-Val	Bz	-NH-	3-MeO-Bz	ligação	OEt	a) b)	93-99 ^a
91	Z	L-Val	Bz	-NMe-	3-fenilprop- -2(E)-enilo	ligação	OEt	a) b)	6leo;RMN ^{h)}
92	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(4-OH-fenil)- -etilo	ligação	OEt	a) b)	50-57 ^a
93	BOC	ligação	Bz	-S-	Bz	ligação	OEt	a)	xarope;RMN ^{h)}
94	2-piridil- metoxicarbonilo	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	OEt	a) b)	
95	BOC	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	OEt	a)	
96	2-piridil- metoxicarbonilo	ligação	Bz	-NH-	Bz	ligação	OH	a) b) sap.	
97	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	ligação	2,2-dimetil- propilamino	a) b)	resina;RMN ^{h)}
98	BOC	ligação	Bz	-S-	Ph	ligação	OMe	a)	6leo;RMN ^{h)}
99	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	L-Val	2-(4-morfolinil)- etilamino	a) b)	94-97 ^a ; RMN ^{h)}
100	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	L-val	2-(4-OH-fenil)- -etilamino	a) b)	80-85 ^a ; RMN ^{h)}
101	Z	L-Val	Bz	-NH-	cis-4-OH-	ligação	OEt	a) b)	58-68 ^a

W. F. ...

Ex.	Variante						p.f.
Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	
						R ₄	de processo
102	Z	L-Val	Bz	-NH-	trans-4-OH- chex	ligação	OEt a) b) 47-55 ^a
103	Z	L-Val	Bz	-NH-	trans-4-OH- chex	L-Val	NHBz a) b) 86-95 ^a
104	Z	L-Val	Bz	-NH-	cis-4-OH- chex	L-Val	NHBz a) b) 130-135 ^a
105	Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Br-Bz	ligação	OEt a) b) 93-97 ^a
106	fenoximetil- carbonilo	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz a) b) 77-82 ^a ; RMN ^{h)}
107	H	ligação	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	L-Val	benzimidazol-2- -ilmetilamino a) b) tch 171-175 ^a desp.
108	palmitoilo	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz a) b) 6leo; RMN ^{h)}
109	4-OH-Ph- propionilo	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz a) b) 101-102 ^a
110	8-quinolil- sulfonilo	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz a) b) 101-105 ^a
111	Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	5-NO ₂ -benzimidazol- -2-ilmetoxi a) b) 89-93 ^a
112	H	ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	4-piridil- metilamino a) b) 6leo desp.
113 ^{a)}	H	ligação	Bz	-NH-	Bz	L-e-D-tleu	NHBz a) b) desp. 6leo

Ex.	Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
114	H	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b) desp.	resina, branca; RMN ^h	
115	H	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b) desp.	59-64 ^s	
116	H	Ligação	Bz	-NH-	Bz	Ligação	NHBz	a) desp.	RMN ^h	
117	H	L-Val	Bz	-NH-	Bz	Ligação	OEt	a) b) desp.	óleo	
118	H	Ligação	iBu	-NH-	Bz	L-Phe	OMe	a) b) desp.	óleo; RMN ^h	
119	H	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b) desp.	138-152 ^s	
120	H	Ligação	Bz	-SH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b) desp.	RMN ^h	
121	H	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	3-piridil- metilamino	a) b) desp.	óleo	
122	H	Ligação	Bz	-NH-	Bz	L-Val	2-piridil- metilamino	a) b) desp.	óleo	
123	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(4-OH-fenil)- etilo	Ligação	OH	a) b) sap.	218-225 ^s	
124	BOC	Ligação	iBu	-NH-	Bz	Ligação	OH	a) sap.	73 ^s (s.)	
125	BOC	Ligação	Bz	-NH-	Bz	Ligação	OH	a) sap.	210-214 ^s	
126	Z	L-Val	Bz	-NH-	3-piridil- -metilo	Ligação	OH	a) b) sap.	amorfo	
127	Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(2-piridil-etilo)	Ligação	OH	a) b) sap.	amorfo	

Vifama

38

W. F. A. M.

Ex.	Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
128		BOC	ligação	Bz	-S-	Bz	ligação	OH	a) sap.	amorfo
129		Z	L-Val	Bz	-NH-	bifenilo	ligação	OH	a) sap.	amorfo
130		Z	L-Val	Bz	-NH-	bifenilo	ligação	OH	a) sap.	RMN ^h)
131		Z	L-Val	Bz	-NH-	chex	ligação	OH	a) sap.	220-225 ^a
132		Z	L-Val	Bz	-NH-	Bu	ligação	OH	a) sap.	202-205 ^a
133		Z	L-Val	Bz	-NH-	2-feniletilo	ligação	OH	a) sap.	210-215 ^a
134		Z	L-Val	Bz	-NH-	2-(indol-2-il)- -etilo	ligação	OH	a) b) sap.	194-199 ^a
135		Z	L-Val	Bz	-NH-	1-naftil- metilo	ligação	OH	a) b) sap.	186-192 ^a
136		Z	L-Val	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	ligação	OH	a) b) sap.	197-202 ^a
137		Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Cl-Bz	ligação	OH	a) b) sap.	198-204 ^a
138		Z	Z-quinolil- carbonilo	L-Val Bz	-NH-	Bz	ligação	OH	a) b)	óleo; RMN ^h)
139		Z	L-Val	Bz	-NH-	4-Br-Bz	ligação	OH	a) b) sap.	202-207 ^a
140		Z	L-Val	2-Ph- etilo	-NH-	4-Cl-Bz	ligação	OH	a) b)	198-203 ^a
141		Z	L-Val	Bz	-NH-	3-MeO-Bz	ligação	OH	a) b) sap.	190-200 ^a
142		Z	L-Val	Bz	-NMe-	3-fenilprop- -2(E)-enilo	ligação	OH	a) b)	óleo

[Handwritten signature]

Ex.	Nº.	R ₁	A	R ₂	X	R ₃	B	R ₄	Variante de processo	p.f.
143		BOC	ligação	iBu	-NH-	fenilo	ligação	OEt	a)	90-115 ^a
144		Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	ligação	OEt	b)	52-55 ^a
145		BOC	L-Val	Bz	-S-	Bz	ligação	OEt	b)	RMN ^{a)}
146		Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a)	81-84 ^a
147		Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Leu	NHBz	a)	190-201 ^a
148		Z	O-tBu-L-Ser	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a)	59-61 ^a
149		Z	L-Val	iBu	-NH-	Bz	L-Phe	OMe	a)	RMN ^{b)}
150		Z	L-His	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a)	RMN ^{c)}
151		2-quinolil- carbonilo	L-Asn	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a)	RMN ^{d)}
152		Z	L-Ser	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	76-81 ^a
153		Z	L-Val	Bz	-NH-	Bz	ligação	OH	a) b) sap.	187-193 ^a
154		Z	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	ligação	OH	a) b) sap.	124-130 ^a
155		Z	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	ligação	OEt	a) b)	54-58 ^a
156		BOC	ligação	Bz	-NH-	4-MeO-Bz	ligação	benzimidazol-2- -2-ilmetilamino	a) b)	105-109 ^a
157		Z	L-tleu	Bz	-NH-	Bz	ligação	L-NHC(Ph)CH ₂ OH	a) b)	68-72 ^a
158		BOC-NH(CH ₂) ₃	L-Val	Bz	-NH-	Bz	L-Val	NHBz	a) b)	dch 169-173 ^a

Ex. Variante
 de processo p.f.

Nº. R₁ A R₂ X R₃ B R₄ a) sap. 213-2162

159 BOC ligação Bz -NH- 4-Cl-Bz OH

- a) Veja-se Exemplo 1a);
 b) Veja-se Exemplo 3a);
 c) Veja-se Exemplo 3b);
 d) Veja-se Exemplo 3c);
 e) Obtém-se dois estereoisômeros designados a e b;
 f) Obtém-se dois diaestereoisômeros designados a e b;
 g) Obtém-se uma mistura de ambos os estereoisômeros;
 h) RMN

Exemplo 25:

RMN de ¹H: 6.75 (d, 6H); 6.86 (2d, 6H); 1.97 (sext, 2H); 2.45-2.80 (m, 4H); 3.10 (d, 1H); 3.80-3.90 (m, 2H); 4.00-4.15 (m, 2H); 4.40 (dq, 2H); 5.10 (AB, 2H); 6.85-7.40 (m, 19H); 7.20 (d, 1H); 7.36 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 8.50 (t, 1H);

Exemplo 29:

RMN de ¹H: 0.70 (d, 3H); 0.82 (d, 3H); 0.87 (d, 3H); 1.80 (sext, 1H); 2.01 (sext, 1H); 2.97 (d, 2H); 3.22 (d, 1H); 3.55 (AB, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.75-3.90 (m, 2H); 4.15-4.23 (m, 2H); 4.40 (dq, 2H); 5.10 (bs, 3H); 6.45 (bd, 1H); 6.63 (bt, 1H); 6.82 (d, 1H); 7.08-7.40 (m, 19H); 8.18 (d, 1H);

Exemplo 31:

RMN¹ de ¹H: 0.72 (d,3H); 0.78 (d,3H); 0.84 (d,3H); 0.90 (d,3H); 2.80 (m,2H); 2.85 (AB,2H); 3.24 (d,1H); 3.62 (dd,2H); 3.84 (m,2H); 4.40 (AB,2H); 4.61 (dd,1H); 5.08 (bs,3H); 6.28 (d,1H); 6.52 (t,1H); 6.64 (d,1H); 7.12-7.41 (m,20H);

Exemplo 32 (CDCl₃/CD₃OD 9:1):

RMN de ¹H: 0.87 (d,3H); 0.93 (2d,6H); 0.97 (d,3H); 2.2-2.3 (m,2H); 2.83-2.96 (m,2H); 3.33 (d,1H); 3.88 (dd,1H); 4.25-4.33 (m,3H); 4.52 (s,2H); 6.94-6.99 (m,1H); 7.08-7.18 (5H); 7.6-7.85 (m,1H); 7.91 (dd,1H); 8.14 (dd,1H); 8.36 (d+m,2H); 8.60 (d,1H);

RMN de ¹³C: 17.55, 17.695, 19.27, 19.353, 29.98, 30.07, 37.18, 44.32, 51.89, 52.4, 58.813, 59.36, 63.506, 71.78, 118.59, 122.26, 122.36, 126.18, 127.21, 127.21, 127.21, 127.634, 128.146, 128.178, 128.283, 128.389, 129.013, 129.368, 129.69, 130.226, 137.13, 137.61, 137.76, 138.75, 146.38, 148.59, 148.67, 156.88, 165.11, 171.59, 171.66, 173.67;



Exemplo 36:

RMN de ¹H: 0.73, 0.86, 0.89 e 0.95 (4d, J=6Hz, 12H); 2.07 e 2.23 (2oct, J=6Hz, 2H); 2.96 (d, J=6.7Hz, 2H); 3.25 (d, J=8Hz, 1H); 3.59 (q, J=12Hz, 2H); 3.84-3.93 (m, 2H); 4.16-4.22 (m, 2H); 4.35 e 4.45 (ABX, J_{AB}=15Hz, J_{AX}-6Hz, 2H); 4.92 (b, 1H); 5.19 e 5.24 (AB, J=13Hz, 2H); 5.21-5.26 (m, 1H); 6.50-6.62 (m, 2H); 7.15-7.35 (m, 17H); 7.68 (t, J=6Hz, 1H); 8.09 (d, J=9Hz, 1H); 8.35 (d, J=5Hz, 1H);

Exemplo 37:

RMN de ^1H : 0.86 (s, 9H); 1.86 e 1.94 (2d, J=7Hz, 6H); 2.00 (b, 1H); 2.25 (oct, J=7Hz, 1H); 2.97 (d, J=8Hz, 2H); 3.29 (d, J=8Hz, 1H); 3.52-3.63 (m, 2H); 3.73 (d, J=8Hz, 1H); 3.90 (d, J=4Hz, 1H); 4.12 (q, J=7Hz, 1H); 4.29 (dd, J=7 e 9Hz, 1H); 4.33 e 4.51 (ABX, $J_{AB}^X=15\text{Hz}$, $J_{AX}^X=5.4\text{Hz}$, $J_{BX}^X=6\text{Hz}$, 2H); 5.01 e 5.10 (AB, J=12Hz, 2H); 5.08 (b, 1H); 5.31 (d, J=8Hz, 1H); 6.48 (d, J=7Hz, 1H); 6.90-7.03 (m, 1H); 7.08-7.39 (m, 20H); 8.13 (d, J=9Hz, 1H);

Exemplo 38:

RMN de ^1H : 0.91 e 0.97 (2d, J=7Hz, 6H); 1.23 (t, J=6Hz, 3H); 1.72 (b, 1H); 2.32 (oct, J=7Hz, 1H); 2.86 (m, 2H); 3.30 (d, J=8.5Hz, 1H); 3.56 e 3.71 (AB, J=13.6Hz, 2H); 3.74 (dd, J=2 e 16Hz, 1H); 4.12-4.22 (m, 2H); 4.34-4.49 (m, 2H); 6.58 (d, J=9Hz, 1H); 6.96-7.18 (m, 11H); 7.60-7.65 (m, 1H); 8.15-8.38 (m, 3H); 8.63 (d, J=8.6Hz, 1H);

Exemplo 40:

RMN de ^1H : a) diaestereoisômero a: 0.69 (d, 3H); 0.82 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 0.94 (d, 3H); 1.70 (m, 1H, permutável); 2.03 (m, 1H); 2.30 (m, 1H); 2.90-3.00 (2dd, 2H); 3.30 (d, 1H, J=6.7Hz); 3.65 (dd, 2H); 4.15 (m, 1H); 4.25 (q, 1H); 4.40 (dd, 2H); 4.65 (p, 1H, permutável); 5.09 (s, 2H); 5.13 (d, 1H, permutável); 6.59 (d, 1H, permutável); 7.10-7.40 (m, 16H); 7.6 (ddd, 1H); 8.08 (d, 1H, permutável); 8.43 (dd, 1H, J=3.6Hz); 8.49 (d, 1H, J=1.7Hz); b) dia. tereoisômero b: 0.78 (d, 3H); 0.79 (d, 3H); 0.88 (d, 3H); 0.94 (d, 3H); 1.70 (m, 1H, permutável); 1.90 (m, 1H); 2.25 (m, 1H); 2.92 (m, 2H); 3.10 (d, 1H); 3.54 (AB, $J_{AB}^X=12.5\text{Hz}$, 2H); 3.62 (d, 1H); 3.80 (t, 1H); 4.28 (dd, 1H); 4.40 (d, 2H); 4.60 (dd, 1H); 5.15 (AB, $J_{AB}^X=12.5\text{Hz}$, 2H); 5.45 (d, 1H, permutável); 6.50 (d, 1H, permutável);

7.05 (m, 1H, permutável); 7.10-7.40 (m, 16H); 7.59 (ddd, 1H); 8.45 (dd, 1H); 8.50 (d, 1H);

Exemplo 42:

RMN de ¹H: a) diaestereoisômero a: 0.73 (d, 3H); 0.93 (s, 9H); 1.70-2.00 (m, 8H, permutável); 2.00-2.18 (m, 8H); 2.85-3.00 (m, 2H); 3.25 (d, J=8.5Hz, 1H); 3.56 (s, 2H); 3.88 (m, 1H); 3.90-4.10 (m, 1H); 4.10-4.50 (m, 4H); 5.05 (s, 2H); 5.22 (d, 1H, permutável); 6.44-6.54 (t, 1H, permutável); 6.80 (d, 1H); 7.10-7.45 (m, 20H); 8.34 (d, 1H, permutável);
b) diaestereoisômero b: 0.72 (d, 3H); 0.79 (d, 3H); 1.05 (s, 9H); 1.80-2.00 (m, 1H); 2.80-3.00 (m, 2H); 3.12 (d, J=9.4Hz, 1H); 3.54 (s, 2H); 3.66 (d, 1H); 4.00-4.10 (dd, 1H); 4.40-4.55 (m, 4H); 4.70-4.95 (dd, 2H); 5.21 (d, 1H, permutável); 7.00-7.40 (m, 20H);

RMN de ¹³C : diaestereoisômero b: 17.65, 19.42, 26.81, 31.05, 35.5, 38.36, 43.58, 51.32, 53, 60.92, 64.5, 66.97, 72.5, 77.2, 126.38-129.34 (C aromático), 136.02, 137.86, 138.01, 138.73, 169.91, 171.43, 174.14,

Exemplo 43:

RMN de ¹H: [0.8 (d, diaestereoisômero a) ; 0.90 (d, diaestereoisômeros a+b), 0.95 (d, diaestereoisômero b), 6H]; [1.23 (s, diaestereoisômero a), 1.38 (diaestereoisômero b), 9H]; 2.10-2.20 (m, 1H); 2.70-2.80 (m, 2H); 3.20-4.60 (8H); 7.00-7.30 (m, 11H); 7.55-7.70 (m, 1H); 8.35-8.45 (m, 2H);

Exemplo 44:

RMN de ^1H (DMSO) : 0.88 (d,3H); 0.94 (d,3H); 1.33 (s,9H); 2.20-2.30 (m,1H); 2.80-2.90 (m,2H); 3.30 (d,1H); 3.60-3.80 (2d,2H); 3.80-3.90 (m,1H); 3.90-4.10 (m,1H); 4.40 (m,1H), 4.50 (m,2H); 7.00-7.40 (m,12H); 7.60 (ddd,1H); 8.45 (m,1H);

Exemplo 45:

RMN de ^1H : 0.85 (d,3H); 0.93 (d,3H); 1.28 (s,9H); 2.20-2.30 (m,1H); 2.80-3.00 (m,2H); 3.38 (d,1H); 3.50-4.60 (m,8H); 7.10-7.40 (m,12H); 8.50-8.60 (m,2H);

Exemplo 46:

RMN de ^1H : 0.98 (s,9H); 1.39 e 1.42 (2s,9H); 2.80-3.00 (m,2H); 3.12 e 3.24 (2d,1H); 3.50-4.10 (m,8H); 4.30-4.40 (m,2H); 7.10-7.50 (m,15H);

Exemplo 51:

RMN de ^1H : 0.73 (s,9H); 0.95 e 0.98 (2d, J=7Hz, 6H); 1.65 (bs,1H); 2.30 (oct, J=7Hz, 1H); 2.89 e 3.15 (ABX, $J_{AB} = 14\text{Hz}$, $J_{AX} = 4\text{Hz}$, $J_{BX} = 7.5\text{Hz}$, 2H); 2.94-3.08 (m,3H); 3.29 (d, J=7.5Hz, 1H); 3.60 (d, J=7.5Hz, 1H); 3.60 e 3.65 (AB, $J_{AB} = 12.5\text{Hz}$, 2H); 3.89 (dd, J=3.5Hz, 1H); 3.95-4.01 (m,1H); 4.22-4.58 (m,1H);

Wifama

RMN de ^1H : 0.63, (0.89, 0.93, 0.95 (4d, J=7Hz, 12H); 2.05 (dsp, J=3Hz, J=7Hz, 1H); 2.19 (oct, J=7Hz, 1H); 2.91-3.02 (m, 2H); 3.20 (d, J=8Hz, 1H); 3.55 e 3.58 (AB, J_{AB} =13Hz, 2H); 3.88 (d, J=8Hz, 1H); 3.91 (d, J=8Hz, 1H); 4.18 (dd, J=6Hz, J=7Hz, 1H); 4.35 (q, J=7.5Hz, 1H); 4.42 (dd, J=2Hz, J=6Hz, 2H); 6.45 (t, J=6Hz, 1H); 7.03 (d, J=10Hz, 1H); 7.18-7.35 (m, 15H); 8.08 (d, J=8Hz, 1H);

RMN de ^1H : 0.78 (d, 3H); 0.83 (d, 3H); 0.97 (d, 3H); 1.00 (d, 3H); 1.98 (sext, 1H); 2.35 (sext, 1H); 2.95 (ABX, 2H); 3.38 (d, 1H); 3.65-3.76 (m, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.84 (m, 1H); 3.99 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.62 (ABX, 2H); 5.11 (AB, 2H); 5.19 (d, 1H); 6.80-7.41 (m, 20H); 7.96 (d, 1H); 8.20 (bs, 1H);

RMN de ^1H ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 9:1): 0.76 (d, 3H); 0.83 (d, 3H); 0.97 (2d, 6H); 1.94 (sext, 1H); 2.20 (sext, 1H); 2.78-2.92 (m, 2H); 3.38 (d, 1H); 3.58 (AB, 2H); 3.79 (s, 3H); 3.84 (d, 1H); 3.90 (m, 1H); 4.22 (d, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.61 (AB, 2H); 5.10 (AB, 2H); 6.82 (d, 2H); 7.02-7.60 (16H);

RMN de ^1H : 0.75 (d, 6H); 0.87 (d, 3H); 0.90 (d, 3H); 1.80-2.00 (m, 1H); 2.00-2.15 (m, 1H); 2.50-2.70 (m, 1H); 3.00-3.20 (d, 1H); 3.30-3.50 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 1H); 3.83 (t, 1H); 4.20-4.40 (2m, 2H); 4.40-4.65 (2dd, 2H); 5.00-5.15 (AB, $J_{AB}=12.4\text{Hz}$, 2H); 5.35 (d, 1H, permutável); 5.40-5.50 (2dd, 2H); 5.50-5.65 (2dd, 2H); 5.60-5.75 (2dd, 2H); 5.75-5.90 (2dd, 2H); 5.90-6.05 (2dd, 2H); 6.05-6.20 (2dd, 2H); 6.20-6.35 (2dd, 2H); 6.35-6.50 (2dd, 2H); 6.50-6.65 (2dd, 2H); 6.65-6.80 (2dd, 2H); 6.80-6.95 (2dd, 2H); 6.95-7.10 (2dd, 2H); 7.10-7.25 (2dd, 2H); 7.25-7.40 (2dd, 2H); 7.40-7.55 (2dd, 2H); 7.55-7.70 (2dd, 2H); 7.70-7.85 (2dd, 2H); 7.85-8.00 (2dd, 2H); 8.00-8.15 (2dd, 2H); 8.15-8.30 (2dd, 2H); 8.30-8.45 (2dd, 2H); 8.45-8.60 (2dd, 2H); 8.60-8.75 (2dd, 2H); 8.75-8.90 (2dd, 2H); 8.90-9.05 (2dd, 2H); 9.05-9.20 (2dd, 2H); 9.20-9.35 (2dd, 2H); 9.35-9.50 (2dd, 2H); 9.50-9.65 (2dd, 2H); 9.65-9.80 (2dd, 2H); 9.80-9.95 (2dd, 2H); 9.95-10.10 (2dd, 2H); 10.10-10.25 (2dd, 2H); 10.25-10.40 (2dd, 2H); 10.40-10.55 (2dd, 2H); 10.55-10.70 (2dd, 2H); 10.70-10.85 (2dd, 2H); 10.85-11.00 (2dd, 2H); 11.00-11.15 (2dd, 2H); 11.15-11.30 (2dd, 2H); 11.30-11.45 (2dd, 2H); 11.45-11.60 (2dd, 2H); 11.60-11.75 (2dd, 2H); 11.75-11.90 (2dd, 2H); 11.90-12.05 (2dd, 2H); 12.05-12.20 (2dd, 2H); 12.20-12.35 (2dd, 2H); 12.35-12.50 (2dd, 2H); 12.50-12.65 (2dd, 2H); 12.65-12.80 (2dd, 2H); 12.80-12.95 (2dd, 2H); 12.95-13.10 (2dd, 2H); 13.10-13.25 (2dd, 2H); 13.25-13.40 (2dd, 2H); 13.40-13.55 (2dd, 2H); 13.55-13.70 (2dd, 2H); 13.70-13.85 (2dd, 2H); 13.85-14.00 (2dd, 2H); 14.00-14.15 (2dd, 2H); 14.15-14.30 (2dd, 2H); 14.30-14.45 (2dd, 2H); 14.45-14.60 (2dd, 2H); 14.60-14.75 (2dd, 2H); 14.75-14.90 (2dd, 2H); 14.90-15.05 (2dd, 2H); 15.05-15.20 (2dd, 2H); 15.20-15.35 (2dd, 2H); 15.35-15.50 (2dd, 2H); 15.50-15.65 (2dd, 2H); 15.65-15.80 (2dd, 2H); 15.80-15.95 (2dd, 2H); 15.95-16.10 (2dd, 2H); 16.10-16.25 (2dd, 2H); 16.25-16.40 (2dd, 2H); 16.40-16.55 (2dd, 2H); 16.55-16.70 (2dd, 2H); 16.70-16.85 (2dd, 2H); 16.85-17.00 (2dd, 2H); 17.00-17.15 (2dd, 2H); 17.15-17.30 (2dd, 2H); 17.30-17.45 (2dd, 2H); 17.45-17.60 (2dd, 2H); 17.60-17.75 (2dd, 2H); 17.75-17.90 (2dd, 2H); 17.90-18.05 (2dd, 2H); 18.05-18.20 (2dd, 2H); 18.20-18.35 (2dd, 2H); 18.35-18.50 (2dd, 2H); 18.50-18.65 (2dd, 2H); 18.65-18.80 (2dd, 2H); 18.80-18.95 (2dd, 2H); 18.95-19.10 (2dd, 2H); 19.10-19.25 (2dd, 2H); 19.25-19.40 (2dd, 2H); 19.40-19.55 (2dd, 2H); 19.55-19.70 (2dd, 2H); 19.70-19.85 (2dd, 2H); 19.85-20.00 (2dd, 2H); 20.00-20.15 (2dd, 2H); 20.15-20.30 (2dd, 2H); 20.30-20.45 (2dd, 2H); 20.45-20.60 (2dd, 2H); 20.60-20.75 (2dd, 2H); 20.75-20.90 (2dd, 2H); 20.90-21.05 (2dd, 2H); 21.05-21.20 (2dd, 2H); 21.20-21.35 (2dd, 2H); 21.35-21.50 (2dd, 2H); 21.50-21.65 (2dd, 2H); 21.65-21.80 (2dd, 2H); 21.80-21.95 (2dd, 2H); 21.95-22.10 (2dd, 2H); 22.10-22.25 (2dd, 2H); 22.25-22.40 (2dd, 2H); 22.40-22.55 (2dd, 2H); 22.55-22.70 (2dd, 2H); 22.70-22.85 (2dd, 2H); 22.85-23.00 (2dd, 2H); 23.00-23.15 (2dd, 2H); 23.15-23.30 (2dd, 2H); 23.30-23.45 (2dd, 2H); 23.45-23.60 (2dd, 2H); 23.60-23.75 (2dd, 2H); 23.75-23.90 (2dd, 2H); 23.90-24.05 (2dd, 2H); 24.05-24.20 (2dd, 2H); 24.20-24.35 (2dd, 2H); 24.35-24.50 (2dd, 2H); 24.50-24.65 (2dd, 2H); 24.65-24.80 (2dd, 2H); 24.80-24.95 (2dd, 2H); 24.95-25.10 (2dd, 2H); 25.10-25.25 (2dd, 2H); 25.25-25.40 (2dd, 2H); 25.40-25.55 (2dd, 2H); 25.55-25.70 (2dd, 2H); 25.70-25.85 (2dd, 2H); 25.85-26.00 (2dd, 2H); 26.00-26.15 (2dd, 2H); 26.15-26.30 (2dd, 2H); 26.30-26.45 (2dd, 2H); 26.45-26.60 (2dd, 2H); 26.60-26.75 (2dd, 2H); 26.75-26.90 (2dd, 2H); 26.90-27.05 (2dd, 2H); 27.05-27.20 (2dd, 2H); 27.20-27.35 (2dd, 2H); 27.35-27.50 (2dd, 2H); 27.50-27.65 (2dd, 2H); 27.65-27.80 (2dd, 2H); 27.80-27.95 (2dd, 2H); 27.95-28.10 (2dd, 2H); 28.10-28.25 (2dd, 2H); 28.25-28.40 (2dd, 2H); 28.40-28.55 (2dd, 2H); 28.55-28.70 (2dd, 2H); 28.70-28.85 (2dd, 2H); 28.85-29.00 (2dd, 2H); 29.00-29.15 (2dd, 2H); 29.15-29.30 (2dd, 2H); 29.30-29.45 (2dd, 2H); 29.45-29.60 (2dd, 2H); 29.60-29.75 (2dd, 2H); 29.75-29.90 (2dd, 2H); 29.90-30.05 (2dd, 2H); 30.05-30.20 (2dd, 2H); 30.20-30.35 (2dd, 2H); 30.35-30.50 (2dd, 2H); 30.50-30.65 (2dd, 2H); 30.65-30.80 (2dd, 2H); 30.80-30.95 (2dd, 2H); 30.95-31.10 (2dd, 2H); 31.10-31.25 (2dd, 2H); 31.25-31.40 (2dd, 2H); 31.40-31.55 (2dd, 2H); 31.55-31.70 (2dd, 2H); 31.70-31.85 (2dd, 2H); 31.85-32.00 (2dd, 2H); 32.00-32.15 (2dd, 2H); 32.15-32.30 (2dd, 2H); 32.30-32.45 (2dd, 2H); 32.45-32.60 (2dd, 2H); 32.60-32.75 (2dd, 2H); 32.75-32.90 (2dd, 2H); 32.90-33.05 (2dd, 2H); 33.05-33.20 (2dd, 2H); 33.20-33.35 (2dd, 2H); 33.35-33.50 (2dd, 2H); 33.50-33.65 (2dd, 2H); 33.65-33.80 (2dd, 2H); 33.80-33.95 (2dd, 2H); 33.95-34.10 (2dd, 2H); 34.10-34.25 (2dd, 2H); 34.25-34.40 (2dd, 2H); 34.40-34.55 (2dd, 2H); 34.55

7.00-7.45 (m, 19H); 7.52 (d, 1H permutável); 7.60 (d, 1H permutável); 7.90 (d, 1H)permutável);

RMN ¹³C: 17.85, 18.25, 19.3, 29.92, 30.38, 37.04, 51.3, 51.8, 58, 60.75, 63.79, 65.5, 71.06, 74.1, 117.2, 118.35, 121.1, 121.8, 124.8-129.16(C aromático); 136.9, 138.9, 140.1, 151.8, 156.2, 170.78, 171.3, 173.2;

Exemplo 67 (DMSO):

RMN de ¹H : 0.74 (d, 6H); 0.87 (d, 3H); 1.80-2.20 (m, 2H); 2.40-2.70 (m, 1H); 2.70-2.95 (m, 1H); 3.10 (d, 1H); 3.30-3.50 (m, 2H); 3.50-3.60 (m, 1H); 3.75-3.85 (t, 1H); 4.20-4.40 (m, 2H); 4.40-4.65 (m, 2H); 4.90-5.10 (AB, J_{AB}=12.5Hz, 2H); 5.36 (d, 1H)permutável); 7.05-7.25 (m, 9H); 7.25-7.6 (m, 9H+1H permutável); 7.86 (d, 1H permutável); 8.65 (t, 1H permutável); 12.17 (s, 1H permutável);

RMN ¹³C: 17.84, 18.29, 19.26, 19.3, 29.86, 30.33, 37.04, 50.37, 51.73, 58.05, 63.6, 65.5, 70.95, 111.19, 118.35, 119.68, 121.07, 121.86, 125.825, 127.7, 127.765, 127.99, 128.31, 129.15, 130.31, 130.87, 134.11, 136.93, 138.9, 139.56, 143, 151.8, 156.2, 162.3, 170.7, 171.3, 173.2;

Exemplo 73:

RMN de ¹H: 1.80 (bs, 1H); 2.99 (d, J=8Hz, 2H); 3.16 (d, J=9Hz, 1H); 3.41 e 3.50 (AB, J=13Hz, 2H); 3.78 (d, J=10Hz, 1H); 4.12 (q, J=8Hz, 1H); 4.33 e 4.40 (ABX, J_{AB}=14Hz, J_{AX}=J_{BX}=6Hz, 2H); 5.00-5.28 (m, 3H); 5.40 (d, J=10Hz, 1H); 6.98-7.42 (m, 20H); 7.84 (t, J=5.5Hz, 1H);

Exemplo 74:

RMN de ^1H : 0.92 (d,6H); 1.20-1.38 (m,2H); 1.40 (s,9H); 1.53-1.72 (m,1H); 3.01-3.22 (m,2H); 3.10 (d,1H); 3.45 e 3.60 (AB,2H); 3.75 (d,1H); 3.78 (s,3H); 3.80-3.95 (m,1H); 4.80-4.95 (m,1H); 7.02-7.38 (m,10H);

Exemplo 76:

RMN de ^1H : 0.92 (d,6H); 1.30 (t,3H); 1.30-1.41 (m,2H); 1.65 (sept,1H); 3.35 (dd,1H); 3.65 e 3.85 (AB,2H); 3.67-3.73 (m,1H); 3.80-3.92 (m,1H); 4.22 (q,2H); 4.65 (d,1H); 7.20-7.35 (m,5H);

Exemplo 77:

RMN de ^1H : 1.28 (t,3H); 1.38 (s,9H); 1.72 (bs,1H); 2.80-3.03 (m,2H); 3.33 (m,2H); 3.60 e 3.80 (AB,2H); 3.72 (d,1H); 4.04 (q,1H); 4.18 (q,2H); 4.80 (d,1H); 7.15-7.40 (m,10H);

Exemplo 78:

RMN de ^1H : 0.82 (2d,6H), 1.08 (t,3H); 2.10 (sext,1H); 2.95 (m,2H); 3.90 (m,2H); 4.05 (d,1H); 4.10 (q,2H); 4.28 dt,1H); 5.12 (s,2H); 6.65 (d,2H); 6.78 (t,1H); 7.08-7.42 (m,15H);

Exemplo 81:

RMN de ^1H : 0.64 (d,3H); 0.82 (t,3H); 1.85 (sext,1H); 2.61-2.83 (m,2H); 3.24 (d,1H); 3.62-3.80 (m,2H); 3.94 (d,1H); 4.21 (q,2H); 4.25-4.41 (m,2H); 5.07 (d,1H); 5.10 (e,2H); 5.97 (d,1H); 7.00-7.61 (m,14H); 7.78 (m,1H); 7.81 (d,1H); 8.24 (d,1H);

Exemplo 82:

RMN de ¹H: 0.78 (d,3H); 0.84 (d,3H); 1.21 (t,3H); 1.95 (sext,1H); 2.60-3.08 (m,6H); 3.10 (d,1H); 3.62 (dd,1H); 3.75 (dd,1H); 4.17 (q,2H); 4.23 (dq,1H); 5.12 (s,2H); 5.17 (m,1H); 6.17 (d,1H); 6.95-7.40 (m,14H); 7.58 (d,1H); 8.39 (bs,1H);

Exemplo 83:

RMN de ¹H: 0.75 (d,3H); 0.87 (d,3H); 1.26 (t,3H); 2.17 (sext,1H); 2.84 (AB,2H); 3.22 (d,1H); 3.43-3.61 (m,3H); 3.90 (dd,1H); 4.18 (q,2H); 4.45 (dd,1H); 5.10 (s,2H); 5.20 (d,1H); 6.41 (d,1H); 7.08-7.40 (m,1H); 7.69 (d,1H); 8.50 (m,2H);

Exemplo 84:

RMN de ¹H: 0.78 (d,3H); 0.85 (d,3H); 1.22 (t,3H); 2.00 (sext,1H); 2.75-3.00 (m,5H); 3.12 (dd,1H); 3.28 (d,1H); 3.65 (dd,1H); 3.91 (dq,1H); 4.08 (dd,1H); 4.18 (q,2H); 5.10 (s,2H); 5.38 (d,1H); 7.10-7.39 (m,12H); 7.64 (dt,1H); 8.15 (d,1H); 8.22 (m,1H);

Exemplo 91:

RMN de ¹H: 0.80 (d,3H); 0.92 (d,3H); 1.34 (t,3H); 2.15 (m,4H); 2.82-3.22 (m,5H); 3.84 (m,2H); 4.23 (dq,2H); 4.70 (dd,1H); 5.10 (s,2H); 5.20 (d,1H); 6.01 (dt,1H); 6.40 (d,1H); 7.00-7.40 (m,16H);

Exemplo 93:

RMN de ¹H: 1.27 (t,3H); 1.42 (s,9H); 2.67-3.15 (AB,2H); 3.24 (d,1H); 3.47 (d,1H); 3.70 (AB,2H); 3.84 (dd,1H); 4.17 (q,2H); 4.78 (q,1H); 7.15-7.40 (m,10H);

Exemplo 97:

RMN de ¹H: 0.72 (d,3H); 0.80 (s,9H); 0.87 (d,3H); 2.13 (sext,1H); 2.88-3.16 (m,5H); 3.62 (AB,2H); 3.76 (d,1H); 3.81 (s,3H); 4.00 (dd,1H); 4.45 (bq,1H); 5.11 (s,2H); 5.08-5.18 (m,1H); 6.58 (d,1H); 6.83 (d,2H); 7.15-7.40 (m,12H); 7.80 (bt,1H);

Exemplo 98:

RMN de ¹H: 1.27 (s,9H); 2.80-3.12 (m,2H); 3.38 (d,1H); 3.63 (d,1H); 3.69 (s,3H); 3.81-3.94 (m,1H); 4.46 (bq,1H); 4.90 (d,1H); 7.03-7.40 (m,10H);

Exemplo 106:

RMN de ¹H: 0.83 (s,9H); 0.95 e 1.01 (2d,J=7Hz,6H); 1.59 (bs,1H); 2.32 (oct,J=7Hz,1H); 2.96-3.06 (m,2H); 3.31 d,J=7.5Hz,1H); 3.61 e 3.65 (AB,J=14Hz,2H); 3.77 (d,J=7.5Hz,1H); 3.92 [d; J=7.5Hz,1H); 4.06-4.12 (m,1H); 4.28 (dd,J=6Hz,e 9Hz,1H); 4.35 e 4.58 (ABX,J_{AB}=15Hz, J_{AX}=6.5Hz, J_{BX}=5Hz,2H); 4.40 e 4.47 (AB,J=15Hz,2H); 4.98 (bs,1H); 5.98 (d,J=7.5Hz,1H); 6.73 (t,J=6Hz,1H); 6.90-6.97 (m,3H); 7.02-7.07 (m,1H); 7.13-7.37 (m,17H); 8.09 (d, J=9Hz,1H);

Wifama

Exemplo 108:

RMN de ¹H: 0.84 (s,9H); 0.85 (s,3H); 0.88 e 0.92 (2d,6H); 1.20-1.41 (m,25H); 1.48-1.62 (m,1H); 1.92 (bs,1H); 2.01-2.21 (m,2H); 2.28 (oct,1H); 3.00 (d,J=8.5Hz,2H); 3.26 (d,J=8Hz,1H); 3.58-3.65 (m,2H); 3.83-3.98 (m,2H); 4.02-4.18 (m,1H); 4.23-4.39 (m,2H); 4.48-4.60 (m,1H); 5.03 (bs,1H); 5.90 (d,J=7Hz,1H); 6.32 (d,J=7.5Hz,1H); 7.03 (t,1H); 7.10-7.37 (m,15H); 8.08-(d,J=9Hz,1H);

Exemplo 114:

RMN de ^1H : 0.83 (s, 9H); 0.92 e 0.97 (2d, J=7Hz, 6H); 2.24 (oct, J=7Hz, 1H); 2.95 e 3.01 (ABX, J_{AB}=14Hz, J_{AX}=7Hz, J_{BX}=8Hz, 2H); 3.23 (d, J=8Hz, 1H); 3.56 e 3.63 (AB, J_{AB}=13Hz, 2H); 3.92 (d, J=8Hz, 1H); 4.23 (dd, J=3Hz e 9Hz, 1H); 4.29 (q, J=8.5Hz, 1H); 4.42 e 4.45 (ABX, J_{AB}=14Hz, J_{AX}=J_{BX}=6Hz, 2H); 5.10 (bs, 1H); 6.72 (bm, 1H); 7.18-7.36 (m, 15H); 8.05 (d, J=9Hz, 1H);

Exemplo 116:

RMN de ^1H : 0.58 e 0.87 (2d, J=7Hz, 6H); 1.28 (t, J=7Hz, 3H); 1.50 (b, 3H); 2.09-2.24 (m, 1H); 2.97 (d, J=8Hz, 2H); 3.08 (d, J=4Hz, 1H); 3.22 (d, J=8Hz, 1H); 3.54-3.83 (m, 4H); 4.23 (dq, J=3 e 8Hz, 2H); 7.08-7.38 (m, 10H); 7.51 (d, J=8Hz, 1H);

Exemplo 118:

RMN de ^1H : 0.88 (d, 6H); 1.38 (t, 2H); 1.70 (sept, 1H); 3.00-3.20 (m, 2H); 3.20 (d, 1H); 3.22-3.35 (m, 1H); 3.58 (AB, 2H); 3.67 (dd, 1H); 3.71 (s, 3H); 4.82 (dd, 1H); 7.15-7.35 (m, 10H); 7.90 (d, 1H);

Exemplo 120:

RMN de ^1H (CDCl₃/CD₃OD 9:1): 0.97 (d, 3H); 1.04 (d, 3H); 2.26 (sext, 1H); 2.48-2.81 (AB, 2H); 3.21 (m, 1H); 3.43 (d, 1H); 3.69 (d, 2H); 3.74 (dd, 1H); 4.30 (d, 1H); 4.42 (AB, 2H); 7.08-7.38 (m, 12H);

Exemplo 130:

RMN de ^1H (DMSO): 0.68 (d,3H); 0.76 (d,3H); 1.87 (sext,1H); 2.70, 2.80 (2dd,2H); 4.34 (q,1H);
5.07 (s,2H); 7.08-7.60 (m,15H); 7.70 (d,1H);

Exemplo 138 (DMSO):

RMN de ^1H : 0.79 e 0.81 (2d, J=8Hz, 6H); 2.02-2.18 (m, 1H); 2.64-2.86 (m, 2H); 3.80-4.16 (m, 3H);
4.24-4.58 (m, 2H); 6.90-7.03 (m, 1H); 7.04-7.30 (m, 4H); 7.30-7.54 (m, 5H); 7.70-7.82
(m, 1H); 7.82-7.98 (m, 1H); 8.12-8.39 (m, 4H); 8.58-8.70 (m, 1H);

^{13}C : 18.27, 19.24, 30.06, 37.46, 50.34, 51.28, 61.12, 62.32, 65.68, 70.98, 74.2, 120.6,
127.9, 128.2, 128.4, 129.3, 130.9, 131.16, 136.9, 137.24, 138.8, 156.23, 171.56, 173.3;

Wifama

W. F. F. F.

Os compostos usados como materiais de partida, podem ser preparados, e.g., da seguinte forma:

A: ESTER DE ETILO DO ACIDO 4(S)-[(N-BENZILOXICARBONIL-L-VALINOIL)AMINO]-2,3-EPOXI-5-FENIL-PENTANOICO

[Formula II: $R_1=Z$; $A=L-Val$; $R_2=Bz$; $B=$ uma ligação ; $R_4=OEt$; configuração na posição 4: S]

a) ACILAÇÃO:

Adicionam-se 3,2 g de L-fenilalaninol (um intermediário de fórmula III), a uma solução de 7,44 g de éster de N-benzilóxicarbonil-L-Valin-p-nitrofenilo (um intermediário de fórmula R_1A-Q , em que Q é p-nitrofenilóxi) em 50 ml de dimetilformamida. Adicionam-se 2 g de trietilamina e agita-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 3 dias. Depois da evaporação do dissolvente, dissolve-se o resíduo em diclorometano e lava-se cuidadosamente, várias vezes, com NaOH 0,1N, depois uma vez com água seca-se. Filtra-se a solução, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente:diclorometano/metanol 95:5). Obtem-se N-benzilóxicarbonil-L-valinoil-L-fenilalaninol(um intermediário da fórmula IV) (p.f. 154-156°).

W. F. F. F.

b) OXIDAÇÃO E REACÇÃO DE WITTING:

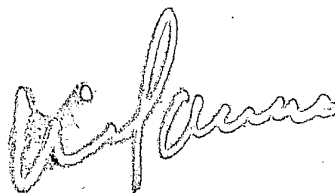
Dissolvem-se 3,12 ml de cloreto de oxalilo em 40 ml de diclorometano seco e arrefece-se para -50° . Adicionam-se cuidadosamente, gota a gota, 2,81 ml de dimetilsulfóxido, depois, 6,98 g do produto da fase a) dissolvido em 40 ml de diclorometano e adicionam-se, a -50° , 3,125 ml de dimetilsulfóxido. Agita-se a mistura reaccional a -60° durante uma hora, faz-se reagir com trietilamina e agita-se até atingir a temperatura ambiente. Depois de se diluir com 200 ml de diclorometano, lava-se a mistura com uma solução aquosa de HCl 1N, seca-se e evapora-se o dissolvente. Dissolve-se o resíduo em tolueno, adicionam-se 6,32 g de etoxi-carbonil-metileno-trifenil-fosforano e aquece-se a mistura reaccional a 80° , durante 1 hora. Depois da evaporação do dissolvente, cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente: tolueno/acetato de etilo 4:1). Obtem-se éster de etilo do ácido 4(S)-[N-benziloxycarbonil-L-valinoil)amino]-5-fenilpent-2(E)-enóico (um intermediário de fórmula VI) (p.f. $161-165^{\circ}$).

c) EPOXIDAÇÃO:

Dissolvem-se 3 g do produto da fase b) em 30 ml de diclorometano. Adicionam-se 1,373 g de ácido m-cloroperbenzôico e agita-se a mistura reaccional durante 5 dias. Depois da evaporação do dissolvente cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente : tolueno/acetato de etilo 4:1). Obtem-se o composto do título (composto A) (um intermediário da fórmula IIa) (p.f. $164-167^{\circ}$).

Os intermediários de fórmula II seguintes são obtidos de fórmula análoga (a configuração na posição 4 é S):

Composto	R ₁	A	R ₂	B	R ₄	P. f.
A	BOC	ligação	iBu	ligação	OEt	RMN ^{a)}
C	BOC	ligação	Bz	ligação	OEt	55-61 ²
D	Z	L-Val	2-feniletib	ligação	OEt	RMN ^{b)}
E	Z	L-Val	Bz	L-Val	NHBz	166-175 ²
F	Z	L-Val	Bz	ligação	OH	RMN ^{c)}



a) RMN de ¹H: 0.97 (2d,6H); 1.29 (t,3H); 1.44 (s,9H); 1.40-1.53 (m,2H); 1.63-1.80-(m,1H); 3.25 (bs, 1H); 3.35 (bs,1H); 4.10 (bq,1H); 4.22 (dq,2H);

b) RMN de ¹H: 0.87 (d,3H); 0.98 (d,3H); 1.28 (t,3H); 1.82-2.06 (m,2H); 2.20 (sext,1H); 2.60-2.78 (m,2H); 3.21-3.37 (m,2H); 3.95 (dd,1H); 4.21 (q,2H); 4.38-4.50 (m,1H); 5.07-5.20 (m,3H); 5.92 (d,1H); 7.10-7.42 (m,10H);

c) RMN de ¹H: 0.70 (d,3H); 0.76 (d,3H); 1.70-1.90 (m,1H); 2.60-2.90 (m,2H); 3.00-3.15 (m,1H); 3.18-3.20 (m,1H); 3.60-4.30 (m,2H); 5.10 (s,2H); 7.00-7.50 (m,11H); 7.86 (d,1H);

*Wifama*G: D,L-TERC-LEUCINA-BENZILAMIDA

[Fórmula H - BR₄ : B = D,L-tLeu; R₄ = NHBz]

a) A uma solução de 1 g de N(terc-butoxicarbonil)-D,L-terc-leucina em 60 ml de diclorometano, adicionam-se, à temperatura ambiente, 980 mg de dicitolohexil-carbodiimida, 550 mg de N-hidroxi-succinimida, 0,53 ml de N-metilmorfolina e 0,57 ml de benzilamina. Depois de se agitar durante 24 horas à temperatura ambiente, filtra-se a solução, evapora-se o dissolvente e cromatografa-se o resíduo em gel de sílica (dissolvente : tolueno/acetato de etilo 5:1). Obtem-se N-(terc-butoxicarbonil)-D,L-terc-benzilamida (sólida):

RMN de ¹H: 0,98 (s,9H); 1,4 (s,9H); 3,89 (d,1H); 4,3-4,6 (2dd,2H); 5,35 (d,1H); 6,55 (m,1H); 7,2-7,4 (m,5H).



b) Dissolve-se 1,7 g do produto da fase a) em 50 ml de diclorometano, adicionam-se 10 ml de ácido trifluor-acético, agita-se a mistura durante 4 horas e remove-se o dissolvente. Dissolve-se o resíduo em acetato de etilo e lava-se com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e depois salmoura. Seca-se a camada orgânica, remove-se o dissolvente e obtém-se o composto do título (composto G) (óleo):

RMN de ^1H : 0,98 (s,9H); 3,05 (s,1H); 4,4 (s,2H);
7,2-7,4 (m,5H);

RMN de ^{13}C (CDCl_3 + gotas de CD_3OD): 26,35, 34.05, 63.87 ,
127.3, 127.74,128.5,
138.04,173.7.



Os intermediários seguintes de fórmula $H - BR_4$, que podem estar apropriadamente na forma protegida, são obtidos de forma análoga:

Composto	B	R_4	p. f.
H	L-Val	3-piridil- metilamino	óleo; RMN ^{a)}
I	L-Val	2-piridil-metilamino	óleo; RMN ^{b)}
J	L-Val	4-piridil-metilamino	óleo; RMN ^{c)}
K	L-Val	4-Br-benzilamino	71-75°
L	-NHC(-CH ₂ CH ₂ -)CO-	NHBz	óleo; RMN ^{d)}
M	L-Val	benzimidazol-2- -ilmetilamino	óleo; RMN ^{e)}
N	L-Val	2-(4-OH-fenil)- etilamino	óleo; RMN ^{f)}
O	L-Val	2-(4-morfolinil)- etilamino	óleo; RMN ^{g)}
P	L-Val	benzimidazol- -2-ilmetoxi	óleo; RMN ^{h)}
Q	L-Val	5-NO ₂ -benzimidazol- -2-ilmetoxi	óleo; RMN ⁱ⁾
R	L-Val	5,6-diCl-benzimidazol- -2-ilmetoxi	óleo; RMN ^{j)}
S	L-Val	2-(indol-3-il)- etilamino	81-86°

Wifama

- a) RMN de ^1H : 0.82 (d, J=7Hz, 3H); 1.00 (d, J=7Hz, 3H); 2.30-2.50 (m, 1H); 3.31 (d, J=3.6Hz, 1H); 4.40-4.60 (ddd, 2H); 7.25-7.35 (m, 2H); 7.60-7.70 (ddd, 1H); 7.80-7.90 (m, 1H); 8.35 (dd, J=4.8 e 1.6Hz, 1H); 8.55 (d, J=2.25Hz, 1H);
- b) RMN de ^1H : 0.88 (d, J=7Hz, 3H); 0.99 (d, J=7Hz, 3H); 2.00-2.20 (m, 1H); 3.30 (d, J=4.8Hz, 1H); 4.54 (s, 2H); 7.10-7.40 (m, 2H); 7.60-7.70 (ddd, 1H); 8.20-8.30 (m, 1H); 8.30 (d, 1H);
- c) RMN de ^1H : 0.88 (d, J=7Hz, 3H); 0.95 (d, J=7Hz, 3H); 2.10-2.30 (m, 1H); 3.23 (d, J=4.6Hz, 1H); 4.46 (s, 2H); 7.25 (d, 2H); 8.45 (d, 2H);
- d) RMN de ^1H : 0.75-0.90 (m, 2H); 1.45-1.55 (m, 2H); 4.40-4.50 (d, 2H); 7.20-7.40 (m, 5H); 7.90-8.10 (bs, 1H);
- e) RMN de ^1H (DMSO): 0.80 (d, 3H); 0.89 (d, 3H); 1.85-2.10 (m, 1H); 3.06 (d, 1H); 4.51 (s, 2H); 7.10-7.20 (m, 2H); 7.45-7.55 (m, 2H); 8.50 (bs, 1H);
- f) RMN de ^1H (DMSO): 0.74 (d, 3H); 0.81 (d, 3H); 1.82 (sext, 1H); 2.58 (t, 2H); 2.88 (d, 1H); 3.14-3.30 (m, 2H); 6.67 (d, 2H); 7.00 (d, 2H); 7.82 (bt, 1H);
- g) RMN de ^1H (CDCl_3 , D_2O): 0.78 (d, 3H); 1.84 (sext, 1H); 2.31-2.42 (m, 6H); 2.95 (d, 1H); 3.18-3.31 (m, 2H); 3.54-3.62 (m, 4H);



h) RMN de ^1H : 0.84 (d, 3H); 0.89 (d, 3H); 1.80-2.00 (sext, 1H);
3.00-3.50 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H); 5.30 (s, 2H); 7.00-
-7.20 (m, 2H); 7.40-7.60 (m, 2H);

i) RMN de ^1H : 0.84 (d, 3H); 0.89 (d, 3H); 1.80-2.00 (m, 1H);
3.26 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H); 5.37 (s, 2H); 7.74 e 7.67
(2d, $J=9\text{Hz}$, 1H); 8.00-8.20 (2dd, 1H); 8.40 e 8.47
(2d, 1H);

j) RMN de ^1H : 0.83 (d, 3H); 1.80-2.00 (m, 1H); 3.24 (d, $J=5.4\text{Hz}$,
1H); 5.36 (s, 2H); 7.74 (s, 2H);

Wifama

61

T: ÉSTER DE N-BENZILOXICARBONIL-L-TERC-LEUCINA-N-HIDRO-
XIDISSUCCINIMIDA

[Fórmula $R_1A - Q$: $R_1 = Z$; $A = tLeu$;
 $Q = N\text{-hidróxi-succinimida-2-ilóxi}$]

Adicionam-se 2,6 g de N-hidróxi-succinimida e 4,6 g de diciclohexil-carbodiimida a uma solução de 6 g de N-benziló-xicarbonil-L-terc-leucina em 70 ml de dioxano. Agita-se a mistura durante 12 horas, à temperatura ambiente, evapora-se o dissolvente, suspende-se o resíduo em acetato de etilo, remove-se a ureia por filtração e evapora-se o dissolvente. Obtém-se o composto do título (composto T):

RMN de 1H : 1,10 (s, 9H); 2,84 (s, 4H); 4,52 (d, J=10Hz, 1H); 5,03-5,12 (m, 2H); 5,34 (d, J=10Hz, 1H); 7,26-7,40 (m, 5H);

O intermediário seguinte de fórmula $R_1A - Q$ é obtido de forma análoga:

Composto	R_1	A	Q	p.f.
U	2-piridil- -metoxicarbonilo	L-Val	Su	sólido, branco; RMN ^{a)}

Wifano

a) RMN de ^1H : 1.09 e 1.11 (2d, $J=7\text{Hz}$, 6H); 2.38 (oct, $J=7\text{Hz}$, 1H); 2.82 e 2.84 (2s, 4H); 4.62 (dd, $J=5\text{Hz}$, $J=7.5\text{Hz}$, 1H); 7.25-7.42 (m, 3H); 7.72-7.81 (m, 1H);

Os compostos de fórmula I na forma livre e, quando tais formas existirem, na forma de sais farmacologicamente aceitáveis, e. g., na forma de sal de adição de ácido, possuem propriedades farmacológicas interessantes. São, por isso, indicados para serem usados como fármacos. Em particular, exibem uma actividade anti-virus, em especial uma actividade de inibição do HIV-1-proteinase, pelo que revelam apenas um efeito de inibição baixo ou inexistente contra as n proteinases humanas, tais como a renina ou a pepsina.

Esta actividade pode ser revelada nos testes seguintes:

1. INIBIÇÃO DA PROTEINASE DE HIV

A inibição da clivagem do peptido pela HIV-proteinase é medida tal como se descreve in A. Richards et al., J. BIOL. Chem. **265** (1990) 7733-7736 e L. H. Philip et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. **171** (1990) 439-444.

Em resumo, é usado o péptido H-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-Nph-Glu-Ala-Nle-NH₂ (em que Nph é p-nitrofenil-alanina e Nle é norleucina) como substracto para HIV-1 ou HIV-2-proteinase recombinantes. A clivagem ocorre entre os resíduos Leu e Nph. A reacção é seguida espectrofotometricamente pela diminuição em

Wifama

extinção a 300 nm que é observada com a clivagem.

Neste teste, os compostos exibem valores K_i , desde cerca de 3 nM até cerca de 1 μ M para o HIV-1 e desde cerca de 30 nM a cerca de 10 μ M para o HIV-2.

2. INIBIÇÃO DO EFEITO CITOPÁTICO CELULAR PROVOCADO PELO HIV

A inibição do efeito citopático provocado pelo HIV-1 (HTLV III_B) é medida nas células MT4, conforme se descreve in R. Pauwels et al., J. Virol. Methods 20 (1988) 309-321. Em resumo, uma linha de células T4 transformada pelo HTLV-1, MT4, que revelou anteriormente ser altamente susceptível de infecção pelo HIV, serve como linha de células alvo. A inibição do efeito citopático provocado pelo HIV é usada como ponto final. A viabilidade das células infectadas quer pelo HIV quer por simulação, é determinada espectrofotometricamente através da redução in situ de brometo de 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio (MTT). A comparação dos efeitos das várias concentrações do composto nas células infectadas com HIV versus células infectadas por simulação permite a determinação das concentrações tóxicas mínimas (MTC) e das concentrações mínimas inibidoras do vírus (MIC).

Neste teste, os compostos exibem valores CI_{50} compreendidos entre cerca de 5 nM e cerca de 350 nM. Deste modo, os compostos dos Exemplos 56 e 59 exibem valores CI_{50} de, respectivamente, 49 nM e 12 nM contra as estirpes de HIV-1, e o com-

W. F. F. F.

posto. do Exemplo 37 é eficaz com um valor CI_{50} de 150 nM.

Os compostos da invenção na forma livre e, quando tais formas existirem, na forma de sal farmaceuticamente aceitável são, por isso, indicados para serem usados como fármacos, em particular, como agentes contra HIV-proteinase, e.g., na profilaxia e tratamento de infecções provocadas por retrovirus. Para este uso, a dosagem efectiva variará, dependendo naturalmente do composto particularmente empregue, do modo de administração e do tratamento desejado. Contudo, em geral, obtêm-se resultados satisfatórios quando os compostos são administrados numa dosagem diária compreendida entre cerca de 0,02 mg/Kg e cerca de 50 mg/Kg do peso do corpo do animal, apropriadamente administradas em dosagens divididas, duas a quatro vezes ao dia. Para os mamíferos de grande porte, a dosagem diária total situa-se entre cerca de 1 mg e cerca de 3500 mg, e.g., entre cerca de 1 mg e cerca de 500 mg ou cerca de 10 mg e cerca de 100 mg. Os compostos podem ser administrados de maneira semelhante a padrões conhecidos para o uso em tais indicações.

Os compostos são também indicados para uso no tratamento de animais infectados com um retrovirus, tais como os gatos infectados com o vírus da leucemia felina, o vírus da peritonite infecciosa felina, o calicivírus, o vírus da raiva, o vírus da imunodeficiência felina, o parvovírus felino (o vírus da panleucopénia) e a clamídea felina. As dosagens, formas e modos de administração exactos dos compostos aos animais serão evidentes para um perito normal na matéria, e.g., um veterinário.

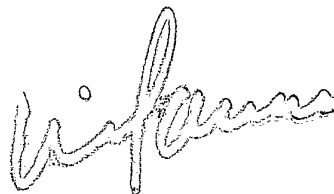
Os compostos dos Exemplos 29, 36, 37, 51, 56, 59, 66, 67 e 106, em especial os Exemplo 56 e 59, i.e. a $N-\left[(N\text{-benzilóxi-carbonil-L-valinoil})\text{amino} \right] -3\text{-hidroxi-2-(3-metóxi-benzi-}$



lamino)-5-fenil]pentanoil } -L-valina-N-(metil-2-benzimidazolil)-amida e, respectivamente, o correspondente isômero na posição 4-metóxi, são os compostos preferidos como agentes anti-HIV-proteinase. É de indicar que para esta indicação estes compostos podem ser administrados a mamíferos de grande porte, por exemplo, às pessoas, através de modos de administração semelhantes em dosagens semelhantes ou inferiores às empregues com as estabelecidas para essas indicações.

Assim, a invenção refere-se também a um método de tratamento de doenças provocadas por retrovírus, em especial doenças causadas pelo HIV, que compreende a administração a um paciente com necessidade desse tratamento, de uma quantidade profiláctica ou terapêuticamente efectiva de um composto de fórmula I na forma livre ou, quando existirem formas de sais, na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e.g., na forma de um sal de adição de ácido, bem como um composto de fórmula I na forma livre ou, quando existirem formas de sais, na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, para uso como fármaco, em especial como agente contra a HIV-proteinase.

Os compostos podem ser misturados com diluentes e agentes veiculares convencionais, farmacêuticamente aceitáveis e, opcionalmente, com outros excipientes, e serem administrados, e.g., por via oral, em formas tais como comprimidos ou cápsulas. Os compostos podem ser, alternativamente, administrados por via parentérica ou intravenosa. As concentrações de sua substância activa variarão, naturalmente, dependendo i.a. do composto empregue, do tratamento desejado e da natureza da forma.



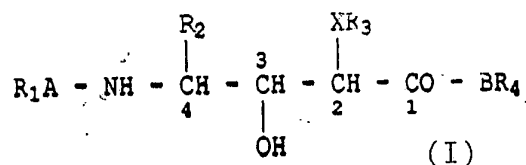
Assim, a invenção inclui também uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I na forma livre ou, quando existirem formas de sais, na forma de um sal farmacêuticamente aceitável, e.g., na forma de sal de adição de ácido, juntamente com, pelo menos, um agente veicular ou diluente farmacêuticamente aceitável.

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um medicamento contra as doenças provocadas por retrovírus, que compreende misturar-se um composto de fórmula I na forma livre ou, quando existirem formas de sais, na forma de sal farmacêuticamente aceitável, e.g., na forma de sal de adição de ácido, juntamente com um agente veicular ou diluente farmacêuticamente aceitável e ao uso desse composto na preparação de um medicamento contra as doenças provocadas por retrovírus.

A invenção refere-se ainda a um composto de fórmula I na forma livre ou, quando existirem formas de sais, na forma de sal farmacêuticamente aceitável, e.g., na forma de sal de adição de ácido, para uso como fármaco, em particular para uso no tratamento das doenças provocadas por retrovírus.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S:

1a. Compostos derivados de ácido 4-amino-3-hidro-xicarboxílico de fórmula geral I:



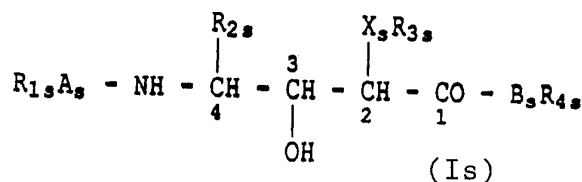
na qual A e B significam, independentemente um do ou outro, uma ligação ou um grupo aminoacilo opcionalmente substituído; R_1 significa hidrogénio, um grupo de protecção de amino, ou um grupo R_6Y , em que R_6 significa hidrogénio ou um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo ou heterociclilalquilo opcionalmente substituído; e Y significa $-CO-$; $-NHCO-$; $-NHCS-$; $-SO_2-$; $-O-CO-$; ou $-O-CS-$; R_2 significa a cadeia lateral de um aminoácido natural; um grupo alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo ou cicloalquilalquilo; ou trimetilsililmetilo, 2-tienilmetilo ou estirilmetilo;

R_3 significa um grupo alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo ou heteroarilalquilo opcionalmente substituído;

R_4 significa um grupo de fórmula $-OR_7$ ou $-NHR_7$, em que R_7 tem as significações indicadas acima para R_6 ; e

X significa $-S-$ ou $-NR_5-$, em que R_5 significa hidrogénio, metilo, formilo ou acetilo; sob a forma livre ou, quando isso for possível, sob a forma de sal.

2a. Compostos de acordo com a reivindicação 1, de fórmula Is



na qual R_{1s} significa hidrogénio; fenilalquiloxycarbonilo tendo um total de 8 a 10 átomos de carbono; alquiloxycarbonilo tendo um total de 2 a 10 átomos de carbono; quinolilcarbonilo ou quinolilsulfonilo; piridilmetoxycarbonilo; aminocaproílo opcionalmente protegido por terc-butoxicarbonilo; 9 - fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); fenillactóilo; isovalerilo; fenoximetilcarbonilo; palmitóilo; ou 4 - -hidroxifenilpropionilo;

A_s é uma ligação; um grupo de alfa-aminoacilo natural; a correspondente forma isomérica óptica D; L- terc-leucina ou D- terc-leucina; O -terc-butil-l-serina; ou L- 2- aminobu-tanoílo;

R_{2s} significa alquilo com 3 ou 4 átomos de carbono ou fenilalquilo tendo um total de 7 a 9 átomos de carbono;

X_s significa -S- ou -NR_{5s}-, em que R_{5s} significa hidrogénio ou metilo;

R_{3s} significa alquilo com 3 a 5 átomos de carbono; cicloalquilo com 5 a 7 átomos de carbono, opcionalmente monossustituído por hidroxil; fenilo; fenilalquilo tendo um total de 7 a 9 átomos de carbono, opcionalmente monossustituído no anel de fenil por hidroxil, alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, halogénico com o número atómico compreendido entre 9 e 35, ou fenilo; um grupo piridilalquilo, indolilalquilo ou naftilalquilo com 1 a 3 átomos de carbono na parte de alquilenos; ou fenilalcenilo com 2 a 4 átomos de carbono na parte de alcenileno;

19
Wifama

B_S significa uma ligação; um grupo de alfa-aminoacido natural; a correspondente forma isomérica óptica D; L-terc-leucina ou D -terc-leucina; ou aminociclopropano-1-carbonilo;

R_{4S} significa hidroxí; um grupo alcoxi ou alquilamino com 1 a 5 átomos de carbono; fenilalquilamino com um total de 7 a 9 átomos de carbono opcionalmente monossustituído no anel de fenilo ou na parte de alquilenos por hidroxí ou monossustituído no anel de fenilo por halogénio com o número atómico compreendido entre 9 e 35; benzimidazolilalcoxi ou benzimidazolilalquilamino com 1 a 3 átomos de carbono na parte de alquilenos, monossustituído ou dissustituído na parte de anel por halogénio com número atómico entre 9 e 35 ou nitro; ou um grupo indolilalquilamino, piridilalquilamino ou morfolinilalquilamino tendo 1 a 3 átomos de carbono na parte de alquilenos; e a configuração na posição 4 é S, sob a forma livre ou, quando isso for possível, sob a forma de sal.

3a. Compostos de acordo com a reivindicação 1 de fórmula I, na qual

R₁ significa benziloxicarbonilo, 2-piridilmetoxicarbonilo, fenilactóilo ou fenoximetilcarbonilo;

A significa L-valine ou L-terc-leucina;

R₂ significa benzilo;

X significa -NH-;

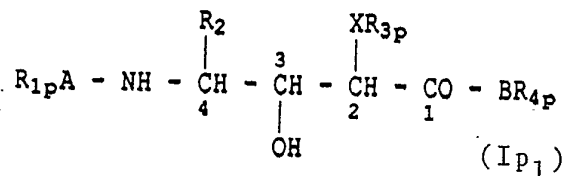
R₃ significa benzilo; 3-metoxibenzilo, 4-metoxibenzilo ou 4-bromobenzilo;

B significa L-valina;

R₄ significa benzilamino ou benzimidazol -2-il-metilamino; e o átomo de carbono na posição 4 tem a configuração S, sob a forma livre ou, quando isso for possível, sob a forma de sal.



4a. Compostos de acordo com a reivindicação 1 de fórmula I_{p1}



na qual

A, B, R_2 e X são como se definiu na reivindicação 1;

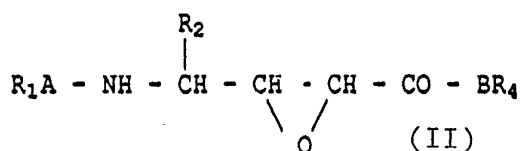
R_{1p} possui as significações indicadas na reivindicação 1 para R_1 , com exceção de hidrogénio;

R_{3p} possui as significações indicadas na reivindicação 1 para R_3 , com exceção de cicloalquilo opcionalmente substituído; e

R_{4p} significa hidroxí ou um grupo de fórmula $-OR_7$ ou $-NHR_7$ como se definiu na reivindicação 1; sob a forma livre, ou, quando isso for possível, sob a forma de sal.

5a. Compostos de acordo com a reivindicação 1, de fórmula I como se definiu na reivindicação 1 com a exceção de R_4 significar hidroxí ou um grupo de fórmula $-OR_7$ ou $-NHR_7$, como se definiu na reivindicação 1, sob a forma livre ou, quando isso for possível, sob forma de sal.

6a. Compostos de acordo com a reivindicação 1, de fórmula I, em que a configuração do átomo de carbono na posição 4 é S; R_1 significa benziloxicarbonilo; A significa L-valina; R_2 significa benzilo; X significa $-NH-$; B significa L-valina; R_4 significa benzimidazol-2-ilmetilamino; e R_3 significa 3-metoxibenzilo, ou o correspondente isómero na posição 4-metoxi, sob a forma livre ou quando isso for possível, sob a forma de sal.



Wifama

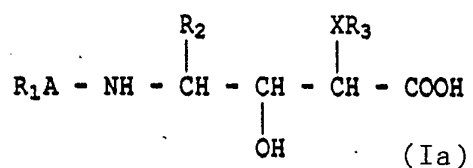
na qual os substituintes são como se definiu na reivindicação 1, a reacção de abertura de anel na presença de um composto de fórmula III



na qual os substituintes são como se definiu na reivindicação 1, e quando isso for conveniente sob uma outra forma mais reactiva; ou

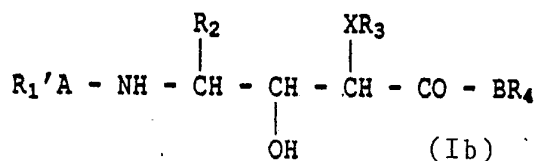
b) Para a preparação de um composto de fórmula I, na qual $-BR_4$ é diferente de hidroxí $[b_1]$ ou R_1 é diferente de hidrogénio ou de $HY-[b_2]$, se substituir apropriadamente um correspondente composto de fórmula I, na qual $-CO-BR_4$ significa carboxi ou R_1 significa hidrogénio ou $HY-$, por exemplo,

b_1) Substituindo um correspondente composto de fórmula Ia



na qual os substituintes são como se definiu na reivindicação 1, ou

b_2) substituindo um correspondente composto de fórmula Ib



na qual R_1 significa hidrogénio ou $HY-$, e os outros substituintes são como se definiu na reivindicação 1, e, quando assim se pretenda, se desproteger ou saponificar um composto resultante, de fórmula I, sob a forma protegida

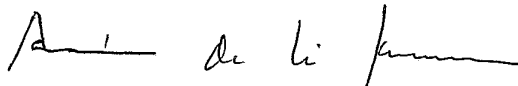
Vifama

ou esterificada; e se recuperar o composto obtido, de fórmula I, sob a forma livre ou, quando isso for possível, sob a forma de sal.

10a. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1, sob a forma livre ou, quando isso, for possível, sob a forma de sal farmacêuticamente aceitável em conjunto com pelo menos um agente veicular ou, um diluente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 31 de Julho de 1992

O Agente Oficial da propriedade Industrial



Américo da Silva Carvalho

Agente Oficial de Propriedade Industrial

Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º

1000 LISBOA Tels. 3877373-3877453