

(11) *Número de Publicação:* **PT 655461 E**

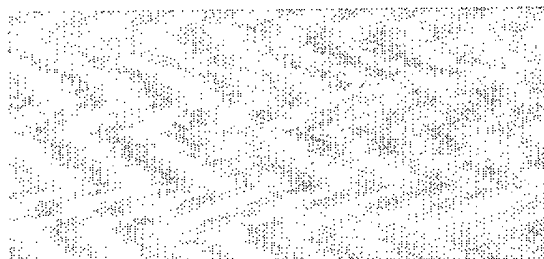
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07K005/065 A C07K005/078 B
A61K038/05 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1994.11.07	(73) Titular(es): NOVARTIS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA CH
(30) Prioridade: 1993.11.16 US 153395 1994.06.22 US 263859	
(43) Data de publicação do pedido: 1995.05.31	(72) Inventor(es): CYNTHIA ANNE FINK US
(45) Data e BPI da concessão: 2000.06.07	(74) Mandatário(s): JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) Epígrafe: DERIVADOS CÍCLICOS DE AMINOÁCIDOS

(57) Resumo:





DESCRIÇÃO

"DERIVADOS CÍCLICOS DE AMINOÁCIDOS"

Sumário da Invenção

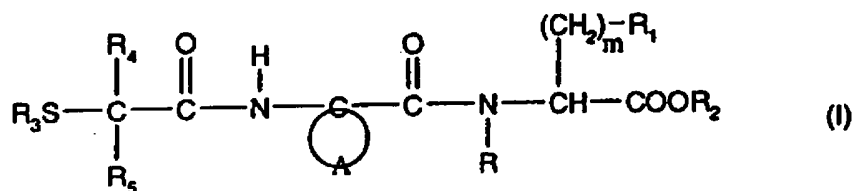
A presente invenção é dirigida a novos derivados cíclicos de aminoácido descritos abaixo que são úteis como inibidores da enzima conversora de angiotensina (inibidores ECA) e como inibidores de endopeptidase neutra (inibidores EPN, EC 3.4.24.11) Os compostos da invenção são particularmente úteis para o tratamento de condições que respondem à inibição de ECA e EPN, de modo particular distúrbios cardiovasculares, tais como hipertensão, insuficiência renal (incluindo edema e redução de sal), edema pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva e aterosclerose. Os compostos da invenção são também úteis para reduzir níveis elevados de colesterol no plasma em mamíferos.

Devido à sua inibição de endopeptidase neutra, os compostos da invenção também podem ser úteis para o tratamento da dor, da depressão, de certas condições psicóticas, e de desordens cognitivas. Outras indicações potenciais incluem o tratamento de angina, síndrome pré-menstrual, doença de Mênire, hiperaldosteronismo, hipercalciúria, ascite, glaucoma, asma e desordens gastrointestinais tais como diarreia, síndrome de irritação intestinal e hiperacidez gástrica.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção relaciona-se com derivados cíclicos de aminoácido da seguinte fórmula I

[Handwritten signature]



em que

R representa hidrogénio, alquilo inferior, aril heterocíclico ou carbocíclico-alquilo inferior ou cicloalquil-alquilo inferior;

R₁ representa cicloalquilo, arilo carbocíclico ou arilo heterocíclico ou biarilo;

R₃ representa hidrogénio ou acilo;

R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior, arilo carbocíclico ou heterocíclico, aril heterocíclico ou carbocíclico-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, biarilo ou biaril-alquilo inferior.

R₅ representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou R₄ e R₅ juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam cicloalquilideno ou cicloalquilideno benzo-condensado;

A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa cicloalquilideno de 3 a 10 membros ou radical de cicloalcenilideno de 5 a 10 membros que podem ser substituídos por alquilo inferior ou aril-alquilo inferior ou podem ser condensados com um anel carbocíclico saturado ou não saturado de 5 - 7 membros; ou A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa oxacicloalquilideno de 5 ou 6 membros, tiacicloalquilideno ou azacicloalquilideno opcionalmente substituídos por alquilo inferior ou aril-alquilo inferior; ou A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa 2,2-norbonilideno;

m é 0, 1, 2, ou 3; e

COOR₂ representa carboxilo ou carboxilo derivado na forma de um éster farmacologicamente aceitável;



em que, em cada caso,

arilo carbocíclico quer monocíclico quer bicíclico, representa fenilo ou fenilo substituído por um a três substituentes, tais sendo alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, aciloxi, halogéneo, ciano, trifluorometilo, amino, alcanoilamino inferior, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonilo), alcoxicarbonilo inferior, mono- ou di-alquilcarbamoílo inferior, ou mono ou di-alquilamino inferior; também, 1- ou 2-naftilo ou 1- ou 2-naftilo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;

arilo heterocíclico, quer monocíclico quer bicíclico, representa 2- ou 3-furanilo ou 2- ou 3-furanilo substituído por alquilo inferior; 2-, 3- ou 4-piridilo ou 2-, 3- ou 4-piridilo substituído por alquilo inferior, halogéneo ou ciano; 2- ou 3-tienilo ou 2- ou 3-tienilo substituído por alquilo inferior; 4-tiazolilo, ou 4-tiazolilo substituído por alquilo inferior; ou indolilo ou benzotiazolilo opcionalmente substituído por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;

acilo representa alcanoílo inferior ou alcanoílo inferior substituído por alcoxicarbonilo inferior, alcanoiloxi inferior, alcanoiltio inferior, alcoxi inferior, ou por alquiltio inferior; também alcaníol inferior substituído por hidroxí, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, morfolino, piperidino, pirrolidino ou 1-alquilpiperazino inferior; cicloalquilcarbonilo; aril carbocíclico-alcanoílo inferior; aroílo sendo aroílo carbocíclico ou heterocíclico seleccionado a partir de benzoílo ou benzoílo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio ou trifluorometilo, piridilcarbonilo e tienilcarbonilo; alcoxicarbonilo inferior; ou aril-alcoxicarbonilo inferior;

inferior em radicais correspondentes define-os com até e incluindo 7 átomos de carbono;

derivados de dissulfureto derivados dos referidos compostos em que R_3 é hidrogénio; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.



A presente invenção é também dirigida a composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos; métodos para a preparação dos referidos compostos; intermediários; e tratamento de desordens em mamíferos que respondam à inibição de ECA e ENP pela administração dos referidos compostos a mamíferos em situação de necessidade de tal tratamento.

Ésteres farmacêuticamente aceitáveis são de preferência derivados éster pró-fármacos, sendo estes convertíveis por solvólise ou sob condições fisiológicas nos ácidos carboxílicos livres de fórmula I.

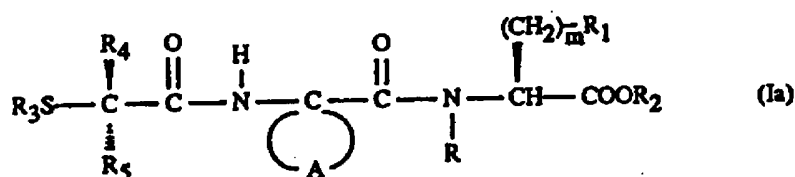
Estão abrangidos pela presente invenção quaisquer derivados pró-fármacos de compostos da invenção tendo um grupo carboxilo livre, sulfidrido ou hidroxil, sendo os referidos derivados pró-fármacos convertíveis por solvólise ou sob condições fisiológicas para se tornarem nos compostos livres de carboxilo, sulfidrido e/ ou hidroxil. Os derivados pró-fármacos são por exemplo, os ésteres de ácidos carboxílicos livres e S-acilo e O-acilo derivados de tióis, álcoois ou fenóis, em que o acilo tem o significado como definido aqui.

Ésteres pró-fármacos farmacêuticamente aceitáveis são de preferência, por exemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alcenilo inferior, ésteres de aril-alquilo inferior, ésteres de α -(alcanoihoxi inferior)-alquilo inferior tais como o éster de pivaloihoxi-metilo e ésteres de α -(alcoxicarbonil inferior- ou di- alquilamino carbononil inferior-)-alquilo inferior.

Ésteres pró-fármacos especialmente preferidos farmacêuticamente aceitáveis de ácidos carboxílicos livres são, por exemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de C₅-C₇- cicloalquilo, ésteres de alcenilo inferior, ésteres de fenil-alquilo inferior, tais como ésteres de benzilo, ou ésteres de piridil-alquilo inferior tais ésteres de como piridilmetil.

Sais farmaceuticamente aceitáveis são sais derivados de bases farmaceuticamente aceitáveis para quaisquer compostos ácidos da invenção, por exemplo, aqueles em que COOR_2 representa carboxilo. Tais são, por exemplo, sais de metal alcalino (por exemplo, sais de sódio, potássio), sais de metais terrosos alcalinos (por exemplo, sais de magnésio, cálcio) sais de amina (por exemplo, sais de trometamina).

Dependendo da natureza dos substituentes, os compostos de fórmula I possuem dois ou mais átomos de carbono assimétricos. Os diastereómeros e antípodas ópticas resultantes são abrangidos pela presente invenção. A configuração preferida está indicada na fórmula Ia



em que carbonos assimétricos com os substituentes $-(\text{CH}_2)_m \text{R}_1$ e $-\text{R}_4$ têm a configuração de S em geral, e em que, R, R_1 - R_5 , m e A têm significados como definidos acima.

São preferidos os compostos de fórmula I e Ia em que m é um; R e R_5 representam hidrogénio; R_1 representa arilo carbocíclico (monocíclico ou bicíclico) ou arilo heterocíclico, ou biarilo; R_3 representa hidrogénio ou acilo derivado de um ácido carboxílico; R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aril carbocíclico ou heterocíclico-alquilo inferior; A representa um $\text{C}_2 - \text{C}_6$ alquilenos de cadeia recta opcionalmente substituído por alquilo inferior, ou um $\text{C}_2 - \text{C}_4$ alquilenos de cadeia recta interrompida por 1,2-fenileno ou por 1,2- $\text{C}_5 -$

São ainda preferidos os compostos com a configuração S,S de fórmula II



R_1 representa C_5 - ou C_6 - cicloalquilo, arilo carbocíclico ou heterocíclico monocíclico ou bicíclico, ou biarilo; R_3 representa hidrogénio ou acilo derivado de carboxilo; R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior, arilo carbocíclico ou heterocíclico, aril carbocíclico ou heterocíclico-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, biarilo ou biaril-alquilo inferior; $COOR_2$ representa carboxilo ou carboxilo derivado na forma de um éster farmaceuticamente aceitável; n representa 2 – 6, de preferência 2, 4 ou 5; derivados de dissulfureto derivados dos referidos compostos em que R_3 é hidrogénio; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Também preferidos são os referidos compostos de fórmula II em que R₁ representa cicloalquilo, arilo carbocíclico monocíclico, arilo heterocíclico monocíclico, arilo carbocíclico bicíclico, arilo heterocíclico bicíclico ou biarilo;

R₃ representa hidrogénio, aril-alcaniol inferior, alcanóilo inferior, alcoxi inferior-alcanóilo inferior, ou aroílo heterocíclico ou carbocíclico; R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior ou aril carbocíclico-alquilo inferior; COOR₂ representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, aril carbocíclico ou heterocíclico-alcoxicarbonilo inferior, α-(alcanoiloxi inferior-, alcoxicarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)alcoxicarbonilo inferior; n é 2, 4 ou 5; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula I e os compostos com a configuração S,S de fórmula Ia em que

R₁ representa fenilo que é substituído por hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo, alcoxicarboniloxi inferior, tienilcarboniloxi, piridilcarboniloxi, alcanoiloxi inferior ou por alcanoiloxi inferior que é substituído por alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior ou por alcanoiltio inferior, ou representa tienilo, piridilo, indolilo que é não substituído ou substituído por hidroxí, ou bifenililo;

COOR₂ representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, alceniloxicarbonilo inferior, fenil-alcoxicarbonilo inferior, piridil-alcoxicarbonilo inferior, ou C₅-C₇-cicloalquiloxi-carbonilo;

R₃ representa hidrogénio, alcanóilo inferior, alcanóilo inferior que é substituído por alcoxi inferior, morfolino, piperidino, ou por di-alquilamino inferior, ou representa C₅-C₇-cicloalquilcarbonilo, benzoílo, ou piridilcarbonilo;

R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenil-alquilo inferior;

R₅ representa hidrogénio; ou

R₄ e R₅ juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam C₅-C₇-cicloalquilideno;

A representa um C₂ - C₆ alquilenos de cadeia recta, um C₂ - C₄ alquilenos de cadeia recta, interrompida por 1,2-fenileno ou um C₃ - C₄ alquilenos de cadeia recta, interrompida por -NH-;

m representa 1 ou 2; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

[Handwritten signature]

São particularmente preferidos os referidos compostos com a configuração S,S de fórmula II em que

R₁ representa fenilo que é substituído por hidroxi, alcoxi inferior, halogéneo, alcóxicarbonilo inferior, tienilcarbonilo, piridilcarbonilo, alcanoilo inferior ou por alcanoilo inferior que é substituído por alcoxi inferior, alcóxicarbonilo inferior ou por alcanoiltio inferior, ou representa tienilo, piridilo, indolilo que é não substituído ou substituído por hidroxi, ou bifenililo;

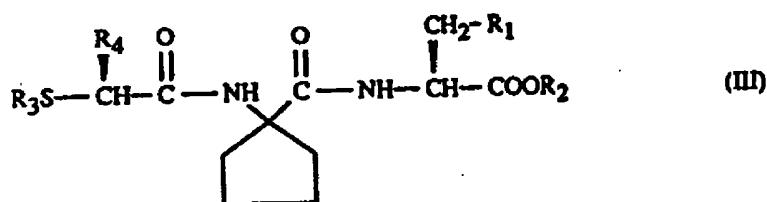
COOR₂ representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, alceniloxicarbonilo inferior, fenil-alcóxicarbonilo inferior, piridil-alcóxicarbonilo inferior, ou C₅-C₇-cicloalquiloxi-carbonilo;

R₃ representa hidrogénio, alcanoílo inferior, alcanoílo inferior que é substituído por alcoxi inferior, morfolino, piperidino, ou por alquilamino di-inferior, ou representa C₅-C₇-cicloalquicarbonilo, benzoílo, ou piridilcarbonilo;

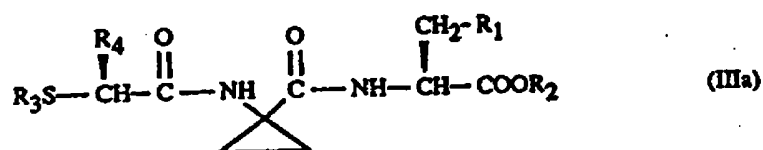
R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior ou fenil-alquilo inferior;

n representa 2, 4 ou 5; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

São particularmente preferidos os referidos compostos com a configuração S,S de fórmula III



e de fórmula IIIa



em que

[Handwritten signature]

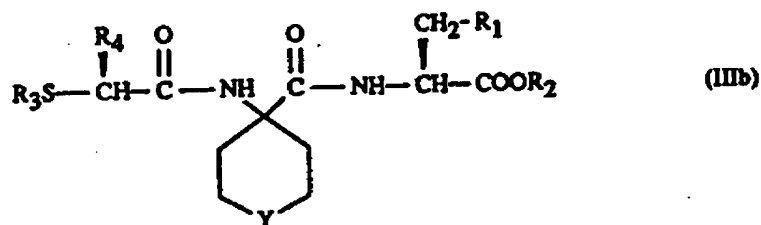
R_1 representa ciclo-hexilo, fenilo, fenilo substituído por hidroxí, aciloxi, amino, acilamino, alcoxi inferior, trifluorometilo ou por halo; ou R_1 representa bifenililo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzotiazolilo, ou indolilo;

R_3 representa hidrogénio, alcanoílo inferior, metoxi-alcanoílo inferior, benzoílo ou piridilcarbonilo;

R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou benzilo substituído por hidroxí, halo, alquilo inferior, aciloxi, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

COOR_2 representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, benzilóxicarbonilo, piridilmetóxicarbonilo, α -(alcanoíloxi inferior-, alcóxicarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)alcóxicarbonilo inferior; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma outra forma de realização da invenção relaciona-se com os compostos com a configuração S,S de fórmula IIIb



em que

Y representa CH_2 , O, S, ou NR_6 no qual R_6 é hidrogénio, alquilo inferior ou aril-alquilo inferior;

R_1 representa ciclo-hexilo, fenilo, fenilo substituído por hidroxí, aciloxi, amino, acilamino, alcoxi inferior, trifluorometilo ou por halo; ou R_1 representa bifenililo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzotiazolilo, ou indolilo;

R_3 representa hidrogénio, alcanoílo inferior, metoxi-alcanoílo inferior, benzoílo ou piridilcarbonilo;

R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou benzilo substituído por hidroxí, halo, alquilo inferior, aciloxi, alcoxi inferior ou trifluorometilo;



COOR₂ representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, benzilóxicarbonilo, piridilmetóxicarbonilo, α -(alcanoilóxi inferior-, alcóxicarbonil inferior- ou di-alcuilaminocarbonil inferior-)alcóxicarbonilo inferior; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Ainda preferidos são os compostos de fórmula III, IIIa ou IIIb em que

R₁ representa fenilo ou fenilo substituído por hidróxi, acilóxi derivado de um ácido carboxílico, halo ou alcóxi inferior;

R₃ representa hidrogénio metóxi-alcanoílo inferior, ou alcanoílo inferior;

R₄ representa alcúilo inferior, benzilo, ou benzilo substituído por hidróxi, halo, alcúilo inferior, alcanoilóxi inferior, alcóxi inferior ou trifluorometilo;

COOR₂ representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, benzilóxicarbonilo, piridilmetóxicarbonilo, α -(alcanoilóxi inferior-, alcóxicarbonil inferior- ou di-alcuilaminocarbonil inferior-)alcóxicarbonilo inferior; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Uma forma de realização particularmente preferida relaciona-se com compostos de qualquer uma das fórmulas acima, em que

R₁ é 4-hidroxifenilo, 4-acilóxiifenilo, 4-fluorofenilo ou 4-metoxifenilo;

R₃ é hidrogénio, metóxiacetilo ou alcanoílo inferior;

R₄ é isopropilo;

e COOR₂ é carboxilo ou alcóxicarbonilo inferior.

São de particular interesse os referidos compostos em que

R₁ representa 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(tienilcarbonilóxi)fenilo, 4-(piridilcabonilóxi)fenilo, 4-(alcóxiacetilóxi inferior)fenilo, 4-alcanoilóxiifenilo inferior ou 4-(alcóxicarbonilóxi inferior)fenilo;

R₃ representa alcanoílo inferior ou metóxiacetilo;



R_4 representa isopropilo;

e COOR_2 representa alcóxicarbonilo inferior.

São particularmente preferidos os referidos compostos de fórmula II, III, IIIa e IIIb, em que

R_1 representa 4-hidroxifenilo ou 4-metoxifenilo;

R_3 representa hidrogénio;

R_4 representa isopropilo;

COOR_2 representa carboxilo; seus derivados pró-fármacos éster, S-acilo e O-acilo; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

As definições como tal ou em combinação como usadas aqui, excepto quando indicado em contrário têm os seguintes significados dentro do âmbito da presente invenção.

Arilo representa arilo carbocíclico ou heterocíclico, quer monocíclico quer bicíclico.

Arilo carbocíclico monocíclico representa fenilo opcionalmente substituído por um a três substituintes, sendo estes alquilo inferior, hidroxil, alcoxil inferior, aciloxil, halogénio, ciano, trifluorometil, amino, alcanoilamino inferior, alquil inferior-(tio, sufinil ou sulfonil), alcóxicarbonilo inferior, mono ou di- alquilcarbamoil inferior, ou mono ou di-alquilamino inferior.

Arilo carbocíclico bicíclico representa 1- ou 2-naftil ou 1- ou 2-naftil de preferência substituído por alquilo inferior, alcoxil inferior ou halogénio.

Arilo heterocíclico monocíclico representa tiazol opcionalmente substituído, tienil, furanil ou piridil.



Furanilo opcionalmente substituído representa 2- ou 3-furanilo ou 2- ou 3-furanilo de preferência substituído por alquilo inferior.

Piridilo opcionalmente substituído representa 2-, 3- ou 4-piridilo ou 2-, 3- ou 4-piridilo de preferência substituído por alquilo inferior, halogéneo ou ciano.

Tienilo opcionalmente substituído representa 2- ou 3-tienilo ou 2- ou 3-tienilo de preferência substituído por alquilo inferior.

Tiazolilo opcionalmente substituído representa, por exemplo, 4-tiazolilo, ou 4-tiazolilo substituído por alquilo inferior.

Arilo heterocíclico bicíclico representa indolilo ou benzotiazolilo opcionalmente substituído por hidroxí, alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo, vantajosamente 3-indolilo ou 2-benzotiazolilo.

Arilo como em aril-alquilo inferior é de preferência fenilo ou fenilo substituído por um ou dois de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoi-loxi inferior, halogéneo, trifluorometilo, ciano, alcanoi-lamino inferior ou alcoxicarbonilo inferior; também, naftilo opcionalmente substituído.

Aril-alquilo inferior é vantajosamente benzilo ou 1- ou 2-fenetilo opcionalmente substituído sobre fenilo por um ou dois de alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxí, alcanoi-loxi, halogéneo ou trifluorometilo.

O termo "inferior" aqui referido em conexão com radicais orgânicos ou compostos define-os respectivamente com até e incluindo 7, de



preferência até e incluindo 4 e vantajosamente um ou dois átomos de carbono. Estes podem ser de cadeia recta ou ramificada.

Um grupo alquilo inferior contém de preferência 1- 4 átomos de carbono e representa, por exemplo, etilo, propilo, butilo ou vantajosamente metilo.

Um grupo alcoxi inferior contém de preferência 1- 4 átomos de carbono e representa, por exemplo, metoxi, propoxi, isopropoxi ou vantajosamente etoxi.

Ciclocalquilo representa um radical de hidrocarbono cíclico saturado que de preferência contém 5 a 7 anéis de carbono, de preferência ciclopentilo ou ciclo-hexilo.

O termo cicloalquilo-alquilo (inferior) representa de preferência 1- ou 2-(ciclopentil ou ciclo-hexil)etilo, 1-, 2- ou 3-(ciclopentil ou ciclo-hexil)propilo, ou 1-, 2-, 3- ou 4-(ciclopentil ou ciclo-hexil)-butilo.

Um grupo alcóxicarbonilo inferior contém de preferência de 1 a 4 átomos de carbono na porção alcoxi e representa, por exemplo, metóxicarbonilo, propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo ou vantajosamente etóxicarbonilo.

Cicloalquilideno tem de 3 a 10 membros, de preferência 3, 5 ou 6 membros, e representa um grupo de ligação de cicloalcano, por exemplo, ciclopropilideno, ciclopentilideno, ciclo-hexilideno, ciclo-heptilideno ou ciclo-octilideno, no qual os dois grupos ligados estão ligados ao mesmo carbono do anel de cicloalcano.



Cicloalcenilideno tem de 5 a 10 membros, de preferência 5 ou 6 membros, e representa um grupo de ligação de cicloalceno no qual dois grupos ligados estão ligados ao mesmo carbono do anel de cicloalceno.

Cicloalquilideno condensado com um anel carbocíclico saturado representa, por exemplo, perhidronaftilideno.

Cicloalquilideno condensado com um anel carbocíclico não saturado representa, por exemplo, 1,1- ou 2,2- tetralinilideno ou 1,1- ou 2,2-indanilideno.

Oxacicloalquilideno de 5 ou 6 membros representa de preferência um grupo de ligação de tetra-hidrofurano ou tetra-hidropirano, por exemplo, tetrathidrofuranilideno ou tetra-hidropiranilideno, no qual os dois grupos ligados estão ligados ao mesmo átomo de carbono dos respectivos anéis, por exemplo na posição 3 ou 4 destes.

Tiacicloalquilideno de 5 ou 6 membros representa de preferência um grupo de ligação de tetra-hidrotiofeno ou tetra-hidrotiopirano, no qual os dois grupos ligados estão ligados ao mesmo átomo de carbono dos respectivos anéis, por exemplo na posição 3 ou 4 destes.

Azacicloalquilideno de 5 ou 6 membros representa de preferência um grupo de ligação de pirrolidina ou piperidina, no qual os dois grupos ligados estão ligados ao mesmo átomo de carbono dos respectivos anéis, por exemplo na posição 3 ou 4 destes, e o azoto pode ser substituído por alquilo inferior, por exemplo, metilo, ou por aril-alquilo inferior, por exemplo, benzilo.

Halogéneo (halo) representa de preferência fluoro ou cloro, mas também pode ser bromo ou iodo.



Acilo é derivado de um ácido carboxílico e representa de preferência alcaníol inferior opcionalmente substituído, cicloalquilcarbonilo, aril carbocíclico-alcanoílo inferior, aroílo, alcoxicarbonilo inferior ou aril-alcoxicarbonilo inferior, vantajosamente alcanoílo inferior opcionalmente substituído, ou aroílo.

Alcanoílo inferior é de preferência acetilo, propionilo, butirilo, ou pivaloílo.

Alcanoílo inferior opcionalmente substituído, por exemplo, representa alcanoílo inferior ou alcanoílo inferior substituído por alcoxicarbonilo inferior, alcanoiloxi inferior, alcanoiltio inferior, alcoxi inferior, ou por alquiltio inferior; também alcanoílo inferior substituído por, por exemplo, hidroxí, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, morfolino, piperidino, pirrolidino ou 1-alquilpiperazino inferior.

Aroílo é aroílo carbocíclico ou heterocíclico, de preferência aroílo carbocíclico monocíclico ou heterocíclico monocíclico.

Aroílo carbocíclico monocíclico é de preferência benzoílo ou benzoílo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou trifluorometilo.

Aroílo heterocíclico monocíclico é de preferência piridilcarbonilo ou tienilcarbonilo.

Aciloxi é de preferência alcanoiloxi inferior opcionalmente substituído, alcoxicarboniloxi inferior, aroiloxi carbocíclico monocíclico ou



ariloxi heterocíclico monocíclico; também arilo carbocíclico ou heterocíclico-alcanoiloxi inferior.

Alcanoiloxi inferior opcionalmente substituído é de preferência alcanoiloxi inferior, tal como acetiloxi, substituído por qualquer grupo indicado acima sob alcanoílo opcionalmente substituído.

Aril-alcoxicarbonilo inferior é de preferência alcoxicarbonilo inferior monocíclico carbocíclico, vantajosamente benziloxicarbonilo.

Biarilo representa arilo monocarbocíclico substituído por arilo heterocíclico monocíclico ou carbocíclico monocíclico, de preferência representa bifenililo, vantajosamente 4-bifenilo opcionalmente substituído sobre um ou ambos os anéis de benzeno por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogéneo ou trifluorometilo.

Biaril-alquilo inferior é de preferência 4-bifenilil-alquilo inferior, vantajosamente 4-bifenilil-metilo.

Os compostos novos da invenção são inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) inibindo a conversão de angiotensina I na substância vasoconstritora angiotensina II e deste modo diminuem a pressão sanguínea em mamíferos. Além disto, os compostos da invenção demonstram inibição de endopeptidase neutra (EPN) e deste modo potenciam os efeitos cardiovasculares (por exemplo diurético e natriurético) de factores natriuréticos auriculares (FNA) (atrial natriuretic factors, ANF). O efeito combinado é benéfico para o tratamento de distúrbios cardiovasculares em mamíferos, em particular da hipertensão e condições cardíacas tais como insuficiência cardíaca congestiva.



As propriedades citadas acima são demonstráveis in vitro e in vivo, usando vantajosamente mamíferos, por exemplo, camundongos, ratos, cães, macacos ou órgãos, tecido isolados e preparações destes. Os referidos compostos podem ser aplicados in vitro na forma de soluções, por exemplo, de preferência soluções aquosas, e in vivo por via entérica ou parentérica, vantajosamente por via oral ou intravenosa, por exemplo, como uma suspensão ou numa solução aquosa. A dosagem in vitro pode variar entre concentrações de cerca de 10^{-6} molar e 10^{-9} molar. A dosagem in vivo pode variar dependendo da via de administração, entre cerca de 0,01 e 50 mg/ kg, vantajosamente entre cerca de 0,1 e 25 mg/ kg.

Testes in vitro são muito apropriados para os ácidos carboxílicos livres da invenção. O composto de teste é dissolvido em sulfóxido de dimetilo, etanol ou 0,25 M de solução de bicarbonato de sódio, e a solução é diluída com tamponizante até a concentração desejada.

A inibição in vitro da enzima conversora de angiotensina (ECA) pelos compostos desta invenção pode ser demonstrada por um método análogo àquele dado em Biochem. Pharmacol. 20 : 1637, 1971. O tamponizante para o ensaio de ECA é 300 mM de NaCl, 100 mM de KH_2PO_4 (pH 8,3). A reacção é iniciada pela adição de 100 μl de hipuril-histidil-leucina (2 mg/ ml) a tubos contendo enzima e fármaco num volume de 150 μl e os tubos são incubados durante 30 minutos a 37°C. A reacção é terminada pela adição de 0,75 ml de 0,6 N NaOH. Uma solução de 100 μl de 0-ftaldeído preparada de fresco (2 mg/ ml em metanol) é adicionada aos tubos, os conteúdos são misturados e deixados a repousar à temperatura ambiente. Depois de 10 minutos, são adicionados 100 μl de 6N HCl. Os tubos são centrifugados e a densidade óptica do sobrenadante é lida a 360 nm. Os resultados são registados contra a concentração de fármaco a



fim de determinar o IC_{50} , isto é, a concentração de fármaco que dá metade da actividade da amostra de controlo que não contém fármaco.

Os compostos do exemplo 2a e do exemplo 2i, ilustrativos da invenção, demonstram um IC_{50} de cerca de 7 nM e cerca de 19 nM, respectivamente, no ensaio de ECA in vitro.

A inibição de enzima conversora de angiotensina pode ser demonstrada in vivo mediante administração oral ou intravenosa medindo a inibição da resposta à angiotensina I indutora de vasoconstricção em ratos normotensos.

O teste in vivo para compostos administrados por via intravenosa é realizado com ratos normotensos, machos, que são anestesiados com metofan de sódio. Uma artéria femural e uma veia femural são respectivamente canuladas para medição directa de pressão sanguínea na administração i. v. de angiotensina I e para administração i. v. ou p. o. de um composto desta invenção. Depois de a pressão sanguínea basal estar estabilizada, são obtidas respostas vasoconstritoras a 3 aplicações de 300 ng/ kg de angiotensina I i.v., a intervalos de 15 minutos. Tais respostas a pressão são normalmente obtidas novamente a 15, 30, 60 e 90 minutos, e depois a cada hora até 6 horas depois da administração i. v. ou p. o. do composto a ser testado, e comparadas com as respostas iniciais. Qualquer diminuição observada da referida resposta vasoconstritora é uma indicação de inibição da enzima conversora de Angiotensin I.

O composto do exemplo 1(b), ilustrativo da invenção, inibe a resposta do vasoconstritor induzido por Angiotensina I por seis horas a uma dose de 10 mg/ Kg p. o.



A inibição *in vitro* de endopeptidase neutra (EPN, EC 3.4.24.11) pode ser determinada como a seguir:

A actividade da endopeptidase neutra 3.4.24.11 é determinada pela hidrólise do substrato glutaril-Ala-Ala-Fen-2-naftilamida (GAAP) usando um procedimento modificado de Orlowski e Wilk (1981). A mistura de incubação (volume total de 125 μ l) contém 4,2 μ g de proteína (membranas de córtex de fígado de rato preparadas pelo método de Maeda et al, 1983), 50 mM de tris tamponizante, pH 7,4 a 25°C, 500 μ M de substrato (concentração final), e leucina aminopeptidase M (2,5 μ g). A mistura é incubada durante 10 minutos a 25°C e são adicionados 100 μ l de "grenat" rápido (250 μ g de "grenat" rápido/ ml de Tween 20 a 10 % em 1 M de acetado de sódio, pH 4,2). A actividade enzimática é medida por espectrofotometria a 540 nm. Uma unidade de actividade de EPN 24.11 é definida como 1 nmol de 2-naftilamina libertada por minuto a 25°C a um pH de 7,4. Os valores de IC_{50} são determinados, isto é, a concentração de composto de teste necessária para 50 % de inibição da libertação de 2-naftilamina.

A actividade de endopeptidase neutra também pode ser determinada usando FNA como substrato. A actividade degradante do factor natriurético auricular é determinada medindo-se o desaparecimento de FNA de rato (r-FNA) usando uma separação de HPLC de fase invertida de 3 minutos. Uma alíquota da enzima em 50 mM de Tris tamponizante de HCl, pH 7,4 é pré-incubada a 37°C durante 2 minutos e a reacção é iniciada pela adição de 4 nmol de r-FNA num volume total de 50 μ l. A reacção é terminada depois de 4 minutos com a adição de 30 μ l de ácido trifluoroacético (ATF) a 0,27 %. Uma unidade de actividade é definida como a hidrólise de 1 nmol de r-FNA por minuto a 37°C a um pH de 7,4. Os valores de IC_{50} são determinados, isto é, a concentração de composto de teste requerida para 50 % de inibição da hidrólise de FNA.



Os compostos do exemplo 2a e do exemplo 2i, ilustrativos da invenção, demonstram um IC_{50} de cerca de 2 nM e de cerca de 2,2 nM, respectivamente, no ensaio de GAAF in vitro.

O efeito dos compostos da invenção sobre a concentração de FNA em plasma de ratos pode ser determinado como a seguir:

Ratos Sprague-Dawley machos (275 – 390 g) são anestesiados com cetamina (150 mg/ kg)/ acepromazina (10 %) e instrumentados com catéteres na artéria e veia femurais a fim de obter amostras de sangue e infundir FNA, respectivamente. Os ratos são presos com um sistema giratório e são deixados a recuperar durante 24 horas antes de serem estudados no estado consciente e irreprimido.

No ensaio, níveis de FNA no plasma são determinados na presença e na ausência de inibição de EPN. No dia do estudo, todos os ratos são infundidos continuamente com FNA a 450 ng/ kg/ min. i. v. durante o total das 5 horas do procedimento experimental. Sessenta minutos depois de começar a infusão, são obtidas amostras de sangue para medições de base de FNA (tempo 0) e os ratos são então aleatoriamente divididos em grupos tratados com o composto de teste ou veículo. Amostras de sangue adicionais são tomadas 30, 60, 120, 180 e 240 minutos depois da administração do composto de teste.

As concentrações de FNA no plasma são determinadas por um radioimunoensaio específico. O plasma é diluído (X 12,5 X 25 e X 50) em tamponizante contendo: 50 mM de Tris (pH 6,8), 154 mM de NaCl, 0,3 % de albumina do soro bovino, 0,01 % de EDTA. Cem microlitros de [rFNA (99-126)] padrão ou amostras são adicionados a 100 µl de soro anti-rFNA de coelho e



incubado a 4°C durante 16 horas. Dez mil cpm de [¹²⁵I]rFNA são então adicionados à mistura de reacção que é incubada a 4°C durante mais 24 horas. Soro IgG anti-coelho de cabra acoplado a partículas paramagnéticas é adicionado à mistura de reacção e [¹²⁵I]rFNA é peletado expondo a mistura a uma prateleira de atracção magnética. O sobrenadante é decantado e os peletes contados num contador gama. Todas as determinações são realizadas em duplicado. Os níveis de FNA do plasma são expressos como uma percentagem daqueles medidos em animais tratados por veículo que receberam só FNA (450 ng/ kg/ min i. v.).

A actividade anti-hipertensiva pode ser determinada, por exemplo, num rato espontaneamente hipertenso e o rato hipertenso devido a sal de ADOC, por exemplo, de acordo com Trapani et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. 14, 419 – 424 (1989).

O efeito anti-hipertensivo pode ser determinado em ratos hipertensos devido a sal de acetato de desoxicorticosterona (ADOC) como a seguir:

Ratos hipertensos devido a sal de ADOC são preparados pelo método padrão. Os ratos foram submetidos a uma nefrectomia unilateral e uma semana mais tarde foram implantados com peletes de silastic contendo 100 mg/ kg de ADOC. Os ratos são mantidos com água potável de NaCl a 1%/ KCl a 0,2 % durante três a cinco semanas até se estabelecer a hipertensão sustentada. A actividade anti-hipertensiva é avaliada nesta altura.

Dois dias antes de um procedimento experimental, os ratos são anestesiados com metoxiflurano e instrumentados com catéteres na artéria femural a fim de medir a pressão sanguínea arterial. Quarenta e oito horas mais tarde, a pressão arterial de base e a taxa cardíaca são anotadas durante um período de uma hora. O composto de teste ou veículo é então administrado e os mesmos parâmetros cardiovasculares são monitorados durante mais 5 horas.



O efeito anti-hipertensivo também pode ser determinado em ratos espontaneamente hipertensos através de medição indirecta de pressão sistólica. Ratos conscientes são colocados individualmente dentro de gaiolas de detenção dentro de uma câmara suavemente aquecida. Um sensor de pulsação de borracha é colocado à distância de um punho oclusivo inflável na cauda de cada rato. O punho é inflado periodicamente a fim de ocluir a artéria da cauda, e a pressão sistólica é registada à medida que o ponto onde a primeira pulsação discernível emerge ao longo do declínio da curva de pressão calibrada. Depois de obter valores de controlo de pressão sanguínea e taxa do coração, os compostos de teste são administrados por via oral uma vez ao dia por 4 dias consecutivos. Medições adicionais de pressão sanguínea são geralmente feitas a 2,0, 4,0 e 23,5 horas depois de cada dose diária, e as respostas são comparadas àquelas de ratos doseados com o veículo de tratamento.

A actividade diurética (salurética) pode ser determinada em exames diuréticos padrão, por exemplo, como descrito em "New Antihypertensive Drugs", Spectrum Publications, 1976, páginas 307 – 321, ou pela medição da potenciação de natriurese e diurese induzida pelo factor natriurético auricular no rato .

A potenciação do efeito natriurético do FNA pode ser determinada como a seguir:

Ratos Sprague-Dawley machos (280 – 360 g) são anestesiados com Inactin (100 mg/ kg i.p.) e instrumentados com catéteres na artéria femural, veia femural e bexiga urinária a fim de medir a pressão arterial, administrar FNA e colher urina, respectivamente. Uma infusão contínua de salino normal (33 µl/min) é mantida durante todo o procedimento experimental a fim de promover a



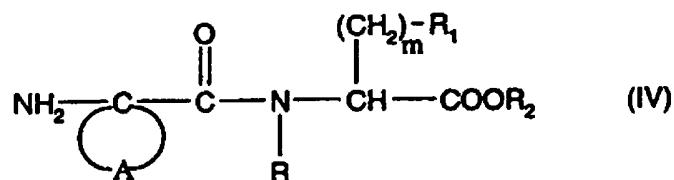
diurese e a excreção de sódio. O protocolo experimental consiste num período inicial de colheita de 15 minutos (designado por pré-controle) seguido por três períodos de colheita adicionais. Imediatamente após estar completo o período de pré-controle, é administrado o composto de teste ou veículo; nada é feito nos próximos 45 minutos. Depois, são obtidas medições renais e pressão sanguínea durante um segundo período de colheita (designado por controle; 15 minutos). No final deste período, é administrado o FNA ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$ i.v. bolus) a todos os animais e são determinados a pressão arterial e os parâmetros renais durante dois períodos de colheita consecutivos de 15 minutos. A pressão arterial média, o fluxo de urina e a excreção de sódio urinário são determinados para todos os períodos de colheita. A pressão sanguínea é medida com um transdutor de pressão Gould p50, o fluxo de urina é determinado de forma gravimétrica, a concentração de sódio é medida por fotometria de chama, e a excreção de sódio urinário é calculada como o produto do fluxo de urina e a concentração de sódio na urina.

A EP-A-0 524 553 revela compostos com uma estrutura de mercaptoacetildipeptido substituída. Estes compostos inibem simultaneamente endopetidase neutra (EPN) e peptidildipeptidase A e são úteis no tratamento da hipertensão. Estes compostos carecem de um elemento cíclico formado pelo átomo de carbono quaternário e da característica bivalente A de acordo com a presente invenção.

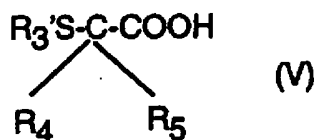
Na EP-A-0 358 398 são descritos compostos anti-hipertensivos, os quais são caracterizados por uma estrutura carboxi (substituída) acetilpseudo-dipeptidase, tendo um anel carbocíclico incluindo o radical de carbono alfa do terminal N do resíduo do pseudo-aminoácido. Devido à substituição de um $-\text{CO}-\text{NH}-$ por um grupo metileno este documento revela estruturas pseudo-péptidas.

Os compostos da invenção, por exemplo, podem ser preparados

- (a) condensando um composto de fórmula IV

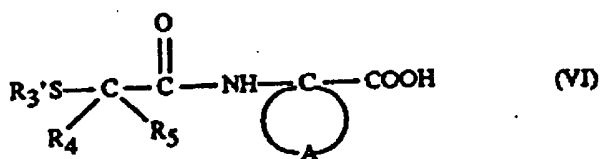


em que os símbolos m, A, R e R₁ têm o significado como definido acima e COOR₂ representa carboxilo esterificado, com um ácido carboxílico da fórmula V

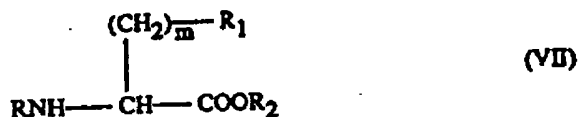


ou um derivado funcional reactivo deste, em que R₄ e R₅ têm significado como definido acima, R₃' representa um grupo lábil protector de S, por exemplo, acilo, t-butilo ou benzilo opcionalmente substituído; ou

- (b) condensando um composto da fórmula VI



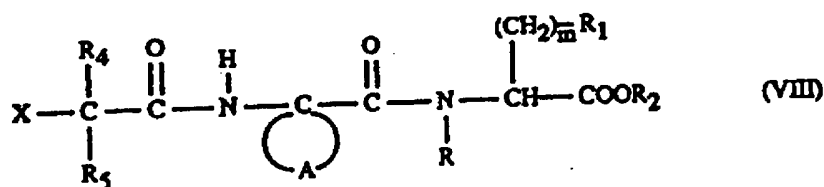
ou um derivado funcional reactivo deste em que os símbolos A, R₃', R₄ e R₅ têm significado como definido acima, com um éster de aminoácido da fórmula VII





em que m, R e R₁ têm significado como definido acima e COOR₂ representa carboxilo esterificado; ou

(c) condensando sob condições básicas um composto da fórmula



em que os símbolos A, R, R₁, R₂, R₄, R₅ e m têm significado como definido acima e X representa um grupo hidroxilo esterificado reactivo (por exemplo, cloro ou bromo) como um grupo de partida, com um composto da fórmula



em que R₃ representa um grupo lábil protector de S, por exemplo, acilo, t-butilo ou benzilo opcionalmente substituído;

e convertendo um produto resultante em que R₃ é benzilo opcionalmente substituído num composto de fórmula I em que R₃ é hidrogénio; e no referido processo acima, se temporariamente protegendo qualquer grupo(s) reactivo(s) de interferência, removendo o(s) referido(s) grupo(s) protector(es), e depois isolando o composto resultante da invenção; e, se for desejado, convertendo, qualquer composto resultante da invenção num outro composto da invenção; e/ ou, se for desejado, convertendo uma função de ácido carboxílico livre num derivado éster farmacêuticamente aceitável, ou convertendo um éster resultante no ácido livre ou num outro derivado éster; e/ ou, se for desejado, convertendo um composto livre resultante num sal ou um sal resultante no composto livre ou num outro sal,



e/ ou, se for desejado, separando uma mistura de isómeros ou racematos obtidos nos isómeros ou racematos individuais, e/ ou, se for desejado, resolvendo um racemato obtido nos antípodas ópticos.

Em compostos de partida e intermediários que são convertidos nos compostos da invenção na maneira descrita aqui, grupos funcionais presentes, tais como grupos tiol, carboxilo, amino e hidroxil, são opcionalmente protegidos por grupos protectores convencionais que são comuns em química orgânica preparativa. Grupos tiol, carboxilo, amino e hidroxil protegidos são aqueles que sob condições moderadas podem ser convertidos em grupos tiol, carboxilo, amino e hidroxil livres sem que ocorram outras reacções colaterais.

O objectivo de introduzir grupos protectores é de proteger os grupos funcionais contra reacções indesejadas com componentes de reacção e sob as condições usadas a fim de levar a cabo uma transformação química desejada. A necessidade e a escolha de grupos protectores para uma reacção em particular são conhecidas dos especialistas e depende da natureza do grupo funcional a ser protegido (tiol, carboxilo, grupo amino, etc.), da estrutura e estabilidade da molécula da qual o substituinte faz parte, e das condições de reacção.

Grupos protectores bem conhecidos que satisfazem estas condições e a introdução e remoção destes estão descritos, por exemplo, em J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres, N. Y. 1973, T. W. Green e P. G. M. Woots, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, N. Y. 1991, e também em "The Peptides", Vol. I, Schroeder e Luebke, Academic Press, Londres, N. Y. 1965.

A preparação de compostos da invenção de acordo com o processo (a) que envolve a condensação de uma amina de fórmula IV com o ácido de



fórmula V ou um derivado de reacção funcional deste, é levada a cabo por metodologia bem conhecida para a síntese de péptidos.

A condensação de acordo com o processo (a) de um aminoéster de fórmula IV com um ácido carboxílico livre de fórmula V é levada a cabo vantajosamente na presença de um agente condensador tal como diciclohexilcarbodi-imida ou N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida e hidroxibenzotriazole, 1-hidroxi-7-azabenzotriazole, clorodimetoxi triazina ou benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfónio hexafluorofosfato (Reagente BOP), e trietilamina ou N-metilmorfolina, num solvente polar inerte tal como dimetilformamida de cloreto de metileno, de preferência à temperatura ambiente.

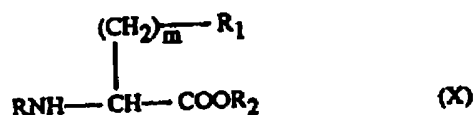
A condensação de um aminoéster de fórmula IV com um derivado funcional reactivo de um ácido de fórmula V na forma de um haleto ácido, vantajosamente um cloreto ácido, ou anidrido misto, é levada a cabo num solvente inerte tal como tolueno ou cloreto de metileno, vantajosamente na presença de uma base, por exemplo, uma base inorgânica tal como um carbonato de potássio ou de uma base orgânica tal como trietilamina, N-metilmorfolina ou piridina, de preferência à temperatura ambiente.

Derivados funcionais reactivos de ácidos carboxílicos de fórmula V são de preferência haletos ácidos (por exemplo o cloreto ácido) e anidridos mistos, tais como o pivaloílo ou anidrido de isobutil-oxicarbonilo, ou ésteres activados tais como éster de benzotriazole, 7-azabenzotriazole ou hexafluorofenilo.

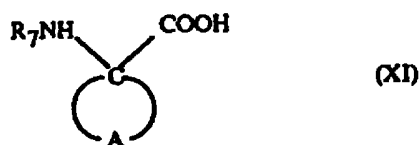
O material de partida de fórmula IV pode ser preparado de acordo com os métodos aqui descritos e ilustrados nos exemplos.

[Handwritten signature]

A preparação de um material de partida de fórmula IV envolve a acilação de um éster do aminoácido de fórmula X



em que m, R e R₁ têm significado como definido aqui acima e COOR₂ representa carboxilo esterificado (por exemplo, em que R₂ é alquilo inferior ou benzil) com um aminoácido cíclico apropriadamente N-protégido (ou um derivado funcional reactivo) de fórmula XI



em que A tem significado como definido aqui acima e R₇ é um grupo protector amino lábil, por exemplo, t-butoxicarbonilo, a fim de obter o composto N-protégido correspondente de fórmula IV.

A condensação de um composto de fórmula X com um composto de fórmula XI é levada a cabo por metodologia bem conhecida para a síntese de péptidos, por exemplo, como descrito acima para a condensação de um composto de fórmula IV com um composto de fórmula V. O grupo N-protector é removido de acordo com métodos bem conhecidos da técnica, por exemplo, o t-butoxicarbonilo é removido com ácido anidro tal como ácido trifluoracético.

Os aminoácidos e ésteres de partida dos compostos de fórmula X e XI ou são conhecidos da técnica ou se novos, podem ser preparados de acordo



com métodos bem conhecidos da técnica, por exemplo, a partir do aldeído ou cetona correspondentes. Os aminoácidos de fórmula X são de preferência obtidos como os enantiómeros -S-.

Os materiais de partida de fórmula V são conhecidos ou se novos podem ser preparados de acordo com métodos convencionais. Os materiais de partida são preparados, por exemplo, a partir dos racémicos correspondentes ou α -aminoácidos opticamente activos, pela conversão destes no derivado de α -bromo seguido pela deslocação deste com os ácidos tio apropriados ou benziltiol opcionalmente substituído, sob condições básicas, por exemplo, como ilustrado no Pedido de Patente Europeia No. 524,553 publicado em 27 de Janeiro de 1993. A debenzilação-S dos produtos resultantes finais é levada a cabo por clivagem reductora, por exemplo, com níquel Raney em etanol. A desacilação-S é levada a cabo, por exemplo, por hidrólise catalizada básica com hidróxido de sódio aquoso diluído, ou hidróxido de sódio em metanol. Os materiais cíclicos de partida de fórmula V podem ser preparados pelo tratamento do ácido carboxílico cíclico (por exemplo, ácido ciclopentanocarboxílico) com enxofre na presença de uma base forte tal como dietilameto de lítio.

A preparação dos compostos da invenção de acordo com o processo (b) que envolve a condensação de um ácido de fórmula VI com um éster de aminoácido de fórmula VII é levada a cabo de modo semelhante ao processo (a). De forma semelhante os materiais de partida de fórmula VI são preparados pela condensação de um ácido de fórmula V com um éster que corresponda aos aminoácidos cíclicos de fórmula XI (em que R_7 é agora hidrogénio) sob condições semelhantes àsquelas descritas acima, seguindo-se a remoção do grupo protector carboxilo.

A preparação dos compostos da invenção de acordo com o processo

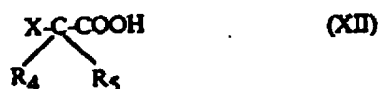


(c) que envolve a deslocação de um grupo de partida X num composto de fórmula VIII com um derivado sulfidrílo R_3 -SH é levada a cabo de acordo com métodos bem conhecidos da técnica.

Um grupo hidroxilo esterificado reactivo, representado por X, é um grupo hidroxilo esterificado por um ácido inorgânico ou orgânico forte. Grupos X correspondentes são em particular halo, por exemplo cloro, bromo ou iodo, também grupos sulfoniloxi, tais como grupos alquil inferior ou arilsulfoniloxi, por exemplo grupos (metano-, etano-, benzeno-, ou tolueno-)sulfoniloxi, também o grupo trifluorometilsulfoniloxi.

O deslocamento é levada a cabo num solvente inerte, tal como dimetilformamida ou cloreto de metileno na presença de uma base tal como carbonato de potássio, trietilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina, e outros semelhantes a temperatura elevada ou à temperatura ambiente.

De modo semelhante, os materiais de partida de fórmula VIII podem ser preparados fazendo reagir o derivado de dipéptido de fórmula IV com um ácido da fórmula



em que R_4 e R_5 e X têm significado como definido acima, sob as condições descritas para o processo (a).

Certos compostos da invenção e intermediários podem ser convertidos uns nos outros de acordo com reacções gerais bem conhecidas da técnica.

Os mercaptanos livres podem ser convertidos nos derivados de acil-



S por reacção com um derivado reactivo de um ácido carboxílico (correspondendo a R_3 sendo acilo em fórmula I), tal como um anidrido ácido ou referido cloreto, de preferência na presença de cloreto de cobalto (CoCl_2) num solvente inerte tal como acetonitrilo ou cloreto de metileno.

Álcoois e fenóis livres podem ser convertidos nos derivados de acilo correspondentes, por exemplo, por reacção com um cloreto ácido correspondente na presença de uma base, tal como trietilamina.

Os mercaptanos livres, em que R_3 representa hidrogénio, podem ser oxidados para os seus dissulfuretos correspondentes, por exemplo, por oxidação por ar ou com o uso de agentes oxidantes suaves tal como iodo em solução alcoólica. Inversamente, dissulfuretos podem ser reduzidos para os mercaptanos correspondentes, por exemplo, com agentes redutores tais como boro-hidreto de sódio, zinco e ácido acético ou tributilfosfina.

Ésteres de ácido carboxílico podem ser preparados a partir de um ácido carboxílico por condensação com, por exemplo, o haleto correspondente a $R_2\text{-OH}$, na presença de uma base, ou com um excesso do álcool, na presença de um catalisador ácido, de acordo com métodos bem conhecidos da técnica.

Ésteres de ácido carboxílico e derivados S-acilo podem ser hidrolizados, por exemplo, com alcali aquoso tal como carbonato ou hidróxido de metal alcalino.

No caso de serem obtidas misturas de esteroisómeros (por exemplo diastereómeros), estas podem ser separadas por procedimentos conhecidos tais como cristalização fraccionária ou cromatografia (por exemplo cromatografia de camada fina, de coluna, rápida). Ácidos livres racémicos podem ser re-



dissolvidos para as antípodas ópticas por cristalização fraccionária de sais de d- ou l- (α -metilbenzilamina, cinchonidina, cinchonina, quinina, quinidina, desidroabietilamina, brucina ou estricnina) e outros semelhantes. Produtos racémicos, se não forem diastereoisómeros, podem primeiramente ser convertidos em diastereoisómeros com reagentes opticamente activos (tais como álcoois opticamente activos a fim de formar ésteres) que podem ser então separados com descrito acima, e por exemplo, hidrolizados para o enantiómero individual. Produtos racémicos também podem ser resolvidos por cromatografia quiral, por exemplo cromatografia líquida de alta pressão usando um adsorvente quiral; também por resolução enzimática, por exemplo de ésteres com alcalase.

As reacções acima mencionadas são levadas a cabo de acordo com métodos padrão, na presença ou na ausência de diluentes, de preferência os que sejam inertes aos reagentes e são solventes destes, ou catalisadores, condensadores alcalinos ou acídicos ou outros referidos agentes respectivamente e/ ou atmosferas inertes, a baixas temperaturas, à temperatura ambiente ou a temperaturas elevadas, de preferência próximas do ponto de ebulição dos solventes usados, a pressão atmosférica ou superatmosférica.

A invenção inclui ainda qualquer variante dos referidos processos, nos quais um produto intermediário que pode ser obtido em qualquer estágio do processo é usado como material de partida e quaisquer passos restantes são levados a cabo, ou o processo é descontinuado em qualquer estágio deste, ou no qual os materiais de partida são formados sob as condições de reacção, ou no qual os componentes de reacção são usados na forma dos seus sais ou de antípodas opticamente puras. Nas referidas reacções devem ser usados principalmente aqueles materiais de partida que levam à formação daqueles compostos indicados acima como sendo preferidos.



A presente invenção relaciona-se adicionalmente com o uso em mamíferos dos compostos da invenção e seus sais de adição de ácido não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, ou composições farmacêuticas destes, como medicamentos para inibir enzima conversora de angiotensina (ECA) e de endopeptidase neutra (EPN), e por exemplo, para o tratamento de distúrbios cardiovasculares tais como hipertensão, edema, retenção de sal e insuficiência cardíaca congestiva.

A presente invenção também se relaciona com o uso dos compostos da invenção para a preparação de composições farmacêuticas especialmente composições farmacêuticas tendo actividade inibidora de enzima conversora de angiotensina e de endopeptidase neutra e, por exemplo, actividade anti-hipertensiva.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aquelas adequadas para administração por via entérica tal como por via oral ou rectal, transdérmica e parentérica, a mamíferos, incluindo o ser humano, para o tratamento de distúrbios cardiovasculares, tais como hipertensão, compreendendo uma quantidade eficaz de um composto farmacologicamente activo da invenção ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, só ou em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos farmacologicamente activos da invenção são úteis no fabrico de composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz destas em conjunção ou mistura com excipientes ou veículos adequados para aplicação tanto por via entérica como parentérica. São preferidos os comprimidos e cápsulas de gelatina compreendendo o ingrediente activo juntamente com a) diluentes, por exemplo lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e/ou glicina; b) lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, seus sais de



magnésio ou cálcio e/ ou polietilenoglicol; para comprimidos, também c) aglutinantes, por exemplo, silicato de alumínio e magnésio, pasta de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e/ ou polivinilpirrolidona; se for desejado, d) desintegrantes, por exemplo amidos, ágar, ácido algínico ou seu sal de sódio, ou misturas efervescentes; e/ ou e) absorventes corantes, aromatizantes e adoçantes. Composições injectáveis são de preferência soluções ou suspensões isotónicas aquosas, e supositórios são vantajosamente preparados a partir de emulsões gordas ou suspensões. As referidas composições podem se esterilizadas e/ ou conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, estabilizantes, molhantes ou emulsionantes, promotores de solução, sais para regular a pressão osmótica e/ou tampões. Além disto, as composições também podem conter outras substâncias terapeuticamente valiosas. As referidas composições são preparadas de acordo com métodos convencionais de misturar, granular ou revestir, respectivamente, e contêm cerca de 0,1 a 75 %, de preferência de cerca de 1 a 50 % do ingrediente activo.

Formulações adequadas para a aplicação transdérmica incluem uma quantidade eficaz de um composto da invenção com veículo. Veículos que oferecem vantagem incluem solventes farmacologicamente aceitáveis passíveis de ser absorvidos para auxiliar a passagem através da pele do hospedeiro. Caracteristicamente, dispositivos transdérmicos são na forma de uma bandagem compreendendo um membro de suporte, um reservatório contendo o composto, opcionalmente com veículos, opcionalmente uma barreira controladora de quantidade para libertar o composto na pele do hospedeiro numa taxa controlada e predeterminada durante um período de tempo prolongado, e meios para prender o dispositivo à pele.

Uma unidade de dosagem para um mamífero de cerca de 50 a 70 kg pode conter entre cerca de 1 e 50 mg do ingrediente activo. A dosagem de



composto activo está dependente da espécie de animal de sangue quente (mamífero), do peso corporal, da idade e condições individuais, e da forma de administração.

Os exemplos a seguir, pretendem ilustrar a invenção e não se destinam a ser interpretados como limitações desta. As temperaturas são dadas em graus Centígrados. Caso não seja mencionado em contrário, todas as evaporações são realizadas sob pressão reduzida, de preferência entre cerca de 15 e 100 mm Hg. As rotações ópticas são medidas à temperatura ambiente a 589 nm (linha de sódio D) ou outros comprimentos de onda como especificado nos exemplos.

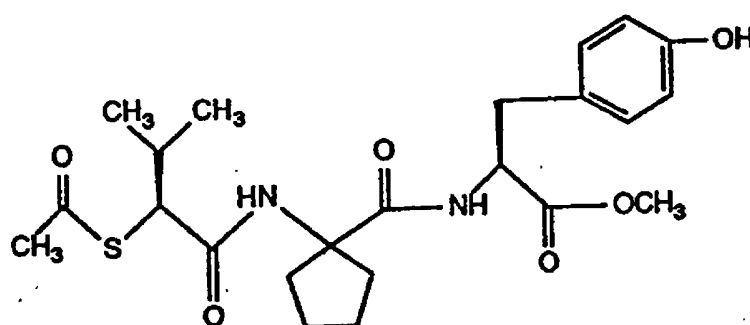
Os prefixos R e S são usados com o fim de indicar a configuração absoluta em cada centro assimétrico. Os L-aminoácidos como usados aqui, correspondem à configuração S.

Exemplo 1

(a) A uma solução de hidrocloreto de éster de metilo de N-[[[(1-amino(1-ciclopentil)]carbonil]-L-tirosina (1,36 g, 3,97 mmol) em diclorometano (50 mL) é adicionada trietilamina (0,55 mL, 3,97 mmol). A mistura é agitada durante 5 minutos e depois são acrescentados ácido (S)-2-acetiltio-3-metilbutanóico (0,70 g, 3,97 mmol), 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (0,82 g, 3,97 mmol) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (0,54 g, 3,97 mmol). A mistura é agitada durante 16 horas e depois o precipitado sólido é filtrado. A fase orgânica é lavada com um solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL), salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar uma espuma branca. A espuma é purificada por cromatografia rápida sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo-hexano (1 : 1). As fracções puras são concentradas e a espuma resultante é

[Handwritten signature]

cristalizada a partir de acetato de etilo-hexano a fim de obter éster de metilo de N-[[1-(2(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina como um sólido branco, p.f. 157 – 158°C, o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é metilo, R₃ é acetilo e R₄ é isopropilo.



O material de partida é preparado como a seguir:

A uma solução agitada de ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico (8,50 g, 65,8 mmol) em dioxano (50 mL) e 1N NaOH (65,8 mL, 65,8 mmol) é adicionado dicarbonato de di-tert-butilo (14,34 g, 65,8 mmol). A mistura é agitada durante 5 horas e depois concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em água (50 mL) e lavado com acetato de etilo (2 x 15 mL). A fase aquosa é acidificada para um pH 2 com 1N HCl e depois extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre MgSO₄, filtradas e o solvente é removido a fim de produzir ácido 1-[N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]ciclopentanocarboxílico como uma espuma branca.

A uma solução agitada de hidrocloreto de éster de metilo de L-tirosina (5,84 g, 25,3 mmol) e ácido N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]ciclopentanocarboxílico (5,80 g, 25,3 mmol) em diclorometano (100 mL) e trietilamina (3,52 mL, 25,3 mmol) é adicionada 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (5,22 g,



25,3 mmol) e 1-hidroxibenzotriazole (3,42 g, 25,3 mmol). A mistura é agitada durante 16 horas e depois o precipitado sólido é filtrado. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (30 mL), salmoura, seca sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar uma espuma branca. A espuma é purificada por cromatografia rápida sobre gel de sílica, eluindo com acetato de etilo-hexano (1 : 1). As frações puras são concentradas e a espuma resultante é cristalizada a partir de acetato de etilo-hexano a fim de obter éster de metilo de N-[[1-(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina, p.f. 170 – 171°C, $[\alpha]_D^{25} = +6,45$ (metanol, c 7,41).

A uma solução de éster de metilo de N-[[1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina (3,50 g, 8,6 mmol) em diclorometano (60 mL) e acetato de etilo (10 mL) é soprado gás de HCl seco durante 15 minutos. O solvente é então removido sob pressão reduzida para dar hidrocloreto de éster de metilo de N-[[1-amino(1-ciclopentil)]carbonil]-L-tirosina como uma espuma.

(b) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 148 – 149°C;

(c) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é benzilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 66 – 67°C;

(d) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-acetoxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 94 – 95°C;

(e) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(benzoiloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 121 – 122°C;



(f) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é benzilo; p.f. 137 – 138°C;

(g) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-fluorofenilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 123 – 124°C;

(h) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 2-tienilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 123 – 124°C;

(i) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é hidrogénio; p.f. 91 – 92°C (dec);

(j) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-tienilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 110 – 112°C;

(k) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula IIIa em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é 2,2-dimetilpropanoílo, R_4 é isopropilo; p.f. 132 – 133°C;

(l) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é 2,2-dimetilpropanoílo e R_4 é isopropilo; p.f. 150 – 151°C;

(m) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula II em que n é 5, R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 172 – 173°C;

(n) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 104 – 105°C;



(o) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 119 – 120°C;

(p) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-bifenililo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 128 – 129°C;

(q) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula IIIb em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo, R_4 é isopropilo e Y é O; p.f. 74 – 77°C;

(r) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é n-propilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 119 – 120°C;

(s) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é isopropilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 155 – 156°C;

(t) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é isobutilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 148 – 149°C;

(u) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é isopentilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 94 – 95°C;

(v) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 112 – 113°C;

(w) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é n-butilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 111 – 112°C;



(x) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é n-hexilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 65 – 66°C;

(y) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é benzilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 101 – 103°C;

(z) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-piridilo, R_2 é metilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 122 – 124°C;

(aa) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 5-hidroxi-3-indolilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 189 – 190°C;

(bb) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é n-butilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 114 – 115°C;

(cc) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3,4-di-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 120°C dec;

(dd) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-tienilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 114,5 – 116°C;

(ee) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-tienilo, R_2 é n-butilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 108,8 – 109,6 C;

(ff) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é alilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 119 – 120°C;



(gg) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é n-butilo, R_3 é n-butanoílo e R_4 é isopropilo; p.f. 105°C;

(hh) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 103 – 104°C;

(ii) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é ciclopentilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 133 – 135°C;

(jj) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é benzilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 151 – 152°C;

(kk) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é etilo, R_3 é propionilo e R_4 é isopropilo;

(ll) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é benzilo, R_2 é n-butilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 82,3 – 83,1°C;

(mm) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é benzilo, R_2 é benzilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 145,7 – 146,3°C;

(nn) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 é 3-piridimetilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 94 – 96°C;

(oo) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é 3-piridilmetilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 107 – 109°C;

(pp) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é benzilo, R_2 é 3-piridilmetilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 128 – 129°C;

(qq) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é benzilo, R_3 é acetilo; R_4 é isopropilo; p.f. 110 – 111°C;
e

(rr) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é n-butilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 105 – 106°C.

Exemplo 2

a) A uma solução desgaseificada de éster de metilo de N-[[1-[(2(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina (0,55 g, 1,19 mmol) em metanol (30 mL) sob azoto à temperatura ambiente é adicionado 1N NaOH (4,74 mL, 4,74 mmol) desgaseificado. A solução é agitada durante 6 horas e depois concentrada in vacuo. É adicionada água (25 mL) ao resíduo e a camada aquosa é lavada com acetato de etilo (3 x 10 mL). A fase aquosa é acidificada para um pH de 1 com 1N HCl e extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL). As fases orgânicas combinadas são lavadas com salmoura, secas sobre $MgSO_4$ filtradas e depois concentradas sob pressão reduzida a fim de obter uma espuma branca (0,38 g). O produto é cristalizado a partir de acetato de etilo (5 mL) e seco sob vácuo a 40°C durante 16 horas a fim de produzir N-[[1-[2-(S)-mercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclo-pentil]carbonil]-L-tirosina, p.f. 209 – 210°C; $[\alpha]_D^{25} -51,69^\circ$ (metanol, c 1,07) o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é isopropilo.

(b) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 hidrogénio e R_4 é benzilo; p.f. 187 – 189°C.



(c) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é hidrogénio; p.f. 118 – 119°C.

(d) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-fluorofenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 168 – 169°C.

(e) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 2-tienilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 175 – 176°C (dec).

(f) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula II em que n é 5, R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 112 – 114°C.

(g) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-tienilo, R_2 e R_3 são hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 182 – 184°C.

(h) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula IIIa em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 e R_3 são hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 91 – 92°C.

(i) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 e R_3 são hidrogénio e R_4 é isopropilo; p.f. 171 – 172°C.

(j) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 3-indolilo, R_2 e R_3 são hidrogénio, R_4 é isopropilo; p.f. 145 – 146°C.



(k) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-bifenililo, R₂ e R₃ são hidrogénio e R₄ é isopropilo; p.f. 180 – 181°C.

(l) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula IIIb em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ e R₃ são hidrogénio, Y é O e R₄ é isopropilo; p.f. 221°C dec.

(m) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é benzilo, R₂ e R₃ são hidrogénio e R₄ é isopropilo; p.f. 203 – 204°C.

(n) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 2-piridilo, R₂ e R₃ são hidrogénio e R₄ é isopropilo; p.f. 175 – 176°C.

(o) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 3-piridilo, R₂ e R₃ são hidrogénio e R₄ é isopropilo; p.f. 218 – 219°C.

(p) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 5-hidroxi-3-indolilo, R₂ e R₃ são hidrogénio e R₄ é isopropilo; p.f. 105°C dec.

Exemplo 3

(a) A uma solução de éster de etilo de N-[[1-[(2(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina (0,11 g, 0,23 mmol) em 5 mL de cloreto de metileno é adicionada trietilamina (0,032 mL, 0,23 mmol) seguida por cloreto de 2-tiofenocarbonilo (0,034 g, 0,23 mmol). A mistura de reacção é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. É adicionada água, a camada de cloreto de metileno é separada, lavada com água, seca sobre MgSO₄ e evaporada até ficar seca. O sólido resultante é re-cristalizado a partir de éter a fim de produzir o composto de fórmula III em que R₁ é 4-(2-tienilcarboniloxi)-fenilo, R₂ é etilo, R₃ é acetilo e R₄ é isopropilo; p.f. 125 – 126°C.



(b) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-[2-(etoxicarbonil)-acetiloxi]fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 71 – 72°C.

(c) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(2-metilpropioniloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 118 – 119°C.

(d) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-[2-(acetiltio)-acetiloxi]fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é hidrogénio; p.f. 65 – 67°C.

(e) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(4-piridilcarboniloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 85 – 86°C.

(f) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(2-metoxiacetiloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 80 – 81°C.

(g) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(etoxicarboniloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 94 – 95°C.

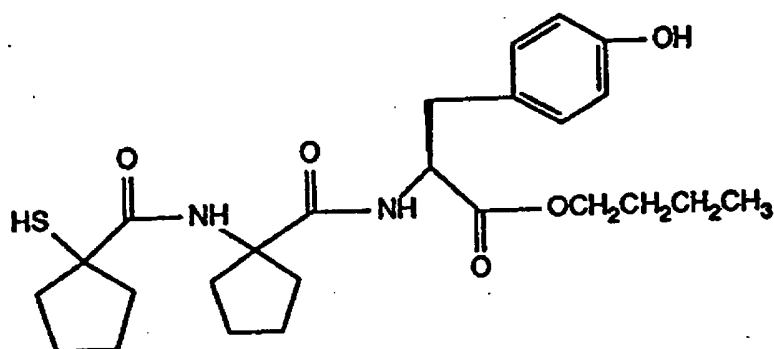
(h) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-(propioniloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo; p.f. 102 – 103°C.

[Handwritten signature]

(i) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-nicotinoiloxifenilo, R₂ é etilo, R₃ é acetilo e R₄ é isopropilo; p.f. 67 – 68°C.

Exemplo 4

A uma solução agitada de ácido 1-mercapto-1-ciclopentanocarboxílico (1,74 g, 4,54 mmol) em diclorometano (50 mL) e trietilamina (0,63 mL) é adicionado hidrocloreto de éster de butilo de [(1-amino-(1-ciclopentil)carbonil)-L-tirosina (0,66 g). A esta solução é adicionado 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (0,68 g, 4,55 mmol) e 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida (1,03 g, 4,99 mmol). A mistura é agitada durante 14 horas e depois o precipitado sólido é removido por filtração. A fase orgânica é lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL), salmoura (10 mL), seca sobre sulfato de magnésio e o solvente é removido para dar um óleo transparente. O óleo é purificado por cromatografia rápida (SiO₂, hexano/ acetato de etilo, 6 : 4) para dar uma espuma transparente. A espuma é cristalizada a partir de éter etílico a fim de produzir éster de butilo de N-[[1-[[[(1-mercapto-1-ciclopentil)carbonil]amino]1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina, p.f. 106 – 107°C.



Exemplo 5

A uma solução agitada de éster de butilo de N-[[1-[[[(1-mercapto-1-ciclopentil)carbonil]amino]1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina (0,47 g, 0,99 mmol)



em metanol degaseificado é adicionado 1N hidróxido de sódio (3,00 mL, 3,00 mmol). A mistura é agitada durante 17 horas. O solvente é removido in vacuo e é adicionada água (30 mL) ao resíduo. A fase aquosa é lavada com acetato de etilo (10 mL) e depois acidificada para um pH de 1 com 1N ácido clorídrico. A fase aquosa é extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL), lavada com salmoura sobre sulfato de magnésio. O solvente é removido in vacuo a fim de obter uma espuma que é cristalizada a partir de hexano/ acetato de etilo para dar N-[[1-[(1-mercapto-1-ciclopentil)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina, p.f. 90°C.

Exemplo 6

A uma solução degaseificada de éster de n-butilo de N-[[1-[(2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-L-tirosina (2,4 g, 4,74 mmole) em metanol a 0°C é adicionado gota a gota 1N hidróxido de sódio (4,74 mL, 4,74 mmole). A mistura é agitada durante 30 minutos, neutralizada até um pH de 3 com 1N ácido clorídrico e concentrada até ficar seca. O resíduo é dissolvido numa mistura de água e acetato de etilo. A fase orgânica é separada, lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio e evaporada até ficar seca a fim de produzir éster de n-butilo de N-[[1-[(2-(S)-mercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 182 – 183°C.

Preparados de forma semelhante são, por exemplo, os ésteres de etilo, pentilo e benzilo correspondentes.

Exemplo 7

(a) Uma mistura de éster de etilo de N-[[1-[(2-(S)-mercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclo-pentil]carbonil]-L tirosina (0,32 g, 0,73 mmole), ácido ciclopentanocaboxílico (0,083 g, 0,73 mmole), diciclo-hexilcarbodi-imida (0,15



g, 0,73 mmole), 1-hidroxi-7-azabenzotriazole (0,10 g, 0,73 mmole), e trietilamina (0,10 g, 0,73 mmole) em cloreto de metileno (30 ml) é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura resultante é filtrada, lavada com solução de bicarbonato de sódio, depois com salmoura, seca sobre sulfato de Magnésio e evaporada até ficar seca. O resíduo é purificado por cromatografia rápida sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo hexano. As fracções puras são concentradas e o resíduo é cristalizado a partir de éter dietílico a fim de produzir éster de etilo de N-[[1-[(2-(S)-ciclopentilcarbonilmercaptop-3-metil-1-oxobutil)-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 130 - 131°C, o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é etilo, R₃ é ciclopentilcarbonilo, e R₄ é isopropilo.

(b) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é ciclopentilcarbonilo, R₄ é isopropilo; p.f. 140°C;

(c) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é ciclo-hexilcarbonilo, R₄ é isopropilo; p.f. 110°C;

(d) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é propionilo, R₄ é isopropilo; p.f. 102°C;

(e) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 3-indolilo, R₂ é etilo, R₃ é morfolino-acetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 165 - 168°C;

(f) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-pentilo, R₃ é 2-metilpropionilo; R₄ é isopropilo; p.f. 116°C;



(g) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 3-indolilo, R₂ é etilo, R₃ é 2-metoxiacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 93 - 95°C;

(h) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-metoxifenilo, R₂ é etilo, R₃ é 2-metoxiacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 95 - 100°C;

(i) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-metoxifenilo, R₂ é etilo, R₃ é propionilo, R₄ é isopropilo; p.f. 99 - 102°C;

(j) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é 2-metilpropanoílo, R₄ é isopropilo; p.f. 125°C;

(k) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é morfolinoacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 143 - 144°C;

(l) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é piperidinoacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 130 - 131°C;

(m) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é n-butilo, R₃ é metoxiacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 110 - 111°C;

(n) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R₁ é 4-hidroxifenilo, R₂ é etilo, R₃ é morfolinoacetilo, R₄ é isopropilo; p.f. 147 - 148°C;



(o) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é metoxiacetilo, R_4 é isopropilo; p.f. 129 - 130°C;

(p) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é dimetilaminoacetilo, R_4 é isopropilo; p.f. 136 - 137°C; e

(q) Preparado de forma semelhante é o composto de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é 2-piridilcarbonilo, R_4 é isopropilo; p.f. 154 - 155°C.

Exemplo 8

Preparados de forma semelhante aos métodos nos exemplos anteriores são:

(a) éster de etilo de N-[[2-[2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-2-indanil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 145 - 146°C;

(b) N-[[2-[2-(S)-mercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-2-indanil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 186 - 187°C;

(c) éster de metilo de N-[[2-[2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-2-norbornil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 74 - 77°C;

(d) N-[[2-[2-(S)-mercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-2-norbornil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 105°C dec.;

(e) éster de n-butilo de N-[[1-[2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-D-tirosina, p.f. 134 - 135°C;



(f) éster de n-butilo de N-[[1-[2-(R)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil]-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-D-tirosina, p.f. 102 – 103°C;

(g) éster de n-butilo de N-[[1-[2-(R)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil]-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-L-tirosina, p.f. 139 – 140°C; e

(h) éster de etilo de N-[[1-[2-(R)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil]-amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-O-metil-L-tirosina, p.f. 74 – 77°C;

Exemplo 9

(a) Éster de n-butilo de N-[[1-[2-(S)-bromo-3-metil-1-oxobutil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina (0,141 g, 0,268 mmol) é dissolvido em tetra-hidrofurano (2,0 mL). A este é adicionado ácido tiolacético (38,0 mg, 0,489 mmol), à temperatura ambiente, seguido por carbonato de potássio anidro em pó (trama 325, 40,0 mg, 0,290 mmol) sob uma atmosfera de azoto. Ao fim de 2 horas à temperatura ambiente a mistura é filtrada e o filtrado é diluído com acetato de etilo e lavado com solução de bicarbonato de sódio saturada, 1N ácido clorídrico, salmoura a 50 % e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro e filtrada. O filtrado é evaporado em vácuo (40 Torr) a fim de obter produto bruto. Este pode ser cristalizado a partir de etanol/ água a fim de obter agulhas brancas de éster de n-butilo de N-[[1-[(2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina, o composto do exemplo 1(bb).

O material de partida é preparado como a seguir:

Éster de n-butilo de N-[[1-[[1,1-dimetiletoxi]carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina (1,96 g, 4,24 mmol) é suspenso em acetato



de etilo (20 mL). Nesta mistura é introduzido cloreto de hidrogénio anidro até ocorrer a saturação (~3 minutos). Depois de ficar em repouso à temperatura ambiente durante 1,5 horas a reacção está completa e o solvente é removido in vacuo a fim de obter mono-hidrocloreto de éster de n-butilo de N-[(1-amino-1-ciclopentil)carbonil]-O-metil-L-tirosina bruto como um sólido pastoso. Este sólido bruto é usado no próximo passo tal como é.

O sal de di-isopropilamina de ácido (R)-2-bromo-3-metilbutírico (230 mg, 0,635 mmol) é suspenso em tetra-hidrofurano (5,0 mL) e a mistura é arrefecida até -9°C . A esta é adicionada clorodimetoxitriazina (112 mg, 0,625 mmol) como um sólido. A suspensão é agitada a $<-5^{\circ}\text{C}$ durante 4 horas quando uma solução de mono-hidrocloreto de éster de n-butilo de N-[(1-amino-1-ciclopentil)-carbonil]-O-metil-L-tirosina (244 mg, 0,606 mmol) em tetra-hidrofurano (2,0 mL) contendo N-metilmorfolina (65,0 mg, 0,640 mmol) é adicionada gota a gota. Esta mistura é agitada a -5°C durante várias horas e depois deixada a aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A esta é adicionado acetato de etilo (15 mL) e água (8 mL). As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, 1 N ácido clorídrico, água e salmoura e seca sobre sulfato de magnésio anidro. Depois da separação dos sólidos por filtração o filtrado é evaporado in vacuo a fim de produzir produto bruto como um sólido branco que pode ser re-cristalizado a partir de metanol/ água a fim de obter éster de n-butilo de N-[[1-[2(S)-bromo-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina, p.f. $126 - 127^{\circ}\text{C}$.

Éster de butilo de N-[[1-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina é preparado de forma semelhante ao éster de etilo como descrito abaixo.



L-tirosina (1,00 kg, 5,52 mol) é suspensa em etanol anidro 2B (5,0 L). Cloreto de hidrogénio anidro é introduzido nesta suspensão inicialmente à temperatura ambiente durante 2,5 horas, altura em que a temperatura se eleva para 56°C. A solução transparente resultante é submetida a refluxo durante 5 horas com introdução contínua de um lento fluxo de cloreto de hidrogénio. A solução é deixada arrefecer de um dia para o outro e a finalização da precipitação de produto é induzida pela adição de éter t-butil-metílico (12,0 L). Os cristais são colhidos por filtração e o filtrado é lavado com mais éter t-butil-metílico (2 x 500 mL). O sólido é primeiro seco ao ar e depois seco a vácuo durante 36 horas (40°C, 3 Torr) a fim de produzir mono-hidrocloreto de éster de etilo de L-tirosina, p.f. 165 – 166°C.

A uma suspensão de ácido 1-aminociclopentanocarboxílico (ciclولةucina, 85 %, 600 g, 3,95 mol) em água (1,8 L) é adicionado hidróxido de sódio sólido (166 g, 4,15 mol) à temperatura ambiente. A reacção de neutralização é exotérmica e ao fim de 5 minutos a temperatura sobe para 39°C e é obtida a solução completa. A solução amarela resultante é diluída com tetra-hidrofurano (4,3 L) e depois aquecida até 55°C. A esta solução é adicionada uma solução de dicarbonato de di-t-butilo (1,32 Kg, 5,93 mol) dissolvida em tetra-hidrofurano (500 mL) durante um período de 1,5 horas. Depois de aquecer a esta temperatura durante 18,5 horas a mistura é diluída com água (1,4 L) e o solvente é removido in vacuo (40 Torr). A solução residual aquosa é primeiro lavada com éter t-butil-metílico (1 x 500 mL), depois mesclada com acetato de etilo (750 mL). A mistura bifásica é cuidadosamente acidificada com a solução de bisulfato de amónio (4,6 N, 955 mL) para um pH de 3. As camadas são separadas e a camada aquosa é ainda extraída com acetato de etilo (2 x 750 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com solução de bisulfato de potássio (1,0 N, 1 x 500 mL), água (1 x 500 mL) e salmoura (2 x 300 mL) e secas sobre sulfato de magnésio anidro (60 g). Depois da filtração a solução é concentrada in vacuo (40



Torr) até ficar quase seca. O resíduo é vertido em heptano (2,0 L) com agitação e depois diluído com heptano adicional (2,0 L). Depois de ficar em repouso a 5°C de um dia para o outro o produto é filtrado e lavado com heptano (1,0 L) Depois de secar de um dia para o outro (40°C, 2 Torr) é obtido N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-cicloleucina, p.f. 128 – 130°C.

N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]cicloleucina (100 g, 0,436 mol) é dissolvida em tetra-hidrofurano (1,0 L) e a solução é arrefecida num banho de gelo/ sal até -9°C. A esta é adicionada trietilamina (44,0 g, 0,436 mol) gota a gota durante um período de 10 minutos. Isto é seguido pela adição de cloroformato de isobutirilo (59,6 g, 0,436 mol) durante um período de 15 minutos, altura em que a temperatura se eleva para -5°C. Depois de agitar durante 30 minutos a temperatura baixa para -13°C e naquele momento é adicionado mono-hidrocloreto de éster de etilo de L-tirosina pulverizado (107 g, 0,436 mol) como um sólido em porções. A esta suspensão é adicionada trietilamina adicional (44,0 g, 0,436 mol) durante um período de 15 minutos e a temperatura eleva-se para -3°C. A mistura é então deixada a agitar de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura é então filtrada e o bolo é lavado com tetra-hidrofurano (1 x 150 mL). O filtrado é então concentrado in vacuo (50°C, 40 Torr) até aproximadamente 410 g e a este é adicionado tetra-hidrofurano (150 mL) para efeitos de transferência. A esta solução concentrada é adicionado heptano (800 mL) e a mistura é agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e colhida por filtração. O bolo é lavado com éter t-butil-metílico (1 x 450 mL) e seco à temperatura ambiente in vacuo (2 Torr) a fim de obter éster de etilo de N-[[1-[[1,1-di-metiletoxi)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina, p.f. 162 – 165°C.

Éster de etilo de N-[[1-[[1,1-di-metiletoxi)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-L-tirosina (2,00 g, 4,76 mmol) é suspenso em acetona (20 mL) e a esta é adicionado carbonato de potássio em pó e anidro (trama 325, 1,31 g, 9,52



mmol). A suspensão é agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e depois é adicionado gota a gota sulfato de dimetilo (0,600 g, 4,76 mmol). A suspensão é submetida a refluxo durante 5 horas, arrefecida até a temperatura ambiente e filtrada. O bolo é lavado com diclorometano (5 mL) e os filtrados combinados são evaporados e o resíduo posto em camada entre diclorometano e água. As camadas são separadas e a camada orgânica é lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e o filtrado evaporado in vacuo a fim de produzir material bruto que é cristalizado a partir de acetato de etilo/ heptano (1 : 1, 20 mL) a fim de obter éster de etilo de N-[[1-[[1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina como um sólido cristalino branco, p.f. 143 – 146°C.

(b) Preparado de forma semelhante é éster de etilo de N-[[1-[(2(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina, o composto do exemplo 1(hh), a começar do éster de etilo N-[[1-[[1,1-di-metiletoxi)carbonil]amino]-1-ciclopentil]carbonil]-O-metil-L-tirosina de descrito acima.

Exemplo 10

Preparação de 3000 cápsulas contendo cada uma 10 mg de ingrediente activo, por exemplo éster de etilo de N-[[1-[2-(S)-acetilmercapto-3-metil-1-oxobutil)amino]-1-ciclopentil]-carbonil]-L-tirosina.

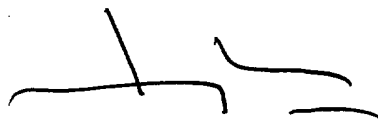
Ingrediente activo	30,00 g
Lactose	750,00 g
Celulose microcristalina	300,00 g
Polivinilpirrolidona	30,00 g
Água purificada	q.b.
Estearato de magnésio	9,00 g

O ingrediente activo é passado através de uma peneira manual No. 30.

O ingrediente activo, a lactose, a celulose e a polivinilpirrolidona são misturados durante 15 minutos num misturador. A mescla é granulada com água em quantidade suficiente (cerca de 500 mL), seca num forno a 35°C de um dia para o outro, e passada através de uma peneira No. 20.

O estearato de magnésio é passado através de uma peneira No. 20, adicionado à mistura de granulação, e a mistura é mesclada durante 5 minutos num misturador. A mescla é encapsulada em cápsulas de gelatina dura No. 1 contendo cada uma delas uma quantidade da mescla equivalente a 10 mg do ingrediente activo.

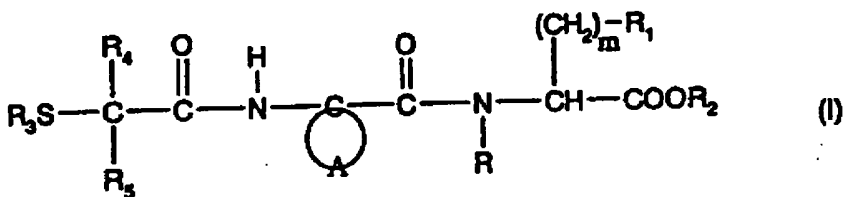
Lisboa, 23 de Agosto de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto da fórmula I



em que

R representa hidrogénio, alquilo inferior, arilo heterocíclico ou carbocíclico-alquilo inferior ou cicloalquil-alquilo inferior;

R₁ representa cicloalquilo, arilo carbocíclico ou arilo heterocíclico ou biarilo;

R₃ representa hidrogénio ou acilo;

R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior, arilo carbocíclico ou heterocíclico, aril heterocíclico ou carbocíclico-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, biarilo ou biarilalquilo inferior.

R₅ representa hidrogénio ou alquilo inferior; ou R₄ e R₅ juntamente com o átomo de carbono ao qual estão ligados representam cicloalquilideno ou cicloalquilideno benzo-condensado;

A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa cicloalquilideno de 3 a 10 membros ou radical de cicloalcenilideno de 5 a 10 membros que podem ser substituídos por alquilo inferior ou aril-alquilo inferior ou podem ser condensados com um anel carbocíclico saturado ou não saturado de 5 - 7 membros; ou A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa oxacicloalquilideno de 5 ou 6 membros, tiacicloalquilideno ou azacicloalquilideno opcionalmente substituídos por alquilo inferior ou aril-alquilo inferior; ou A juntamente com o átomo de carbono ao qual está ligado representa 2,2-norbornilideno;



m é 0, 1, 2, ou 3; e

COOR₂ representa carboxilo ou carboxilo derivado na forma de um éster farmacêuticamente aceitável;

em que, em cada caso,

arilo carbocíclico quer monocíclico quer bicíclico, representa fenilo ou fenilo substituído por um a três substituentes, tais sendo alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, aciloxi, halogéneo, ciano, trifluorometilo, amino, alcanoilamino inferior, alquil inferior-(tio, sulfinilo ou sulfonil), alcóxicarbonilo inferior, mono- ou di-alquilcarbamoilo inferior, ou mono ou di alquilamino inferior; também, 1- ou 2-naftilo ou 1- ou 2-naftilo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;

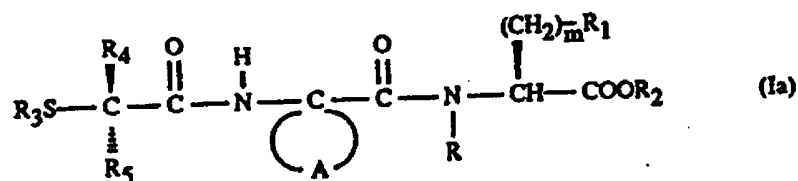
arilo heterocíclico, quer monocíclico quer bicíclico, representa 2- ou 3-furanilo ou 2- ou 3-furanilo substituído por alquilo inferior; 2-, 3- ou 4-piridilo ou 2-, 3- ou 4-piridilo substituído por alquilo inferior, halogéneo ou ciano; 2- ou 3-tienilo ou 2- ou 3- tienilo substituído por alquilo inferior; 4-tiazolilo, ou 4-tiazolilo substituído por alquilo inferior; ou indolilo ou benzotiazolilo opcionalmente substituído por hidroxil, alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo;

acilo representa alcanoílo inferior ou alcanoílo inferior substituído por alcóxicarbonilo inferior, alcanoiloxi inferior, alcanoiltio inferior, alcoxi inferior, ou por alquiltio inferior; também alcaniol inferior substituído por hidroxil, di-alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, morfolino, piperidino, pirrolidino ou 1-alquilpiperazino inferior; cicloalquilcarbonilo; arilo carbocíclico-alcanoílo inferior; aroílo sendo aroílo carbocíclico ou heterocíclico seleccionado a partir de benzoílo ou benzoílo substituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halogénio ou trifluorometilo, piridilcarbonilo e tienilcarbonilo; alcóxicarbonilo inferior; ou aril-alcóxicarbonilo inferior;

inferior em radicais correspondentes define-os com até e incluindo 7 átomos de carbono;

um derivado dissulfureto derivado do referido composto em que R₃ é hidrogénio; ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

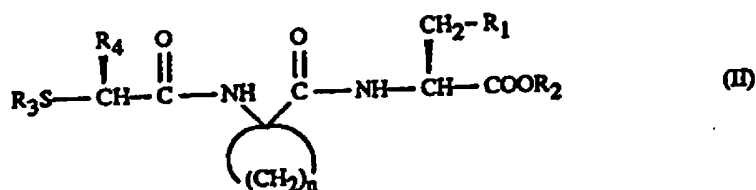
2. Um composto de acordo com a reivindicação 1 da configuração S,S de fórmula Ia



em que m, R, R₁ - R₅ e A têm significado como definido na referida reivindicação

3. Um composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que m é um; R e R₅ representam hidrogénio; R₁ representa arilo carbocíclico (monocíclico ou bicíclico) ou arilo heterocíclico, ou biarilo; R₃ representa hidrogénio ou arilo derivado de um ácido carboxílico; R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior ou arilo carbocíclico ou heterocíclico-alquilo inferior; A representa um C₂ - C₆ alquilenos de cadeia recta opcionalmente substituído por alquilo inferior, ou um C₂ - C₄ alquilenos de cadeia recta interrompida por 1,2-fenileno ou por 1,2-C₅ - ou C₆ cicloalquilenos, ou um C₃ - ou C₄ alquilenos de cadeia recta interrompida por oxigénio, enxofre ou por NR₆ em que R₆ é hidrogénio, aril-alquilo inferior ou alquilo inferior; COOR₂ representa carboxilo ou carboxilo derivado na forma de um éster farmacologicamente aceitável; derivados de dissulfureto derivados dos referidos compostos em que R₃ é hidrogénio; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

4. Um composto de acordo com a reivindicação 2 da configuração S,S de fórmula II



em que R₁ representa alquilo inferior, C₅- ou C₆- cicloalquilo, arilo carbocíclico ou heterocíclico monocíclico ou bicíclico, ou biarilo; R₃ representa hidrogénio ou acilo derivado de carboxilo; R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior, arilo carbocíclico ou heterocíclico, aril carbocíclico ou heterocíclico-alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, biarilo ou biaril-alquilo inferior; COOR₂ representa carboxilo ou carboxilo derivado na forma de um éster farmacologicamente aceitável; n representa 2 – 6; um derivado dissulfureto derivado de um referido composto em que R₃ é hidrogénio; ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5. Um composto de acordo com a reivindicação 4 de fórmula II em que R_1 representa alquilo inferior, cicloalquilo, arilo carbocíclico monocíclico, arilo heterocíclico monocíclico, arilo carbocíclico bicíclico, arilo heterocíclico bicíclico ou biarilo; R_3 representa hidrogénio, aril-alcanol inferior, alceno inferior, alcoxi inferior-alceno inferior, ou aroilo heterocíclico ou carbocíclico; R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior ou aril carbocíclico-alquilo inferior; $COOR_2$ representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, arilo carbocíclico ou heterocíclico-alcóxicarbonilo inferior, α -(alcenilo inferior, alcóxicarbonil inferior ou di-alquilaminocarbonil inferior) alcóxicarbonilo inferior; n é 2, 4 ou 5; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

6. Um composto de acordo com a reivindicação 2 da configuração S-S- de fórmula Ia em que

R₁ representa fenilo que é substituído por hidroxí, alcoxi inferior, halogéneo,

m representa 1 ou 2; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_4 \quad \text{O} \quad \quad \text{O} \quad \text{CH}_2\text{-R}_1 \\
 | \quad || \quad \quad || \\
 \text{R}_3\text{S}-\text{CH}-\text{C}-\text{NH}-\text{C}-\text{NH}-\text{CH}-\text{COOR}_2 \\
 | \\
 \text{Cyclohexyl}
 \end{array} \quad (\text{III})$$

R₁ representa ciclo-hexilo, fenilo, fenilo substituído por hidroxi, aciloxi, amino, acilamino, alcoxi inferior, trifluorometilo ou por halo; ou R₁ representa

[Handwritten signature]

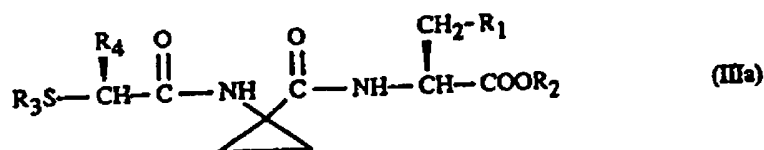
bifenililo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzotiazolilo, ou indolilo;

R_3 representa hidrogénio, alcanoílo inferior, metoxi-alcanoílo inferior, benzoílo ou piridilcarbonilo;

R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou benzilo substituído por hidroxi, halo, alquilo inferior, aciloxi, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

$COOR_2$ representa carboxilo, alcoxycarbonilo inferior, benziloxycarbonilo, piridilmetoxycarbonilo, α -(alcanoi-loxi inferior- ou α -alcocycarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)alcocycarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

8. Um composto de acordo com a reivindicação 4 da configuração S-S de fórmula IIIa



em que

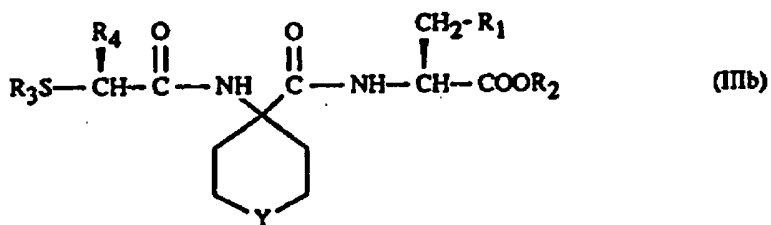
R_1 representa ciclo-hexilo, fenilo, fenilo substituído por hidroxi, aciloxi, amino, acilamino, alcoxi inferior, trifluorometilo ou por halo; ou R_1 representa bifenililo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzotiazolilo, ou indolilo;

R_3 representa hidrogénio, alcanoílo inferior, metoxi-alcanoílo inferior, benzoílo ou piridilcarbonilo;

R_4 representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou benzilo substituído por hidroxi, halo, alquilo inferior, aciloxi, alcoxi inferior ou trifluorometilo;

$COOR_2$ representa carboxilo, alcocycarbonilo inferior, benziloxycarbonilo, piridilmetoxycarbonilo, α -(alcanoi-loxi inferior-, alcocycarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)alcocycarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável..

9. Um composto de acordo com a reivindicação 4 da configuração



em que

Y representa CH₂, O, S, ou NR₆ no qual R₆ é hidrogénio, alquilo inferior ou aril-alquilo inferior;

R₁ representa ciclo-hexilo, fenilo, fenilo substituído por hidroxí, aciloxi, amino, acilamino, alcoxi inferior, trifluorometilo ou por halo; ou R₁ representa bifenililo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzotiazolilo, ou indolilo;

R₃ representa hidrogénio, alcanoílo inferior, metoxi-alcanoílo inferior, benzoílo ou piridilcarbonilo;

R₄ representa hidrogénio, alquilo inferior, benzilo ou benzilo substituído por hidroxi, halo, alquilo inferior, aciloxi, alcoxi inferior ou trifluorometilo; COOR₂ representa carboxilo, alcóxicarbonilo inferior, benzilóxicarbonilo, piridilmetóxicarbonilo, α-(alcanoilóxi inferior-, alcóxicarbonil inferior- ou dialquilaminocarbonil inferior-)alcóxicarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável..

10. Um composto de acordo com a reivindicação 7 em que R₁

representa fenilo ou fenilo substituído por hidroxí, aciloxi derivado de um ácido carboxílico, halo ou alcoxi inferior; R₃ representa hidrogénio, metoxi-alcanoílo inferior, ou alcanoílo inferior; R₄ representa alquilo inferior, benzilo, ou benzilo substituído por hidroxí, halo, alquilo inferior, alcanoiłoxi inferior, alcoxi inferior



ou trifluorometilo; COOR_2 representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, benziloxicarbonilo, piridilmetoxicarbonilo, α -(alcanoiloxi inferior-, alcoxicarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)alcoxicarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

11. Um composto de acordo com a reivindicação 8 em que R_1 representa fenilo ou fenilo substituído por hidroxí, aciloxi derivado de um ácido carboxílico, halo ou alcoxi inferior; R_3 representa hidrogénio metoxi-alcanoílo inferior, ou alcanoílo inferior; R_4 representa alquilo inferior, benzilo, ou benzilo substituído por hidroxí, halo, alquilo inferior, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo; COOR_2 representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, benziloxicarbonilo, piridilmetoxicarbonilo, α -(alcanoiloxi inferior-, alcoxicarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)metoxicarbonilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

12. Um composto de acordo com a reivindicação 9 em que R_1 representa fenilo ou fenilo substituído por hidroxí, aciloxi derivado de um ácido carboxílico, halo ou alcoxi inferior; R_3 representa hidrogénio metoxi-alcanoílo inferior, ou alcanoílo inferior; R_4 representa alquilo inferior, benzilo, ou benzilo substituído por hidroxí, halo, alquilo inferior, alcanoiloxi inferior, alcoxi inferior ou trifluorometilo; COOR_2 representa carboxilo, alcoxicarbonilo inferior, benziloxicarbonilo, piridilmetoxicarbonilo, α -(alcanoiloxi inferior-, alcoxicarbonil inferior- ou di-alquilaminocarbonil inferior-)metoxicarbonilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

13. Um composto de acordo com a reivindicação 7 em que R_1 representa 4-hidroxifenilo, 4-aciloxifenilo, 4-fluorofenilo ou 4-metoxifenilo; R_3 representa hidrogénio, metoxiacetilo ou alcanoílo inferior; R_4 representa isopropilo; e COOR_2 representa carboxilo ou alcoxicarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.



14. Um composto de acordo com a reivindicação 8 em que R_1 representa 4-hidroxifenilo, 4-aciloxifenilo, 4-fluorofenilo ou 4-metoxifenilo; R_3 representa hidrogénio, metoxiacetilo ou alcanoílo inferior; R_4 representa isopropilo; e COOR_2 representa carboxilo ou alcóxicarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

15. Um composto de acordo com a reivindicação 9 em que R_1 representa 4-hidroxifenilo, 4-aciloxifenilo ou 4-metoxifenilo; R_3 representa hidrogénio, metoxiacetilo ou alcanoílo inferior; R_4 representa isopropilo; e COOR_2 representa carboxilo ou alcóxicarbonilo inferior; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

16. Um composto de acordo com a reivindicação 13 em que R_1 representa 4-hidroxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-(tienilcarboniloxi)fenilo, 4-(piridilcarboniloxi)fenilo, 4-(alcoxiacetiloxi inferior)fenilo, 4-alcanoiloxifenilo inferior ou 4-(alcóxicarboniloxi inferior)fenilo; R_3 representa alcanoílo inferior; R_4 representa isopropilo; e COOR_2 representa alcóxicarbonilo inferior.

17. Um composto de acordo com a reivindicação 7 de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo.

18. Um composto de acordo com a reivindicação 7 de fórmula III em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 é hidrogénio, R_3 é hidrogénio e R_4 é isopropilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

19. Um composto de acordo com a reivindicação 7 de fórmula III em que R_1 é 4-(2-metoxiacetiloxi)fenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo.



20. Um composto de acordo com a reivindicação 8 de fórmula IIIa em que R_1 é 4-hidroxifenilo, R_2 e R_3 são hidrogénio e R_4 é isopropilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

21. Um composto de acordo com a reivindicação 7 de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 é etilo, R_3 é acetilo e R_4 é isopropilo.

22. Um composto de acordo com a reivindicação 7 de fórmula III em que R_1 é 4-metoxifenilo, R_2 e R_3 são hidrogénio, e R_4 é isopropilo; ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

23. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 – 22 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para uso no tratamento de distúrbios cardiovasculares compreendendo hipertensão, edema, retenção de sal e insuficiência cardíaca congestiva.

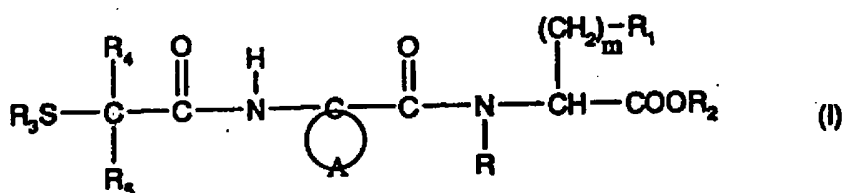
24. Uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios cardiovasculares compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das reivindicações de 1 – 23 em combinação com um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis.

25. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1-23 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para o fabrico de uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios cardiovasculares compreendendo hipertensão, edema, retenção de sal e insuficiência cardíaca congestiva.

26. Uma composição farmacêutica para o tratamento de distúrbios cardiovasculares compreendendo uma quantidade eficaz de um composto da

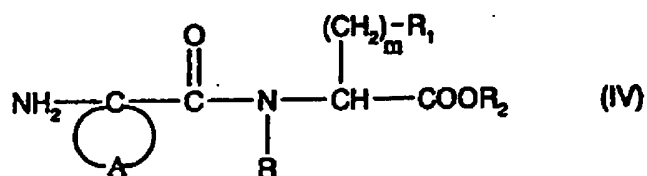
reivindicação 21 em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis.

27. Um processo para o fabrico de um composto da fórmula I

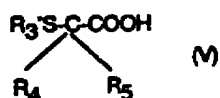


em que os símbolos A, m, R, R₁, R₂, R₃, R₄ e R₅, têm os significados como definido na reivindicação 1, um derivado dissulfureto derivado de um referido composto em que R₃ é hidrogénio; ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, compreendendo

(a) condensar um composto de fórmula IV

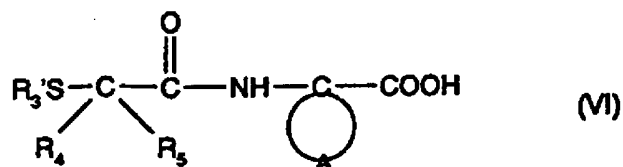


em que os símbolos m , A , R e R_1 têm o significado como definido acima e COOR_2 representa carboxilo esterificado, com um ácido carboxílico da fórmula V

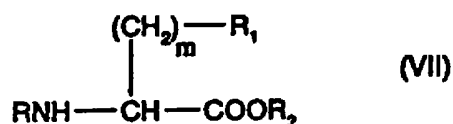


ou um derivado funcional reactivo deste, em que R₄ e R₅ têm significado como definido acima, R₃ representa um grupo lábil protector de S; ou

(b) condensar um composto da fórmula VI

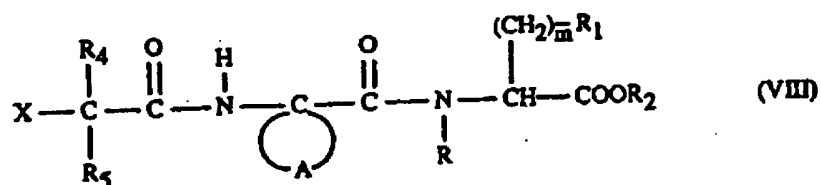


ou um derivado funcional reactivo deste em que os símbolos A, R₃, R₄ e R₅ têm significado como definido acima, com um éster de aminoácido da fórmula VII



em que m, R e R₁ têm significado como definido acima e COOR₂ representa carboxilo esterificado; ou

(c) condensar sob condições básicas um composto da fórmula

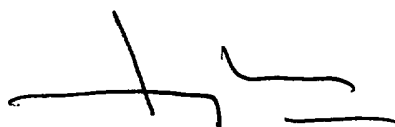


em que os símbolos A, R, R₁, R₂, R₄, R₅ e m têm significado como definido acima e X representa um grupo hidroxilo esterificado reactivo (por exemplo, cloro ou bromo) como um grupo de partida, com um composto da fórmula



em que R_3 representa um grupo lábil protector de S;
e converter um produto resultante em que R_3 é benzilo opcionalmente substituído num composto de fórmula I em que R_3 é hidrogénio; e no processo acima referido, se temporariamente protegendo qualquer grupo(s) reactivo(s) de interferência, removendo o(s) referido(s) grupo(s) protector(es), e depois isolar o composto resultante da invenção; e, se for desejado, converter qualquer composto resultante da invenção num outro composto da invenção; e/ ou, se for desejado, converter uma função de ácido carboxílico livre num derivado éster farmacêuticamente aceitável, ou converter um éster resultante no ácido livre ou num outro derivado de éster; e/ ou, se for desejado, converter um composto livre resultante num sal ou um sal resultante no composto livre ou num outro sal, e/ ou, se for desejado, separar uma mistura de isómeros ou racematos obtidos nos isómeros ou racematos individuais, e/ ou, se for desejado, resolver um racemato obtido nos antípodas ópticos.

Lisboa, 23 de Agosto de 2000



JORGE CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 14
1200 LISBOA