

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 822

REQUERENTE: MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,
alemã, industrial, com sede em 6100 Darmstadt 1,
Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS SUBSTITUÍDOS
DE AMIDAS DE AMINOÁCIDOS PEPTÍDICOS E DE COMPOSIÇÕES
FARMACEUTICAS QUE OS CONTEM"

INVENTORES: Dr. PETER RADDATZ, Dr. JOHANNES SOMBROEK, Dr. CLAUS
J. SCHMITGES e Dr. KLAUS-OTTO MINCK

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

na Alemanha em 30 de Agosto de 1990 sob o N.º P 40 27 457.8

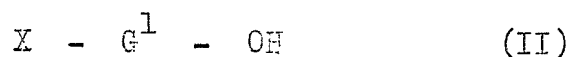
Wifama

R E S U M O

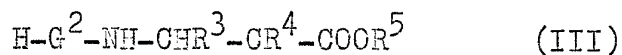
A presente invenção refere-se ao processo para a preparação de derivados de aminoácidos de fórmula geral I



na qual os símbolos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , W, X e Y têm as significações indicadas na reivindicação 1 e dos seus sais, que possuem actividade de inibição da hipertensão arterial e hiperaldosteronismo provocados pela renina humana, que compreende a reacção dum ácido carboxílico de fórmula geral II



ou dum seu derivado reactivo,
com um composto de fórmula geral III

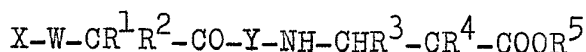


nas quais os símbolos G^1 , G^2 e X também têm as significações referidas na reivindicação 1.

A invenção refere-se também ao processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento da hipertensão arterial e do hiperaldosteronismo provocados pela renina presente no plasma humana contendo os compostos de fórmula (I) e para o tratamento de pacientes que sofrem das referidas doenças.

Wifama

- A invenção refere-se a novos derivados de aminoácidos de fórmula I



(I)

na qual

X significa H, $R^6-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6-C_mH_{2m}-O-CO-$, $R^6-C_mH_{2m}-CO-$, R^6-SO_2- , $R^7R^8N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, $R^7OOC-C_mH_{2m}-CO-$, $R^7O_3S-C_mH_{2m}-CO-$, $R^7-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ ou $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO-An^-$;

W significa O ou NH;

Y significa β Ala ou Isoser;

R^1 , R^7 e R^8 significam respectivamente H ou A;

R^2 , R^3 e R^6 significam cada um H, A, Ar, Ar-alquilo, Het, Het-alquilo, cicloalquilo insubstituído ou substituído uma ou várias vezes por A, AO e/ou Hal com 3 a 7 átomos de carbono; cicloalquil-alquilo com 4 a 11 átomos de carbono, bicicloalquilo ou tricicloalquilo tendo respectivamente 7 a 14 átomos de carbono; bicicloalquilalquilo ou tricicloalquilalquilo tendo cada um 8 a 18 átomos de carbono;

R^4 significa (H,OH), (H, NH_2) ou =O;

R^5 significa H, A ou cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono;

Wifama

R^7R^8N significa também um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino ou piperazino insubstituído ou substituído por A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-O-R^9$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^9$, hidroxiálquilo, COOH, COOA, $CONH_2$, aminoálquilo, HAN-álquilo, A_2N -álquilo, A_3N^+ álquilo An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinilo ou guanidinil-álquilo;

R^9 significa H, A, Ar-álquilo ou CN;

m e x significam cada um 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

n significa 0 1, 2 ou 3;

Ar significa fenilo insubstituído ou substituído uma ou mais vezes por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxiálquilo, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-álquilo, HAN-álquilo, A_2N -álquilo, A_3N^+ álquilo An^- e/ou guanidinil-álquilo, ou naftilo insubstituído;

Het significa um radical heterocíclico com 5 ou 6 elementos, saturado ou insaturado, com 1 a 4 átomos de N, O e/ou S, que pode ser condensado com um anel de benzeno e/ou pode ser substituído uma ou várias vezes por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , carboniloxigênio, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOAr$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar-$, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, Ar-álquilo, Ar-alcenilo, hidroxiálquilo, aminoálquilo, HAN-álquilo, A_2N -álquilo e/ou A_3N^+ álquilo An^- e/ou cujos heteroátomos de N e/ou de S também podem ser oxidados;

Hal significa flúor, cloro, bromo ou iodo;

5
Wifama

Ac significa A-CO-, Ar-CO-, Ar-alquilo-CO ou A-NH-CO-;

An $\odot$ representa um anão, que também pode estar omitido, quando em vez dele existir um grupo carboxi com a forma de um anão carboxilato contido no composto de fórmula I;

-alquil significa um grupo alquilenos com 1 a 8 átomos de carbono e

A significa alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, na qual, além disso, em vez de um ou vários grupos -NH-CO-, podem existir também um ou vários grupos -NA-CO, assim como os seus sais.

Compostos semelhantes são conhecidos por meio da patente europeia EP-A-249096.

A invenção tem como objectivo proporcionar novos compostos com propriedades valiosas, especialmente aqueles compostos que se podem utilizar na preparação de composições farmacêuticas.

Constatou-se que os compostos de fórmula I e os seus sais possuem propriedades muito valiosas. Sobretudo eles limitam a actividade da plasma-renina humana. Esta actividade pode ser comprovada, por exemplo, de acordo com o processo de F. Fyhrquist et al., Clin. Chem. 22, 250-256 (1976). É digno de nota que os citados compostos são agentes inibidores muito específicos da renina: para a inibição de outras aspartilproteinas (por exemplo, pepsina e catepesina D) são, em regra, necessárias concentrações tão elevadas quanto cerca de 100 a 1000 vezes as dos mencionados compostos, como para a inibição da renina. As actividade dos compostos sobre a pressão sanguínea

Wifama⁶

e/ou a frequência cardíaca, assim como a inibição da actividade da renina no plasma sanguíneo, podem ainda ser determinadas em macacos adultos, por exemplo, em macacas (*Macaca fascicularis*); neste caso, podem determinar-se a pressão sanguínea e a frequência cardíaca pela utilização do método de M. J. Wood et al., J. Hypertension 4, 251-254 (1985). Para a estimulação da actividade da renina, os animais são previamente tratados, de preferência, com um salurético. As amostras de sangue para a determinação da actividade da renina no plasma podem ser tomadas por punção da veia femoral.

Os compostos podem ser utilizados como substâncias activas de medicamentos na medicina humana e veterinária, especialmente para a profilaxia e para o tratamento de doenças cardíacas, circulatórias e dos vasos sanguíneos, sobretudo de hipertonia, insuficiência cardíaca e hiperaldosteronismo. Além disso, os compostos podem ser utilizados também para fins de diagnóstico, para se determinar em pacientes com hipertonia ou hiperaldosteronismo a possível contribuição da actividade de renina para a manutenção do estado patológico. Estes testes de diagnóstico podem ser realizados de forma análoga à que é indicada na patente europeia EP-A-77 028.

As abreviaturas de radicais de aminoácidos empregues anteriormente e adiante representam os radicais $-NR'-R''-CO-$, em regra, $-NH-CHR-CO-$ (em que R, R' e R'' têm os significados específicos conhecidos para cada aminoácido) dos seguintes aminoácidos:

Wifama

- Ada	3-(1-adamantil)-alanina
Ala	alanina
β Ala	β -alanina
Bia	3-(2-benzimidazolil)-alanina
Cal	3-ciclo-hexilalanina
Gly	glicina
His	histidina
Hph	homofenilalanina (ácido 2-amino-4-fenil-butírico)
Ile	isoleucina
Leu	leucina
Mal	3-(p-metoxifenil)-alanina
Nle	norleucina
Phe	fenilalanina
Tia	3-(tienil-alanina /por exemplo, 2-Tia=3-(2-tienil)-alanina ₇)
Tiz	3-(2-tiazolil)-alanina
Trp	triptofano
Tyr	tirosina

Significam ainda o seguinte:

BOC	terc.-butoxicarbonilo
BOM	benziloximetilo
imi-BOM	benziloximetilo na posição 1 do anel de imidazol
CBZ	benziloxicarbonilo
- DCCI	diciclo-hexilcarbodiimida

Wifama

DMF	dimetilformamida
DNP	2,4-dinitrofenilo
imi-DNP	2,4-dinitrofenilo na posição 1 do anel de imidazol
ETOC	etoxicarbonilo
FMOG	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
IPOC	isopropoxicarbonilo
Pla	o radical do ácido fenil-láctico -O-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-CO- (forma S)
POA	fenoxiacetilo
THF	tetra-hidrofurano.

Sempre que os aminoácidos anteriormente mencionados possam aparecer em diversas formas enantioméricas, consideram-se incluídas anteriormente e adiante (por exemplo, como constituintes dos compostos de fórmula I) todas estas formas e também as suas misturas (por exemplo, as formas DL). As formas L são as preferidas. Sempre que adiante se mencionem os compostos individuais, as abreviaturas destes aminoácidos referem-se então, em cada caso, à forma L, desde que não seja expressamente indicado o contrário.

É também um objectivo da invenção um processo para a preparação de um derivado de aminoácido de fórmula I, assim como dos seus sais, o qual é caracterizado pelo facto de se libertar o mesmo a partir de um seu derivado funcional por tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolisante, ou se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula II



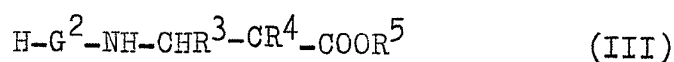
Wifam

na qual

- G^1 (a) está omitido,
(b) significa $-W-CR^1R^2CO-$,
(c) significa $-W-CR^1R^2CO-Y-$

ou um seu derivado reactivo,

com um composto de fórmula III:



na qual

- G^2 (a) significa $-W-CR^1R^2CO-Y$,
(b) significa $-Y-$,
(c) está omitido,

e eventualmente se pôr na forma livre, num composto de fórmula I, um grupo amino e/ou hidroxí modificado funcionalmente, por tratamento com agentes solvolisantes ou hidrogenolisantes, e/ou se acilar um grupo amino livre por tratamento com um agente de acilação e/ou, para a preparação de um composto de fórmula I, em que $R^4 = (H, OH)$ ou (H, NH_2) , se reduzir ou se aminorar um derivado de aminoacetoácido de fórmula I, $R^4 = O$, por via redutiva, e/ou se saponificar um éster de fórmula I, na qual $R^5 = A$, e/ou se esterificar um ácido de fórmula I, na qual $R^5 = H$, e/ou se transformar um composto de fórmula I num dos seus sais por tratamento com um ácido.

Tanto anteriormente como adiante, os radicais ou parâmetros R^1 até R^9 , W , X , Y , m , n , x , Ar , Het , Hal , Ac , An , A , G^1 e G^2 têm as significações indicadas para as fórmulas I, II ou III, caso não seja expressamente indicado de forma diferente.

Wifama

- Nas fórmulas anteriormente citadas, A possui 1 a 8 átomos de carbono, preferivelmente, 1, 2, 3 ou 4 átomos de C. A significa, de preferência, metilo, e ainda etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec.-butilo ou terc.-butilo e ainda também significa pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo ou 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo ou 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo ou 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo ou 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo ou 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo; 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2-trimetilpropilo ou 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo.

Cicloalquilo significa, de preferência, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo ou ciclo-heptilo, mas também, por exemplo, 1-metilciclopentilo, 2-metilciclopentilo ou 3-metilciclopentilo, 1-metilciclo-hexilo, 2-metilciclo-hexilo, 3-metilciclo-hexilo ou 4-metilciclo-hexilo.

De modo correspondente, cicloalquilalquilo significa, preferivelmente, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclo-hexilmetilo, 2-ciclo-hexiletilo, mas também, por exemplo, 1-metilciclopentilmetilo, 2-metilciclopentilmetilo ou 3-metilciclopentilmetilo, 1-metilciclo-hexilmetilo, 2-metilciclo-hexilmetilo, 3-metilciclo-hexilmetilo ou 4-metilciclo-hexilmetilo.

Bicicloalquilo significa de preferência 1-decalilo ou 2-decalilo, 2-biciclo/2,2,1/heptilo ou 6,6-dimetil-2-biciclo/3,1,1/heptilo.

- Tricicloalquilo significa de preferência 1-adamantilo.

Wifama

- Hal representa de preferência flúor, cloro ou bromo, mas também iodo.

Ac significa, de preferência, A-CO-, como acetilo, propionilo, ou butirilo; Ar-CO-, como, por exemplo, benzoílo, o-metoxibenzoílo, m-metoxibenzoílo ou p-metoxibenzoílo ou 3,4-dimetoxibenzoílo; A-NH-CO, como N-metilcarbamoílo ou N-etilcarbamoílo.

Ar significa, de preferência, fenilo, e ainda, preferivelmente, o-tolilo, m-tolilo ou p-tolilo; o-etilfenilo, m-etilfenilo ou p-etilfenilo; o-metoxifenilo, m-metoxifenilo ou p-metoxifenilo; o-fluorfenilo, m-fluorfenilo ou p-fluorfenilo; o-clorofenilo, m-clorofenilo ou p-clorofenilo; o-bromofenilo, m-bromofenilo ou p-bromofenilo; o-iodofenilo, m-iodofenilo ou p-iodofenilo; o-trifluormetilfenilo, m-trifluormetilfenilo ou p-trifluormetilfenilo; o-hidroxifenilo, m-hidroxifenilo ou p-hidroxifenilo; o-sulfamoilfenilo, m-sulfamoilfenilo ou p-sulfamoilfenilo; 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo ou 3,5-dimetoxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o-aminofenilo, m-aminofenilo ou p-aminofenilo; o-aminometilfenilo, m-aminometilfenilo ou p-aminometilfenilo; o-dimetilaminometilfenilo, m-dimetilaminometilfenilo ou p-dimetilaminometilfenilo; o-guanidinometilfenilo, m-guanidinometilfenilo ou p-guanidinometilfenilo; 1-naftilo ou 2-naftilo.

De forma correspondente, Ar-alquilo significa, preferivelmente, benzilo; 1-feniletilo ou 2-feniletilo; o-metilbenzilo, m-metilbenzilo ou p-metilbenzilo; 1-o-toliletilo, 1-m-toliletilo, 1-p-toliletilo; 2-o-toliletilo, 2-m-toliletilo ou 2-p-toliletilo; o-etilbenzilo, m-etilbenzilo ou p-etilbenzilo; 1-o-etilfeniletilo, 1-m-etilfeniletilo, 1-p-etilfeniletilo; 2-o-

Wifama

-etilfeniletilo, 2-m-etilfeniletilo ou 2-p-etilfeniletilo; o-metoxibenzilo, m-metoxibenzilo, p-metoxibenzilo; l-o-metoxifeniletilo, l-m-metoxifeniletilo, l-p-metoxifeniletilo, 2-o-metoxifeniletilo, 2-m-metoxifeniletilo ou 2-p-metoxifeniletilo; o-fluorbenzilo, m-fluorbenzilo ou p-fluorbenzilo; l-o-fluorfeniletilo, l-m-fluorfeniletilo, l-p-fluorfeniletilo, 2-o-fluorfeniletilo, 2-m-fluorfeniletilo ou 2-p-fluorfeniletilo; o-clorobenzilo, m-clorobenzilo ou p-clorobenzilo; l-o-clorofeniletilo, l-m-clorofeniletilo, l-p-clorofeniletilo, 2-o-clorofeniletilo, 2-m-clorofeniletilo ou 2-p-clorofeniletilo; o-bromobenzilo, m-bromobenzilo ou p-bromobenzilo; l-o-bromofeniletilo, l-m-bromofeniletilo, l-p-bromofeniletilo, 2-o-bromofeniletilo, 2-m-bromofeniletilo ou 2-p-bromofeniletilo; o-iodobenzilo, m-iodobenzilo ou p-iodobenzilo; l-o-iodofeniletilo, l-m-iodofeniletilo, l-p-iodofeniletilo, 2-o-iodofeniletilo, 2-m-iodofeniletilo ou 2-p-iodofeniletilo; o-trifluormetilbenzilo, m-trifluormetilbenzilo ou p-trifluormetilbenzilo; o-hidroxibenzilo, m-hidroxibenzilo ou p-hidroxibenzilo; 2,3-dimetoxibenzilo, 2,4-dimetoxibenzilo, 2,5-dimetoxibenzilo, 2,6-dimetoxibenzilo, 3,4-dimetoxibenzilo ou 3,5-dimetoxibenzilo; 3,4,5-trimetoxibenzilo; o-aminobenzilo, m-aminobenzilo ou p-aminobenzilo; o-aminometilbenzilo, m-aminometilbenzilo ou p-aminometilbenzilo; o-dimetilaminometilbenzilo, m-dimetilaminometilbenzilo ou p-dimetilaminometilbenzilo; o-guanidinometilbenzilo, m-guanidinometilbenzilo ou p-guanidinometilbenzilo; l-naftilmetilo ou 2-naftilmetilo.

Het significa, de preferência, 2-furilo ou 3-furilo; 2-tienilo ou 3-tienilo; l-pirrolilo, 2-pirrolilo ou 3-pirrolilo; l-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo ou 5-imidazolilo; l-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo ou 5-pirazolilo; 2-oxazolilo, 4-oxazolilo ou 5-oxazolilo; 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo ou 5-isoxazolilo; 2-tiazolilo, 4-tiazolilo ou 5-tia-

zolilo; 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo ou 5-isotiazolilo; 2-piridilo, 3-piridilo ou 4-piridilo; 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo ou 6-pirimidinilo; além disso, significa, de preferência, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo ou 1,2,3-triazol-5-ilo; 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo ou 1,2,4-triazol-5-ilo; 1-tetrazolilo ou 5-tetrazolilo; 1,2,3-oxadiazol-4-ilo ou 1,2,3-oxadiazol-5-ilo; 1,2,4-oxadiazol-3-ilo ou 1,2,4-oxadiazol-5-ilo; 1,3,4-tiadiazol-2-ilo ou 1,3,4-tiadiazol-5-ilo; 1,2,4-tiadiazol-3-ilo ou 1,2,4-tiadiazol-5-ilo; 2,1,5-tiadiazol-3-ilo ou 2,1,5-tiadiazol-4-ilo; 2-2H-tiopiranilo, 3-2H-tiopiranilo, 4-2H-tiopiranilo, 5-2H-tiopiranilo ou 6-2H-tiopiranilo; 2-4H-tiopiranilo, 3-4H-tiopiranilo ou 4-4H-tiopiranilo; 3-piridazinilo ou 4-piridazinilo; pirazinilo; 2-benzofurilo, 3-benzofurilo, 4-benzofurilo, 5-benzofurilo, 6-benzoburilo ou 7-benzofurilo; 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 4-benzotienilo, 5-benzotienilo, 6-benzotienilo ou 7-benzotienilo; 1-indolilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 4-indolilo, 5-indolilo, 6-indolilo ou 7-indolilo; 1-iso-indolilo, 2-iso-indolilo, 3-iso-indolilo, 4-iso-indolilo, 5-iso-indolilo, 6-iso-indolilo ou 7-iso-indolilo; 1-benzimidazolilo, 2-benzimidazolilo, 4-benzimidazolilo ou 5-benzimidazolilo; 1-benzopirazolilo, 3-benzopirazolilo, 4-benzopirazolilo, 5-benzopirazolilo, 6-benzopirazolilo ou 7-benzopirazolilo; 2-benzoxazolilo, 4-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, 6-benzoxazolilo ou 7-benzoxazolilo; 3-benzisoxazolilo, 4-benzisoxazolilo, 5-benzisoxazolilo, 6-benzisoxazolilo ou 7-benzisoxazolilo; 2-benzotiazolilo, 4-benzotiazolilo, 5-benzotiazolilo, 6-benzotiazolilo ou 7-benzotiazolilo; 2-benzisotiazolilo, 4-benzisotiazolilo, 5-benzisotiazolilo, 6-benzisotiazolilo ou 7-benzisotiazolilo; 4-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 5-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 6-benzo-2,1,3-oxadiazolilo ou 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo; 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo ou 8-quinolilo; 1-iso-

14
Wifama

— quinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 7-isoquinolilo ou 8-isoquinolilo; 1-carbazolilo, 2-carbazolilo, 3-carbazolilo, 4-carbazolilo ou 9-carbazolilo; 1-acridinilo, 2-acridinilo, 3-acridinilo, 4-acridinilo, 5-acridinilo, 6-acridinilo, 7-acridinilo, 8-acridinilo ou 9-acridinilo; 3-cinolilo, 4-cinolilo, 5-cinolilo, 6-cinolilo, 7-cinolilo ou 8-cinolilo; 2-quinazolilo, 4-quinazolilo, 5-quinazolilo, 6-quinazolilo, 7-quinazolilo ou 8-quinazolilo.

Os radicais heterocíclicos podem também ser total ou parcialmente hidrogenados. Portanto, Het pode também significar, por exemplo: 2,3-di-hidro-2-furilo, 2,3-di-hidro-3-furilo, 2,3-di-hidro-4-furilo ou 2,3-di-hidro-5-furilo; 2,5-di-hidro-2-furilo, 2,5-di-hidro-3-furilo, 2,5-di-hidro-4-furilo ou 2,5-di-hidro-5-furilo; tetra-hidro-2-furilo ou tetra-hidro-3-furilo; tetra-hidro-2-tienilo ou tetra-hidro-3-tienilo; 2,3-di-hidro-1-pirrolilo, 2,3-di-hidro-2-pirrolilo, 2,3-di-hidro-3-pirrolilo, 2,3-di-hidro-4-pirrolilo ou 2,3-di-hidro-5-pirrolilo; 2,5-di-hidro-1-pirrolilo, 2,5-di-hidro-2-pirrolilo, 2,5-di-hidro-3-pirrolilo, 2,5-di-hidro-4-pirrolilo ou 2,5-di-hidro-5-pirrolilo; 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo ou 3-pirrolidinilo; tetra-hidro-1-imidazolilo, tetra-hidro-2-imidazolilo ou tetra-hidro-4-imidazolilo; 2,3-di-hidro-1-pirazolilo, 2,3-di-hidro-2-pirazolilo, 2,3-di-hidro-3-pirazolilo, 2,3-di-hidro-4-pirazolilo ou 2,3-di-hidro-5-pirazolilo; tetra-hidro-1-pirazolilo, tetra-hidro-3-pirazolilo ou tetra-hidro-4-pirazolilo; 1,4-di-hidro-1-piridilo, 1,4-di-hidro-2-piridilo, 1,4-di-hidro-3-piridilo ou 1,4-di-hidro-4-piridilo; 1,2,3,4-tetra-hidro-1-piridilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-2-piridilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-3-piridilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-4-piridilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5-piridilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-6-piridilo; 1,2,3,6-tetra-hidro-1-piridilo, 1,2,3,6-tetra-hidro-2-piridilo, 1,2,3,6-tetra-hidro-3-piridilo, 1,2,3,6-te-

tra-hidro-4-piridilo, 1,2,3,6-tetra-hidro-5-piridilo ou 1,2,3,6-tetra-hidro-6-piridilo; 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo ou 4-piperidinilo; 2-morfolinilo, 3-morfolinilo ou 4-morfolinilo; tetra-hidro-2-piranilo, tetra-hidro-3-piranilo ou tetra-hidro-4-piranilo; 1,4-dioxanilo; 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo ou 1,3-dioxan-5-ilo; hexa-hidro-1-piridazinilo, hexa-hidro-3-piridazinilo ou hexa-hidro-4-piridazinilo; hexa-hidro-1-pirimidinilo, hexa-hidro-2-pirimidinilo, hexa-hidro-4-pirimidinilo ou hexa-hidro-5-pirimidinilo; 1-piperazinilo, 2-piperazinilo ou 3-piperazinilo; 1,2,3,4-tetra-hidro-1-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-2-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-3-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-4-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-6-quinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-7-quinolilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-8-quinolilo; 1,2,3,4-tetra-hidro-1-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-2-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-3-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-4-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-5-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-6-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-7-isoquinolilo ou 1,2,3,4-tetra-hidro-8-isoquinolilo.

Podem também substituir-se os radicais heterocíclicos conforme indicado. Het pode também significar, por exemplo:

2-amino-4-tiazolilo, 4-carboxi-2-tiazolilo, 4-carbamoil-2-tiazolilo, 4-(2-aminoetil)-2-tiazolilo, 4-amino-2-metil-5-pirimidinilo, 2-amino-5,6-dimetil-3-pirazinilo, 4-carbamoil-piperidino e ainda pode significar, por exemplo:

3-metil-2-furilo, 4-metil-2-furilo ou 5-metil-2-furilo; 2-metil-3-furilo, 4-metil-3-furilo ou 5-metil-3-furilo; 2,4-dimetil-3-furilo; 5-nitro-2-furilo; 5-estiril-2-furilo; 3-metil-2-tienilo, 4-metil-2-tienilo ou 5-metil-2-tienilo; 2-metil-3-tienilo, 4-metil-3-tienilo ou 5-metil-3-tienilo; 3-metil-5-

-terc.-butil-2-tienilo; 5-cloro-2-tienilo; 5-fenil-2-tienilo ou 5-fenil-3-tienilo; 1-metil-2-pirrolilo, 3-metil-2-pirrolilo, 4-metil-2-pirrolilo ou 5-metil-2-pirrolilo; 1-metil-4-nitro-2-pirrolilo ou 1-metil-5-nitro-2-pirrolilo; 3,5-dimetil-4-etil-2-pirrolilo; 4-metil-5-pirazolilo; 5-metil-3-isoxazolilo, 3,4-dimetil-5-isoxazolilo; 4-metil-2-tiazolilo ou 5-metil-2-tiazolilo; 2-metil-4-tiazolilo ou 5-metil-4-tiazolilo; 2-metil-5-tiazolilo ou 4-metil-5-tiazolilo; 2,4-dimetil-5-tiazolilo; 3-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-metil-2-piridilo ou 6-metil-2-piridilo; 2-metil-3-piridilo, 4-metil-3-piridilo, 5-metil-3-piridilo ou 6-metil-3-piridilo; 2-metil-4-piridilo ou 3-metil-4-piridilo; 3-cloro-2-piridilo, 4-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo ou 6-cloro-2-piridilo; 2-cloro-3-piridilo, 4-cloro-3-piridilo, 5-cloro-3-piridilo ou 6-cloro-3-piridilo; 2-cloro-4-piridilo ou 3-cloro-4-piridilo; 2,6-dicloro-piridilo; 2-hidroxi-3-piridilo, 2-hidroxi-4-piridilo, 2-hidroxi-5-piridilo ou 2-hidroxi-6-piridilo (=1H-2-piridon-3-ilo, 1H-2-piridon-4-ilo, 1H-2-piridon-5-ilo ou 1H-2-piridon-6-ilo); 5-fenil-1H-2-piridon-3-ilo; 5-p-metoxi-fenil-1H-2-piridon-3-ilo; 2-metil-3-hidroxi-4-hidroximetil-5-piridilo, 2-hidroxi-4-amino-6-metil-3-piridilo; 3-N'-metilureido-1H-4-piridon-5-ilo; 4-metil-2-pirimidinilo; 4,6-dimetil-2-pirimidinilo; 2-metil-4-pirimidinilo, 5-metil-4-pirimidinilo ou 6-metil-4-pirimidinilo, 2,6-dimetil-4-pirimidinilo, 2,6-di-hidroxi-4-pirimidinilo; 5-cloro-2-metil-4-pirimidinilo; 3-metil-2-benzofurilo; 2-etil-3-benzofurilo; 7-metil-2-benzotienilo; 1-metil-3-indolilo, 2-metil-3-indolilo, 4-metil-3-indolilo, 5-metil-3-indolilo, 6-metil-3-indolilo ou 7-metil-3-indolilo; 1-metil-5-benzimidazolilo ou 1-metil-6-benzimidazolilo; 1-etil-5-benzimidazolilo ou 1-etil-6-benzimidazolilo; 3-hidroxi-2-quinolilo, 4-hidroxi-2-quinolilo, 5-hidroxi-2-quinolilo, 6-hidroxi-2-quinolilo, 7-hidroxi-2-quinolilo ou 8-hidroxi-2-quinolilo; 2-oxo-pirrolidino, 2-oxo-piperidino

17
Handwritten signature

- 2,5-dioxo-pirrolidino e 3-benzil-2,5-dioxo-pirrolidino.

X significa em geral, de preferência, H; $R^6C_mH_{2m}-O-CO-$ como BOC; $R^6C_mH_{2m}-CO-$ como formilo ou acetilo; R^6-SO_2- , em especial, A- SO_2- , como metilsulfonilo; $R^7R^8N-C_mH_{2m}-CO-$, em especial, 4-BOC-aminopiperidinocarbonilo, 4-aminopiperidinocarbonilo, 4-hidroxipiperidinocarbonilo, 4-dimetilaminopiperidinocarbonilo, 4-etoxicarbonilamino-piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo; piperazinocarbonilo ou 4-BOC-piperazinocarbonilo.

O grupo Y significa, de preferência, betaAla.

W significa, de preferência, NH.

R^1 , R^5 , R^7 e R^8 significam respectivamente, de preferência, H, e ainda de preferência metilo; R^5 é, de preferência, também etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo. R^7R^8N significam também de preferência pirrolidino, piperidino, morfolino, aminopiperidino, como por exemplo 4-aminopiperidino; hidroxipiperidino como 4-hidroxipiperidino; alquilaminopiperidino, como 4-metilaminopiperidino; dialquilaminopiperidino, como 4-dimetilaminopiperidino; etoxicarbonilaminopiperidino, como 4-etoxicarbonilamino-piperidino ou BOC-aminopiperidino, como 4-BOC-aminopiperidino, morfolino, 4-BOC-piperazino.

R^2 significa, de preferência Ar-alquilo, em especial, benzilo ou p-metoxibenzilo; e ainda significa de preferência A, em especial, n-butilo ou isobutilo; cicloalquilalquilo, especialmente ciclo-hexilmetilo; Het-alquilo, em especial 2-tienilmetilo. O grupo $-W-CR^1R^2-CO-$ significa de preferência um dos radicais Phe ou Pla e ainda Ada, Bia, Cal, His, Hph, Ile, Leu,

Mal, Nle, Tia, Tiz, Trp ou Tyr.

R^3 é, de preferência, cicloalquilalquilo, em especial, ciclohexilmetilo e ainda de preferência alquilo, em especial, n-butilo ou isobutilo; Ar-alquilo, em especial, benzilo ou p-metoxibenzilo; Het-alquilo, por exemplo 2-tienilmetilo; cicloalquilo, em especial ciclo-hexilo.

R^4 representa, de preferência, (H, OH).

R^9 significa de preferência H, metilo ou CN.

O parâmetro m representa de preferência 1, 2, 3, 4 ou 5; n representa de preferência 1; r significa de preferência 1 ou 2.

C_mH_{2m} e C_xH_{2x} são de preferência lineares; portanto, significam de preferência $-(CH_2)_m$ ou $-(CH_2)_x^-$.

Consequentemente, o grupo X significa isoladamente, de preferência H; $R^7R^8N-(CH_2)_m-CO-$, principalmente, $H_2N-C_mH_{2m}-CO-$, como por exemplo aminocarbonilo, aminoacetilo (H-Gly-), 3-aminopropionilo (H- β Ala-), 4-aminobutirilo, 5-aminopentanoílo, 6-amino-hexanoílo, 7-amino-heptanoílo, 8-aminooctanoílo, 9-aminononanoílo, 10-aminodecanoílo, 11-aminoundecanoílo, mas também por exemplo 2-aminopropionilo, (Ala), 2-amino-2-metilpropionilo, 3-amino-3-metilbutirilo; $ANH-C_mH_{2m}-CO-$ como metilaminocarbonilo, metilaminoacetilo (sarcosilo), 3-metilaminopropionilo, 4-metilaminobutirilo, 5-metilaminopentanoílo, 6-metilamino-hexanoílo, 6-etilamino-hexanoílo, 7-metilamino-heptanoílo, 8-metilaminooctanoílo, 9-metilaminononanoílo, 10-metilaminodecanoílo, 11-metilaminoundecanoílo; $A_2N-C_mH_{2m}-CO-$ como dimetilaminocarbonilo, dimetilaminoacetilo, 3-dime-

18
Wifama

tilaminopropionilo, 4-dimetilaminobutirilo, 5-dimetilaminopentanoílo, 6-dimetilamino-hexanoílo, 6-dietilamino-hexanoílo, 7-dimetilamino-heptanoílo, 8-dimetilaminooctanoílo, 9-dimetilaminononanoílo, 10-dimetilaminodecanoílo, 11-dimetilaminoundecanoílo; pirrolidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como pirrolidinocarbonilo, pirrolidino-acetilo, 3-pirrolidinopropionilo, 4-pirrolidinobutirilo, 5-pirrolidinopentanoílo, 6-pirrolidino-hexanoílo, 7-pirrolidino-heptanoílo, 8-pirrolidinooctanoílo, 9-pirrolidinononanoílo, 10-pirrolidinodecanoílo; piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como piperidinocarbonilo, piperidinoacetilo, 3-piperidinopropionilo, 4-piperidinobutirilo, 5-piperidinopentanoílo, 6-piperidino-hexanoílo, 7-piperidino-heptanoílo, 8-piperidinooctanoílo, 9-piperidinononanoílo, 10-piperidinodecanoílo; morfolino- $C_mH_{2m}-CO-$, como morfolinocarbonilo, morfolinoacetilo, 3-morfolinopropionilo, 4-morfolinobutirilo, 5-morfolinopentanoílo, 6-morfolino-hexanoílo, 7-morfolino-heptanoílo, 8-morfolinooctanoílo, 9-morfolinononanoílo, 10-morfolinodecanoílo; 4-hidroxipiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-hidroxipiperidinocarbonilo, 4-hidroxipiperidinoacetilo; 4-aminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-aminopiperidinocarbonilo, 4-aminopiperidinoacetilo, 3-(4-aminopiperidino)propionilo, 4-(4-aminopiperidino)-butirilo, 5-(4-aminopiperidino)-pentanoílo, 6-(4-aminopiperidino)-hexanoílo, 7-(4-aminopiperidino)-heptanoílo, 8-(4-aminopiperidino)-octanoílo, 9-(4-aminopiperidino)-nonanoílo, 10-(4-aminopiperidino)-decanoílo; 4-BOC-aminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-BOC-aminopiperidinocarbonilo, 4-BOC-aminopiperidino acetilo; 4-dialquilaminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-dimetilaminopiperidinocarbonilo, 4-dimetilaminopiperidinoacetilo; 4-alcóxicarbonilaminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-etóxicarbonilaminopiperidinocarbonilo, 4-metóxicarbonilaminopiperidinoacetilo; 4-guanidinopiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-guanidinopiperidinocarbonilo, 4-guanidinopiperidinoacetilo; 4-carboxipiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-carboxipiperidinocarbonilo, 4-carboxipe-

20
W. P. ...

ridinoacetilo; 4-alcoxicarbonilpiperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-metoxicarbonilpiperidinocarbonilo, 4-etoxicarbonilpiperidinocarbonilo, 4-metoxicarbonilpiperidinoacetilo, 4-etoxicarbonilpiperidinoacetilo; 4-AcNH-piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-acetamidopiperidinocarbonilo, 4-acetamidopiperidinoacetilo; morfolino- $C_mH_{2m}-CO$, como morfolinocarbonilo ou morfolinoacetilo; 4-BOC-piperazino- $C_mH_{2m}-CO-$, como 4-BOC-piperazinocarbonilo ou 4-BOC-piperazinoacetilo; $H_2N-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, como guanidinoacetilo, 3-guanidinopropionilo, 4-guanidinobutirilo, 5-guanidinopentanoílo, 6-guanidino-hexanoílo, 7-guanidino-heptanoílo, 8-guanidino-octanoílo; $NC-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-$, como N'-cianoguanidinoacetilo, 3-(N'-cianoguanidino)-propionilo, 4-(N'-cianoguanidino)-butirilo, 5-(N'-cianoguanidino)-pentanoílo, 6-(N'-cianoguanidino)-hexanoílo, 7-(N'-cianoguanidino)-heptanoílo, 8-(N'-cianoguanidino)-octanoílo; $HOOC-C_mH_{2m}-CO-$, como malonilo, succinilo, glutarilo, adipilo, 6-carboxi-hexanoílo, 7-carboxi-heptanoílo, 8-carboxioctanoílo, 9-carboxinonanoílo, 10-carboxidecanoílo, 11-carboxiundecanoílo; $AOOC-C_mH_{2m}-CO-$, como metoxicarbonilacetilo, 3-metoxicarbonilpropionilo, 4-metoxicarbonilbutirilo, 5-metoxicarbonilpentanoílo, 6-metoxicarbonil-hexanoílo, 7-metoxicarbonil-heptanoílo, 8-metoxicarbonil-octanoílo, 9-metoxicarbonil-nonanoílo, 10-metoxicarbonil-decanoílo, etoxicarbonilacetilo, 3-etoxicarbonilpropionilo, 4-etoxicarbonilbutirilo, 5-etoxicarbonilpentanoílo, 6-etoxicarbonil-hexanoílo, 7-etoxicarbonil-heptanoílo, 8-etoxicarbonil-octanoílo, 9-etoxicarbonil-nonanoílo, 10-etoxicarbonil-decanoílo; $H-SO_3-C_mH_{2m}-CO-$, como sulfoacetilo, 3-sulfopropionilo, 4-sulfobutirilo, 5-sulfopentanoílo, 6-sulfo-hexanoílo, 7-sulfo-heptanoílo, 8-sulfo-octanoílo, 9-sulfo-nonanoílo, 10-sulfodecanoílo; $A-SO_3-C_mH_{2m}-CO-$, como metoxissulfonilacetilo, 3-metoxissulfonilpropionilo, 4-metoxissulfonilbutirilo, 5-metoxissulfonilpentanoílo, 6-metoxissulfonil-hexanoílo, 7-metoxissulfonil-heptanoílo, 8-metoxissulfonil-

octanoílo, 9-metoxissulfonilnonanoílo, 10-metoxissulfonildecanoílo, etoxissulfonilacetilo, 3-etoxissulfonilpropionilo, 4-etoxissulfonilbutirilo, 5-etoxissulfonilpentanoílo, 6-etoxissulfonilhexanoílo, 7-etoxissulfonilheptanoílo, 8-etoxissulfoniloctanoílo, 9-etoxissulfonilnonanoílo, 10-etoxissulfonildecanoílo; $R^6-C_mH_{2m}-O-CO-$, principalmente $A-O-CO-$, como ETOC, IPOC, BOC, assim como $Ar-C_mH_{2m}-O-CO-$, como CBZ; $R^6-C_mH_{2m}-CO-$, sobretudo $A-CO-$, como acetilo, trimetilacetilo ou 3,3-dimetilbutirilo, mas também formilo; R^6-SO_2- como $A-SO_2-$, de preferência, metilsulfonilo.

Os compostos de fórmula I podem possuir um ou vários centros quirais e, portanto, existem em diversas formas óptico-ativas ou óptico-inativas. A fórmula I compreende todas estas formas. No caso de R^3 ser diferente de H e/ou R^4 significar (H, OH) ou (H, NH_2), preferem-se os enantiómeros 2R-hidroxi, 2R-amino, 3R-amino, 2R-hidroxi-3S-amino e 2R,3S-diamino (em que se atribui ao átomo de carbono, que possui o radical R^4 , a posição 2 e ao átomo de carbono que possui os radicais $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NH$ e R^3 é atribuída a posição 3).

Os grupos cicloalquilo e os grupos fenilo acima mencionados são, de preferência, insubstituídos, ou possuem de preferência 1 a 3, em especial, 1 ou 2 substituintes.

Consequentemente, constituem o objecto da invenção em especial os compostos de fórmula geral I, nos quais pelo menos um dos mencionados radicais possui uma das significações preferidas acima citadas. Alguns grupos de compostos preferidos podem ser expressos pelas seguintes fórmulas parciais Ia até Ik:

- Ia $H-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ib $R^6-O-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ic $R^6-C_mH_{2m}-O-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Id $R^6-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ie $R^7R^8N-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- If $R^9-NH-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-$
 $-CR^4-COOR^5;$
- Ig $R^7OOC-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ih $R^7O_3S-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ii $R^7-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-$
 $-CR^4-COOR^5;$
- Ij $R^7R^8N-CO-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-CR^4-COOR^5;$
- Ik 4-aminopiperidinocarbonil- $W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CHR^3-$
 $-CR^4-COOR^5.$

São especialmente preferidos os compostos das fórmulas parciais:

- (a) Iaa até Ika, que correspondem às fórmulas Ia até Ik, mas em que adicionalmente
 $-W-CR^1R^2-CO-$ significa -Phe, Pla, Mal ou $-CH_2-CH-$
 $-(CH_2C_6H_5)-CO-$;
- (b) Iab até Ikb, assim como Iaab até Ikab, que correspondem às fórmulas Ia até Ik, assim como Iaa até Ika, mas em que adicionalmente
 Y significa beta-Ala;
- (c) Iac até Ikc, Iaac até Ikac, assim como Iabc até Ikbc, que correspondem às fórmulas Ia até Ik, Iaa até Ika, assim como Iab até Ikb, mas em que adi-

Wifama²⁷

cionalmente R^3 significa ciclo-hexilmetilo.

São particularmente preferidos os compostos das seguintes fórmulas parciais:

I^* assim como Ia^* até Ik^* , que correspondem às fórmulas I e também Ia até Ik , assim como aqueles compostos, que correspondem às fórmulas parciais anteriormente citadas, mas em que adicionalmente

R^4 significa (H, OH);

I' , assim como Ia' até Ik' , que correspondem à fórmula I e também Ia até Ik , e ainda os compostos que correspondem às outras fórmulas parciais acima referidas, mas em que adicionalmente

R^5 significa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

Um grupo de compostos especialmente preferidos corresponde à fórmula I ,

na qual

X significa H, AO-CO-, H-CO-, 4-BOC-aminopiperidinocarbonilo, 4-hidroxipiperidinocarbonilo, 4-aminopiperidinocarbonilo, 4- A_2N -piperidinocarbonilo, 4-AOOC-NH-piperidinocarbonilo, piperazinocarbonilo, 4-BOC-piperazinocarbonilo, morfolinocarbonilo ou $A-SO_2$ -

$-W-CR^1R^2-CO-$

significa Phe ou Pla;

Y significa β Ala ou Isoser;

R^3 significa ciclo-hexilmetilo;

24
W. F. A. M.

R⁴ significa (H, OH) e

R⁵ significa alquilo com 1 a 3 átomos de carbono.

Os compostos de fórmula geral I e também as substâncias de partida para a sua preparação são de resto obtidos por processos em si conhecidos, como se encontram descritos na literatura técnica (por exemplo, em obras fundamentais como a de Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Georg-Thieme-Verlag, Estugarda; e ainda nas patentes europeias EP-A-45665, EP-A-77028, EP-A-77029, EP-A-81783, EP-A-249096), e nomeadamente nas condições reaccionais que são conhecidas e apropriadas para as mencionadas reacções. Neste caso podem utilizar-se também as variantes em si conhecidas, que não serão citadas com pormenor na presente memória descritiva.

Se assim se desejar, pode-se preparar também "in situ" as substâncias de partida, de forma que elas não são isoladas da mistura reaccional, mas prossegue-se a sua reacção logo em seguida, para originarem os compostos de fórmula I.

Podem-se obter os compostos de fórmula I quando se libertam os citados compostos dos seus derivados funcionais por solvólise, em especial hidrólise, ou por hidrogenólise.

As substâncias de partida preferidas para a solvólise ou a hidrogenólise são as que correspondem já à fórmula I mas contêm, em vez de um ou vários grupos amino e/ou grupos hidroxilivres, os correspondentes grupos amino e/ou grupos hidroxil protegidos, preferivelmente aqueles que, em lugar de um átomo de hidrogénio que está ligado a um átomo de azoto, possuem um grupo protector de amino, por exemplo, aquelas que correspondem à fórmula I, mas que, em vez dum grupo His, contêm um grupo N(im)-R'-His (no qual R' significa um grupo protector de amino,

25
W. J. J. J.

— por exemplo, BOM ou DNP); as de fórmula $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CH(R^3)-CH(NHR')-COOR^5$.

Além disso, preferem-se as substâncias de partida que, em lugar do átomo de hidrogénio de um grupo hidroxil, possuem um grupo protector de hidroxil, por exemplo, as de fórmula $X-W-CR^1R^2-CO-Y-NH-CH(R^3)-CHOR''-COOR^5$, na qual R'' significa um grupo protector de hidroxil.

Na molécula da substância de partida podem existir também vários grupos amino e/ou hidroxil protegidos - iguais ou diferentes. No caso de os grupos protectores existentes serem diferentes uns dos outros, eles também podem ser separados selectivamente em muitos casos.

A expressão "grupo protector de amino" é, em geral, conhecida e refere-se a grupos que são apropriados para proteger um grupo amino contra reacções químicas (para bloquearem), que todavia podem ser removidos facilmente depois de se ter realizado a desejada reacção química numa outra zona da molécula. São exemplos típicos dos referidos grupos, em especial, os grupos acilo, arilo (por exemplo, DNP), aralcoximetilo (por exemplo, BOM) ou aralquilo (por exemplo, benzilo, 4-nitrobenzilo, trifenilmetilo). Dado que se removem os grupos protectores de amino depois da reacção desejada (ou da sequência de reacções), o seu tipo e dimensão não são críticos; no entanto, preferem-se os grupos que possuem 1 a 20, em especial, 1 a 8 átomos de carbono. A expressão "grupo acilo" deve ser entendida, em relação ao processo da presente invenção, na sua significação mais lata. Ela compreende grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos ou de ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, assim como, especialmente, grupos alcóxicarbonilo, grupos arilóxicarbonilo e principalmente

— grupos aralcoxycarbonilo. São exemplos de grupos acilo deste tipo os radicais alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo ou toluílo; ariloxialcanóilo, como POA; alcóycarbonilo, como metóycarbonilo, ETOC, 2,2,2-tricloroetóycarbonilo, IPOC, BOC, 2-iodoetóycarbonilo; aralquiloxyccarbonilo, como CBZ, 4-metoxibenzilóycarbonilo, Fmoc. Grupos protectores de amino preferidos são os seguintes: BOC, DNP e BOM, ainda CBZ, Fmoc, benzilo e acetilo.

A expressão "grupo protector de hidroxí" é também geralmente conhecida e refere-se a grupos que são apropriados para proteger um grupo hidroxí de reacções químicas, mas que podem ser removidos com facilidade depois de se ter efectuado a pretendida reacção química em outras zonas da molécula. São exemplos típicos dos mencionados grupos protectores, os grupos arilo, aralquilo ou grupos acilo e ainda também grupos alquilo. A natureza e a dimensão dos grupos protectores de hidroxí não são factores críticos, visto que eles são novamente eliminados depois da desejada reacção química ou da sequência de reacções; preferem-se os grupos que possuem 1 a 20, em especial, 1 a 10 átomos de carbono. São exemplos desses grupos protectores de hidroxí, entre outros, terc.-butilo, benzilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenossulfonilo e acetilo, em que se preferem, em especial, benzilo e acetilo.

Os derivados funcionais dos compostos de fórmula I, a serem empregados como substâncias de partida, podem ser preparados de acordo com processos convencionais de síntese de aminoácidos e de péptidos, conforme estão descritos nas referidas obras fundamentais e pedidos de patente por exemplo, também de acordo com o processo em fase sólida consoante Merrifield.

— Consegue-se realizar a operação de libertação dos compostos

de fórmula I a partir dos seus derivados funcionais — de acordo com o grupo protector utilizado — por exemplo, com ácidos fortes, convenientemente com ácido trifluoracético ou ácido perclórico, mas também com outros ácidos inorgânicos fortes, como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, ácidos carboxílicos orgânicos fortes, como por exemplo, ácido tricloroacético ou ácidos sulfônicos, como por exemplo, ácido benzenossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. É possível a presença de um dissolvente inerte suplementar, mas nem sempre é necessária.

Como dissolventes inertes são adequados, de preferência, dissolventes orgânicos, por exemplo, ácidos carboxílicos, como ácido acético; éteres, como tetra-hidrofurano ou dioxano; amidas, como DMF; hidrocarbonetos halogenados como diclorometano, e também álcoois, como metanol, etanol ou isopropanol, assim como água. Além disso, podem utilizar-se misturas dos dissolventes acima citados. Emprega-se ácido trifluoracético de preferência em excesso, sem adição de um outro dissolvente, ácido perclórico sob a forma de uma mistura de ácido acético e ácido perclórico a 70 %, na proporção de 9 : 1. As temperaturas reacionais para a eliminação ficam compreendidas vantajosamente entre cerca de 0° e cerca de 50°C; de preferência, trabalha-se entre 15 e 30° (temperatura ambiente).

Pode-se separar o grupo BOC, por exemplo, de preferência com ácido trifluoracético a 40 % no seio de diclorometano ou com HCl cerca de 3 a 5 N em dioxano, a uma temperatura compreendida no intervalo entre 15° e 30°; pode-se eliminar o grupo Fmoc com uma solução de dimetilamina, dietilamina ou piperidina a 5 - 20 % em DMF, a uma temperatura compreendida entre 15 e 30°. Uma eliminação do grupo DNP é conseguida, por exemplo, também com uma solução a cerca de 3 - 10 % de 2-mercapto-

Wifama

— etanol em DMF/água, a uma temperatura compreendida no intervalo entre 15 e 30°.

Os grupos protectores elimináveis hidrogenoliticamente (por exemplo, BOM, CBZ ou benzilo) podem ser separados, por exemplo, por tratamento com hidrogénio em presença de um catalisador (por exemplo, um catalisador de metal nobre, como paládio, convenientemente num suporte como carvão). Como dissolvente são adequados, neste caso, os dissolventes já citados acima, em especial, por exemplo, álcoois como etanol ou metanol ou amidas como DMF. Realiza-se a hidrogenólise geralmente a temperaturas compreendidas no intervalo entre cerca de 0° e 100° e sob pressões compreendidas entre cerca de 1 e 200 bar, preferivelmente, a 20-30° e 1-10 bar. Realiza-se a hidrogenólise do grupo CBZ, por exemplo vantajosamente, em presença de Pd-C a 5-10 % no seio de metanol, a uma temperatura compreendida entre 20 e 30°.

Podem obter-se compostos de fórmula I também por condensação directa (síntese de péptidos) a partir de um componente de ácido carboxílico (fórmula II) e de um componente de hidroxí ou de amino (fórmula III). Como reagentes de ácido carboxílico são apropriados, por exemplo, os compostos com as fórmulas parciais (a) X-OH, (b) X-W-CR¹R²-COOH ou (c) X-W-CR¹R²-CO-Y-OH; como reagentes de hidroxí ou aminados, são adequados os compostos com as seguintes fórmulas parciais:

- (a) $\text{HW-CR}^1\text{R}^2\text{-CO-Y-NH-CHR}^3\text{-CR}^4\text{-COOR}^5$;
- (b) $\text{H-Y-NH-CHR}^3\text{-CR}^4\text{-COOR}^5$; ou
- (c) $\text{H}_2\text{N-CHR}^3\text{-CR}^4\text{-COOR}^5$.

— Neste caso trabalha-se, vantajosamente, de acordo com os pro-

cessos convencionais para a síntese de péptidos, como por exemplo se encontram descritos na obra de Houben-Weyl, l.c., Volume 15/II, páginas 1-806 (1974); estes processos, no caso de $W = 0$, podem também ser aplicados à condensação de acordo com (a), em que se produz uma ligação de éster.

A reacção efectua-se, de preferência em presença de um agente desidratante, por exemplo, duma carbodiimida como DCCI ou dimetilaminopropiletil-carbodiimida, e ainda anidrido do ácido propanofosfónico (veja-se Angew. Chem. 92, 129 (1980)), difenilfosforilazida ou 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina, no seio dum dissolvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, como diclorometano, um éter como THF ou dioxano, uma amida como DMF ou dimetilacetamida, ou nitrilo como acetonitrilo, a temperaturas compreendidas no intervalo entre cerca de -10° e 40° , preferivelmente, entre 0° e 30° .

Em vez das substâncias de fórmulas II e III, na reacção podem utilizar-se também os seus derivados reactivos adequados, por exemplo, os derivados em que se bloqueiam intermediamente os grupos reactivos com grupos protectores. Podem utilizar-se também os derivados de aminoácidos de fórmula II, por exemplo, sob a forma de seus ésteres activados, que são convenientemente formados "in situ", por exemplo, por adição de HOBt ou N-hidroxissuccinimida.

As substâncias de partida de fórmulas II e III são em grande parte conhecidas. Se não forem conhecidas, podem preparar-se de acordo com processos conhecidos, por exemplo, consoante os processos acima indicados para a síntese de péptidos e separação de grupos protectores.

Se assim se desejar, pode-se, num composto de fórmula I, liber-

tar um grupo amino e/ou um grupo hidroxil, funcionalmente transformado, por solvólise ou hidrogenólise, de acordo com um dos processos acima descritos.

Assim, por exemplo, um composto de fórmula I, que contém um grupo $R^9-C_xH_{2x}-O-CO-NH-$, um grupo $AcNH-$ ou um grupo $AOOC-$, pode ser transformado no correspondente composto de fórmula I, que em vez daqueles contém um grupo H_2N- ou um grupo $HOOC$ preferivelmente por solvólise selectiva de acordo com um dos métodos acima indicados. Os grupos $AOOC-$ podem, por exemplo, ser saponificados com $NaOH$ ou KOH em água-dioxano, a temperaturas compreendidas entre 0 e 40°C, de preferência, entre 10 e 30°C.

Também é possível acilar um composto de fórmula I, que contém um grupo amino primário ou secundário livre. Assim, pode fazer-se reagir em especial compostos de fórmula I, em que X significa H, com agentes de acilação de fórmula $X-Cl$ ou $X-Br$ (em que X é diferente de H), convenientemente no seio dum dissolvente inerte como THF e/ou numa base, como piridina ou trietilamina, a temperaturas compreendidas no intervalo entre -10 e +30°C.

Além disso, os compostos cetónicos de fórmula I ($R^4 = O$) podem ser reduzidos com obtenção de compostos de fórmula I $/R^4 = (H, OH)$, por exemplo, com um hidrogeneto metálico complexo como $NaBH_4$, que não reduz simultaneamente os grupos carbonilo de péptidos, no seio de um dissolvente inerte como metanol, a temperaturas compreendidas entre cerca de -10 e +30°C.

Os compostos cetónicos de fórmula I ($R^4 = O$) podem também ser transformados, por aminação redutiva, em compostos de fórmula I ($R^4 = H, NH_2$). Pode-se proceder à aminação redutiva em uma

ou várias etapas. Assim, por exemplo, pode tratar-se o composto cetônico com sais de amônio, por exemplo, acetato de amônio, e NaCNBH_3 , de preferência, no seio dum dissolvente inerte, por exemplo, um álcool como metanol, a temperaturas compreendidas entre cerca de 0 e 50°C, especialmente, entre 15 e 30°C. Além disso, é também possível transformar primeiro o composto cetônico na óxima de maneira conhecida, com hidroxilamina e reduzir a óxima com obtenção de amina, por exemplo, por hidrogenação catalítica com níquel de Raney.

Se assim se desejar, pode-se saponificar um éster de fórmula I, na qual $\text{R}^5 = \text{A}$, para originar o respectivo ácido de fórmula I, na qual $\text{R}^5 = \text{H}$, por exemplo com hidróxido de sódio ou com hidróxido de potássio num álcool inferior como metanol ou etanol, a temperaturas compreendidas entre 0° e +30°. Inversamente, pode-se esterificar um ácido de fórmula I ($\text{R}^5 = \text{H}$) para se obter o correspondente éster de fórmula I ($\text{R}^5 = \text{A}$), por exemplo, com diazoalcanos, como diazometano em dioxano, ou com um halogeneto de alquilo como iodeto de metilo ou brometo de isopropilo num dissolvente inerte como DMF em presença de uma base como carbonato de potássio, a temperaturas compreendidas entre cerca de 0 +30°.

Uma base de fórmula I pode ser transformada com um ácido no respectivo sal de adição de ácido. Para esta reacção interessam especialmente ácidos que originam sais fisiologicamente aceitáveis. Assim, podem utilizar-se ácidos inorgânicos, como por exemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico; hidrácidos halogenados, como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico; ácido sulfâmico; ainda ácidos orgânicos, em especial, ácidos carboxílicos, sulfônicos ou sulfúricos, monopróticos ou polipróticos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos,

como por exemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malônico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucônico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etanodissulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácidos naftalenomonossulfônico e naftalenodissulfônico, ácido laurilsulfúrico. Podem empregar-se sais com os ácidos fisiologicamente não aceitáveis, por exemplo, picratos para o isolamento e/ou para purificação dos compostos de fórmula I.

Os novos compostos de fórmula I e seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser utilizados para a preparação de composições farmacêuticas, para o que são transformadas numa forma de dosagem apropriada em conjunto com, pelo menos, uma substância auxiliar ou um agente veicular e, se assim se desejar, em conjunto com uma ou várias outras substâncias activas. As composições assim obtidas podem ser utilizadas como medicamentos na medicina humana ou veterinária. Como substâncias veiculares interessam as substâncias orgânicas e inorgânicas que sejam adequadas para a administração por via entérica (por exemplo, oral ou rectal) ou parentérica ou para a administração sob a forma de nebulização para inalação, e que não reajam com os novos compostos, por exemplo, água, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, triacetatos de glicerina e outros glicéridos de ácidos gordos, gelatina, lecitina de sementes de soja, hidratos de carbono como lactose ou amido; estearato de magnésio, talco, celulose. Para a administração por via oral servem, em especial, comprimidos, drageias, cápsulas, xaropes, soluções ou gotas; têm um interesse especial comprimidos lacados e cápsulas com coberturas ou revestimentos.

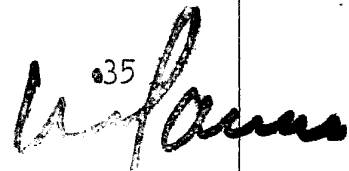
W. F. F. F.

timentos de cápsulas resistentes ao suco gástrico. Para a administração por via rectal são adequados os supositórios; para a aplicação parentérica, as soluções, de preferência, as soluções oleosas ou aquosas e ainda as suspensões, emulsões ou implantes. Para a administração como nebulização para inalação, podem utilizar-se os "sprays" que contêm a substância activa ou dissolvida ou suspensa numa mistura de gás propulsor (por exemplo, hidrocarbonetos clorofluorados). Vantajosamente emprega-se, neste caso, a substância activa sob a forma micronizada, em que se podem adicionar um ou vários dissolventes suplementares fisiologicamente aceitáveis, como por exemplo, etanol. Podem administrar-se as soluções para inalação mediante os inaladores usuais. Pode-se também liofilizar os novos compostos e os produtos liofilizados obtidos podem ser utilizados, por exemplo, para a preparação de composições injectáveis. As composições mencionadas podem ser esterilizadas e/ou conter substâncias auxiliares como agentes conservantes, agentes estabilizantes e/ou agentes molhantes, agentes emulsionantes, sais para modificarem a pressão osmótica, substâncias-tampão, corantes e/ou agentes aromatizantes. Se assim se desejar, elas podem conter também uma ou várias outras substâncias activas, por exemplo, uma ou várias vitaminas.

Administram-se as substâncias de acordo com a invenção, geralmente, em analogia com outros péptidos conhecidos, existentes no comércio; no entanto, especialmente em analogia com os compostos descritos na patente europeia EP-A-249096, de preferência, em dosagens compreendidas entre cerca de 10 mg e 1 g, em especial, entre 50 e 500 mg por unidade de dosagem. A dosagem diária está compreendida preferivelmente entre cerca de 0,2 e 20 mg/kg, em especial, entre 1 e 10 mg/kg de peso corporal. A dose especial para cada determinado paciente depende, no entanto, dos mais diversos factores, por exemplo, da actividade

do composto especial utilizado, da idade do paciente, do seu peso, do seu estado geral de saúde, do sexo, da alimentação, do momento em que se faz a administração e da via de administração, da velocidade da decomposição, da combinação de medicamentos e da gravidade da doença em questão, à qual se aplica a terapia. Prefere-se a administração por via parentérica. A hipertensão e o hiperaldosteronismo associados com a renina, podem ser eficazmente tratados por administração de doses compreendidas entre especialmente cerca de 0,2 e 20 mg e, de preferência, entre 1 e 10 mg/kg de peso corporal. Para fins de diagnóstico os novos compostos podem, de preferência, ser administrados em doses individuais compreendidas entre cerca de 0,1 e 10 mg/kg de peso corporal.

No texto anterior e seguinte, todas as temperaturas são expressas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$). Nos exemplos que se seguem a expressão "tratamento corrente" significa: se necessário, adiciona-se água; consoante a constituição do produto final ajusta-se o pH para valores entre 2 e 8, extrai-se com acetato de etilo ou diclorometano, separam-se as fases, seca-se a fase orgânica com sulfato de sódio, evapora-se e purifica-se por cromatografia usando gel de sílica e/ou por cristalização. TFA = trifluoracetato. FAB = espectro de massa de acordo com o processo de "bombardeamento com átomos, rápido".



Exemplo 1

Dissolve-se 1 g de 3S-terc.-butoxicarbonil-L-(N-imi-benziloximetil-histidil)-beta-alanil-amino7-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo $\equiv$ 3S-(BOC-(imi-BOM-His)-beta-Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo; obtido por condensação de BOC-(imi-BOM-His)-betaAla-OH com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo7 em 30 ml de etanol, hidrogena-se em presença de 0,3 g de Pd-C a 10 % à temperatura de 20° e à pressão de 1 bar até terminar a absorção de H₂, filtra-se, evapora-se e, após a purificação por cromatografia em gel de sílica, obtém-se o 3S-(BOC-His-betaAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo.

Analogamente, obtém-se, por hidrogenólise de 3S-(4-benziloxi-carbonil-piperidinocarbonil-Phe-betaAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, o 3S-(4-carboxi-piperidinocarbonil-Phe-betaAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo.

Exemplo 2

Regula-se a pH 8 sob agitação a 20°, com uma solução aquosa de Na₂CO₃, uma mistura de 1 mmole de 3S-BOC-(imi-DNP-His)-beta Ala-amino7-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de etilo (obtido por condensação de BOC-(imi-DNP-His)-beta-Ala-OH com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de etilo), 2 g de mercaptoetanol, 20 ml de BMF e 20 ml de água e prossegue-se a agitação ainda durante 2 horas a 20°. Depois de se efectuar o processamento usual, obtém-se o ácido 3S-(BOC-His-betaAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de etilo.

360
Arfama

Exemplo 3

Mistura-se uma solução de 2,15 g de 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo no seio de 60 ml de diclorometano, com 1,01 g de N-metilmorfolina. Sob agitação, adicionam-se 4,5 g de 4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, 1,35 g de HOBT e uma solução de 2,06 g de DCCI em 50 ml de diclorometano, agita-se 12 horas a uma temperatura compreendida entre 0° e 5°, filtra-se a dicitclo-hexil-ureia que separou e evapora-se o filtrado. Após o processamento convencional, obtém-se o 3S-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Beta-Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo, p.f. 113-114°.

Exemplo 4

Analogamente ao Exemplo 3 obtém-se, com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, o 3S-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, p.f. 104-105°.

Exemplo 5

Analogamente ao Exemplo 3 obtém-se, a partir de 4-BOC-amino-piperidino-carbonil-Phe-Isoser-OH e 3S-amino-4-ciclohexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, 3S-(4-BOC-amino-piperidino-carbonil-Phe-Isoser-amino)-4-ciclohexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, 2 isómeros, p.f. 115-116° ou 102-103°.

Exemplo 6

Analogamente ao Exemplo 3, a partir do 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, obtém-se os seguintes compostos:

- (a) com BOC-Phe-beta Ala-OH, o 3S-(BOC-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, p.f. 120-122°;

W. F. F. F.

- (b) com 4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo; ponto de fusão 120-121^o;
- (c) com 4-BOC-piperazinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, o ácido 3S-(4-BOC-piperazinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo; ponto de fusão 86 - 87^o;
- (d) com morfolinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(morfolinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, ponto de fusão 112-113^o;
- (e) com 4-dimetilaminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, o cloridrato de 4-ciclo-hexil-3-(4-dimetilamino-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-2R-hidroxibutirato de isopropilo; ponto de fusão 219-220^o;
- (f) com 4-etoxicarbonilamino-piperidinocarbonil-Phe-beta-Ala-OH, o 4-ciclo-hexil-3-(4-etoxicarbonilaminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (g) com 4-etoxicarbonil-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, o 4-ciclo-hexil-3-(4-etoxicarbonil-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-2R-hidroxibutirato de isopropilo, ponto de fusão 117-118^o;
- (h) com 4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-isoser-CH, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-isoser-amino)-butirato de isopropilo.

Exemplo 7

Analogamente ao Exemplo 3 obtêm-se, a partir de 4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH, os seguintes compostos:

- (a) com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de metilo;
- (b) com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de etilo, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de etilo;
- (c) com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de n-butilo, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de n-butilo;
- (d) com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de ciclo-hexilo, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de n-butilo;
- (e) com 3S-amino-2R-hidroxi-5-metil-hexanoato de isopropilo, o 2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-5-metil-hexanoato de isopropilo;
- (f) com 3S-amino-2R-hidroxi-4-fenilbutirato de isopropilo, o 2R-hidroxi-3S-(4-hidroxi-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-fenilbutirato de isopropilo.

39
Wifama

Exemplo 8

Analogamente ao Exemplo 3 obtêm-se, a partir do 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, os seguintes compostos:

- (a) com ácido 3-BOC-amino-3-metil-butírico, o 3S-(3-BOC-amino-3-metilbutiril-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (b) com ácido 6-BOC-amino-hexanóico, o 3S-(6-BOC-amino-hexanoil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (c) com ácido 3,6,8-trioxanonanóico, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(3,6,8-trioxanonanoil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo.

Exemplo 9

Analogamente ao Exemplo 3, obtêm-se a partir de 3S-(H-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo /FAB: $M + 1 = 315$; obtido por condensação de CBZ-beta Ala-CH com 3S-amino-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo de forma a preparar-se o 3S-(CBZ-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo (FAB: $M + 1 = 449$) e hidrogenólise, os seguintes compostos:

- (a) com H-Pla-OH, 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Pla-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, ponto de fusão 54° - 55° ;

- (b) com H-CO-Phe-OH, o 3S-(H-CO-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, ponto de fusão 108° (decomposição);
- (c) com morfolinocarbonil-Pla-OH, o 4-ciclo-hexil-2R-hidrox-3S-morfolinocarbonil-Pla-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo;
- (d) a (m) com ácidos de fórmula 4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Z-OH (Z = Ada, Cal, Leu, Mal, Nle, Pla, 2-Tia, 2-Tiz, Trp ou Tyr) obtêm-se os seguintes compostos:
- (d) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Ada-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (e) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Cal-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (f) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Leu-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (g) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Mal-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (h) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Nle-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (i) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Pla-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;
- (j) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-2-Tia-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;

41
Wilhelm

- (k) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-2-Tiz- β Ala-amino)-
-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;
- (l) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Trp- β Ala-amino)-
-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo; e
- (m) 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Tyr- β Ala-amino)-
-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo.

Exemplo 10

Agita-se durante 2 horas, à temperatura de 20⁰, uma mistura de 461 mg de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, 115 mg de isocianato de trimetilsililo e 25 ml de tetra-hidrofurano. Para a eliminação do grupo de protecção, adicionam-se 2,5 ml de ácido clorídrico aquoso 1 normal, agita-se ainda 15 minutos a 20⁰, processa-se a mistura reaccional conforme é usual e obtém-se o 3S-(N-carbamoil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo.

Exemplo 11

Agita-se durante 3 horas à temperatura de 20⁰, uma mistura de 461 mg de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, 71 mg de isocianato de etilo e 25 ml de THF. Processa-se conforme é usual e obtém-se o 4-ciclo-hexil-3S-N-(N-etil-carbamoil)-Phebeta Ala-amino7-2R-hidroxi-butirato de isopropilo.

Exemplo 12

Agita-se durante 1 hora a 20° uma solução de 1 g de 3S-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo no seio de 20 ml de diclorometano e 20 ml de ácido trifluoracético e, em seguida, evapora-se. Obtém-se o trifluoracetato de 3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo; ponto de fusão 163-164°.

Analogamente, por reacção dos correspondentes derivados de BOC com ácido trifluoracético, obtém-se os seguintes compostos:

trifluoracetato de 3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Phe-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, ponto de fusão 185-186°, 1/3-citrato p.f. 119-120°;

trifluoracetato de 3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Phe-Isoser-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, 2-isómeros, p.f. 118-119° e 155-156°;

trifluoracetato de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-βAla-amino)-butirato de isopropilo, p.f. 77-78°;

4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(piperazinocarbonil-Phe-βAla-amino)-butirato de isopropilo, p.f. 113-114°;

3S-(3-amino-3-metil-butiril-Phe-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo

3S-(6-amino-hexanoil-Phe-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Ada-βAla-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Cal- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Leu- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Mal- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Nle- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Pla- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-2-Tia- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-2-Tiz- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo;

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Trp- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo; e

3S-(4-amino-piperidinocarbonil-Tyr- β Ala-amino)-4-ciclo-he-
xil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo.

Exemplo 13

- (a) Agita-se durante 3 horas à temperatura de 20° uma mistura de 1 g de éster de metilo do ácido 3S-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butírico, 50 ml de dioxano e 20 ml de solução aquosa 2 normal de NaOH. Processa-se conforme é usual e obtém-se o ácido 3S-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butírico.
- (b) O ácido impuro obtido consoante (a) é agitado com 25 ml de DMF, 1 ml de iodeto de isopropilo e 200 mg K₂CO₃ durante 24 horas. Processa-se conforme é usual e obtém-se o 3S-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo, ponto de fusão 104-105°.

Exemplo 14

Analogamente ao Exemplo 1, por hidrogénólise do 3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-butirato de isopropilo, obtém-se o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, sal de TFA, ponto de fusão 77 - 78°.

Exemplo 15

- (a) Dissolvem-se 449 mg de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(H-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo no seio de 25 ml de tetra-hidrofurano. Sob agitação adiciona-se gota a gota uma solução de 117 mg de cloreto de metanossulfonilo no seio de 3 ml de THF.

45
W. F. A. M.

Agita-se ainda durante 3 horas à temperatura de 20°, processa-se conforme é usual e obtém-se o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(metanossulfonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, ponto de fusão 115-116°.

- (b) Analogamente obtém-se, com cloreto de isopropilsulfonilo, o 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(isopropilsulfonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo.
- (c) Analogamente obtém-se, com cloreto de acetilo, o 3S-(acetil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo.

Exemplo 16

- (a) Analogamente ao Exemplo 3, obtém-se, a partir de 4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-OH de 3S-amino-4-ciclo-hexil-2-oxobutirato de isopropilo, o 4-ciclo-hexil-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-2-oxobutirato de isopropilo.
- (b) Hidrogena-se uma solução de 1 g do cetoéster obtido na operação precedente no seio de 25 ml de metanol em presença de 0,1 g de Pd-C a 10 % a 20° e à pressão de 1 bar até terminar a absorção de H₂. Depois das operações de filtração e evaporação do filtrado obtém-se uma mistura de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo e de 4-ciclo-hexil-2S-hidroxi-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, que pode ser separada em gel de sílica.

Exemplo 17

Mistura-se uma solução de 586 mg do cetoéster obtido de acordo com o Exemplo 16 (a) e 1,43 g de $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ em 5 ml de metanol e 5 ml de água, com 70 mg de cloridrato de hidroxilamina e agita-se durante 14 horas à temperatura de 20° . Separa-se por filtração a óxima precipitada, seca-se, dissolve-se em 10 ml de metanol e hidrogena-se em presença de 0,4 g de níquel de Raney a 20° e à pressão de 5 bar. Separa-se o catalisador por filtração, evapora-se o filtrado e separa-se a mistura assim obtida de 2R-amino-4-ciclo-hexil-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo e 2S-amino-4-ciclo-hexil-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)butirato de isopropilo.

Os seguintes Exemplos referem-se a composições farmacêuticas.

Exemplo A: Comprimidos

Comprime-se de forma usual, para se obterem comprimidos, uma mistura de 1 kg de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(4-hidroxipiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo, 4 kg de lactose, 1,2 kg de amido de milho, 200 g de talco e 100 g de estearato de magnésio, de tal forma que cada comprimido contém 100 mg de substância activa.

Exemplo B: Drageias

Analogamente ao Exemplo A, formam-se por compressão comprimidos, que se revestem em seguida de modo convencional com um revestimento formado por sacarose, amido de milho, talco, goma de tragacanto e um corante.

*W. J. Anna*Exemplo C: Cápsulas

Em cápsulas de gelatina dura embalam-se de forma usual 500 g de 3S-(BOC-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo, de forma que cada cápsula contenha 500 mg da substância activa.

Exemplo D: Ampolas para injeção

Numa solução de 100 g de trifluoracetato de 3S-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta Ala-amino)-4-ciclo-hexil-2R-hidroxibutirato de metilo em 4 litros de água bidestilada, ajusta-se o valor do pH para 6,5 com ácido clorídrico 2 normal, filtra-se para esterilização e embala-se em ampolas para injeção. Liofiliza-se em condições estéreis e fecham-se as ampolas em condições de esterilização. Cada ampola para injeção contém 100 mg de substância activa.

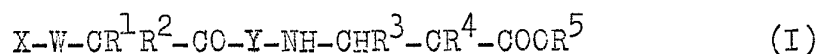
Exemplo E: Supositórios

Funde-se uma mistura de 50 g de 4-ciclo-hexil-2R-hidroxi-3S-(metanossulfonil-Phe-beta Ala-amino)-butirato de isopropilo com 10 g de lecitina de soja e 140 g de manteiga de cacau, despeja-se em formas e deixa-se arrefecer. Cada supositório contém 250 mg de substância activa.

*Wifama*⁸

REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de derivados de aminoácidos de fórmula (I)



na qual

X significa H, $R^6-O-C_mH_{2m}-CO-$, $R^6-C_mH_{2m}-O-CC-$, $R^6-C_mH_{2m}-CO-$, R^6-SO_2- , $R^7R^8N-C_mH_{2m}-CO-$, $R^9-NH-C(=NH)-NH-$, $C_mH_{2m}-CO-$, $R^7OOC-C_mH_{2m}-CC-$, $R^7O_3S-C_mH_{2m}-CC-$, $R^7-O-(CH_2CH_2O)_n-C_mH_{2m}-CO-$ ou $A_3N^+-C_mH_{2m}-CO- An^-$;

W significa O ou NH;

Y significa β Ala ou Isoser;

R^1 , R^7
e R^8 significam respectivamente, H ou A;

R^2 , R^3
e R^6 significam respectivamente H, A, Ar, Ar-alquil, Het, Het-alquil, cicloalquilo com 3 - 7 átomos de C não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído por A, AO e/ou Hal, cicloalquil-alquil com 4 - 11 átomos de C, bicicloalquilo ou tricicloalquilo cada um com respectivamente 7 - 14 átomos de C, bicicloalquil-alquil ou tricicloalquil-alquil com respectivamente 8 - 18 átomos de C;

R^4 significa (H, OH), (H, NH_2) ou =O;

R^5 significa H, A ou cicloalquilo com 3-7 átomos de C;

R^7R^8N também significa um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino ou piperazino não substituído ou substituído por A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-CO-C_xH_{2x}-C-R^9$, $NH-CO-O-C_xH_{2x}-R^9$, hidroxi-alquil, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alquil, HAN-alquil, A_2N -alquil, A_3N^+ alquil An^- , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinilo ou guanidil-alquil;

R^9 significa H, A, Ar-alquil ou CN;

m e x significam respectivamente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10;

n significa 0, 1, 2 ou 3;

Ar significa fenilo não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxi-alquil, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alquil, HAN-alquil, A_2N -alquil, A_3N^+ alquil An^- e/ou guanidinil-alquil, ou naftilo não substituído;

Het representa um radical heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou insaturado com 1-4 átomos de N, O e/ou S que pode ser condensado com um anel de benzeno e/ou monossubstituído ou polissubstituído por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , carboniloxigênio, NH_2 , NHA, NA_2 , NHAc, $NH-COOA$, $NHCOOAr$, $NHCOOCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, $SO-A$, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, Ar-alquil, Ar-alcenilo, hidroxi-alquil, amino-alquil, HAN-alquil, A_2N -alquil e/ou A_3N^+ alquil An^- e/ou os seus heteroátomos N e S podem também ser oxidados;

Hal significa F, Cl, Br ou I;

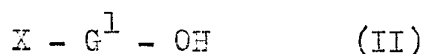
Ac significa A-CO-, Ar-CO-, Ar-alquil-CO- ou A-NH-CO-;

Wilfama

-An^o significa um anião que também pode ser inexistente se, em vez dele, estiver presente um grupo carboxi contido no composto de fórmula I sob a forma dum anião carboxilato;

-alquil significa um grupo alquilenos com 1-8 átomos de C; e

A significa um grupo alquilo com 1-8 átomos de C, em que ainda também podem existir um ou mais grupos -NA-CO- em vez de um ou mais grupos -NH-CO-, assim como dos seus sais, caracterizado pelo facto de se libertar o mencionado derivado de aminoácido a partir de um seu derivado funcional por tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolisante ou se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula II

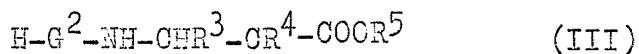


na qual a) é inexistente ou significa

b) $-W-CR^1R^2-CO$, ou

c) $-W-CR^1R^2-CO-Y-$,

ou um dos seus derivados reactivos, com um composto de fórmula III



na qual

G² significa a) $-W-CR^1R^2-CO-Y$, ou

b) $-Y-$ ou

c) é inexistente

5
William

- e eventualmente, num composto de fórmula I, se libertar um grupo amino e/ou hidroxí funcionalmente modificado por tratamento com agentes solvolisantes ou hidrogenolisantes e/ou se acilar um grupo amino livre com um agente acilante e/ou, para a preparação de um composto de fórmula I em que R^4 significa (H, OH) ou (H, NH_2), se reduzir ou aminorar em condições reductoras um derivado de aminoceto ácido de fórmula I em que R^4 significa O e/ou se saponificar um éster de fórmula I em que R^5 significa A e/ou se esterificar um ácido de fórmula I em que R^5 significa H e/ou se transformar um composto de fórmula I num seu sal por tratamento com um ácido.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de, como produto final, se obter um dos seguintes compostos:

- a) 3S-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciclohexil-2R-hidroxibutirato de metilo;
- b) 3S-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe- β Ala-amino)-4-ciclohexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo; ou
- c) 3S-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-isoser-amino)-4-ciclohexil-2R-hidroxibutirato de isopropilo.

3ª. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento da hipertensão arterial dependente da renina ou do hiperaldosteronismo em seres humanos, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos um composto de fórmula geral I e/ou um dos seus sais fisiologicamente aceitáveis como ingrediente activo com uma substância ou mistura de substâncias veiculares ou auxiliares, sólidas, líquidas ou semilíquidas fisiologicamente aceitáveis.

52
Li. f. a. m.

4^a. - Processo para o tratamento de pacientes humanos que sofrem de hipertensão arterial ou aldosteronismo provocados pela renina humana, caracterizado pelo facto de se administrar aos pacientes que precisam este tratamento uma composição farmacêutica que contém como ingrediente activo um composto de fórmula geral (I) e/ou um dos seus sais numa quantidade diária de preferência compreendida entre cerca de 1 e cerca de 10 mg/kg de peso corporal.

Lisboa,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A. de Li. f. a. m.

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO

Agente Oficial da Propriedade Industrial

Rua Marquês de Fronteira, N.º 127-2.º

1000 LISBOA