



( I O ) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 91046 B

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

C07D233/26 A C07C271/22 B  
A61K031/41 B A61K031/27 B  
C07C237/02 B A61K031/16 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.07.03	(73) <i>Titular(es):</i> G.D. SEARLE & CO 5200 OLD ORCHARD ROAD SKOKIE ILLINOIS 60077 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.07.01 US 214234	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.02.08	(72) <i>Inventor(es):</i> GUNNAR J. HANSON US JOHN S. BARAN US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 06/94 1994.06.17	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ALQUILAMINOCARBONIL-AMINODIOL DE AMINO-ÁCIDOS, ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

91046

G. D. SEARLE & CO.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS ALQUILAMINOCARBONIL-AMINODIOL DE AMINO-ÁCIDOS, ÚTEIS COMO AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS"

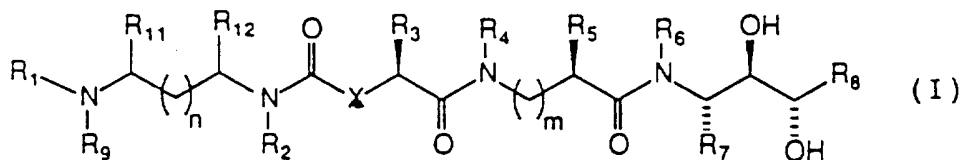
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

**Resumo**

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos não peptídicos, geralmente designados por derivados alquilaminocarbonil-aminodiol de amino-ácidos, os quais são úteis como inibidores de renina para o tratamento da hipertensão.

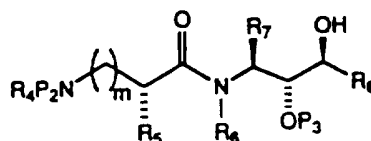
São de particular interesse os compostos que apresentam a fórmula (I):



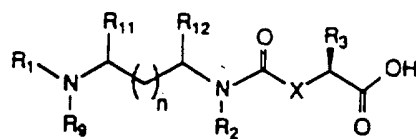
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio ou metileno; cada um de R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> é independentemente seleccionado a

partir de hidrogénio, metilo, etilo, t-butoxicarbonilo e metoximetilcarbonilo;  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo;  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que cada de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo;  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo;  $R_8$  é isobutilo; cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio;  $m$  é zero ou um;  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável; com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

O processo de preparação consiste em se acoplar um composto de fórmula:



em que  $P_2$  é hidrogénio ou um grupo protector de azoto e  $P_3$  é hidrogénio ou um grupo protector do oxigénio, com um composto de fórmula:



utilizando métodos de acoplamento amida/peptideo.

 - 3 -

## PEDIDO DE PATENTE AFIM

Este pedido de patente é uma continuação em parte do Pedido de Patente dos E.U.A. No. de Série 07/214,234, apresentado em 1 de Julho de 1988.

### CAMPO DO INVENTO

Os compostos inibidores de renina são conhecidos por controlarem a hipertensão. São aqui considerados de especial interesse os compostos não peptídicos úteis como agentes inibidores de renina.

### ANTECEDENTES DO INVENTO

A renina é uma enzima proteolítica produzida e segregada para dentro do fluxo sanguíneo das células justaglomerulares do rim. No fluxo sanguíneo, a renina cliva uma ligação peptídica na proteína angiotensinogénio do soro para produzir um decapeptídeo conhecido como angitensina I. Uma segunda enzima conhecida como enzima conversora da angiotensina, cliva a angiotensina I para produzir o octapeptídeo conhecido como angitensina II. A angiotensina II é um potente agente vasoconstrictor responsável pela vasoconstrição e elevação da pressão cardiovascular. Têm sido feitas tentativas para controlar a hipertensão por bloqueamento da acção da renina ou por bloqueamento da formação de angiotensina II no corpo com inibidores da enzima conversora da angitensina I.

As classes de compostos publicados como inibidores da acção da renina sobre o angiotensinogénio incluem anticorpos de renina, pepstatina e seus análogos, fosfolípidos, análogos de

angiotensinogénio, análogos afins de pró-renina e aldeídos peptídicos.

Um peptídeo isolado a partir de actinomyces foi referido como um inibidor de aspartil-proteases tais como peppsina, catepsina D e renina [Umezawa et al, em J. Antibiot. (Tóquio), 23:259-262 (1970)]. Este peptídeo, conhecido como pepstatina, mostrou reduzir a pressão sanguínea in vivo após a injeção de renina de porco em ratas nefrectomizadas [Gross et al, Science, 175, 656 (1971)]. A pepstatina apresenta as desvantagens da baixa solubilidade e de inibir as proteases ácidas, para além da renina. Foram sintetizadas pepstatinas modificadas numa tentativa para aumentar a especificidade para a renina humana relativamente a outras enzimas fisiologicamente importantes. Embora algum grau de especificidade tenha sido conseguido, esta aproximação conduziu a hepta- e octapeptídeos de peso molecular bastante mais elevado [Boyer et al, Nature, 303, 81 (1983)]; os peptídeos de peso molecular elevado são geralmente considerados indesejáveis como medicamentos por causa da absorção gastrointestinal ser prejudicada e a estabilidade no plasma ser comprometida.

Têm sido referidos aldeídos peptídicos curtos como inibidores de renina [Koboku et al, Biochim. Biophys. Res. Commun., 118, 929 (1984); Castro et al, FEBS Lett., 167, 273 (1984)]. Tais compostos têm um grupo aldeído C-terminal e seriam do mesmo modo instáveis in vivo.

Têm sido descritos outros compostos peptídicos como inibidores de renina. O pedido de PE No.128.762, publicado em 16 de Dezembro de 1984, descreve compostos dipeptídicos e tripeptídicos contendo glicol como inibidores de renina [ver também Hanson et al, Biochim. Biophys. Res. Comm., 132:155-161 (1985),

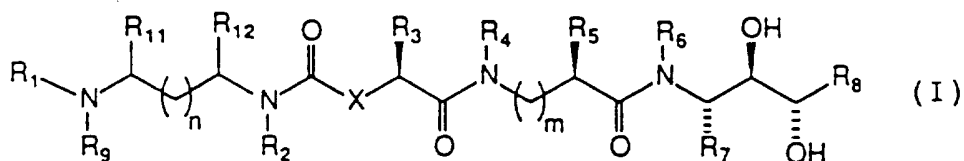
146:959-963 (1987)1. O pedido de PE No.181.110, publicado em 14 de Maio de 1986, descreve derivados de histidina dipeptídicos como agentes inibidores de renina. O pedido de PE No.189,203, publicado em 30 de Julho de 1986, descreve peptidil-aminodíois como inibidores de renina. O pedido de PE No.200,406, publicado em 10 de Dezembro de 1986, descreve alquilnaftil-metilpropionil-histidilo-amino-hidroxi-alcanoatos como inibidores de renina. O pedido de PE No.216,539, publicado em 1 de Abril de 1987, descreve compostos alquilnaftil-metilpropionil-aminoacil-aminoalcanoato como inibidores administrados oralmente para o tratamento da hipertensão associada com renina. O pedido de PE No.229.667 descreve compostos acil- $\alpha$ -aminoacil-aminodiol tendo um grupo terminal piperazinilcarbonilo ou alquilaminoalquilcarbonilo no terminal N do amino ácido, tal como a 2(S)-{[(1-piperazinil)carbonil]oxil-3-fenilpropionil}-Fen-His-amida do 2(S)-amino-1-ciclo-hexil-3(R), 4(S)-di-hidroxi-6-metil-heptano. O Pedido de Patente PCT No. WO 87/043349, publicado em 30 de Julho de 1987, descreve derivados aminocarbonil-aminoacil-hidroxiéter tendo um substituinte terminal contendo alquilamino e que são descritos como tendo actividade inibidora da renina para o tratamento da hipertensão. O Pedido PE No.300,189 publicado em 25 de Janeiro de 1989, descreve derivados mono-hídricos de amino-ácidos tendo um terminal N alquilamino-alquilamino mencionado como útil no tratamento da hipertensão.

Relativamente a outros artigos que descrevem esforços anteriores para descobrir inibidores de renina, ver Marshall, Federatio Proc., 35: 2494-2501 (1976); Burton et al, Proc. Ntl. Acad. Sci.USA, 77: 5476-5479 (1980); Suketa et al, Biochemistry, 14: 3188 (1975); Swales, Pharmac. Ther., 7: 173-201 (1979); Kobuku et al, Nature, 217: 456-457 (1986); Matsushita et al, J. Antibiotics, 28: 1016-1018 (1975); Lazar et al, Biochem. Pharma., 23: 2776-2778 (1974); Miller et al, Biochem. Pharm., 21:

2941-2944 (1972); Haber, Clinical Science, 59: 7s-19s (1980); Rich et al, J. Org. Chem., 43: 3624 (1978); J. Med. Chem., 23: 27 (1980); especialmente Haber, Clin. and Exper. Hyper., A5(7&8), 1193 (1983); e Pedidos de Patente Europeia 172346A e 172347A publicados em 26 de Fevereiro de 1986.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

Os derivados de aminoalquilaminocarbonil-aminodiol de amino-ácidos, não peptidílicos, tendo utilidade como inibidores de renina para o tratamento da hipertensão em mamíferos constituem uma família de compostos de Fórmula I:



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e >NR<sub>10</sub>, com R<sub>10</sub> seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, alcóxicarbonilo, benziloxycarbonilo, alcancóilo inferior, cicloalquilo, alcóxiacilo, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, heterociclilalquilo, naftilo e naftilmetilo, em que qualquer um destes grupos, tendo uma posição substituível, pode ser facultativamente substituído com um ou mais radicais seleccionados a partir de alquilo, alcóxi, alquénilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano e fenilo; em que R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado, tendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, grupo heterocíclico esse que tem 4 a



10 membros de anel e contem, como um membro do anel, o átomo de azoto ao qual  $R_1$  e  $R_2$  estão ligados dentro da referida Fórmula I; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilalquilo, acilaminoalquilo, fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo, em que a porção aromática de qualquer dos referidos fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo pode ser substituída por um ou mais halo ou alquilo ou por ambos; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de cicloalquilo, fenilo, cicloalquilalquilo e fenilalquilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, alqueno, alquino e ciano; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueno e alcóxicarbonilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo e fenilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, heterociclilalquilo, sulfonil-heterociclilalquilo e acil-heterociclilalquilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo e imidazolemetilo.

Duas famílias distintas de compostos inibidores de renina são especificadas dentro da Fórmula I, nomeadamente, sendo aquelas famílias definidas pelos valores de m. A primeira família de compostos consiste naqueles derivados de  $\alpha$ -amino-ácidos definidos pela condição de m ser zero. A segunda família de compostos consiste naqueles derivados de  $\beta$ -amino-ácidos definidos pela condição de m ser um.

Uma família preferida de compostos consiste naqueles compostos de Fórmula I em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, alcanóilo inferior, alcoxiacilo, heterociclilalquilo, fenilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de fenilalquilo, naftilmetilo, piridilmetilo, ciclo-hexilalquilo, piridiletilo e piridilpropilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de ciclo-hexilmetilo e benzilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo e haloalquilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo inferior; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, imidazolemetilo, imidazole-etilo, tiazolemetilo, piridilmetilo, sulfonil-imidazolemetilo, e acil-imidazolemetilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e imidazolemetilo.

Uma outra família preferida de compostos consiste naqueles compostos de Fórmula I em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, alcoxiacilo, heterociclilalquilo, benzilo e alcoxicarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados em conjunto para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, fenilpropilo, ciclo-hexilmetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo,  $n$ -propilo, isobutilo e perfluoropropilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

Uma família mais preferida de compostos consiste naqueles compostos de Fórmula I em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxiacilo, alcóxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo, ciclo-hexilmetilo e 2-piridiletilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo, n-propilo e isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

Uma família particularmente preferida de compostos consiste naqueles compostos de Fórmula I em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxi-carbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico



saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo, ciclo-hexilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

Uma família mais particularmente preferida de compostos consiste naqueles compostos de Fórmula I em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, de entre hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número

inteiro seleccionado a partir de zero a três; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R<sub>5</sub> ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R<sub>5</sub> ser metilo ou etilo.

A família de compostos de Fórmula I mais preferida consiste nos seguintes compostos:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-(N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-(N-[2-(N-piperidino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-(N-[2-(N-piperidino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-(2-fenetil)-propionil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-benzil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-{N-[4-(N-metilamino)butil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-((N-metil-N-Boc-amino)etil)butil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-{N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

o sal trifluoroacetato da 3-{N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

A menos que descritos de outra maneira, os grupos químicos aqui descritos deverão ter os significados que se seguem:

"Alquilo" inclui radicais alquilo lineares ou ramificados.

"Alquilo inferior" significa radicais alquilo contendo de um até cerca de 10 átomos de carbono numa configuração linear ou ramificada, exemplo dos quais incluem metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 1-metil-hexilo, n-heptilo, 2-etil-heptilo, n-octilo, 3-propilooctilo, n-nonilo, 4-butilnonilo, n-decilo e outros grupos semelhantes.

"Haloalquilo" significa radicais alquilo substituídos em uma ou mais posições substituíveis com um mais grupos halo. Grupos haloalquilo preferidos são aqueles resultantes de radicais alquilo inferior substituídos em pelo menos uma posição com um, dois ou três grupos halo tais como fluoro ou cloro, dos quais um exemplo específico é o trifluorometilo.

"Alquilcicloalquilo" significa um alquilo ciclizado tendo desde quatro até cerca de nove átomos de carbono de anel, sendo um ou mais dos átomos de carbono substituíveis do anel substituído com um grupo alquilo, de preferência um grupo alquilo inferior.

"Alcoxicarbonilo" significa um radical oxicarbonilo tendo um grupo alquilo, de preferência alquilo inferior, ligado ao átomo de oxigênio.

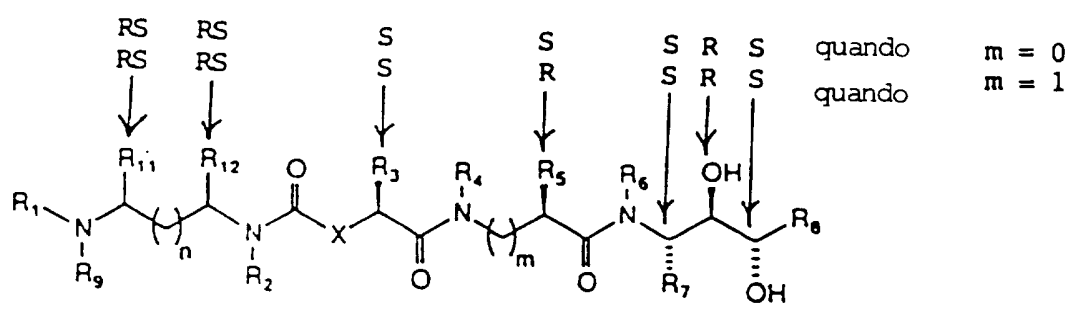
"Arilo" significa um radical hidrocarboneto aromático resultante de um sistema de anel homocíclico ou heterocíclico, tal como fenilo, naftilo, e piridilo.

"Acilo" significa uma porção carbonilo ligada a uma porção hidrocarboneto, tipicamente um grupo alquilo ou alquilo inferior.

"Heterociclilalquilo" significa um grupo ciclizado tendo três a cerca de dez membros de anel, dos quais um a cerca de três de tais membros de anel é(são) um heteroátomo(s) selecionado(s) de entre oxigénio, azoto e enxofre, sendo os restantes membros de anel átomos de carbono e sendo tal grupo ciclizado totalmente não saturado, ou parcialmente saturado, ou totalmente saturado, e tendo um grupo alquilo ligado a qualquer membro de anel, excepto a um átomo de azoto do anel, grupo alquilo através do qual o anel heterocíclico é ligado à estrutura principal da Fórmula I. Exemplos de heterociclilo são (1H-imidazol-4-il)metilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, (1H-pirimid-4-il)metilo, 2-(1H-pirimid-4-il)etilo, (1H-piridin-4-il)metilo, 2-(1H-piridin-4-il)etilo.

Baseado no exposto anteriormente, os significados dos seguintes termos deverão ser facilmente discerníveis, nomeadamente, "acilaminoalquilo", "cicloalquilo", "alcoxiacilo", "cicloalquilalquilo", "fenilalquilo" e "alcoxi".

Os compostos de Fórmula I têm pelo menos cinco carbonos assimétricos. Tais compostos quer na forma isomérica pura quer na forma de misturas diastereoméricas estão incluídos nos compostos de Fórmula I do invento. Muitos dos inibidores de renina mais activos são fornecidos por compostos tendo um arranjo específico dos carbonos estereogénicos. Dentro da Fórmula I, lendo desde o terminal N até ao terminal C ((terminando com a porção diol), as configurações preferidas para os carbonos assimétricos são como se segue:



Os compostos de Fórmula I mostraram inibir a renina e, deste modo, limita a produção de angiotensina I a qual, por seu turno, limita a produção de angiotensina II em mamíferos. A angiotensina II é um potente vasoconstrictor e participa na formação de aldosterona que regula o equilíbrio do sódio e água em mamíferos. Deste modo, os compostos de Fórmula I são terapêuticamente úteis em métodos para o tratamento da hipertensão por administração a um paciente hipertensivo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I. A frase "paciente hipertensivo" significa, neste contexto, um sujeito mamífero sofrendo dos efeitos da hipertensão ou susceptível a doenças hipertensivas se não for tratado para prevenir ou controlar tal hipertensão.

Estes compostos podem ser formulados em formas de dosagem farmacologicamente aceitáveis por qualquer de um número de veículos e diluentes bem conhecidos. Os compostos podem ser formulados usando sais de adição de ácidos farmacologicamente aceitáveis e podem ser usados numa forma hidratada adequada. Os compostos formulados podem ser administrados em formas de dosagem orais tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, ou grânulos. Os compostos podem também ser administrados intramuscularmente, usando formas conhecidas da técnica farmacêutica. Em geral, a forma preferida de administração é a oral. É utilizada uma quantidade terapêuticamente eficaz, mas não tóxica, do composto

no tratamento da pressão sanguínea elevada em mamíferos. O regime de dosagem para a prevenção ou tratamento da hipertensão com os compostos de Fórmula I, é seleccionado tendo em consideração uma variedade de factores, incluindo o tipo, idade, peso, sexo, e condição médica do paciente, a severidade da hipertensão, a via de administração, e o composto específico empregado. As dosagens dos compostos estão originalmente na gama de cerca de 0,5 até cerca de 100mg/kg (composto activo-para-peso corporal), e de preferência de cerca de 1,0 até cerca de 20mg/kg dado oralmente ou por injeção.

Os compostos de Fórmula I podem também ser úteis como agentes de diagnóstico para a identificação da hipertensão devida ao excesso de renina.

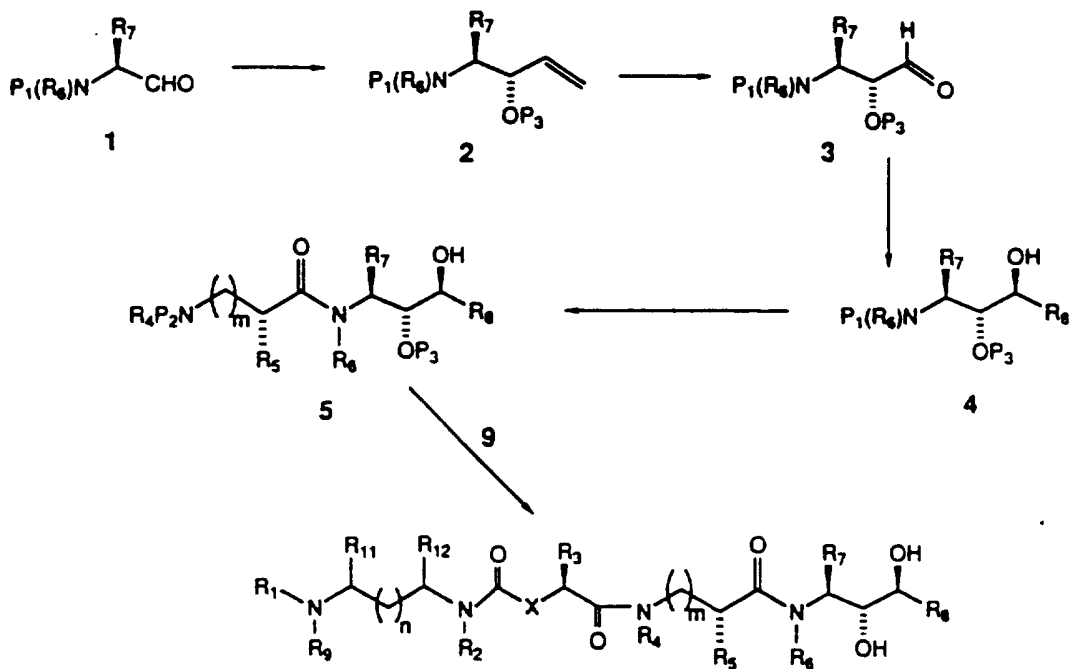
Os compostos de Fórmula I podem ser administrados como pró-medicamentos. De preferência, a esterificação de um ou mais dos grupos hidroxilo dos compostos de Fórmula I é realizada com amino-ácidos para fazer aminoésteres, com succinatos para fazer ésteres de ácido succínico, com ácidos alcanóicos para fazer ésteres de ácidos carboxílicos tais como valeratos, ou com fosfonatos para fazer ésteres de ácidos fosfóricos. Os aminoésteres e valeratos dos compostos de Fórmula I são os mais preferidos.

Os procedimentos para a preparação de compostos de Fórmula I são descritos nos esquemas e descrições apresentados nos Esquemas Gerais Sintéticos I & II conjuntamente com os procedimentos específicos descritos nos Exemplos 1-31, os quais serão apresentados mais adiante. Os substituintes A, X e R<sub>1</sub> até R<sub>11</sub> são como anteriormente descritos para os substituintes da Fórmula I.

### ESQUEMAS SINTÉTICOS GERAIS I & II

Um aldeído adequadamente protegido 1 (Esquema I) é tratado com um reagente de Grignard, de preferência brometo de vinilmagnésio de modo a obter-se o vinil-carbinol 2. Este material, adequadamente protegido, é oxidado, de preferência com azono, seguido por tratamento com dimetilsulfóxido para dar 3. Este aldeído é feito reagir com um reagente organometálico tal como cloreto de isobutilmagnésio para dar o composto 4. O intermediário é desprotegido, em seguida acoplado, utilizando a metodologia padrão de acoplamento amida/peptideo, a qualques dos derivados alfa ou beta-amino-ácidos, adequadamente protegidos, para dar o composto 5. Este intermediário é desprotegido, em seguida acoplado, utilizando a metodologia padrão de acoplamento amida/peptideo, ao intermediário 9 (mostrado no Esquema II) para dar o inibidor de renina 6. O Esquema Sintético II mostra vias sintéticas para o intermediário 9, utilizando a reacção de intermediários 7 e 8, seguida por desprotecção. A síntese de vários tipos de intermediários 6 (mostrados mais explicitamente como intermediários 11, 13 e 15) está representada, dependendo do facto de X ser O, CH<sub>2</sub> ou NHR<sub>10</sub>. Se X = O, um derivado, adequadamente protegido, de ácido láctico, é tratado com fosgénio ou carbonildi-imidazole de modo a obter-se o intermediário 11. Se X = CH<sub>2</sub>, um derivado, adequadamente protegido, de ácido succínico, é activado por tratamento com base/cloroformato de isobutilo ou outro agente de activação padrão de modo a obter-se o intermediário 13. Se X = NHR<sub>10</sub>, um derivado, adequadamente protegido, de amino-ácido, é activado por tratamento com fosgénio ou outro agente de activação de modo a obter-se o intermediário 15.

Esquema Sintético I



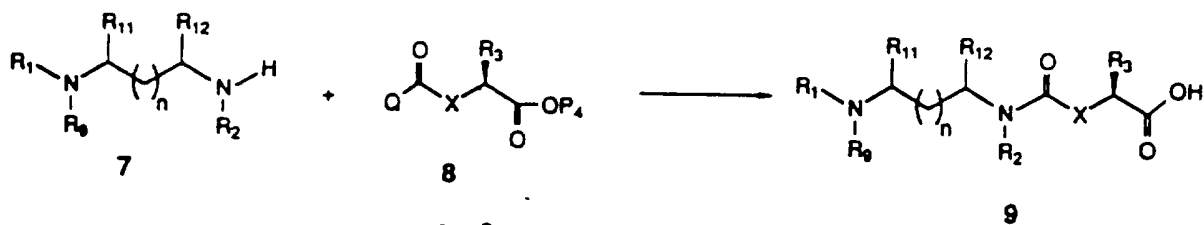
$P_1$  é um grupo N-protector

$P_2$  é H ou um grupo N-protector

$P_3$  é H ou um grupo protector de oxigénio

6 (Formula I)

Esquema Sintético II



Sintese de 8:

X = O:



X = CH2:



X = NR10H:



Q é um grupo activador tal como Cl, imidazole  
 $P_4$  é alquilo, benzilo, grupo protector de oxigénio

São apresentados os exemplos seguintes para ilustrar o presente invento, os quais não têm como finalidade limitar o seu âmbito. Aqueles que forem peritos nesta técnica poderão facilmente compreender que variações conhecidas das condições e processos dos procedimentos preparativos a seguir apresentados, podem ser utilizadas para preparar estes compostos. Todas as temperaturas estão expressas em graus centígrados. Na descrição sintética anterior e nos exemplos que se seguem, as abreviaturas têm os significados como a seguir indicados:

BOC = butiloxicarbonilo  
i-Bu = isobutilo  
Leu = leucina  
Ac = acilo  
Me = metilo  
TFA = ácido trifluoroacético  
THF = tetra-hidrofurano  
im = imidazole

#### Exemplo 1

(3S,4S)-N-[(terc-Butiloxi)carbonil]-4-amino-3-acetoxi-5-fenilpentano

A preparação dos intermediários foi levada a cabo usando o procedimento descrito em Hanson, et al., (1985) J. Org. Chem. 50, 5399.

Exemplo 2

(2R,3S)-N-[(terc-Butiloxi)carbonil]-3-amino-2-acetoxi-4-fenilbutanal

A preparação do intermediário anterior foi levada a cabo como descrito em Hanson, et al. atrás referido. Fez-se borbulhar ozono/oxigénio a  $-70^{\circ}\text{C}$  dentro de uma solução de 2,55g (8,0mmol) do acetato alílico do Exemplo 1 em 100ml de cloreto de metileno até persistir uma cor azul intensa. Introduziu-se oxigénio até a cor azul desaparecer completamente, em seguida adicionou-se 3,0ml de  $\text{Me}_2\text{S}$  e a solução foi deixada aquecer até  $0-5^{\circ}\text{C}$  e repousar de um dia para o outro. O solvente foi removido a  $0^{\circ}\text{C}$  sob vácuo produzindo o composto em epígrafe sob a forma de um óleo amarelo espesso, o qual foi usado no passo seguinte sem purificação.

Exemplo 3

(2S,3R,4S)-N-[(terc-Butiloxi)carbonil]-2-amino-1-fenil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

O óleo preparado no Exemplo 2 foi dissolvido sob azoto em 100ml de THF seco e arrefecido até  $-70^{\circ}\text{C}$ . A esta solução foi adicionado 13ml (26mmol) de uma solução 2.0m de cloreto de isobutilmagnésio em éter e a mistura agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitou-se durante 2h. Após decomposição com  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  a mistura foi diluída com éter, lavada duas vezes com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , em seguida seca e os solventes removidos por evaporação sob vácuo. O resíduo foi deixado repousar de um dia para o outro em  $\text{MeOH}$  a  $80\%/\text{H}_2\text{O}$  contendo hidróxido de amónio em excesso. O  $\text{MeOH}$  foi removido por

evaporação e a mistura foi extraída com éter. Estes extractos foram combinados, lavados com água, com  $\text{KHSD}_4$ , em seguida secos e evaporados de modo a obter-se 2,36g de um vidro amarelo, o qual cristalizou a partir 50ml de pentano após repouso de um dia para o outro. O pó branco-amarelado obtido foi recristalizado a partir de éter-hexano e deu origem ao composto em epígrafe (0,41g) sob a forma de agulhas felpudas brancas, p.f. 134-136°C, Rf (éter): mancha única, 0,6. Por cromatografia dos líquidos mãe e cristalização das fracções apropriadas, obteve-se 0,22g adicionais de produto, p.f. 138-139°C.

Análise: Calcul. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_4$  (337,45): C, 67,62; H, 9,26;  
N, 4,15.

Encontr.: C, 67,51 ; H, 9,43; N, 4,24.

#### Exemplo 4

(2S,3R,4S)-N-[(terc-Butiloxi)carbonil]-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

O diol do Exemplo 3, 0,27g, foi reduzido em MeOH com  $\text{H}_2$  a 60psi (4,2kgf/cm<sup>2</sup>) e 60°C em 3h usando catalisador de Rh a 5%/C. Após filtração, o solvente foi removido por evaporação e os cristais brancos foram recristalizados a partir de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -hexano para se obter agulhas minúsculas do composto em epígrafe, 0,19g, p.f. 126-128°C; posterior recristalização deu origem a p.f. 128,5-129,5. Rf(éter): mancha única, 0,8.

Análise: Calcul. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  (343,50): C, 66,43; H, 10,86;  
N, 4,08.

Encontr.: C, 66,43; H, 11,01; N, 4,03.

### Exemplo 5

L-Leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

O composto em epígrafe do Exemplo 4 foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) durante 30 minutos à temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo foi neutralizado com carbonato de potássio aquoso e a amina livre foi extraída com acetato de etilo. Esta amina foi então acoplada a Boc-L-leucina-OH seguindo o procedimento geral dado no Exemplo 6. A amida resultante foi tratada com TFA durante 30 minutos à temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo foi neutralizado com carbonato de potássio aquoso e a mistura extraída com acetato de etilo. Após evaporação, obteve-se a base livre em epígrafe: Rf = 0,45 (mancha única, cloreto de metileno/MeOH 9:1, sílica); Espectro RMN (DMSO) a 400MHz: consistente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para  $C_{20}H_{40}N_2O_3 + 0,5 H_2O$ : C, 65,70; H, 11,31; N, 7,67.

Encontr.: C, 65,62; H, 11,01; N, 7,49.

### Exemplo 6

Boc-(im Tosil)-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

A uma solução de N-Boc-(im-tosil)-L-histidina (809mg, 1,6eq) em cloreto de metileno (5ml) arrefecido com um banho de gelo/sal foi adicionada N-metilpiperidina (0,240ml, 1,6eq) seguido pela adição de cloroformato de isobutilo (0,224ml, 1,4eq). Após 5 minutos, a base livre (300mg, 1,23mmol), que tinha

sido previamente formada por tratamento do composto em epígrafe do Exemplo 4 com ácido trifluoroacético, seguido por carbonato de potássio como descrito no Exemplo 5, dissolvida em cloreto de metileno (5ml), foi adicionada e a mistura reaccional foi agitada a 0°C de um dia para o outro ca. 15h. O cloreto de metileno foi evaporado in vacuo para produzir um residuo oleoso que foi partilhado entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada e depois lavada com solução de  $\text{KHSO}_4$  (1M) suida de  $\text{NaHCO}_3$  (1M). A camaada de acetato de etilo foi seca ( $\text{MgSO}_4$ ) e evaporada in vacuo para produzir um sólido branco, que foi recristalizado a partir de metanol/éter dietílico. Isto deu origem ao composto em epígrafe; (560mg, 72% de rendimento), sendo a  $^1\text{H}$  RMN a 300MHz totalmente consisente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{O}_7\text{N}_4\text{S} + 0,75 \text{H}_2\text{O}$ : C, 59,28; H, 8,01; N, 8,64.

Encontr.: C, 59,31; H, 7,98; N, 8,63.

#### Exemplo 7

(im-Tosil)-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

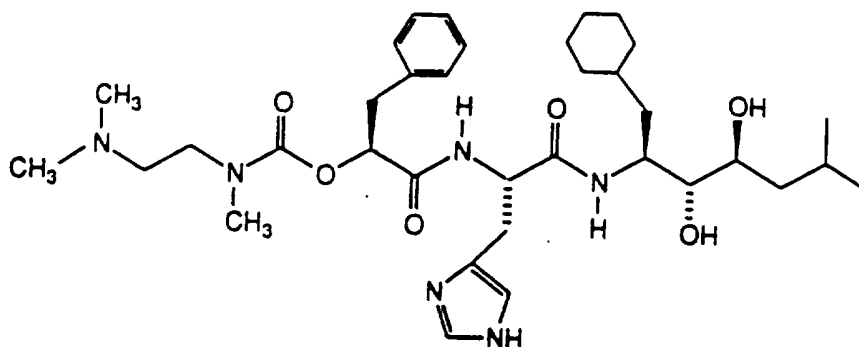
A uma solução agitada do composto em epígrafe do Exemplo 6 (3,78g, 5,96mmol) em cloreto de metileno (20ml) e metanol (5ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (25ml). A mistura reaccional foi agitada a temperatura ambiente durante 30min e depois vertida sobre uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A solução foi ajustada a  $\text{pH} > 12$  por adição de carbonato de potássio e depois extraída com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram secos ( $\text{MgSO}_4$ ), e evaporados para produzir um residuo sólido branco. A recristalização a partir de metanol/éter dietílico deu

origem ao composto em epigrafe; (2,8g, 88% de rendimento);  
espectro  $^1\text{H}$  RMN a 300MHz: consistente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5 + 0,7 \text{H}_2\text{O}$ : C, 59,25; H, 7,99;  
N, 10,24.

Encontr.: C, 59,29; H, 7,75; N, 10,15.

## Exemplo 6



D-{N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilcarbonil}-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-dihidroxi-6-metil-heptano

A uma solução agitada de ácido D-(N-metil-2-metoxietil-aminocarbonil)-3-L-fenilacético (200mg, 0,375mmol) [o composto em epígrafe do Exemplo 14] em cloreto de metileno (5ml) num banho de gelo/sal foi adicionada N-metilpiperidina (0,10ml, 0,82mmol), seguida por cloroformato de isobutilo (94mg, 0,69mmol). Após 5min, o composto em epígrafe do Exemplo 7 (390mg, 0,69mmol) em cloreto de metileno (5ml) foi adicionado e a mistura reaccional foi agitada a 0°C durante ca. 15 horas. O cloreto de metileno foi evaporado in vacuo para produzir um resíduo oleoso que foi partilhado entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio saturado aquoso. A camada orgânica foi separada e seca ( $MgSO_4$ ). Depois de evaporação, o resíduo bruto foi dissolvido em metanol (4ml) ao qual se adicionou solução de hidróxido de potássio (1ml, 1M). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos, evaporada até à secura e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram lavados com água, ácido cítrico (1M) e bicarbonato de sódio aquoso saturado e secos sobre  $MgSO_4$ . A

evaporação do solvente deu origem a um resíduo amarelo que foi recristalizado a partir de éter dietílico para produzir o composto em epígrafe (60mg, 14% de rendimento).

Análise: Calcul. para  $C_{35}H_{56}N_6O_6 + 2,5 H_2O$ : C, 59,89; H, 8,76; N, 11,97.

Encontr.: C, 59,78; H, 8,43; N, 11,85.

A  $^1H$  RMN a 300MHz foi consistente com a estrutura proposta.

#### Exemplo 9

O-(N-(N-metil-N-Boc-aminoetil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-(im-tosil)-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclohexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

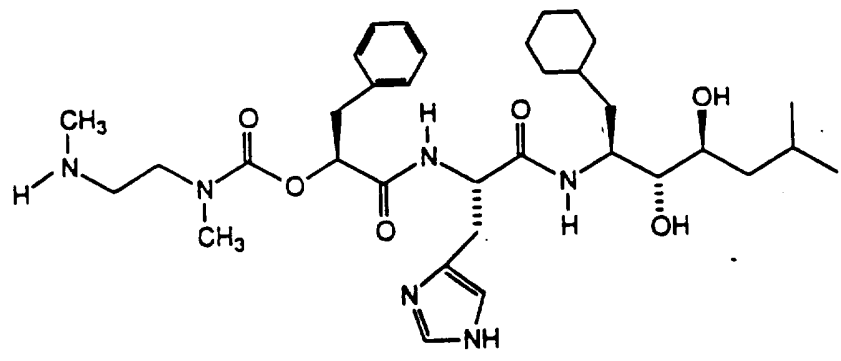
A uma solução de ácido O-(N-(N-metil-N-Boc-aminoetil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico (355mg, 0,93mmol) em cloreto de metileno (2ml) foi adicionada N-metilpiperidina (101mg) em cloreto de metileno (1ml). Esta solução foi arrefecida a 0°C e adicionou-se cloroformato de isobutilo (132mg) em cloreto de metileno. Após 8,5 minutos, o composto em epígrafe do Exemplo 7 (500mg, 0,94mmol) foi adicionado sob a forma de um sólido numa única porção. A mistura deixada a repousar a 0-4°C durante 50 horas e depois evaporada. O resíduo foi retomado em acetato de etilo e lavado com água, seguida por ácido cítrico 0,5M (3x20ml),  $NaHCO_3$  a 5% (3x20ml), salmoura, seco ( $Na_2SO_4$ ) e evaporado de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma esbranquiçada: 612mg (73% de rendimento).

Análise: Calcul. para  $C_{46}H_{68}N_{10}O_{10}S + 0,25H_2O$ : C, 61,27; H, 7,65; N, 9,32.

Encontr.: C, 60,96; H, 7,61; N, 8,98.

A  $^1\text{H}$  RMN a 200MHz foi consistente com a estrutura proposta.

Exemplo 10



O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil]-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-dihidroxi-6-metil-heptano

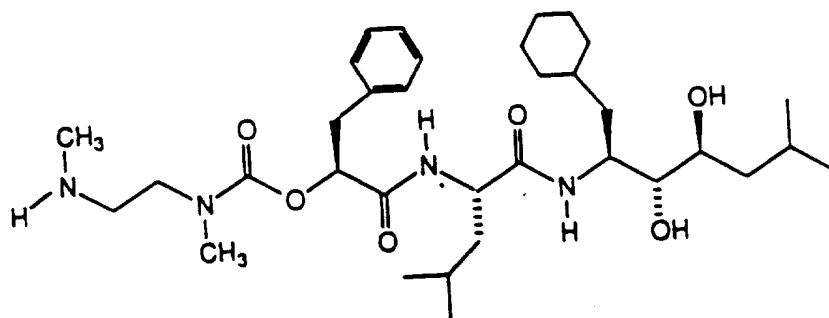
O composto em epígrafe do Exemplo 9 (577mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (2ml) e adicionou-se ácido trifluoroacético (8ml). A solução foi deixada a repousar durante 25min, e depois foi evaporada até se obter um óleo. Adicionou-se éter etílico a este óleo e a mistura foi evaporada até se formar uma espuma branca, higroscópica. Uma porção desta espuma (300mg) foi dissolvida em metanol (2ml) e adicionou-se KOH aquoso 1N (1,5ml). A solução foi agitada á temperatura ambiente durante 25min e o metanol foi então evaporado. a mistura foi extraída com cloreto de metileno e os extractos foram lavados com água, secos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporados até produzirem uma espuma (140mg). Uma amostra foi cromatografada sobre gel de sílica (eluinto com cloreto de metileno-metanol contendo amoníaco, 80:20) de modo a obter-se o composto em epígrafe puro.

Análise: Calcul. para  $C_{34}H_{54}N_6O_6 + 2H_2O$ : C, 60,15; H, 8,61;  
N, 12,37.

Encontr.: C, 60,15; H, 8,26; N, 12,24.

A  $^1H$  RMN a 200MHZ foi consistente com a estrutura proposta.

Exemplo 11



O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metil-aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Uma solução de ácido O-(N-(N-metil-N-Boc-aminoetil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico [Exemplo 13] (268mg) e N-metilpiperidina (69mg) em cloreto de metileno (2ml) foi arrefe-cida a 0°C e adicionou-se cloroformato de isobutilo (91mg). Esta solução foi agitada a 0°C durante 8 minutos, adicionando-se em seguida uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 5 (L-leu-cinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano, 238mg) em cloreto de metileno (2ml) contendo metanol (0,25ml). Esta mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas e à temperatura ambiente durante 8 horas, e em seguida evaporada. O resíduo foi dissolvido em metanol e tratado com KOH 1N durante

20min à temperatura ambiente, após o que se evaporou o metanol. O resíduo foi partilhado entre água e cloreto de metileno. A camada orgânica foi evaporada de modo a obter-se uma espuma (395mg). Esta espuma foi tratada com ácido trifluoroacético durante 30 minutos à temperatura ambiente e o solvente evaporado. O resíduo foi neutralizado com carbonato de potássio aquoso e a amina livre foi extraída com acetato de etilo de modo a obter-se o composto em epígrafe (254mg).

Análise: Calcul. para  $C_{34}H_{58}N_4O_6 + 3H_2O$ : C, 60,68

Encontr.: C, 60,63.

A  $^1H$  RMN a 200MHZ foi consistente com a estrutura proposta.

#### Exemplo 12

N-Boc-N,N'-dimetiletileno-diamina

A N,N'.dimetiletileno-diamina (8,8g) foi dissolvida em 200ml de tetra-hidrofurano e a esta solução adicionou-se, durante um período de 10min, di-t-butildicarbonato (4,36g) em 30ml de tetra-hidrofurano. 72 horas mais tarde, evaporou-se o solvente e o resíduo foi partilhado entre éter e  $KHCO_3$  e a camada orgânica foi seca ( $MgSO_4$ ) e evaporada de modo a obter-se 11,6g do composto em epígrafe (58%de rendimento).

A  $^1H$  RMN a 300MHZ foi consistente com a estrutura proposta.

Exemplo 13

Acido O-(N-(N-metil-N-Boc-aminoetil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico

Dissolveu-se, à temperatura ambiente, L-3-fenil-lactato de metilo (5,7g) em tetra-hidrofurano (202ml) e a esta solução adicionou-se carbonil-di-imidazole (5,5g). A mistura foi agitada durante 4 horas, em seguida adicionou-se a amina em epigrafe do Exemplo 12 (7,14g) e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o residuo retomado em éter, lavado com HCl diluido, água, seco sobre  $MgSO_4$  e evaporado de modo a obter-se um éster oleoso (12,37g). Este éster foi dissolvido em metanol (32ml) e adicionou-se NaOH 1,5N (32ml) e agitou-se durante 15min à temperatura ambiente. O volume da solução foi reduzido em 50% e adicionou-se água, seguindo-se lavagem com éter. A fase aquosa foi acidificada com HCl 6N, extrída com acetato de etilo e a camada orgânica foi lavada com salmoura, seca ( $Na_2SO_4$ ) e evaporada de modo a obter-se um óleo amarelo pálido (10,3g).

A  $^1H$  RMN a 300MHz é consistente com a estrutura proposta.

Exemplo 14

Acido O-(N-(dimetilaminoetil)-N-metil-aminocarbonil)-3-L-fenil-láctico

O L-3-fenil-lactato de benzilo (14,28g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (357ml) e a esta solução adicionou-se carbonil-di-imidazole (9,78g) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas. O solvente foi evaporado e o residuo

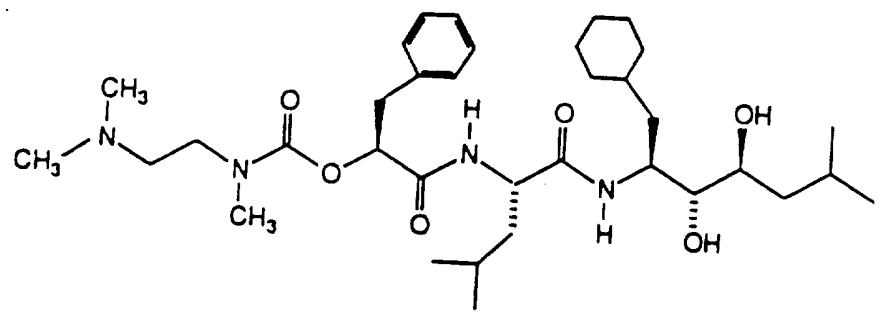
*[Handwritten signature]*

retomado em éter e lavado com água, seco ( $MgSO_4$ ) e evaporado de modo a obter-se um óleo amarelo (13g, 61% de rendimento); A  $^1H$  RMN a 300MHz é consistente com a estrutura proposta. Este éster foi hidrogenado sobre Pd a 4%-C @ 5psi ( $0,35kf/cm^2$ ) e à temperatura ambiente durante 3,5 horas em tetra-hidrofurano. O composto em epígrafe foi obtido sob a forma de um sólido branco (10g) e recristalizado a partir de metanol.

Análise: Calcul. para  $C_{15}H_{22}N_2O_4 + H_2O$ : C, 57,68; H, 7,75; N, 8,98.

Encontr. C, 57,60; H, 7,82; N, 8,94.

Exemplo 15



O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-dihidroxi-6-metil-heptano

O ácido O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico (200mg) foi dissolvido em cloreto de metileno (2ml), arrefecido a 0°C e tratada com clorofornato de isobutilo (90mg). A solução resultante foi agitada a 0°C durante 10 minutos, após o que se adicionou o a amina em epígrafe do Exemplo 5 (210g). A mistura foi agitada a 0°C durante 3 horas e à

temperatura ambiente durante 8 horas. O solvente foi evaporado, o resíduo dissolvido em metanol (5ml) e tratado com KOH 1N (0,5ml) durante 10 minutos à temperatura ambiente. O metanol foi evaporado e o resíduo extraído com cloreto de metileno. A fase orgânica foi seca e evaporada de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma (322mg, 86% de rendimento).

Análise: Calcul. para  $C_{35}H_{60}N_4O_6 + 0,25H_2O$ : C, 65,95; H, 9,56;  
N, 8,79.

Encontr. C, 65,72; H, 9,76; N, 8,57.

A  $^1H$  RMN a 200MHz é consistente com a estrutura proposta.

#### Exemplo 16

N-Boc- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

A uma solução de N-Boc- $\alpha$ -(R,S)-metil- $\beta$ -alanina (137mg, 0,67mmol) em cloreto de metileno (4ml) a  $-10^\circ C$ , adicionou-se N-metilpiperidina (61mg, 0,61mmol) seguida de cloroformato de isobutilo (75mg, 0,55mmol). Após agitação durante 5min, adicionou-se uma solução de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano (101mg, 0,41mmol) [preparado a partir do do composto em epígrafe do Exemplo 4 por tratamento com ácido trifluoroacético, seguido de carbonato de potássio aquoso] em cloreto de metileno (2ml). A solução resultante foi agitada durante 3 horas a  $-10^\circ C$ , seguido de 2 horas à temperatura ambiente, tempo ao fim do qual um sólido branco foi isolado por filtração (60mg, 34% de rendimento):  $R_f = 0,3$  (MeOH a 5%/cloreto de metileno, gel de sílica); p.f.  $197-200^\circ C$ ;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ): consistente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para  $C_{23}H_{44}N_2O_5 + 0,25H_2O$ : C, 63,77; H, 10,35;

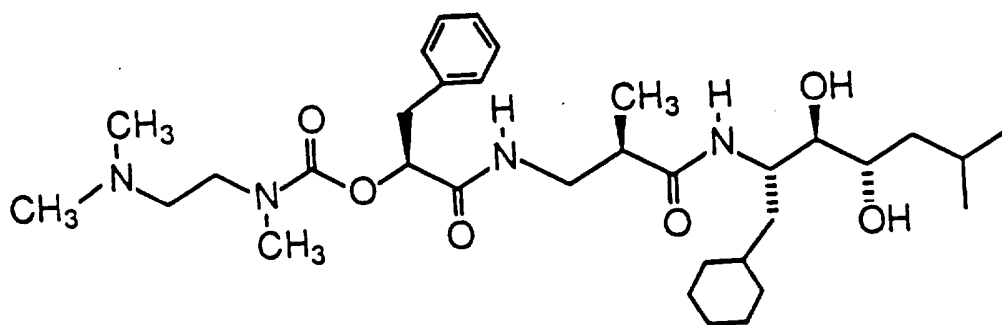
N, 6,46.  
Encontr. C, 63,84; H, 10,50; N, 6,45.

Exemplo 17

$\alpha$ -(R)-Metil- $\beta$ alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

O composto em epígrafe do Exemplo 16 (53mg, 0,12mmol) foi agitado com uma mistura de ácido trifluoroacético e metanol (9:1, 5ml). A solução resultante foi deixada a repousar à temperatura ambiente durante 20 minutos, e depois o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi agitado durante 2 horas com carbonato de sódio aquoso (5%, 10ml). Esta mistura foi então extraída com acetato de etilo sendo depois seca, filtrada e evaporada de modo a obter-se o composto em epígrafe (40mg, 100%): Rf = 0,10 (MeOH a 5%/cloroeto de metileno, gel de sílica). Este material foi usado sem purificação posterior.

## Exemplo 18



O-[(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil]-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

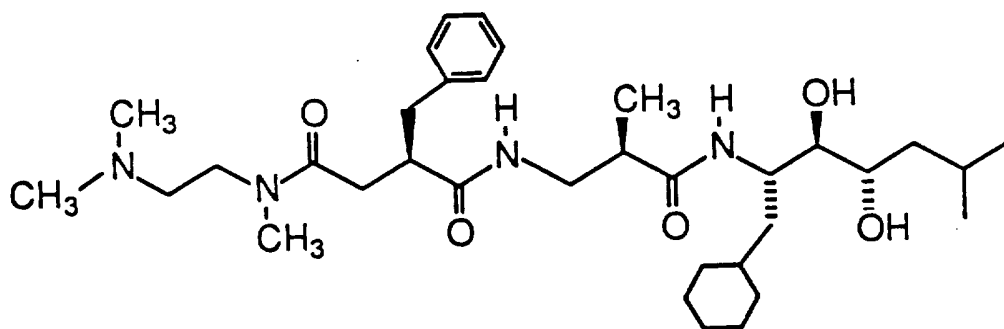
O ácido O-(N-(dimetilaminoetil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico (o composto em epígrafe do Exemplo 14) (130mg, 0,44mmol) e N-metilpiperidina (49mg, 0,49mmol) foram dissolvidos em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,0ml) e arrefecidos até  $-10^\circ\text{C}$  num banho de sal/gelo. A esta solução foi adicionado cloroformato de isobutilo (60mg, 0,44mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0ml) e a solução resultante foi agitada a  $-10^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. Em seguida, adicionou-se, via pipeta, uma solução de  $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano (o composto em epígrafe do Exemplo 17) (136mg, 0,41mmol) em 2,5ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , e esta solução foi agitada a  $-10^\circ\text{C}$  durante 2 horas, seguido de 17 horas a  $5^\circ\text{C}$ . O solvente foi então removido in vacuo e o resíduo foi dissolvido em acetato de etilo/água. Depois de partilha, a camada orgânica foi lavada duas vezes com ácido cítrico 0,5M, duas vezes com  $\text{NaHCO}_3$  e uma vez com salmoura. Os produtos orgânicos foram secos sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtrados e o solvente removido in vacuo de modo a obter-se 174mg de um óleo amarelo. A cromatografia sobre gel de sílica (eluinto com  $\text{CH}_3\text{OH}$  a 5%/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{NH}_3$ ) deu

origem a 20mg de um sólido branco. A RMN é consistente com a estrutura atribuída.

Análise: Calcul. para  $C_{33}H_{56}N_4O_6 + 0,50H_2O$ : C, 64,57; H, 9,36; N, 9,12.

Encontr. C, 64,72; H, 9,33; N, 8,91

Exemplo 19



3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil]-2-R-benzil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

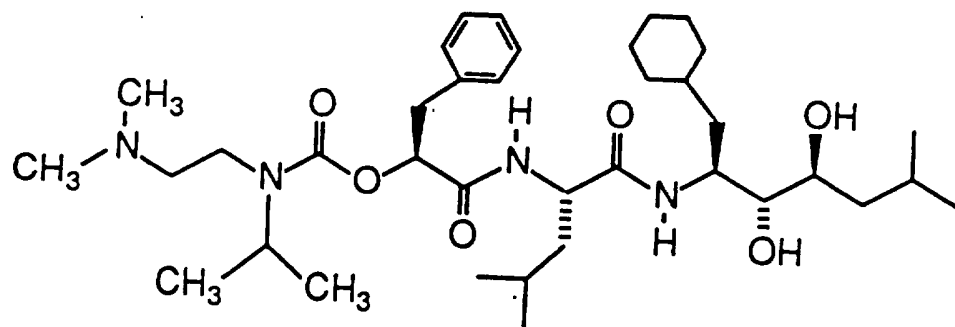
Seguindo o procedimento do Exemplo 18, o composto em epígrafe do Exemplo 30 (970mg, 3,33mmol) foi empregado como componente ácido. O produto bruto (1,2g) foi purificado por cromatografia "flash" sobre gel de sílica, eluindo com  $CH_2Cl_2:MeOH:Et_3N$  20:1:1 de modo a obter-se o composto em epígrafe puro (530mg, 33% de rendimento).  $^1H$  RMN: espectro a 300MHz consistente com a estrutura proposta.

*[Handwritten signature]*

Análise para  $C_{34}H_{56}N_4O_5 + 0,5 H_2O$

Calculado:	C	66,74	Encontrado:	C	66,67
	H	9,72		H	9,67
	N	9,16		N	9,06

Exemplo 20



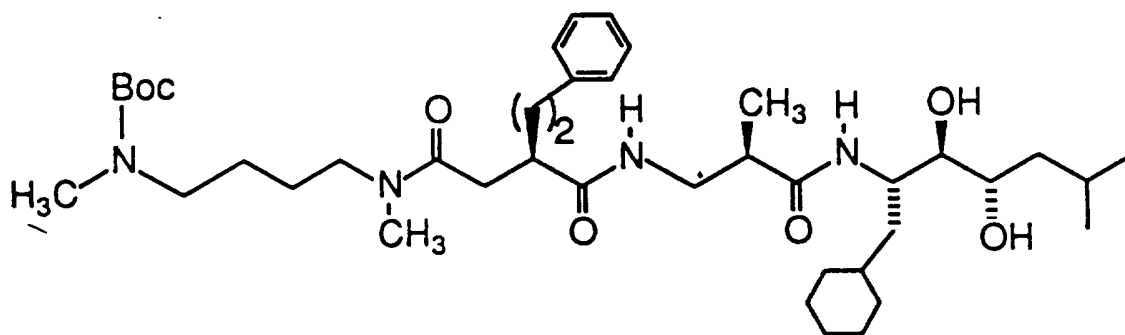
O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 15, substituindo o componente ácido por ácido O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico (o composto em epígrafe do Exemplo 29). O produto bruto foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com cloreto de metileno-metanol 9:1 de modo a obter-se o composto em epígrafe (40% de rendimento).

Análise para  $C_{37}H_{64}N_4O_6 + 0,5 H_2O$

Calculado:	C	66,33	Encontrado:	C	66,29
	H	9,77		H	9,65
	N	8,36		N	8,15

Exemplo 21



3-{N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)butil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

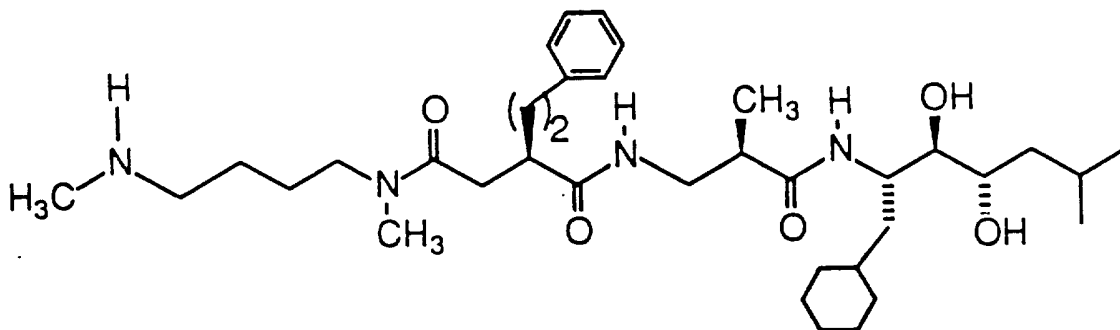
A uma solução de N,N'-dimetil-1,4-butanodiamina (84mmol) em tetra-hidrofurano (35ml) foi adicionado (Boc)<sub>2</sub>O em tetra-hidrofurano (35ml); esta mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o resíduo foi retomado em água. Esta mistura aquosa foi acidificada até pH 1, lavada com acetato de etilo, basificada até pH 11, extraída com cloreto de metileno e os extractos foram secos, filtrados e evaporados de modo a obter-se um óleo (1,78g, 40% de rendimento). Esta amina foi acoplada a ácido (3R)-3-(2-fenil-etil)-3-carbometoxipropiônico seguindo o procedimento de acoplamento do Exemplo 6 de modo a obter-se o éter metílico (60% de

rendimento). Este éster foi hidrolisado com KOH 1N-metanol de modo a obter-se um ácido (91% de rendimento). Seguindo o procedimento do Exemplo 18, utilizando o ácido anterior, obteve-se o produto em epígrafe bruto; este foi purificado por cromatografia em sílica (eluindo com cloro de metileno-metanol 9:1) de modo a obter-se composto em epígrafe puro (óleo, 30% de rendimento): <sup>1</sup>H RMN a 200MHz: consistente com a estrutura proposta.

Análise para C<sub>41</sub>H<sub>70</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

Calculado:	C	67,36	Encontrado:	C	63,16
	H	9,65		H	9,20
	N	7,66		N	7,07

Exemplo 22



3-(N-[4-(N-metilamino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil-α-(R)-metil-β-alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

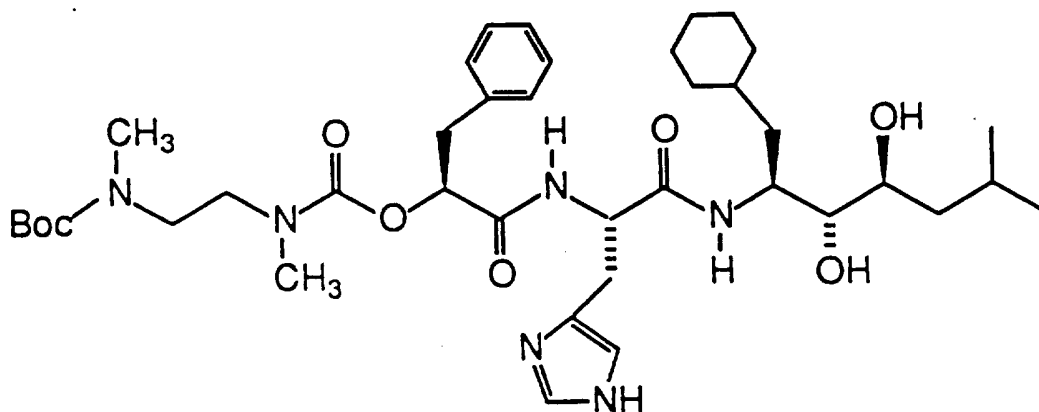
O composto em epígrafe do Exemplo 21 foi tratado com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 30 minutos e evaporado. O resíduo foi tratado com carbonato de potássio

aquoso de modo a obter-se o composto em epígrafe:  $^1\text{H}$  RMN a 200MHz: consistente com a estrutura proposta.

Análise para  $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{N}_4\text{O}_5$

Calculado:	C	68,54	Encontrado:	C	67,57
	H	9,90		H	9,56
	N	8,88		N	8,48

Exemplo 23



O-((N-((2-(N-metil-N-Boc-amino)etil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fernyllactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

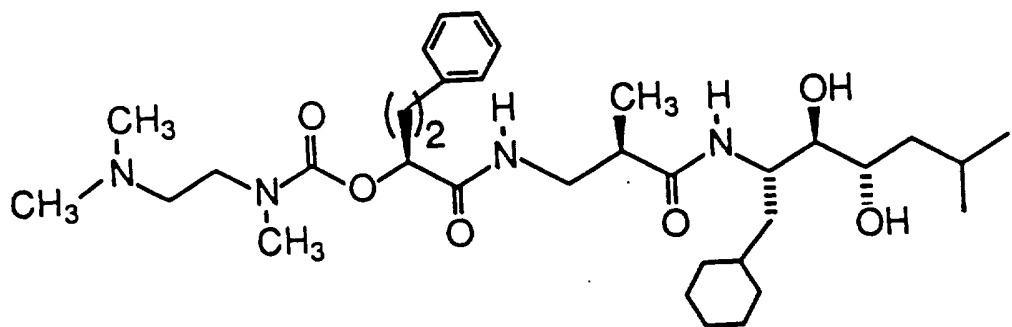
O composto em epígrafe do Exemplo 9 foi dissolvido em metanol e a esta solução adicionou-se KOH aquoso 1N. Após 45 minutos, o solvente foi evaporado, o resíduo foi extraído com acetato de etilo e esta camada orgânica foi lavada com carbonato de potássio aquoso de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de uma espuma incolor (75% de rendimento).

Análise para  $C_{39}H_{62}N_6O_8 + 1,5 H_2O$

Calculado: C 60,834  
H 8,50

Encontrado: C 66,67  
H 8,03

Exemplo 24



O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclohexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

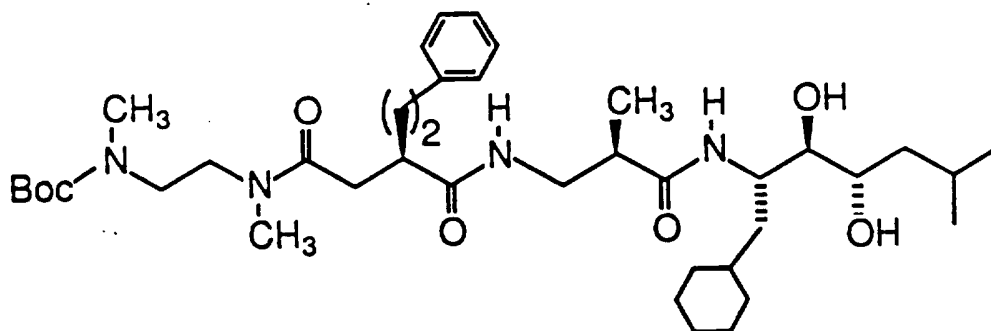
O ácido (+)- $\alpha$ -amino-4-fenilbutírico (5g) foi parcialmente dissolvido em 27,7ml de HCl 1N, 7,1ml de água e 284ml de ácido sulfúrico 1N, depois arrefecido num banho de gelo. Adicionou-se 19,45g de nitrito de sódio em 85ml de água durante 1 hora e em seguida agitou-se a 0°C durante um período adicional de 4 horas. Adicionou-se NaCl sólido até saturação, seguido de extracção com éter. Os extractos de éter foram combinados, lavados com salmoura, secos sobre sulfato de magnésio e evaporados até à secura de modo a obter-se um sólido amarelo pálido que foi deixado secar ao ar (1,7g de sólido amarelo pálido, 34% de rendimento). Dissolveu-se 1,6g do ácido anteriormente referido em 10ml de DMF, seguido de adição de 2,94g de carbonato de césio. A

mistura foi agitada 10 minutos à temperatura ambiente, adicionou-se 1,6g de brometo de benzilo e a mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água, seguido de extracção com éter. O extracto de éter foi seco e o solvente removido so vácuo. O resíduo foi cromatografado de modo a obter-se 551mg do produto (22% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN: consistente com a estrutura esperado. Este éster foi dissolvido em 14ml de THF seco e à solução resultante adicionou-se 365mg de 1,1"-carbonil-di-imidazole, seguido de agitação durante 2 horas. Adicionou-se 208mg de N,N,N'-trimetil-etilenodiamina e agitou-se durante 18 horas à temperatura ambiente. O solvente foi removido in vacuo e e adicionou-se água ao resíduo, seguido de extracção com éter. O extracto de éter foi lavado com água, seco e evaporado, deixando 714mg do carbamato sob a forma de um óleo amarelo (89% de rendimento). O óleo foi hidrogenado, o solvente foi evaporado e o resíduo sólido foi foi recristalizado duas vezes a partir de acetato de etilo de modo a obter-se 214mg (39% de rendimento) de um ácido sob a forma de um sólido branco. Este ácido foi usado como componente ácido, seguindo o procedimento do Exemplo 18 de modo a obter-se o composto em epigrafe (88%):  $^1\text{H}$  RMN: consistente com a estrutura proposta.

Análise (com + 0,25 H<sub>2</sub>O)

Calculado:	C	65,23	Encontrado:	C	65,61
	H	9,47		H	9,77
	N	8,95		N	8,52

Exemplo 25



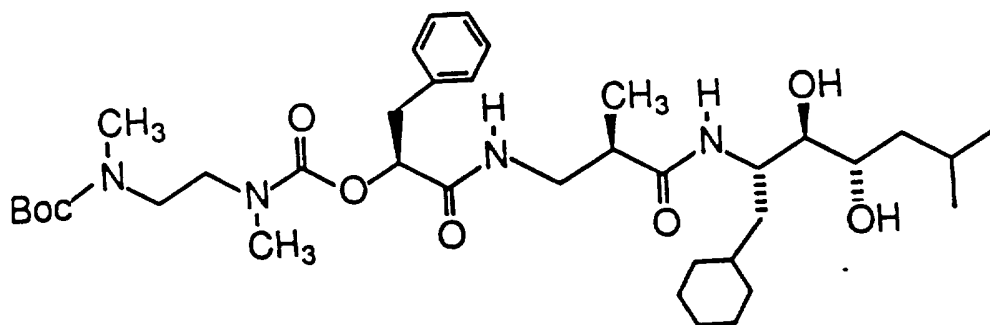
3-{N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 18, utilizando ácido 3-(N-(2-metil-N-Boc-amino)etil)-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propiónico como componente ácido, de modo a obter-se o composto em epígrafe (55% de rendimento): A  $^1\text{H}$  RMN a 400MHz foi consistente com a estrutura proposta.

Análise:

Calculado:	C	66,63	Encontrado:	C	66,20
	H	9,72		H	9,46
	N	7,97		N	7,80

Exemplo 26



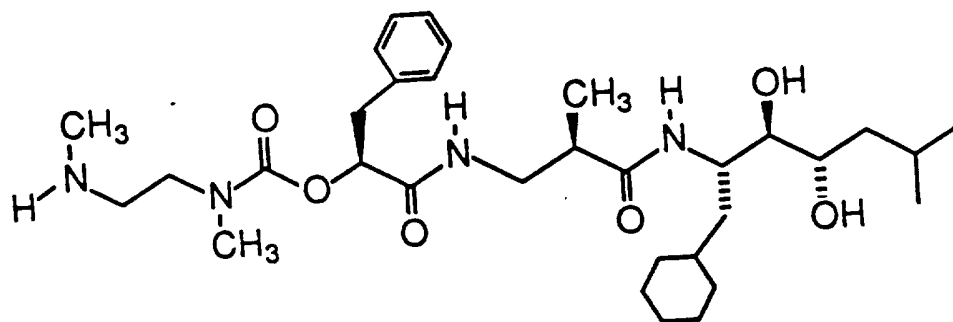
D-[N-(2-(N-metil-N-Boc-amino)etil)]-N-metilaminocarbonil}-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 18, utilizando o ácido D-(N-(2-(N-metil-N-Boc-amino)etil)-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico como componente ácido, de modo a obter-se e composto em epígrafe (42% de rendimento): A  $^1\text{H}$  RMN a 400MHz foi consistente com a estrutura proposta.

Análise:

Calculado:	C	63,49	Encontrado:	C	63,24
	H	9,07		H	8,96
	N	8,00		N	7,89

Exemplo 27



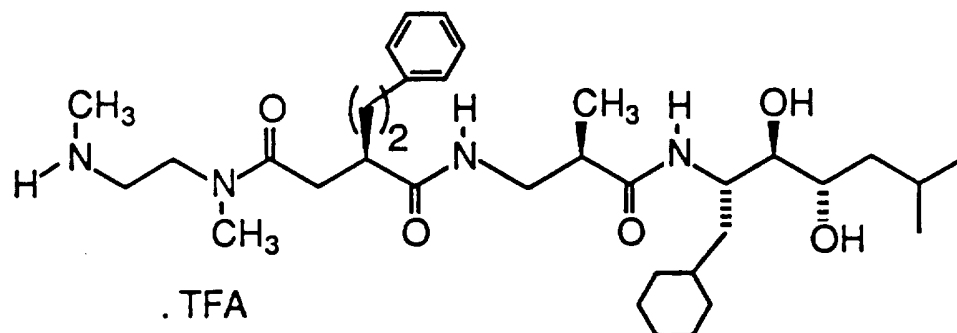
3-{N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

O composto em epígrafe do Exemplo 26 foi tratado com ácido trifluoroacético à temperatura ambiente durante 30 minutos e depois evaporado. O resíduo foi agitado com carbonato de potássio a 5% e extraído com cloreto de metileno. A evaporação da camada orgânica deu origem ao composto em epígrafe: A  $^1\text{H}$  RMN foi consistente com a estrutura proposta.

Análise:

Calculado:	C	63,12	Encontrado:	C	62,99
	H	9,27		H	9,10
	N	9,20		N	8,86

Exemplo 28



3-{N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Seguiu-se o procedimento do Exemplo 27, empregando o composto em epígrafe do Exemplo 25 como substrato, omitindo o tratamento com carbonato de potássio, de modo a obter-se o composto em epígrafe. A  $^1\text{H}$  RMN a 400MHz foi consistente com a estrutura proposta.

Exemplo 29

Acido O-{N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil}-3-L-fenil-láctico

Agitou-se 25g de N,N-dimetil-etilenodiamina com excesso de acetona sobre Pt a 5%/C, a 60psi (4,2kgf/cm<sup>2</sup>) e à temperatura ambiente, durante 1 hora. O solvente foi removido in vacuo e o residuo foi usado sem qualquer purificação adicional. Dissolveu-se 4g de 3-L-fenil-lactato de benzilo em 121ml de solução a 20% de fosgênio em tolueno e arrefeceu-se num banho de gelo.

Adicionou-se 3,15g de trietilamina durante 5 minutos e a mistura foi agitada durante 18 horas. O solvente foi removido in vacuo e o resíduo foi retomado em éter e em seguida filtrado. Adicionou-se ao filtrado 6,05g da amina anterior e agitou-se novamente durante 18 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se éter à mistura, seguido de lavagem com bicarbonato de potássio, e de secagem sobre sulfato de magnésio. A solução foi evaporada até à secura e cromatografada sobre sílica de modo a obter-se 1,6g de produto sob a forma de um óleo amarelo (rendimento de 25%). O óleo amarelo foi hidrogenado, e o produto recristalizado a partir de metanol a fim de se produzir 840mg do composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco (rendimento de 86,7%).

Exemplo 30

Acido 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-benzil-propiónico

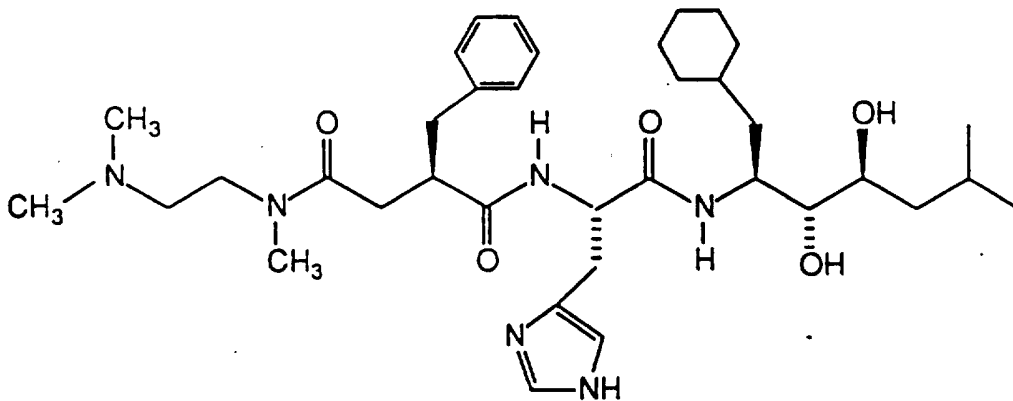
Adicionou-se N-metilpiperidina (0,65ml, 5,35mmol) a uma solução agitada de 2-(R)-benzil-3-carboxi-propionato de metilo (1,2g, 5,35mmol) em cloreto de metileno (100ml). Depois de se arrefecer o balão de reacção até -10°C, adicionou-se cloroformato de isobutilo (0,7ml, 5,35mmol), e a mistura reaccional foi agitada durante 5 minutos a -10°C, tempo ao fim do qual se introduziu N,N,N'-trimetil-etilenodiamina (0,7ml, 6mmol). A solução foi deixada a aquecer até 0°C durante um período de 30 minutos e foi mantida a 0°C durante durante 15 horas. A mistura reaccional foi lavada sucessivamente com bicarbonato de de sódio saturado e salmoura. A solução foi seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e evaporada. O resíduo foi dissolvido numa mistura de numa mistura de metanol (16ml) e KOH 1N (8ml), e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. Após evaporação do solvente, o resíduo foi dissolvido em

água (30ml). A solução aquosa foi lavada com acetato de etilo, depois acidificada até pH 6,5 com HCl 1N. O solvente foi evaporado e o resíduo foi extraído com cloreto de metileno e o solvente orgânico evaporado de modo a obter-se o composto em epígrafe (970mg, 62% de rendimento).  $^1\text{H}$  RMN: o espectro a 300MHz foi consistente com a estrutura proposta.

Análise para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + 1 \text{HCl} + 1,5 \text{H}_2\text{O}$

Calculado:	C	54,00	Encontrado:	C	53,88
	H	7,93		H	8,21
	N	7,87		N	7,61

Exemplo 31



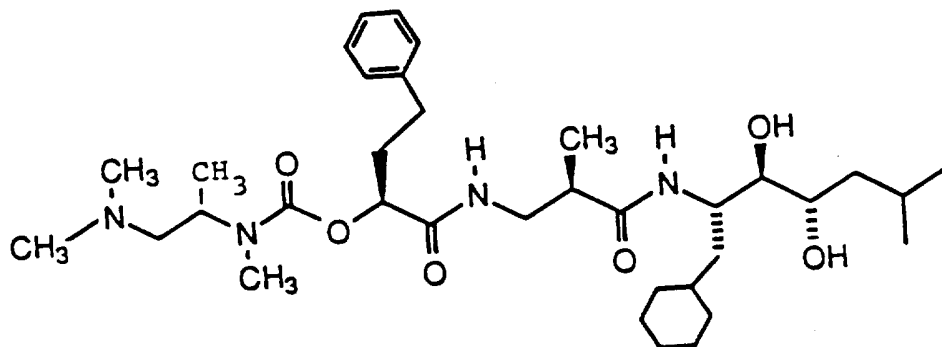
3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Seguiu-se o procedimento de acoplamento do Exemplo 8, utilizando o composto em epígrafe do Exemplo 30 (970mg, 3,33mmol) como componente ácido em vez do composto em epígrafe do Exemplo 14, de modo a obter-se o composto em epígrafe: Rf = 0,28 (cloro-fórmio:etanol:hidróxido de amónio 84:15:1); o espectro a 300MHz foi consistente com a estrutura proposta.

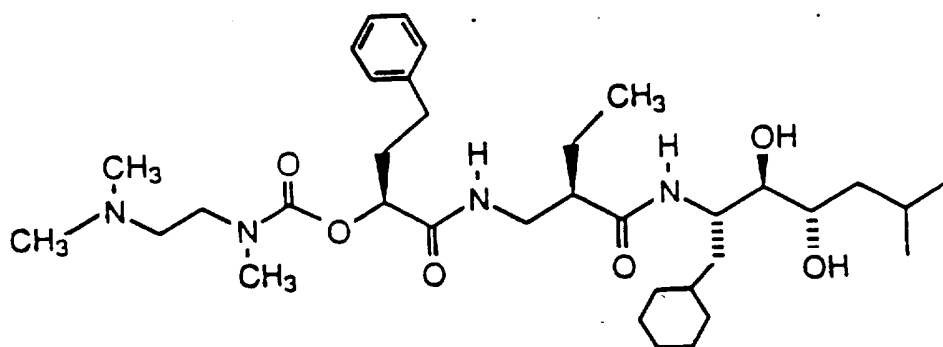
Análise para  $C_{34}H_{58}N_4O_5 + 0,5 H_2O$

Calculado:	C	66,74	Encontrado:	C	66,67
	H	9,72		H	9,67
	N	9,16		N	9,06

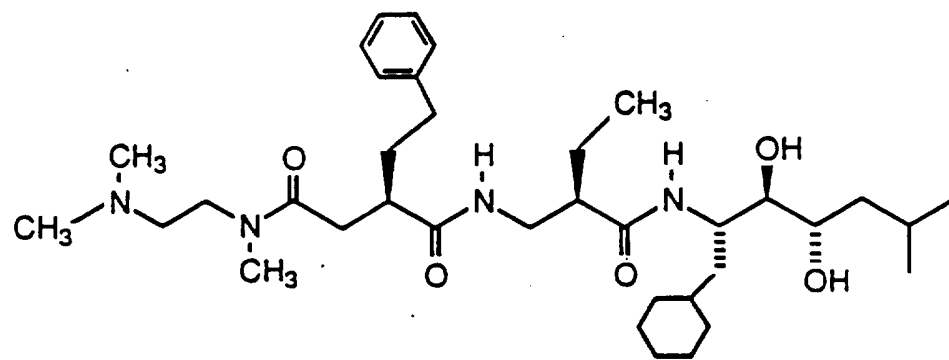
Outros compostos de Fórmula I que podem ser preparados de acordo com os procedimentos gerais e específicos anteriormente descritos, são os que se seguem:



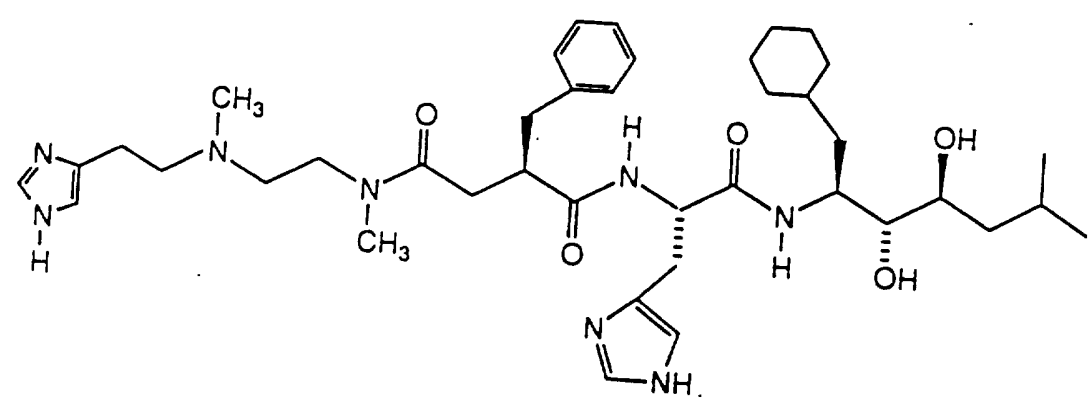
a O-{N-[2-(N,N-dimetilamino)-1-(R,S)-metiletil]-N-metilaminocarbonil}-3-L-homofenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano;



a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-homofenil-lactil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.



a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]N-metilaminocarbonil)-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.



a 3-(N-[2-(N-metil-N-2-(4-imidazole)etilamino)etil]N-metilaminocarbonil)-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

### AVALIAÇÃO BIOLÓGICA

Os compostos de Fórmula I foram avaliados como inibidores de renina humana num ensaio in vitro, como se segue: Este teste de inibição da renina humana já foi previamente descrito em pormenor [Papaioannou, et al., Clinical and Experimental Hypertension, A7(9), 1243-1257 (1985)]. A renina humana foi obtida a partir do National Institute for Biological Standards, Londres. Uma mistura de incubação foi preparada contendo, num volume total de 0,25ml, 100mM de tampão Tris-acetato a pH 7,4,  $25 \times 10^{-6}$  unidades Goldblatt de renina, 0,05ml de plasma de voluntários humanos que tomam contraceptivos orais, 6,0mM de EDTA sódico, 2,4mM de fluoreto de fenilmetil-sulfonilo, 1,5mM de 8-hidroxiquinolina, 0,4mg/ml de BSA, e 0,024mg/ml de sulfato de neomicina. Esta mistura foi incubada durante duas horas a 37°C na presença ou na ausência de inibidores de renina. A angiotensina I produzida foi determinada por radio-imuno-ensaio (equipamento da New England Nuclear). Os compostos de teste a ser ensaiados foram solubilizados em álcool etílico ou DMSO e diluídos com 100mM de tampão Tris-acetato a pH 7,4 até concentração adequada. A concentração final de solvente orgânico na mistura reaccional foi menos do que 1%. As incubações de controlo a 37°C foram usadas para corrigir os efeitos do solvente orgânico sobre a actividade da renina.

Resultados biológicos:

QUADRO I

Efeito In Vitro dos Compostos sobre a Actividade da Renina

Composto	CI <sub>50</sub> da Renina Humana
Exemplo 8	1 nM
Exemplo 10	1,5 nM
Exemplo 11	7,7 nM
Exemplo 15	5,4 nM
Exemplo 18	170 nM
Exemplo 19	48 nM
Exemplo 20	19 nM
Exemplo 21	1350 nM
Exemplo 22	67 nM
Exemplo 23	0,45 nM
Exemplo 24	96 nM

QUADRO I (cont)

Efeito In Vitro dos Compostos sobre a Actividade da Renina

---

Composto	CI <sub>50</sub> da Renina Humana
Exemplo 25	10 nM
Exemplo 26	8,3 nM
Exemplo 27	100 nM
Exemplo 28	96 nM,

---

A actividade oral dos compostos de Fórmula I foi determinada in vivo em macacos saguis de acordo com o seguinte procedimento: Saguis comuns (Callithrix jacchus, Charles River) foram colocados com uma dieta de alto teor em proteínas e baixo teor em sódio (Purina, St. Louis, MO) durante 1 a 2 semanas. No dia do teste um animal foi anestesiado com isoflurano e canulado na artéria e veia femoral para monitorização da pressão sanguínea, infusão de saralasin intravenosa e amostragem sanguínea. Depois de se deixar o animal a recuperar da cirurgia durante 2h, a saralasin foi infundida a 1 micrograma/min durante 15 minutos para confirmar que a pressão sanguínea do animal era dependente dos níveis de angiotensina II. O saqui foi deixado estabilizar

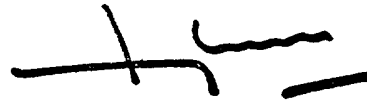
durante 30min após a infusão de saralasin. O composto de teste foi administrado oralmente e a pressão sanguínea foi monitorizada durante 2h. Foram tomadas amostras de sangue im K-EDTA relativamente à actividade da renina no plasma antes, 30min e 1h depois da administração do composto. Os resultados estão mostrados no Quadro II.

QUADRO II

Efeito Oral dos Compostos sobre a Actividade da Renina no Plasma em Saguís Deficientes em Sódio

Composto Testado	% de Redução da Actividade da Renina no plasma @ 1h (3mg/kg dose)
Exemplo 8	100%
Exemplo 10	100%
Exemplo 11	100%
Exemplo 15	79%

Embora este invento tenha sido descrito relativamente a modelos de realização específicos, os pormenores destes modelos de realização não devem entendidos como limitações. Equivalentes vários, mudanças e modificações podem ser feitas sem sair do

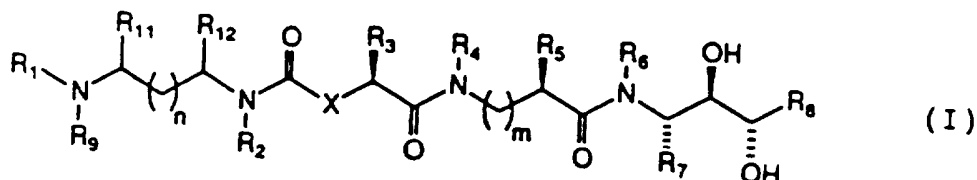


- 57 -

espírito e do âmbito deste invento, e deve ser compreendido que tais modelos de realização equivalentes fazem parte deste invento.

Reivindicações:

18 - Processo para a preparação de compostos de Fórmula



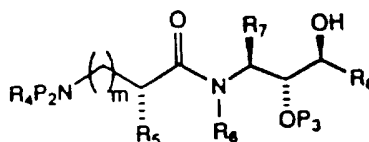
em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e >NR<sub>10</sub>, com R<sub>10</sub> seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcoxiacilo, alcoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, alcanóilo inferior, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, heterociclilalquilo, naftilo e naftilmetilo, em que qualquer um destes grupos, tendo uma posição substituível, pode ser facultativamente substituído com um ou mais radicais seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano e fenilo; em que R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado, tendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, grupo heterocíclico esse que tem 4 a 10 membros de anel e contem, como um membro do anel, o átomo de azoto ao qual R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> estão ligados dentro da referida fórmula; em que R<sub>2</sub> é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R<sub>3</sub> é seleccionado a partir de alquilo, acilaminoalquilo, fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo, em que a porção aromática de qualquer dos referidos fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo pode ser substituída por um ou mais halo ou alquilo ou por ambos; em que cada um de R<sub>4</sub> e R<sub>6</sub> é

independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de cicloalquilo, fenilo, cicloalquilalquilo e fenilalquilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo e ciano; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquenilo e alcóxicarbonilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo e fenilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;

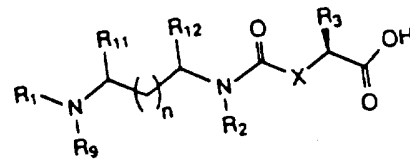
com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, heterociclilalquilo, sulfonil-heterociclilalquilo e acil-heterociclilalquilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo e imidazolemetilo;

caracterizado por se acoplar um composto de fórmula :



em que  $R_2$  é hidrogénio ou um grupo protector de azoto e  $R_3$  é hidrogénio ou um grupo protector do oxigénio, com um composto de fórmula:



utilizando métodos de acoplamento amida/peptideo.

2a. - Processo de acordo com a Reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcóxicarbonilo, benzilóxicarbonilo, alcanoilo inferior, alcóxiacilo, heterociclilalquilo, fenilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de fenilalquilo, naftilmetilo, ciclo-hexilalquilo, piridilmetilo, piridiletilo e piridilpropilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de ciclo-hexilmetilo e benzilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxí, halo e haloalquilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo inferior; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro

seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, imidazolemetilo, imidazole-etilo, tiazolemetilo, piridilmetilo, sulfonil-imidazolemetilo, e acil-imidazolemetilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e imidazolemetilo.

33. - Processo de acordo com a Reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, alcoxilalquilo, alcóxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados em conjunto para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, ciclo-hexilmetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo,  $n$ -propilo, isobutilo e perfluoropropilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

4a. - Processo de acordo com a Reivindicação 3, caracterizado por se preparar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxiacilo, alcoxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo, ciclo-hexilmetilo e 2-piridiletilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo, *n*-propilo e isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

5a. - Processo de acordo com a Reivindicação 4, caracterizado por se preparar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de

hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxi-carbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, ciclo-hexilmetilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

62. - Processo de acordo com a Reivindicação 5, caracterizado por se preparar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, de entre hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir

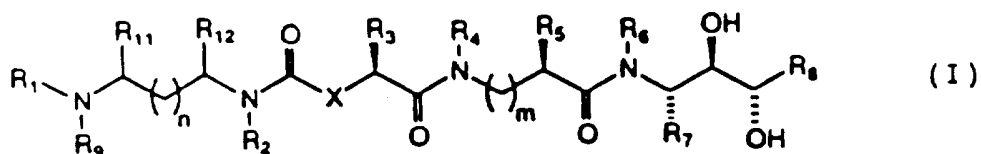
de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a três; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

7a. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar:

27a - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizada por se incluir na referida composição uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto inibidor de renina e um veículo ou diluente, farmacêuticamente aceitáveis, sendo o referido inibidor de renina seleccionado de entre a família de compostos de Fórmula



em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcoxiacilo, alcoxycarbonilo, benziloxycarbonilo, alcanóilo inferior, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, heterociclilalquilo, naftilo e naftilmetilo, em que qualquer um destes grupos, tendo

uma posição substituível, pode ser facultativamente substituído com um ou mais radicais seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, ciano e fenilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado, tendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, grupo heterocíclico esse que tem 4 a 10 membros de anel e contém, como um membro do anel, o átomo de azoto ao qual  $R_1$  e  $R_2$  estão ligados dentro da referida fórmula; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de alquilo, acilaminoalquilo, fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo, em que a porção aromática de qualquer dos referidos fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo pode ser substituída por um ou mais halo ou alquilo ou por ambos; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de cicloalquilo, fenilo, cicloalquilalquilo e fenilalquilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, alqueno, alquino e ciano; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueno e alcóxicarbonilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo e fenilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo,

heterociclilalquilo, sulfonil-heterociclilalquilo e acil-heterociclilalquilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo e imidazolemetilo.

28a. - Processo de acordo com a Reivindicação 27, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto,  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, alcanóilo inferior, alcoxiacilo, heterociclilalquilo, fenilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de fenilalquilo, naftilmetilo, ciclohexilalquilo, piridilmetilo, piridiletilo e piridilpropilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de ciclohexilmetilo e benzilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo e haloalquilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo inferior; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, imidazolemetilo, imidazole-etilo, tiazolemetilo, piridilmetilo, sulfonil-imidazolemetilo, e acil-imidazolemetilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e imidazolemetilo.

29a. - Processo de acordo com a Reivindicação 28, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto,  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados em conjunto para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, ciclo-hexilmetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo,  $n$ -propilo, isobutilo e perfluoropropilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

30a. - Processo de acordo com a Reivindicação 29, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto,  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxiacilo, alcoxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo, ciclohexilmetilo e 2-piridiletilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_7$  é ciclohexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo, n-propilo e isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

31a. - Processo de acordo com a Reivindicação 30, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto,  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado,

independentemente, a partir de hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, ciclo-hexilmetilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

328. - Processo de acordo com a Reivindicação 31, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto,  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, de entre hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em

que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a três; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

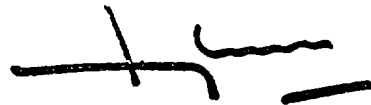
33a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

34a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

35a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:



a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

36a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

37a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

38a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-(N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

39a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

40a. - Processo de acordo com a Reivindicaço 32, caracterizado por se preparar uma composio em que o referido composto  $\acute{e}$ :

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

41a. - Processo de acordo com a Reivindicao 32, caracterizado por se preparar uma composio em que o referido composto  $\acute{e}$ :

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

42a. - Processo de acordo com a Reivindicao 32, caracterizado por se preparar uma composio em que o referido composto  $\acute{e}$ :

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-benzil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

43a. - Processo de acordo com a Reivindicao 32, caracterizado por se preparar uma composio em que o referido composto  $\acute{e}$ :

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

44a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-(N-[4-(N-metilamino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

45a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

46a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

47a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-(N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

48a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

49a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

50a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

o sal trifluoroacetato da 3-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

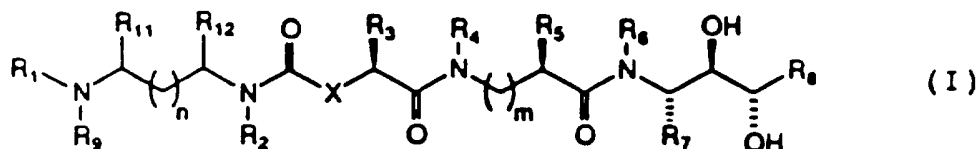
51a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil]-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

52a. - Processo de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-(N-[2-(N-metil-N-2-(4-imidazole)etilamino)etil]-N-metilamino-carbonil]-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

53a. - Método terapêutico para o tratamento da hipertensão, caracterizado por compreender a administração a um paciente hipertensivo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e >NR<sub>10</sub>, com R<sub>10</sub> seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, cicloalquilo, alcoxiacilo, alcoxicarbonilo, benziloxicarbonilo, alcanoilo inferior, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, heterociclilalquilo, naftilo e naftilmetilo, em que qualquer um destes grupos, tendo uma posição substituível, pode ser facultativamente substituído com um ou mais radicais seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, ciano e fenilo; em que R<sub>1</sub> e R<sub>9</sub> podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem

um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado, tendo um ou dois heteroátomos seleccionados de entre azoto, oxigénio e enxofre, grupo heterocíclico esse que tem 4 a 10 membros de anel e contém, como um membro do anel, o átomo de azoto ao qual  $R_1$  e  $R_2$  estão ligados dentro da referida fórmula; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de alquilo, acilaminoalquilo, fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo, em que a porção aromática de qualquer dos referidos fenilalquilo, naftilmetilo, arilo e heterociclilalquilo pode ser substituída por um ou mais halo ou alquilo ou por ambos; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de cicloalquilo, fenilo, cicloalquilalquilo e fenilalquilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo e ciano; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquenilo e alcóxicarbonilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, dialquilaminoalquilo e fenilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquiltioalquilo, heterociclilalquilo, sulfonil-heterociclilalquilo e acil-heterociclilalquilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoialquilo, alquiltioalquilo e imidazolemetilo;

sendo a gama de dosagem de composto activo de cerca de 0,5 a cerca de 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 1,0 a cerca de 20 mg/kg de peso corporal, por via oral ou por injeção.

54a. - Método de acordo com a Reivindicação 53, caracterizado por se administrar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxicarbonilo, benziloxycarbonilo, alcanóilo inferior, alcoxiacilo, heterociclicilalquilo, fenilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente de modo a formarem um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de fenilalquilo, naftilmetilo, ciclo-hexilalquilo, piridilmetilo, piridiletilo e piridilpropilo; em que  $R_7$  é seleccionado a partir de ciclo-hexilmetilo e benzilo, substituídos ou não substituídos, qualquer dos quais pode ser substituído com um ou mais grupos seleccionados a partir de alquilo, alcoxi, halo e haloalquilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo,  $n$ -propilo,  $n$ -butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo inferior; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, imidazolemetilo, imidazole-etilo, tiazolemetilo, piridilmetilo, sulfonil-imidazolemetilo, e acil-imidazolemetilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo e imidazolemetilo.

55a. - Método de acordo com a Reivindicação 54, caracterizado por se administrar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados em conjunto para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que cada um de  $R_2$ ,  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, ciclo-hexilmetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo,  $n$ -propilo, isobutilo e perfluoropropilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

56a. - Método de acordo com a Reivindicação 55, caracterizado por se administrar um composto em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e  $>NR_{10}$ , com  $R_{10}$  seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, alquilo inferior, alcoxiacilo, alcoxicarbonilo, heterociclilalquilo e benzilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo, ciclohexilmetilo e 2-piridiletilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que  $R_8$  é seleccionado a partir de etilo, n-propilo e isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

57a. - Método de acordo com a Reivindicação 56, caracterizado por se administrar um composto em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, a partir de hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico

saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, ciclo-hexilmetilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um número inteiro seleccionado a partir de zero a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando  $m$  for zero,  $R_5$  ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando  $m$  for um,  $R_5$  ser metilo ou etilo.

58a. - Método de acordo com a Reivindicação 57, caracterizado por se administrar um composto em que  $X$  é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que cada um de  $R_1$  e  $R_9$  é um grupo seleccionado, independentemente, de entre hidrogénio, metilo, etilo, 2-(1H-imidazol-4-il)etilo, t-butiloxicarbonilo e metoximetilcarbonilo; em que  $R_1$  e  $R_9$  podem ser tomados conjuntamente para formar um grupo heterocíclico saturado, não saturado ou parcialmente não saturado tendo 5 a 7 membros de anel e tendo um ou dois átomos de azoto como átomos de anel; em que  $R_2$  é seleccionado a partir de hidrogénio, metilo, etilo e isopropilo; em que  $R_3$  é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que  $R_7$  é ciclo-hexilmetilo; em que cada um de  $R_4$  e  $R_6$  é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e metilo; em que  $R_8$  é isobutilo; em que cada um de  $R_{11}$  e  $R_{12}$  é hidrogénio; e em que  $m$  é zero ou um e  $n$  é um

número inteiro seleccionado a partir de zer a três; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R<sub>5</sub> ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R<sub>5</sub> ser metilo ou etilo.

59a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-{N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.


60a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

61a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

62a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:



a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

63a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

64a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a 3-(N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

65a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

66a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

67a. - Método de acordo com a Reivindicação 5B, caracterizado por se administrar:

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- $\alpha$ -(R)-etil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

68a. - Método de acordo com a Reivindicação 5B, caracterizado por se administrar:

a 3-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-(R)-benzil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

69a. - Método de acordo com a Reivindicação 5B, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-isopropilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

70a. - Método de acordo com a Reivindicação 5B, caracterizado por se administrar:

a 3-(N-[4-(N-metilamino)butil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

71a. - Método de acordo com a Reivindicação 5B, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[4-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

72a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-benzil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

73a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a 3-(N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

74a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N-metil-N-Boc-amino)etil]-N-metilaminocarbonil)-2-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

75a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a O-(N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

76a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

o sal trifluoroacetato da 3-{N-[2-(N-metilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-fenetil-propionil- $\alpha$ -(R)-metil- $\beta$ -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

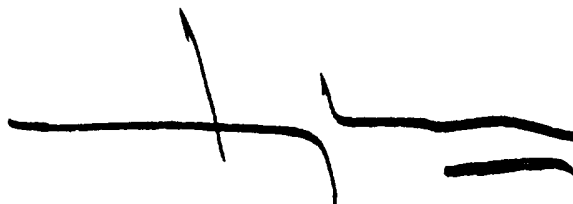
77a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a 3-{N-[2-(N,N-dimetilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

78a. - Método de acordo com a Reivindicação 58, caracterizado por se administrar:

a 3-{N-[2-(N-metil-N-2-(4-imidazole)etilamino)etil]-N-metilaminocarbonil}-2-R-benzil-propionil-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

Lisboa, 3 de Julho de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º  
1200 LISBOA