



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0616219-3 A2**

(22) Data de Depósito: 14/09/2006
(43) Data da Publicação: 14/06/2011
(RPI 2110)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/335 2006.01
A61P 9/00 2006.01

(54) Título: **AMIDAS DE ÁCIDOS ALCANÓICOS
SUBSTITUÍDAS POR O-HETEROCICLOS
SATURADOS**

(30) Prioridade Unionista: 17/09/2005 CH 01518/05

(73) Titular(es): Speedel Experimenta AG

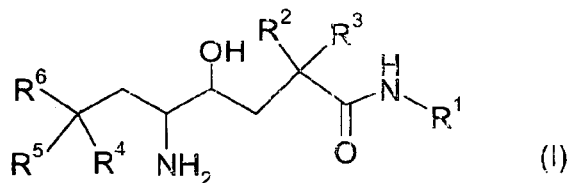
(72) Inventor(es): ALEKSANDAR STOJANOVIC, CHRISTIANE
MARTI, PETER HEROLD, ROBERT MAH, STEFAN STUTZ,
STJEPAN JELAKOVIC, VINCENZO STSCHINKE

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006066368 de 14/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/031557 de 22/03/2007

(57) Resumo: AMIDAS DE ÁCIDOS ALCANÓICOS
SUBSTITUÍDAS POR O-HETEROCICLOS SATURADOS. A presente
invenção refere-se a compostos da fórmula geral na qual os
significados dos substituintes R¹ a R⁶ são tal como indicados na
reivindicação 1, os quais têm propriedades de inibição da renina e
podem ser usados como remédios.



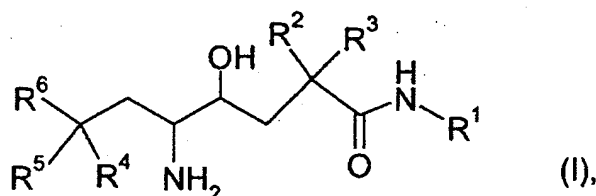


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "AMIDAS DE
ÁCIDOS ALCANÓICOS SUBSTITUÍDAS POR O-HETEROCICLOS
SATURADOS".

A presente invenção refere-se ao uso de alcanamidas
5 específicas como remédios, em particular como inibidores da renina, a um
processo para a sua preparação e aos novos compostos desse tipo.

As alcanamidas para serem usadas como remédios são
descritas, por exemplo, na patente EP 678503. Em especial em relação à
inibição da renina, no entanto, ainda existe uma necessidade quanto a
10 ingredientes ativos de alta potência. A prioridade nisto consiste em melhorar
as propriedades farmacocinéticas. Essas propriedades, que visam uma
melhor biodisponibilidade, incluem, por exemplo, a absorção, a estabilidade
metabólica, a solubilidade ou a capacidade lipofílica.

A invenção, portanto, apresenta compostos e o uso dos
15 compostos da fórmula geral



na qual

R¹ é heterociclila saturada ou heterociclil-C1-4-alquila, onde em
cada caso o heterociclo é um oxigênio-heterociclo que tem 1 ou 2 átomos de
oxigênio, é ligado através de um átomo de C e é não substituído ou
20 substituído uma ou mais vezes por C₁₋₆ alcanoíla, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆
alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆
alcoxicarbonilamino, C₁₋₆ alquila, C₀₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆
alquilcarbonilóxi, C₁₋₆ alquilenodióxi, opcionalmente amino N-mono ou N,N-
di-C₁₋₆ alquilado, arila, N-mono ou N,N-di-C₁₋₆ carbamoíla opcionalmente
25 alquilada, carbóxi, ciano opcionalmente esterificado, C₃₋₈ cicloalcóxi, C₃₋₈
cicloalquil-C₀₋₆ alquila, halogênio, halo-C₁₋₆ alcóxi, halo-C₁₋₆ alquila,
heteroarila, heterociclila insaturada, parcialmente saturada ou saturada,

hidróxi, nitro ou oxo;

R^2 e R^3 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, ou os dois radicais em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados são C_{3-8} cicloalquila;

5 R^4 e R^5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila ou C_{2-6} alquinila, ou os dois radicais em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados são C_{3-8} cicloalquila;

R^6 é um grupo $-CH_2-R^7$, $-CH_2-CO-R^7$, $-CH_2-CH_2-R^7$, $-CH_2-NR^8-CO-R^7$, $-CH_2-CO-NR^8-CH_2-R^7$, $-CH_2-CH_2-NR^8-R^7$, $-CH_2-CO-NR^8-R^7$ ou $-CO-NR^8-CH_2-R^7$;

10

R^7 é um radical cíclico opcionalmente substituído;

R^8 é hidrogênio, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcanóila;

e os sais, em especial os seus sais farmacologicamente úteis dos mesmos.

O termo oxigênio-heterociclo saturado refere-se aos radicais heterocíclicos saturados mono ou bicíclicos de 3 a 16 membros que têm 1 ou 2 átomos de oxigênio. Os radicais preferidos têm 3 a 8 membros, em particular de preferência 5 ou 6 membros, e são monocíclicos e são opcionalmente fundidos a um anel de 3 a 8 membros que pode ser carbocíclico ou heterocíclico. Um grupo preferido adicional dos radicais oxigênio-heterocíclicos saturados inclui oxigênio-heterociclos bicíclicos saturados que têm um anel espiro-cíclico ou em ponte. Os radicais oxigênio-heterocíclicos preferidos têm em cada um átomo de oxigênio ou 1 - 2 átomos de oxigênio, com pelo menos dois, de preferência 2 a 7, átomos de carbono presentes em cada anel. Os exemplos de radicais oxigênio-heterociclila saturados incluem dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, oxepanila, tetraidropiranila e tetraidrofurana. Os exemplos de radicais oxigênio-heterociclila saturados bicíclicos incluem 2,5-dioxabicyclo[4.1.0]heptanila, 2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptanila, 2-oxabicyclo[4.1.0]heptanila, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanila, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila, 2-oxabicyclo[3.1.0]hexanila, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanila, 1-oxaespiro[2.5]octanila, 6-oxaespiro[2.5]octanila ou 3-oxabicyclo[3.3.1]nonanila. O radical oxigênio-heterociclila pode ser não

15

20

25

30

substituído ou substituído uma ou mais vezes; por exemplo, uma vez ou duas vezes, por C₁₋₆ alcanoíla, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxicarbonilamino, C₁₋₆ alquila, C₀₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆ alquilcarbonilóxi, C₁₋₆ alquilenodióxi, N-
 5 mono ou N,N-di-C₁₋₆ amino opcionalmente alquilado, arila, N-mono ou N,N-di-C₁₋₆ carbamoíla opcionalmente alquilada, carbóxi, ciano opcionalmente esterificado, C₃₋₈ cicloalcóxi, C₃₋₈ cicloalquil-C₀₋₆ alquila, halogênio, halo-C₁₋₆ alcóxi, halo-C₁₋₆ alquila, heteroarila, heterociclila insaturada, parcialmente saturada ou saturada, hidróxi, nitro, óxido ou oxo.

10 O termo heterociclila saturada refere-se aos radicais heterocíclicos, mono ou bicíclicos saturados de 3 a 16 membros que têm 1 a 4 átomos de nitrogênio e/ou 1 ou 2 átomos de enxofre ou oxigênio. Os radicais preferidos têm 3 a 8 membros, em particular de preferência 5 ou 6
 15 membros, e são monocíclicos e são opcionalmente fundidos a um anel de 3 a 8 membros que pode ser carbocíclico ou heterocíclico. Um grupo preferido adicional de radicais heterocíclicos saturados inclui os heterociclos saturados bicíclicos que têm um anel espirocíclico ou em ponte. Os radicais heterocíclicos preferidos têm em cada anel um átomo de nitrogênio, oxigênio ou enxofre ou 1 a 2 átomos de nitrogênio e 1 a 2 átomos de oxigênio, 1 a 2
 20 átomos de nitrogênio e 1 a 2 átomos de enxofre, com pelo menos um, de preferência 1 a 7, átomo(s) de carbono presente(s) em cada anel. Os exemplos de radicais heterociclila saturados incluem azepanila, azetidínila, aziridinila, dioxanila, [1,4]dioxepanila, dioxolanila, ditianila, ditiolanila, morfolinila, oxatianila, oxepanila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila,
 25 tetraidropiranila, tetraidrofuranila, tetraidrotiofenila, tetraidrotiopiranila, tiepanila ou tiomorfolinila. Os exemplos de radicais heterociclila bicíclicos saturados incluem

	2,5-dioxabicyclo[4.1.0]heptanila,	2-	
	oxabicyclo[2.2.1]heptanila,	2-oxabicyclo[4.1.0]heptanila,	3-
	oxabicyclo[4.1.0]heptanila,	7-oxabicyclo[2.2.1]heptanila,	2-
30	oxabicyclo[3.1.0]hexanila,	3-oxabicyclo[3.1.0]hexanila,	1-
	oxaespiro[2.5]octanila,	6-oxaespiro[2.5]octanila	ou 3-

oxabicyclo[3.3.1]nonanila. A heterociclila pode ser não substituída ou

- alcoxicarbonilamino, C₁₋₆ alcoxicarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcoxicarbonilamino-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquila, (N-C₁₋₆ alquil)-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquilcarbamoíla, (N-C₁₋₆ alquil)-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquilcarbonilamino, (N-C₁₋₆ alquil)-C₁₋₆ alcoxicarbonilamino, (N-C₁₋₆ alquil)-C₀₋₆ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, (N-C₁₋₆ alquil)-C₀₋₆ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquila, (N-C₁₋₆ alquil)-C₁₋₆ alquilsulfonilamino-C₁₋₆ alcóxi, (N-C₁₋₆ alquil)-C₁₋₆ alquilsulfonilamino-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilamidinila, C₁₋₆ alquilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, C₁₋₆ alquilamino-C₂₋₆ alcóxi, di-C₁₋₆ alquilamino-C₂₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilamino-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilaminocarbonila, C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alcóxi, di-C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino-C₁₋₆ alquila, di-C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilaminocarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₀₋₆ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilcarbonilóxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilcarbonilóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonila, C₁₋₆ alquilsulfonil-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilsulfonil-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alquilsulfonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alquilsulfonilamino-C₁₋₆ alquila, amino-C₂₋₇ alcóxi, amino-C₁₋₆ alquila, carbamoíla, carbamoil-C₁₋₆ alcóxi, carbamoil-C₁₋₆ alquila, carbóxi-C₁₋₆ alcóxi, carbóxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, carbóxi-C₁₋₆ alquila, ciano, ciano-C₁₋₆ alcóxi, ciano-C₁₋₆ alquila, C₃₋₈ cicloalquil-C₀₋₆ alcóxi, C₃₋₈ cicloalquil-C₁₋₆ alquila, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquila, 3,4-diidróxi pirrolidinila, O,N-dimetilhidroxilamino-C₁₋₆ alquila, 2,6-dimetilmorfolinila, 3,5-dimetilmorfolinila, dioxanila, dioxolanila, 4,4-dioxotiomorfolinila, ditianila, ditiolanila, halogênio, halo-C₁₋₇ alcóxi, halo-C₁₋₆ alquila, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, hidróxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, carbóxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, carbóxi-C₁₋₆ alquila, ciano, ciano-C₁₋₆ alcóxi, ciano-C₁₋₆ alquila, C₃₋₈ cicloalquil-C₀₋₆ alcóxi, C₃₋₈ cicloalquil-C₁₋₆ alquila, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆ alcóxi, C₃₋₈ cicloalquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquila, 3,4-diidróxi pirrolidinila, O,N-dimetilhidroxilamino-C₁₋₆ alquila, 2,6-

dimetilmorfolinila, 3,5-dimetilmorfolinila, dioxanila, dioxolanila, 4,4-dioxotiomorfolinila, ditanila, ditiolanila, halogênio, halo-C₁₋₇ alcóxi, halo-C₁₋₆ alquila, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, hidróxi-C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, hidróxi-C₁₋₆ alquila, (N-hidróxi)-C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alcóxi, (N-hidróxi)-C₁₋₆ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquila, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₆ alcóxi, (N-hidróxi)aminocarbonil-C₁₋₆ alquila, 2-hidroximetilpirrolidinila, 4-hidróxi piperidinila, 3-hidróxi pirrolidinila, imidazolil-C₁₋₄ alcóxi, imidazolil-C₁₋₄ alquila, 2-metilimidazolil-C₁₋₄ alcóxi, 2-metilimidazolil-C₁₋₄ alquila, 3 metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-C₁₋₄ alcóxi, 5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-C₁₋₄ alcóxi, 3 metil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il-C₁₋₄ alquila, 5-meil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il-C₁₋₄ alquila, O-metiloximil-C₁₋₆ alquila, 4- metilpiperazinila, 5-metiltetrazol-1-il-C₁₋₄ alcóxi, 5-metiltetrazol-1-il-C₁₋₄ alquila, morfolinila, [1,2,4]-oxadiazol-5-il-C₁₋₄ alcóxi, [1,2,4]-oxadiazol-5-il-C₁₋₄ alquila, oxazol-4-il-C₁₋₄ alcóxi, oxazol-4-il-C₁₋₄ alquila, óxido, oxo, 2-oxoimidazolidinila, 2-oxo-[1,3]oxazinila, 2-oxo-oxazolidinila, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₄ alcóxi, 2-oxooxazolidinil-C₁₋₄ alquila, 4-oxopiperidinila, 2- oxopirrolidinila, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₄ alcóxi, 2-oxopirrolidinil-C₁₋₄ alquila, 2-oxotetraidro pirimidinila, 4-oxotiomorfolinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, pirrolila, tetrazol-1-il-C₁₋₄ alcóxi, tetrazol-2-il-C₁₋₄ alcóxi, tetrazol-5-il-C₁₋₄ alcóxi, tetrazol-1-il-C₁₋₄ alquila, tetrazol-2-il-C₁₋₄ alquila, tetrazol-5-il-C₁₋₄ alquila, tiazol-4-il-C₁₋₄ alcóxi, tiazol-4-il-C₁₋₄ alquila, tiomorfolinila, [1,2,4]-triazol-1-il-C₁₋₄ alcóxi, [1,2,4]-triazol-4-il-C₁₋₄ alcóxi, [1,2,4]-triazol-1-il-C₁₋₄ alquila ou [1,2,4]-triazol-4-il-C₁₋₄ alquila.

Os radicais carbocíclicos saturados incluem, por exemplo, radicais C₃₋₈ cicloalquila ou então radicais bicíclicos incluindo (espirocíclicos) e policíclicos que têm até 20 átomos de carbono.

Os radicais carbocíclicos parcialmente saturados são derivados dos radicais saturado mencionados e têm pelo menos uma ligação dupla.

Os radicais aromáticos carbocíclicos incluem, por exemplo, fenila ou naftila ou então radicais mono, bi ou policíclicos que têm até 20 átomos de carbono.

Os radicais heterocíclicos parcialmente saturados são derivados dos radicais saturados ou insaturados mencionados e têm pelo

menos uma ligação dupla. Eles incluem, por exemplo, 2,3-diidrobenzoimidazol-1-ila, 3,4-diidro-2H-1,4-benzoxazin-4-ila, 3,4-diidro-2H-1,4-benzotiazin-4-ila, 3,4-diidro-2H-1,3-benzotiazin-1-ila, 5,6-diidrofenantridin-5-ila, 3,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-1,4-benzoxazin-4-ila, 5 3,4,5,6,7,8-hexaidro-2H-1,4-benzotiazin-4-ila, 2,3,4,5-tetraidro-1H-1-benzo[6,7-b]azepin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidro-1,3-benzodiazin-1-ila ou -3-ila, 1,2,3,4-tetraidro-1,4-benzodiazin-1-ila, 1,2,3,4-tetraidroquinol-1-ila ou 1,2,3,4-tetraidroisoquinol-2-ila.

Os radicais aromáticos heterocíclicos incluem, por exemplo, 10 benzofuranila, benzoimidazolila, benzooxazinila, benzooxazolila, benzotiazinila, benzotiazolila, benzo[b]tienila, quinazolinila, quinolila, quinoxalinila, furanila, imidazolila, imidazopiridinila, imidazopirimidinila, indazolila, indolila, isobenzofuranila, isoquinolila, naftiridila, oxazolila, ftalazinila, piranila, pirazinila, piridooxazinila, piridila, pirimidinila, pirrolizinila, 15 pirrolopiridila, tiazolila, tienila, triazolila, pirrolila, pirazolila, triazinila ou triazolopiridinila.

A C₁₋₆ alquila pode ser de cadeia linear ou ramificada e/ou em ponte e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila secundária, butila terciária ou um grupo pentila ou hexila.

20 O C₁₋₆ alquilamino inclui, por exemplo, metilamino, etilamino, propilamino ou butilamino.

O di-C₁₋₆ alquilamino inclui, por exemplo, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino ou N-butil-N-metilamino.

25 A C₂₋₆ alquenila pode ser de cadeia linear ou ramificada e inclui, por exemplo, alila ou vinila.

A C₂₋₆ alquinila pode ser de cadeia linear ou ramificada e é, por exemplo, etinila.

O C₁₋₆ alcóxi inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, propilóxi, isopropilóxi, butilóxi, isobutilóxi, butilóxi secundário, butilóxi terciário, pentilóxi 30 ou hexilóxi.

O C₁₋₆ alcóxicarbonilamino é de preferência C₂-C₅ alcóxicarbonilamino, tal como etóxicarbonilamino, propilóxicarbonilamino,

isopropiloxicarbonilamino, butiloxicarbonilamino, isobutiloxicarbonilamino, butiloxicarbonilamino secundário ou butiloxicarbonilamino terciário.

O C₁₋₆ alquilcarbonilóxi inclui, por exemplo, acetilóxi, propionilóxi, propilcarbonilóxi, isopropilcarbonilóxi, butilcarbonilóxi, isobutilcarbonilóxi, butilcarbonilóxi secundário, butilcarbonilóxi terciário, pentilcarbonilóxi ou hexil carbonilóxi.

O C₀₋₆ alquilcarbonilamino inclui, por exemplo, formilamino, acetilamino, propionilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, butilcarbonilamino, isobutil arbonilamino, butil arbonilamino secundário, butil arbonilamino terciário, pentilcarbonilamino ou hexil carbonilamino.

O halogênio inclui, por exemplo, flúor, cloro, bromo ou iodo, e de preferência flúor ou cloro.

O halo-C₁₋₆ alcóxi é, por exemplo, alcóxi substituído uma ou mais vezes por flúor, cloro, bromo ou iodo, incluindo substituições mistas, por exemplo, flúor e cloro, com preferência para radicais perfluorados, tal como o trifluorometóxi.

A halo-C₁₋₆ alquila é, por exemplo, alquila substituída uma ou mais vezes por flúor, cloro, bromo ou iodo, incluindo substituições mistas, por exemplo, flúor e cloro, com preferência para radicais perfluorados, tal como a trifluorometila.

O C₁₋₆ alquilenodióxi inclui, por exemplo, metilenodióxi, etilenodióxi, 1,3-propilenodióxi ou 1,2-propilenodióxi.

A N-mono ou N,N-di-C₁₋₈ carbamoíla opcionalmente alquilada inclui, por exemplo, carbamoíla, metilcarbamoíla, etilcarbamoíla, N,N-dimetilcarbamoíla, N,N-dietilcarbamoíla ou propilcarbamoíla.

Opcionalmente, o carbóxi esterificado inclui, por exemplo, carbóxi esterificado com C₀₋₆ alquila, tal como carbóxi ou C₁₋₆ alcóxicarbonila.

O C₃₋₈ cicloalcóxi é de preferência cicloalcóxi com 3, 5 ou 6 membros, tal como ciclopropilóxi, ciclopentilóxi e ciclohexilóxi.

A C₃₋₈ cicloalquil-C₀₋₆ alquila é de preferência cicloalquila com 3, 5 ou 6 membros, tal como ciclopropila, ciclopropilmetila, ciclopentila e

ciclohexila.

O ciano-C₁₋₄ alcóxi inclui, por exemplo, cianometóxi, 2-cianoetóxi, 2- ou 3-cianopropilóxi ou 4-cianobutilóxi, e em especial o cianometóxi.

5 A ciano-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, cianometila, 2-cianoetila, 2- ou 3-cianopropila, 2-ciano-2 metilpropila ou 4-cianobutila, e em especial a cianometila.

O N,N-di-C₁₋₄ alquilamino inclui, por exemplo, dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-metil-N-propilamino ou N-butil-N-metilamino.

10 O N,N-di-C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₄ alcóxi inclui 2-dimetilaminoetóxi, 3-dimetilaminopropilóxi, 4-dimetilaminobutilóxi, 2-dietilaminoetóxi, 2-(N-metil-N-etilamino)etóxi ou 2-(N-butil-N-metilamino)etóxi.

A N,N-di-C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, 2-dimetilaminoetila, 3-dimetilaminopropila, 4-dimetilaminobutila, 2-dietilaminoetila, 2-(N-metil-N-etilamino)etila ou 2-(N-butil-N-metilamino)etila.

O N,N-di-C₁₋₄ alquilcarbamoil-C₁₋₄ alcóxi inclui, por exemplo, metil- ou dimetilcarbamoil-C₁₋₄ alcóxi, tal como N-metil, N-butil ou N,N-dimetilcarbamoilmetóxi, 2-(N-metilcarbamoil)etóxi, 2-(N-butilcarbamoil)etóxi, 2-(N,N-dimetilcarbamoil)etóxi, 3-(N-metilcarbamoil)propilóxi, 3-(N-butilcarbamoil)propilóxi, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)propilóxi ou 4-(N-metilcarbamoil)butilóxi, 4-(N-butilcarbamoil)butilóxi ou 4-(N,N-dimetilcarbamoil)butilóxi, e em especial N-metil, N-butil ou N,N-dimetilcarbamoilmetóxi.

A N,N-di-C₁₋₄ alquilcarbamoil-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, 2-dimetilcarbamoiletila, 3-dimetilcarbamoil propila, 2-dimetilcarbamoil propila, 2-(dimetilcarbamoil)-2-metil propila ou 2-(dimetilcarbamoil)butila.

Opcionalmente, o piridil- ou N-oxidopiridil-C₁₋₄ alcóxi parcialmente hidrogenado inclui, por exemplo, piridil- ou N-oxidopiridil metóxi, 2-piridil etóxi, 2- ou 3-piridil propilóxi ou 4-piridilbutilóxi, e em especial 3- ou 4-piridil metóxi.

Opcionalmente, a piridil- ou N-oxidopiridil-C₁₋₄ alquila parcialmente hidrogenada inclui, por exemplo, piridil- ou N-oxidopiridil metila,

2-piridil etila, 2- ou 3-piridil propila ou 4-piridilbutila, e em especial 3- ou 4-piridil metila.

O morfolino-C₁₋₄ alcóxi pode ser N-oxidado e inclui, por exemplo, 1-morfolino etóxi, 3-morfolino propilóxi ou 1-(morfolino-2-
5 metil)propilóxi.

A morfolino-C₁₋₄ alquila pode ser N-oxidada e inclui, por exemplo, morfolino metila, 2-morfolinoetila, 3-morfolino propila ou 1- ou 2-(4-morfolino)butila.

A piperazino-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, piperazinometila,
10 - 2-piperazino etila ou 3-piperazino propila.

O piperidino-C₁₋₄ alcóxi inclui, por exemplo, piperidino metóxi, 2-piperidino etóxi ou 3-piperidino propilóxi.

A piperidino-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, piperidino metila, 2-piperidino etila ou 3-piperidino propila.

15 O pirrolidino-C₁₋₄ alcóxi inclui, por exemplo, 2-pirrolidino etóxi ou 3-pirrolidino propilóxi.

A pirrolidino-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, pirrolidino metila, 2-pirrolidino etila ou 3-pirrolidino propila.

A S-oxotiomorfolino-C₁₋₄ alquila inclui, por exemplo, S-oxotiomorfolino metila ou 2-(S-oxotiomorfolino)etila.
20

O tiazolil-C₁₋₄ alcóxi inclui, por exemplo, tiazolil metóxi, 2-tiazolil etóxi ou 3-tiazolil propilóxi.

A tiomorfolino-C₁₋₄ alquila ou S,S-dioxotiomorfolino-C₁₋₄ alquila incluem, por exemplo, tiomorfolino-C₁₋₄ alquila, tal como metil- ou etil-, ou
25 S,S-dioxotiomorfolino-C₁₋₄ alquila, tal como metil- ou etil-.

Dependendo da presença de átomos de carbono assimétricos, os compostos da invenção podem estar na forma de misturas de isômeros, especificamente como racematos, ou na forma de isômeros puros, especificamente de antípodas ópticos. A invenção inclui todas essas formas.
30 As misturas de diastereômeros, racematos diastereoméricos ou as misturas de racematos diastereoméricos podem ser fracionadas por métodos convencionais, por exemplo, por meio de cromatografia de coluna,

cromatografia de camada fina, HPLC, e similares.

Os sais dos compostos com grupos formadores de sal incluem em particular os sais de adição de ácido, os sais com bases ou, se uma pluralidade de grupos formadores de sal estiver presente, opcionalmente também sais misturados ou sais internos.

Os sais são principalmente os sais farmacologicamente aceitáveis ou atóxicos dos compostos da fórmula (I). Tais sais são formados, por exemplo, por compostos da fórmula (I) que têm um grupo ácido, por exemplo, um grupo carboxi ou sulfo, e incluem, por exemplo, seus sais com bases apropriadas, tais como sais de metais atóxicos derivados de metais do grupo Ia, Ib, IIa e IIb da Tabela Periódica dos Elementos, por exemplo, sais de metais alcalinos, em particular, de sódio ou de potássio, sais de metais alcalino terrosos, por exemplo, sais de magnésio ou de cálcio, e além disso sais de zinco ou sais de amônio, e também os sais formados com aminas orgânicas tais como mono, di ou trialkilaminas opcionalmente substituídas por hidróxi, em especial mono, aminas di ou trialkila inferiores, ou com bases de amônio quaternário, por exemplo, metil-, etil-, dietil- ou trietilamina, aminas mono, bis- ou tris(2-hidróxi alkila inferior) tais como etanol-, dietanol- ou trietanolamina, amina tris(hidroximetil)metilamina ou 2-hidróxi-butila terciária, amina N,N-di-alkila inferior-N-(hidróxi alkila inferior), tal como amina N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil), ou N-metil-D-glucamina, ou hidróxidos de amônio quaternário, tal como o hidróxido de tetrabutil amônio. Por alkila inferior, entenda-se um grupo alkila que tem 1 a 6 átomos de carbono. Os compostos da fórmula I que têm um grupo básico, por exemplo, um grupo amino, podem formar sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos apropriados, por exemplo, ácido halídrico, tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, o ácido sulfúrico com substituição de um ou ambos os prótons, o ácido fosfórico com substituição de um ou mais prótons, por exemplo, o ácido ortofosfórico ou o ácido metafosfórico, ou o ácido pirofosfórico com substituição de um ou mais prótons, ou com ácidos carboxílicos, sulfônicos ou fosfônicos orgânicos ou ácidos sulfâmicos N-substituídos, por exemplo, ácido acético, ácido propiônico, ácido glicólico,

ácido succínico, ácido maléico, ácido hidróximaléico, ácido metilmaléico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido glucônico, ácido glucárico, ácido glucurônico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido 4- amino salicílico, ácido 2-
5 fenoxibenzóico, ácido 2- acetoxibenzóico, ácido embônico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, e além disso aminoácidos tais como, por exemplo, os alfa-aminoácidos mencionados a seguir, e ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido naftaleno-2-
10 sulfônico, 2- ou 3-fosfoglicerato, 6-fosfato de glicose, ácido N-ciclohexil sulfâmico (para formar ciclamatos) ou com outros compostos orgânicos ácidos, tal como o ácido ascórbico. Os compostos da fórmula (I) que têm grupos ácidos e básicos também podem formar sais internos.

Os sais farmacologicamente inadequados também podem ser
15 usados para o isolamento e a purificação.

Os compostos da fórmula (I) também incluem os compostos em que um ou mais átomos são substituídos por seus isótopos não-radioativos estáveis; por exemplo, um átomo de hidrogênio por deutério.

Os derivados de pró-fármacos dos compostos aqui descritos
20 são os seus derivados que, com o uso *in vivo*, liberam o composto original por um processo químico ou fisiológico. Um pró-fármaco pode, por exemplo, ser convertido no composto original quando um pH fisiológico é obtido, ou pela conversão enzimática. Os exemplos possíveis de derivados de pró-fármacos incluem os ésteres de ácidos carboxílicos livremente disponíveis,
25 os derivados de S- e O-acila de tióis, álcoois ou fenóis, em que o grupo acila é definido tal como neste caso. Os derivados preferidos são derivados de ésteres farmacologicamente aceitáveis que são convertidos pela solvólise em um meio fisiológico no ácido carboxílico original, tais como, por exemplo, ésteres de alquila inferior, ésteres de cicloalquila, ésteres de alquenila inferior, ésteres de benzila, ésteres de alquila inferior mono ou
30 dissubstituídos, tais como ésteres de ω -(amino inferior, mono ou dialquilamino, carbóxi, alcóxicarbonila inferior)-alquila, ou tais como mais

ésteres de α -(alcanoilóxi, alcóxicarbonila ou dialquilamino carbonila)-alquila; convencionalmente, os ésteres de pivaloiloimetila e ésteres similares são usados como tais.

5 Por causa da relação estreita entre um composto livre, um derivado de pró-fármaco e um composto de sal, um composto particular na presente invenção também inclui a sua forma de sal e de derivado de pró-fármaco, onde isto é possível e apropriado.

10 Os grupos dos compostos mencionados em seguida não devem ser considerados como fechados; pelo contrário, é possível que partes desses grupos de compostos sejam intercambiadas ou substituídas pelas definições fornecidas acima, ou omitidas, de uma maneira que vale a pena, por exemplo, para substituir definições gerais por definições mais específicas.

15 Os radicais oxigênio-heterocíclico saturados preferidos para R^1 são radicais oxigênio-heterocíclico saturados mono ou bicíclicos com 4 a 16 membros que têm 1 ou 2 átomos de oxigênio. A preferência é dada a radicais monocíclicos com 4 a 8 membros, e uma preferência particular a 5 ou 6 membros, que têm opcionalmente um anel com 3 a 8 membros fundido que pode ser carbocíclico ou heterocíclico. Um outro grupo de radicais oxigênio-heterocíclico preferido para R^1 consiste em oxigênio-heterociclos saturados bicíclicos que têm, por exemplo, um anel espirocíclico ou em ponte. Os radicais heterocíclicos preferidos para R^1 têm em cada anel um átomo de oxigênio ou 1 a 2 átomos de oxigênio, em que pelo menos um, de preferência 2 a 7, átomos de carbono estão presentes por anel.

25 R^1 é particularmente tetraidrofurânila de preferência opcionalmente substituída, tetraidrofurânil metila opcionalmente substituída, tetraidropiranila opcionalmente substituída, ou tetraidropiranil metila opcionalmente substituída.

30 R^6 é de preferência um grupo $-\text{CH}_2-\text{R}^7$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}^7$ ou $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{R}^7$.

R^7 é de preferência um radical heterocíclico aromático ou parcialmente saturado opcionalmente substituído.

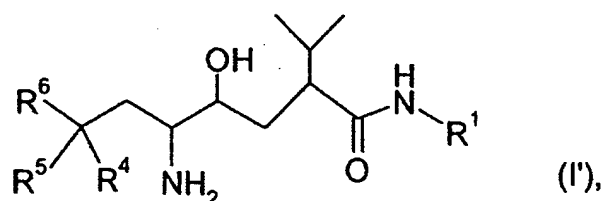
R^7 é particularmente de preferência uma fenila opcionalmente substituída, 2,3-diidro-benzo[1,4]oxazinila, 2,3-diidro-benzo[1,4]tiazinila ou 1,2,3,4-tetraidroquinolila.

Os exemplos de substituintes preferidos em R^7 no significado de fenila são C_{1-6} alquila, halogênio, trifluorometila, C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, C_{1-6} alcóxi e C_{1-4} alcóxi- C_{1-6} alcóxi.

Os exemplos de substituintes preferidos em R^7 no significado heterocíclico parcialmente saturado são C_{1-4} alcóxicarbonilamino, tais como metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino ou butoxicarbonilamino, C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, tais como metóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, etóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, propóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, isopropóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila ou butóxi- C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, onde C_{1-4} alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi ou butóxi, e C_{1-4} alquila é, por exemplo, metila, etila, propila ou butila, em particular metoximetoximetila, 2-metoxietoximetila ou 3-metoxipropoximetila, C_{1-4} alcóxi- C_{1-4} alquila, tais como metóxi- C_{1-4} alquila, etóxi- C_{1-4} alquila, propóxi- C_{1-4} alquila, isopropóxi- C_{1-4} alquila, butóxi- C_{1-4} alquila, isobutóxi- C_{1-4} alquila, sec-butóxi- C_{1-4} alquila ou terc-butóxi- C_{1-4} alquila, onde C_{1-4} alquila é, por exemplo, metila, etila, propila ou butila, em particular etoximetila ou 2-metoxietila, ou N- C_{1-4} alquilcarbamoíla, tal como N-metilcarbamoíla, N-etilcarbamoíla, N-propilcarbamoíla ou N-butilcarbamoíla.

R^6 é particularmente de preferência um grupo $-CH_2-R^7$ em que R^7 é fenila.

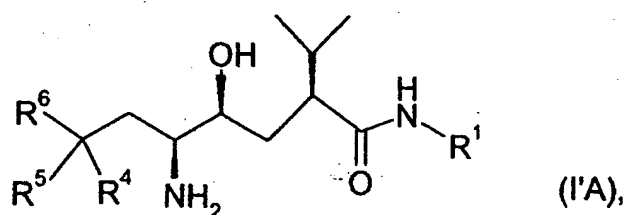
A preferência também é dada aos compostos da fórmula geral



na qual

R^1 , R^4 , R^5 e R^6 têm o significado tal como indicado para o composto da fórmula (I).

A preferência particular é dada em cada caso aos compostos da fórmula (I') em que pelo menos um, por exemplo, um, dois, três, ou de preferência todos os átomos de carbono assimétricos da cadeia principal têm a estereoquímica absoluta mostrada na fórmula (I'A) ("S" em cada caso), onde cada um dos substituintes tem os significados indicados acima e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



As preferências acima mencionadas para os substituintes individuais ou grupos de substituintes também se aplicam da mesma maneira aos compostos das fórmulas (I) e (I'A).

Os compostos das fórmulas (I), (I') e da fórmula (I'A) podem ser preparados de uma maneira análoga ao processo de preparação descrito na literatura (vide os pedidos de patente WO 2002008172 e WO 2002/002508 e a literatura citada nos mesmos). Outros processos de preparação são descritos, por exemplo, nos pedidos de patente EP 678503, EP 702004, WO 01/09079, WO 01/09083, WO 02/02487, EP 716007, WO 02/02500, WO 02/092828 e em Helvetica Chemica Acta 86 (2003), 2848-2870 e na literatura citada nos mesmos.

Os detalhes das variantes específicos de preparação podem ser encontrados nos exemplos.

Os compostos da fórmula (I) também podem ser preparados na forma opticamente pura. A separação em antípodas pode ocorrer por métodos conhecidos per se, ou de preferência em um estágio inicial na síntese de sal com um ácido opticamente ativo tal como, por exemplo, ácido (+)- ou (-)-mandélico e a separação dos sais diastereoméricos pela cristalização fracionária ou de preferência em um estágio bastante tardio através da derivatização com um componente auxiliar quiral tal como, por exemplo, cloreto de (+)- ou (-)-canfanoíla, e a separação dos produtos

diastereoméricos por meio de cromatografia e/ou cristalização e a clivagem subsequente da ligação ao auxiliar quiral. Os sais diastereoméricos puros e os derivados podem ser analisados para determinar a configuração absoluta da piperidina contida por métodos espectroscópicos convencionais, em que a espectroscopia de raios X nos únicos cristais representa um método particularmente apropriado.

Os compostos da fórmula (I), e da fórmula (I'A), e seus sais farmacologicamente aceitáveis têm um efeito inibidor na enzima natural renina. Esta última passa dos rins ao sangue e isso causa a clivagem de angiotensinogênio para formar o decapeptídeo angiotensina I que é então clivado no pulmão, nos rins e em outros órgãos no octapeptídeo angiotensina II. Angiotensina II eleva a pressão do sangue tanto diretamente pela constrição arterial quanto indiretamente pela liberação do hormônio aldosterona, que retém íons de sódio, das adrenais, o que é associado com um aumento no volume de fluido extracelular. Esse aumento é atribuível ao efeito da própria angiotensina II ou do heptapeptídeo angiotensina III formado a partir desta como produto da clivagem. Os inibidores da atividade enzimática da renina acarretam uma redução na formação de angiotensina I e, como uma consequência disto, a formação de uma quantidade menor de angiotensina II. A concentração reduzida desse hormônio de peptídeo ativo é a causa direta do efeito de redução da pressão do sangue de inibidores de renina.

O efeito de inibidores de renina é, entre outros, detectado experimentalmente por meio de testes *in vitro* onde a redução na formação de angiotensina I é medida em vários sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto com substrato de renina sintética ou natural). O seguinte teste *in vitro* de Nussberger et al. (1987) J. Cardiovascular Pharmacol., Vol. 9, páginas 39 a 44, é empregado, entre outros. Esse teste mede a formação de angiotensina I no plasma humano. A quantidade de angiotensina I formada é determinada em um raio-imunoensaio subsequente. O efeito dos inibidores na formação de angiotensina I é testado nesse sistema mediante à adição de várias concentrações dessas

substâncias. O valor de IC_{50} é definido como a concentração do inibidor particular que reduz a formação de angiotensina I em 50%. Os compostos da presente invenção mostram efeitos inibidores nos sistemas *in vitro* em concentrações mínimas de cerca de 10^{-6} a cerca de 10^{-10} mols/l.

5 O composto que tem o exemplo número 1 mostra um valor de IC_{50} de $2,6 \times 10^{-9}$ mol/l.

Os inibidores de renina acarretam uma queda na pressão do sangue em animais carentes de sal. A renina humana difere da renina de outras espécies. Os inibidores de renina humana são testados ao se usar primatas (marmosets, *Callitrix jacchus*) porque a renina humana e a renina de primatas são substancialmente homólogas na região enzimaticamente ativa. O seguinte teste *in vivo* é empregado, entre outros: os compostos de teste são testados em *marmosets* normotensivos de ambos os sexos com um peso do corpo de cerca de 350 g, os quais são conscientes, não restringidos e em suas gaiolas normais. A pressão do sangue e o batimento do coração são medidos com um cateter na aorta descendente e registrados radiometricamente. A liberação endógena da renina é estimulada ao se combinar uma dieta de baixo teor de sal por uma semana com uma única injeção intramuscular de furosemeto (ácido 5-(aminosulfonil)-4-cloro-2-[(2-furanilmetil)amino]benzóico) (5 mg/kg). Dezesesseis horas após a injeção de furosemeto, as substâncias de teste são administradas diretamente na artéria femoral por meio de uma agulha hipodérmica, ou como suspensão ou solução por meio de gavagem no estômago, e o seu efeito sobre a pressão de sangue e o batimento do coração é avaliado. Os compostos da presente invenção têm um efeito redutor da pressão do sangue no teste *in vivo* descrito com doses i.v. de cerca de 0,003 a cerca de 0,3 mg/kg e com doses orais de cerca de 0,3 a cerca de 30 mg/kg.

O efeito redutor da pressão do sangue dos compostos aqui descritos pode ser testado *in vivo* ao usar o seguinte protocolo:

30 As pesquisas ocorrem em ratos transgênicos duplos machos com 5 a 6 semanas de idade (dTGR), que superexpressam a angiotensinogena humana e a renina humana, e desenvolvem

conseqüentemente hipertensão (Bohlender J. et al., J Am Soc Nefrol 2000; 11:2056-2061). Essa cepa de rato transgênico duplo foi produzida por meio do cruzamento de duas cepas transgênicas, uma para a angiotensinogena humana com o promotor endógeno e uma para a renina humano com o promotor endógeno. Nenhuma cepa transgênica individual era hipertensiva. Os ratos transgênicos duplos, machos e fêmeas, desenvolvem uma hipertensão grave (pressão sistólica média, cerca de 200 mm de Hg) e morrem após um número médio de 55 dias se não forem tratados. O fato que a renina humana pode ser estudada em ratos é uma característica singular desse modelo. Ratos *Sprague-Dawley* com idades compatíveis servem como animais de controle não-hipertensivos. Os animais são divididos em grupos de tratamento e recebem a substância de teste ou o veículo (controle) para várias durações de tratamento. As doses aplicadas para a administração oral podem variar de 0,5 a 100 mg/kg do peso do corpo. Durante todo o estudo, os animais recebem a alimentação padrão e água de torneira ad libitum. A pressão sistólica e diastólica do sangue, e o batimento cardíaco são medidos telemetricamente por meio de transdutores implantados na aorta abdominal, permitindo que os animais se movimentem livremente e sem restrição.

O efeito dos compostos aqui descritos sobre os danos aos rins (proteinúria) pode ser testado *in vivo* ao usar o seguinte protocolo:

As pesquisas ocorrem em ratos transgênicos duplos machos com 4 semanas de idade (dTGR), tal como descrito acima. Os animais são divididos em grupos de tratamento e recebem a substância de teste ou o veículo (controle) a cada dia por 7 semanas. As doses aplicadas para a administração oral podem variar de 0,5 a 100 mg/kg do peso do corpo. Durante todo o estudo, os animais recebem a alimentação padrão e água de torneira ad libitum. Os animais são colocados periodicamente em gaiolas de metabolismo a fim de determinar a excreção urinária de 24 horas de albumina, a diurese, a natriurese, e a osmolalidade da urina. No final do estudo, os animais são sacrificados e os rins e os corações também podem ser removidos para determinar o peso e para as pesquisas

imunohistológicas (fibrose, infiltração de macrófagos/células T, etc.).

As propriedades farmacocinéticas dos compostos aqui descritos podem ser testadas *in vivo* ao usar o seguinte protocolo:

As pesquisas ocorrem em ratos machos previamente
5 cateterizados (artéria carótida) ($300\text{ g} \pm 20\%$) que podem se mover
livremente durante todo o estudo. O composto é administrado intravenosa e
oralmente (gavagem) em grupos separados de animais. As doses aplicadas
para a administração oral podem variar de 0,5 a 50 mg/kg do peso do corpo;
as doses para a administração intravenosa podem variar de 0,5 a 20 mg/kg
10 do peso do corpo. As amostras do sangue são coletadas através de um
cateter antes da administração do composto e durante o período de 24 horas
subseqüente ao usar um dispositivo de amostragem automatizado
(AccuSampler, DiLab Europe, Lund, Suécia). Os níveis de plasma do
composto são determinados ao empregar um método analítico de LC-MS
15 validado. A análise farmacocinética é feita nas curvas de concentração de
plasma-tempo depois de ter sido calculada a média de todas as
concentrações de plasma através dos pontos no tempo para cada rota de
administração. Os parâmetros de farmacocinética típicos a serem calculados
incluem: a concentração máxima (C_{\max}), o tempo até a concentração
20 máxima (t_{\max}), a área sob a curva de 0 hora ao ponto no tempo da última
concentração quantificável (AUC_{0-t}), a área sob a curva do tempo 0 ao
infinito ($AUC_{0-\infty}$), a constante da taxa de eliminação (K), a meia vida terminal
($t_{1/2}$), a biodisponibilidade oral absoluta ou fração absorvida (F), a depuração
(CL), e o volume de distribuição durante a fase terminal (V_d).

25 Os compostos da fórmula (I), e de preferência da fórmula (I'A),
e seus sais farmacologicamente aceitáveis, podem ser usados como
remédios, por exemplo, na forma de produtos farmacêuticos. Os produtos
farmacêuticos podem ser administrados enteralmente, tal como oralmente,
por exemplo, na forma de comprimidos, comprimidos laqueados,
30 comprimidos revestidos com açúcar, cápsulas de gelatina dura e mole,
soluções, emulsões ou suspensões, nasalmente, por exemplo, na forma de
sprays nasais, retalmente, por exemplo, na forma de supositórios, ou

transdermalmente, por exemplo, na forma de pomadas ou emplastros. No entanto, a administração parenteral também é possível, tal como intramuscular ou intravenosamente, por exemplo, na forma de soluções para injeção.

5 Os comprimidos, os comprimidos laqueados, os comprimidos revestidos com açúcar e as cápsulas de gelatina dura podem ser produzidos através do processamento dos compostos da fórmula (I), ou de preferência da fórmula (I'A), e seus sais farmacologicamente aceitáveis com excipientes inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente inertes. Os excipientes desses

10 tipos que podem ser usados, por exemplo, para comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar e cápsulas de gelatina dura, incluem a lactose, o amido de milho ou os derivados deste, talco, ácido esteárico ou os sais deste, etc.

Os excipientes apropriados para as cápsulas de gelatina mole

15 incluem, por exemplo, óleos vegetais, ceras, gorduras, polióis semissólidos e líquidos.

Os excipientes apropriados para a produção de soluções e xaropes incluem, por exemplo, água, polióis, sacarose, açúcar invertido, glicose, etc.

20 Os excipientes apropriados para as soluções para injeção incluem, por exemplo, água, álcoois, polióis, glicerol, óleos vegetais, ácidos da bile, lecitina, etc.

Os excipientes apropriados para os supositórios incluem, por exemplo, óleos naturais ou endurecidos, ceras, gorduras, polióis

25 semilíquidos ou líquidos, etc.

Os produtos farmacêuticos também podem compreender conservantes, solubilizantes, substâncias incrementadoras da viscosidade, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, adoçantes, corantes, flavorizantes, sais para alterar a pressão osmótica, tampões, agentes de

30 revestimento ou antioxidantes. Eles também podem compreender outras substâncias de valor terapêutico.

A presente invenção também apresenta o uso dos compostos

da fórmula (I), ou de preferência da fórmula (I'A), e seus sais farmacologicamente aceitáveis no tratamento ou na prevenção de pressão do sangue elevada, falha cardíaca, glaucoma, infarto do miocárdio, falha renal e restenose.

5 Os compostos da fórmula (I), e de preferência da fórmula (I'A), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, também podem ser administrados em combinação com um ou mais agentes que tenham uma atividade cardiovascular, por exemplo, α - e β -bloqueadores, tais como fentolamina, fenóxi benzamina, prazosina, terazosina, tolazina, atenolol, metoprolol, 10 nadolol, propranolol, timolol, carteolol, etc.; vasodilatadores, tais como hidralazina, minoxidil, diazoxide, nitroprusside, flosequinan, etc.; antagonistas de cálcio, tais como amrinone, benciclan, diltiazem, fendiline, flunarizine, nicardipine, nimodipine, perhexiline, verapamil, galopamil, nifedipine, etc.; inibidores de ACE, tais como cilazapril, captopril, enalapril, 15 lisinopril, etc.; ativadores de potássio, tais como pinacidil; antiserotoninérgicos, tal como quetanserina; inibidores da síntese de tromboxano; inibidores de endopeptidase neutros (inibidores de NEP); antagonistas de angiotensina II; e diuréticos, tais como hidroclorotiazida, clorotiazida, acetazolamida, amiloride, bumetanide, benztiiazida, ácido etacrínico, furosemeto, indacrinona, metolazona, espironolactona, 20 triamterene, clortalidona, etc.; simpatolíticos, tais como metildopa, clonidine, guanabenz, reserpina; e outros agentes apropriados para o tratamento de pressão do sangue elevada, falha cardíaca ou distúrbios vasculares associados com o diabetes, ou distúrbios renais tais como falha renal aguda 25 ou crônica em seres humanos e nos animais. Tais combinações podem ser usadas separadamente ou nos produtos que compreendem uma pluralidade de componentes.

Outras substâncias que podem ser usadas em combinação com os compostos das fórmulas (I) ou (I'A) são os compostos das classes (i) 30 a (ix) na página 1 do pedido de patente WO 02/40007 (e as preferências e os exemplos ali mais detalhados) e as substâncias mencionadas nas páginas 20 e 21 do pedido de patente WO 03/027091.

A dosagem pode variar dentro de amplos limites e deve ser naturalmente adaptada às circunstâncias individuais em cada caso individual. Em geral, uma dose diária apropriada para a administração oral deve ser de cerca de 3 mg a cerca de 3 g, e de preferência de cerca de 10 mg a cerca de 1 g, por exemplo, cerca de 300 mg por pessoa adulta (70 kg), dividida de preferência em 1 a 3 doses individuais, que podem ser, por exemplo, de mesmo tamanho, embora o limite superior estipulado também possa ser excedido se isto provar ser indicado, e as crianças recebem em geral uma dose reduzida apropriada para a sua idade e o peso de seu corpo.

10 Exemplos

Os seguintes exemplos ilustram a presente invenção. Todas as temperaturas são indicadas em graus Celsius e as pressões em mbar. A menos que esteja mencionado de alguma outra maneira, as reações ocorrem à temperatura ambiente. A abreviatura "Rf = xx (A)" significa, por exemplo, que o Rf é encontrado no sistema solvente A sendo igual a xx. A razão das quantidades de solventes uns em relação a outros é indicada sempre em partes por volume. Os nomes químicos para os produtos finais e intermediários foram gerados com base nas fórmulas estruturais químicas com o auxílio do programa AutoNom 2000 (Nomenclatura Automática). A menos que esteja mencionado de alguma outra maneira, a estereoquímica absoluta de todos os quatro átomos assimétricos de C na cadeia principal é "S" em cada caso.

Gradientes da HPLC em Hypersil BDS C-18 (5 μ m); coluna: 4 x 125 mm

25 I 90% de água*/10% de acetonitrila* a 0% de água*/100% de acetonitrila* em 5 minutos + 2,5 minutos (1,5 ml/min)

II 95% de água*/5% de acetonitrila* a 0% de água*/100% de acetonitrila* em 40 minutos (0,8 ml/min)

* contém 0,1% de ácido trifluoroacético.

30 As seguintes abreviaturas são usadas:

Rf a razão entre a distância migrada por uma substância e a distância da frente do solvente do ponto de partida em cromatografia de

camada fina

Tr o tempo de retenção de uma substância na HPLC (em minutos)

P. f. o ponto de fusão (temperatura)

5 Método Geral A: (redução de azida)

Uma solução de 1 mmol de "derivado de azida" em 10 a 20 ml de etanol e etanolamina (1 equivalente) é hidrogenada na presença de 200 a 400 mg de Pd/C a 10% (úmido) a 0°C por 1 a 3 horas. A mistura de reação é clarificada por meio de filtração e o catalisador é lavado com etanol. O material filtrado é evaporado. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral B: (amidação de lactona I)

15 Uma mistura de 1 mmol de "lactona", "amina" (10 a 30 equivalentes) e 2-hidroxipiridina (1 equivalente) é agitada a 65°C por 2 a 24 horas. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente, evaporada, misturada com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 1 M, e extraída com éter terc-butil metílico (2 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral C: (amidação de lactona II)

25 Uma solução de 1,2 mmol de "amina" em 1 - 2 ml de tolueno é adicionada a uma solução de 1,1 mmol de solução de trimetil alumínio (2 M em heptano) a 78°C. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente, agitada por mais 30 a 60 minutos, e então evaporada. Uma solução de 1 mmol de "lactona" em 2 ml de tolueno é adicionada ao resíduo, e a mistura é agitada a 80°C por 2 a 4 horas. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente e, após uma adição de 10 ml de HCl 1N, agitada por 30 minutos. A mistura de reação é diluída com salmoura e extraída com tolueno (2 vezes) - as fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral D: (desililação)

1,5 mmol de uma solução de fluoreto de tetrabutyl amônio (1M em tetraidrofurano) é adicionado a uma solução de 1 mmol de "éter silílico" em 10 - 15 ml de tetraidrofurano a 0°C. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por 2 a 4 horas, despejada em uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 1 M e extraída com éter terc-butyl metílico (2 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

10 Método Geral E: (acoplamento de cloro enamina)

1,2 - 1,8 mmol de (1-cloro-2-metilpropenil)dimetilamina (cloro enamina) é adicionado a uma solução de 1 mmol de "ácido" em 10 ml de diclorometano a 0°C. Após 2 a 4 horas, a mistura de reação é evaporada e o resíduo é dissolvido em 6 ml de diclorometano - essa solução é adicionada em gotas à solução de 1,25 mmol de "amina", e 1,1 mmol de trietilamina em 6 ml de diclorometano a 0°C durante o curso de 2 a 10 minutos. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 1 a 2 horas, despejada em água e extraída com éter terc-butyl metílico (2 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral F: (abertura/sililação de lactona)

Uma solução de 1 mmol de "lactona" em 5 ml de dioxano é misturada com 5 ml de água e 1,1 mmol de hidróxido de lítio monoidratado. Após 4 a 6 horas, a mistura de reação é misturada com gelo e uma solução aquosa de ácido cítrico 1M e extraída com éter terc-butyl metílico (3 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água fria e salmoura fria, secas com sulfato de sódio e evaporadas à temperatura ambiente. O resíduo é dissolvido sem atraso em 8 ml de N,N-dimetilformamida e então 5 mmols de terc-butyl clorodimetil silano e 8,8 mmols de imidazol são adicionados. Após 10 a 20 horas, a mistura de reação é evaporada - o resíduo é misturado com éter dietílico e água e o pH é ajustado em 4 com uma

solução aquosa de ácido cítrico 1M e a fase orgânica é então separada. A fase aquosa é extraída outra vez com éter dietílico (3 vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O resíduo é dissolvido em 3 ml de tetraidrofurano, e 3 ml de água e 9 ml de ácido acético são adicionados sucessivamente. Após 3 a 4 horas, a mistura de reação é despejada em gelo-água e extraída com éter dietílico (2 vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral G: (reação de Grignard)

Uma solução de 1,33 mmol de "brometo de arila" em 2,70 ml de tetraidrofurano é resfriada até 78°C, e 2 mmols de N-metilmorfolina são adicionados. 1,33 mmol de uma solução de butillítio (1,6 M em hexano) é então adicionado a 78°C. A mistura de reação é agitada a -78°C por 5 minutos, e 2 mmols de uma solução de brometo de magnésio (0,3 M, recém-preparada a partir de 2 mmols de partes de magnésio e 2 mmols de 1,2-dibromoetano em 6,67 ml de tetraidrofurano a 60°C) são adicionados. A mistura de reação é agitada a -78°C e, após 5 minutos, uma solução de 1 mmol de 2-[2-azida-2-(4-isopropil-5-oxotetraidrofurano-2-il)etil]-3-metilbutiraldeído [173154-02-4] em 1 ml de tetraidrofurano é adicionada a 78°C. A mistura de reação é então agitada a 78°C por 15 minutos e resfriada bruscamente com uma solução aquosa de cloreto de amônio 1 M. Ela é extraída com éter terc-butil metílico (3 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral H: (metoxiacetilação de álcool)

2,6 mmols de piridina, 2,4 mmols de cloreto de metoxiacetila e 0,1 mmol de 4-dimetilamino piridina são adicionados sucessivamente a uma solução de 1 mmol de "álcool" em 13,5 ml de tolueno a 0°C. O banho de gelo é removido e a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por

duas horas. A mistura de reação é despejada em HCl 0,5 M e a fase orgânica é então separada. A fase aquosa é extraída outra vez com éter dietílico (3 vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral I: (redução de azida e metoxiacetóxi)

Uma solução de 1 mmol de "derivado de azida e metoxiacetóxi" em 25 ml de etanol e etanolamina (1 mmol) é hidrogenada na presença de 600 mg de Pd/C a 10% (seco) à temperatura ambiente por 2 a 5 horas. A mistura de reação é clarificada por meio de filtração e o catalisador é lavado com etanol. O material filtrado é evaporado. O resíduo é tratado com uma solução de bicarbonato de sódio a 1 M e extraído com éter terc-butil metílico (3 vezes) - as fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral J: (proteção Boc de amina)

2 mmols de N,N-diisopropil etilamina e 2 mmols de dicarbonato de diterc-butila são adicionados sucessivamente a uma solução de 1 mmol de "amina" em 22 ml de diclorometano a 0°C. A mistura de reação é aquecida até a temperatura ambiente e agitada à temperatura ambiente durante toda a noite. A mistura de reação é despejada em água e a fase orgânica é então separada. A fase aquosa é extraída outra vez com diclorometano (2 vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

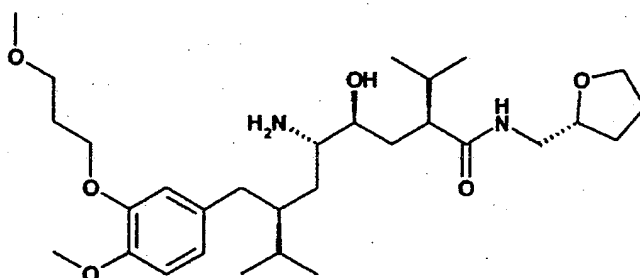
Método Geral K: (desproteção Boc de amina)

50 mmols de ácido trifluoroacético são adicionados a uma solução de 1 mmol de "amina" em 20 ml de diclorometano a 0°C. A mistura de reação é agitada a 0°C por 1 a 3 horas. A mistura de reação é neutralizada com uma solução de bicarbonato de sódio a 1M, e a fase aquosa é extraída com éter terc-butil metílico (3 vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e

evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

Método Geral L: (alquilação de fenol)

Uma solução de 1 mmol de "fenol" em 2 ml de dimetilformamida é misturada com 1,5 mmol de carbonato de potássio e 1,1 mmol de 1-cloro-3-metoxipropano. A mistura de reação é agitada a 100°C por 11 horas. A mistura de reação é filtrada e evaporada. O resíduo é dividido entre acetato de etila e água/salmoura a 9:1. As fases são separadas, a fase aquosa é extraída com acetato de etila (duas vezes) - as fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é obtido do resíduo através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).



Exemplo 1

5-Amino-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidrofuran-2(R)-ilmetil)nonamida

O composto do título é preparado como um óleo amarelado em analogia ao método A a partir de 0,36 g de 5-azida-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidrofuran-2(R)-ilmetil)nonamida. R_f = 0,40 (diclorometano/metanol/amônia conc a. 25% 200:20:1). Tr = 3,78 (gradiente I).

Os materiais de partida são preparados tal como segue:

a) 5-Azida-4-hidroxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidrofuran-2(R)-ilmetil)nonamida

0,46 g de 5-azida-4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidrofuran-2(R)-ilmetil)nonamida é reagido em analogia ao método D. O composto do título é obtido como um óleo incolor. R_f = 0,29 (EtOAc/heptano 3:1); Tr = 4,85

(gradiente I).

b) 5-Azido-4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidrofuran-2(R)-ilmetil)nonamida

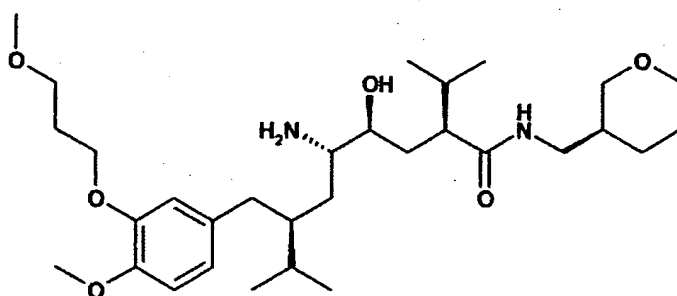
0,40 g de ácido 5-azida-4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metilnonanóico e 0,10 ml de C-(tetraidrofuran-2(R)-il)metilamina são reagidos em analogia ao método E. O composto do título bruto é obtido como um óleo amarelo.

c) ácido 5-azida-4-(terc-butildimetilsilanilóxi)-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metilnonanóico

0,933 g de 5-{1-azida-3-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-4-metilpentil}-3-isopropildihidrofuran-2-ona [324763-46-4] é reagido em analogia ao método F. O composto do título é obtido como um óleo amarelado. Rf = 0,40 (EtOAc/heptano 1:1); Tr = 6,54 (gradiente I).

Os seguintes compostos são preparados de uma maneira análoga ao processo descrito no Exemplo 1:

2 5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)benzil]-8-metil-N-(tetraidropiran-3(S)-ilmetil)nonamida



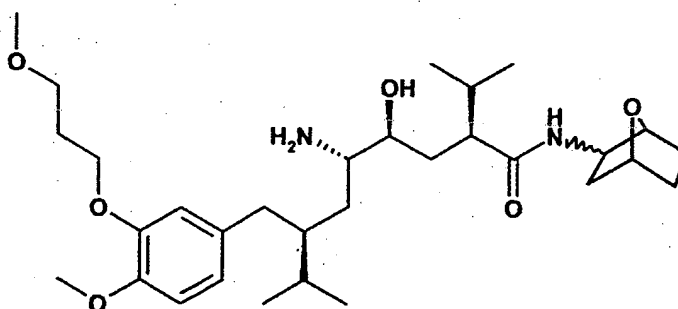
O material de partida é preparado tal como segue:

a) C-(Tetraidropiran-3S-il)metilamina

Uma solução de 0,9 mmol de tetrahidropiran-3R-carbaldeído [143810-10-0] em 5 ml de etanol é misturada com uma solução de 1,8 mmol de cloridrato de hidroxilamina em 0,5 ml de água e aquecida até o refluxo durante toda a noite. A mistura de reação é concentrada e dividida entre uma solução saturada de carbonato de sódio e éter de dietila. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter dietílico (duas vezes). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas.

O resíduo é dissolvido em 5 ml de etanol e, durante o curso de duas horas, pequenas partes de 12,8 mmols de zinco em pó e 0,8 ml de ácido acético glacial são adicionadas alternadamente. A temperatura interna não deve exceder 50°C durante a adição. A mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 12 horas e filtrada através de Hyflo, e a torta do filtro é lavada com etanol frio. A solução é evaporada e o resíduo é dividido entre NaOH 4 a M éter dietílico. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída com éter dietílico (duas vezes). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado do resíduo com base em sua Rf através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

3 5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)-benzil]-8-metil-N-(7-oxabicyclo[2.2.1]hept-2(R,S)-il)nonamida



O material de partida é preparado tal como segue:

15 a) 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-2(R,S)-ilamina

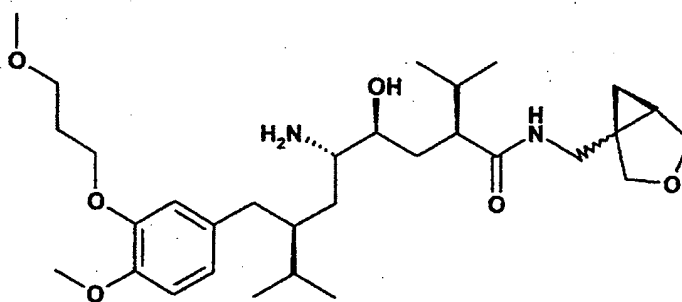
Uma solução de 0,398 mmol de ácido 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano-2(R,S)-carboxílico [19800-01-2] e 0,995 mmol de trietilamina em 4 ml de tetraidrofurano é resfriada até 0°C, e 0,796 mmol de cloroformato de etila é adicionado. A mistura de reação é agitada a 0°C por 1 hora e uma solução de 7,96 mmols de azida sódica em 2 ml de água é adicionada então a 0°C. A solução da reação é agitada a 0°C por 45 minutos. Ela é diluída com água e acetato de etila, e a fase orgânica é lavada com água (2 vezes), seca com sulfato de sódio e evaporada. O resíduo é extraído em 2 ml de tolueno e aquecido a 115°C por duas horas. A mistura de reação é resfriada até a temperatura ambiente, misturada com HCl a 4N e agitada vigorosamente à temperatura ambiente por duas horas.

A mistura de reação é evaporada. O composto do título bruto é identificado do resíduo com base em sua Rf.

O material de partida pode ser alternativamente preparado tal como segue:

5 Uma solução de 29,4 mmols de 2(R,S)-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptano [89210-62-8], [58564-86-6] em 60 ml de metanol e 147 mmols de formato de amônio é misturada com 235 mmols de Pd/C a 10% e agitada à temperatura ambiente por 4 horas. Ela é filtrada através de Hyflo e o material filtrado é evaporado. O resíduo é misturado com água e éter dietílico, as fases são separadas, e a fase aquosa é extraída com éter dietílico (3 vezes). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é
10 identificado do resíduo com base na Rf através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

15 4 5-Amino-4-hidróxi-2-isopropil-7-[4-metóxi-3-(3-metoxipropóxi)-benzil]-8-metil-N-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetil)nonamida



Os materiais de partida são preparados tal como segue:

a) C-((Z)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metilamina

20 Uma solução de 2,62 mmols de 1-azidometil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano) em 150 ml de metanol é hidrogenada na presença de 0,03 mmol de Pd/C a 10% (úmido) até que a conversão esteja completa. A mistura de reação é clarificada por meio de filtração e o catalisador é lavado com etanol. O material filtrado é evaporado. O composto do título bruto é identificado do resíduo com base em sua Rf.

25 b) 1-Azidometil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano)

Uma solução de 5 mmols de metanossulfonato de (Z)-3-

oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetila e 55 mmols de azida sódica em 50 ml de sulfóxido de dimetila é agitada à temperatura ambiente por 20 horas. Em seguida, ela é diluída com água e éter terc-butil metílico e lavada com salmoura. A fase aquosa é extraída com éter terc-butil metílico (2 vezes). As fases orgânicas combinadas são secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado do resíduo com base na sua Rf.

c) metanossulfonato de (Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetila

50 mmols de trietilamina e 20 mmols de cloreto de metanosulfonila são adicionados sucessivamente a uma solução de 10 mmols de ((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metanol em 100 ml de diclorometano a 0°C. A mistura é agitada a 0°C por uma hora, diluída com diclorometano e lavada com HCl a M. A fase orgânica é seca com sulfato de sódio e evaporada. O composto do título bruto é identificado do resíduo com base na sua Rf.

d) ((Z)-3-Oxabicyclo[3.1.0]hex-1-il)metanol

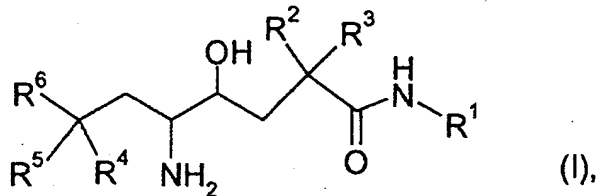
0,42 mmol de terc-butildimetil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetóxi)silano é reagido em analogia ao método D. O composto do título é identificado com base na sua Rf.

e) terc-butildimetil-((Z)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-1-ilmetóxi)silano

5,07 mmols de dietil zinco e 10,02 mmols de cloroiodometano são adicionados sucessivamente em gotas a uma solução de 2,52 mmols de terc-butil(2,5-diidrofuran-3-ilmetóxi)dimetilsilano [144186-63-0] em 12,5 ml de dicloroetano a 0°C. A mistura de reação é agitada a 0°C por 20 minutos e então resfriada cuidadosamente com uma solução saturada de cloreto de amônio a 0°C. A mistura é aquecida até a temperatura ambiente e agitada vigorosamente por 10 minutos. Ela é extraída com éter terc-butil metílico (3 vezes), e as fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secas com sulfato de sódio e evaporadas. O composto do título é identificado do resíduo com base na sua Rf através de cromatografia de vaporização (SiO₂ 60F).

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula geral (I)



ou os sais farmacologicamente úteis do mesmo; na qual

R^1 é heterociclil saturada ou heterociclil-C1-4-alquila, onde em
5 cada caso o heterociclo é um oxigênio-heterociclo que tem 1 ou 2 átomos de
oxigênio, é ligado através de um átomo de C e é não substituído ou
substituído uma ou mais vezes por C₁₋₆ alcanoíla, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆
alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆
alcoxicarbonilamino, C₁₋₆ alquila, C₀₋₆ alquilcarbonilamino, C₁₋₆
10 alquilcarbonilóxi, C₁₋₆ alquilenodióxi, opcionalmente amino N-mono ou N,N-
di-C₁₋₆ alquilado, arila, N-mono ou N,N-di-C₁₋₆ carbamoíla opcionalmente
alquilada, carbóxi, ciano opcionalmente esterificado, C₃₋₈ cicloalcóxi, C₃₋₈
cicloalquil-C₀₋₆ alquila, halogênio, halo-C₁₋₆ alcóxi, halo-C₁₋₆ alquila,
heteroarila, heterociclil insaturada, parcialmente saturada ou saturada,
15 hidróxi, nitro ou oxo;

R^2 e R^3 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₆
alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, ou os dois radicais em conjunto com
o átomo de carbono ao qual são ligados são C₃₋₈ cicloalquila;

R^4 e R^5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₆
20 alquila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, ou os dois radicais em conjunto com
o átomo de carbono ao qual são ligados são C₃₋₈ cicloalquila;

R^6 é um grupo -CH₂-R⁷, -CH₂-CO-R⁷, -CH₂-CH₂-R⁷, -CH₂-NR⁸-
CO-R⁷, -CH₂-CO-NR⁸-CH₂-R⁷, -CH₂-CH₂-NR⁸-R⁷, -CH₂-CO-NR⁸-R⁷ ou -CO-
NR⁸-CH₂-R⁷;

25 R^7 é um radical cíclico opcionalmente substituído;

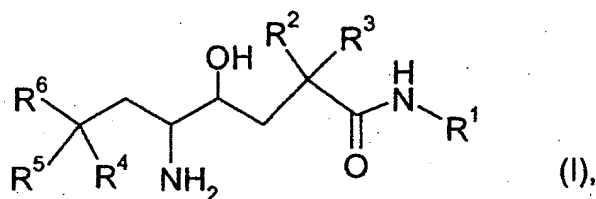
R^8 é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alcanoíla;

para produzir um medicamento para a prevenção, para retardar a
progressão ou para o tratamento de pressão do sangue elevada, falha

cardíaca, glaucoma, infarto do miocárdio, falha renal ou restenose.

2. Método para a prevenção, para retardar a progressão ou para o tratamento de pressão de sangue elevada, falha cardíaca, glaucoma, infarto do miocárdio, falha renal ou restenose, onde a quantidade terapêuticamente eficaz de um composto da fórmula geral (I) ou os sais farmacologicamente úteis do mesmo como definido na reivindicação 1.

3. Composto da fórmula



ou um sal do mesmo, e em especial um sal farmacologicamente útil do mesmo; na qual

10 R^1 é heterociclil saturada ou heterociclil-C1-4-alkila, onde em cada caso o heterociclo é um oxigênio-heterociclo que tem 1 ou 2 átomos de oxigênio, é ligado através de um átomo de C e é não substituído ou substituído uma ou mais vezes por C₁₋₆ alcanoíla, C₂₋₆ alquenila, C₂₋₆ alquinila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi-C₁₋₆ alkila, C₁₋₆ alcoxycarbonilamino, C₁₋₆ alkila, C₀₋₆ alkylcarbonilamino, C₁₋₆ alkylcarbonilóxi, C₁₋₆ alkylendióxi, opcionalmente amino N-mono ou N,N-di-C₁₋₆ alkylado, arila, N-mono ou N,N-di-C₁₋₆ carbamoíla opcionalmente alkylada, carbóxi, ciano opcionalmente esterificado, C₃₋₈ cicloalcóxi, C₃₋₈ cicloalkyl-C₀₋₆ alkila, halogênio, halo-C₁₋₆ alcóxi, halo-C₁₋₆ alkila, 15 heteroarila, heterociclil insaturada, parcialmente saturada ou saturada, hidróxi, nitro ou oxo;

R^2 e R^3 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₆ alkila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, ou os dois radicais em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados são C₃₋₈ cicloalkila;

25 R^4 e R^5 são, independentemente um do outro, hidrogênio, C₁₋₆ alkila, C₂₋₆ alquenila ou C₂₋₆ alquinila, ou os dois radicais em conjunto com o átomo de carbono ao qual são ligados são C₃₋₈ cicloalkila;

R^6 é um grupo -CH₂-R⁷, -CH₂-CO-R⁷, -CH₂-CH₂-R⁷, -CH₂-NR⁸-

CO-R⁷, -CH₂-CO-NR⁸-CH₂-R⁷, -CH₂-CH₂-NR⁸-R⁷, -CH₂-CO-NR⁸-R⁷ ou -CO-NR⁸-CH₂-R⁷;

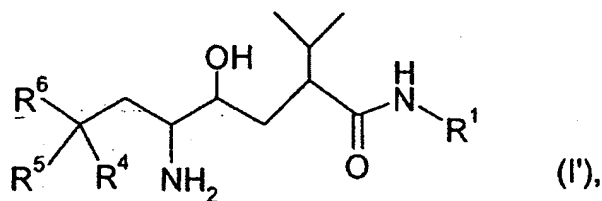
R⁷ é um radical cíclico opcionalmente substituído; e

R⁸ é hidrogênio, C₁₋₆ alquila ou C₁₋₆ alcanóila.

5 4. Composto, de acordo com a reivindicação 3, em que R¹ é um oxigênio-heterociclo bicíclico opcionalmente substituído, tetraidrofurânila opcionalmente substituída, tetraidrofurânilmetila opcionalmente substituída, tetrahidropirânila opcionalmente substituída ou tetrahidropirânilmetila opcionalmente substituída.

10 5. Composto, de acordo com a reivindicação 3, em que R¹ é uma dioxanil-, [1,4]dioxepanil-, dioxolanil-, oxepanil-, tetrahidropirânil-, tetraidrofurânil-, 2,5-dioxabicyclo[4.1.0]heptanil-, 2-oxabicyclo[2.2.1]heptanil-, 2-oxabicyclo[4.1.0]heptanil-, 3-oxabicyclo[4.1.0]heptanil-, 7-oxabicyclo[2.2.1]heptanil-, 2-oxabicyclo[3.1.0]hexanil-, 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanil-, 1-oxaespíro[2.5]octanil-, 6-oxaespíro[2.5]octanil- ou 3-oxabicyclo[3.3.1]nonanil-C₀₋₄ alquila opcionalmente substituída.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 3, da fórmula geral



20 ou um sal do mesmo, e em especial um sal farmacologicamente útil do mesmo; na qual

R¹, R⁴, R⁵ e R⁶ têm o significado tal como indicado para o composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 3.

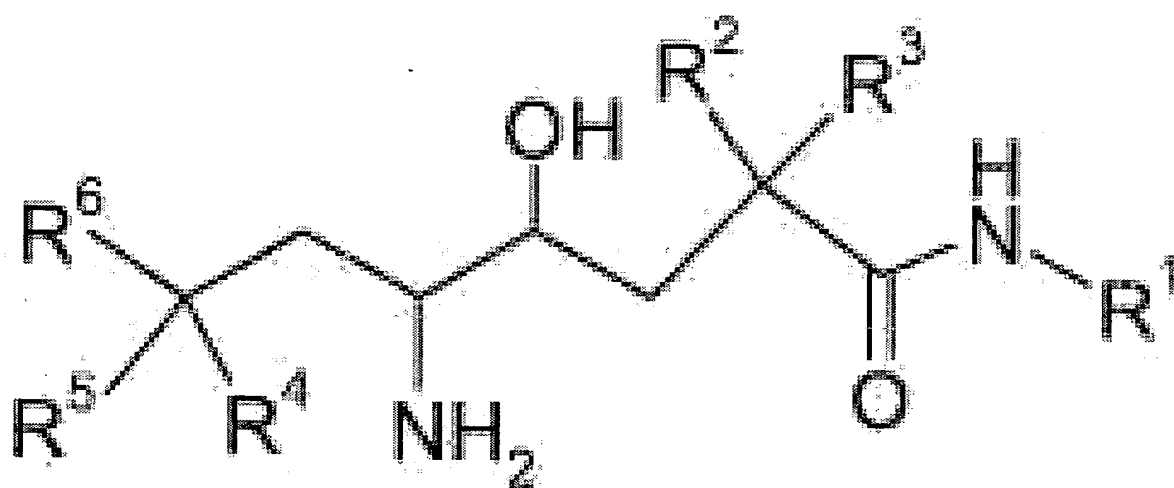
25 7. Produto farmacológico, compreendendo um composto da fórmula geral (I) ou um sal do mesmo, em especial um sal farmacologicamente útil do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 6, e excipientes convencionais.

8. Combinação farmacológica na forma de um produto ou de um

kit composto por componentes individuais, consistindo em a) um composto da fórmula geral (I) ou um sal do mesmo, e em especial um sal farmacêuticamente útil do mesmo, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 3 a 6, e b) em pelo menos uma forma farmacêutica cujo

5 ingrediente ativo tem um efeito cardiovascular.

PI0616219-3

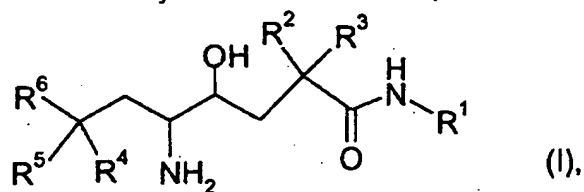


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "AMIDAS DE ÁCIDOS ALCANÓICOS SUBSTITUÍDAS POR O-HETEROCICLOS SATURADOS".

A presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral



na qual os significados dos substituintes R¹ a R⁶ são tal como indicados na reivindicação 1, os quais têm propriedades de inibição da renina e podem ser usados como remédios.