

[Handwritten signature]

G. D. SEARLE & CO.

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

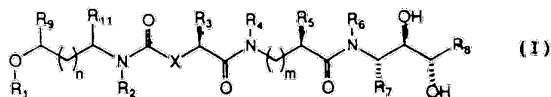
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

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

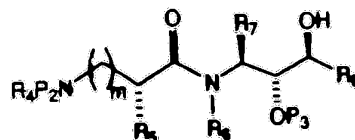
Estes compostos apresentam a fórmula (I):



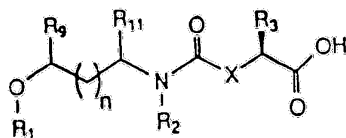
em que X é, por exemplo, um átomo de oxigênio ou metileno; R_1 é, por exemplo, alquilo ou cicloalquilo; R_2 é, por exemplo, hidrogênio ou alquilo; R_3 é, por exemplo, alquilo ou acilaminoalquilo;

cada um de R_4 e R_5 é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; R_7 é, por exemplo, cicloalquilo ou fenilo; R_8 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueno e alcóxicarbonilo; cada um de R_9 e R_{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquileminoalquilo e fenilo; m é zero ou um; n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; e R_3 é, por exemplo, hidrogénio ou alquilo; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

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/peptídico.

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 angiotensina I. Uma segunda enzima conhecida como enzima conversora da angiotensina, cliva a angiotensina I para produzir o octapeptídeo conhecido como angiotensina 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 angiotensina 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)1. Este peptídeo, conhecido como pepstatina, mostrou reduzir a pressão sanguínea in vivo após a injeção de renina de porco em ratos nefrectomizados [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 [Roger 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.

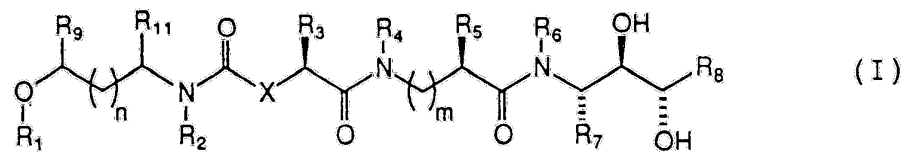
Têm sido descritos outros compostos peptídicos como inibidores de renina. O pedido de PE No.128.762, publicado em 18 de Dezembro de 1984, descreve compostos dipeptídicos e tripeptídicos contendo glicol como inibidores de renina (ver também Hanson et al, Biochim. Biophys. Res. Commun., 132:155-161 (1985), 146:959-963 (1987)]. 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-aminodiolis 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- α -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.

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.

DESCRICÃO DO INVENTO

Os derivados de aminodiol N-terminais etéreos 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 NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, alquilacilo, haloalquilacilo, fenilo, heterociclilalquilo, dialquilaminoalquilo, benzilo, 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 R₂ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₃ é seleccionado a partir de alquilo, scilaminoalquilo, 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 ambos; em que cada um de R₄ e R₅ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₇ 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 R₉ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquenilo e alcóxicarbonilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo e fenilo; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco;

com a condição de quando m for zero, R_5 ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, 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.

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 α -amino-ácidos definidos pela condição de m ser zero. A segunda família de amino-ácidos consiste naqueles derivados de α -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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de alquilo inferior, cicloalquilo, dialquilaminoalquilo, heterociclilalquilo, fenilo e benzilo; 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, 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_9 e R_{11} 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 um 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, sulfonyl-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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de alquilo inferior, benzilo e heterociclilalquilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; 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_9 e R_{11} 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 um 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 NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo, 2-(N-piperidinil)etilo e benzilo; em que R₁ e R₉ podem ser tomados conjuntamente para formarem uma cadeia alquileno de modo a obter-se uma estrutura cíclica tendo 6 membros de anel; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R₅ 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 R₁ é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo e 2-(N-piperidinil)etilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ 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 R_1 é metilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um 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.

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

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-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-metil-N-(2-etoxietil)aminocarbonil]-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-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-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-metil-N-(2-etoxietil)aminocarbonil]-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-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- α -(R)-etil- β -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 inferior" significa radicais alquilo contendo de um a 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.

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

"Acilo" significa um radical carbonilo ligado 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 oxigênio, 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.

Baseado no exposto anteriormente, os significados dos seguintes termos deverão ser facilmente discerníveis, nomeadamente, "acilaminoalquilo", "cicloalquilo", "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: RS, RS, S, S, S, R, S.

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 angitensina 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.

Estes compostos podem ser formulados em formas de dosagem farmacêuticamente aceitáveis por qualquer de um número de veículos e diluentes bem conhecidos. Os compostos podem ser formulados usando sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis e podem ser usados numa forma hidratada adequada. Os compostos formulados podem ser administrados em formas de dosagem orais tais como comprimidos, cápsulas, pilulas, 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.

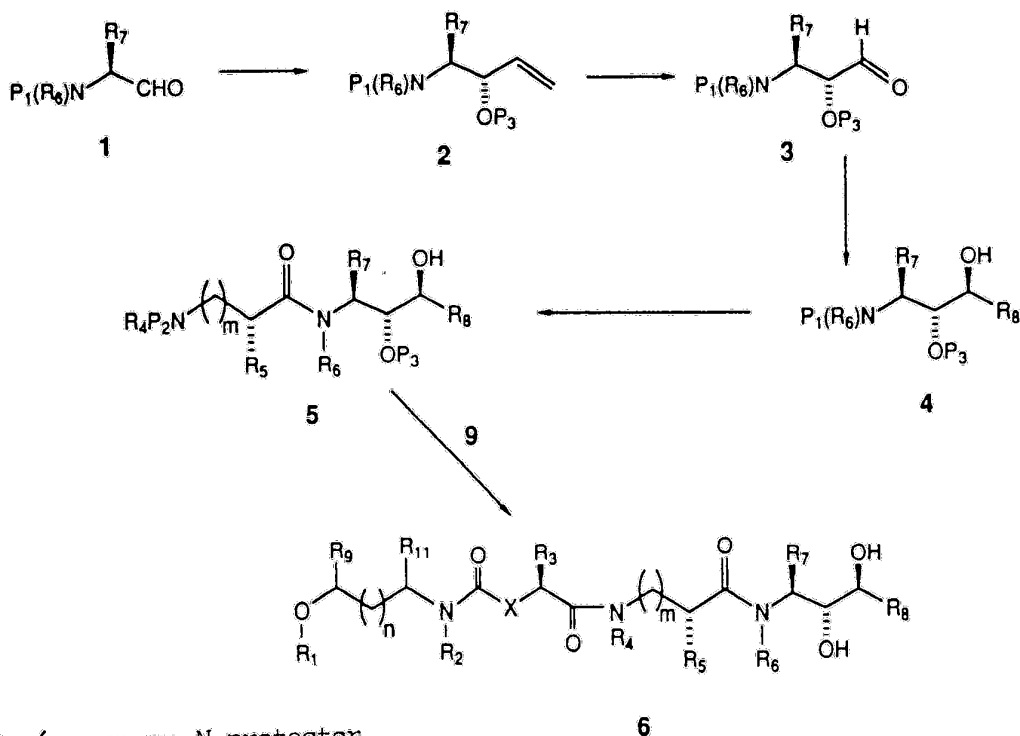
Os procedimentos para a preparação de compostos de Fórmula I são descritos nos esquemas e descrições apresentados nos Esquemas Gerais Sintéticos I & II conjuntamente com os procedimentos específicos descritos nos Exemplos 1-13, os quais serão apresentados mais adiante. Os substituintes A, X e R₁ até

R₁₁ são como anteriormente descritos para os substituintes da Fórmula I.

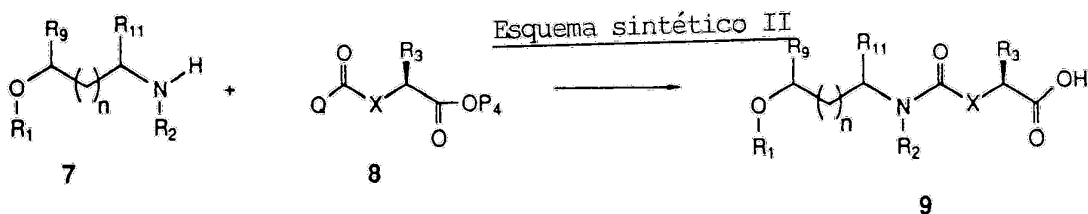
ESQUEMAS SINTÉTICOS GERAIS I & II

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/peptídeo, 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/peptídeo, 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, CH₂ ou NHR₁₀. 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 = CH₂, 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 = NHR₁₀, 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.

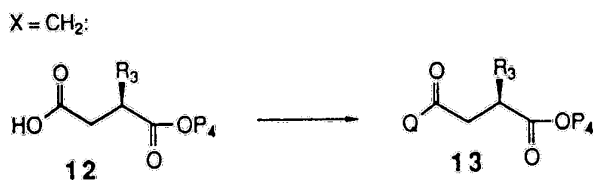
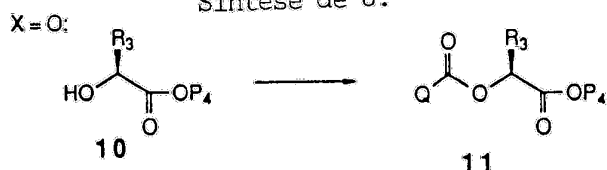
Esquema sintético I



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



Síntese de 8:



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. Aquelles 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:

BDC = 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 lavada a cabo como descrito em Hanson, *et al.* atrás referido. Fez-se borbulhar ozono/oxigênio a -70°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 oxigênio até a cor azul desaparecer completamente, em seguida adicionou-se 3,0ml de Me_2S 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°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°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 NH_4Cl , em seguida seca e os solventes removidos por evaporação sob vácuo. O resíduo foi deixado repousar de um dia para o outro em MeOH a 80%/ H_2O contendo hidróxido de amônio em excesso. O MeOH foi removido por

evaporação e a mistura foi extraída com éter. Estes extractos foram combinados, lavados com água, com KHSO_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 epigrafe (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

(28,38,45)-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 H_2 a 60psi ($4,2\text{kgf/cm}^2$) e 60°C em 3h usando catalizador de Rh a 5%/C. Após filtração, o solvente foi removido por evaporação e os cristais brancos foram recristalizados a partir de CH_2Cl_2 -hexano para se obter agulhas minúsculas do composto em epigrafe, 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 epigrafe 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, obtve-se a base livre em epigrafe: 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 clorofornato 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 epigrafe 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 KH_2PO_4 (1M) suida de NaHCO_3 (1M). A camada de acetato de etilo foi seca (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 epigrafe; (560mg, 72% de rendimento), sendo a ^1H RMN a 300MHz totalmente consistente 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

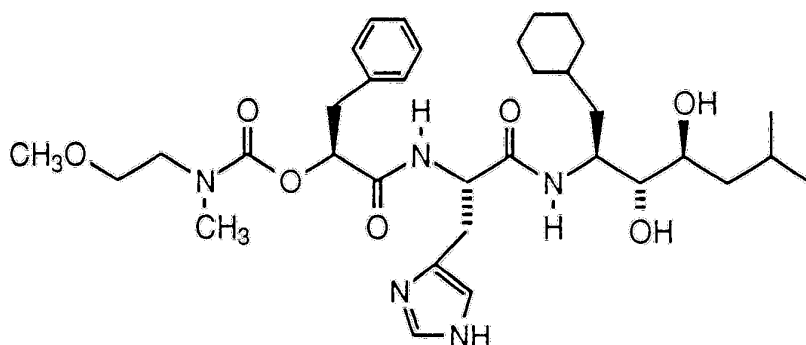
A uma solução agitada do composto em epigrafe do Exemplo 6 (3,78g, 5,96mmol) em cloreto de metileno (20ml) e metanol (5ml) foi adicionado ácido trifluoroacético (25ml). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante 30min e depois vertida sobre uma solução saturada de bicarbonato de 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 (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 ^1H RMN a 300MHz: consistente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6 + 0,7 \text{H}_2\text{O}$: C, 59,25; H, 7,99; N, 10,24.

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

Exemplo 8



D-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonyl)-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

A uma solução agitada de ácido D-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonyl)-3-L-fenilacético (200mg, 0,375mmol) em cloreto de metileno (5ml) arrefecido a -10°C foi adicionada N-metilpiperidina (0,08ml, 1,6eq), seguida por cloroformato de isobutilo (0,07ml, 1,4eq). Após 5min, o composto em epigrafe do Exemplo 7 (300mg, 1,23mmol) 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 residuo oleoso que foi partilhado entre acetato de etilo e bicarbonato de sódio saturado. A camada orgânica foi separada e

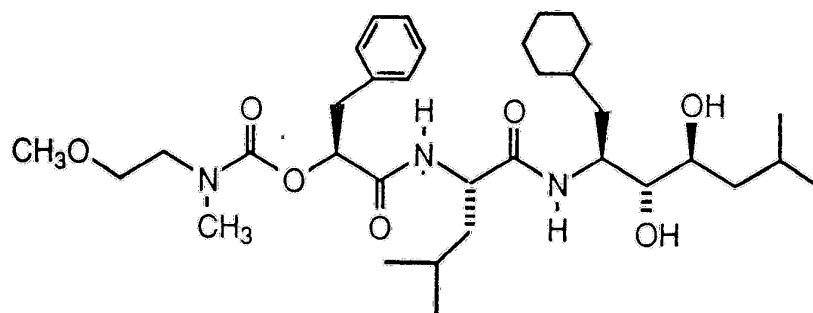
seca ($MgSO_4$). Depois de evaporação, o resíduo bruto foi dissolvido em metanol (4ml) ao qual se adicionou solução de hidróxido de potássio (1ml, 1M). A mistura reaccional foi agitada durante 30 minutos, evaporada até à secura e o resíduo foi extraído com acetato de etilo. Os extractos orgânicos foram lavados com água, seguida por 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 epigrafe (120mg, 50% de rendimento).

Análise: Calcul. para $C_{34}H_{53}N_2O_7 + 1,8 H_2O$: C, 60,39; H, 8,44; N, 10,36.

Encontr.: C, 60,23; H, 8,28; N, 10,49.

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

Exemplo 9



O-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucina-
mida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-
-heptano

O ácido O-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonil)-3-L-fe-
nil-láctico (Exemplo 10) (94mg, 0,33mmol) e N-metilpiperidina

uma solução de N-metil-2-metoxietilamina (3,77g) e trietilamina (6,14g) em cloreto de metileno (50ml). Após 1 hora a -15°C , a solução foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Adicionou-se água, as fases orgânicas foram separadas, lavadas com HCl diluído, salmoura, secas sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido in vacuo. O resíduo foi cromatografado sobre sílica para dar um éster (1,68g).

Análise: Calcul.: C, 61,00; H, 7,17; N, 4,74.

Encontr.: C, 60,82; H, 7,03; N, 4,67.

Este éster foi dissolvido em metanol (5,7ml) e adicionou-se NaOH 1,5M (5,7ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos. Adicionou-se água, seguida por lavagem com cloreto de metileno. A fase aquosa foi acidificada com HCl a 5%, extraída com salmoura, seco sobre sulfato de sódio e o solvente removido in vacuo para se obter o composto em epígrafe.

Análise: Calcul. para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_5 + 0,5 \text{H}_2\text{O}$: C, 57,92; H, 6,94;
N, 4,82.

Encontr.: C, 57,72; H, 6,87; N, 4,78.

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

Exemplo 11

N-Boc- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

A uma solução de N-Boc- α -(R,S)-metil- β -alanina (137mg, 0,67mmol) em cloreto de metileno (4ml) a -10°C foi adicionada N-metilpiperidina (61mg, 0,61mmol) seguida por 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) [preparada a partir do composto em epígrafe do Exemplo 4 por tratamento com ácido trifluoroacético, seguido por carbonato de potássio aquoso] em cloreto de metileno (2ml). A solução resultante foi agitada durante 3 horas a -10°C, seguido por 2 horas à temperatura ambiente, tempo ao fim do qual se isolou, por filtração, um sólido branco (60mg, 34% de rendimento): Rf = 0,3 (MeOH a 5%/cloreto de metileno, gel de sílica); p.f. 197-200°C; ¹H RMN (CDCl₃): consistente com a estrutura proposta.

Análise: Calcul. para C₂₃H₄₄N₂O₅ + 0,25 H₂O: C, 63,77; H, 10,35; N, 6,46.

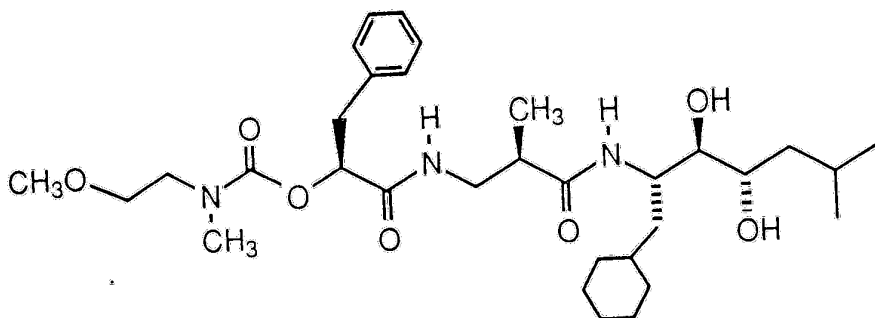
Encontr.: C, 63,84; H, 10,50; N, 6,45.

Exemplo 12

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 11 (53mg, 0,12mmol) foi agitado com uma mistura de ácido trifluoroacético e metanol (9:1), 5ml). A solução resultante foi deixada repousar à temperatura ambiente durante 20 minutos, após o que o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi agitado durante 2 horas com carbonato de potássio aquoso (5%, 10ml). Esta mistura foi então extraída com acetato de etilo que foi seco, filtrado e evaporado de modo a obter-se o composto em epígrafe (40mg, 100%): Rf: 0,10 (MeOH a 5%/cloreto de metileno, gel de sílica). Este material foi usado sem purificação adicional.

Exemplo 13



O-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-α-(R)-metil-β-alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

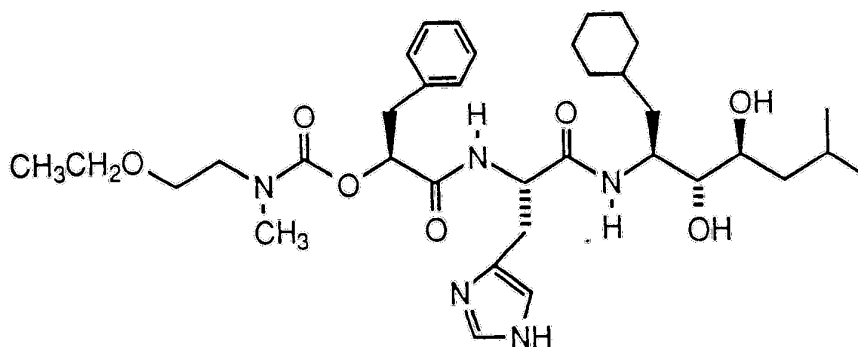
O ácido ácido O-(N-metil-2-metoxietilaminocarbonil)-3-L-fenil-láctico [o composto em epígrafe do Exemplo 10] (548mg, 1,95mmol) e N-metilpiperidina (189mg, 1,91mmol) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (8,0ml) e arrefecidos até -10°C com um banho de sal/gelo. A esta solução foi adicionado cloroformato de isobutilo (221mg, 1,62mmol) em CH₂Cl₂ (5,0ml) e a solução resultante foi agitada a -10°C durante 5 minutos. A seguir, uma solução do composto em epígrafe do Exemplo 12 (402mg, 1,22mmol) em CH₂Cl₂ (4,0ml) foi adicionada via pipeta, e esta solução foi agitada a -10°C durante 2 horas seguido por 15 horas a 5°C. O solvente foi então removido in vacuo e o resíduo dissolvido em acetato de etilo/água. Após partilha, a camada orgânica foi lavada duas vezes com ácido cítrico 0,5M, duas vezes com NaHCO₃ saturado e uma vez com salmoura. Os extractos orgânicos foram secos sobre MgSO₄, filtrados e o solvente removido in vacuo para produzir 790mg de um óleo amarelo. A cromatografia sobre gel de sílica (eluinto com CH₃OH a 5%/CH₂Cl₂) produziu o composto em epígrafe

(404mg), sob a forma de um óleo incolor. A ^1H RMN a 200MHz é consistente com a estrutura proposta.

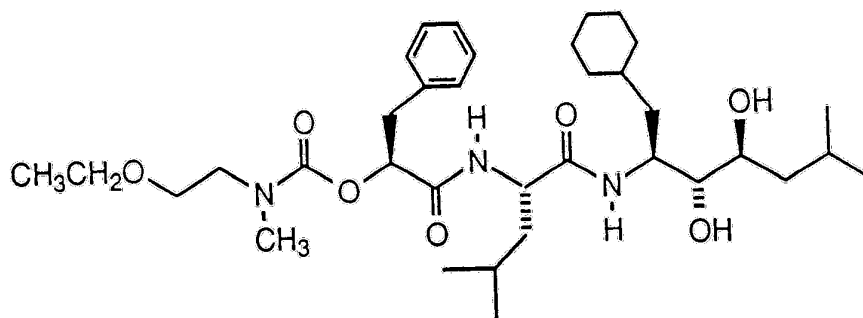
Análise: Calcul. para $\text{C}_{31}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_7 + 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 63,72; H, 9,16; N, 7,19.

Encontr. C, 63,77; H, 9,16; N, 6,99.

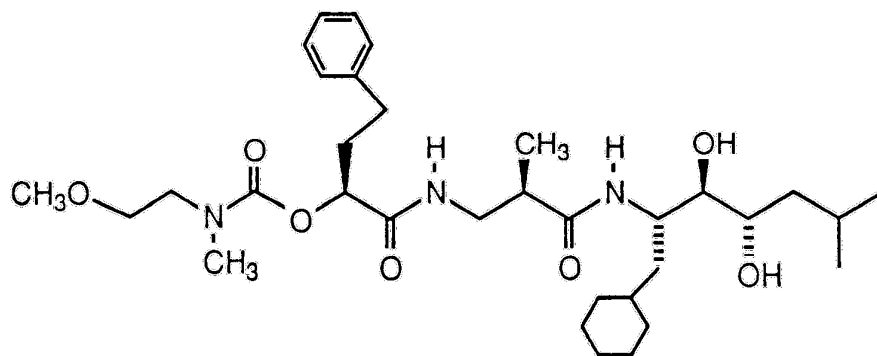
Outros compostos de Fórmula I que podem ser preparados de acordo com os procedimentos gerais e específicos anteriormente descritos, são os que se seguem:



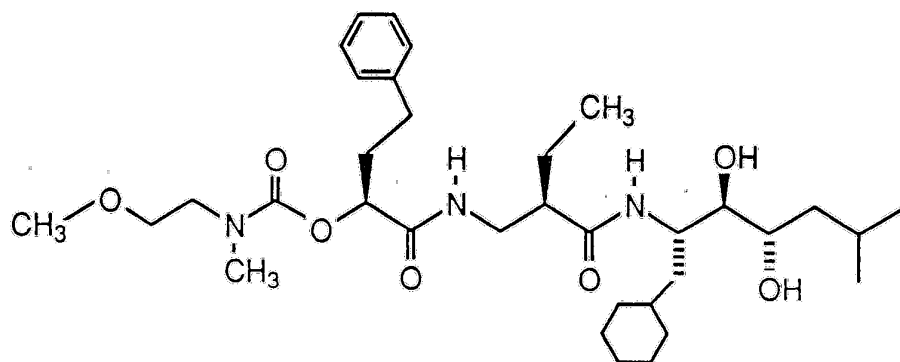
a O-[N-metil-N-(2-etoxietil)aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil-L-histidinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano;



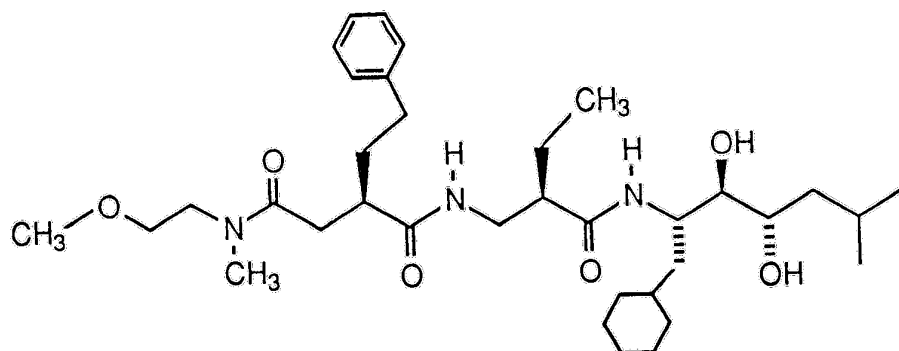
a O-(N-metil-N-(2-etoxietil)aminocarbonil)-3-L-fenil-lactil-L-leucinamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.



a O-(N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil)-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.



a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-propionil-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.



a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-propionil-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

AVALIACAO 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, 25×10^{-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 ₅₀ da Renina Humana
Exemplo 8	$1,2 \times 10^{-8} M$
Exemplo 9	$1,0 \times 10^{-8} M$
Exemplo 13	$6,2 \times 10^{-8} M$

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 isofluorano e canulado na artéria e veia femoral para monitorização da pressão sanguínea, infusão de saralazina intravenosa e amostragem sanguínea. Depois de se deixar o animal a recuperar da cirurgia durante 2h, a saralazina 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 sagui 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

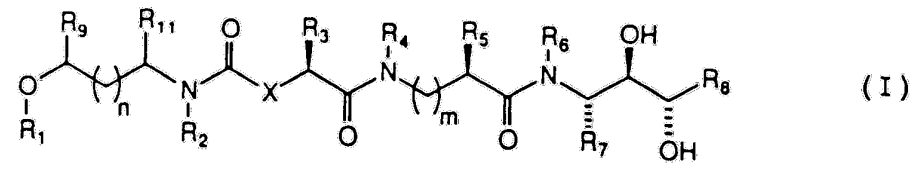
Efeito Oral dos Compostos sobre a Actividade da Renina no Plasma em Saguís Deficientes em Sódio

Composto Testado	% de Redução da Actividade da Renina no plasma @ 1h (3mg/kg dose)
Exemplo 8	99%
Exemplo 9	79%

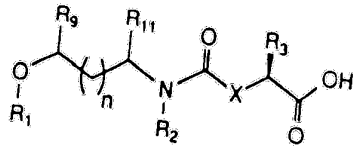
Embora este invento tenha sido descrito relativamente a modelos de realização específicos, os pormenores destes modelos de realização não devem entendidos como limitações. Equivalentes vários, mudanças e modificações podem ser feitas sem sair do espírito e do âmbito deste invento, e deve ser compreendido que tais modelos de realização equivalentes fazer parte deste invento.

Reivindicações:

1ª - Processo para a preparação de compostos de Fórmula



em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, alquilacilo, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, dialquilaminoalquilo, 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 R₂ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₃ 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 ambos; em que cada um de R₄ e R₆ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₇ 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 R₈ é



utilizando métodos de acoplamento amida/peptídeo.

28. - 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 NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de heterociclilalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo inferior, fenilo e benzilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio e alquilo; em que R₃ é seleccionado a partir de fenilalquilo, piridilmetilo, piridiletilo e piridilpropilo; em que R₇ 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 R₈ é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ 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 um a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₂ 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.

3a. - 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 alquilo inferior, benzilo e heterociclilalquilo; em que R_1 é um grupo seleccionado a partir de hidrogénio, metilo e etilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; 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_9 e R_{11} 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 um 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.

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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo, 2-(N -piperidinil)etilo e benzilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é

zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R₅ ser metilo ou etilo.

58. - 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 R₁ é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo e 2-(N-piperidinil)etilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R₅ ser metilo ou etilo.

59. - 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 R₁ é metilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número

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

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R₅ ser metilo ou etilo.

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

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

8a. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar:

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

9a. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar:

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

10a. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar:

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

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

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

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

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

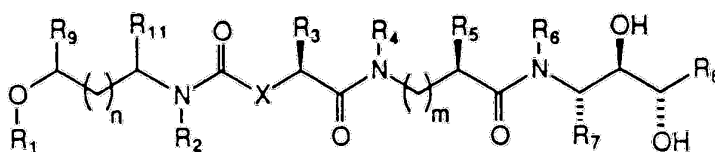
132. - Processo de acordo com a Reivindicação 6, caracterizado por se preparar:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

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

a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

15a - 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 NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, alquilacilo, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, dialquilaminoalquilo, 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 R₂ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₃ 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 ambos; em que cada um de R₄ e R₆ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₇ 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, alquenoilo, alquinilo e ciano; em que R_8 é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquenoilo e alcóxicarbonilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo e fenilo; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um 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.

16a. - Processo de acordo com a Reivindicação 15, 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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de heterociclilalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo inferior, fenilo e benzilo; 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, piridilmetilo, piridiletulo 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_9 é seleccionado a partir de hidrogénio, etilo, *n*-propilo,

n-butilo, isobutilo, e fluoroalquilo; em que cada um de R_7 e R_{11} 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 um 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.

172. - Processo de acordo com a Reivindicação 16, 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} seleccionada de entre alquilo inferior, benzilo e heterociclicilalquilo; em que R_1 é um grupo seleccionado a partir de hidrogénio, metilo e etilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; 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_9 e R_{11} 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 um 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.

18a. - Processo de acordo com a Reivindicação 17, caracterizado por se preparar uma composição em que, no referido composto, X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio, metileno e NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio e metilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo, 2-(N-piperidinil)etilo e benzilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de imidazolemetilo, tiazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R₅ ser metilo ou etilo.

19a. - Processo de acordo com a Reivindicação 18, 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 R₁ é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo e 2-(N-piperidinil)etilo; em que cada um de R₂, R₄ e R₆ é hidrogénio; em que R₃ é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R₇ é ciclo-hexilmetilo; em que R₈ é isobutilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ 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.

20A. - Processo de acordo com a Reivindicação 19, 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 R_1 é metilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um 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.

21A. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

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

22A. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

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

23B. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

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

24B. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

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

25B. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

26B. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

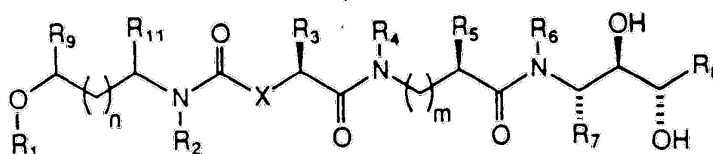
27a. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

28a. - Processo de acordo com a Reivindicação 20, caracterizado por se preparar uma composição em que o referido composto é:

a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-propionil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

29a. - Método terapêutico para o tratamento da hipertensão, caracterizado por compreender a administração a um 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 NR₁₀, com R₁₀ seleccionado de entre hidrogénio, alquilo e benzilo; em que R₁ é um grupo seleccionado a partir de alquilo, cicloalquilo, alquilacilo, haloalquilacilo, fenilo, benzilo, dialquilaminoalquilo, 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, alquínio, halo, haloalquilo, ciano e fenilo; em que R₂ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo, alquilacilaminoalquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₃ 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 ambos; em que cada um de R₄ e R₆ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo e cicloalquilo; em que R₇ 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, alquínio e ciano; em que R₈ é seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, haloalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalqueno e alcóxicarbonilo; em que cada um de R₉ e R₁₁ é independentemente seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, alquilaminoalquilo e fenilo; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a cinco; ou de um seu sal farmacologicamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R₅ ser seleccionado a partir de hidrogénio, alquilo, benzilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcóxialquilo, alquilticalquilo,

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;

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.

30B. - Método de acordo com a Reivindicação 29, 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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de heterociclilalquilo, dialquilaminoalquilo, alquilo inferior, fenilo e benzilo; 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, piridilmetilo, piridilatilo 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_9 e R_{11} 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 um 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.

31B. - Método de acordo com a Reivindicação 30, 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 alquilo inferior, benzilo e heterociclicilalquilo; em que R_1 é um grupo seleccionado a partir de hidrogénio, metilo e etilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, fenilpropilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; 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_9 e R_{11} 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 um 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.

32A. - Método de acordo com a Reivindicação 31, 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 R_1 é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo, 2-(N -piperidinil)etilo e benzilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é

seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um 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.

338. - Método de acordo com a Reivindicação 32, caracterizado por se administrar um composto em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que R_1 é um grupo seleccionado a partir de metilo, etilo e 2-(N-piperidinil)etilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um 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.

348. - Método de acordo com a Reivindicação 33, caracterizado por se administrar um composto em que X é seleccionado a partir de um átomo de oxigénio e metileno; em que R_1 é metilo; em que cada um de R_2 , R_4 e R_6 é hidrogénio; em que R_3 é seleccionado

a partir de benzilo, fenetilo, piridilmetilo e 2-piridiletilo; em que R_7 é ciclo-hexilmetilo; em que R_8 é isobutilo; em que cada um de R_9 e R_{11} é hidrogénio; e em que m é zero ou um e n é um número inteiro seleccionado a partir de um a três; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável;

com a condição de quando m for zero, R_8 ser seleccionado a partir de imidazolemetilo e isobutilo; e

com a condição adicional de quando m for um, R_8 ser metilo ou etilo.

35a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

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

36a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

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

37a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

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

38a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

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

39a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

40a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-metil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

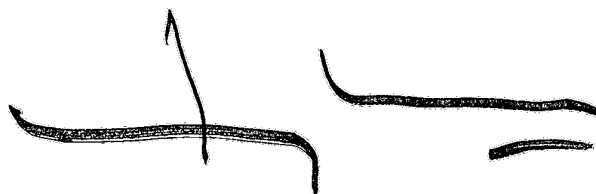
41a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

a O-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-3-L-homo-fenil-lactil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

42a. - Método de acordo com a Reivindicação 34, caracterizado por se administrar:

a 3-[N-metil-N-(2-metoxietil)aminocarbonil]-2-(R)-(2-feniletil)-
-propionil- α -(R)-etil- β -alaninamida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ci-
clo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano.

Lisboa, 29 de Junho de 1989



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