

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 685

REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de inibidores da renina por exemplo derivados de 6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: William R. Baker, Anthony K. Fung, Jon F. Dennissen, Saul H. Rosenberg, Steven A. Boyd, Herman H. Stein e Charles W. Hutchins

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

Estados Unidos da América em 15 de Agosto de 1990 sob o nº 568 557, em 9 de Abril de 1991 sob o nº 680 811 e em 31 de Julho de 1991 sob o nº 736 364

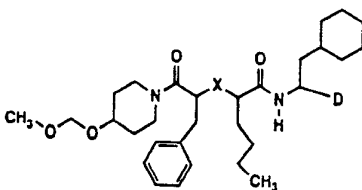


PATENTE N° 98 685

"Processo de preparação de inibidores da renina por exemplo derivados de 6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida e de composições farmacêuticas que os contêm"

R E S U M O

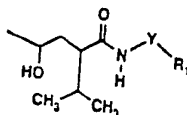
O presente invento refere-se ao processo de preparação de um composto de fórmula:



na qual X é O, NH ou S; e

D é

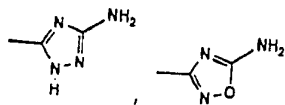
(i)



na qual Y é alquileno C₁ a C₆ ou alquileno C₁ a C₆ substituído; e R₁ é -CN, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, morfolinilo, morfolinilo substituído, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo substituído, tiomorfolinilo-dióxido, tiomorfolinilo-dióxido substituído, -C(O)OR₂₄ na qual R₂₄ é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou -NHR₂ na qual R₂ é hidrogénio, alcanóilo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, -C(O)NHR₁₇ na qual R₁₇ é hidrogénio ou alquilo inferior, -C(S)NHR₁₈ na qual R₁₈ é hidrogénio ou alquilo inferior, -C(=N-CN)-NHR₁₉ na qual R₁₉ é hidrogénio ou alquilo inferior, -C(=N-CN)-SR₂₂ na qual R₂₂ é

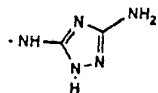


alquilo inferior,



, -C(O)O-benzilo, -C(O)R₂₃ na qual R₂₃

é alquilo inferior, -SO₂NR_{26a}R_{26b} na qual R_{26a} e R_{26b} são seleccionados independentemente um do outro de entre alquilo inferior ou -SO₂R₂₇ na qual R₂₇ é alquilo inferior ou -Y-R₁ é



, -NH₂, -NHC(O)NH₂, -NHC(S)NH₂, -NH₂SO₂R₂₇

na qual R₂₇ é definido como anteriormente, -NHC(=N-CN)NHR₁₉ na qual R₁₉ é definido como anteriormente, -NHC(=N-CN)SR₂₂ na qual R₂₂ é definido como anteriormente ou -NH₂SO₂NHR₂₆ na qual R₂₆ é definido como anteriormente;

(ii) -CH(OH)CH(OH)CF₂CH₂N(R₂₀)(R₂₁) na qual R₂₀ e R₂₁ são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio e alquilo inferior;

(iii) -CH(OH)C(O)CF₂CH₂N(R₂₀)(R₂₁) na qual R₂₀ e R₂₁ são definidos como anteriormente;

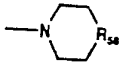
(iv) -CH(OH)CF₂CH₂N(R₂₀)(R₂₁) na qual R₂₀ e R₂₁ são definidos como anteriormente;

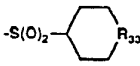
(v) -C(O)CF₂CH₂N(R₂₀)(R₂₁) na qual R₂₀ e R₂₁ são definidos como anteriormente;

(vi) -CH(OH)CH₂CH(CH(CH₃)₂)C(O)-N=C(N(CH₃)₂)(N(CH₃)₂);

(vii) -CH(OH)CH₂CH(CH(CH₃)₂)CH₂R₅₀ na qual R₅₀ é (a) -OR₅₁ na qual R₅₁ é hidrogénio, -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, (b) -SR₅₂ na qual R₅₂ é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou -R₅₄-O-R₅₅ na qual R₅₄ é alquilenos ou alquilenos substituído e R₅₅ é -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, (c) S(O)₂R₅₃ na qual R₅₃ é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, tiazolilo, tiazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou -R₅₄-O-R₅₅ na qual R₅₄ é alquilenos ou alquilenos substituído e R₅₅ é -CH₂OCH₃ ou -CH₂OCH₂CH₂OCH₃, (d) -N(R₅₆)(R₅₇) na qual R₅₆ e R₅₇ são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo e cicloalquilo substituído com hidroxilo,



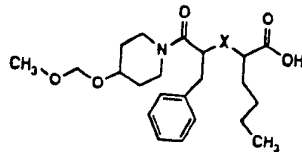
(e)  na qual R₅₈ é O, S, S(O)₂ ou N(R₅₉)
na qual R₅₉ é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo, ou

(f)  na qual R₅₃ é -N(R₃₄) na qual R₃₄ é
hidrogénio alquilo inferior ou benzilo; ou

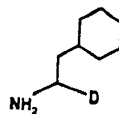
(viii)  ; ou um seu sal, éster

ou pró-droga farmacêuticamente aceitável; com a condição de que o composto não seja N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

O processo compreende a reacção de um composto de fórmula:



ou de um seu derivado activado, com um composto de fórmula:



O invento também se refere ao processo de preparação de composições farmacêuticas contendo os compostos do invento.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Este pedido é uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U. n° de série 568 557, depositado a 15 de Agosto, 1990, que se incorpora no presente invento como referência. É também uma continuação em parte do pedido de patente dos E.U. n° de série 680 811, depositado a 9 de Abril, 1991, que se incorpora no presente invento como referência.

Campo técnico

O presente invento refere-se a novos compostos e composições que inibem a renina, a processos de produção dos compostos e a um processo de tratamento de hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva, glaucoma, doença vascular, insuficiência renal ou psoríase, com um composto do invento. Em adição, o presente invento refere-se a um processo de inibição de uma protease retroviral ou de tratamento de uma infecção retroviral com um composto do invento.

Arte anterior

A renina é uma enzima proteolítica sintetizada e armazenada principalmente numa parte específica do rim chamada o aparelho justaglomerular. Qualquer uma das três circunstâncias fisiológicas diferentes pode causar a libertação de renina na circulação: (a) uma diminuição na pressão do sangue que entra no rim ou dentro do próprio rim; (b) uma diminuição no volume do sangue no corpo; ou (c) uma queda na concentração de sódio nos tubulos distais do rim.

Quando se liberta renina no sangue, a partir do rim, o sistema renina-angiotensina é activado, conduzindo à vasoconstrição e à conservação de sódio, ambas resultando em pressão sanguínea aumentada. A renina actua sobre uma proteína circulante, a angiotensina, para retirar por clivagem um fragmento chamado angiotensina I (AI). A AI por si só apenas possui uma actividade farmacológica ligeira mas, após clivagem adicional por uma se-

gunda enzima, enzima que converte a angiotensina (ACE), forma-se a potente molécula de angiotensina II (AII). Os principais efeitos farmacológicos da AII são a vasoconstrição e o estímulo do cortex adrenal para libertar aldosterona, uma hormona que causa retenção de sódio. A retenção de sódio causa um aumento do volume de sangue, o qual conduz à hipertensão. A AII é clivada por uma aminopeptidase para formar a angiotensina III (AIII), a qual, comparada com a AII, é um vasoconstritor menos potente mas um indutor da libertação de aldosterona mais potente.

O sistema renina-angiotensina tem sido modulado ou manipulado, no passado, com inibidores da ACE. No entanto, a ACE actua sobre vários substratos para além da angiotensina I (AI), mais notavelmente sobre as quininas que causam efeitos laterais indesejáveis, tais como, dor, capilares com "fuga", libertação de prostaglandina, e uma variedade de efeitos comportamentais e neurológicos. Adicionalmente, a inibição de ACE conduz à acumulação de AI. Embora a AI possua muito menor actividade vasoconstritora que a AII, a sua presença pode anular alguns dos efeitos hipotensivos do bloqueio da síntese de AII.

A inibição de outros alvos no sistema renina-angiotensina tais como a AII com compostos tais como a saralasin, pode bloquear a actividade da AII, mas deixaria inalterados e talvez aumentasse os efeitos hipertensivos da AIII.

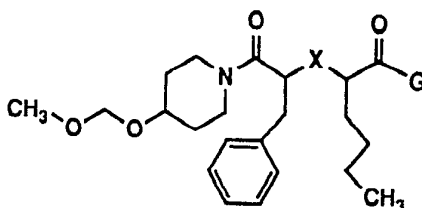
Têm-se procurado inibidores de renina como agentes para controlar a hipertensão e como agentes de diagnóstico para a identificação de casos de hipertensão devidos a excesso de renina.

Em esforços para identificar compostos que inibem a renina, têm-se preparado compostos que mimetizam o angiotensinogénio, o substrato natural da renina. Em particular, têm-se preparado compostos que incorporam réplicas da sequência dipeptídica do angiotensinogénio antes do local de clivagem da renina (i.e., réplicas de Phe-His) e que incorporam também réplicas não cliváveis do local de clivagem da renina do angiotensinogénio

(i.e., Leu-Val). Os compostos que compreendem réplicas de ambas as porções de angiotensinogénio ligam-se à renina, mas não são clivados. Assim, inibe-se a renina de actuar no seu substrato natural.

Descrição do invento

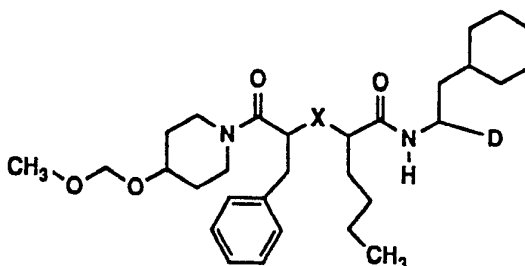
De acordo com o presente invento, há compostos de fórmula:



(I)

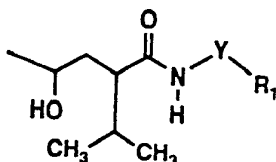
na qual X é O, NH ou S e G é uma réplica do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio; ou um seu sal, éster ou pró-droga farmacologicamente aceitável; com a condição de que o composto não seja N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximeto-xi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Os compostos preferidos do invento são compostos de fórmula:



na qual X é O, NH ou S; e

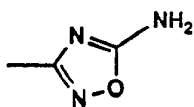
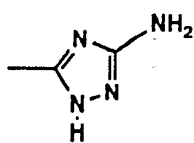
D é



(i)

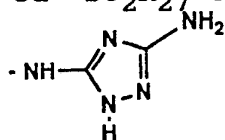
em que Y é alquilenos C₁ a C₆ ou alquilenos substituídos C₁ a C₆; e R₁ é -CN, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, morfolinilo, morfolinilo substituído, tiomorfolinilo, ti-

omorfolinilo substituído, tiomorfolinilo-dióxido, tiomorfolinilo-dióxido substituído, $-C(O)OR_{24}$ na qual R_{24} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou $-NHR_2$ em que R_2 é hidrogénio, alcanóilo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, $-C(O)NHR_{17}$ em que R_{17} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(S)NHR_{18}$ em que R_{18} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-NHR_{19}$ em que R_{19} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-SR_{22}$ em que R_{22} é alquilo inferior,



, $-C(O)O$ -benzilo, $-C(O)R_{23}$ em que R_{23}

é alquilo inferior, $-SO_2NR_{26a}R_{26b}$ em que R_{26a} e R_{26b} são, independentemente um do outro, seleccionados de entre alquilo inferior ou $-SO_2R_{27}$ em que R_{27} é alquilo inferior ou $-Y-R_1$ é



, $-NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NH SO_2R_{27}$

em que R_{27} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)NHR_{19}$ em que R_{19} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)SR_{22}$ em que R_{22} é definido como anteriormente ou $-NH SO_2NHR_{26}$ em que R_{26} é definido como anteriormente;

(ii) $-CH(OH)CH(OH)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ em que R_{20} e R_{21} são, independentemente um do outro, seleccionados de entre hidrogénio e alquilo inferior;

(iii) $-CH(OH)C(O)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ em que R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

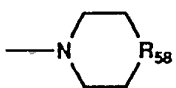
(iv) $-CH(OH)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ em que R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

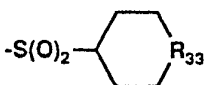
(v) $-C(O)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ em que R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

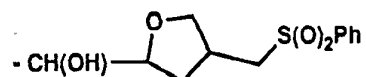
(vi) $-CH(OH)CH_2CH(CH_2CH_3)_2C(O)-N=C(N(CH_3)_2)(N(CH_3)_2)$;

(vii) $-CH(OH)CH_2CH(CH_2CH_3)_2CH_2R_{50}$ em que R_{50} é (a) $-OR_{51}$ em que R_{51} é hidrogénio, $-CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, (b) $-SR_{52}$ em que R_{52} é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou $-R_{54}-O-R_{55}$ em que R_{54} é alquilenos ou alquilenos

substituído e R_{55} é $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, (c) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{53}$ em que R_{53} é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, tiazolilo, tiazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou $-\text{R}_{54}-\text{O}-\text{R}_{55}$ em que R_{54} é alquileno ou alquileno substituído e R_{55} é $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, (d) $-\text{N}(\text{R}_{56})(\text{R}_{57})$ em que R_{56} e R_{57} são, independentemente um do outro, seleccionados de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo e cicloalquilo substituído com hidroxilo,

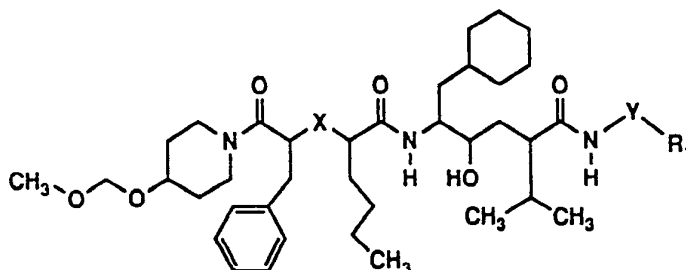
(e)  em que R_{58} é O, S, $\text{S}(\text{O})_2$ ou $\text{N}(\text{R}_{59})$
em que R_{59} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo, ou

(f)  em que R_{33} é $-\text{N}(\text{R}_{34})$ em que R_{34} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo; ou

(viii)  ; ou um seu sal, éster

ou pró-droga farmacêuticamente aceitável; com a condição de que o composto não seja N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxil-2-(S)-isopropil-hexanamida.

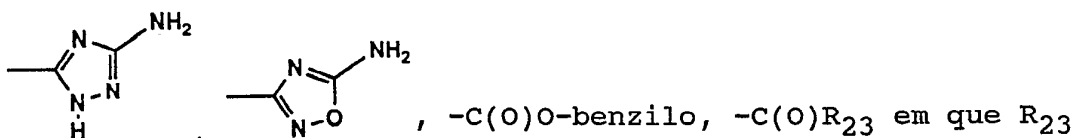
Os compostos mais preferidos do invento são os compostos de fórmula:



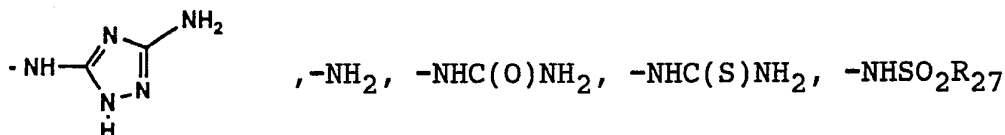
na qual X é O, NH ou S; e

Y é alquileno C_1 a C_6 ou alquileno substituído C_1 a C_6 ; e R_1 é $-\text{CN}$, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, morfolinilo, morfolinilo substituído, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo substituído, tiomorfolinilo-dióxido, tiomorfolinilo-

-dióxido substituído, $-C(O)OR_{24}$ em que R_{24} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou $-NHR_2$ em que R_2 é hidrogénio, alcanoílo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, $-C(O)NHR_{17}$ em que R_{17} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(S)NHR_{18}$ em que R_{18} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-NHR_{19}$ em que R_{19} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-SR_{22}$ em que R_{22} é alquilo inferior,

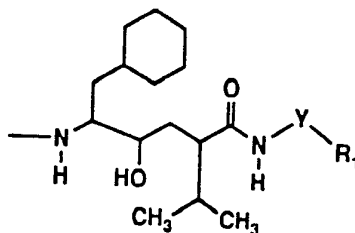


é alquilo inferior, $-SO_2NR_{26a}R_{26b}$ em que R_{26a} e R_{26b} são, independentemente um do outro, seleccionados de entre alquilo inferior ou $-SO_2R_{27}$ em que R_{27} é alquilo inferior ou $-Y-R_1$ é



em que R_{27} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)NHR_{19}$ em que R_{19} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)SR_{22}$ em que R_{22} é definido como anteriormente ou $-NH SO_2NHR_{26}$ em que R_{26} é definido como anteriormente; ou um seu sal, éster ou pró-droga farmacologicamente aceitável; com a condição de que o composto não seja N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximeto-xi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

O termo "réplica do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio", quando utilizado no presente invento, refere-se ao substituinte G possuindo a fórmula:



na qual Y e R_1 são definidos como anteriormente.

O termo "réplica do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio", quando utilizado no presente invento, refere-se também aos substituintes que correspondem ao G que se descrevem nas referências seguintes:

A patente dos E.U. nº 4 851 387, concedida a 25 de Julho, 1989, que se incorpora no presente invento como referência, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-N(R_4)(CH(R_5)CH(OH)CH_2CH(R_6)C(O)R_7$ em que R_4 , R_5 , R_6 e R_7 estão nela definidos;

O pedido de patente europeia Nº EP 356796, publicado a 7 de Março, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(R_1)CH(OR_2)CH(OR_2)CH(CH_2CHNHR_3)C(O)-F-R_4$ em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e F estão nela definidos;

O pedido de patente alemã Nº DE 3829594, publicado a 15 de Março, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(R_1)CH(OH)CH_2CH(R_2)N(R_3)(R_4)$ em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 estão nela definidos;

A patente dos E.U. Nº 4 889 869, concedida a 26 de Dezembro, 1989, que se incorpora no presente invento como referência, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-N(R_2)CH(R_3)CH(R_4)CH_2CH(R_5)C(O)R_6$ em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e R_6 estão nela definidos;

O pedido de patente europeia nº EP320204, publicado a 14 de Junho, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(CH_2R_2)CH(OH)CH_2CH(R_3)C(O)NH-X_3-N(R_4)(R_5)$ em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e X_3 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia nº EP320205, publicado a 14 de Junho, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(CH_2R_2)CH(OH)CH_2CH(R_3)C(O)NH-X_3-N(R_4)(R_5)$ em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 e X_3 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia nº EP350163, publicado a 10 de Janeiro, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-\text{NHCH}(\text{R}_3)\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_p(\text{CH}(\text{R}_Z))_q-\text{A}-\text{R}_4$ em que $\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_Z, \text{A}, p$ e q estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP316965, publicado a 24 de Maio, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula A-B-Z-W em que A, B, Z e W estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP353211, publicado a 31 de Janeiro, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{NHCH}(\text{R}_3)\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_4)\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_q\text{R}_5$ em que $\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ e q estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP329013, publicado a 23 de Agosto, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{NHCH}(\text{R}_1)\text{CH}(\text{OR}_9)\text{CH}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ em que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ e R_9 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP370454, publicado a 30 de Maio, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{N}(\text{R}_1)\text{CH}((\text{CH}_2)_m\text{R}_2)\text{CH}(\text{OR}_3)\text{CH}(\text{OR}_4)(\text{CH}_2)_n\text{D}$ em que $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, n$ e D estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP332008, publicado a 23 de Agosto, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{NHCH}(\text{R}_3)\text{CH}(\text{OR}_4)\text{CH}(\text{OR}_5)(\text{R}_6)$ em que $\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ e R_6 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP272444, publicado a 29 de Junho, 1988, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}(\text{R}_3)\text{CH}(\text{R}_4)(\text{CH}(\text{R}_5))_n\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{E}-\text{W}-\text{Y}$ em que $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, n, \text{E}, \text{W}$ e Y estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP328978, publicado a 23 de Agosto, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-\text{N}(\text{R}_2)\text{CH}(\text{R}_3)\text{CH}(\text{R}_4)(\text{CH}(\text{R}_5))_n\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{E}-\text{Q}-\text{Y}$ em que $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, n, \text{E}, \text{Q}$ e Y estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP330925, publicado a 6 de Setembro, 1989, descreve réplicas do local de clivagem

Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula
 $-N(R_2)CH(R_3)CH(R_4)(CH(R_5))_n C(O)NH-E-Q-Y An^-$ em que $R_2, R_3, R_4, R_5, n, E, Q, Y$ e An^- estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP339483, publicado a 2 de Novembro, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-N(R_2)CH(R_3)CH(R_4)CH_2C(R_5)(R_6)(Y)$ em que R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 e Y estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP326364, publicado a 2 de Agosto, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(CH_2R_4)CH(OH)CH_2CH(C(OH)(R_5)(R_6))C(O)N(R_7)(R_8)$ em que R_4, R_5, R_6, R_7 e R_8 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP331105, publicado a 6 de Setembro, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHCH(R_3)CH(OH)P(=M)(Z'-R_2)(Z-R_1)$ em que R_1, R_2, R_3, M, Z' e Z estão nele definidos;

O pedido de patente PCT n° WO89/03842, publicado a 5 de Maio, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$-NHC(R_{90})(R_{91})CH(OH)(CH(R_{100}))_n -N(R_{101})(R_{102})$ em que $R_{90}, R_{91}, R_{100}, R_{101}, R_{102}$ e n estão nele definidos;

O pedido de patente PCT n° WO89/04833, publicado a 1 de Junho, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-NHCH(CH_2R_2)(X)$ em que R_2 e X estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP331921, publicado a 13 de Setembro, 1989, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $-W-U-V$ em que W, U e V estão nele definidos;

O pedido de patente PCT n° WO90/07521, publicado a 12 de Julho, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula

$NHCH(R_4)CH(OH)CH_2C(R_5)(R_6)(R_7)$ em que R_4, R_5, R_6 e R_7 estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP391179, publicado a 10 de Outubro, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do



angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R₃)CH(OH)CH₂CH(CH(CH₃)₂)(R₄) em que R₃ e R₄ estão nele
definidos;

O pedido de patente europeia n° EP391180, publicado a 10 de
Outubro, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R₃)CH(R₄)(CH₂)_nR₅ em que R₃, R₄, R₅ e n estão nele
definidos;

O pedido de patente britânico n° GB2196958, publicado a 11 de
Maio, 1988, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R)C(R₁)(R₂)CH(R₃)(R₄)C(R₅)(R₆)C(O)-B em que R, R₁, R₂, R₃,
R₄, R₅, R₆ e B estão nele definidos;

O pedido de patente europeia n° EP373549, publicado a 20 de
Junho, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula -NHCH(R₂)CH(=N(O)(R₄))
em que R₂ e R₄ estão nele definidos;

O pedido de patente alemã n° DE3840452, publicado a 7 de Junho,
1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do
angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R₄)CH(B)(OR₆)(OR₇)-R₅ em que R₄, R₅, R₆ e R₇ estão nele
definidos;

O pedido de patente europeia n° EP373497, publicado a 20 de
Junho, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R₂)CH(OH)CH(R₃)(R₄) em que R₂, R₃ e R₄ estão nele
definidos;

O pedido de patente europeia n° EP372537, publicado a 13 de
Junho, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(R₂)CH(OH)CH(R₃)(CH₂)_p-X-(CH₂)_q-R₄ em que R₂, R₃, R₄, X, p e
q estão nele definidos;

O pedido de patente PCT n° W091/01327, publicado a 7 de
Fevereiro, 1991, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val
do angiotensinogénio possuindo a fórmula
-NHCH(CH₂R₁)CH(OH)CH(OH)CH₂C(R₂)(R₃(NHX₁)) em que R₁, R₂, R₃ e X₁
estão nele definidos; e

o pedido de patente australiana n° AU39445/89, publicado a 3 de

Janeiro, 1990, descreve réplicas do local de clivagem Leu-Val do angiotensinogénio possuindo a fórmula $\text{-NHCH(R}_1\text{)CH(OR}_2\text{)CH(CH}_2\text{NHR}_3\text{)C(O)-F-R}_4$ em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e F estão nele definidos.

O termo "alquilo inferior", quando utilizado no presente invento refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 7 carbonos incluindo, mas não limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, e similares.

O termo "cicloalquilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a um anel alifático possuindo 3 a 7 átomos de carbono incluindo, mas não limitado a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, e similares.

O termo "cicloalquilalquilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a um grupo cicloalquilo ligado a um radical alquilo inferior incluindo, mas não limitado a, ciclo-hexilmetilo, e similares.

O termo "alquileno", quando utilizado no presente invento, refere-se a um di-radical de cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 carbonos incluindo, mas não limitado a, $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ e similares.

O termo "alquileno substituído", quando utilizado no presente invento, refere-se a um grupo alquileno que está substituído com um ou dois grupos independentemente um do outro, seleccionados de entre alquilo inferior, alcoxi e tioalcoxi.

O termo "hidroxialquilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a um grupo -OH ligado a um radical alquilo inferior incluindo, mas não limitado a, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, e similares.

O termo "alquilo inferior halo-substituído", ou "haloalquilo", quando utilizado no presente invento, referem-se a um grupo alquilo inferior que está substituído com um ou mais grupos halo incluindo, mas não limitado a, clorometilo, trifluorometilo, tricloroetilo, bromoetilo e similares.

O termo "alcanoílo", quando utilizado no presente invento, refere-se a $-C(O)R_4$ em que R_4 é um grupo alquilo inferior.

O termo "alcoxicarbonilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a $-C(O)OR_5$ em que R_5 é alquilo inferior ou alquilo inferior halo-substituído.

Os termos "alcoxi" e "tioalcoxi", quando utilizados no presente invento, referem-se a $-OR_7$ e $-SR_7$, respectivamente, em que R_7 é um grupo alquilo inferior.

O termo "alquilamino", quando utilizado no presente invento, refere-se a $-NHR_8$ em que R_8 é um grupo alquilo inferior.

O termo "dialquilamino", quando utilizado no presente invento, refere-se a $-NR_9R_{10}$ em que R_9 e R_{10} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre alquilo inferior.

O termo "halogéneo" ou "halo", quando utilizado no presente invento, refere-se a I, Br, Cl ou F.

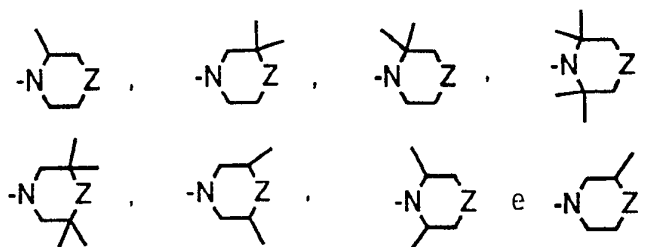
O termo "aróilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a $-C(O)R_6$ em que R_6 é um grupo arilo.

O termo "arilo", quando utilizado no presente invento, refere-se a um sistema de anel aromático monocíclico C_6 ou a um sistema de anel carbocíclico bicíclico C_9 ou C_{10} possuindo um ou mais anéis aromáticos incluindo, mas não limitados a, fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo, indenilo, e similares. Os grupos arilo podem estar não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi,

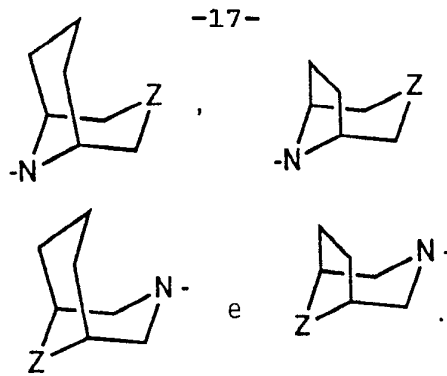
tioalcoxi, alcóxicarbonilo, alcanoóilo, hidroxi, halo, mercapto, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxaldeído, carboxi e carboxamida.

O termo "grupo protector de N" ou "N-prottegido", quando utilizado no presente invento, refere-se aos grupos com que se pretende proteger átomos de azoto contra reacções indesejáveis durante procedimentos sintéticos ou evitar o ataque de exopeptidas nos compostos finais ou aumentar a solubilidade dos compostos finais. Os grupos protectores de N incluem alcanoóilo, alcóxicarbonilo ou aroóilo e incluem, mas não estão limitados a, formilo, acetilo, pivaloóilo, t-butilacetilo, tricloroetoxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (BOC), benziloxicarbonilo (Cbz) ou grupos benzoóilo ou um resíduo L- ou D-aminoacilo, que pode, ele próprio, estar N-prottegido similarmente.

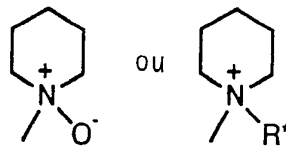
Os termos "morfolinilo substituído" (Z é O), "tiomorfolinilo substituído" (Z é S) e "tiomorfolinilo-dióxido substituído" (Z é S(O)₂), quando utilizados no presente invento, referem-se a um grupo morfolinilo, um grupo tiomorfolinilo ou um grupo tiomorfolinilo-dióxido, respectivamente, que está substituído com um, dois, três ou quatro grupos seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre alquilo inferior incluindo, mas não limitados a,



Os morfolinilo substituídos, tiomorfolinilo substituídos ou tiomorfolinilo-dióxido substituídos incluem também



Em adição, o termo "morfolinilo substituído", quando utilizado no presente invento, também se refere a



em que R* é alquilo inferior.

Os compostos de fórmula I contêm dois ou mais átomos de carbono assimétricos, e portanto podem existir na forma de diastereómeros puros, misturas de diastereómeros, racematos diastereoméricos ou misturas de racematos diastereoméricos. O presente invento inclui dentro do seu âmbito todas as formas isoméricas. Os termos configuração "R" e "S", usados no presente invento, são como definidos pela IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Os compostos do invento podem-se preparar como se mostra nos esquemas 1-9. No esquema 1, o isómero dipéptido hidroxietileno diprotetido 1 (pedido de patente europeia nº EP364804, publicado a 25 de Abril, 1991), ou um seu derivado activado, é acoplado a uma amina apropriadamente funcionalizada 2 (Y e R₁ são definidos como anteriormente) para proporcionar a amida 3. Podem-se utilizar condições de acoplamento comum de péptidos conhecidas pelos peritos na arte. Em particular, o esquema ilustra a utilização de 1-hidroxibenzotriazolo (HOBT), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) e N-metilmorfolina (NMM). Esta reacção de acoplamento pode-se conseguir por outros

processos de acoplamento comum de péptidos (processo do éster activo, BOP-cloreto, assim como outras carbodiimidas, p.ex., DCC, DIC). Pode-se então desproteger a amida derivada pelo processo de duas etapas de 1) remoção do BOC com ácido trifluoroacético, seguida de 2) hidrólise aquosa do aminal, a qual produz o aminoálcool 4. O acoplamento comum de péptidos dos compostos 4 e 5 dá o produto 6. Novamente, pode-se utilizar qualquer processo de acoplamento de péptidos para esta transformação.

Os derivados activados de ácidos carboxílicos, como se mencionou anteriormente, referem-se a halogenetos de ácido tais como cloretos de ácido, e ésteres activados incluindo, mas não limitados a, anidridos derivados de ácido fórmico e acético, anidridos derivados de halogenetos de alcóxicarbonilo tais como cloreto de isobutiloxycarbonilo e similares, ésteres derivados de N-hidroxi-succinimida, ésteres derivados de N-hidroxiftalimida, ésteres derivados de N-hidroxibenzotriazolo, ésteres derivados de N-hidroxi-5- -norborneno-2,3-dicarboxamida, ésteres derivados de 2,4,5- -triclorofenol e similares.

O esquema 2 ilustra um processo para preparar compostos do invento nos quais a extremidade C é ainda funcionalizada. Por exemplo, pode-se fazer reagir o isóstero dipéptido hidroxietileno di-protégido amino terminal 7 com os electrófilos apropriados 8 para produzir amidas, carbamatos, ureias ou amidinas ou guanidinas, utilizando processos disponíveis na literatura química. A mesma sequência de desprotecção/acoplamento que se descreveu no esquema 1 leva então ao composto N-terminal funcionalizado 10. Deve-se notar que amina como a amina 7 também podem reagir com electrófilos à base de enxofre (halogenetos de sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, ou sulfamoílo) para produzir sulfenamidas, sulfinamidas, sulfonamidas ou sulfamidas, respectivamente. Em adição, deve ser evidente para os peritos na arte que o processo do esquema 1 possa ser utilizado para preparar o composto 10 em que o intermediário 2 está apropriadamente funcionalizado.

O esquema 3 ilustra uma preparação alternativa do composto

6. A alquilação do ácido (R)-2-bromo-hexanoico com o sal de sódio do álcool 11 (pedido de patente europeia nº EP364804, publicado a 25 de Abril, 1991), proporciona o ácido carboxílico 5a na forma de um único diastereómero após cromatografia em coluna de sílica gel. (Alternativamente, pode-se converter o composto 5a bruto num derivado éster activo (tal como o mono- ou di-nitrofeniléster) antes da separação cromatográfica dos diastereómeros). Acopla-se então o ácido 5a (ou um derivado éster activo) à aminolactona 12 (Bradbury, R.H.; Revill, J.M.; Rivett, J.E.; Waterson, D. Tetrahedron Lett. 1989, 3845) utilizando procedimentos de acoplamento comum de péptidos para dar o intermediário chave 13. Faz-se então reagir a lactona 13 com amina 2 para dar a amida 6.

O esquema 4 ilustra a preparação de um composto representativo do invento possuindo um derivado carboxilo C-terminal. Acoplam-se o ácido 1 diprotelado e éster etílico de beta-alanina para dar a amida 15, que então se desprotege e se acopla ao ácido desejado 5 de uma maneira análoga à descrita no esquema 1. Hidrolisa-se o éster C-terminal derivado 16, no correspondente ácido carboxílico 17, por processos comuns.

Como se ilustra no esquema 5, os carbamatos de benzilo 18 servem de fontes convencionais das aminas primárias 19, por hidrogenação catalítica. As aminas derivadas 19 podem ser derivadas por processos comuns. Assim, a elaboração com N-acetoxi-norborneno-2,3-dicarboximida dá o composto N-acetilo 20. O tratamento com isocianato de trimetilsililo dá a ureia 21. A reacção sequencial com N,N'-tiocarbonildiimidazolo e uma alquilamina dá a tio-ureia N-substituída 22. Pode-se preparar a sulfamida 23 por reacção do composto 19 com um cloreto de sulfamoilo.

O esquema 6 ilustra a preparação de derivados de guanidina e dos 1,2,3-triazolo e 1,3,4-oxadiazolos relacionados a partir das aminas 19. Pode-se fazer reagir a amina 19 com N-ciano-imidoditiocarbonato de dimetilo para dar a N-ciano-S-metilisotio-ureia 24. O composto 24 pode ainda ser elaborado por reacção com hidrazina para dar o 3,5-diaminotriazolo 25, com hidroxilamina para dar o 2,5-diamino-oxadiazolo 26, ou com amoníaco ($R_{19} = H$)

ou uma alquilamina (R_{19} = alquilo) para dar guanidna não substituída ou substituída em N, 27.

O esquema 7 ilustra outro processo de preparação de compostos do invento (6). Pode-se converter a aminolactona protegida 28 em amidocarbamato 29 por reacção com aminas a temperaturas variando entre 25-75°C. Alternativamente, descreveram-se aberturas de lactonas mediadas por alquilalumínio do composto 28 para realizar esta transformação (Chakravarty, P. K.; de Laszlo, S. E.; Sarnella, C. S.; Springer, J. P.; Schuda, P. F. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 415-8). O grupo BOC pode-se remover com TFA, a amina resultante (preferivelmente na forma de base livre) pode ser acoplada aos ácidos 5a, 5b ou 5c utilizando metodologia de acoplamento comum de péptidos para proporcionar o composto 6.

O esquema 8 ilustra a preparação de derivados C-terminais em que a amida C-terminal foi substituída por metileno-oxi, metileno-amino, metileno-tio ou derivados metileno-sulfonilo. Reduz-se a BOC-lactona 28 com, por exemplo, boro-hidreto de sódio-cloreto de cálcio, no diolcarbamato 30. Adaptam-se os procedimentos de Karlsson, J. O.; Lundblad, A.; Malm, B.; Nilsson, I.; Nitenberg, T.; Starke, I.; Sörenson, H.; Westerlund, C. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 2653-6, para as transformações seguintes. Protege-se internamente o álcool secundário por conversão à oxazolidinona 31, e deriva-se o grupo hidroxilo primário. Por exemplo, converte-se o grupo hidroxilo primário no éter metoximetílico 32, ou transforma-se no sulfito 34 por via do intermediário mesilato 33. Oxida-se o sulfito na correspondente sulfona 35 com um peroxiácido (p. ex., m-CPBA ou Oxona e similares). O tratamento das oxazolininas 32, 34 e 35 com hidróxido de bário dá os aminoalcoois 36, 37 e 38, respectivamente. O acoplamento comum de péptidos dos aminoalcoois 36, 37 e 38 com os ácidos 5a ou 5b dá os produtos 39.

O esquema 9 ilustra um processo alternativo para a preparação do composto 5a. A reacção do aldeído 40 com um reagente organometálico de n-butilo (por exemplo, brometo de n-butilmagnésio e similares), seguida por resolução oxidativa utilizando (-) DIPT

t-BuOOH $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_4$, proporciona o composto 41 na forma de um único enantiómero. (DIPT é tartarato de diisopropilo). A reacção do álcool 41 com um ácido halo-acético, opcionalmente seguida por esterificação, ou um éster de um ácido halo-acético proporciona o composto 42 ou 43. Alternativamente, a reacção com bromoacetato de T-butilo proporciona o composto 44. A alquilação com um halogeneto de benzilo (por exemplo, brometo de benzilo e similares) proporciona uma mistura do composto 45 e do composto desejado 46. O composto 46 pode-se separar da mistura por cromatografia em sílica gel. A hidrogenólise ou hidrólise do éster, o acoplamento com 4-metoximetoxipiperidina e a oxidação proporcionam o ácido carboxílico desejado, 5a.

O esquema 10 ilustra uma preparação alternativa do intermediário 41. Reduz-se estereo-selectivamente 2-valerilfurano, 47, (preparado por acilação de Friedel-Crafts do furano) com diborano e um catalisador quiral (10-20% molar de um composto tal como o composto 48, 49 ou 50 e similares (ver esquema 11)) num solvente tal como tetra-hidrofurano e similares.

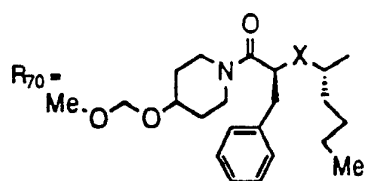
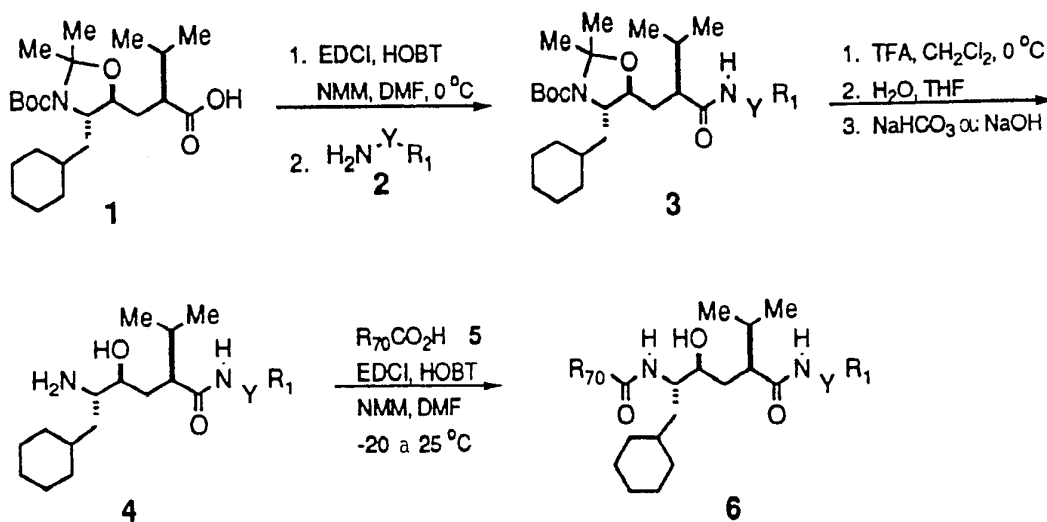
O esquema 11 ilustra a preparação dos catalisadores quirais 48 e 49. Alquilam-se as 4-(t-butoxicarbonilamino)-5-(substituída)-2H-2,4-oxazina-2-onas (5S ou 5R) conhecidas (pedido de patente PCT N^o WO90/03971, publicado a 19 de Abril, 1990) para dar o composto 51 (R_{80} e R_{81} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, fenilo e benzilo e R_{82} e R_{83} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo e benzilo). Reduz-se o composto alquilado 51 com diborano no Boc-diol que se desprotege para dar a aminodiol 52. A reacção do composto 52 com BH_3 , borato de trimetilo, trimetilalumínio ou isopropóxido de titânio e similares, dá o composto 48 ($M = \text{B}, \text{Al}, \text{Ti}$ isopropilo). Similarmente, pode-se desproteger o composto 51 com HCl-dioxano e fazer reagir o sal bruto com reagente de Grignard em excesso ($R_{82} =$ alquilo inferior, cicloalquilalquilo, fenilo ou benzilo) para dar o aminodiol 53. A reacção do composto 53 com BH_3 , borato de trimetilo, trimetilalumínio ou isopropóxido de titânio e similares, dá o composto



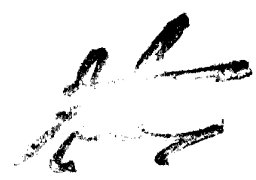
49 (M = B, Al, TiOisopropilo). O catalizador 50 e o DAIB preparam-se por procedimentos da literatura.

O esquema 12 ilustra a preparação do composto 5b. Acopla-se N-CB₂-L-fenilalanina (54) ao éter 4-metoximetílico da 4-hidroxipiperidina. A hidrogenólise do grupo CB₂ dá a amina 55, que se usa sem purificação adicional. A alquilação do composto 55 com (2R) 2-bromo-hexanoato de etilo opticamente activo num solvente polar tal como DMSO, nitrometano ou DMF e similares (prefere-se o nitrometano) com uma base presente (por exemplo, trietilamina, carbonato de sódio, carbonato de amónio e similares (prefere-se o carbonato de amónio)) dá o éster 56. A hidrólise básica do composto 56 com hidróxido de sódio, hidróxido de lítio, hidróxido de potássio e similares, dá o composto 5b.

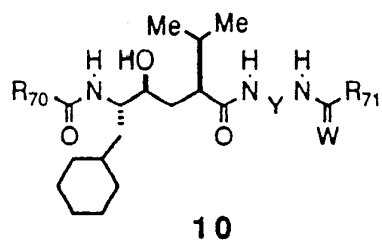
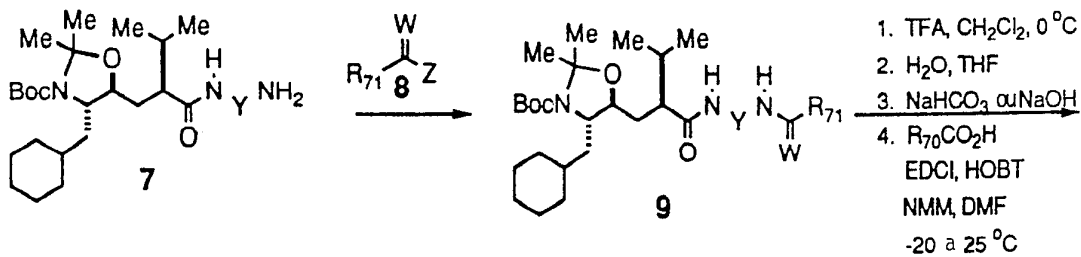
Esquema 1



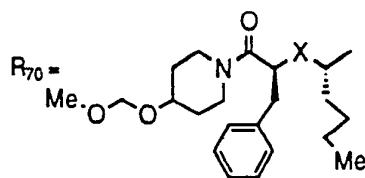
X = O (5a), NH (5b), S (5c)



Esquema 2

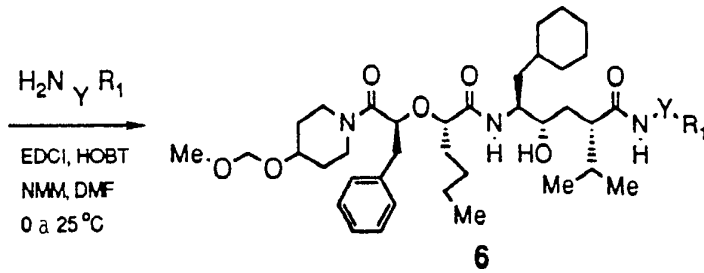
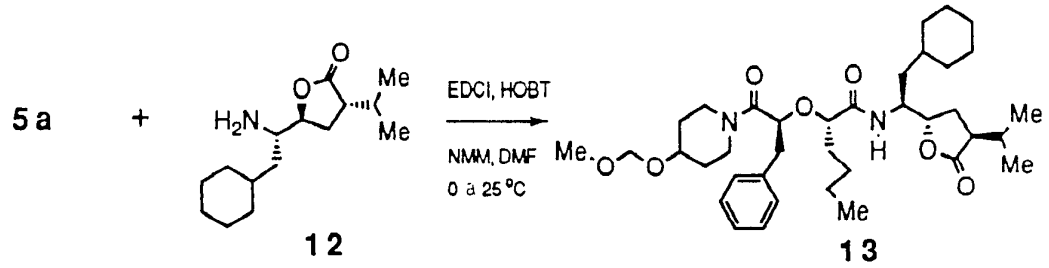
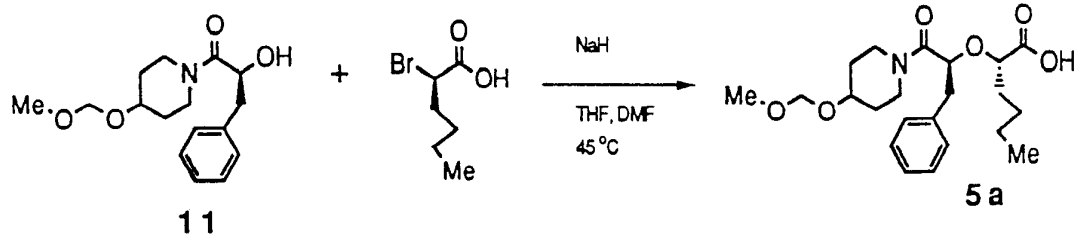


R₇₁ = NH₂, -NHR₁₉, -SR₂₂, alquilo inferior, alcoxi ou tialcoxi
W = O, NH, NCN, S
Z = Cl, SCH₃

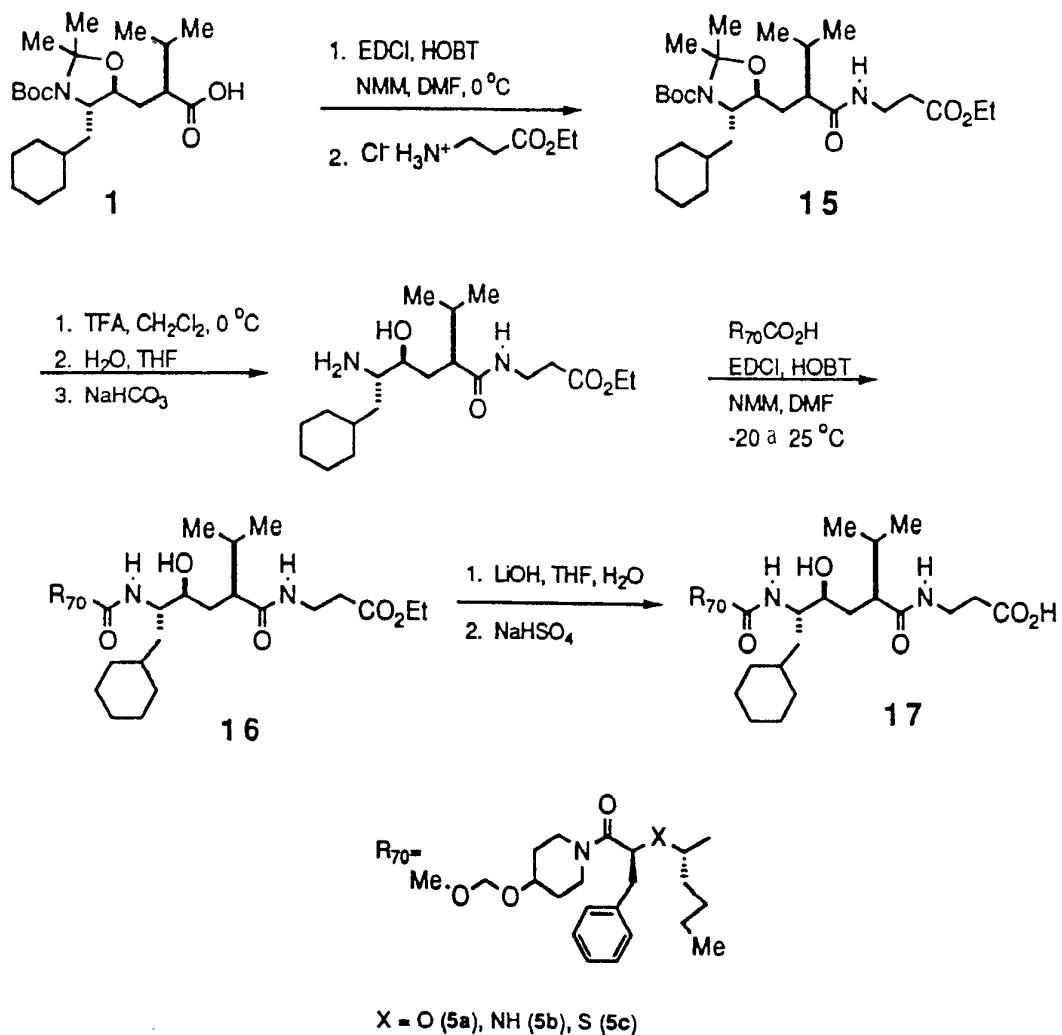


X = O (5a), NH (5b), S (5c)

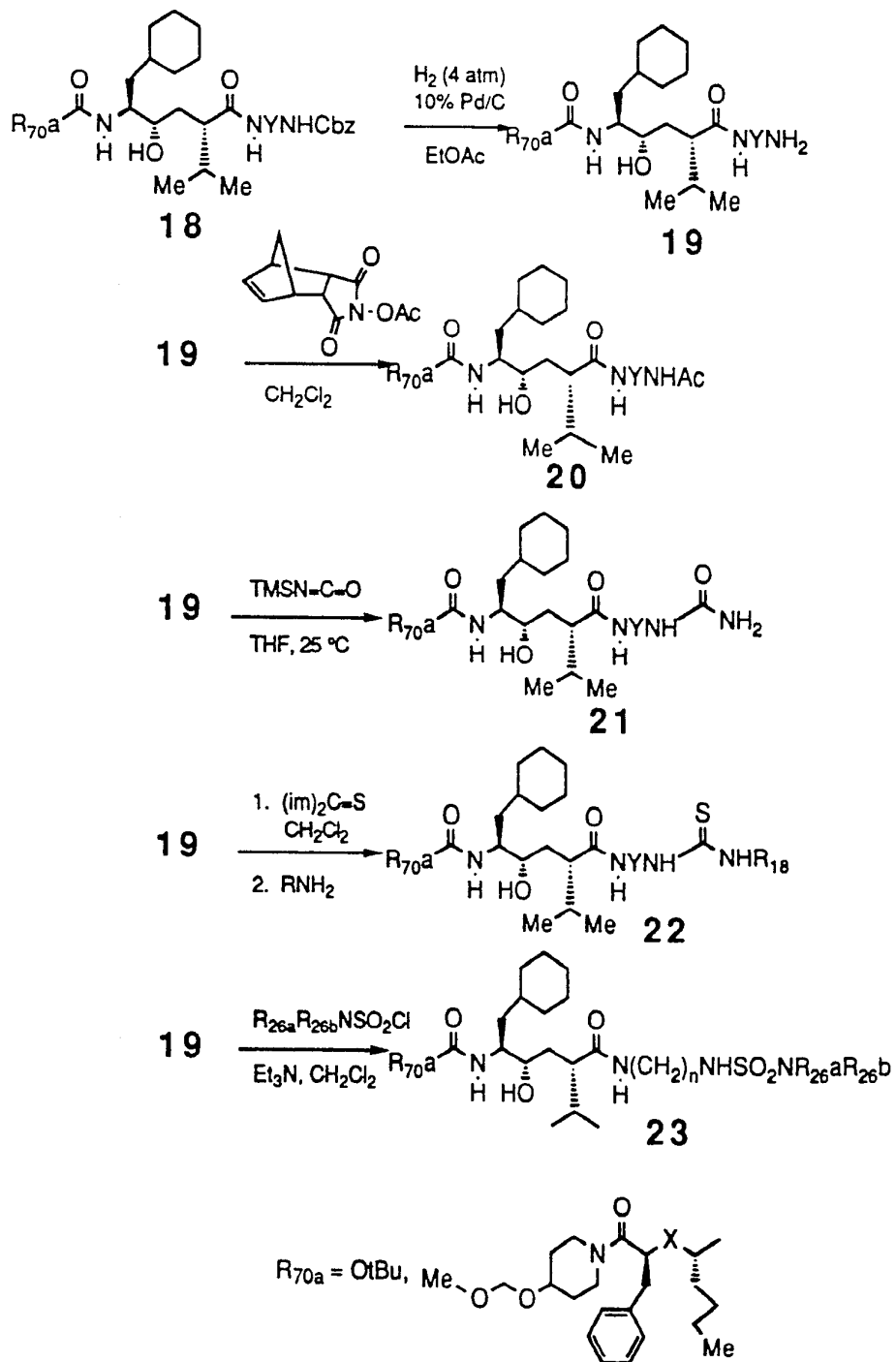
Esquema 3



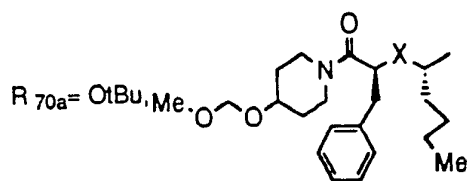
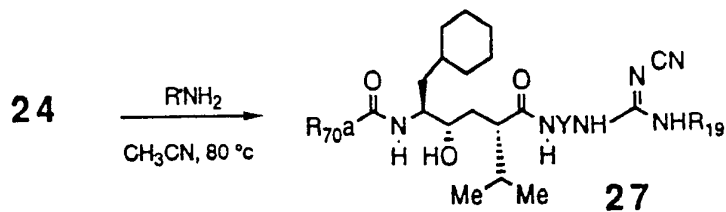
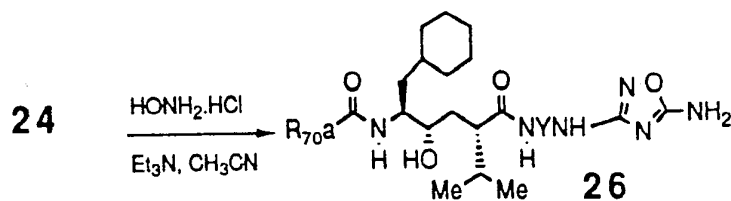
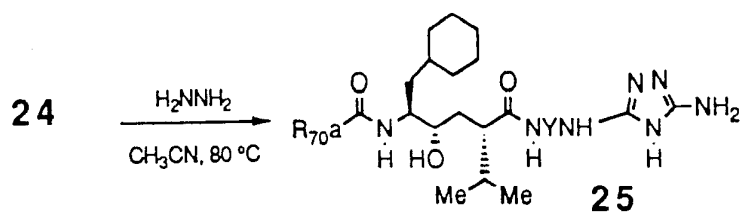
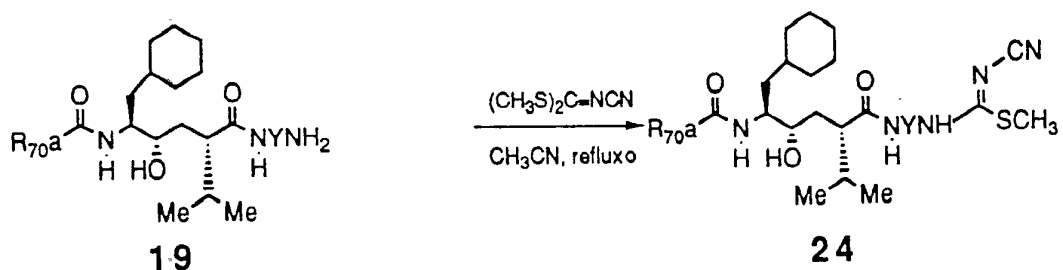
Esquema 4



Esquema 5

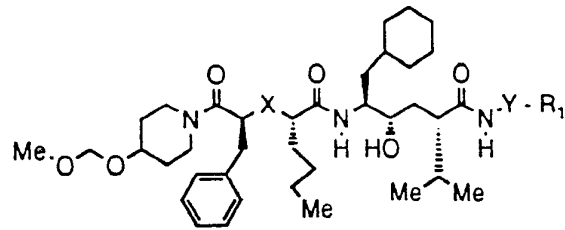
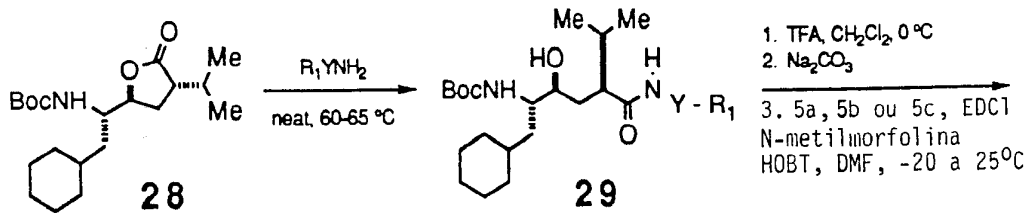


Esquema 6



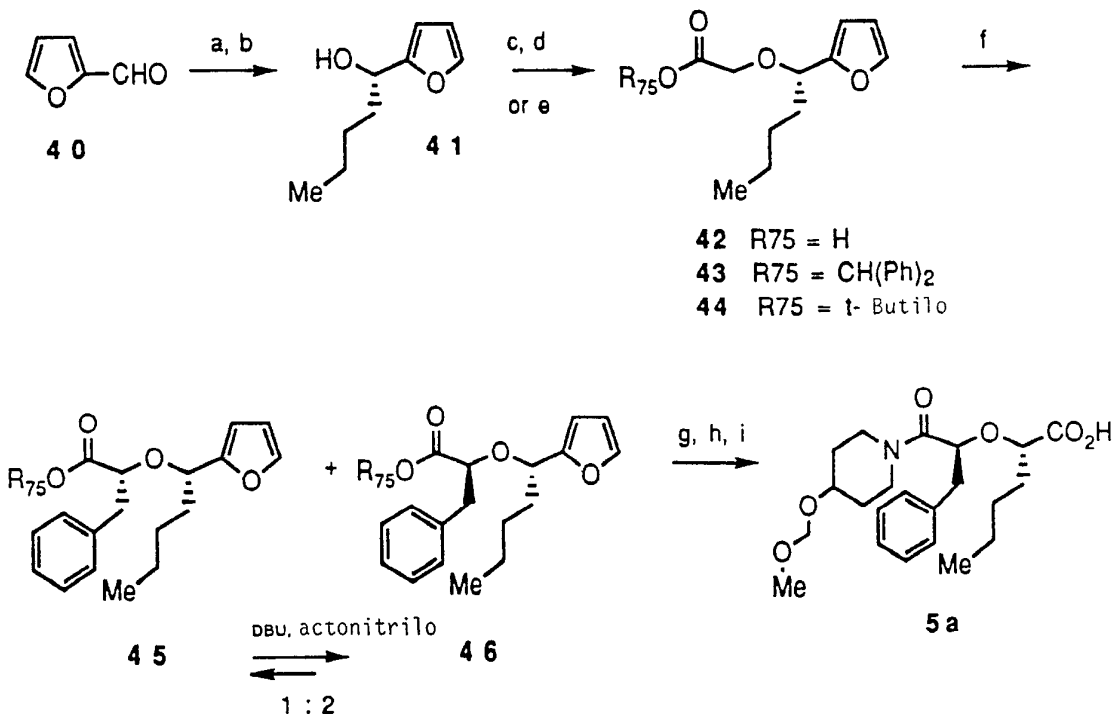
$\text{X} = \text{O, NH, S}$

Esquema 7



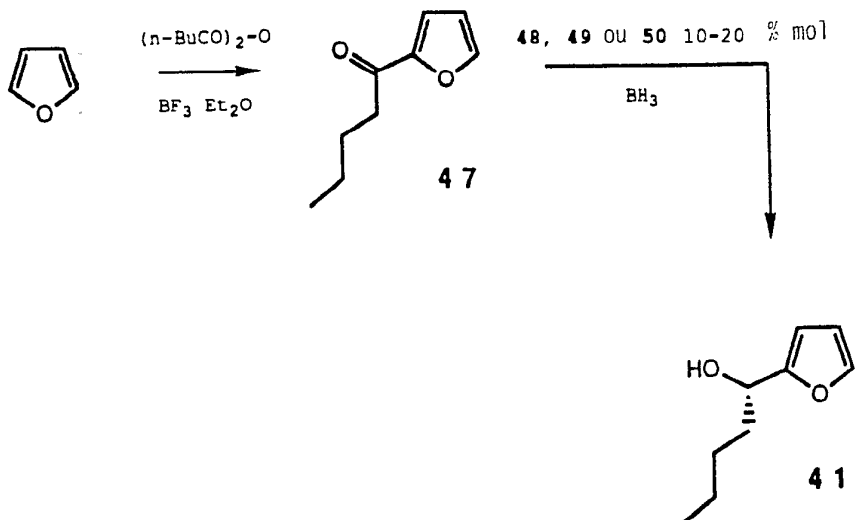
6

Esquema 9

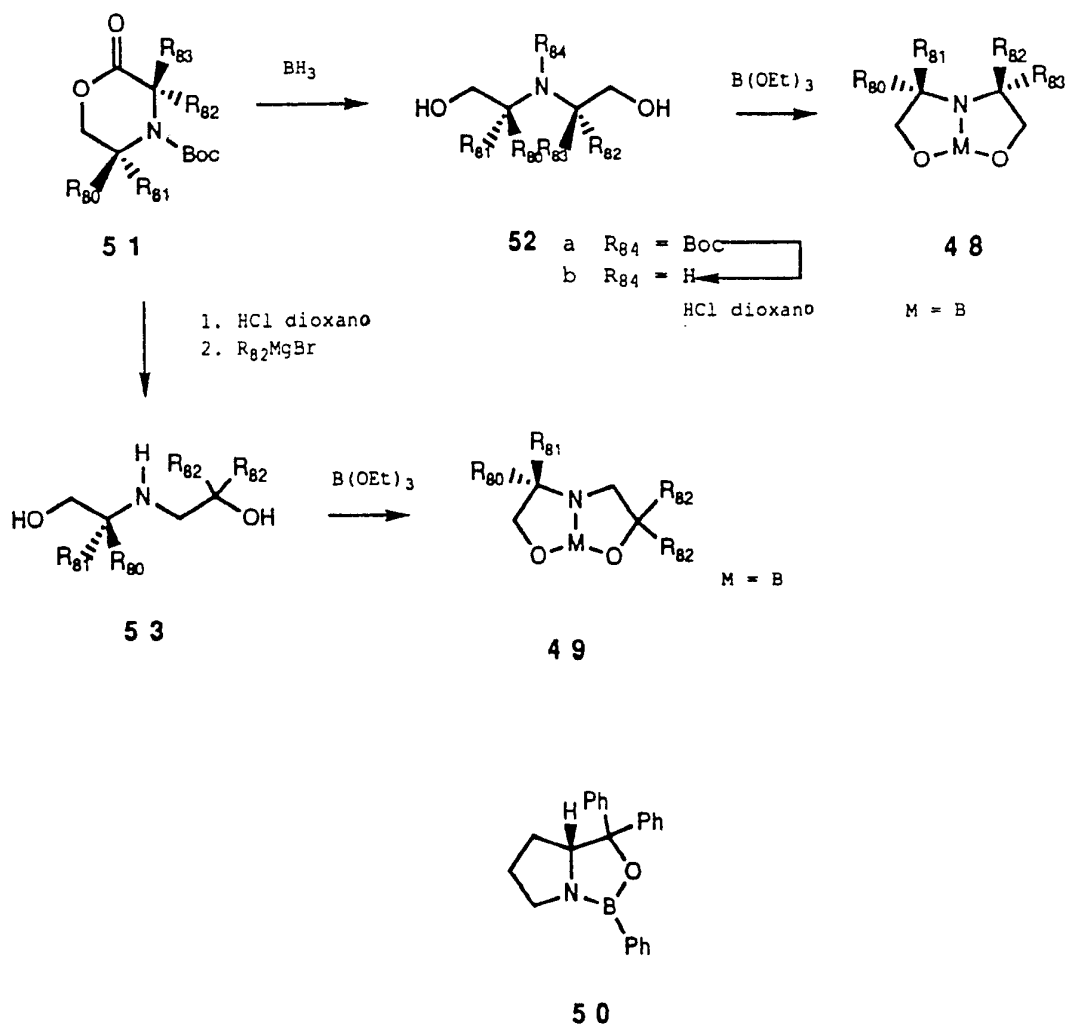


Reagentes: a) n-BuMgBr, b) (-) DIPT t-BuOOH Ti(OCH(CH₃)₂)₄, c) NaH BrCH₂CO₂H, d) CH₂N₂ ou C(Ph)₂N₂, e) KN(TMS)₂ BrCH₂CO₂t-Bu, f) NaN(TMS)₂ BnBr, g) quando R₇₅ = CH(Ph)₂ H₂ Pd/C, quando R₇₅ = t-Bu HCl metanol, h) EDC 4-metoximetoxipiperidina, i) O₃ ou NaIO₄ RuCl₃

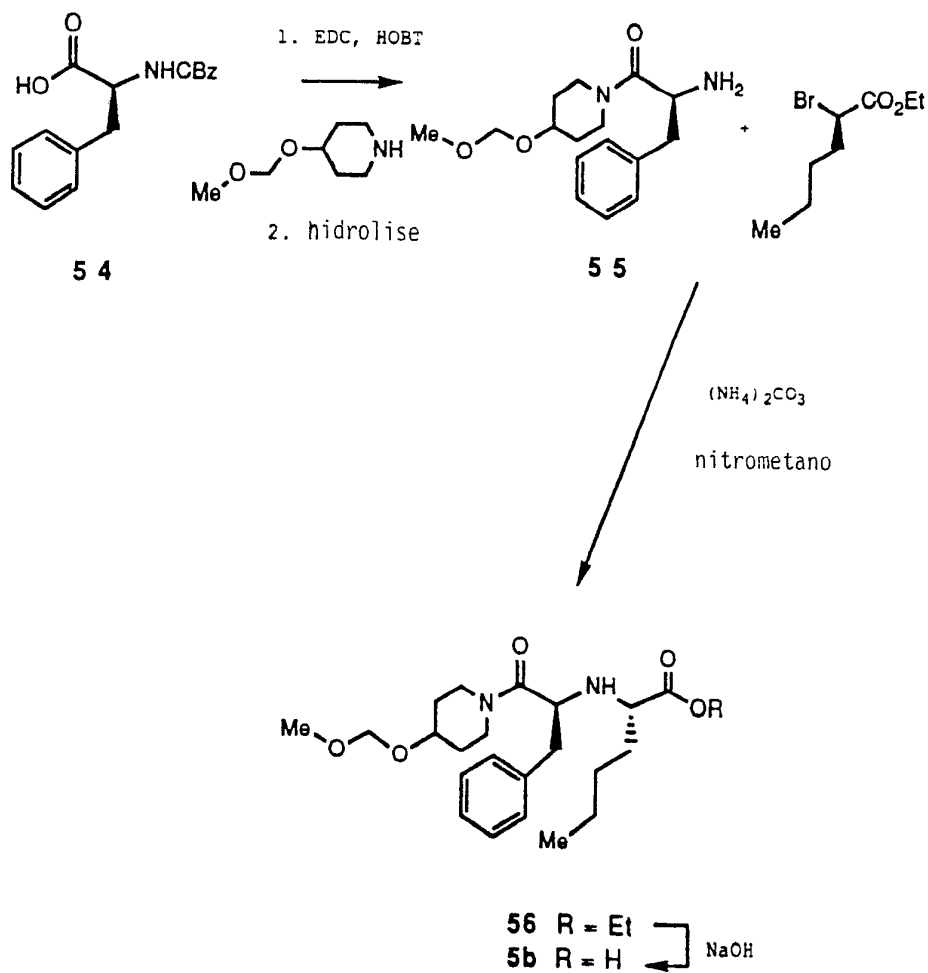
Esquema 10



Esquema 11



Esquema 12



Os exemplos seguintes servirão para ilustrar adicionalmente a preparação dos novos compostos do presente invento.

Exemplo 1

Ácido 2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil)-feniletóxi)hexanoíco

Adicionou-se gota a gota 1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil)-2-feniletanol (pedido de patente europeia nº EP364804, publicado a 25 de Abril, 1991) (43,13 g, 147,2 mmol) em 200 ml de THF seco, à suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 12,36 g, 309,1 mmol) em 136 ml de THF seco e 22,7 ml de DMF a 45°C de temperatura do banho de óleo sob atmosfera de N₂. A adição demorou aproximadamente 1 h. Deixou-se a mistura em agitação a 45°C durante 3 h adicionais. A suspensão cinzenta tornou-se branca após a agitação durante uma hora e tornou-se muito viscosa. Adicionou-se um adicional de 36 ml de THF seco para facilitar a agitação. Adicionou-se gota a gota uma solução de ácido(R)-2-bromo-hexanoíco (31,57 g, 161,9 mmol) em 180 ml de THF, à suspensão espessa, branca, a 45°C. A adição demorou aproximadamente 1,75 h. Removeu-se a suspensão do banho de óleo 45 min. após a adição estar completa e parou-se imediatamente com adição cuidadosa de 120 ml de tampão de fosfato a pH 7 (0,3 M). Concentrou-se então a solução sob pressão reduzida a 35°C e extractou-se o líquido resultante com 3 x 100 ml de éter dietílico para remover o álcool que não reagiu. Misturou-se a fase aquosa com 300 ml de CH₂Cl₂, e acidificou-se até pH 2 com 200 ml de hidrogenossulfato de sódio 1 M. Agitam-se e separam-se as camadas, e então extracta-se a fase aquosa com 2 x 300 ml de CH₂Cl₂. Secou-se a fase orgânica combinada (MgSO₄), filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna (silica gel, HOAc a 1,5% iPrOH a 5% - THF a 35% - hexano) para se obter 36,35 g (88,32 mmol, 60%) do composto desejado na forma de um sólido de baixa fusão: R_f 0,30 (EtOAc-hexano 5:2); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,8 (d, 3 H), 0,95 (m, 5 H), 1,2-1,9 (m, 22 H), 3,0 (q, 2 H), 3,2 (m, 4 H), 3,55 (m, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,8 (t, 1 H), 4,4 (q, 1 H), 7,3 (m, 5 H).

Exemplo 2

N-(3-(benziloxicarbonilamino)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

A. 3-(Benziloxicarbonilamino)propilamina. Dissolveu-se 1,3-diaminopropano (35,5 g, 0,48 mol) em 300 ml de CHCl₃, e arrefeceu-se a solução a 0 °C. Adicionou-se gota a gota uma solução de N-(benziloxicarboniloxi)succinimida (4,5 g, 0,018 mol) em 150 ml de CHCl₃, durante 6 h, com a temperatura interna mantida abaixo de 10 °C. Após se completar a adição, agitou-se a solução reaccional à temperatura ambiente durante a noite. Lavou-se a solução com água, secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se e concentrou-se em vácuo para dar 3,0 g (80%) do composto do título na forma de um sólido de baixo ponto de fusão: ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,25 (bs, 2 H), 1,63 (quinteto, 2 H), 2,77 (t, 2 H), 3,2-3,34 (bm, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 5,37 (bm, 1 H), 7,28-7,40 (m, 5 H); EM m/e 209 ((M+H)⁺).

B. N-(3-(benziloxicarbonilamino)propil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5-(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida. Dissolveram-se ácido 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanóico (pedido de patente europeia n° EP364804, publicado 25 de Abril, 1991) (1,50 g, 3,64 mmol), HOBT (837 mg, 5,47 mmol), 3-(benziloxicarbonilamino)propilamina (949 mg, 4,56 mmol) e N-metilmorfolina (601 mg, 5,47 mmol), em 36,5 ml de THF seco, e arrefeceu-se a solução a -20 °C sob uma atmosfera de azoto. Adicionou-se hidrocloreto de N-etil-N'-(dimetil-amino)propilcarbodiimida (978 mg, 5,10 mmol) na forma de um sólido, e agitou-se a mistura resultante a -20 °C durante 4 h, agitou-se então a solução resultante durante 16 h à temperatura ambiente. Removeram-se os compostos voláteis por destilação em alto vácuo, dissolveu-se o resíduo em 150 ml de CH₂Cl₂ e extractou-se com 2 x 300 ml de NaHCO₃ aq. saturado a 80%, água (300 ml), e salmoura (300 ml), então secou-se a fase orgânica (Na₂SO₄) e concentrou-se numa espuma. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, EtOAc a 10% -CH₂Cl₂) proporcionou

1,98 g (3,28 mmol, 90%) do composto desejado na forma de uma espuma branca: R_f 0,11 (25% EtOAc-hexano); 1H RMN ($CDCl_3$ δ 0,94 (m, 8 H), 1,0-1,5 (vbm, 8 H), 1,48 (s, 9 H), 1,52-1,90 m, 14 H), 2,05 (m, 1 H), 3,25 (m, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 3,65 (bm, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 5,48 (bt, 1 H), 6,00 (bt, 1 H), 7,3-7,36 (m, 5 H); EM m/e 602 ($(M+H)^+$), 619 ($(M+NH_4)^+$).

C. Parte 1. Arrefeceu-se uma solução do composto resultante do exemplo 2B (119 mg, 0,198 mmol) em 1,5 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C, e adicionou-se 1,5 ml de ácido trifluoroacético, gota a gota, durante 2 minutos. Agitou-se a solução resultante a 0 °C durante 4 h, então concentrou-se em vácuo para dar um óleo. Dissolveu-se o sal do amina bruto em 3 ml de THF e 1 ml de H_2O e agitou-se a solução a 0 °C durante 18 h. Concentrou-se a mistura no vácuo para dar uma suspensão aquosa que então se submeteu a partição entre 20 ml de $NaHCO_3$ aq. saturado e 20 ml de CH_2Cl_2 . Extractou-se a fase aquosa com 2 x 20 ml de CH_2Cl_2 , então secaram-se as fases orgânicas combinadas (Na_2SO_4), filtraram-se e concentraram-se em vácuo para dar 95 mg (104%) do aminoálcool bruto N-(3-(benziloxi-carbonilamino)propil) 5(S)-amino-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida; R_f 0,30 (10% de MeOH- CH_2Cl_2); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,92 (m, 6 H), 0,7-1,9 (vários bm, 18 H aproxi.), 2,15 (m, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 3,10 (m, 1HP), 3,20-3,42 (bm, 5 H), 5,09 (s, 2 H), 5,43 (bm, 1 H), 6,19 (bm, 1 H), 7,28-7,40 (m, 5 H).

Parte 2. Dissolveram-se o aminoálcool bruto do exemplo 2C, parte 1 (90,5 mg, 0,196 mmol), o composto resultante do exemplo 1 (87,9 mg, 0,216 mmol), HOBT (34,5 mg, 0,225 mmol), e N-metilmorfolina (22 mg, 0,22 mmol), em 2,0 ml de DMF, e arrefeceu-se a solução resultante a -23°C. Adicionou-se EDCI (52,6 mg, 0,275 mmol), e agitou-se a mistura a -23°C durante 4 h, e deixou-se aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite (18 h). Removeu-se o solvente por destilação em alto vácuo, e submeteu-se o resíduo a partição entre 25 ml de CH_2Cl_2 e $NaHCO_3$ aq. saturado a 80%. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com H_2O (25 ml) e salmoura (25 ml), depois secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se em vácuo num sólido espumoso (174 mg). A cromatografia flash (sílica gel, MeOH

a 2,5% - CH₂Cl₂) proporcionou 106 mg (0,125 mmol, 64%) do composto do título na forma de uma espuma branca; p.f. 64-68°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,9 (m, 9 H), 0,65-1,90 (vários bm, 28 H aproximadamente), 2,05 (m, 1 H), 2,9-3,1 (m, 2 H), 3,1-3,4 (bm, 17 H aproximadamente), 3,37 (s, 3 H), 3,5 (bm, 1 H), 3,6-4,0 (vbm, 5 H), 4,50 (bm, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 5,10 (AB, 2 H), 5,51 (bt, 1 H), 5,77-5,9 (2 d, 1 H); 6,09 (bt, 1 H), 7,27-7,4 (m, 10 H); EM m/e 851 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₈H₇₄N₄O₉.0,5 H₂O: C, 67,03; H, 8,79; N, 6,51. Determinado: C, 66,91; H, 8,64; N, 6,48.

Exemplo 3

N-(3-Aminopropil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. Agitou-se o composto resultante do exemplo 2 (50 mg, 0,0587 mmol) com paládio a 10% em carbono (13 mg) em 3 ml de EtOAc sob 1 atmosfera de hidrogénio durante 3 dias. Filtrou-se a mistura, e concentrou-se o filtrado numa espuma. A cromatografia em camada fina (sílica gel, MeOH a 10% - NH₄OH aq. concentrado a 1% - CH₂Cl₂) deu 26,4 mg (0,0368 mmol, 63%) do composto do título na forma de um sólido espumoso branco: p.f. 58-60 °C; R_f 0,26 (MeOH a 10% NH₄OH aq. concentrado a 1% - CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,90-0,92 (m, 9 H), 0,65-2,0 (vbm, 28 H total aproximadamente), 2,05 (m, 1 H), 2,82 (dd, 2 H), 2,9-3,1 (m, 2 H), 3,13-3,28 (bm, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,3-3,55 (bm, 5 H), 3,6-4,0 (vbm, 5 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 5,79 (d) e 5,87 (d, 1H total), 6,52 (bm, 1 H), 7,30 (bs, 5 H); EM m/e 717 ((M+H)⁺). EMAR. Calc. para ((M+H)⁺) de C₄₀H₆₉N₄O₇: 717,5166. Determinado: 717,5178.

B. Segue-se um procedimento alternativo para a preparação deste composto. Agitou-se uma mistura do composto resultante do exemplo 9 (2,3 g, 3,58 mmol) e 20 equivalentes de 1,3-diaminopropano, a 55°C durante 4 h e a 65°C durante 6 h. Dilui-se a mistura com EtOAc e lavou-se com água. Secou-se a porção orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo numa coluna (sílica gel, MeOH a 4% - NH₄OH aq. concentrado a 1% - CHCl₃) para

produzir 2,0 g (2,79 mmol), 78%) do produto desejado na forma de uma espuma higroscópica. O composto obtido com este procedimento era idêntico, em todos os aspectos, ao composto obtido com o procedimento anterior.

Exemplo 4

N-(3-Acetamidopropil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Arrefeceu-se a 0 °C uma solução do composto resultante do exemplo 3 (23,4 mg, 0,0326 mmol) em 5,4 ml de CH₂Cl₂, e adicionou-se N-acetoxi-norborneno-2,3-dicarboximida (21,7 mg, 0,122 mmol). Agitou-se a solução durante 3 dias à temperatura ambiente, então concentrou-se e purificou-se por cromatografia em camada fina preparativa (sílica gel, 10% de MeOH - 1% de NH₄OH aq. concentrado -CH₂Cl₂) que deu 19,6 mg (0,0258 mmol, 79%) do composto do título na forma de uma espuma branca: p.f. 62-67°C; R_f 0,29 (10% de MeOH-1% de NH₄OH aq. concentrado CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,65-1,95 (vários bm, 29H aproximadamente), 0,90 (t) e 0,92 (d, 9H total), 2,00 (s, 3 H), 2,0-2,11 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 3,1-3,5 (bm, 6 H), 3,37 (s, 3 H), 3,5-4,0 vbm, 6 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,85 (d) e 5,93 (d, 1H total), 6,30 (bt, 1 H), 6,48 (bt, 1 H), 7,33 (bm, 5 H); EM m/e 759 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₂H₇₀N₄O₈.1,25 H₂O: C, 64,54; H, 9,34; N, 7,17. Determinado: C, 64,59; H, 9,02; N, 7,09.

Exemplo 5

N-(3-(2-Hidroxietil)amino)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-(2-hidroxietil)amino)propil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida. Seguiu-se o procedimento do exemplo 2B, utilizando as quantidades seguintes: ácido 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazo-

lidinil)metil)-3-metilbutanóico (Pedido de patente europeia N° EP364804, publicado a 15 de Abril, 1991) (100 mg, 0,243 mmol), HOBT (55,8 mg, 0,364 mmol), N-metilmorfolina (37 mg, 0,364 mmol) e 3-(2-(hidroxietil)aminopropilamina (37,3 mg, 0,316 mmol), preparada de acordo com o procedimento de Surrey, H. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 1814) e EDCI (65,2 mg, 0,340 mmol) em 2,4 ml de DMF. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, 10% de MeOH - 0,5% de NH₄OH aq. concentrado - CH₂Cl₂) deu 80,6 mg (0,158 mmol, 65%) do composto do título na forma de um sólido de baixo ponto de fusão, higroscópico; R_f 0,34 (10% de MeOH-1% de NH₄OH aq. concentrado -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,94 (2d, 9 H), 1,10-1,45 (vbm, 13 H), 1,48 (s, 9 H), 1,58 (bs, 3 H), 1,6-1,9 (bm, 5 H), 2,0-2,1 (bm, 1 H), 2,28 (bs, 4 H), 2,75 (t, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 3,40 (dd, 2 H), 3,57-3,8 (m, 4 H), 6,35 (bt, 1 H).

B. Seguiu-se o procedimento do exemplo 2C, no qual se desprotegeu o composto resultante do exemplo 5A e se acoplou ao composto resultante do exemplo 1. Para a parte 1 utilizaram-se as quantidades seguintes: o composto resultante do exemplo 5A (33 mg, 0,0645 mmol) desprotegeu-se em 1 ml de CH₂Cl₂ e 1 ml de ácido trifluoroacético, seguindo-se a remoção de acetone em 1,5 ml de THF e 0,75 ml de H₂O, para dar 19,6 mg de aminoálcool bruto. Para a parte 2 utilizaram-se as quantidades seguintes: fizeram-se reagir o aminoálcool bruto (15,0 mg, 0,040 mmol), HOBT (7,1 mg, 0,045 mmol), o composto resultante do exemplo 1 (18,1 mg, 0,044 mmol), N-metilmorfolina (4,5 mg, 0,045 mmol) e EDCI (10,9 mg, 0,56 mmol), em 1 ml de DMF. A purificação por cromatografia em camada fina preparativa (sílica gel, 15% de MeOH-0,5% de NH₄OH aq. concentrado -CH₂Cl₂) produziu 7,5 mg (0,010 mmol, 25%) de um sólido vítreo higroscópico; R_f 0,034 (15% de MeOH-0,5% de NH₄OH aq. concentrado -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,65-1,93 (vários bm, 28H aproximadamente), 0,87-0,965 (m, 9 H), 2,05 (m, 1 H), 2,5-2,9 (bm, 9 H, inclui H₂O), 2,9-3,1 (m, 4 H), 3,1-3,35 (bm, 4 H), 3,37 (2s, 3 H), 3,41-3,58 (bm, 4 H), 3,68-4,1 (bm, 7 H), 4,61 (bm, 1 H), 4,68 (d, 2 H), 5,78 (d) e 5,86 (d, 1 H total), 6,90-7,13 (bm, 1 H), 7,3-7,4 (bm, 5 H); EM m/e 761 ((M+H)⁺).

Exemplo 6

N-(3-(Aminocarbonilamino)propil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-Aminopropil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-
-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metil-
butanamida. Dissolveu-se o composto do exemplo 2B (1,02 g, 1,70 mmol) em 100 ml de EtOAc contendo catalisador de paládio a 10% em carbono (0,10 g, 0,094 mmol). Agitou-se a mistura sob uma pressão de 405 kPa (4 atm) de hidrogénio à temperatura ambiente durante 24 h. Removeu-se o catalisador por filtração através de Celite e concentrou-se o filtrado num sólido vítreo viscoso. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, 10% de MeOH-0,5% de NH₄OH aq. concentrado-CH₂Cl₂) proporcionou 641 mg (1,37 mmol, 81%) do composto do título na forma de uma espuma branca viscosa, higroscópica; R_f 0,26 (10% de MeOH-1% de NH₄OH aq concentrado -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,94 (m, 8 H), 1,1-1,5 (vbm, 4 H), 1,48 (s, 9 H), 1,54-1,90 (vários m, 20 H), 2,04 (m, 1 H), 2,81 (m, 2 H), 3,49 (m, 2 H), 3,64 (bm, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 6,18 (m, 1 H).

B. N-(3-Aminocarbonilamino)propil) 2(S)-((3-(terc-butilo-
xicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)-
metil)-3-metilbutanamida. Dissolveu-se o composto resultante do exemplo 6A (125 mg, 0,267 mmol) em 4 ml de THF seco e adicionou-se gota a gota isocianato de trimetilsililo (46,2 mg, 0,401 mmol). Agitou-se a solução resultante durante a noite (18 h) à temperatura ambiente sob a atmosfera de azoto e então concentrou-se numa espuma branca. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, 4% de MeOH-CH₂Cl₂) proporcionou 111 mg (0,218 mmol, 82%) do composto do título na forma de uma espuma branca; R_f 0,56 (10% de MeOH-1% de NH₄OH aq. concentrado -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,95 (m, 8 H), 1,10-1,45 (m, 5 H), 1,48 (s, 9 H), 1,52-1,90 (vários m, 17 H), 2,10 (m, 1 H), 3,23 (m, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,67 (bm, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 4,40 (bs, 2 H), 5,53 (bs, 1 H), 6.08 (m, 1 H).

C. Seguiu-se o procedimento do exemplo 2C, no qual se desprotegeu o composto resultante do exemplo 6B e se acoplou ao composto resultante do exemplo 1. Para a parte 1 utilizaram-se as quantidades seguintes: desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 6B (83 mg, 0,0162 mmol) em 2 ml de CH_2Cl_2 e 2 ml de ácido trifluoroacético, seguido pela remoção do acetone em 3 ml de THF e 1,5 ml de H_2O , para dar 55,3 mg de aminoálcool bruto na forma de um sólido branco viscoso; R_f 0,09 (20% de MeOH-1% de NH_4OH aq. concentrado - CH_2Cl_2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,95 (m, 9 H), 1,05-2,25 (vários m, 18 H), 2,63 (m, 1 H), 3,01-3,36 (vários m, 5 H), 3,43 (m, 1 H), 4,73 (bs, 2 H), 5,65 (m, 1 H), 6,47 (m, 1 H). Para a parte 2, utilizaram-se as quantidades seguintes: fizeram-se reagir o aminoálcool bruto (48,0 mg, 0,130 mmol), HOBT (22,8 mg, 0,149 mmol), o composto resultante do exemplo 1 (58,1 mg, 0,142 mmol), N-metilmorfolina (14,4 mg, 0,192 mmol) e EDCI (34,8 mg, 0,181 mmol), em 1,3 ml de DMF. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, 5% de MeOH- CH_2Cl_2) proporcionou 69,0 mg do composto do título na forma de um pó branco; p.f. 87-92°C; R_f 0,58 (15% de MeOH- CH_2Cl_2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,65-2,10 (vários m, 33 H), 0,93 (m, 9 H), 2,92-3,35 (vários m, 6 H), 3,37 (s, 3 H), 3,41-3,63 (m, 3 H), 3,68-3,87 (m, 3 H), 3,87-4,05 (bm, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 5,75 (bm, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 6,44 (m, 1 H), 7,33 (m, 5 H); EM m/e 760 ($(\text{M}+\text{H})^+$). Anal. Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63,29; H, 9,20; N, 9,00. Determinado: C, 63,28; H, 9,02; N, 8,85.

Exemplo 7

N-(3-(Aminotionilamino)propil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-Aminotionilamino)propil) 2(S)-((3-(terc-butiloxi-
carbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)me-
til)-3-metilbutanamida. A uma solução do composto resultante do Exemplo 6A (127 mg, 0,271 mmol) em 3,4 ml de THF, a 0 °C, adicionou-se N,N'-tiocarbonildiimidazolo (67 mg, 0,338 mmol). Permitiu-se que a solução aquecesse até à temperatura ambiente e



se mantivesse em agitação durante 18 h. A TLC (4% de MeOH-CH₂Cl₂) indicou conversão completa num novo produto. Voltou-se a arrefecer a solução amarela a 0 °C e tratou-se com NH₄OH aq. concentrado (0,5 ml, 4 mmol). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente durante 48 h. Concentrou-se a solução no vácuo num sólido (210 mg), que se purificou por cromatografia flash (sílica gel, 4% de MeOH-CH₂Cl₂) para produzir 134 mg (0,254 mmol, 94%) de um sólido branco; R_f 0,31 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,93 (d, 3 H), 0,96 (d, 3 H), 0,8-1,0 (bm, 2 H), 1,05-1,5 (bm, 7 H), 1,48 (s, 9 H), 1,57 (bs), 1,66 (bs) e 1,55-1,90 (vários bm, 15 H total), 2,1 (bm, 1 H), 3,30-3,42 (bm, 2 H), 3,5-3,75 (bm, 4 H), 5,72 (bs, 1 H), 6,08 (bs, 1 H), 7,45 (bs, 1 H); EM m/e 527 ((M+H)⁺).

B. Utilizando o procedimento do exemplo 2C, desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 7a e acoplou-se ao composto resultante do exemplo 1 para proporcionar o composto desejado na forma de um sólido branco (59%): p.f. 83-89°C; R_f 0,38 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,73 (m, largo 2 H), 0,8-1,0 (m, 10 H), 1,05-1,94 (vários m, largos, aproximadamente 25 H total), 2,0 (m, largo, 1 H), 2,9-3,13 (m, 3 H), 3,2 (m, largo 1 H), 3,25-3,4 (m, largo 1 H), 3,38 (2 s, 3 H), 3,4-3,67 (m, largo 4 H), 3,72 (m, 1 H), 3,75-3,9 (m, largo 2 H), 4,0 (m, largo 1 H), 4,62 (m, largo 1 H), 4,70 (2 s, 2 H), 5,72 (dd, 1 H), 6,18 (m, largo 1 H), 6,45 (s, largo 1 H), 7,33 (s, largo 5 H; EM m/e 776 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₁H₆₉N₅O₇S.0,75 H₂O: C, 62,37; H, 9,00; N, 8,87. Determinado: C, 62,38; H, 8,88; N, 8,87.

Exemplo 8

N-(2-(Cianometil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoxi-
metoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(Cianometil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-
-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metil-
butanamida. Utilizou-se o procedimento do exemplo 2B, substituindo a 3-(benziloxicarbonilamino)propilamina por hidrocloreto de

aminoacetonitrilo. A purificação por cromatografia flash (sílica gel, EtOAc-hexano, 1:3) proporcionou 513 mg (1,14 mmol, 94%) do composto do título na forma de um sólido espumoso branco: R_f 0,20 (EtOAc-hexano 1:3); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,94 (d, 3 H), 0,97 (d, 3 H), 0,85-1,05 (bm, 2 H), 1,05-1,53 (vários bm, 5 H), 1,48 (s, 9 H), 1,49 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,55-1,85 (vários bm, 8 H), 1,85-1,98 (m, 1 H), 2,1-2,2 (bm, 1 H), 3,55-3,75 (bm, 2 H), 4,21 (ABX, 2 H), 6,06 (bt, 1 H).

B. Pode-se utilizar o procedimento do exemplo 2C, no qual se desprotege o composto resultante do exemplo 8A e se acopla ao composto resultante do exemplo 1 para proporcionar o composto desejado.

Exemplo 9

2-Ciclo-hexil-1-(S)-(((4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)etil-3-(S)-isopropil-2,3,4,5-tetra-hidrofuran-2-ona.

Acoplou-se o composto resultante do exemplo 1 à lactona do ácido (2S, 4S, 5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-4-hidroxi-2-isopropil-hexanóico (Bradbury, R. H.; Revill, J. M.; Rivett, J. E.; Water-son, D. Tetrahedron Lett. 1989, 3845) de acordo com o procedi-mento do exemplo 2C, parte 2, para se obter o produto desejado com rendimento de 80%: 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,89 (m), 0,91 (d), e 1,0 (d, 9H total), 0,70-1,9 (vários bm, 27H aproximadamente), 2,1 (m, 1 H), 2,45 (m, 2 H), 2,85 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 3,5-3,8 (m, 4 H), 4,5 (m, 1 H), 4,7 (d, 2 H), 5,35 (d) e 5,45 (d, 1 H to-tal), 7,4 (bm, 5 H); EM m/e 643 ((M+H)⁺).

Exemplo 10

N-(2-(Amino-2-metilpropil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

Combinou-se o composto resultante do exemplo 9 (50,3 mg, 0,0782 mmol) com 1,2-diamino-2-metilpropano (138 mg, 1,56 mmol) e

aqueceu-se a mistura a 60 °C durante 3 dias. Submeteu-se a mistura reaccional a partição entre 20 ml de EtOAc e 10 ml de água. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com 5 ml de água, 10 ml de salmoura, então secou-se (Na₂SO₄), filtrou-se, e concentrou-se em vácuo para dar 52,6 mg de sólido branco. Purificou-se o produto bruto por TLC preparativa (10% de MeOH-0,5% de NH₄OH aq. concentrado - CH₂Cl₂) para produzir 41,6 mg (0,0569 mmol, 73%) de um sólido espumoso: p.f. 48-56 °C; R_f 0,44 (15% de MeOH-1% de NH₄OH aq. concentrado - CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,88-0,97 (m, 9 H), 1,14 (s), 1,16 (s) e 0,6-2,2 (vários bm, 33H aproximadamente), 2,93-3,2 (bm, 4 H), 3,2-3,46 (bm, 4 H), 3,36 (s, 3 H), 3,46-3,6 (bm, 1 H), 3,6-3,95 (vários bm, 4 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,67 (AB, 2 H), 5,85 (d) e 5,94 (d, 1H total), 6,28 (bs, 1 H), 7,32 (bm, 5 H); EM m/e 731 ((M+H)⁺).

Exemplo 11

N-(3-(4-Morfolino)propil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

Agitou-se uma mistura do produto resultante do exemplo 9 (60 mg, 0,093 mmol) e 3-(4-morfolino)propilamina (150 mg, 1,04 mmol), a 60-65 °C durante 32 h. Dilui-se a mistura com EtOAc e lavou-se com água. Secou-se a porção orgânica, filtrou-se e evaporou-se. Cromatografou-se o resíduo em coluna (sílica gel, 2 a 5% de MeOH-CHCl₃), proporcionando 73 mg (0,058 mmol, 62%) do produto desejado. O produto obtido com este procedimento é espectroscopicamente idêntico ao composto previamente preparado (Pedido de patente PCT WO90/03971, 19-4-90).

Exemplo 12

N-(4-(4-Morfolino)butil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. 4-(4-Morfolino)butilamina. Agitou-se uma mistura de 4-

clorobutironitrilo (4,23 g, 40,86 mmol) e morfolina (10,68 g, 122,59 mmol) à temperatura ambiente até à mistura solidificar. Dilui-se com EtOAc, lavou-se com água. Secou-se a porção orgânica, filtrou-se e evaporou-se para obter 4,0 g (25,3 mmol, 65%) de um líquido amarelado: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,85 (q, 2 H), 2,45 (m, 8 H), 3,7 (m, 4 H); EM m/e 155 ($(\text{M}+\text{H})^+$). Hidrogenou-se 2,0 g (13 mmol) do líquido resultante anterior sob 405 kPa (4 atm) de hidrogénio com amoníaco etanólico e níquel Raney durante 16 h. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o filtrado para obter 1,5 g (9,5 mmol, 73%) do produto desejado: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,55-1,8 (m, 4 H), 2,5 (m, 8 H), 3,75 (m, 4 H); EM m/e 159 ($(\text{M}+\text{H})^+$). Para o procedimento da literatura ver J, Amer. Chem. Soc. 1941, 63, 156.

B. Preparou-se o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 3-(4-morfolino)propilamina pelo composto resultante do exemplo 12A, para produzir a amida desejada (rendimento de 55%): ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,90 (m, 9 H), 0,70-1,90 (vários m largos, 30H total), 2,02 (m, 1 H), 2,35 (m largo, 6H), 2,95 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 3,20 (m largo, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,60-4,0 (vários m largos, 10 H total), 4,50 (dd, 1 H), 5,78(d) e 5,85 (d, 1 H total), 6,20 (bt, 1H), 7,30 (m largo, 5H); EM m/e 802 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

Exemplo 13

N-(5-(4-Morfolino)pentil) 5(S)-(2(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2-(S)-isopropil-hexanamida.

A. 5-(4-morfolino)pentilamina. Pode-se preparar o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 12A, substituindo o 4-clorobutironitrilo por 5-cloropentanonitrilo.

Pode-se preparar o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 3-(4-morfolino)propilamina pelo produto resultante do exemplo 13A.

Exemplo 14

N-(3-(3-Oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)propil 5(S)-(2(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. 3-(3-Oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-il)propilamina.
Pode-se preparar este composto de acordo com o procedimento do exemplo 12A, mas substituindo a morfolina por 3-oxa-9-azabicyclo[3.3.1]nonano.

B. Pode-se preparar o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 3-(4-morfolino)propilamina pela amina resultante de exemplo 14A.

Exemplo 15

N-(3-(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propil 5(S)-(2(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. 3-(3-Oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)propilamina.
Pode-se preparar este composto de acordo com o procedimento do exemplo 12A, substituindo a morfolina por 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano.

B. Pode-se preparar o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 4-(3-aminopropil)morfolina pela amina resultante de exemplo 15A.

Exemplo 16

N-(2-Aminoetil) 5(S)-(2(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-
-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-
-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

Preparou-se o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,2-diaminoetano: na forma de uma espuma branca (rendimento de

87%): p.f. 62-67 °C; R_f 0,28 (10% de MeOH-1% de NH_4OH aq. conc. - CH_2Cl_2); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,67-1,92 (vários m largos, aprox. 35 H), 2,08 (m, 1 H), 2,37-4,00 (vários m largos, aprox. 17 H), 3,37 (s, 3 H), 4,54 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,83 (dd, 1 H), 6,36 (m, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H); EM m/e 703 ($(M+H)^+$). Anal. Calc. para $C_{39}H_{66}N_4O_7 \cdot 0,5 H_2O$: C, 65,79; H, 9,48; N, 7,86. Determinado; C, 65,68; H, 9,27; N, 7,85.

Exemplo 17

N-(4-Aminobutil) 5(S)-(2(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

Preparou-se o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,4-diaminobutano: p.f. 88-90 °C; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 0,80-0,90 (m, 9 H), 1,05-1,80 (m largo, 30 H), 2,13 (dd, 1 H), 2,58 (t largo, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 3,20-3,65 (m, aprox. 7 H), 3,75 (m, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 4,50 (m, 2 H), 4,60 (s largo, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 7,25 (s largo, 5 H), 7,80 (m, 2 H); EM m/e 732 ($(M+H)^+$).

Exemplo 18

N-(5-Aminopentil) 5(S)-(2(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se preparar o composto do título de acordo com o procedimento do exemplo 10 substituindo a 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,5-diaminobutano.

Exemplo 19

N-(3-Amino-3-metilbutil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. 1-Azido-2-(benziloxicarbonilamino)-2-metilbutano. Dis-

solveram-se 2-(benziloxicarbonilamino)-2-metil-1-butanol (1,358 g, 5,722 mmol) e trifenilfosfina (1,800 g, 6,86 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 , e arrefeceu-se a solução resultante a 0 °C. Fez-se passar uma solução de ácido hidrazóico (preparado a partir de azida de sódio (1,30 g, 20,0 mmol), 0,533 ml de ácido sulfúrico concentrado e 1,3 ml de água) em 20 ml de CH_2Cl_2 , através de um tampão de MgSO_4 , adicionou-se o filtrado à solução de álcool anterior, então adicionou-se, gota a gota azodicarboxilato de di-isopropilo (1,35 ml, 1,40 g, 6,91 mmol) durante 3 min. Agitou-se a mistura reaccional a 0 °C durante 1 h, depois à temperatura ambiente durante 5 h. Concentrou-se a mistura no vácuo, e aplicou-se o resíduo a 300 g de sílica gel num funil de disco frito e eluiu-se com 3 x 500 ml de 10% de EtOAc-hexano. A segunda fracção continha a azida desejada pura (0,822 g, 3,13 mmol, 55%) na forma de um óleo incolor: R_f 0,17 (10% de EtOAc-hexano); ^1H RMN (CDCl_3) δ 1,33 (s, 6 H), 2,02 (bt, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 3,32 (bt, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 4,74 (s largo, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 7,3-7,4 (m, 5 H); EM m/e 263 ($(\text{M}+\text{H})^+$), 280 ($(\text{M}+\text{NH}_4)^+$).

B. N-(3-Amino-3-metilbutil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil-3-metilbutanamida. Agitou-se o composto resultante do exemplo 19A (102 mg, 0,389 mmol) com 10% de paládio em carbono (20 mg) em 1 ml de EtOAc sob 101 kPa (1 atm) de H_2 durante 17 h. Removeu-se o solvente com uma corrente de N_2 , suspendeu-se o resíduo em 3 ml de MeOH, e então adicionou-se uma solução de HCl em dioxano (0,16 ml, 4,8 M, 0,768 mmol). Após agitação durante 1 h, filtrou-se a mistura através de celite, e roto-evaporou-se o filtrado e colocou-se o resíduo sob alto vácuo para produzir o correspondente di-hidroclorato de diamina (72 mg, 0,40 mmol, 103%) na forma de um sólido espumoso branco: ^1H RMN (CD_3OD) δ 1,40 (s, 6 H), 2,04 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H). Acoplou-se o di-hidroclorato de diamina bruto anterior (60,2 mg, 0,344 mmol) de acordo com o procedimento do exemplo 2B para proporcionar (após cromatografia flash, eluindo com 12,5% de MeOH-1% de NH_4OH aq. concentrado - CH_2Cl_2), o composto do título (85,5 mg, 0,186 mmol, 67%) na forma de um sólido vítreo: R_f 0,34 (10% de MeOH-1% de NH_4OH aq. concentrado CH_2Cl_2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,93 (2 d, 6

H), 1,17 (2s, 6 H), 1,48 (s, 9 H), 0,8-1,8 (vários m largos, aproximadamente 23H total), 1,85 (m, 1 H), 2,02 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,44 (m, 1 H), 3,64 (m largo, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 6,96 (bt, 1 H); EM m/e 496 ((M+H)⁺).

C. Utilizou-se o procedimento do exemplo 2C. Desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 19B (73,5 mg, 0,148 mmol) para dar 55,5 mg (0,1156 mmol, 105%) do correspondente diaminoalcool bruto na forma de um óleo viscoso amarelo: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,93 (2 d) e 0,75-1,05 (m largo, 9H total), 1,15 (s, 6 H), 1,05-1,9 (vários m largos, aproximadamente 24 H), 2,09 (m, 1 H), 2,60 (m largo, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 7,09 (m largo, 1 H); EM m/e 356 ((M+H)⁺). Acoplou-se então o aminoalcool bruto utilizando as quantidades seguintes: diaminoalcool bruto (52,4 mg, 0,127 mmol), o composto resultante do exemplo 1 (55,0 mg, 0,134 mmol), HOBT (31,2 mg, 0,204 mmol), N-metilmorfolina (28 ml, 26 mg, 0,255 mmol) e EDCI (32 mg, 0,167 mmol) em 0,6 ml de DMF. A purificação por cromatografia flash (10% de MeOH-0,5% de NH₄OH aq. concentrado - CH₂Cl₂) produziu 59,0 mg (0,079 mmol, 62%) do composto do título na forma de uma espuma branca: p.f. 44-49 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86-0,95 (m, 10 H), 1,195-1,21 (2 s, 6 H), 0,65-2,5 (vários m largos, aproximadamente 33 H) 2,96 (m, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,72 (t, 2 H), 3,1-4,0 (vários m largos, aproximadamente 8H total), 4,57 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,85 e 5,91 (2 d, 1H total), 7,32 (s largo, 5 H), 7,41 (m largo, 1 H); EM m/e 745 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₂H₇₂N₄O₇·1,5 H₂O: C, 65,34; H, 9,79; N, 7,26. Determinado: C, 65,57; H, 9,41; N, 7,24.

Exemplo 20

N-(2-Ureído)etil 5(S)-(2(S)-(1(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-
etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Utilizou-se o procedimento do exemplo 6B, substituindo o produto resultante do exemplo 6A pelo produto resultante do exemplo 16, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 39%): p.f. 85-92 °C; R_f 0,43 (10% de MeOH-

$-\text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,55-1,98 (vários m largos, 36 H aproximadamente), 2,84-3,88 (vários m largos, 14 H), 3,38 (d, 3 H), 3,95-4,18 (m largo, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,71 (m largo, 1 H) 5,09 (m largo, 2 H), 5,50 (m largo, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 6,22 (m largo, 1 H), 7,27-7,38 (m largo, 5 H); EM m/e 746 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_8 \cdot 1,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 62,51; H, 9,11; N, 9,11. Determinado: C, 62,38; H, 8,72; N, 8,95.

Exemplo 21

N-(2-(Tio-ureído)etil 5(S)-(2(S)-(1(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-
etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Utilizou-se o procedimento do exemplo 7A, substituindo o produto resultante do exemplo 6A pelo produto resultante do exemplo 16, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 52%): p.f. 98-112 °C; R_f 0,40 (5% de MeOH- $-\text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,51-1,96 (vários m largos, 37 H aproximadamente), 2,81-4,26 (vários m largos, 15 H), 3,48 (d, 3 H), 4,69 (s, 2 H), 4,74 (m, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 6,92 (m, 1 H), 7,29-7,40 (m, 5 H); EM m/e 762 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$: C, 63,04; H, 8,86; N, 9,19. Determinado: C, 62,95; H, 8,63; N, 9,03.

Exemplo 22

N-(2-(Benziloxicarbonilamino)etil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. Benzilcarbamato de N-(2-aminoetilo). Arrefeceu-se uma solução de etilenodiamina (33,4 ml, 30,0 g, 0,500 mmol) em 300 ml de CHCl_3 , até 0 °C, e adicionou-se, gota a gota, uma solução de N-(benziloxicarboniloxi)succinimida (5,0 g, 20,1 mmol) em 150 ml de CHCl_3 , durante 5 h. Agitou-se a solução resultante à temperatura ambiente durante a noite. Extractou-se a mistura reaccional com água (5 x 500 ml) e salmoura (500 ml), secou-se (Na_2SO_4),

filtrou-se e concentrou-se em vácuo para proporcionar o composto do título (2,58 g, 13,3 mmol, 66%) na forma de um óleo incolor (o qual solidificou após repouso): ^1H RMN (CDCl_3) δ 2,81 (m, 2 H), 3,24 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 5,25 (s largo, 1 H), 7,25-7,40 (m, 5 H).

B. N-(2-Benziloxicarbonilamino)etil 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida. Dissolveram-se o composto resultante do exemplo 1 (1,50 g, 3,64 mmol), HOBT (0,837 g, 5,45 mmol), e N-metilmorfolina (0,600 ml, 0,55 g, 5,45 mmol), em 36,5 ml de DMF, e arrefeceu-se a solução resultante a -15 °C. Adicionou-se EDCI (978 mg, 5,10 mmol) na forma de um sólido. Agitou-se a mistura a -15 °C durante 6 h, após o que se selou o vaso reaccional e se permitiu que repousasse a 0 °C durante 24 h. Adicionou-se o composto resultante do exemplo 22A (885 mg, 4,56 mmol) à solução do éster activo, e agitou-se a solução resultante a -23 °C durante 5 h e um adicional de 24 h à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional por destilação sob alto vácuo, e submeteu-se o resíduo a partição entre 250 ml de NaHCO_3 saturado a 80% e 250 ml de CH_2Cl_2 . Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com 250 ml de NaHCO_3 aq. sat. a 80%, 250 ml de água e 250 ml de salmoura, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se no vácuo. A purificação por cromatografia flash (35% de EtOAc-hexano) produziu 2,017 g (3,43 mmol, 94%) do composto do título na forma de um pó branco: ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,8-1,0 (m largo, 8 H), 1,48 (s), 1,57 (bs), 1,63 (bs) e 1,0-1,95 (vários m largos, aproximadamente 31H total), 2,02 (m largo, 1 H), 3,34 (m largo, 3 H), 3,46 (m largo, 1 H), 3,56-3,7 (m largo, 1 H), 3,72 (m largo, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 5,47 (m largo, 1 H), 5,99 (m largo, 1 H), 7,3 (m largo, 5 H); EM m/e 588 ($(\text{M}+\text{H})^+$).

C. Empregou-se o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do composto resultante do exemplo 2B pelo composto resultante do exemplo 22B, para proporcionar o composto do título: p.f. $65-72$ °C; R_f 0,51 (5% de MeOH- CH_2Cl_2); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,64-2.10 (vários m largos, aprox. 36 H), 2,95-3,00 (m, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 3,10-3,59 (m largo), 3,35 (s) e 3,37 (s, 13 H to-

tal), 3,60-4,00 (m largo, 4 H), 4,46-4,57 (m largo, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 5,72-5,90 (m largo, 2 H), 6,10-6,20 (m largo, 1 H), 7,2-7,45 (m, 10 H); EM m/e 837 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₇H₇₂N₄O₉: C, 67,44; H, 8,67; N, 6,69. Determinado: C, 67,33; H, 8,79; N, .

Exemplo 23

N-(2-(Acetamidoetil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 4, com a substituição do composto resultante do exemplo 3 pelo composto resultante do exemplo 16, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 26%): p.f. 95-99 °C; R_f 0,18 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,87-0,96 (coalescência de t e 2 d) e 0,65-1,07 (m largo, 8 H total), 1,07-1,90 (vários m largos, aprox. 26 H), 1,99 (s) e 1,95-2,06 (m largo, 4 H total), 2,94 (dd, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 3,13-3,35 (m largo, 4 H), 3,38 (s, 3 H), 3,40-3,58 (m largo, 5 H), 3,65-3,92 (m largo, 3 H), 3,92-4,02 (m largo, 1 H), 4,49-4,57 (m largo, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,77 (2 d largos, 1 H), 6,18-6,27 (m largo, 1 H), 6,78-6,84 (m largo, 1 H), 7,32 (s largo, 5 H); EM m/e 745 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₁H₆₈N₄O₈.0,75 H₂O: C, 64,92; H, 9,23; N, 7,38. Determinado: C, 64,97; H, 9,16; N, 7,39.

Exemplo 24

N-(2-(S-Metil-N'-ciano-isotio-ureído)etil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Combinaram-se o composto resultante de exemplo 16 (255,4 mg, 0,3633 mmol) e N-cianoditio-iminocarbonato de dimetilo (69,1 mg, 0,4732 mmol, 30% de excesso) em acetonitrilo (8 ml e aqueceu-se ao refluxo (90 °C num banho de óleo) durante 36 horas sob azoto. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida, e cromat-

tografou-se o resíduo obtido sobre uma coluna de sílica gel eluindo com 3,5% de metanol em cloreto de metileno para dar o composto do título na forma de um sólido amorfo branco (180 mg, 62%: p.f. 72-82 °C; R_f 0,29 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,82-0,98 (m) e 0,65-1,95 vários m largos, aprox. 38 H total), 1,99-2,09 (m, 1 H), 2,55 (s largo, 3 H), 2,94 (dd, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 3,11-3,65 (m largo) e 3,39 (2 s, 12 total), 3,72 (t) e 3,7-3,98 (m largo, 4 H total), 3,98-4,10 (m largo, 1 H), 4,52-4,66 (m largo, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 5,74-5,87 (m, 1 H), 6,50-6,65 (m largo, 1 H), 7,33 (s largo, 5 H), 7,85-8,00 (s largo, 1 H); EM m/e 801 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₂H₆₈N₆O₇S: C, 62,97; H, 8,55; N, 10,49. Determinado: C, 62,68; H, 8,66; N, 10,33.

Exemplo 25

N-(2-(N'-Ciano-ureido)etil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Ao composto resultante do exemplo 24 (75 mg, 0,0936 mmol) dissolvido em etanol (2 ml) adicionou-se hidróxido de amônio (732 µl, 18,724 mmol, 200 equivalentes). Selou-se o vaso reaccional e aqueceu-se a 90 °C durante 72 horas. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida para dar o material bruto (67,1 mg). A cromatografia sobre sílica gel eluindo com 4 % de metanol em cloreto de metileno produziu o composto do título na forma de um pó branco (35,7 mg, 50%): p.f. 92-99 °C; R_f 0,53 (10% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,50-1,94 (vários m largos, 36 H aproximadamente), 2,82-4,15 (vários m largos, 15 H aproximadamente), 3,48 (d, 3 H), 4,65 (m, 1 H), 4,71 (d, 2 H), 5,60 (dd, 1 H), 5,83 (m, 0,5 H), 6,04 (m, 1 H), 6,22 (m, 2 H), 6,31 (m, 0,5 H), 7,29-7,40 (m, 5 H); EM m/e 770 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₁H₆₇N₇O₇: C, 63,95; H, 8,77; N, 12,73. Determinado: C, 62,05; H, 8,38; N, 13,03.

Exemplo 26

N-(2-(N-Metil-N'-ciano-ureido)etil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do NH_4OH aq. a 30% por metilamina aq. a 40%, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 27

N-(2-((3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)amino)etil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 25, com a substituição do NH_4OH aq. a 30% por hidrato de hidrazina, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 69%): p.f. 99-112 °C; R_f 0,42 (10% de $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ w/1% de NH_4OH conc. adicionado); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,53-1,90 (vários m largos, 35 H aproximadamente), 1,99 (m, 1 H), 2,50-5,00 (vbr m, 3 H aproximadamente), 2,88-4,10 (vários m largos, 15 H), 3,38 (d, 3 H), 4,68 (d, 2 H), 4,71 (m, 1 H), 5,11 (s largo, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 6,78 (s largo, 1 H), 7,29-7,39 (m, 5 H); EM m/e 785 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para $\text{C}_{41}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{7.1,0}\text{H}_2\text{O}$: C, 61,32; H, 8,78; N, 13,95. Determinado: C, 61,47; H, 8,76; N, 13,58.

Exemplo 28

N-(2-((5-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)etil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do NH_4OH aq. a 30% por hidrocloreto de hidroxilamina e uma quantidade equivalente molar de trietilamina, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 29

N-(5-(Tetrazolil)metil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(5-(Tetrazolil)metil 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbo-
nil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil-3-
-metilbutanamida. Aqueceu-se uma solução do composto resultante do exemplo 8A (150 mg, 0,334 mmol), hidrocloreto de trietilamina (68,9 mg, 0,500 mmol) e azida de sódio (65,1 mg, 1,00 mmol) em 3,3 ml de DMF, a 125 °C durante 24 h. Concentrou-se a solução negra sob alto vácuo, e verteu-se o óleo resultante para uma mistura de 10 ml de água e 10 ml de CH₂Cl₂. Acidificou-se a mistura a até pH 1 com HCl 1N. Agitaram-se as camadas, depois separaram-se, e extractou-se a fase aquosa com 2 x 20 ml de CH₂Cl₂. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (Na₂SO₄), filtraram-se e concentraram-se em vácuo para produzir 168 mg (0,341 mmol, 102%) de tetrazolo puro: R_f 0,32 (5% de MeOH-0,5% de HOAc-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,91 (d), 0,96 (d), e 0,8-1,0 (m largo, 8 H total), 1,49 (s, 9 H), 1,55 (s largo, 3 H), 1,60 (s largo, 3 H), 1,0-1,98 (vários m largos, aproximadamente 14 H total), 2,16 (m largo, 1 H), 3,65-3,77 (m, 2 H), 4,62 (dd, 1 H), 5,03 (dd, 1 H), 6,55 (bt, 1 H); EM m/e 515 ((M+Na)⁺); EMHR Calc. para (M+Na)⁺ para C₂₅H₄₅N₆O₄Na: 516,3400. Determinado: 516,3333.

B. Seguiu-se o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do produto resultante do Exemplo 2B pelo produto resultante do exemplo 29A, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco: p.f. 95-123 °C; R_f 0,33 (15% de MeOH-1% de NH₄OH conc.-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,50-1,98 (vários m largos, 36H aproximadamente), 2,24 (m, 1 H), 2,20-3,00 (vbr m, 1 H), 2,83-4,62 (vários m largos, 11 H), 3,39 (d, 3 H), 4,70 (d, 2 H), 5,19 (m largo, 1 H), 5,49 (m largo, 1 H), 7,02 (m largo, 2 H), 9,19-7,36 (m, 5 H); EM m/e 742 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₃₉H₆₇N₇O₇.1,5 H₂O: C, 60,91; H, 8,65; N, 12,74. Determinado: C, 60,80; H, 8,21; N 12,01.

Exemplo 30

N-(2-Metil-2-(4-morfolino)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Através de uma solução de di-hidrofurano (15 μ l, 14 mg, 0,198 mmol) dissolvido em metanol (0,1 ml) e cloreto de metileno (0,4 ml) e arrefecida a -65 °C sob árgon, fez-se passar uma corrente de ozono/oxigénio durante aproximadamente 30 segundos para dar uma solução azul pálido. Fez-se então borbulhar oxigénio através da solução para retirar o excesso de ozono, e então adicionou-se cianoboro-hidreto de sódio (6,9 mg, 0,110 mmol). Agitou-se a mistura reaccional entre -65 °C e -60 °C durante 25 minutos e então adicionou-se uma solução do composto resultante do exemplo 10 (33,4 mg, 0,0457 mmol) dissolvido em metanol (0,6 ml). Agitou-se a mistura reaccional a -60 °C durante 30 minutos, permitiu-se que aquecesse até 0 °C, e então agitou-se a 0 °C durante 6 horas. Permitiu-se então que aquecesse até à temperatura ambiente e agitou-se durante 24 h. Submeteu-se a mistura reaccional a partição entre carbonato de sódio 1M (10 ml) e cloreto de metileno (20 ml). Extractou-se a fase aquosa com cloreto de metileno (2 x 10 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (15 ml), secaram-se sobre sulfato de sódio, e concentraram-se in vacuo para dar o produto bruto (36,1 mg). A tlc preparativa sobre sílica gel eluindo com 4% de metanol em cloreto de metileno produziu o composto do título puro na forma de um sólido amorfo branco (26,3 mg, 58%): p.f. 46-52 °C; R_f 0,24 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,66-1,48 (m largo), 0,91 (t), 0,92-0,97 (2 d) e 1,04 (s, 31 H total), 1,49-1,90 (m largo, 17 H), 2,11-2,17 (m, 1 H), 2,47-2,54 (m, 4 H), 2,93-3,00 (m, 2 H), 3,06 (dd, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 3,17-3,29 (m largo, 3 H), 3,37 (s) e 3,30-3,49 (m largo, 5 H), 3,64-3,84 (m largo, 6 H), 3,84-3,97 (m largo, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,69 (s, 2 H) 5,83 (d) e 5,90 (d, 1 H total), 6,28 (t largo, 1 H), 7,38-7,48 (m, 5 H); EM m/e 801 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₅H₇₆N₄O₈.H₂O: C, 65,98; H, 9,60; N, 6,84. Determinado: C, 65,57; H, 9,18; N, 6,82.

Exemplo 31

N-(3-(S-Metil-N'-ciano-isotio-ureído)propil) 5(S)-(2(S)-
-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-
-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-
-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 24, com a substituição do produto resultante do exemplo 16 pelo produto resultante do exemplo 3, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 84%): p.f. 88-94 °C; R_f 0,49 (10% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,65-1,90 (vários m largos, aprox. (37 H), 2,08 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,90-4,04 (vários m largos, 15 H), 3,38 (s, 3 H), 4,50 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,82 (dd, 1 H), 6,21 (m, 1 H), 7,27-7,39 (m, 5 H), 7,89 (m, 1 H); EM m/e 815 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₃H₇₀N₆O₇S.0,5 H₂O: C, 62,67; H, 8,68; N, 10,20. Determinado: C, 62,83; H, 8,57; N, 10,20.

Exemplo 32

N-(3-(N-Metil-N'-ciano-ureído)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-
etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 25, com a substituição do NH₄OH aq. a 30% e do composto resultante do exemplo 24, por metilamina aq. 40% e pelo composto resultante do exemplo 31, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 80%): p.f. 101-107 °C; R_f 0,34 (7,5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,64-1,93 (vários m largos, 37 H aproximadamente), 2,13 (m, 1 H), 2,88 (d, 3 H), 2,93-4,10 (vários m largos, 15 H), 3,38 (d, 3 H), 4,61 (m, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 5,75 (dd, 1 H), 5,90 (s largo, 1 H), 6,31 (s largo, 2 H), 7,28-7,40 (m largo, 5 H); EM m/e 798 ((M+H)⁺), 815 ((M+NH₄)⁺). Anal. Calc. para C₄₃H₇₁N₇O₇: C, 64,71; H, 8,97; N, 12,28. Determinado C, 64,35; H, 8,00; N, 12,15.

Exemplo 33

N-(3-(N'-ciano-ureído)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)-etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 pelo composto resultante do exemplo 31, para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma branca (rendimento de 54%): p.f. 116-126 °C; R_f 0,37 (7,5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,51-1,93 (vários m largos, 38 H), 2,00 (m, 1 H), 2,90-3,91 (vários m largos, 13 H), 3,39 (d, 3 H), 4,00 (m, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,70 (d, 2 H), 5,71 (dd, 1 H), 5,96 (m, 2 H), 6,27 (m, 1 H), 6,39 (m, 1 H), 7,28-7,39 (m, 5 H); EM m/e 784 ((M+H)⁺), 801 ((M+NH₄)⁺).

Exemplo 34

N-(3-((3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)amino)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Empregou-se o procedimento do exemplo 25, com a substituição do NH₄OH aq. a 30% e do composto resultante do exemplo 24, por hidrato de hidrazina e pelo composto resultante do exemplo 31, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 91%): p.f. 110-120 °C; R_f 0,24 (10% de MeOH-1% de NH₄OH conc.-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,58-1,90 (vários m largos, 37 H aproximadamente), 2,11 (m, largo 1 H), 2,90-4,04 (vários m largos, 15 H); 3,47 (d, 3 H), 4,60 (m, 1 H), 4,68 (d, 2 H), 4,50-5,50 (v m largo, 3 H), 5,70 (dd, 1 H), 7,13-7,43 (m largo, 2 H), 7,29 (m, 5 H); EM m/e 799 ((M+H)⁺). Anal. Calc para C₄₂H₇₀N₈O₇.1,0 H₂O: C, 61,74; H, 8,88; N, 13,71. Determinado: C, 61,76; H, 7,86; N, 13,56.

Exemplo 35

N-(3-((5-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)propil) 2(S)-
-((3-terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-
-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 e do NH₄OH aq. a 30% pelo composto resultante do exemplo 31 e hidrocloreto de hidroxilamina e uma quantidade equivalente molar de trietilamina, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 36

N-(3-(4-Oxido-4-morfolino)propil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Tratou-se uma solução do composto resultante do exemplo 11 (44,1 mg, 0,056 mmol) em 0,22 ml de MeOH, com H₂O₂ aq. a 30% (17 ml, 5,7 mg de H₂O₂, 0,16 mmol). Agitou-se a solução à temperatura ambiente durante 4 dias, depois um adicional de 18 h a 50 °C. Concentrou-se a solução e submeteu-se a partição entre 20 ml de CHCl₃ e 10 ml de água:salmoura 1:1. Extractou-se a fase aquosa (3 x 10 ml de CHCl₃), lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (Na₂SO₄), filtraram-se e concentraram-se numa espuma. A TLC preparativa (sílica gel, 15% de MeOH-CHCl₃) proporcionou 24,8 mg (30,9 µmol), 55%) do composto do título na forma de uma espuma branca: p.f. 71-83 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,60-2,20 (vários m largos) e 0,83-0,97 (m, aprox. 38 H total), 2,88-3,08 (m largo, 3 H), 3,08-3,25 (m, 3 H), 3,25-3,55 (m largo), 3,35 (s) e 3,37 (s, 11 H total), 3,55-3,67 (m largo, 2 H), 3,67-3,95 (m largo, 4 H), 4,00-4,22 (m largo, 1 H), 4,26-4,40 (m, 2 H), 4,53-4,63 (m, 1 H), 4,67 (s) e 4,68 (s, 2 H total), 5,70 (t largo, 1 H), 7,27-7,43 (m, 5 H), 8,12-8,21 (m largo, 1 H); EM m/e 803 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₄H₇₄N₄O₉.1,5 H₂O: C, 63,66; H, 9,35; N, 6,75. Determinado: C, 63,41; H, 9,03; N, 6,55.

Exemplo 37

N-(2-Carboxietil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-((2-(O-Etil)carboxi)etil) 2(S)-((3-(terc-butiloxi-carbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 2B, com a substituição do composto resultante do Exemplo 2A por hidrocloreto do éster etílico de β -alanina, para proporcionar o composto do título (rendimento quantitativo): R_f 0,55 (2,5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,80-1,90 (vários m largos, 16 H aproximadamente), 0,92 (dd, 6 H), 1,28 (t, 3 H), 1,49 (s, 9 H), 1,58 (s largo, 3 H), 1,64 (s largo, 3 H) 2,03 (m, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 3,41-3,76 (vários m, 4 H), 4,16 (m, 2 H), 6,12 (m, 1 H); EM m/e 511 ((M+H)⁺), 528 ((M+NH₄)⁺).

B. N-(2-Carboxietil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do composto resultante do exemplo 2B pelo composto resultante do exemplo 37A, para proporcionar o composto do título na forma de uma massa semi-sólida (rendimento de 61%): R_f 0,28 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,64-1,90 (vários m largos, 27 H aproximadamente), 0,91 (m, 9 H), 1,29 (t, 3 H), 2,06 (m, 1 H), 2,55 (m, 2 H), 2,91-3,96 (vários m largos, 12 H), 3,37 (s, 3 H), 4,18 (dq, 2 H), 4,50 m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 5,81 (dd, 1 H), 6,20 (m, 1 H), 7,28-7,38 (m, 5 H), EM m/e 760 ((M+H)⁺), 777 ((M+NH₄)⁺). Anal. Calc. para C₄₂H₆₉N₃O₉.0,5 H₂O: C, 65,59; H, 9,17; N, 5,46. Determinado: C, 65,66; H, 8,91; N, 5,54.

C. Ao composto resultante do exemplo 37B (125,7 mg, 0,1654 mmol) dissolvido em tetra-hidrofurano (2,5 ml) e arrefecido a 0 °C adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio (13,9 mg, 0,3308 mmol) em água (0,3 ml). Após agitação a 0 °C sob azoto durante 2 horas, removeu-se o banho de arrefecimento e continuou-se

a agitação durante 2 horas à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura reaccional com água (10 ml) e concentrou-se sob pressão reduzida para remover o tetra-hidrofurano. Acidificou-se a solução aquosa até pH 2 com hidrogenossulfato de sódio 1N (3 ml) e extractou-se com cloreto de metileno (4 x 20 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secaram-se sobre sulfato de sódio, e concentraram-se sob pressão reduzida para dar o produto bruto na forma de um sólido amorfo (112,7 mg). A cromatografia sobre sílica gel eluindo com 3% de metanol em cloreto de metileno contendo 0,5% de ácido acético produziu 80 mg de material. Purificou-se ainda este material por cromatografia de camada fina preparativa sobre sílica gel eluindo com 5% de metanol em cloreto de metileno contendo 0,5% de ácido acético para dar o composto do título na forma de um sólido amorfo branco (53,1 mg, 44%): p.f. 115-124 °C; R_f 0,45 (5% de MeOH-CH₂Cl₂ w/1,0% de HOAc adicionado); ¹H RMN (CDCl₃ δ 0,33-2,05 (vários m largos, 37 H aproximadamente), 2,86-4,28 (vários m largos, 15 H), 3,38 (d, 3 H), 4,69 (d, 2 H), 4,78 (m, 1 H), 5,55 (m largo, 1 H), 7,05-7,80 (vbr m, 1 H), 7,27-7,48 (m, 5 H); EM m/e 754 ((M+Na)⁺); (FAB⁻) m/e 730 ((M-H)⁻).

Exemplo 38

N-(2-Cianoetil 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-
-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-Cianoetil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-
-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metil-
butanamida. Pode-se seguir o procedimento do exemplo 2B, com a substituição da (benziloxicarbonilamino)propilamina por hidrocloreto de 2-aminopropionitrilo mais um equivalente adicional de N-metilmorfolina, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se seguir o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do produto resultante do exemplo 2B pelo produto resultante do exemplo 38A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 39

N-(2-(5-(Tetrazolil)etil) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(5-(Tetrazolil)etil) 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida. Pode-se seguir o procedimento do exemplo 29A, com a substituição do produto resultante do exemplo 8A pelo produto resultante do exemplo 38A, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se seguir o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do produto resultante do exemplo 2B pelo produto resultante do exemplo 39A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 40

N-(N'-ciano-ureído) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-Amino 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida. Pode-se seguir o procedimento do exemplo 10, com a substituição do 1,2-diamino-2-metilpropano por hidrato de hidrazina, para dar o composto desejado.

B. N-(S-Metil-N'-ciano-isotio-ureído) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 24, com a substituição do composto resultante do exemplo 16 pelo composto resultante do exemplo 40A, para proporcionar o composto do título.

C. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 pelo composto

resultante do exemplo 40B, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 41

N-(3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)amino) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi)-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 e do NH₄OH aq. a 30% pelo composto resultante do exemplo 40B e hidrato de hidrazina, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 42

N-(6-Ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-dimetilamino-3(R), 4(R)-di-hidroxi-hexan-5(S)-il) (2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil)-feniletoksi)hexanamida.

A. (4S,5R,1'R)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-5-(2',2'-difluoro-2'-etoxicarbonil-1'-(hidroxi)etil)-2,2-(dimetil)oxazolidina. A (4S,5R)-3-(terc-butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2',2'-(dimetil)oxazolidina-5-carboxaldeído (1,20 g, 3,70 mmol), Rosenberg, S.H., et al., J. Med. Chem., 1990, 33, 1582) em tetra-hidrofurano (15 ml) adicionou-se acetato de bromodifluoroetilo (1,50 g, 7,39 mmol) e zinco (0,60 g, 9,2 mmol). Colocou-se o balão reaccional num banho de limpeza ultra-sónica durante 1 h. Verteu-se a mistura para solução saturada de NaHCO₃ e extractou-se com acetato de etilo que se secou sobre Na₂SO₄ e se evaporou. A cromatografia do resíduo sobre sílica gel com 10% de acetato de etilo em hexano produziu 1,30 g (78%) do produto desejado na forma de um óleo: R_f 0,26 (20% de acetato de etilo/80% de hexano); ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,35 (q, 2 H), 4,20-3,97 (m, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 1,37 (t, 3 H).

B. (4S,5R,1'R)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[1',3'-di-hidroxi-(2',2'-difluoro)propil]-2,2-(dimetil)-oxazolidina. Tratou-se o composto resultante do exemplo 42A (1,28 g, 2,85 mmol) em metanol (10 ml) com NaBH₄ (0,22 g, 5,82 mmol). Após 8 h, adicionou-se NaBH₄ (0,11 g, 2,91 mmol) e agitou-se a mistura durante 14 h. Após a evaporação do solvente, submeteu-se a mistura a partição entre éter e solução saturada de NaHCO₃ e secou-se a fase orgânica sobre Na₂SO₄ e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre sílica gel com 20% de acetato de etilo em hexano produziu 0,79 g (68%) do produto desejado na forma de um sólido: p.f. 148-149 °C; R_f 0,45 (50% de acetato de etilo/50% de hexano); ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,31-4,23 (m, 1 H), 4,07-3,83 (m, 4 H), 1,62 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).

C. (4S,5R,1'R)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[2',2'-difluoro-1'-hidroxi-3'-(p-toluenossulfonilo)-propil]-2,2-(dimetil)-oxazolidina. Tratou-se o composto resultante do exemplo 42B (0,374 g, 0,918 mmol) em piridina (5 ml) a 0 °C, com cloreto de p-toluenossulfonilo (0,195 g, 1,02 mmol). Após 260 h a 0 °C, evaporou-se a mistura, dissolveu-se em éter, lavou-se sequencialmente com H₃PO₄ 0,5 M, solução saturada de NaHCO₃ e salmoura, e então secou-se sobre Na₂SO₄ e evaporou-se para dar 0,510 g (99%) de uma espuma: R_f 0,70 (50% de acetato de etilo/50% de hexano); ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,56-4,42 (m, 1 H), 4,32-4,12 (m, 2 H), 4,05-3,80 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).

D. (4S,5R,1'R)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[3'-azido-2',2'-difluoro-1'-(hidroxi)propil]-2,2-(dimetil)-oxazolidina. Aqueceram-se a 90 °C durante 48 h, o composto resultante do exemplo 42C (0,300 g, 0,534 mmol) e LiN₃ (0,130 g, 2,66 mmol) em dimetilformamida (2 ml). Diluiu-se a mistura com acetato de etilo, lavou-se com água e salmoura, e então secou-se sobre Na₂SO₄ e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre sílica gel com 8-12% de acetato de etilo em hexano produziu 0,165 g (72%) do produto desejado na forma de um óleo: R_f 0,35 (20% de

acetato de etilo/80% de hexano); ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,27-4,18 (m, 1 H), 4,00-3,60 (m, 4 H), 1,60 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,48 (s, 9 H).

E. (4S,5R,1'R)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-metil)-5-[2',2'-difluoro-3'-dimetilamino-1'-(hidroxi)propil]-2,2-(dimetil)-oxazolidina. Agitaram-se o composto resultante do exemplo 42D (0,165 g, 0,381 mmol), formaldeído aquoso a 35% (0,3 ml) e 10% de Pd/C (0,15 g) em metanol (5 ml), sob uma atmosfera de hidrogénio durante 16 h. Filtrou-se a mistura reaccional e evaporou-se para dar 0,157 g (95%) do produto desejado na forma de um sólido: p.f. 120-121 °C; R_f 0,39 (50% de acetato de etilo/50% de hexano); ^1H RMN (CDCl_3) δ 4,28-4,15 (largo, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 3,96-3,83 (m, 1 H), 3,08-2,76 (m, 2 H), 2,39 (s, 6 H), 1,59 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H). Anal Calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_2$: C, 60,81; H, 9,29; N, 6,45. Determinado: C, 60,70; H, 9,22; N, 6,25.

F. Agitou-se o composto resultante do exemplo 42E (0,028 g, 0,064 mmol) durante 1 h em HCl 4 M/etanol e evaporou-se com depuradores de éter. A este resíduo adicionou-se o ácido resultante do exemplo 1 (0,027 g, 0,066 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,028 g, 0,207 mmol), dimetilformamida (0,5 ml) e N-metilmorfolina (0,021 ml, 0,191 mmol). Arrefeceu-se a mistura a -23 °C e tratou-se com hidrocloreto de 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (0,018 g, 0,094 mmol). Após 2 h a -23 °C e 14 h à temperatura ambiente, verteu-se a mistura para solução saturada de NaHCO_3 e extractou-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e salmoura, e então secou-se sobre Na_2SO_4 e evaporou-se. A cromatografia do resíduo sobre sílica gel com acetato de etilo produziu 0,0134 g (30%) do produto desejado na forma de um sólido vítreo: R_f 0,15 (acetato de etilo). Anal. Calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7\text{F}_2$: C, 63,23; H, 8,70; N, 6,14. Determinado: C, 63,13; H, 8,69; N, 5,92.

Exemplo 43

N-(6-Ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-dimetilamino-
-3R-hidroxi-4-oxo-hexan-5(S)-il) (2(S)-(1(S)-
-4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil)
-fenil)etoxi)hexanamida.

A. (4S,5R,-)3-(terc-butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-me-
til-5-(2',2'-difluoro-3'-dimetilamino-1'-oxopropil)-2,2-(dime-
til)oxazolidina. A cloreto de oxalilo (0,030 ml, 0,35 mmol) em
CH₂Cl₂ (1 ml) a -60 °C adicionou-se dimetilsulfóxido (0,040 ml,
0,56 mmol) em CH₂Cl₂ (1 ml). Após 15 min., adicionou-se o
composto resultante do exemplo 64 (0,0509 g, 0,117 mmol) em
CH₂Cl₂ (3 ml) e agitou-se a mistura durante 30 min., ponto em que
se adicionou trietilamina (0,125 ml, 0,892 mmol). Após 30 min.,
interrompeu-se a reacção com solução saturada de NaHCO₃ (2 ml),
diluiu-se com éter, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃, e
então secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se para dar 0,046 g (91%)
do produto desejado na forma de um óleo: R_f 0,58 (50% de acetato
de etilo/50% de hexano); ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,73 (d, 1 H), 2,32 (s,
6 H), 1,48 (s, 9 H).

B. Utilizando o procedimento do exemplo 42F com o composto
resultante do exemplo 43A obteve-se o produto desejado na forma
de um sólido vítreo: R_f 0,29 (acetato de etilo). EMHR: Calc. para
(M+H)⁺ de C₃₆H₅₈N₃O₇F₂: 682,4243. Determinado: 682.4218.

Exemplo 44

N-(5-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-dimetilamino-
-3(R)-hidroxipentan-4(S)-il) (2(S)-(1(S)-
-4-(metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil)-
fenil)etoxi)hexanamida.

A. (5R,4S,-)4-(Ciclo-hexilmetil-5-(1',1'-difluoro-2'-
-(dimetilamino)etil]-2-oxazolidinona. Converteu-se (5R,4S)-4-ci-

clo-hexilmetil-5-[2'-azido-(1',1'-difluoro)etil]-2-oxazolidinona (Rosenberg, S. H., et al, US 4 857 507), com rendimento de 73%, no produto desejado utilizando o procedimento do exemplo 42E: R_f 0,26 (50% de acetato de etilo/50% de hexano); 1H RMN ($CDCl_3$) δ 2,94 (ddd, 1 H), 2,71 (ddd, 1 H), 2,36 (s, 6 H).

B. (3R,4S)-4-Amino-5-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-dimetil-amino-3-(hidroxi)pentano. Aqueceram-se ao refluxo durante 17 h, o composto resultante do exemplo 44A (0,243 g, 0,840 mmol) e octa-hidrato de hidróxido de bário (0,530 g, 1,68 mmol) em dioxano (9 ml), e água (6 ml). Filtrou-se a mistura, diluiu-se com água e extractou-se com éter que se secou sobre Na_2SO_4 e se evaporou para dar 0,185 g (83%) do produto desejado na forma de um sólido: p.f. 47-49 °C; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 3,57 (dd, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,72 (ddd, 1 H), 2,37 (s, 6 H). Anal. Calc. para $C_{13}H_{26}N_2OF_2$: C, 59,06; H, 9,91; N, 10,60. Determinado: C, 59,41; H, 9,90; N, 10,43.

C. Utilizando o procedimento do exemplo 42F com o composto resultante do exemplo 44B obteve-se o produto desejado na forma de um sólido vítro: R_f 0,34 (5% de metanol/95% de clorofórmio). Anal. Calc. para $C_{37}H_{57}N_3O_6F_7$: C, 64,29; H, 8,79; N, 6,43. Determinado: C, 64,41; H, 8,42; N, 6,43.

Exemplo 45

N-(5-ciclo-hexil-2,2-difluoro-1-dimetilamino-3-oxopentan-4(S)-il) (2(S)-(1(S)-4-(metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil)-fenil)etoxi)hexanamida.

Utilizando o procedimento do exemplo 43A com o composto resultante do exemplo 44C obteve-se o produto desejado na forma de um sólido vítro: R_f 0,49 (5% de metanol/95% de clorofórmio); EM m/e 652 ((M+H)⁺).

Exemplo 46

N-(Bis(dimetilamino)metileno) 5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-
-(metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil)-2-
-fenil)etoxi)hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. (4S,5S,2'S)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-
metil)-5-[3'-metil-2'-[(tetrametilguanidinil)carbonil]butano. A
ácido 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-
hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanóico (Fung, et
al., Patente PCT WO 9003971) (50,0 mg, 0,121 mmol) e 1-
-hidroxibenzotriazolo (25,0 mg, 0,185 mmol) em dimetilformamida
(2 ml) a 0 °C adicionou-se N-metilmorfolina (0,013 ml, 0,12 mmol)
e hidrocloreto de N-etil-N'-(dimetilamino)propilcarbodiimida
(33,0 mg, 0,170 mmol). Agitou-se a mistura a 0-10 °C durante 24
h, arrefeceu-se a -23 °C, e tratou-se com 1,1,3,3-tetrametil-
guanidina (0,060 ml, 0,478 mmol). Após 2 h a -23 °C e 40 h à
temperatura ambiente, verteu-se a mistura para solução saturada
de NaHCO₃ e extractou-se com acetato de etilo. Lavou-se a fase
orgânica com água e salmoura, e então secou-se sobre Na₂SO₄ e
evaporou-se para dar 64,4 mg (100%) de um óleo: R_f 0,22 (10% de
metanol/90% de clorofórmio); ¹H RMN (CDCl₃) δ 2,90 (s, 12 H),
1,48 (s, 9 H), 1,01 (d, 3 H), 0,95 (d, 3 H).

B. Desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 46A e
acoplou-se de acordo com o procedimento do exemplo 2C para dar o
produto desejado na forma de um sólido vítreo: R_f 0,12 (10% de
metanol/90% de clorofórmio); ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,14 6,05 (2d,
total 1 H), 3,34 (s, 3 H), 2,91 (s, 12 H).



Exemplo 47

Amida do ácido 2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il-
-carbonil)-fenil)etoxi)hexanóico de (2S,4S,1'R,2'S)-
-2-(2-amino-3-ciclo-hexil-1-hidroxi)-4-(benzil-
sulfonilmetil)tetra-hidrofurano.

A. (3S,5S,4'S,5'R)-5-[3'-(terc-butiloxicarbonil)-4'-(ciclo-
-hexilmetil)-2',2'-(dimetil)oxazolidin-5'-il]-3-(benziltiometil)-
di-hidrofuran-2(3 H)-ona. A (5S,4'S,5'R)-5-[3'-(terc-butiloxicar-
bonil)-4'-(ciclo-hexilmetil)-2',2'-(dimetil)oxazolidin-5'-il]-3-
-(metileno)di-hidrofuran-2(4H)-ona (905 mg, 2,30 mmol, Rosenberg,
S.H., et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1582) em dimetilformamida
(10 ml) adicionou-se trietilamina (0,42 ml, 3,0 mmol) e
benzilmercaptopano (0,31 ml, 2,6 mmol). Aqueceu-se a mistura a 50
°C durante 48 h, arrefeceu-se, e diluiu-se com éter, que se lavou
com água e salmoura, e então secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se.
A cromatografia do resíduo sobre sílica gel com 10% de acetato de
etilo em hexano produziu 315 mg (26%) do isómero 5R: p.f. 144-146
°C; R_f 0,36 (20% de acetato de etilo/80% de hexano). Anal. Calc.
para C₂₉H₄₃NO₅S: C, 67,28; H, 8,37; N, 2,71. Determinado: C,
66,89; H, 8,36; N, 2,62. Isolou-se também o isómero 5S (483 mg,
(41%): p.f. 114-115 °C; R_f 0,26 (20% de acetato de etilo/80% de
hexano). Anal. Calc. para C₂₉H₄₃NO₅S: C, 67,28; H, 8,37; N, 2,71.
Determinado: C, 67,36; H, 8,45; N, 2,64.

B. 4S,5R,1'S,3'S)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexil-
metil)-5-[1',4'-di-hidroxi-3'-(benziltiometil)butil]-2,2-(dime-
til)oxazolidina. Tratou-se o isómero 5S, resultante do exemplo
47A (399,6 mg, 0,772 mmol) em etanol (2 ml) com CaCl₂ (156 mg,
1,55 mmol). Após se obter uma solução homogênea, adicionou-se te-
tra-hidrofurano (1,2 ml) seguido de NaBH₄ (117 mg, 3,09 mmol).
Após 20 h à temperatura ambiente diluiu-se a mistura com éter,
lavou-se com H₃PO₄ 0,5 M, solução aquosa saturada de NaHCO₃, e
salmoura, e então secou-se sobre MgSO₄ e evaporou-se. A cromato-

grafia do resíduo sobre sílica gel com 25% de acetato de etilo em hexano produziu 379,1 mg (94%) do produto desejado na forma de um sólido: p.f. 99-101 °C; R_f 0,47 (50% de acetato de etilo/50% de hexano). Anal. Calc. para $C_{29}H_{47}NO_5S$: C, 66,76; H, 9,08; N, 2,68. Determinado: C, 66,76; H, 9,03; N, 2,76.

C. (4S,5R,2'S,4'S)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-(dimetil-5-[4'-(benziltiometil)tetra-hidrofuran-2'-il]oxazolidina. Trataram-se o composto resultante do exemplo 47B (341,1 mg, 0,654 mmol) e trifenilfosfina (393 mg, 1,50 mmol) em tetra-hidrofurano (6 ml) a -10 °C, com azodicarboxilato de dietilo (0,20 ml, 1,3 mmol). Após 90 min. a -10 °C e 18 h à temperatura ambiente, evaporou-se o solvente e cromatografou-se o resíduo sobre sílica gel com 4% de acetato de etilo em hexano para dar 274 mg (83%) de um sólido branco: p.f. 67-69 °C; R_f 0,52 (20% de acetato de etilo/80% de hexano). Anal. Calc. para $C_{29}H_{45}NO_4S$: C, 69,15; H, 9,00; N, 2,78. Determinado: C, 69,03; H, 8,95; N, 2,73.

D. (4S,5R,2'S,4'S)-3-(terc-Butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-2,2-(dimetil-5-[4'-(benzilsulfonilmetil)tetra-hidrofuran-2'-il]oxazolidina. Tratou-se o composto resultante do exemplo 47C (145,0 mg, 0,288 mmol) em CH_2Cl_2 (8 ml) com ácido metacloroperbenzóico (300 mg, 0,9 mmol, 50% de pureza). Após 30 min. à temperatura ambiente, evaporou-se a mistura e dissolveu-se em acetato de etilo que se lavou com solução aquosa de Na_2SO_3 a 10%/solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, 1:1, solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, e salmoura, e então secou-se sobre $NaSO_4$ e evaporou-se para dar 152 mg (99%) de um sólido branco: p.f. 178-179 °C; R_f 0,52 (50% de acetato de etilo/50% de hexano). Anal. Calc. para $C_{29}H_{45}NO_6S \cdot 0,5 H_2O$: C, 64,21; H, 8,50; N, 2,64. Encontrado: C, 63,94; H, 8,51; N, 2,57.

E. Desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 47D e acoplou-se de acordo com o procedimento do exemplo 2C para dar o produto desejado na forma de uma espuma: R_f 0,22 (acetato de etilo). Anal. Calc. para $C_{43}H_{64}N_2O_9S \cdot 0,75 H_2O$: C, 64,68; H, 8,27; N, 3,51. Determinado: C, 64,47; H, 8,06; N, 3,55.

Exemplo 48

5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(Metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-1-hexanol.

A. (2S,4S,5S) 5-(Benziloxicarbonil)amino-6-ciclo-hexil-2-isopropil-1,4-hexanodiol. Agitou-se uma solução de lactona do ácido (2S,4S,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-4-hidroxi-2-isopropil-hexanóico (1,0 g, 2,6 mmol, Bradbury et. al., J. Med. Chem. 1990, 33, 2335-42), cloreto de cálcio (0,573 g, 5,2 mmol) e borohidreto de sódio (0,39 g, 10,5 mmol) em 40 ml de THF, a 0-5 °C durante 2 h, e depois à temperatura ambiente durante 2 h. Voltou-se a arrefecer a mistura reaccional a 0-5 °C, adicionou-se éter, e adicionou-se hidrogenossulfato de potássio 1 M até que cessou a libertação de gás. Lavou-se a fase orgânica separada sequencialmente com bicarbonato de sódio saturado e cloreto de sódio, então secou-se ($MgSO_4$). A evaporação do solvente deu 0,910 g de um sólido branco bruto que se purificou por cromatografia em coluna, utilizando acetato de etilo-hexano 1:3, para dar 0,754 g (74%) do diol: p.f. 111-112 °C; 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7.41-7,27 (m, 5 H, Ph), 5,11 (s, 2 H, O- CH_2), 4,91 (d largo, 1H, J = 9 Hz, N H), 3,77-3,56 (m largo, 3 H, HO CH_2 e HOC H), 3,05 (s largo, 1 H, O H), 2,25 (s largo, 1 H, O H), 0,87 (dd, 6 H, J = 3 e 7 Hz, isopropilo); IV ($CDCl_3$) 3617, 3428, 2957-2835, 1707, 1505, 1442, 1223, e 1038 cm^{-1} . Anal. Calc. para $C_{23}H_{37}NO_4$: C, 70,55; H, 9,52; N, 3,58. Determinado: C, 70,98; H, 9,63; N, 3,55.

B. (2S,4S,5S)-5-Amino-6-ciclo-hexil-2-isopropil-1,4-hexano-diol. Hidrogenou-se, a 405 kPa (4 atm), uma amostra do diol do exemplo 48A (0,350 g, 0,89 mmol) e 40 mg de 10% de Pd/C em 100 ml de metanol. A filtração do catalisador e a evaporação do solvente

deram 230 mg de aminodiol que se utilizou sem purificação adicional.

C. Adaptou-se o procedimento do exemplo 2C, parte 2: A 191 mg (0,4 mmol) do ácido do exemplo 1, aminodiol do exemplo 48B (110 mg, 0,427 mmol), e HOBt (95 mg, 0,7 mmol), em 1,5 ml de DMF arrefecida a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ adicionou-se EDCI (90 mg, 0,44 mmol). Agitou-se a mistura reaccional e permitiu-se que aquecesse lentamente até à temperatura ambiente durante 18 h. Evaporou-se o DMF e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (3% de metanol/cloreto de metileno). Isolou-se o produto desejado com 40% de rendimento (108 mg): p.f. $47-54\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,38-7,26 (m, 5 H, Ph), 5,87-5,7 (dd largo, dois rotómeros, 1 H, amida N H), 4,65 (s, 2 H, OCH_2O), 4,59-4,51 (m de 4 linhas, 1 H, COCHO), 3,35 (s, 3 H, CH_3O), 0,96-0,83 (m de 4 linhas, 6 H, isopropilo); IR (CDCl_3) 3380, 2940-2840, 1644, 1520, 1444, 1142, 1090, 1038, 870-950, e $795-600\text{ cm}^{-1}$. Anal. Calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 68,70; H, 9,66; N, 4,33. Determinado: C, 67,99; H, 9,53; N, 4,41.

Exemplo 49

N-(3-(4-Morfolino)propil 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-(4-Morfolino)propil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Aqueceram-se 2-isopropil-4-[1-(terc-butiloxicarbonilamino)-2-ciclo-hexil]etil- γ -butirolactona (4,0018 g, 11,32 mmol, Bradbury, R.H., et. al., Tetrahedron Lett. 1989, 30, 3845) e 4-(3-aminopropil)morfolina (16,5 ml, 0,1124 mmol), a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 96 horas. Submeteu-se a mistura reaccional a partição entre água (150 ml) e cloreto de metileno (120 ml). Lavou-se a fase orgânica com água (3 x 100 ml) e salmoura (100 ml), secou-se sobre sulfato de sódio, e concentrou-se sob pressão reduzida para dar um sólido que se recristalizou em acetato de etilo quente para dar o composto do título. (4,719 g, 84%): p.f. $161-2\text{ }^{\circ}\text{C}$; R_f 0,18 (7,5% de MeOH-CHCl_3); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,73,1,04 (m largo) e 0,93 (2 d coalescentes, 8 H

total), 1,05-1,50 (m largo) e 1,45 (s, 17 H total), 1,58-1,77 (m largo, 10 H), 1,79-2,03 (m, 4 H), 2,41-2,52 (m, 6 H), 3,25-3,45 (m, 2 H), 3,43-3,59 (m largo, 2 H), 3,68-03,74 (m, 4 H), 3,90-4,10 (m, largo 1 H), 4,65 (d largo, 1 H), 7,04 (m largo, 1 H); EM m/e 498 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₇H₅₁N₃O₅. H₂O: C, ; H, ; N,. Determinado: C, ; H, ; N, .

B. Parte 1. Ao composto resultante do exemplo 49a (3,1765 g, 6,38 mmol) suspenso em cloreto de metileno (16 ml) e arrefecido a 0 °C, adicionou-se ácido trifluoroacético (16 ml) durante 30 minutos. Agitou-se a solução resultante a 0 °C durante 4 horas e então adicionou-se TFA adicional (6 ml). Após 2 horas, selou-se o balão e deixou-se em repouso no frigorífico durante 12 h. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e basificou-se o resíduo obtido com solução de hidróxido de sódio 4 M. Saturou-se a solução com cloreto de sódio e extractou-se com isopropanol a 5% em clorofórmio (4 x 25 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (30 ml), secaram-se sobre sulfato de sódio, e concentraram-se in vácuo para dar N-[(4-morfolino)propil]-5-(S)-amino-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida (2,8851 g, 100%) na forma de um sólido ceroso: ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,70-1,00 (m largo), 0,92 (d) e 0,95 (d, 8 H total), 1,00-1,93 (vários m largos, aprox. 19 H), 2,03-2,14 (m, 1 H), 2,40-2,51 (m, 6 H), 2,52-2,62 (m, 1 H), 3,02-3,14 (m, 1 H), 3,25-3,45 (m, 2 H), 3,65-3,80 (m, 4 H), 6,77-6,85 (m largo, 1 H); EM m/e 398 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₂H₄₃N₃O₃.1,5H₂O: C, 62,23; H, 10,92; N, 9,90. Determinado: C, 62,63; H, 10,57; N, 9,76.

Parte 2. Ao aminoálcool anterior (2,7942 g, 6,38 mmol), ao composto resultante do exemplo 74 (2,7217 g, 6,695 mmol), a hidrato de 1-hidroxibenzotriazolozolo (HOBT) (1,4626 g, 9,55 mmol), e N-metilmorfolina (NMM) (1,05 ml, 0,966 g, 9,55 mmol) dissolvidos em dimetilformamida (DMF) (24 ml) e arrefecidos a -10 °C, adicionou-se 1-etil-3-(3'-dimetilamino)-propilcarbodiimida (EDC) (1,5910 g, 8,30 mmol). Agitou-se a mistura reaccional a -10 °C, permitiu-se que aquecesse gradualmente até à temperatura ambiente, e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 dias. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e então subme-

teu-se a partição entre cloreto de metileno (75 ml) e bicarbonato de sódio saturado/água 4:1 (2 x 25 ml). Lavou-se a fase orgânica com salmoura (25 ml), secou-se sobre sulfato de sódio, e concentrou-se sob pressão reduzida para dar um sólido amorfo (2,0314 g, 2,5325 mmol, 94%). A cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com um gradiente de metanol (10%, 15%) em cloreto de metileno, produziu o composto do título na forma de um sólido amorfo (1,74 g, 65%): p.f. 85-95 °C; R_f 0,19 (6% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,67-1,00 (m largo), 0,89 (t) e 0,94 (d, 11 H total), 1,00-2,00 (vários m largos, 29 H), 2,0-2,14 (m, 1 H), 2,20-2,40 (m largo) e 2,40-2,60 (m largo, 6 H total), 2,67-2,87 (m, 3 H), 2,95-3,07 (m largo) e 3,3,16-3,34 (m largo, 3 H total), 3,36 (2 s) e 3,34-3,95 (vários m largos, 14 H total), 4,65 (2 s, 2 H), 6,73-6,91 (m largo, 2 H), 7,20-7,35 (m, 5 H); EM m/e 786 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₄H₇₅N₅O₇. H₂O: C, ; H, ; N, . Determinado: C, ; H, ; N, .

Exemplo 50

N-(2-Piridilmetil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucina-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-Piridilmetil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 49A, com a substituição por 2-(aminometil)piridina, para proporcionar o composto do título: p.f. 128-9 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,95 (d, 6 H), 1,06-1,25 (m largo, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,63 (m, 7 H), 1,75-1,96 (m largo, 4 H), 2,17 (ddd, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 3,54 (s largo, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,72 (d, 1 H), 5,02 (dd, 1 H), 7,50 (s largo, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,69 (ddd, 1 H), 8,43 (d, 1 H); EM m/e 462 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₆H₄₃N₃O₄: C, 67,65; H, 9,39; N, 9,10. Determinado: C, 67,60; H, 9,29; N, 9,12.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 50A, para proporcionar o composto do título:

p.f. °C; R_f 0,32 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ; EM m/e (M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C_nH_mN_oO_p. H₂O: C, ; H, ; N, . Determinado: C, ; H, ; N, .

Exemplo 51

N-(3-Piridilmetil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucina-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-Piridilmetil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 49A, com a substituição por 4-(3-(aminopropil)morfolina, por 3-(aminometil)piridina, para proporcionar o composto do título na forma de agulhas brancas (rendimento de 50%): p.f. 147-49 °C; $[\alpha]^{25}_D = -36,4^\circ$ (C 1,12, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,91 (d, J = 6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 3,35-3,56 (m largo, 2 H), 4,37-4,55 (m de 8 linhas, 2 H), 4,62 (d largo, 1 H), 6,35-6,45 (s largo, 1 H), 7,24-7,34 (s largo, 1 H), 7,69 (d largo, 1 H), 8,47-8,63 (d largo, 2 H); EM m/e 462 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₆H₄₃N₃O₄: C, 67,67; H, 9,32; N, 9,11. Determinado: C, 67,97; H, 9,20; N, 9,15.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 51A, para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma amarela pálida (rendimento de 75%): p.f. 60-68 °C; R_f 0,45 (10% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,64-2,0 (vários m largos, aprox. 36 H), 2,13-2,25 (m largo, 1 H), 2,63-2,77 (m largo, 1 H), 2,77-2,90 (m largo, 1 H), 3,00-3,31 (m largo, 2 H), 3,34 (s), 3,35 (s) e 3,31-3,81 (vários m largos, 8 H), 3,81-3,94 (m largo, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,55-5,70 (m, 3 H), 6,20-6,30 (m, 1 H), 6,79 (d) e 6,85 (d, 1 H total), 7,19-7,37 (m largo, aprox. 5 H), 7,66 (d largo, 1 H), 8,52 (d largo, 2 H); EM m/e 750 ((M+H)⁺).

Exemplo 52

N-(4-Piridilmetil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-
piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(4-Piridilmetil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbo-
nil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o pro-
cedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopro-
pil)morfolina por 4-(aminometil)piridina, para proporcionar o
composto do título: p.f. 145-6 °C; R_f 0,32 (10% de MeOH-CH₂Cl₂);
¹H RMN (CDCl₃) δ 0,95 (d, 6 H), 1,14-1,36 (m largo, 6 H), 1,43
(s, 9 H), 1,58-1,82 (m, 10 H), 1,94 (m, 1 H), 2,18 (s largo, 1
H), 3,47 (m, 2 H), 4,47 (dd, 2 H), 4,56 (s largo, 1 H), 6,19 (s
largo, 1 H), 7,22 (d, 2 H), 8,57 (d, 2 H); EM m/e 461 ((M+H)⁺).
Anal. Calc. para C₂₆H₄₃N₃O₄: C, 67,65; H, 9,39; N, 9,10. Determi-
nado: C, 67,28; H, 9,30; N, 9,07.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a
substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto
resultante do exemplo 52A, para proporcionar o composto do título
na forma de uma espuma branco-sujo (rendimento de 67%): p.f. 71-6
°C; R_f 0,50 (5% de MeOH-CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,65-1,95
(vários m largos, aprox. 35 H), 2,17-2,30 (m largo, 1 H), 2,65-
-2,91 (m largo, 3 H), 2,97-3,13 (m largo, 1 H), 3,14-3,29 (m lar-
go, 2 H), 3,35 (2 s) e 3,30-3,80 (m largo, 9 H total), 3,80-3,91
(m largo, 1 H), 4,28-4,40 (m, 1 H), 4,55-4,60 (m, 3 H), 6,27-6,40
(m, 1 H), 6,82-6,98 (m, 1 H), 7,18-7,35 (m, aprox. 8 H), 8,55 (d,
2 H); EM m/e 750 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₃H₆₇N₅O₆: C, 68,86;
H, 9,00; N, 9,34. Determinado: C, 68,79; H, 8,99; N, 9,30.

Exemplo 53

N-(2-(4-Morfolino)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-
piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-
-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(4-Morfolino)etilo) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxi-
carbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o



procedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por 4-(2-aminometil)morfolina, para proporcionar o composto do título na forma de agulhas brancas em EtOAc-hexano (1:1) (rendimento de 58%): p.f. 151-2 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,68-0,98 (m largo, 8 H), 1,05-1,35 (m, 7 H), 1,43 (s, 9 H), 1,54-1,75 (m, 6 H), 1,77-1,95 (m, 2 H), 1,97-2,08 (m largo, 1 H), 2,30-2,69 (m, 6 H), 3,17-3,30 (m, 1 H), 3,40-3,61 (m, 3 H), 3,64-3,77 (m, 4 H), 4,73 (d largo, 1 H), 6,04 (s largo, 1 H); EM m/e 484 ($(\text{M}+\text{H})^+$). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 63,97; H, 10,22; N, 8,61. Determinado: C, 64,07; H, 10,05; N, 8,68.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 52A, para proporcionar o composto do título na forma de um sólido branco-sujo (rendimento de 77%): p.f. 59-64 °C; R_f 0,38 (5% de $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$); ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,66-1,00 (m largo), 0,89 (t) e 0,94 (d, 11 H total), 1,00-1,95 (vários m largos, aprox. 26 H), 2,05-2,16 (m, 1 H), 2,30-2,51 (m, 6 H), 2,52-2,64 (m, 1 H), 2,75-2,86 (m, 2 H), 2,90-3,01 (m) e 3,16-3,33 (m largo, 2 H total), 3,35 (s) e 3,37-3,60 (m, 8 H total), 3,60-3,93 (m largo, 7 H), 4,65 (d, 2 H), 6,01-6,10 (m largo, 1 H), 6,84 (d) e 6,94 (d, 1 H total), 7,20-7,36 (m, 5 H); EM m/e 772 ($(\text{M}+\text{H})^+$). Anal. Calc. para $\text{C}_{43}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_7 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 66,12; H, 9,55; N, 8,97. Determinado: C, 66,12; H, 9,54; N, 8,97.

Exemplo 54

N-(2-Amino-2-metilpropil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucina-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-Amino-2-metilpropil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por 1,2-diamino-2-metilpropano, para proporcionar o composto do título na forma de agulhas brancas (EtOAc-hexano) (rendimento de 71%): p.f. 133-6 °C; ^1H RMN (CDCl_3) δ 0,70-1,03 (m

largo) e 0,94 (d, 8 H total), 1,03-1,50 (m largo), 1,12 (s), 1,17 (s) e 1,44 (s, 21 H total), 1,52-2,00 (m largo, 9 H), 2,01-2,12 (m, 1 H), 2,96 (dd largo, 1 H), 3,40 (dd largo, 1 H), 3,47-3,59 (m largo, 2 H), 4,66 (d largo, 1 H), 6,04-6,13 (m largo, 1 H); EM m/e 442 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₄H₄₇N₃O₄.0,25 H₂O: C, 64,61; H, 10,71; N, 9,42. Determinado: C, 64,64; H, 10,75; N, 9,28.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 54A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 55

N-(2-Metil-2-(4-morfolino)propil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoxi-metoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-L-norleucina-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S))-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-Metil-2-(4-morfolino)propil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Purificou-se o composto bruto por cromatografia flash (0,5% de MeOH-EtOAc) para dar o composto desejado na forma de um sólido branco: p.f. 132-6 °C; R_f 0,26 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹R RMN (CDCl₃) δ 0,76-1,01 (m largo), 0,94 (d) e 0,97 (d, 8 H total), 1,04 (2 s, 6 H), 1,09-1,50 (m largo) e 1,46 (s, 16 H total), 1,52-2,00 (m largo, aprox. 8 H), 2,04-2,15 (m largo, 1 H), 2,49-2,56 (m, 4 H), 3,19 (d, 2 H), 3,45-3,60 (m largo 2 H), 3,67-3,77 (m, 4 H), 4,65 (d largo, 1 H), 6,31 (t largo, 1 H); EM m/e 512 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₂₈H₅₃N₃O₅: C, 65,72; H, 10,44; N, 8,21. Determinado: C, 65,67; H, 10,25; N, 8,11.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 55A, para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma (rendimento de 71%): p.f. 55-60 °C; R_f 0,13 (Me-CH₂Cl₂ a 4%); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,67-1,00 (m largo), 0,89 (t) e 0,94 (d, 11 H total), 1,00-1,20 (m largo), 1,05 (s) e 1,06 (s, 11 H total), 1,22-1,92 (vários m largos, aprox. 20 H),

2,13-2,26 (m, 1 H), 2,26-2,50 (m mt² largo, 1 H), 2,51 (m, 4 H)
2,65-2,86 (m largo, 3 H), 2,95-3,08 (m largo, 1 H), 3,08-3,34 (m
largo, 4 H), 3,36 (s) e 3,35-53,60 (m largo, 6 H total),
3,60-3,92 (m largo, 6 H), 4,65 (d, 2 H), 6,24-6,31 (m largo, 1
H), 6,79 (d) e 6,88 (d, 1 H total), 7,20-7,36 (m, 5 H). Anal.
Calc. para C₄₅H₇₇N₅O₇.H₂O: C, 66,06; H, 9,73; N, 8,56.
Determinado: C, 66,03; H, 9,43; N, 8,48.

Exemplo 56

N-(2-(2-Piridil)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-
piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(2-Piridil)etil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbo-
nil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o pro-
cedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopro-
pil)morfolina por 2-(2-aminoetil)piridina, para proporcionar o
composto do título na forma de agulhas (rendimento de 58%): p.f.
124-26 °C; $[\alpha]^{25D} = + 17,7^\circ$ (c 1,9, CHCl₃); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,86
(d, J = 6 Hz, 3 H), 0,91 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H), 2,95
(t, J = 6 Hz, 2 H), 3,18-3,31 (m largo, 1 H), 3,50-3,63 (m largo,
2 H), 4,00-4,13 (m largo, 1 H), 4,71 (d largo, J = 9 Hz, 1 H),
6,30-6,38 (s largo, 1 H), 7,18-7,25 (d largo, 2 H), 7,69 (t d, J
= 9, 1 Hz, 1 H), 8,45-8,52 (d largo, 1 H); EM m/e 476 ((M+H)⁺).
Anal. Calc. para C₂₇H₄₅N₃O₄: C, 68,21; H, 9,47; N, 8,84. Determi-
nado: C, 68,33; H, 9,55; N, 8,85.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substi-
tuição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resul-
tante do exemplo 56A, para proporcionar o composto do título na
forma de uma espuma branca (rendimento de 79%): p.f. 52-6 °C; R_f
0,11 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,62-1,00 (m largo) e
0,84-0,92 (t e d coalescentes, 11 H total), 1,00-1,96 (vários m
largos, aprox. 27 H), 2,04-2,14 (m, 1 H), 2,20-2,57 (m mt² largo,
1 H), 2,80-2,90 (m, 3 H), 2,98 (t, 2 H), 3,07-3,20 (m) 3,33 (s) e
3,27-3,57 (m largo, 7 H total), 3,57-3,98 (m largo, 5 H), 4,20-
-4,55 (m mt² largo, 1 H), 4,62 (2 s, 2 H), 6,40 (t largo, 1 H),

7,00 (d) e 7,07 (d, 1 H total), 7,15-7,34 (m, aprox. 6 H), 7,66 (td, 1 H), 8,51 (dd, 1 H) e; EM m/e 764 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para C₄₄H₆₉N₅O₆.0,5H₂O: C, 68,36; H, 9,13; N, 9,05. Determinado: C, 68,55; H, 8,96; N, 9,04.

Exemplo 57

N-(3-(4-Oxido-4-morfolino)propil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoxi-
metoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-(4-Oxido-4-morfolino)propil) (2S,4S,5S)-5-(terc-
-butiloxicarbonil)amino)-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Em-
pregou-se o procedimento do exemplo 36, com a substituição do
composto resultante do exemplo 11 pelo composto resultante do
exemplo 49A, para proporcionar o composto do título na forma de
um pó branco (rendimento de 92%): p.f. 154-7 °C; ¹H RMN (CDCl₃) δ
0,69-1,03 (m largo), 0,91 (d) e 0,93 (d, 8 H total), 1,03-1,40 (m
largo, 6 H), 1,43 (s, 9 H), 1,50-1,75 (m largo, 6 H), 1,80-1,95
(m largo, 3 H), 1,97-2,30 (m largo, 6 H), 3,05-3,38 (m largo, 6
H), 3,36-3,50 (m, 2 H), 3,50-3,71 (m largo, 2 H), 3,75-3,86 (d
largo, 2 H), 4,30-4,44 (m, 2 H), 4,81 (d largo, 1 H), 7,96-8,05
(s largo, 1 H); EM m/e 514 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para
C₂₇H₅₁N₃O₆.H₂O: C, 60,99; H, 10,05; N, 7,90. Determinado: C,
61,05; H, 9,98; N, 7,93.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a subs-
tituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto re-
sultante do exemplo 57A, para proporcionar o composto do título
na forma de uma espuma castanha amarelada (rendimento de 65%):
p.f. 85-95 °C; R_f 0,15 (MeOH a 10% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 068-
-1,00 (m, 11 H), 1,00-1,41 (m largo, 12 H), 1,41-2,20 (m largo,
aprox. 18 H), 2,20-2,40 (m largo, 2 H), 2,70-2,88 (m, 3 H),
2,94-3,06 (m largo, 2 H), 3,06-3,27 (m largo, 2 H), 3,27-3,55 (m
largo), 3,35 (s) e 3,36 (s, 9 H total), 3,35-4,16 (vários m
largos, 7 H), 4,24-4,40 (m, 2 H), 4,65 (2 s, 2 H), 6,87-6,96 (dd,
1 H), 7,25-7,39 (m, 5 H), 8,10-8,19 (m largo, 1 H), e; EM m/e
(M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₄₄H₇₅N₅O₈.3H₂O: C, 61,73; H, 9,54; N,

8,18. Determinado: C, 61,74; H, 9,15; N, 8,05.

Exemplo 58

N-(3-(2-Hidroxietyl)amino)propil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoxi-
metoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 5B, com a substituição do composto resultante do exemplo 1 pelo composto resultante do exemplo 74, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 59

N-(3-(Benziloxicarbonilamino)propil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoxi-
metoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 2C, com a substituição do composto resultante do exemplo 1 pelo composto resultante do exemplo 74, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 60

N-(3-Aminopropil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-
piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 3, com a substituição do composto resultante do exemplo 2 pelo composto resultante do exemplo 59, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 61

Iodeto de N-(3-(4-etil-4-morfolino)propil) 5(S)-(N-(1(S)-
(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-
-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

Dissolveu-se o produto resultante do exemplo 49 (49,9 mg, 63,5 μ mol) em 0,4 ml de THF, arrefeceu-se a 0 °C, e adicionou-se iodoetano (5,2 ml, 10,1 mg, 65,0 mmol). Agitou-se a solução a 0 °C durante 6 h, depois, à temperatura ambiente durante um adicional de 12 h.

Exemplo 62

N-(3-(1-Imidazolil)propil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-
piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-L-norleuci-
namido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-(3-(1-Imidazolil)propil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxi-
carbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(3-aminopropil)imidazolo, para proporcionar o composto do título na forma de agulhas brancas (rendimento de 27%): p.f. 148-150 °C; IV 1620-1740 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,56 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 5,87 (d largo, 1 H), 4,64 (d largo, J = 9 Hz, 1 H), 4,02 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,57-3,38 (m largo, 2 H), 3,27 (AB, J = 6, 12 Hz, 2 H) 2,08-1,57 (vários m largos, 14 H), 1,45 (s, 9 H), 1,40-1,10 (vários m largos, 5 H), 0,93 (d, J = 6 Hz), 0,91 (d, J = 6 Hz), e 0,82-1,10 (m largo, 8 H total); EM m/e 479 ((M+H)⁺). Anal. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_4$: C, 65,24; H, 9,69; N, 11,70. Determinado: C, 65,24; H, 9,75; N, 11,75.

B. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 62A, para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma branca: (rendimento de 65%): p.f. 59-65 °C; R_f 0,34 (MeOH a 10% - NH_4OH aq. conc. a 1% - CH_2Cl_2); ^1H RMN

(CDCl₃) δ 0,67-1,00 (m, 11 H), 1,00-2,10 (vários m largos, aprox. 29 H), 2,10-2,60 (vbr m, 2 H), 2,65-2,76 (m, 1 H), 2,76-2,86 (m, 2 H), 3,00-3,82 (vários m largos) e 3,36 (2 s, 10 H total), 3,82-3,95 (m largo, 1 H), 3,95-4,10 (m, 2 H), 4,67 (d, 2 H), 5,83-5,90 (m, 1 H), 6,84 (d) e 6,90 (d, 1 H total), 6,97 (s, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,20-7,34 (m, 5 H), 7,59 (d, 1 H); EM m/e 767 (M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₄₃H₇₀N₆O₆.0,5H₂O: C, 66,55; H, 9,22; N, 10,83. Determinado: C, 66,37; H, 9,11; N, 10,62.

Exemplo 63

N-(2-(S-Metil-N'-ciano-isotio-ureído)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-Aminoetil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)-amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfina por etilenodiamina, para proporcionar o composto do título na forma de uma espuma branca (rendimento de 98%): p.f. 55-62 °C; R_f 0,21 (MeOH a 10% -NH₄OH conc. a 1% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,69-1,06 (m largo) e 0,93 (d, 8 H total), 1,06-1,33 (m largo 5 H), 1,33-1,50 (m largo) e 1,45 (s, 10 H total), 1,50-1,98 (m largo, 10 H), 1,99-2,09 (m, 1 H), 2,74-2,89 (m, 1 H) 2,90-3,03 (m largo, 1 H), 3,03-3,19 (m largo, 1 H), 3,40-3,75 (m largo, 3 H), 4,68 (d largo, 1 H), 6,00-6,09 (m largo) e 6,21-6,33 (m largo, 1 H total); EM m/e 414 ((M+H)⁺).

B. N-(2-(S-Metil-N'-ciano-isotio-ureído)etil) (2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 24, com a substituição do composto resultante do exemplo 16 pelo composto resultante do exemplo 63A, para proporcionar o composto do título (rendimento de 100%): p.f. 96-102 °C; R_f 0,34 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,70-1,06 (m largo), 0,91 (d) 0,94 (d, 8 H total), 1,06-1,50 (m largo), e 1,44 (s, 15 H total), 1,55-1,93 (m largo, 10 H), 2,11-2,22 (m, 1 H), 2,55 (s largo) e 2,64 (s largo, 3 H total), 3,33-3,75 (m largo, 6 H), 4,58-4,85 (m largo, 1 H), 6,80-

-6,95 (m largo, 1 H), 7,82-8,01 (m largo, 1 H); EM m/e 529 (M+NH₄)⁺, 512 (M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₂₅H₄₅N₅O₄S: C, 58,68; H, 8,86; N, 13,68. Determinado: C, 58,33; H, 8,98; N, 12,95.

C. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 63B, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 64

N-(2-(N'-Ciano-ureido)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 pelo composto resultante do exemplo 63, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 65

N-(2-((3-Amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)amino)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 e do NH₄OH aq. a 30% pelo composto resultante 63 e hidrato de hidrazina, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 66

N-(2-((5-Amino-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 25, com a substituição do composto resultante do exemplo 24 e do NH₄OH aq. a

30% pelo composto resultante do exemplo 63, hidrocloreto de hidroxilamina e uma quantidade equivalente molar de trietilamina, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 67

N-(2-(Metilsulfamoilamino)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoxi-
metoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-
-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(Metilsulfamoilamino)etil) (2S,4S,5S)-5-(terc-bu-
tiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida.

Arrefeceu-se a 0 °C uma solução do composto resultante do exemplo 63A (500 mg, 1,21 mmol) e trietilamina (0,50 ml, 3,62 mmol) em 3 ml de CH₂Cl₂, e adicionou-se, gota a gota, uma solução de cloreto de metilsulfamoílo (173 mg, 1,33 mmol) em 1,5 ml de CH₂Cl₂. Agitou-se a solução resultante durante 6 h a 0 °C e mais 48 h à temperatura ambiente. Submeteu-se a mistura a partição entre 25 ml de CH₂Cl₂ e 25 ml de NaHCO₃ aq. sat. Extractou-se a fase aquosa (3 x 25 ml de CH₂Cl₂), então secaram-se as fases orgânicas combinadas (Na₂SO₄), filtraram-se e concentraram-se num sólido branco (582 mg). A cromatografia flash (sílica gel, 3,5% de MeOH-CH₂Cl₂) produziu 327 mg (0,645 mmol, 53%) do composto do título na forma de uma espuma branca: p.f. 75-95 °C; R_f 0,22 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,77-1,06 (m largo, 0,92 (d) e 0,95 (d, 8 H total), 1,05-1,40 (m largo, 6 H), 1,45 (s, 9 H), 1,56-2,03 (m largo, 9 H), 2,04-2,18 (m, 1 H), 2,73 (d, 3 H), 3,10-3,30 (m largo, 3 H), 3,45-3,58 (m largo, 2 H), 3,7-3,84 (m largo, 1 H), 4,6-4,82 (m largo, 1 H), 4,82-4,95 (m largo, 1 H), 5,32-5,51 (m largo, 1 H), 6,35-6,45 (m largo) e 6,61-6,75 (m largo, 1 H total); EM m/e 524 (M+NH₄)⁺, 507 (M+NH₄)⁺. Anal. Calc. para C₂₃H₄₆N₄O₆S: C, 54,52; H, 9,15; N, 11,06. Determinado: C, 54,41; H, 9,38; N, 10,59.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 67A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 68

N-(2-(1,1-Dioxo-4-tiomorfolino)etil) 5(S)-(N-(1(S)-
-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-
-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-
-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(1,1-Dioxo-4-tiomorfolino)etil) 2(S)-((3(terc-bu-
tiloxicarbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidi-
nil)metil)-3-metilbutanamida. Empregou-se o procedimento do
exemplo 2B, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por
4-(2-aminoetil)-tiomorfolin-1,1-dióxido, para proporcionar o com-
posto do título na forma de uma espuma branca (100%): ¹H RMN
(CDCl₃) δ 0,83-1,04 (m, 8 H), 1,04-1,44 (m largo, 6 H), 1,48 (s,
9 H), 1,53-1,95 (vários m largos, 18 H), 2,03-2,14 (m largo, 1
H), 2,66 (t, 2 H), 2,98-3,15 (m largo, 8 H), 3,20-3,53 (m largo,
2 H), 3,56-3,85 (m largo, 2 H), 5,83-5,94 (m largo 1 H); EM m/e
572 ((M+H⁺)).

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 2C, com a
substituição do composto resultante do exemplo 2B pelo composto
resultante 68A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 69

N-Ureido 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-
-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-
-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-
-isopropil-hexanamida.

A. N-Amino 2(S),4S,5S)-5(terc-butiloxicarbonil)amino-4-
-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do
exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por
hidrato de hidrazina, para proporcionar o composto do título na
forma de uma espuma branca (rendimento de 73%): p.f. 55-62 °C; Rf
0,45 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,55-1,94 (vários m
largos, 16 H aproximadamente), 0,94 (DD, 6 H) 1,49 (s, 9 H), 1,58
(s, 3 H), 1,64 (s, 3 H), 2,05 (m, 1 H), 2,50-3,50 (m mt² largo, 2
H), 3,69 (m, 2 H), 6,92 (m, 1 H); EM m/e 426 ((M+H)⁺), 443
((M+NH₄)⁺). Anal. Calc. para C₂₃H₄₃N₃O₄: C, 64,91; H, 10,18; N,



9,87. Determinado: C, 65,00; H, 10,04; N, 9,64.

B. N-Amino 2(S),4S,5S)-5(terc-butiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Empregou-se o procedimento do exemplo 6B, com a substituição do composto resultante do exemplo 6A pelo composto resultante do exemplo 69A, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 100%): p.f. 95-102 °C; Rf 0,22 (MeOH a 5% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,85-2,03 (vários m largos, 16 H aproximadamente) 0,97 (dd, 6 H), 1,49 (s, 9 H), 1,59 (s, 3 H), 1,65 (s, 3 H) 2,11 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H) 3,89 (m, 1 H) 5,31 (m, 2 H), 7,07 (m, 1 H), 7,49 (s largo, 1 H); EM m/e 469 ((M+H)⁺), 486 ((M+NH₄)⁺). Anal. Calc. para C₂₄H₄₄N₄O₅: C, 61,51; H, 9,46; N, 11,96. Determinado: C, 61,32; H, 9,43; N, 11,33.

C. Empregou-se o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 69B, para proporcionar o composto do título na forma de um pó branco (rendimento de 34%): p.f. 115-121 °C; Rf 0,33 (MeOH a 10% -CH₂Cl₂); ¹H RMN (CDCl₃) δ 0,74-2,00 (vários m largos, aprox. 17 H), 0,96 (d, 6 H), 1,50 (s, 9 H), 2,58 (m, 1 H), 2,90 (m, 1 H), 3,36 (m, 1 H), 3,70 (m, 1 H), 6,00-7,70 (m mt² largo, aprox. 2 H), 6,78 (m, 1 H), 11,33 (m, 1 H); EM m/e 429 ((M+H)⁺), 446 ((M+NH₄)⁺). Anal. Calc. para C₂₁H₄₀N₄O₅.0,25 H₂O: C, 58,24; H, 9,42; N, 12,93. Determinado: C, 58,17; H, 9,22; N, 12,93.

Exemplo 70

N-(Metilsulfamoilamino) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(Metilsulfamoilamino) 2(S),4S,5S)-5(terc-butiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 67A, com a substituição do composto resultante do exemplo 63A pelo composto resultante do exemplo 69A, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 70A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 71

N-(Metilsulfonilamino) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(Metilsulfonilamino) (2S,4S,5S)-5(terc-butiloxicarbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 67A, com a substituição do cloreto de metilsulfamoilo por cloreto de metano-sulfonilo, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 71A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 72

N-(Carboxietil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(Etilcarboxietil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 37B, com a substituição do composto resultante do exemplo 1 pelo composto resultante do exemplo 74, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 37C, com a substituição do composto resultante do exemplo 37B pelo composto resultante do exemplo 72A, para proporcionar o composto do



título.

Exemplo 73

N-(2-(1-Piperidinil)etil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida.

A. N-(2-(1-Piperidinil)etil) 2S,4S,5S)-5-(terc-butiloxi-carbonil)amino-4-hidroxi-2-isopropil-hexanamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49A, com a substituição da 4-(3-aminopropil)morfolina por 1-(2-aminoetil)piperidina, para proporcionar o composto do título na forma de um sólido cristalino branco (rendimento de 90%): p.f. 149-50 °C; $[\alpha]^{25D} +1,5^\circ$ (c 2,4, CHCl₃).

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 74A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 74

N-(1(S)-(4-(Metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamida.

A. 1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil-etilamina. Parte 1. Dissolveram-se 4-(metoximetoxi)piperidina (50,0 g, 0,344 mol), (L)-N-(carbобензилоxi)fenilalanina (113 g, 0,379 mol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazolo (106 g, 0,690 mol) em 300 ml de DMF e arrefeceram-se a -20 °C sob azoto seco. Adicionou-se uma solução de hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 g, 0,448 mmol) em 300 ml de DMF. Após aquecimento até à temperatura ambiente durante a noite, removeu-se o DMF sob pressão reduzida a 35 °C. Submeteu-se o produto bruto a partição entre EtOAc e ácido cítrico a 10%. Lavou-se a fase orgânica sequencialmente com ácido cítrico a 10%, NaHCO₃ a 5%, e salmoura, secou-se (MgSO₄), e evaporou-se para dar 132 g (90%) da amida desejada: ¹R RMN

(CDCl₃) δ 1,01 (m, 1 H), 1,18 (m, 1 H), 1,42 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 2,99 (m, 2 H), 3,13 (m, 1 H), 3,31 (m, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 3,64 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,91 (m, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 5,71 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7,29 (m, 10 H); EM m/e 427 ((M+H)⁺).

Parte 2. Hidrogenou-se o carbamato de benzilo anterior (122 g, 0,286 mol) sob 405 kPa (4 atm) de H₂ em 2 l de MeOH utilizando 24,5 g de Pd a 20%/C. Após 16 h, adicionou-se uma porção adicional de catalisador (25 g). Agitou-se a mistura reaccional durante um total de 48 h, então filtrou-se e evaporou-se em vácuo para proporcionar 75,4 g (90%) do composto do título na forma de um sólido ceroso: ¹R RMN (CDCl₃) δ 1,08 (m, 1 H), 1,27 (m, 1 H), 1,45 (m, 1 H), 1,70 (m, 1 H), 3,07 (dd, 2 H), 3,2 (m, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 4,67 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H); EM m/e 293 ((M+H)⁺).

B. N-(1(S)-(4-Metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinato de etilo. Adicionou-se o composto resultante do exemplo 74A (75,0 g, 0,257 mol) a uma solução de carbonato de amónio (27,26 g, 0,29 mol) em 200 ml de água. Agitou-se a mistura a 35 °C, e adicionou-se (R)-2-bromo-hexanoato de etilo (53,52 g, 0,24 mol) em 100 ml de nitrometano. Agitou-se a mistura reaccional a 42 °C durante 48 h, e a 48 °C durante um adicional de 12 h. Arrefeceu-se a mistura e extractou-se com acetato de etilo, secou-se o extractado orgânico (MgSO₄), filtrou-se, e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida, num óleo. Purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna de sílica gel de caminho curto, eluindo com um gradiente de 2-5% de MeOH-CHCl₃, para dar 81,4 g (78% baseado em 5 g de amina inicial recuperada) do composto do título: ¹R RMN (DMSO-d₆) δ 0,82 (t, 3 H), 1,15 (dd, 3 H), 1,2 (m, 4 H), 1,3 (m, 2 H), 1,4 (m, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 2,7 (d largo, 2 H), 2,6-3,15 (vários m largos, 4 H), 3,22 (2 s, 3 H, rotameros), 3,85 (m, 1 H), 4,03 (m, 2 H), 4,57 (2 s, 2 H, rotameros), 7,2 (m, 5 H).

C. Agitou-se o composto resultante do exemplo 74B (35 g, 0,081 mol) em 112,5 ml de NaOH 2 N (0,227 mol) à temperatura am-

biente durante 24 h, tempo ao fim do qual a mistura turva ficou límpida. Acidificou-se a mistura com ácido cítrico aquoso até pH 5,5, provocando a precipitação de um sólido branco. Após repouso à temperatura ambiente durante 2 h, filtrou-se o sólido, então lavou-se sequencialmente com água fria e 20% de éter/hexano, e secou-se sob alto vácuo para dar 28,4 g de produto bruto. Recristalizou-se o material bruto em acetato de etilo quente para dar o composto desejado (27 g, 82%) na forma de um pó branco: p.f. 155-7 °C; $[\alpha]_D^{25} +26,3^\circ$ (c 0,28, CH₃OH); ¹R RMN (DMSO-d₆) δ 0,85 (t, 3 H), 1,25 (m largo, 6 H), 1,5 (m largo, 4 H), 2,75 (dd, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 3,02 (m, 2 H), 3,22 (2 s, 3 H, rotameros), 3,45 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 4,55 (2 s, 2 H, rotameros), 7,25 (m, 5 H); EM m/e 407 ((M+H⁺)).

Exemplo 75

N-((4-Piridil)metil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-7-metil-4(S)-hidroxi-2(R,S)-(2-hidroxi)etil)octanamida.

Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, com a substituição do composto resultante do exemplo 49A pelo composto resultante do exemplo 27(a), patente dos Estados Unidos 4 851 387, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 76

N-(5-Amino-1-ciclo-hexil-3(R),4(S)-di-hidroxi-5-metil-2(S)-hexil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamida.

A. N-(5-Benziloxicarbonilamino-1-ciclo-hexil-3(R),4(S)-di-hidroxi-5-metil-2(S)-hexil) 5(S)-(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamida. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 49B, parte 2, com a substituição do composto resultante do exemplo 49B, parte 2, pelo composto resultante do exemplo 5, patente PCT WO90/01327, para proporcionar o composto do título.

B. Pode-se empregar o procedimento do exemplo 3, com a substituição do composto resultante do exemplo 2, pelo composto resultante do exemplo 76A, para proporcionar o composto do título.

Exemplo 77

(2S,4S)-2-[(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)-
carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)]-1-
-ciclo-hexil-4-hidroxi-5-metoximetoxi-
metil-6-metil-heptano.

A. 5(S)-(terc-butiloxicarbonil)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanol. Preparou-se o composto do título utilizando o procedimento descrito na literatura (Karlsson, J. O.; Lundblad, A.; Malm, I.; Nilsson, I.; Nitenberg, T.; Starke, I.; Sörensen, H.; Westerlund, C. Tetrahedron Lett. 1989, 2653) para o composto 6-metilo, no entanto, utilizou-se como substituto o precursor isopropilo análogo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,90 (dd, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 1,13-1,40 (bm, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,57-1,90 (bm, 12H), 3,58-3,72 (m, 5H), 4,68 (bd, $J = 9\text{Hz}$, 1 H). Anal. Calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$: C, 66,30; H, 10,62; N, 3,76. Determinado: C, 66,14; H, 10,67; N, 3,77. EM (DCI/ NH_3) m/e 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

B. 4-Ciclo-hexilmetil-5-(3-metil-2-hidroximetil)butil-2-oxazolinona. Converteu-se o composto resultante do exemplo 77A no composto do título utilizando o processo descrito na literatura (Karlsson, J. O.; Lundblad, A.; Malm, I.; Nilsson, I.; Nitenberg, T.; Starke, I.; Sörensen, H.; Westerlund, C. Tetrahedron Lett. 1989, 2653) para o composto 4-metilo. p.f. 85-86 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,92 (t, $J = 6\text{Hz}$, 6H), 1,15-1,84 (vários bm, 17H), 3,52 (m, 1 H), 3,68 (dd, $J = 4,5\text{Hz}$, 2 H), 4,35 (m, 1 H), 5,62 (bs, 1 H). Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: C, 67,89; H, 10,25; N, 4,95. Determinado: C, 67,72; H, 10,14; N, 4,92 EM (DCI/ NH_3) m/e 301 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$) $^+$.

C. 4-Ciclo-hexilmetil-5-(3-metil-2-metoximetoximetil)butil-2-oxazolinona. Ao composto resultante do exemplo 77B (650 mg,

2,30 mmol) dissolvido em cloreto de metileno anidro (20 ml) à temperatura ambiente, adicionou-se éter clorometilmetílico de grau técnico (0,26 ml, 1,5 equivalentes) seguido de diisopropiletilamina (0,8 ml, 2 equivalentes). Agitou-se a mistura resultante durante 2,0 horas à temperatura ambiente, tempo ao fim do qual se adicionaram éter clorometilmetílico (1,0 ml) e diisopropiletilamina (0,5 ml) adicionais. Após agitação durante uma hora adicional, removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Submeteu-se o resíduo obtido a cromatografia flash sobre sílica gel eluindo com um gradiente de acetato de etilo (25%, 30%) em hexano para dar o composto do título na forma de um sólido branco (640 mg, 85%). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,88-0,98 (m, dd, $J = 3,6\text{Hz}$, 7H), 1,12-1,85 (vários bm, 16H), 3,37 (s, 3 H), 3,47-3,58 (m, 3 H), 4,28 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 5,74 (bs, 1 H). EM (DCI/ NH_3) m/e 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 354 ($\text{M}+\text{H}+\text{NH}_3$) $^+$.

D. Aqueceram-se ao refluxo, durante a noite, o composto resultante do exemplo 77C e 3 equivalentes de octa-hidrato de hidróxido de bário 0,1 M em dioxano/água 3:2. Arrefeceu-se então a solução turva, filtrou-se através de Celite e concentrou-se sob pressão reduzida até à secura. Dissolveu-se o resíduo obtido em acetato de etilo e filtrou-se através de Celite novamente. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, utilizou-se a amina obtida (>90%) sem isolamento ou purificação adicional.

Acoplou-se a amina anterior (260 mg, 0,86 mmol) com o composto resultante do exemplo 1 (350 mg, 0,86 mmol) pelo procedimento descrito no exemplo 49B, parte 2, para dar, após cromatografia em coluna de sílica gel eluindo com hexano/acetato de etilo 3:1, o composto do título (505 mg, 84%) na forma de um óleo. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,74-0,96 (m, t, $J = 6,6\text{Hz}$, 10 H), 1,07-1,80 (vários bm, 33 H), 2,67-2,89 (m, 5 H), 3,33 (s, 3 H), 3,40 (s, 3 H), 3,52-3,78 (bm, 4 H), 4,65 (dd, $J = 1,5\text{ Hz}$, 4 H), 7,27 (m, 5 H). EM (FAB) m/e 690 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Exemplo 78

(2S,4S)-2-[(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)-
carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)]-1-
-ciclo-hexil-4-hidroxi-5-isopropiltio-
metil-6-metil-heptano.

A. Tioéter isopropil [5(S)-(terc-butiloxicarbonil)-6-ciclo-
-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexilo]. Preparou-se o com-
posto do título utilizando o procedimento descrito na literatura
(Karlsson, J. O.; Lundblad, A.; Malm, I.; Nilsson, I.; Nitenberg,
T.; Starke, I.; Sorensen, H.; Westerlund, C. Tetrahedron Lett.
1989, 2653) para o composto 6-metilo, utilizando no entanto,
como substituto o precursor isopopilo análogo. p.f. 107-108 °C.
¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,85-1,00 (m, dd, J = 6Hz, 7H),
1,15-1,38 (m, d, J = 6Hz, 9 H), 1,45 (p, J = 6Hz, 1 H), 1,58-1,92
(m, 12 H), 2,52 (dd, J = 6Hz, 1 H), 2,63 (dd, J = 4,5Hz, 1 H),
2,87 (p, J = 6Hz, 1 H), 3,64 (q, J = 7,5Hz, 1 H), 4,29 (m, 1 H),
5,20 (bs, 1 H). EM (DCI/NH₃) m/e 342 (M+H)⁺, 359 (M+H+NH₃)⁺.

B. Tratou-se o composto resultante do exemplo 78A com octa-
hidrato de hidróxido de bário pelo procedimento descrito no exem-
plo 77D. Acoplou-se este composto com o composto resultante do
exemplo 1 (250 mg, 0,62 mmol) pelo procedimento descrito no exem-
plo 49B, parte 2, para dar o composto do título (357 mg, 82%) na
forma de um óleo. R_f = 0,28 (hexano a 50% -acetato de etilo) ¹H
RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,75-0,95 (m, 10 H), 1,08-1,39 (m, d, J =
6,9Hz, 20 H), 1,48-1,86 (bm, 18 H), 2,40-2,59 (m, 3 H), 2,81 (bm,
3 H), 2,92 (p, 1 H), 3,26-3,48 (m, s, 4 H), 3,68 (bm, 3 H), 4,64
(d, J = 3Hz, 2 H), 7,26 (m, 5 H).

Exemplo 79

(2S,4S)-2-[(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)-
carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)]-1-
-ciclo-hexil-4-hidroxi-5-isopropilsulfo-
nilmetil-6-metil-heptano.

A. Tio-isosulfonato de isopropil [5(S)-(terc-butiloxicarbo-
nil)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexilo]. Oxidou-

-se o composto resultante do exemplo 78A utilizando o procedimento descrito na literatura (Karlsson, J. O.; Lundblad, A.; Malm, I.; Nilsson, I.; Nitenberg, T.; Starke, I.; Sørensen, H.; Westerlund, C. Tetrahedron Lett. 1989, 2653) para o composto 6-metilo, para dar o composto do título. p.f. 135-136 °C. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0,98-1,03 (m, dd, $J = 6\text{Hz}$, 7H), 1,10-1,35 (m, 4 H), 1,37-1,48 (m, d, $J = 6\text{Hz}$, 7 H), 1,57-2,30 (vários bm, 11 H), 2,77-2,97 (m, 2 H), 3,11 (p, $J = 6\text{Hz}$, 1 H), 3,58 (q, $J = 7,5\text{Hz}$, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 5,15 (bs, 1 H).

B. Tratou-se o composto resultante do exemplo 79A com octa-hidrato de hidróxido de bário pelo procedimento descrito no exemplo 77D. Acoplou-se este composto com o composto resultante do exemplo 1 pelo procedimento descrito no exemplo 49B, parte 2, para produzir o composto do título.

Exemplo 80

(2S,4S,5S) 5-Amino-6-ciclo-hexil-2-isopropil-4-hexanoletto

Exemplo 80a

Sal hidrocloreto do éster metílico de 2(S)-ciclo-hexilalanina

Hidrogenou-se L-fenilalanina (215 g, 1,3 mol) sobre Pd/C em HOAc, filtrou-se e concentrou-se. Retomou-se a ciclo-hexilalanina resultante em MeOH (1200 ml). Adicionou-se lentamente cloreto de tionilo (427 g, 3,59 mole), à pasta, a qual se tornou eventualmente homogénea. Arrefeceu-se a mistura reaccional num banho de gelo/água e continuou-se a adição de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 h, arrefeceu-se e concentrou-se para dar um sólido, o qual se retomou em éter e se filtrou. Lavou-se o sólido branco com éter no funil de filtragem e secou-se in vácuo para dar 271 g de produto, rendimento de 94% nos dois passos. p.f. 150-152 °C; $[\alpha]_D = +21,8^\circ$ ($c = 1,09$, MeOH); IV (KBr, cm^{-1}) 2930(largo), 2860, 1748; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,99 (t, $J = 6,3\text{ Hz}$, 1 H), 3,9 (bs, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,82-1,65 (m, 7 H), 1,5 (m, 1 H), 1,35-1,10 (m, 3 H), 1,05-0,9 (m, 2 H); ^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) ppm 170,5, 53,3, 50,8, 38,3, 33,6, 33,0, 32,8, 26,3, 26,1, 25,9.

Exemplo 80b

Éster metílico de 2(S)-N-(trifenilmetil)ciclo-hexilalanina.

Retomou-se o produto do exemplo 80a (88 g, 398 mmol) em clo-rofórmio (400 ml). Adicionou-se então trietilamina (84,6 g, 836 mmol), numa só porção, à pasta e agitou-se durante cinco minu-tos. Adicionou-se então cloreto de trifenilmetilo (111 g, 398 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante 5 h à temperatura ambiente. A temperatura interna da mistura reaccional atingiu 50 °C, no entanto, não se empregou arrefecimento externo. Lavou-se a mistura reaccional com solução de KHSO₄ 1 M (2 x 200 ml), NaHCO₃ saturada (200 ml), salmoura (100 ml) e então secou-se sobre MgSO₄. Concentrou-se então a solução para dar 200 g de resíduo que se filtrou através de 900-1000 g de sílica gel (eluição com um gradiente de hexano - hexano:acetato de etilo 10:1) produzindo 157 g de produto (93%), que se pôde cristalizar em hexanos:acetato de etilo para dar cristais brancos grandes. p.f. 86-87 °C; $[\alpha]_D = +73,6^\circ$ (c = 1,38, CDCl₃); IV (KBr, cm⁻¹) 3450(largo), 2930, 1722; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,47 (m, 6 H), 7,28-7,12 (m, 9 H), 3,32-3,41 (m, 1 H), 3,12 (s, 3 H), 2,60 (d, J = 10,5 Hz, 1 H), 1,56-1,46 (m, 7 H), 1,35-1,1 (m, 4 H), 0,77-0,97 (m, 2 H); ¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) ppm 176,1, 146,0, 128,8, 127,7, 126,3, 71,0, 54,2, 51,2, 44,4, 34,1, 33,9, 32,9, 26,5, 26,1.

Exemplo 80c

3(S)-4-Ciclo-hexil-3-(N-trifenilmetil)amino-2-
-oxobutilfosfonato de dimetilo

A uma solução de metilfosfonato de dimetilo (272,5 g, 2,2 mol) em 1,6 l de THF a -78 °C adicionou-se n-BuLi (2,5 M, 800 ml, 2,0 mmol) e agitou-se durante 45 minutos. Adicionou-se então, go-ta a gota, o produto do exemplo 80b (156 g, 366 mmol) em 40 ml de THF. Agitou-se a mistura reaccional a -50 °C durante 3 h, depois a -40 °C durante 6 h, e então, finalmente, aqueceu-se até à tem- peratura ambiente durante a noite. Concentrou-se a mistura reac- cional, retomou-se em éter, lavou-se com KHSO₄ 1 M, NaHCO₃ satu- rado (duas vezes) e salmoura, secou-se e concentrou-se. Filtrou-

-se o resíduo (200 g) através de 1000 g de sílica gel. (hexanos: acetato de etilo 1:1) para dar 135 g do β -ceto-fosfonato (72%) na forma de um óleo. $[\alpha]_D = +39,7^\circ$ (c = 2,0, CH₃OH); IV (CDCl₃, cm⁻¹) 2920, 1717, 1425, 1226, 1019; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,38 (m, 6 H), 7,30-7,18 (m, 9 H), 3,67 (dd, J = 11,1, 2,7 Hz, 6 H), 3,47 (m, 1 H), 2,83 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,67 (dd, J = 21,0, 15,3 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J = 21,0, 15,3 Hz, 1 H), 1,65 (bs, 5 H), 1,49 (m, 2 H), 1,10-1-53 (m, 4 H), 0,81 (m, 2 H); ¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) ppm 205,8, 145,9, 129,1, 127,9, 127,7, 126,7, 71,2, 61,4, 61,3, 52,8, 52,7, 52,6, 41,4, 37,1, 35,2, 33,8, 33,5, 33,4, 26,4, 26,2, 26,1.

Exemplo 80d

Ácido (6S)-7-Ciclo-hexil-2-metil-6-(N-trifenilmetil)-
-amino-5-oxo-hept-2-en-3-oíco

Dissolveu-se o produto do exemplo 80c (117,2 g, 229 mmol) em 600 ml de THF e arrefeceu-se a 0 °C. Adicionou-se a esta solução NaH lavado com hexanos (60%, 9,6 g (molhado), 240 mmol) e agitou-se durante 30 minutos. Em seguida adicionou-se 3-metil-2-oxobutirato de metilo (29,8 g, 229 mmol) em 100 ml de THF e agitou-se a 0 °C durante 4 h. Removeram-se os compostos voláteis sob pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em hexanos:éter 1:1 (500 ml) e lavou-se com água (200 ml), NaHCO₃ (200 ml) salmoura (200 ml), secou-se (MgSO₄) e concentrou-se para dar 129 g do éster desejado na forma de um óleo. Retomou-se este material (123 g) em 460 ml de THF, 229 ml de MeOH, arrefeceu-se a 0 °C, então adicionou-se 18,86 g de LiOH.H₂O em 229 ml de água destilada. Permitiu-se que esta solução aquecesse até à temperatura ambiente e agitou-se durante 3 dias. Removeram-se os compostos voláteis sob pressão reduzida e lavou-se a solução aquosa resultante com éter (100 ml x 2), então acidificou-se até pH 3 com HCl 6 N. Extrac-tou-se então a solução aquosa com EtOAc (300 ml x 2), lavou-se com salmoura, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se para dar 116 g de uma espuma amarela. Recristalizou-se este material em 525 ml de hexanos/EtOAc quente (12/1) para dar 72,4 g de um sólido branco (62% nos três passos). p.f. 97-98 °C; $[\alpha]_D = +6,0^\circ$ (c = 1,0, CH₃OH); IV (KBr, cm⁻¹) 3450(largo), 2930, 1715, 1682, 1442; ¹H

RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,36 (m, 6 H), 7,31-7,12 (m, 9 H), 3,5 (bs, 1 H), 3,25 (d, J = 18 Hz, 1 H), 2,99 (d, J = 18 Hz, 1 H), 2,1 (bs, 4 H), 1,6 (bs, 8 H), 1,2-1,05 (m, 6 H), 0,8-0,6 (m, 2 H).

Exemplo 80e

(5S,6S)-6-Ciclo-hexilmetil-3-isopropilideno-5-
-hidroxipiperidin-2-ona

Adicionou-se uma solução de 3,06 g (6,0 mmol) do produto do exemplo 80d em 50 ml de THF, a 6,8 g (60 mmol) de N-hidroxi-succinimida. Arrefeceu-se esta solução homogênea a 0 °C, então adicionou-se DCC (1,25 g, 12 mmol) em 5 ml de THF. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 2 h. Então adicionou-se uma quantidade adicional de 1,25 g de DCC. Após 5 h de tempo total de reacção, filtrou-se a mistura, concentrou-se e dissolveu-se em éter. Lavaram-se as fases orgânicas com NaHCO₃ (aq., 50 ml x 2), salmoura, secaram-se (MgSO₄) e concentraram-se sob pressão reduzida para dar 5,2 g de produto na forma de um óleo, o qual se dissolveu em 20 ml de éter. Adicionou-se uma solução 1 N de HCl/éter (30 ml). Precipitou imediatamente da solução um sólido gomoso; adicionou-se CH₂Cl₂ (25 ml) e agitou-se a mistura reaccional límpida durante a noite. Após 12 h, recolheu-se o produto que precipitou da mistura, por filtração, e lavou-se com éter para dar, após secagem, 2,1 g de um sólido branco com rendimento de 87% em dois passos, o qual se retomou no passo seguinte.

A uma pasta a 0 °C do sólido branco mencionado anteriormente, do primeiro passo do exemplo 80e, (1,2 g, 3,0 mmol) em 20 ml de CH₂Cl₂, adicionou-se imidazolo (204 mg, 3,0 mmol). Agitou-se a mistura reaccional resultante durante 1 h, então lavou-se com 20 ml de KHSO₄, água, NaHCO₃ saturado, e salmoura. Secou-se a porção orgânica sobre MgSO₄, filtrou-se e arrefeceu-se a -78 °C. Adicionou-se à solução fria. L-Selectride[®] (Aldrich, 1,0 M, 5,0 ml, 5,0 mmol) e agitou-se durante 10 min. Aqueceu-se então a mistura reaccional a -40 °C e interrompeu-se a reacção com solução de ácido cítrico a 20%. Lavaram-se as fases orgânicas com 20 ml de água,

solução de NaHCO₃ saturada, salmoura, secaram-se sobre MgSO₄, e concentraram-se para dar um óleo límpido. Purificou-se o óleo sobre sílica gel (50% de:hexanos/acetato de etilo) para dar um óleo que se triturou com éter para dar um sólido branco, 545 mg, rendimento de 72%. p.f. 128-130 °C; $[\alpha]_D = +66,3^\circ$ (c = 1,0, CH₃OH); IV (KBr, cm⁻¹) 3350(largo), 2930, 1640, 1603; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,82 (bs, 1 H), 3,95 (bs, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,88 (bs, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,8 (s, 3 H), 1,77-1,6 (m, 5 H), 1,52-1,34 (m, 3 H), 1,28-1,12 (m, 3 H), 1,0-0,83 (m, 2 H); ¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) ppm 168,1, 148,0, 119,4, 66,3, 53,1, 38,4, 35,3, 33,7, 33,6, 32,9, 26,4, 26,1, 26,0, 23,2, 23,0.

Exemplo 80f

(3S,5S,6S)-Ciclo-hexil-5-hidroxi-3-isopropil-piperidin-2-ona

Tratou-se uma solução do produto do exemplo 80e (24,7 g, 98,4 mmol) em 500 ml de acetato de etilo, com 2,5 g de Pd/C seco e hidrogenou-se a 405 kPa (4 atm) durante 4 h à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se num sólido espumoso branco que se retomou sem purificação adicional. p.f. 97-99 °C; $[\alpha]_D = -95,1^\circ$ (c = 1,075, CHCl₃); IV (KBr, cm⁻¹) 3605, 3400, 2925, 1642; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,3 (bs, 1 H), 4,11 (m, J = 4,5, 1 H), 3,47 (m, 1 H), 2,72 (bs, 1 H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 1,8-1,5 (m, 8 H), 1,43-1,12 (m, 6 H), 0,97 (d, 3 H), 0,87 (m, 3 H); ¹³C RMN (75,5 Hz, CDCl₃) ppm 174,2, 67,1, 52,6, 44,3, 37,7, 34,5, 33,8, 32,4, 27,6, 26,4, 26,3, 26,2, 26,0, 20,2, 17,4.

Exemplo 80g

(2S,4S,5S) 5-Amino-6-ciclo-hexil-2-isopropil-4-hexanoletto

Dissolveu-se o produto do exemplo 80f em 200 ml de HCl 6 N e 50 ml de etanol, então aqueceu-se ao refluxo durante 14 h. Concentrou-se a mistura reaccional sob pressão reduzida e secou-se azeotropicamente com tolueno para dar um óleo pálido. Retomou-se este material em água e extractou-se com hexano, então tornou-se

básico por adição de uma solução de NaHCO_3 . A extracção com acetato de etilo seguida por secagem (MgSO_4) e remoção dos produtos voláteis produziu um óleo amarelado que solidificou num sólido branco após repouso. A recristalização em hexano deu 20,7 g (90%) de produto na forma de agulhas brancas.

p.f. 49-50 °C (p.f. lit. 48-49 °C); (KBr, cm^{-1}) 2925, 1760; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,2 (q, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 2,82 (q, $J = 6,2$ Hz, 1 H), 2,64 (ddd, $J = 9,1, 6,0, 5,4$ Hz, 1 H), 2,15 (m, 1 H), 2,08 (m, 2 H), 1,8-1,61 (m, 6 H), 1,46 (m, 1 H), 1,37-1,13 (m, 8 H), 1,02 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H); ^{13}C RMN (75,5 Hz, CDCl_3) ppm 178,9, 83,1, 52,6, 46,0, 41,3, 34,4, 33,7, 32,3, 29,2, 26,8, 26,5, 26,3, 26,0, 20,3, 18,5. $[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH).

Exemplo 81

(S)-1-(2-Furil)-1-pentanol

Exemplo 81a

1-(2-Furil)-1-pentanol racémico

Dissolveu-se furfural recentemente destilado (233,5 g, 2,43 mol) em 200 ml de THF recentemente destilado e adicionou-se, gota a gota, a uma solução de brometo de butilmagnésio (2,0 M em THF, 1460 ml, 2,92 mol) a 0 °C sob azoto seco. Após se completar a adição, permitiu-se que a mistura aquecesse até à temperatura ambiente durante a noite. Voltou-se a arrefecer a mistura reaccional a 0 °C e verteu-se cuidadosamente para 2 l de NH_4Cl sat. frio. Separaram-se as fases, e extractou-se a fase aquosa com éter. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com NaCl saturado, secaram-se sobre MgSO_4 , evaporaram-se, e destilaram-se em vácuo para dar 325,6 g (87%): p.e. 72-73 °C (0,6 mmHg); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (1H, dd $J = 1$ Hz), 6,33 (1H, m), 6,22 (1H, dd, $J = 3$ Hz), 4,67 (1H, t, $J = 6$ Hz), 2,9 (3H, m), 1,35 (4H, m), 0,90 (3H, t, $J = 7$ Hz); espectro de massa (FAB): 170 ($\text{M} + \text{NH}_4$).



Exemplo 81b

(S)-1-(2-Furil)-1-pentanol

A uma solução do 1-(2-furil)pentanol racémico (20 g, 0,1298 mol) e D-tartarato de di-isopropilo (4,45 g, 0,019 mol) em cloreto de metileno (80 ml) à temperatura ambiente, adicionaram-se poeireiros moleculares de 4Å em pó, activados, (6 g). Arrefeceu-se a mistura agitada a - 35 °C, tratou-se com tetra-isopropóxido de titânio (3,7 g, 0,1298 mol), e agitou-se durante 30 min. à mesma temperatura. Tratou-se a mistura reaccional com uma solução de t-butil-hidroperóxido em 2,2,4-trimetilpentano (30 ml, 0,0908 mol) e agitou-se a -35 °C durante 3 h e permitiu-se que aquecesse até -10 °C em 2 h. Adicionou-se uma solução recentemente preparada de sulfato de ferro II.7H₂O (7,2 g, 20 mmol) e dl-tartarato (23 g) em 120 ml de água, à mistura reaccional entre -20 e -30 °C e agitou-se a mistura resultante vigorosamente sem arrefecimento durante 30 min. até aparecerem duas fases nítidas. Separou-se a fase orgânica e extractou-se a fase aquosa com cloreto de metileno. Lavou-se a fase orgânica combinada com salmoura e secou-se sobre sulfato de sódio. A evaporação do solvente deu o produto bruto, o qual se destilou para dar 6 g do produto desejado, p.e. 70-75 °C (0,7 mmHg) e 12 g do piranol. p.e. 115 °C (0,7 mmHg). Uma nova destilação das fracções misturadas deu 0,4 g adicionais. Obteve-se um total de 6,4 g do produto desejado (rendimento teórico de 75% baseado em 60% de conversão no piranol): $[\alpha]^{25}_D = -18^\circ$ (c 1,0, CHCl₃), 99% ee por análise cromatográfica em coluna quiral (a lit. registou -9°, 94% ee).

Exemplo 82

Preparação alternativa do (S)-1-(2-furil)-1-pentanol

A uma solução de (-) 3-exo-(dimetilamino)-isoborneol opticamente activo (DAIB, ver Noyori et. al. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6071-2 e Noyori et. al. J. Organomet. Chem. 1990, 382, 19-37, 371 mg, 1,88 mmol) em 200 ml de tolueno seco sob uma atmosfera de árgon, adicionou-se uma solução de di-butilzinco 4,2 M (25 ml, 105 mmol) à temperatura ambiente. Agita-se a mistura reaccio-



nal durante 15 min. e então arrefece-se a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. À solução arrefecida adiciona-se furfural recentemente destilado (9,0 g, 94 mmol) e numa só porção. Agita-se a mistura reaccional a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 h. Adiciona-se solução saturada de cloreto de amónio (100 ml). Extracta-se a mistura três vezes com éter dietílico. Secam-se as fases orgânicas combinadas (MgSO_4) e concentram-se sob pressão reduzida. A destilação âmpola para âmpola ("bulb-to-bulb") do resíduo ($100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mmHg) dá o álcool, que é idêntico à amostra preparada no exemplo 81B.

Exemplo 83

Preparação alternativa do (S)-1-(2-furil)-1-pentanol

Exemplo 83A

2-Valerilfurano

Colocaram-se num balão furano (12 g, 0,177 mol) e anidrido de valerilo (37,2 g, 0,2 mol). Arrefeceu-se a mistura reaccional a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ num banho de gelo. À mistura, em rápida agitação, adicionou-se 3 g de eterato de trifluoreto de boro recentemente destilado, todo de um só vez. Removeu-se o banho de gelo e a temperatura da mistura reaccional subiu para $65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Continuou-se a agitação durante 2 h a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, e adicionou-se cerca de 200 ml de água e agitou-se durante 2 h adicionais. Separaram-se as fases e extractou-se a fase aquosa com clorofórmio. Adicionou-se a porção de clorofórmio a 200 ml de bicarbonato de sódio saturado e agitou-se durante 1/2 h. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com água, secou-se e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado num líquido que se destilou a $65-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 267 kPa (2 mmHg) para dar 20 g (75%) do produto desejado: ^1H RMN δ 0,95 (t, 3 H), 1,4 (m, 2 H), 1,7 (m, 2 H), 2,82 (t, 2 H), 6,52 (dd, 1 H), 7,2 (d, 1 H), 7,6 (d, 1 H).

Exemplo 83B

(S)-1-(2-Furil)-1-pentanol

Adicionou-se, gota a gota, 10,4 mmol (10,4 ml) de diborano (solução 1 M em THF), durante um período de 10 min. à temperatura

ambiente, a uma solução de 2-valerilfurano (2,62 g, 17,2 mmol) e 1,68 mmol (4,2 ml) de (3aR)-1,3,3-trifenilpirrolidino [1,2-c] [1,3,2] oxazaborolo (ver E. J. Corey et. al. J. Am Chem. Soc. 1987, 109, 7925-26, solução 0,4 M em THF) em 25 ml de THF. Agitou-se a mistura reaccional durante 20 min e arrefeceu-se a 10 °C. Adicionou-se cuidadosamente 6 ml de metanol e seguiu-se a adição de 62 mg de HCl (em peso) em éter. Agitou-se durante 0,5 h, separou-se por precipitação um sólido branco. Ver-teu-se a mistura turva para 100 ml de éter e 100 ml de água. Separou-se a fase orgânica, lavou-se com bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, secou-se e filtrou-se. Evaporou-se o filtrado num óleo amarelado que se cromatografou eluindo com 10% de acetato de etilo em hexano para se obter 70% do produto. $[\alpha]^{25}_D = -13^\circ$, 60% ee pela análise de ésteres de Mosher.

Exemplo 84

Ácido (4S) 4-(2-furil)-3-oxa-octanóico.

Agitaram-se NaH (16,3 g, 680,9 mmol) e THF recentemente destilado (170 ml) à temperatura ambiente à medida que se adicionou, gota a gota, (S)-1-(2-furil)-1-pentanol ($[\alpha]^{25}_D = -17,2^\circ$, 30,0 g, 46,0 mmol) em THF (170 ml). Após se completar a adição, agitou-se a mistura durante 15 min. antes de se aquecer cuidadosamente ao refluxo durante 1 h. Arrefeceu-se a mistura a 0 °C antes da adição, gota a gota, de uma solução de ácido bromoacético (27,3 g, 196,5 mmol) em THF (40 ml). Manteve-se a mistura em refluxo durante 2 dias antes de se arrefecer e verter cuidadosamente para 600 ml de água gelada. Lavou-se a fase aquosa com éter e acidificou-se com HCl até pH 4, e extractou-se com éter. Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura, secaram-se sobre $MgSO_4$, e evaporaram-se para dar um rendimento quantitativo de produto bruto que se utilizou no passo seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 85

(4S) 4-(2-Furil)-3-oxa-octanoato de metilo

Dissolveu-se o ácido bruto do exemplo 84 (25 g, 118 mmol) em

éter e tratou-se com excesso de diazometano (gerado por adição de 1-metil-3-nitro-1-nitroso-guanidina (MNNG) a uma mistura de KOH(aq) a 40% e éter a 0 °C). Anulou-se o excesso de diazometano com ácido acético após 30 min. A destilação em vácuo deu 18,8 g (70%): $[\alpha]^{25}_D -100^\circ$; pe 100-109°C (0,5 mmHg); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (1H, dd, J = 1 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 1 Hz), 6,29 (1H, dd, J = 1 Hz), 4,43 (1H, t, J = 7 Hz), 4,00 (2H, q, J = 16 Hz), 3,72 (3H, s), 1,92 (2H, m), 1,33 (4H, m), 0,89 (3H, t, J = 7 Hz); espectro de massa (FAB): 244 (M+NH₄).

Exemplo 86

(4S) 4-(2-Furil)-3-oxa-octanoato de t-butilo

Agitou-se uma solução de (S)-1-(2-furil)-1-pentanol [$[\alpha]^{25}_D = -15^\circ$ (c 1, $CHCl_3$), 30,0 g, 194,5 mmol] em 250 ml de DMF seco, a 0 °C sob azoto seco, à medida que se adicionou, gota a gota, KN(TMS)₂ (0,5 M em tolueno, 390 ml, 195 mmol). Após agitação durante 15 min., adicionou-se bromoacetato de t-butilo. Agitou-se a mistura a 0 °C durante 2 h antes de se aquecer lentamente até à t.a. e agitar durante a noite. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 0 °C, diluiu-se com um volume igual de éter, e tratou-se com 1 l de NH₄Cl saturado. Lavaram-se os extractos de éter combinados com NH₄Cl saturado, NaHCO₃ a 5%, e salmoura, secaram-se sobre MgSO₄ e evaporaram-se para dar 54 g de produto bruto. A destilação em vácuo deu 21,0 g (40%) de produto bruto e uma fracção secundária de 8,0 g (15%): $[\alpha]^{25}_D -73^\circ$ (c 1,19, $CHCl_3$); p.e. 110 °C (0,5 mmHg); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (1H, dd, J = 1 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 3 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 5 Hz), 4,44 (1H, t, J = 7 Hz), 4,37 (2H, q, J = 21 Hz), 1,9 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,4 (6H, m), 0,89 (3H, t, J = 7 Hz); espectro de massa (FAB): 286 (M+NH₄).

Exemplo 87

(4S) 4-(2-Furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo

A uma suspensão de 4,08 g (165 mmol) de hidreto de sódio a 97% em 50 ml de THF seco à temperatura ambiente, adicionou-se 10,5 g (68 mmol) de (S) 1-furil)-1-pentanol. Após a adição, aque-

ceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 2 h, arrefeceu-se a 0-5 °C num banho de água gelada, e adicionou-se 9,5 g (102 mmol) de ácido bromoacético em 50 ml de THF. Após se completar a adição, aqueceu-se a mistura reaccional à temperatura de refluxo durante 2 dias, arrefeceu-se a 0-5 °C e adicionou-se água lentamente. Extractou-se a mistura reaccional com éter. Acidificou-se a fase aquosa com HCl 1 N até pH 5-6 e extractou-se o ácido bruto com éter, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se num óleo bruto.

Agitaram-se hidrazona de benzofenona (13,3 g, 68 mmol) e 14,7 (68 mmol) de HgO em 150 ml de hexano, durante 24 h. Filtrou-se a solução púrpura resultante e concentrou-se até 1/3 do volume. Adicionou-se o ácido bruto em éter à solução de hexano púrpura de difenildiazometano e agitou-se durante 24 h. Adicionou-se excesso de ácido acético (5 ml) e agitou-se a mistura reaccional mais de 30 min. e verteu-se para NaHCO₃ saturado. Após extracção com acetato de etilo purificou-se o éster benzidrílico bruto (19 g) por cromatografia em sílica gel utilizando acetato de etilo:hexano (3:97) como eluente para dar 18 g (rendimento de 72%) de éster benzidrílico na forma de um óleo amarelo.

$[\alpha]_D^{25} = -74,86,9^\circ$ (c 2,3, CHCl₃); IV (película) 1740, cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,2-7,40 (m, 11 H), 6,95 (s, 1 H), 6,29 (dd, J = 1,5, 3 Hz, 1 H), 6,21 (d largo, 1 H), 4,46 (t, J = 7 Hz, 1 H), 4,14 (d, J = 16 Hz, 1 H) 4,01 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1,77-2,05 (m, 2 H), 1,13-1,44 (m, 4 H), 0,86 (t, J = 7 Hz, 3 H); espectro de massa (FAB) 379 (M+H).

Anal. Calc. para C₂₄H₂₆O₄: C, 76,19; H, 6,87. Determinado: C, 76,94; H, 6,77.

Exemplo 88

(2S,4S) 2-Benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de metilo e
(2R, 4S) 2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de metilo

Adicionou-se, gota a gota, (4S) 4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de metilo (5,0 g, 22,1 mmol) em 40 ml de THF recentemente destilado, a uma solução de NaN(TMS)₂ (1,0 M em THF, 22,1 ml, 22,1 mmol) a -80 ± 5 °C. Após 5 min., adicionou-se, gota a gota, bro-

meto de benzilo recentemente filtrado (através de alumina básica) (3,0 ml, 25,2 mmol), mantendo a temperatura reaccional a -80 ± 5 °C. Após 30 min., aqueceu-se a reacção a 0 °C durante 1 h antes de se interromper com água. Extractou-se a mistura com éter. Lavaram-se os extractos de éter combinados com NH_4Cl saturado, NaHCO_3 a 5%, salmoura, e secou-se sobre MgSO_4 . A purificação do resíduo por cromatografia flash em sílica gel deu 1,2 g do diastereómero (2S,1S) menos polar e 1,6 g do diastereómero (2R,1S) mais polar, (18 e 25%, respectivamente, baseado numa recuperação de 7% de material inicial não reagido $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -84^\circ$ (c 1,14, CHCl_3)). Diastereómero (2S, 1S): $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -74^\circ$ (c 1,11, CHCl_3) ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (6H, m), 6,21 (1H, dd, $J = 1$ Hz), 5,91 (1H, dd, $J = 1$ Hz), 4,37 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,06 (1H, dd, $J = 7$ Hz), 3,69 (3H, s) 2,94 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,29 (4H, m), 0,88 (3H, t, $J = 7$ Hz); espectro de massa (FAB): 334 ($\text{M}+\text{NH}_4$). Diastereómero (2R, 1S) $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -53^\circ$ (c 1,23, CHCl_3); ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (1H, m), 7,27 (5H, m), 6,38, (1H, dd, $J = 1$ Hz), 6,19 (1H, dd, $J = 1$ Hz), 4,08 (2H, m), 3,49 (3H, s), 2,98 (2H, d, $J = \text{Hz}$), 1,91 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,2 (4H, m), 0,79 (3H, t, $J = 7$ Hz); espectro de massa (FAB): 334 ($\text{M}+\text{NH}_4$).

Exemplo 89

(2S,4S) 2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de t-butilo e
(2R, 4S) 2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de t-butilo

Adicionou-se, gota a gota, (4S) 4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de t-butilo ($[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -73^\circ$ (c 1,19, CHCl_3), 10,0 g, 37,3 mmol) em 100 ml de THF recentemente destilado, a uma solução de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (1,0 M em THF, 37,3 ml, 37,3 mmol) a -85 ± 5 °C. Após 5 min., adicionou-se, gota a gota, brometo de benzilo (5,0 ml, 42,0 mmol) recentemente destilado e filtrado (através de alumina básica), mantendo a temperatura reaccional a -85 ± 5 °C. Após 30 min., aqueceu-se a mistura reaccional a 0 °C durante 1 h antes de se interromper com água. Extractou-se a mistura com éter. Lavaram-se os extractos de éter combinados com NH_4Cl saturado, NaHCO_3 a 5%, salmoura, e secaram-se sobre MgSO_4 . A purificação por cromatografia flash em sílica gel eluindo com acetato de etilo:hexano (1:1)

deu 2,1 g (15%) do diastereómero (2S,1S) menos polar, 2,4 g (18%) do diastereómero (2R,1S) mais polar, e 2,0 g de uma mistura de material inicial e dos dois diastereómeros. Diastereómero (2S, 1S): $[\alpha]^{25}_D -65^\circ$ (c 1,19, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 1,3 (4H, m), 1,40 (9H, s), 1,83 (2H, m), 2,93 (2H, m), 3,91 (1H, dd, J = 6 Hz), 4,38 (1H, t, J = 7 Hz), 5,92 (1H, d, J = 4 Hz), 6,22 (1H, dd, J = 1 Hz), 7,20 (6H, m); espectro de massa (FAB): 376 (M+NH₄). Diastereómero (2R, 1S): $[\alpha]^{25}_D -30^\circ$ (c 1,26, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,79 (3H, t, J = 7 Hz), 1,15 (4H, m), 1,29 (9H, s), 1,69 (1H, m), 1,85 (1H, m), 2,95 (2H, m), 3,98 (1H, dd, J = 7 Hz), 4,10 (1H, t, J = 7 Hz); 6,20 (1H, dd, J = 1 Hz), 6,28 (1H, dd, J = 1 Hz), 7,26 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 1 Hz); espectro de massa (FAB): 376 (M+NH₄).

Exemplo 90

(2S,4S) 2-Benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo.

Dissolveu-se (4S) 4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo (2,0 g, 5,28 mmol) em 20 ml de THF recentemente destilado e arrefecido a $-80 \pm 5^\circ\text{C}$ sob argon seco. Adicionou-se lentamente bis(tri-etil-silil)-amida de sódio (1,0 M em THF, 5,6 ml, 5,6 mmol), mantendo a temperatura a $-80 \pm 5^\circ\text{C}$. Após 15 min., adicionou-se, gota a gota, brometo de benzilo (0,7 ml, 5,81 mmol) recentemente destilado e filtrado (através de alumina básica) em HMPA (4 ml), mantendo a temperatura reaccional a $-75 \pm 5^\circ\text{C}$. Após 15 min., permitiu-se que a mistura reaccional aquecesse até 0°C durante 1 h antes de se interromper com água e extrair com éter. Secaram-se os extractos de éter combinados com NH₄Cl saturado, NaHCO₃ a 5%, salmoura, secaram-se sobre MgSO₄, e purificaram-se por cromatografia flash em sílica gel para dar 771,3 mg (31%): $[\alpha]^{25}_D -65,5^\circ$; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,22 (m, 4 H), 1,80 (m, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 4,12 (dd, 1H, J = 9 Hz), 4,30 (t, 1H, J = 7 Hz), 5,86 (m, 1 H), 6,19 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 7,2 (m, 16 H); espectro de massa (FAB): 486 (M+NH₄).

Exemplo 91

(2R,4S) 2-Benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo.

Utilizando o procedimento do exemplo 90 e (4S) 4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo (5,0 g, 13,2 mmol), THF (50 ml), bis (trimetilsilil)amida de sódio (1,0 M em THF, 14 ml, 14 mmol), e brometo de benzilo (1,7 ml, 14 mmol) em 10 ml de HM-PA, obteve-se (2R,4S) 2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo, 646,6 mg (10%) e 723 mg (12%) do diastereómero (2S,4S) que era idêntico à amostra preparada no exemplo 90. Diastereómero (2R, 4S): $[\alpha]^{25}_D -34,8^\circ$ (c 1,12, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,78 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,12 (m, 4 H), 1,69 (m, 1 H), 1,83 (m, 1 H), 2,98 (m, 2 H), 4,11 (t, 1H, J = 7 Hz); 4,21 (dd, 1H, J = 8 Hz), 6,07, (m, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 7,26 (m, 16 H); espectro de massa (FAB): 486 (M+NH₄).

Exemplo 92A

N-4-Metoximetoxipiperidina amida do ácido (2S,4S)

2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoico

Dissolveram-se (2S,4S) 2-benzil-4-(2-furil)-3-oxa-octanoato de benzidrilo (502 mg, 1,07 mmol) em EtOAc (3 ml) e agitou-se sob 405 kPa (4 atm) de H₂ com 10% de Pd/C (50 mg) à temperatura ambiente. A filtração e a evaporação deram 468,4 mg de produto que continha difenilmetano: ¹H RMN δ 0,88 (t, 3H, J = 7 Hz), 1,29 (m, 4 H), 1,83 (m, 2 H), 2,99 (m, 2 H), 4,42 (m, 1 H), 4,53 (dd, 1H, J = 8 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 3 Hz), 6,22 (dd, 1H, J = 3 Hz), 7,21 (m, 5 H); espectro de massa (FAB) 320 (M+NH₄).

Dissolveram-se o produto da reacção anterior, 4-metoximetoxipiperidina (0,16 g, 1,07 mmol), e 4-hidroxibenzotriazol (0,44 g, 2,89 mmol), em DMF (10 ml) e arrefeceu-se a -23 °C sob argon seco. Adicionou-se EDC (0,31 g, 1,61 mmol), e permitiu-se que a mistura reaccional aquecesse até à t.a. durante a noite. Adicionou-se NaHCO₃ a 5%, e extractou-se a mistura com EtOAc. Lavaram-se os extractos de EtOAc combinados com água e salmoura, secaram-se sobre MgSO₄ e purificaram-se por cromatografia flash em sílica gel (acetato de etilo: hexano (1:1)) para dar 230 mg

(50%): $[\alpha]^{25}_D -24,1^\circ$ (c 1,02, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,89 (m, 1 H), 1,11 (m, 1 H), 1,28 (m, 5 H) 1,53 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,95 (d, 2H, J = 7 Hz), 3,25 (m, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,48 (m, 1 H), 3,68 (m, 3 H), 3,93 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 6,07 (dd, 1H, J = 10 Hz), 6,29 (m, 1 H), 7,21 (m, 6 H); espectro de massa (FAB): 430 (M+H).

Exemplo 92B

N-4-Metoximetoxipiperidina amida do ácido (2S,4S)
2-benzil-4-carboxi-3-oxa-octanoico

Dissolveu-se o composto preparado no exemplo 92A (326,7 mg, 0,761 mmol) em 5 ml de HOAc glacial com 2,5 ml de EtOAc e arrefeceu-se num banho de gelo à medida que se fez borbulhar ozono na solução. Após 30 min., adicionou-se 1 ml de água, e deixou-se a mistura em agitação à t.a. durante a noite. Evaporou-se a mistura reaccional até à secura, submeteu-se a partição entre éter e NaHCO_3 a 5%, e extractou-se com NaHCO_3 a 5%. Acidificaram-se cuidadosamente os extractos aquosos combinados até pH 3 com HCl 1 M e extractaram-se com EtOAc. Combinaram-se os extractos de EtOAc, secaram-se sobre MgSO_4 , e evaporaram-se para dar o produto bruto que se dissolveu numa quantidade mínima de EtOAc e se triturou com CHCl_3 para remover a maioria das impurezas polares, para dar 125,5 mg (40%): $[\alpha]^{25}_D -17,1^\circ$ (c 1,13, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (m, 1 H), 0,89 (t, 3H, J = 7 HZ), 1,32 (m, 6 H), 1,61 (m, 1 H), 1,79 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 3,25 (m, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,47 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 3,98 (m, 1 H), 4,57 (m, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 7,29 (m, 5 H); espectro de massa (FAB) 408 (M+H).

Exemplo 93

(3S,5S) 3,5-Dibenzil-4-(terc-butoxicarbonil)-
-2H-1,4-oxazin-2-ona

A uma solução de 17 ml (1 M, 17 mmol) de bis (hexametilsilil)amida de sódio em THF arrefecida a -70°C (banho de azoto líquido limitado-éter dietílico) adicionou-se 5 g (17 mmol) de 4-(terc-butiloxicarbonil)-5S-(benzil)-2H-1,4-oxazin-2-ona (pedido

de patente PCT N° WO90/03971, publicado a 19 de Abril, 1990) em 20 ml de THF. Após se completar a adição, adicionou-se 5,97 ml de HMPA seco. Agitou-se a mistura reaccional durante 15 min. entre -70 e -80 °C e adicionou-se 5,1 ml de brometo de benzilo. Agitou-se a mistura reaccional entre -80 e -90°C durante um período de 40 min. Adicionou-se uma solução diluída de bissulfato de sódio e aqueceu-se a mistura reaccional até à t.a., verteu-se para clorofórmio e separou-se a fase aquosa. Extractou-se a fase aquosa uma vez com clorofórmio. Lavaram-se os extractos de clorofórmio combinados uma vez com água, secaram-se (MgSO₄), e evaporaram-se para dar 10,9 g de um óleo. Obteve-se a lactona pura por cromatografia em sílica gel utilizando acetato de etilo:hexano com eluente: 3,9 g (rendimento de 60%) de um sólido branco. p.f. 149-150 °C; $[\alpha]_D^{25} = +105,07^\circ$ (c 1,28, CHCl₃); espectro de massa (FAB) 399 (M+NH₄).

Anal. Calc. para C₂₃H₂₇NO₄: C, 72,42; H, 7,13; N, 3,67. Determinado: C, 72,76; H, 7,25; N, 3,67.

Exemplo 94

(3R,5R) 3,5-Dibenzil-4-(terc-butoxicarbonil)- -2H-1,4-oxazin-2-ona

A uma solução de 53 ml (1 M, 53,1 mmol) de bis (hexametil-silil)amida de sódio em THF arrefecida a -70 °C (banho de azoto líquido limitado: éter dietílico) adicionou-se 15,8 g (54,2 mmol) de 4-(terc-butiloxicarbonil)-5R-(benzil)-2H-1,4-oxazin-2-ona (preparada utilizando o procedimento descrito no pedido de patente PCT N° WO90/03971, publicado a 19 de Abril, 1990, exemplo 153, e substituindo o L-fenilalaninol por D-fenilalaninol) em 63 ml de THF. Após se completar a adição, adicionou-se 18,6 ml de HMPA seco. Agitou-se a mistura reaccional durante 5 min. entre -70 e -80 °C e adicionou-se 16 ml de brometo de benzilo. Agitou-se a mistura reaccional entre -80 e 90 °C durante um período de 40 min.. Adicionou-se uma solução diluída de bissulfato de sódio e aqueceu-se a reacção até à t.a., verteu-se para clorofórmio e separou-se a fase aquosa. Extractou-se a fase aquosa uma vez com clorofórmio. Lavaram-se os extractos de clorofórmio combinados uma vez com água, (secaram-se com MgSO₄),

e evaporaram-se para dar 23 g de um óleo bruto. Obteve-se a lactona pura por cromatografia em sílica gel utilizando acetato de etilo: hexano como eluente: 12 g (58%) de um sólido branco: p.f. 149-150 °C; $[\alpha]^{25}_D = -107,9^\circ$ (c 1,28, CHCl₃); IV (CHCl₃) 1743, 1690 cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-d₆, 55 °C) δ 7,31 (m, 4 H), 7,24 (m, 2 H), 7,15 (m, 4 H), 4,54 (dd, 1H, J = 2, 3,5 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 6 Hz), 2,89 (dd, 1H, 2, 7,5 Hz), 2,68 (dd, 1H, J = 6, 9 Hz), 1,46 (s, 9 H); espectro de massa (FAB) 382 (M+H).

Anal. Calc. para C₂₃H₂₇NO₄: C, 72,42; H, 7,13; N, 3,67. Determinado: C, 72,21; H, 7,16; N, 3,65.

Exemplo 95

(2S,4S) 3-[(terc-butoxicarbonil)aza]-2,4-dibenzil-1,5-pentanodiol

Agitaram-se uma solução de 0,8 g (2,1 mmol) do produto do exemplo 93 em 5 ml de THF e 4,1 ml (1 M, 4,1 mmol) de diborano, num banho de gelo-água durante 18 h. Adicionou-se metanol seguido por bissulfato de sódio aquoso. Extractou-se o produto com acetato de etilo, secou-se (MgSO₄), e evaporou-se. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia flash utilizando acetato de etilo:hexano (1:2) para dar 722 mg (89%) de produto. $[\alpha]^{25}_D = -86,03^\circ$ (c 0,63, CHCl₃); IV (CDCl₃) 3120-3720 (OH), 1700 (carbonato C=O) cm⁻¹; ¹H RMN (DMSO-d₆) 7,33-7,09 (m, 10 H, C₆H₅), 1,44 (s, 9 H, t-butilo); espectro de massa (FAB) 385 (M+H).

Anal. Calc. para C₂₃H₃₁NO₄: C, 71,68; H, 8,05; N, 3,63. Determinado: C, 71,25; H, 8,07; N, 3,61.

Exemplo 96

(2R,4R) 3-[(terc-butoxicarbonil)aza]-2,4-dibenzil-1,5-pentanodiol

Utilizando o procedimento do exemplo 95 e substituindo o produto do exemplo 93 pelo produto do exemplo 94 obteve-se o composto do título.

Exemplo 97

Complexo de (2R,4R)-3-Aza-2,4-dibenzil-1,5-
-pentanodiol. Boro

Agitou-se uma solução de 0,846 g de (2R,4R) N-Boc-aminodiol, do exemplo 96, com 10 ml de HCl 4 M em dioxano, à temperatura ambiente durante 1 h. Evaporaram-se os solventes para dar um sólido branco. Adicionou-se bicarbonato de sódio aquoso e extractou-se a amina com clorofórmio. Secaram-se os extractos de clorofórmio (MgSO₄), filtraram-se, e concentraram-se para dar um óleo límpido. Adicionou-se borato de trietilo (0,37 ml, 1 equiv.) ao óleo e solidificou-se a solução homogénea. Aqueceu-se o sólido a 100 °C durante 2 h sob alto vácuo para remover o excesso de etanol para dar o complexo de boro 13. p.f. 95-100 °C; ¹¹B RMN (CH₂Cl₂, BF₃ Et₂O padrão interno) 10,5; espectro de massa (FAB) 311 (M+NH₄), 286 (M+H, aminodiol).

Exemplo 98

(5R) 4-(terc-butoxicarbonil)-5-fenil-2H-
-1,4-oxazin-2-ona

Preparou-se o composto do título utilizando o procedimento descrito no pedido de patente PCT N° W090/03971, publicado a 19 de Abril de 1990, exemplo 153, e substituindo o L-fenilalaninol por D-fenilglicinol, para dar o produto desejado (ver J. Dellaria et al. Tetrahedron Letters 1988, 29, 6079-82).

Exemplo 99

Complexo de (2R) 3-aza-2,5,5-trifenil-1,5-
-pentanodiol.Boro

Agitou-se uma solução de 2,7 g do produto do exemplo 98 com 10 ml de HCl 4 M em dioxano. Removeram-se os solventes sob pressão reduzida para dar o sal da amina. Suspendeu-se o sal bruto em THF, arrefeceu-se num banho de água-gelo e adicionou-se 5 equiv. (45 ml) de brometo de fenilmagnésio 1 M e agitou-se a mistura reaccional durante 24 h à temperatura ambiente. Purificou-se o produto bruto por cromatografia flash utilizando acetato de

etilo:hexano (1:1) e depois metanol:acetato de etilo (2-5:98-95), para dar o aminodiol. A recristalização do aminodiol em tolueno:hexano deu um sólido cristalino branco, 500 mg. p.f. 117-19°C; $[\alpha]_D^{25} = -28,5^\circ$ (c 0,91, CHCl₃); IV (CHCl₃) 3720-3200 (OH) cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,47-7,19 (m, 15 H), 3,82 (dd, J = 4,7 Hz, 1 H), 3,70 (dd, J = 4, 12 Hz, 1 H), 3,55 (dd, J = 7, 12 Hz, 1 H), 3,27 (d, J = 12 Hz, 1 H), 3,18 (dd, J = 12 Hz, 1 H), 1,70-1,48 (s largo, 1 H); espectro de massa (FAB) 334 (M+H).

Anal. Calc. para C₂₂H₂₃NO₃: C, 79,27; H, 6,90; N, 4,20. Determinado: C, 79,27; H, 6,84; N, 4,14.

Utilizando o procedimento do exemplo 97, e 109 mg de (2R) 3-aza-2,5,5-trifenil-1,5-pentanodiol, que se preparou anteriormente, e 0,055 ml (1 equiv.) de borato de trietilo em 2 ml de THF, obteve-se o complexo de boro. p.f. 125-32 °C; espectro de massa (FAB) 334 (M+H) para o aminodiol, 342 (M+H), 359 (M+NH₄).

Exemplo 100

Preparação alternativa do (S)-1-(2-furil)-1-pentanol

Utilizando o procedimento do exemplo 83B, e substituindo o (3aR)-1,3,3-trifenilpirrolidino[1,2-c] [1,3,2]oxazaborolo pelo catalisador de boro do exemplo 98 obtém-se o produto.

Exemplo 101

Preparação alternativa do (S)-1-(2-furil)-1-pentanol

Utilizando o procedimento do exemplo 83B, e substituindo o (3aR)-1,3,3-trifenilpirrolidino[1,2-c] [1,3,2]oxazaborolo pelo catalisador de boro do exemplo 99 obtém-se o produto.

Os compostos do presente invento podem-se utilizar na forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais incluem, mas não estão limitados aos seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfonato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato,

hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidro-iodeto, 2-hidroxi-etanossulfonato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato, e undecanoato. Também, os grupos contendo azoto básico, podem-se quaternizar com agentes tais como halogenetos de alquilo inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo, e butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo e de diamilo, halogenetos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e estearilo, halogenetos de aralquilo como brometos de benzilo e de fenetilo, e outros. Obtêm-se assim produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo.

Os exemplos de ácidos que se podem empregar para formar sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis incluem os ácidos inorgânicos como o ácido clorídrico, o ácido sulfúrico e o ácido fosfórico, e os ácidos orgânicos como o ácido oxálico, o ácido maleico, o ácido succínico e o ácido cítrico. Outros sais incluem sais com metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou com bases orgânicas.

Os compostos do presente invento também se podem utilizar na forma de pró-drogas, as quais incluem ésteres. Exemplos destes ésteres incluem um composto de fórmula (I) substituído com hidroxilo, que tenha sido acilado com um resíduo de aminoácido bloqueado ou não bloqueado, uma função fosfato, ou um resíduo hemisuccinato. Os ésteres de aminoácidos de interesse particular são os de glicina e de lisina; no entanto, podem-se também utilizar outros resíduos de aminoácido. Estes ésteres servem como pró-drogas dos compostos do presente invento e servem para aumentar a solubilidade destas substâncias no tracto gastrointestinal. As pró-drogas convertem-se metabolicamente in vivo no composto progenitor de fórmula (I). A preparação dos ésteres pró-droga realiza-se fazendo reagir um composto de fórmula (I) substituído com hidroxilo com um derivado aminoacilo, fosforilo ou hemisuccinilo activado. Desprotege-se então o produto resultante

para proporcionar o éster pró-droga desejado.

Os novos compostos do presente invento possuem um excelente grau de actividade e de especificidade no tratamento da hipertensão no Homem ou em outros mamíferos. Os novos compostos do presente invento são também úteis para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva no Homem ou em outros mamíferos. O presente invento refere-se também à utilização dos novos compostos do invento para o tratamento de anormalidades vasculares no Homem ou em outros mamíferos, especialmente das doenças vasculares associadas com diabetes, tais como a nefropatia diabética, a neuropatia diabética e a retinopatia diabética. Os compostos do presente invento são também úteis para o tratamento de doenças renais no Homem ou em outros mamíferos, em particular, a insuficiência renal aguda e crónica. Os compostos do presente invento são também úteis para o tratamento de psoríase no Homem ou em outros mamíferos.

A capacidade dos compostos do invento para inibir a renina renal humana pode-se demonstrar in vitro fazendo reagir um composto seleccionado, a várias concentrações, com renina renal humana, isenta de actividade proteolítica ácida, e com substrato de renina (angiotensinogénio humano) a 37 graus C e a um pH de 6,0. No final da incubação, mede-se a quantidade de angiotensina I formada por radio-imunoensaio e calcula-se a concentração molar necessária para causar 50% de inibição, expressa na forma de IC₅₀. Quando testados de acordo com o procedimento anterior, os compostos do invento apresentaram valores de IC₅₀ na gama de 10⁻⁹ M, como se vê na Tabela 1.

(segue Tabela 1)

TABELA 1

<u>Exemplo</u>	<u>IC₅₀ (nM)</u>
2c	2,1
3	1,3
4	1,0
5b	2,9
6c	1,8
7b	0,78
10	3,0
11	2,4
12b	2,6
16	1,8
17	1,5
19c	1,6
20	1,3
21	1,3
22c	3,4
23	1,1
24	1,0
25	1,0
27	0,8
29b	1,2
30	2,3
31	2,0
32	0,9
33	1,0
34	1,1
36	1,3
37b	1,7
37c	1,4
42f	11
43b	33
44c	5
45	23
46b	27
47e	1,7
48c	3,6
49b	2,8
51b	1,0
52b	1,4
53b	1,2
55b	2,4
56b	1,1
57b	0,94
62b	2,4
73b	1,2
77d	5,2

A dose total diária de um composto do invento administrado ao Homem ou a outro mamífero numa única dose ou em doses divididas pode estar em quantidades entre, por exemplo, 0,001 e 10mg/kg de peso corporal diariamente, e mais usualmente, entre 0,01 e 10 mg. As composições de unidades de dosagem podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária.

A quantidade de ingrediente activo que se pode combinar com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem individual variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

Será entendido, no entanto, que o nível da dose específico para qualquer paciente particular dependerá de vários factores incluindo a actividade do composto específico empregue, idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do paciente, do tempo de administração, da via de administração, da velocidade de excreção, da combinação de drogas, e da gravidade da doença particular que sofre a terapia.

Os compostos do presente invento podem-se administrar oralmente, parentericamente, por inalação de um pulverizado, rectalmente, ou topicamente, em formulações de dosagem unitária contendo transportadores, adjuvantes e veículos convencionais, não tóxicos, farmacologicamente aceitáveis, como desejado. A administração tópica pode também envolver a utilização de administração transdérmica tal como emplastos transdérmicos ou dispositivos de iontoforese. O termo parentérico, quando utilizado no presente invento, inclui injeções sub-cutâneas, intravenosas, intramusculares, injeção intraesternal, ou técnicas de infusão.

As preparações injectáveis, por exemplo, suspensões estéreis injectáveis aquosas ou oleaginosas, podem-se formular de acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes e agentes de suspensão adequados. A preparação injectável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injectável estéril num diluente ou solvente não tóxico, parentericamente aceitável como,

por exemplo, uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que se podem empregar estão a água, a solução de Ringer, e uma solução isotónica de cloreto de sódio. Em adição, empregam-se convencionalmente óleos fixos estéreis, como solvente ou meio de suspensão. Para este propósito pode-se empregar qualquer óleo fixo brando, incluindo mono- ou di-glicéridos sintéticos. Em adição, ácidos gordos tais como o ácido oleico, encontram uso na preparação de injectáveis.

Os supositórios para a administração rectal da droga, podem ser preparados misturando a droga com um excipiente não irritante adequado, tal como a manteiga de cacau e polietilenoglicóis, que são sólidos a temperaturas normais mas são líquidos à temperatura rectal e portanto irão derreter no recto e libertar a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas, o composto activo pode estar misturado com, pelo menos um diluente inerte tal como sacarose, lactose ou amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais além de diluentes inertes, p. ex., agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tampão. Os comprimidos e as pílulas podem-se preparar, adicionalmente, com revestimentos entéricos.

As formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires farmacologicamente aceitáveis, contendo diluentes inertes comumente utilizados na arte, tais como a água. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, e agentes edulcorantes, aromatizantes e perfumantes.

O presente invento refere-se também à utilização dos novos compostos, de composições farmacêuticas contendo os novos compostos, e à utilização dos compostos e composições para inibir a re-

nina no tratamento de glaucoma ou na redução e/ou controlo da pressão intra-ocular. O presente invento refere-se também à utilização dos novos compostos e composições farmacêuticas que inibam a renina, em combinação com um agente antagonista beta-adrenérgico ou um composto inibidor da enzima que converte a angiotensina, para o tratamento de glaucoma ou redução e/ou controlo da pressão intra-ocular.

O presente invento refere-se também a composições farmacêuticas para o tratamento do aumento na pressão intra-ocular associado com a administração de agentes anti-inflamatórios esteroides compreendendo novos compostos inibidores da renina em combinação com um composto anti-inflamatório esteroide num veículo farmacêuticamente aceitável.

O presente invento refere-se também a um conjunto compreendendo, em contentores individuais, numa única embalagem, um novo composto inibidor de renina num veículo farmacêutico adequado e um composto anti-inflamatório esteroide num veículo farmacêutico adequado e/ou um agente antagonista beta-adrenérgico num veículo farmacêutico adequado ou um composto inibidor da enzima que converte a angiotensina num veículo farmacêutico adequado.

As composições do invento administram-se na forma de composições farmacêuticas tópicas ou sistémicas, quando utilizadas para o tratamento ou redução e/ou controlo da pressão intra-ocular.

Estas composições administram-se preferivelmente na forma de composições farmacêuticas tópicas adequadas para administração oftálmica, num veículo farmacêuticamente aceitável tal como soluções aquosas ou não aquosas, suspensões, emulsões, unguentos e inserções sólidas estéreis, farmacêuticamente aceitáveis.

Exemplos de veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados para administração oftálmica são a água, propilenoglicol e outros álcoois farmacêuticamente aceitáveis, óleo de sésamo ou de amen-

doim e outros óleos vegetais farmacêuticamente aceitáveis, geleia de petróleo, polímeros não tóxicos, oftalmologicamente aceitáveis, solúveis em água, tais como metilcelulose, sais de carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose; acrilatos tais como sais do ácido poliacrílico; etilacrilatos; poliacrilamidas; produtos naturais tais como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, caraaia, ágar, acácia; derivados do amido tais como acetato de amido, ésteres hidroxietílicos de amido, hidroxipropilamido; assim como outros derivados sintéticos tais como poli(álcool vinílico), polivinilpirrolidona, poli(éter viniletílico), poli(óxido de etileno), carbopol e goma de xantana; e misturas destes polímeros. Estas composições podem também conter adjuvantes tais como agentes tampão, conservantes, molhantes, emulsionantes, e de dispersão. Os agentes conservantes adequados incluem agentes anti-bacterianos tais como compostos de amónio quaternário, sais fenilmercúricos, álcool benzílico, feniletanol; e anti-oxidantes tais como metabissulfito de sódio, hidroxianisolo butilado e hidroxitolueno butilado. Os agentes tampão adequados incluem tampões borato, acetato, gluconato e fosfato.

As composições oftálmicas farmacêuticas do invento podem também estar na forma de uma inserção sólida. Pode-se utilizar como o transportador para a droga, um polímero sólido solúvel em água ou inchável em água, tal como dextrano, hidroxi(alquilo inferior)dextrano, carboximetildextrano, hidroxi(alquilo inferior)celulose, (alquilo inferior)celulose, carboximetilcelulose, poli(alcool vinílico), dextrina, amido, polivinilpirrolidona e polialquilenoglicóis.

Os níveis de dosagem do composto activo nas composições para o tratamento do glaucoma ou redução e/ou controlo da pressão intra-ocular, podem variar de modo a obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição particular. Geralmente, o composto activo será administrado na forma de uma solução aquosa isotónica com concentração de entre 0,00001 e 1,0 (p/v) por cento. Mais preferivelmente, o composto activo será administrado na forma de uma solução aquosa isotónica com concentração entre 0,00001 e 0,1



(p/v).

O termo "controlo da pressão intra-ocular" quando utilizado no presente invento, significa a regulação, atenuação e modulação da tensão intra-ocular aumentada. O termo significa também que a diminuição, na pressão intra-ocular de outro modo elevada, obtida pelos processos e composições do invento, se mantém durante um período de tempo significativo como, por exemplo, entre doses consecutivas da composição do invento.

Os novos compostos inibidores de renina do invento podem ser o único ingrediente activo para o controlo da pressão intra-ocular nos processos e composições do invento, ou podem ser utilizados em combinação com outros ingredientes que controlem a pressão intra-ocular tais como compostos antagonistas beta-adrenérgicos.

O termo "antagonista beta-adrenérgico", quando utilizado no presente invento, significa um composto, o qual, por ligação a receptores da membrana plasmática beta-adrenérgicos, reduzem ou eliminam a actividade simpática ou bloqueiam os efeitos de catecolaminas drogas adrenérgicas exogenamente administradas. Exemplos de antagonistas beta-adrenérgicos são atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, labetalol, betaxolol, carteolol e dilevalol e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Mais preferivelmente, o antagonistas beta-adrenérgico é timolol.

O timolol utiliza-se correntemente para o tratamento do glaucoma ou para a redução e/ou controlo da pressão intra-ocular, mas possui vários efeitos laterais adversos. Consequentemente, a administração de uma composição compreendendo uma combinação de um antagonista beta-adrenérgico e um novo composto inibidor de renina do invento, pode produzir uma redução na pressão intra-ocular equivalente à produzida por um antagonista beta-adrenérgico sózinho, mas com um nível de dose reduzido do antagonista beta-adrenérgico. Isto resultará num nível reduzido dos efeitos laterais adversos relacionados com o antagonista beta-adrenérgico.

A composição de combinação administra-se como uma única forma de dosagem contendo tanto o inibidor de renina como o antagonista beta-adrenérgico. O antagonista beta-adrenérgico pode constituir entre 5 mg e cerca de 125 mg da composição do invento. As gamas preferidas dos componentes na composição do invento na forma de dosagem unitária são:

Inibidor de renina: 1 ng a 0,1 mg

Antagonista beta-adrenérgico: 5 mg a 125 mg

Quando o antagonista beta-adrenérgico e o novo inibidor de renina se administram na forma de composições separadas, o presente invento refere-se a um conjunto compreendendo, em dois contentores separados, uma composição do antagonista beta-adrenérgico farmacologicamente aceitável e uma composição do novo inibidor de renina farmacologicamente aceitável, numa única embalagem. Um conjunto preferido compreende uma composição do antagonista beta-adrenérgico e uma composição tópica do novo inibidor de renina. Um estojo mais preferido compreende uma composição antagonista beta-adrenérgica oftalmológica tópica e uma composição do novo inibidor de renina oftalmológica tópica.

Os novos compostos inibidores de renina do invento podem-se também administrar em combinação com um composto inibidor da enzima que converte a angiotensina (ACE). Exemplos de compostos inibidores da enzima que converte a angiotensina são o captoprilo e o enalaprilo. Como se mencionou previamente, os inibidores de ACE possuem alguns efeitos secundários indesejáveis. Consequentemente, a administração de um inibidor de ACE em combinação com um inibidor de renina pode produzir uma redução na pressão intra-ocular superior ou equivalente à de um inibidor de ACE sózinho, mas a um nível de dose reduzido do inibidor de ACE. Isto resultará num nível reduzido dos efeitos secundários adversos relacionados com o inibidor de ACE.

A composição de combinação administra-se na forma de uma dose única contendo tanto o novo inibidor de renina como o inibidor da enzima que converte a angiotensina. O inibidor de ACE pode compreender entre 5 ng e cerca de 50 μ g da composição do

invento. As gamas preferidas dos componentes na composição do invento na forma de dosagem unitária são:

Inibidor de renina: 1 ng a 0,1 mg

Inibidor de ACE: 5 ng a 50 μ g

Quando o inibidor de ACE e o novo inibidor de renina se administram na forma de composições separadas, o presente invento refere-se a um conjunto compreendendo, em dois contentores separados, uma composição do inibidor de ACE farmacologicamente aceitável e uma composição do novo inibidor de renina farmacologicamente aceitável, numa única embalagem. Um conjunto preferido compreende uma composição do inibidor de ACE e uma composição do novo inibidor de renina tópica. Um conjunto mais preferido compreende uma composição do inibidor de ACE oftalmológica tópica e uma composição do novo inibidor de renina tópica.

Os níveis de dosagem dos compostos activos nas composições do invento podem variar de modo a se obter a resposta terapêutica desejada dependendo da via de administração, da gravidade da doença e da resposta do paciente.

A administração tópica, oftálmica e sistémica, de agentes anti-inflamatórios esteroides pode provocar um aumento na pressão intra-ocular. Pode-se reduzir o aumento da pressão intra-ocular pela administração de um novo composto inibidor de renina do invento. Os agentes anti-inflamatórios esteroides incluem hidrocortisona, cortisona, prednisona, prednisolona, dexametasona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, alclometasona, flunisoleto, beclometasona, clorocortolona, diflorasona, halcinoneto, fluocinoneto, fluocinolona, desoximetasona, medrisona, parametasona, e fluorometolona, e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Os agentes anti-inflamatórios esteroides preferidos são a hidrocortisona, a prednisolona, a dexametasona, a medrisona e a fluorometolona e os seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. O novo inibidor de renina administra-se após o uso de um agente anti-inflamatório esteroide ou ao mesmo tempo, provocando a redução e/ou controlo da pressão intra-ocular.

Podem-se utilizar várias combinações de uma forma de dosagem injectável, oral ou tópica, de um agente anti-inflamatório esteroide e uma forma de dosagem oral ou tópica do novo composto inibidor de renina. Uma combinação preferida compreende uma composição anti-inflamatória esteroide tópica e uma composição tópica do novo inibidor de renina. Mais preferida, é uma forma de dosagem oftálmica tópica compreendendo tanto o composto anti-inflamatório esteroide como o novo inibidor de renina.

Quando o agente anti-inflamatório esteroide e o novo inibidor de renina se administram na forma de composições separadas, o presente invento refere-se a um conjunto compreendendo, em dois contentores separados, uma composição do agente anti-inflamatório esteroide farmacologicamente aceitável e uma composição do novo inibidor de renina farmacologicamente aceitável, numa única embalagem. Um conjunto preferido compreende uma composição anti-inflamatória esteroide e uma composição do novo inibidor de renina tópica. Um conjunto mais preferido compreende uma composição tópica anti-inflamatória esteroide oftalmológica e uma composição tópica oftalmológica do novo inibidor de renina.

A composição de combinação do invento pode conter entre 0,00001 e 1,0 (p/v) por cento do novo inibidor de renina para administração tópica combinada ou separada. Mais preferivelmente, a quantidade do novo inibidor de renina é de cerca de 0,00001 a 0,1 (p/v) por cento da composição. A quantidade do novo inibidor de renina numa forma de dosagem unitária para administração tópica ao olho é entre cerca de 5 ng e cerca de 0,5 mg, preferivelmente entre cerca de 5 ng e cerca de 25 ng. A dose necessária dependerá da potência do novo inibidor de renina particular, da gravidade do aumento da pressão intra-ocular e da resposta do paciente individual.

A composição de combinação do invento pode conter entre cerca de 0,05 e 1,5 (p/v) por cento do anti-inflamatório esteroide para administração tópica combinada ou separada. A quantidade do anti-inflamatório esteroide numa forma de dosagem unitária para administração tópica ao olho é entre cerca de 20

μg e cerca de 600 μg . A dose necessária dependerá da potência do anti-inflamatório esteroide particular, da gravidade da doença e da resposta do paciente individual.

Quando o agente anti-inflamatório esteroide do processo terapêutico de combinação do invento se administra sem ser oftalmologicamente, as doses apropriadas são bem conhecidas na arte.

As composições do invento podem incluir outros agentes terapêuticos em adição ao novo inibidor de renina, e outros agentes que reduzem e/ou controlam a pressão intra-ocular.

O efeito dos novos compostos do invento sobre a pressão intra-ocular pode ser determinado em coelhos utilizando o processo seguinte:

Efeitos de compostos inibidores de renina, administrados topicamente, sobre a pressão intra-ocular de coelhos.

a. Processo. Testou-se a actividade anti-glaucoma dos compostos medindo o seu efeito sobre a pressão intra-ocular em coelhos, como descrito por Tinjum, A. M., Acta Ophtalmologica, 50, 677 (1972). Colocaram-se coelhos da Nova Zelândia, albinos, machos, em dispositivos de restrição e mediu-se a pressão intra-ocular com um tonómetro aplanático. Instilou-se exactamente 0,1 ml de uma solução salina isotónica contendo um composto teste no saco conjuntivo e mediu-se a pressão intra-ocular após 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

A capacidade de um composto do invento para tratar doenças vasculares, especialmente as que estão associadas com diabetes, pode ser mostrada comparando a excreção de proteína urinária em ratas Wistar diabéticas de controlo com a excreção de proteína urinária em ratas Wistar diabéticas tratadas com um composto do invento. As ratas Wistar tornaram-se diabéticas por tratamento com estreptozocina.



O presente invento refere-se também à utilização de um composto de fórmula I em combinação com um ou mais agentes cardiovasculares seleccionados, independentemente uns dos outros, de entre diuréticos, agentes bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da enzima que converte a angiotensina (ACE), activadores do canal de potássio, agentes anti-serotoninérgicos, inibidores da tromboxano-sintetase, antagonistas da angiotensina II (AII) e outros agentes úteis para o tratamento (no Homem e em outros mamíferos) de hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva, doenças vasculares relacionadas com diabetes ou para o tratamento de doenças renais tais como a insuficiência renal aguda ou crónica.

Os diuréticos representativos incluem hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amiloreto, bumetaneto, benzotiazida, ácido etacrínico, furosamida, indacrinona, metolazona, espironolactona, triamtereno, clortalidona e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os agentes bloqueadores adrenérgicos representativos incluem fentolamina, fenoxibenzamina, prazosina, terazosina, tolazina, atenolol, metoprolol, nadolol, propranolol, timolol, carteolol e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os vasodilatadores representativos incluem hidralazina, minoxidilo, diazóxido, nitroprusseto, flosequinano e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os bloqueadores do canal de cálcio representativos incluem amrinona, benciclano, diltiazemo, fendilina, flunarizina, nicardipina, nimodipina, per-hexileno, verapamilo, galopamilo, nifedipina e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os inibidores de ACE representativos incluem captopril, enalapril, lisinopril e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os activadores do canal de potássio representativos incluem

pinacidilo e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os agentes anti-serotoninérgicos representativos incluem a cetanserina e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Os antagonistas de angiotensina II representativos incluem o DUP527 e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

Outros agentes cardiovasculares representativos incluem agentes simpatolíticos tais como metildopa, clonidina, guanabenz, reserpina e similares ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

O composto de fórmula I e o agente anti-hipertensivo podem ser administrados na dosagem clínica máxima recomendada ou em doses inferiores. Os níveis de dosagem dos compostos activos nas composições do invento podem ser variados de modo a obter uma resposta terapêutica desejada, dependendo da via de administração, da gravidade da doença e da resposta do paciente. A combinação pode ser administrada na forma de composições separadas ou como uma única forma de dosagem contendo ambos os agentes.

Em adição, o presente invento refere-se à utilização de um composto de fórmula I para inibir a protease ácida de Candida em mamíferos, especialmente no Homem. Os compostos do presente invento são também úteis na prevenção ou tratamento de infecções causadas pela espécie Candida em mamíferos, especialmente no Homem. O presente invento refere-se também à utilização dos compostos do invento em combinação com um ou mais outros agentes anti-fúngicos. Os outros agentes anti-fúngicos são seleccionados de entre o grupo que consiste em anfotericina B, nistatina, flucitossina, cetoconazolo, miconazolo, clotrimazolo, fluconazolo e itraconazolo.

A capacidade dos compostos do invento para inibir a protease ácida de Candida pode ser posta em evidência in vitro pelo processo seguinte:

Isolamento e purificação de protease ácida de Candida albicans.

Organismo e condições de crescimento. Fez-se a cultura de Candida albicans ATCC10231 durante a noite em caldo Sabouraud (Difco) a 30 °C. Centrifugaram-se as células a 10 000xg durante 10 min. (4 °C) e lavou-se a pelota de células, uma vez, com solução salina tamponada com fosfato a 10 mM (PBS), pH 7,0. Fez-se a cultura das células lavadas (6×10^6 unidades de formação de colónias por ml) em base de azoto de levedura sem sulfato de amónio ou aminoácidos (Difco), mais glucose a 2% e caseína a 0,1% (fonte de azoto) a 37 °C.

Isolamento da proteínase. Atingiu-se a produção de proteínase máxima quando a cultura atingiu um pH de 3,5 a 4,0 (cerca de 48 h). Colheram-se então as células a 10 000xg durante 20 min. (4 °C) e filtrou-se o sobrenadante através de uma unidade de filtro de acetato de 0,2 μ (Nalgen). Concentrou-se o filtrado num concentrador Amicon (membrana PM30 ou YM10, 75 mm) e carregou-se 30 ml do concentrado numa coluna (1,5 x 44 cm) de azul Cibacron F3GA-agarose a 6% (Pierce Chem.) equilibrada com citrato de sódio a 10 mM, pH 6,5, contendo EDTA 1 mM e azida de sódio a 0,02% (Ray, T.L., e Payne, C.D. Infection and Immunity 58:508-514, 1990). Utilizou-se albumina de soro bovino (BSA) como substrato para monitorizar a coluna quanto à actividade de proteínase e para determinar as unidades proteolíticas totais. Definiu-se uma unidade proteolítica de BSA como um aumento de densidade óptica (comprimento de onda de 750 nm) de 0,100 sob condições de incubação de 37 °C durante 60 min. (Remold, H., Fasold, H., e Staib, F. Biochimica et Biophysica Acta 167:399-406, 1968). Eluíram-se as fracções com actividade proteolítica no volume de vazios com tampão de equilíbrio, coagularam-se e armazenaram-se a -70 °C. Determinou-se a pureza da proteínase e a massa molecular pelo sistema de electroforese Phast-gel (acrilamida a 12,5%) (Pharmacia). Determinou-se a proteína pelo processo de Lowry (Lowry. O.H., Rosenberg. N.J., Farr, A.L., e Randall, R.J. Journal of Biological Chemistry 193:263-275, 1951). Pode-se também utilizar um substrato fluorogénico, A78331, para monitorizar a produção e a purificação da proteínase. Este substrato, DABCYL-Gaba-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-

-Thr-EDANS (Holzman, T.F., Chung, C.C., Edalji, R., Egan, D.A., Gubbins, E.J., Rueter, A., Howard, G., Yang, L.K., Pederson, T.M., Krafft, G.A., e Wang, G.T. Journal of Protein Chemistry 9:663-672, 1990) contém o grupo EDANS fluorescente, ácido [5-(2-aminoetil)-amino]naftaleno-1-sulfónico, que se anula pelo grupo DABCYL, ácido 4-(4-dimetil-aminofenilazo)benzóico, desde que este faça parte da molécula (Matayoshi, E.D., Wang, G.T., Krafft, G.A., e Erickson, J. Science 247:954-958 (1990)). A proteólise deste composto pela proteinase fúngica liberta Thr-EDANS, que, quando activado a 340 nm, fluoresce a 490 nm com a mesma intensidade que o EDANS equimolar. Expressa-se a actividade em termos de nmol de EDANS libertado de A78331, 32 μ M sob as condições de incubação de 22 °C durante 60 min.. Uma unidade proteolítica de BSA foi equivalente a 1,03 nmol de EDANS libertado.

Processo do ensaio inibidor in vitro.

Ensaio de microtitulação. Realiza-se o ensaio para inibidores de protease ácida de C. albicans em tabuleiros de microtitulação com o substrato fluorogénico A78331. Testaram-se inicialmente compostos teste a 1 μ M, seguidos por um estudo de doses decrescentes até 0,2 nM para compostos possuindo inibição superior a 80% no controlo à dose de 1 μ M. A mistura reaccional consiste em 5 μ l de composto teste ou dimetilsulfóxido e 45 μ l de proteinase fúngica (0,13 unidades proteolíticas de BSA ou 0,13 nmol de EDANS libertado) em citrato de sódio 50 mM, pH 4,5, que se pré-incuba a 22 °C durante 30 min.. A reacção inicia-se com a adição de 50 μ l de substrato fluorogénico em tampão citrato e continua-se a incubação a 22 °C durante 90 min. Termina-se a reacção com 50 μ l de pepstatina (concentração final de 1 μ M) e transferem-se amostras de 210 μ l para placas de microfluor para quantificação da fluorescência num espectrofotómetro de luminescência (Perkin-Elmer modelo LS-50). O comprimento de onda de excitação é 340 nm e monitoriza-se a emissão a 490 nm (empregou-se um filtro de 430 nm). Expressa-se a inibição como a % de variação em intensidade relativa no grupo de controlo dimetilsulfóxido (sem inibidor). Determinam-se os valores de IC₅₀ a partir de representações de log da dose versus % de inibição no controlo.

A capacidade de um composto do invento para tratar uma infecção causada pela espécie Candida pode ser mostrada in vitro de acordo com os processos esboçados por El-Maghrabi, et al., Clin. Exp. Dermatol. 15 183 (1990); Ghannoum, J. Appl. Bacteriol-68 163 (1990); e Ray, et al., J. Invest. Dermatol. 83 37 (1984).

A capacidade de um composto do invento para tratar uma infecção causada pela espécie Candida pode ser mostrada in vivo de acordo com os processos esboçados por Ray, et al., J. Invest. Dermatol. 66 29 (1976); Ray, et al., Infect. Immun. 56 1942 (1988); Van Cutsem, et al., Sabouraudia 9 17 (1971); Sohnle, et al., J. Immunol. 117 523 (1976); Kobayashi, et al., Microb. Immunol. 33 709 (1989); Shimizu, et al., Microb. Immunol. 31 1045 (1987); Zotter, et al., Dermatol. Mon. Schr. 176 189 (1990); e Ruchel, et al., Zbl. Bakt. 273 391 (1990).

A capacidade de um composto do invento para evitar uma infecção causada pela espécie Candida pode ser mostrada de acordo com os processos esboçados por Meitner, et al., Infect. Immun. 58 2228 (1990) e Cole, et al., Mycoses 33 7 (1990).

A dose diária total de um composto do invento administrada ao Homem ou a outro mamífero para a inibição da protease ácida de Candida ou para o tratamento ou prevenção de uma infecção causada pela espécie Candida numa dose única ou em doses divididas pode estar em quantidades de, por exemplo, entre 0,001 e 10 mg/kg de peso corporal diariamente e mais usualmente de 0,01 a 10 mg. As composições da unidade de dosagem podem conter estas quantidades ou seus submúltiplos para perfazer a dose diária.

A quantidade de ingrediente activo que se pode combinar com os materiais transportadores para produzir uma única forma de dosagem variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

Entender-se-á no entanto que o nível da dose específico para qualquer paciente particular dependerá de vários factores incluindo a actividade do composto específico empregue, idade, peso

corporal, saúde geral, sexo, e dieta do paciente, tempo da administração, via de administração, da velocidade de excreção, combinação de drogas, e gravidade da doença particular que sofre a terapia.

Em adição, o presente invento refere-se à utilização de um composto de fórmula I para inibir proteases retrovirais e em particular para inibir a protease HIV-1 e a protease HIV-2. Os compostos de fórmula I são úteis para o tratamento ou profilaxia de doenças causadas por retrovírus, especialmente o síndrome de imunodeficiência adquirida ou uma infecção do HIV.

A potência inibitória dos compostos do invento contra a protease de HIV pode ser determinada pelo processo seguinte.

Ensaio fluorogénico para a selecção de inibidores da protease de HIV.

Dissolve-se um composto do invento em DMSO e dilui-se adicionalmente uma pequena alíquota com DMSO até 100 vezes a concentração final desejada para o teste. Realiza-se a reacção num tubo de 6 x 50 mm num volume total de 300 microlitros. As concentrações finais dos componentes no tampão reaccional são: acetato de sódio 125 mM, cloreto de sódio 1 M, ditiotreitol 5 mM, albumina de soro bovino 0,5mg/ml, substrato fluorogénico 1,3 μ M, 2% (v/v) de dimetilsulfóxido, pH 4,5. Após a adição do inibidor, coloca-se a mistura reaccional no suporte da célula do fluorómetro e incuba-se a 30 °C durante vários minutos. Inicia-se a reacção pela adição de uma pequena alíquota de protease de HIV fria. Regista-se a intensidade de fluorescência (excitação a 340 nM, emissão a 490 nM) em função do tempo. Determina-se a velocidade da reacção para os primeiros seis a oito minutos. A velocidade observada é directamente proporcional ao número de moles de substrato clivados por unidade de tempo. A percentagem de inibição é $100 \times (1 - (\text{velocidade em presença de inibidor}) / (\text{velocidade na ausência de inibidor}))$.



Substrato fluorogénico: Dabcyl-Ser-Gln-Asp-Tyr-Pro-Ile-Val-Gln-EDANS na qual DABCYL = ácido 4-(4-dimetilaminofenil)azobenzóico e EDANS = ácido 5-((2-aminoetil)amino)naftaleno-1-sulfónico.

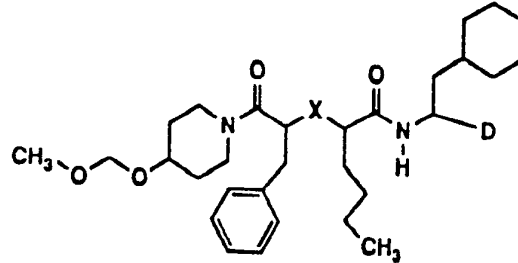
A actividade antiviral dos compostos do invento pode ser demonstrada utilizando o processo seguinte.

Incuba-se uma mistura de 0,1 ml (4×10^6 células (ml) de células H9 e 0,1 ml (100 unidades infecciosas) de HIV-13B num misturador durante 2 h. Lava-se a cultura resultante três vezes, ressuspende-se em 2 ml de meio, e trata-se com 10 μ l do composto do invento (5 mM em dimetilsulfóxido). Trata-se a cultura de controlo de uma maneira idêntica excepto que se omitiu o último passo. Após incubação da cultura durante oito dias sem mudança de meio, retira-se uma alíquota (0,1 ml) do sobrenadante e incuba-se com células H9 frescas num misturador durante 2 h. Lava-se a cultura resultante três vezes, ressuspende-se em 2 ml de meio, e incuba-se. Determina-se a capacidade de infecção do vírus utilizando o processo E.I.A do antigénio Abbott HTLV-III (Paul, et al., J. Med. Virol., 22, 357 (1987)).

O que se descreveu é meramente ilustrativo do invento e não se pretende limitar o invento aos compostos descritos. Pretende-se incluir as variações e mudanças que são óbvias aos peritos na arte, dentro do âmbito e natureza do invento, que se definem nas reivindicações anexas.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

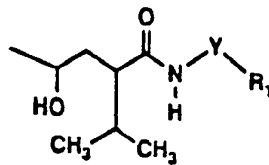
1 - Processo de preparação de um composto de fórmula:



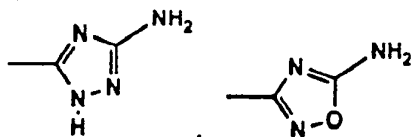
na qual X é O, NH ou S; e

D é

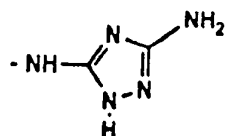
(i)



na qual Y é alquilenos C_1 a C_6 ou alquilenos C_1 a C_6 substituído; e R_1 é -CN, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, morfolinilo, morfolinilo substituído, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo substituído, tiomorfolinilo-dióxido, tiomorfolinilo-dióxido substituído, $-C(O)OR_{24}$ na qual R_{24} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou $-NHR_2$ na qual R_2 é hidrogénio, alcanoílo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, $-C(O)NHR_{17}$ na qual R_{17} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(S)NHR_{18}$ na qual R_{18} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-NHR_{19}$ na qual R_{19} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-SR_{22}$ na qual R_{22} é alquilo inferior,



, $-C(O)O$ -benzilo, $-C(O)R_{23}$ na qual R_{23} é alquilo inferior, $-SO_2NR_{26a}R_{26b}$ na qual R_{26a} e R_{26b} são seleccionados independentemente um do outro de entre alquilo inferior ou $-SO_2R_{27}$ na qual R_{27} é alquilo inferior ou $-Y-R_1$ é



, $-NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NH SO_2R_{27}$

na qual R_{27} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)NHR_{19}$ na

qual R_{19} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)SR_{22}$ na qual R_{22} é definido como anteriormente ou $-NHSO_2NHR_{26}$ na qual R_{26} é definido como anteriormente;

(ii) $-CH(OH)CH(OH)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ na qual R_{20} e R_{21} são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio e alquilo inferior;

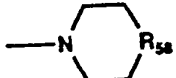
(iii) $-CH(OH)C(O)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ na qual R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

(iv) $-CH(OH)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ na qual R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

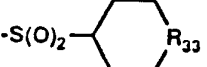
(v) $-C(O)CF_2CH_2N(R_{20})(R_{21})$ na qual R_{20} e R_{21} são definidos como anteriormente;

(vi) $-CH(OH)CH_2CH(CH(CH_3)_2)C(O)-N=C(N(CH_3)_2)(N(CH_3)_2)$;

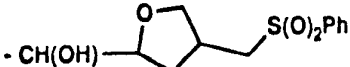
(vii) $-CH(OH)CH_2CH(CH(CH_3)_2)CH_2R_{50}$ na qual R_{50} é (a) $-OR_{51}$ na qual R_{51} é hidrogénio, $-CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, (b) $-SR_{52}$ na qual R_{52} é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou $-R_{54}-O-R_{55}$ na qual R_{54} é alquileno ou alquileno substituído e R_{55} é $-CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, (c) $S(O)_2R_{53}$ na qual R_{53} é alquilo inferior, fenilo, benzilo, piridilo, pirimidilo, imidazolilo, imidazolilo substituído com alquilo inferior, tiazolilo, tiazolilo substituído com alquilo inferior, piperidinilo ou $-R_{54}-O-R_{55}$ na qual R_{54} é alquileno ou alquileno substituído e R_{55} é $-CH_2OCH_3$ ou $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, (d) $-N(R_{56})(R_{57})$ na qual R_{56} e R_{57} são seleccionados independentemente um do outro de entre hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo e cicloalquilo substituído com hidroxí,

(e)  na qual R_{58} é O, S, $S(O)_2$ ou $N(R_{59})$

na qual R_{59} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo, ou

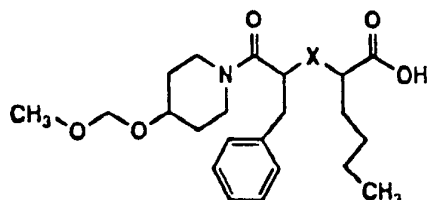
(f)  na qual R_{53} é $-N(R_{34})$ na qual R_{34} é

hidrogénio alquilo inferior ou benzilo; ou

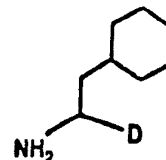
(viii)  ; ou um seu sal, éster



ou pró-droga farmacologicamente aceitável; com a condição de que o composto não seja N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida, caracterizado por compreender a reacção de um composto de fórmula:

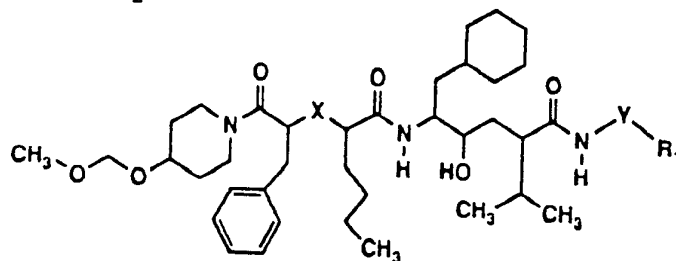


na qual X é definido como anteriormente, ou de um seu derivado activado, com um composto de fórmula:



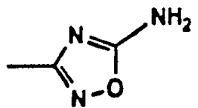
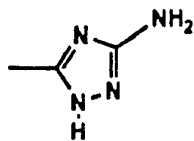
na qual D é definido como anteriormente.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula:

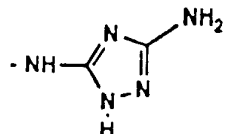


na qual X é O, NH ou S; e
na qual Y é alquilenos C_1 a C_6 ou alquilenos C_1 a C_6 substituído; e R_1 é -CN, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tiazolilo, morfolinilo, morfolinilo substituído, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo substituído, tiomorfolinilo-dióxido, tiomorfolinilo-dióxido substituído, $-C(O)OR_{24}$ na qual R_{24} é hidrogénio, alquilo inferior ou benzilo ou $-NHR_2$ na qual R_2 é hidrogénio, alcanóilo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, $-C(O)NHR_{17}$ na qual R_{17} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(S)NHR_{18}$ na qual R_{18} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-NHR_{19}$ na qual R_{19} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-SR_{22}$ na

qual R_{22} é alquilo inferior,



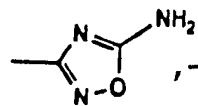
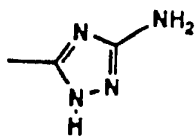
, $-C(O)O$ -benzilo, $-C(O)R_{23}$ na qual R_{23} é alquilo inferior, $-SO_2NR_{26a}R_{26b}$ na qual R_{26a} e R_{26b} são seleccionados independentemente um do outro de entre alquilo inferior ou $-SO_2R_{27}$ na qual R_{27} é alquilo inferior ou $-Y-R_1$ é



, $-NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(S)NH_2$, $-NHSO_2R_{27}$

na qual R_{27} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)NHR_{19}$ na qual R_{19} é definido como anteriormente, $-NHC(=N-CN)SR_{22}$ na qual R_{22} é definido como anteriormente ou $-NHSO_2NHR_{26}$ na qual R_{26} é definido como anteriormente; ou de um seu sal, éster ou pró-droga farmacologicamente aceitável; com a condição de que o composto não ser N-(3-(4-morfolino)propil)-5(S)-(2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)-piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etoxi-hexanamido)-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2-(S)-isopropil-hexanamida.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por, no composto preparado, X ser O ou NH e R_1 ser $-NHR_2$ na qual R_2 é hidrogénio, alcanóilo, hidroxialquilo, um grupo protector de N, $-C(O)NHR_{17}$ na qual R_{17} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(S)NHR_{18}$ na qual R_{18} é hidrogénio ou alquilo inferior, $-C(=N-CN)-NHR_{19}$ na qual R_{19} é hidrogénio, alquilo inferior, $-C(=N-CN)-SR_{22}$ na qual R_{22} é alquilo inferior,



, $-C(O)O$ -benzilo, $-C(O)R_{23}$ na qual R_{23} é

alquilo inferior, $-SO_2NR_{26a}R_{26b}$ na qual R_{26a} e R_{26b} são seleccionados independentemente um do outro de entre alquilo inferior ou $-SO_2R_{27}$ na qual R_{27} é alquilo inferior.

4 - Processo de acordo com uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o composto preparado ser seleccionado de entre o grupo que consiste em:

N-(3-(4-morfolino)propil)5(S)-(N-1(S)-(4-(metoximetoxi)pi-

peridin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclohexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida;

N-(2-(4-morfolino)etil)5(S)-(N-1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclohexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida;

N-(3-(4-óxido-4-morfolino)propil)5(S)-(N-1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclohexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida;

N-(3-(1-imidazolil)propil)5(S)-(N-1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclohexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida;

N-(2-((3-amino-1H-1,2,4-triazol-5-il)amino)etil)5(S)-(N-1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)-6-ciclohexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida; e

(2S,4S)-2-[(N-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonil-2-fenil)etil-L-norleucinamido)]-1-ciclohexil-4-hidroxi-5-isopropilsulfonilmetil-6-metil-heptano; ou um seu sal, éster ou pró-droga farmacêuticamente aceitável.

5 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva caracterizado por compreender associar um transportador farmacêutico com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 1.

6 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento da hipertensão ou insuficiência cardíaca congestiva caracterizado por compreender associar um transportador farmacêutico com uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de acordo com a reivindicação 2.

Lisboa, 14. AGO. 1991

Por ABBOTT LABORATORIES

=O AGENTE OFICIAL=

