



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 89227 B

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

C07C327/02 A

C07C321/02 B

A61K031/16 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1988.12.15	(73) <i>Titular(es):</i> SCHERING CORPORATION 2000 GALLOPING HILL ROAD KENILWORTH, NEW JERSEY 07033 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1987.12.16 US 133669	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1989.12.29	(72) <i>Inventor(es):</i> MARTIN F. HASLANGER US BERNARD R. NEUSTADT US ELIZABETH M. SMITH US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 01/93 1993.01.07	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS À BASE DE MERCAPTO-ACILAMINO-ÁCIDOS

(57) *Resumo:*

Fig.

89227

MEMORIA DESCRITIVA

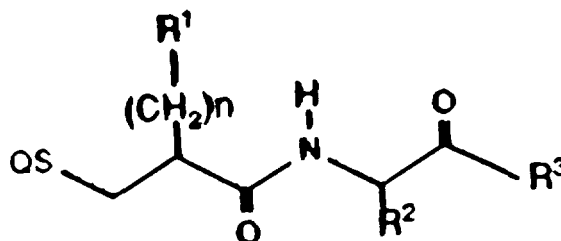
Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de mercapto-acilamino-ácidos úteis no tratamento da hipertensão, e de combinações de mercapto-acilamino-ácidos com agentes natriuréticos atriais ou com inibidores da enzima conversora da angiotensina, úteis no tratamento da hipertensão.

=====
SCHERING CORPORATION

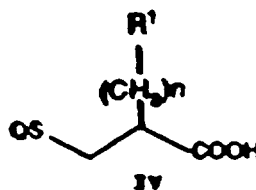
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS
A BASE DE MERCAPTO-ACILAMINO-ACIDOS"

Os compostos assim preparados apresentam a formula geral:

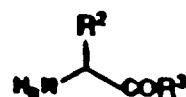


em que R^1 , é por exemplo, $Y-C_6H_4-$ ou $Y-C_6H_4S-$; R^2 é $R^{14}(CH_2)_k S(O)_{0-2} (CH_2)_q-$ ou $R^6OCO(CH_2)_q-$; R^3 é $-OR^7$, $-NR^7R^8$, $-NHCH(R^9)C(=O)NR^7R^8$, $-NHCH(R^9)C(=O)OR^7$ ou $-OCH(R^9)C(=O)NR^7R^8$; R^{14} é, por exemplo, alquilo inferior mono-insaturado ou hidroxilado; R^6 , é por exemplo, di-hidroalquilo ou dialcoxialquilo; R^7 e R^8 são, por exemplo R^6 ou H; R^9 é, por exemplo, hidrogénio ou alquilo; n é 0-2; m e k são 0-3; q é 1-4; Q é hidrogénio ou $R^{10}CO-$; R^{10} é, por exemplo, alquilo ou hidroalquilo; e Y é, por exemplo, H ou alquilo;

O processo consiste, por exemplo, em se fazer reagir um composto de fórmula (IV):



com um composto de formula (V):

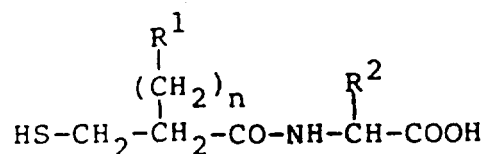


v

A hipertensão humana representa uma doença de etiologias múltiplas. Incluídas nestas, encontra-se uma forma de hipertensão com redução de renina, dependente do volume e do sódio. Os medicamentos, que actuam no controlo de uma expressão da hipertensão, não serão, necessariamente eficientes no controlo de uma outra.

Uma diversidade de ácidos de mercapto-acilamino são conhecidos como inibidores de encefalinase, proveitosos como analgésicos e no tratamento da hipertensão.

A Patente No.4.513.009, dos Estados Unidos da América, para Roques e outro, entre outras coisas, compostos da fórmula



em que n é 0 a 1; R¹ inclui o hidrogénio, o alquilo substituído facultativamente, o fenilo substituído facultativamente, o ciclohexilo substituído facultativamente e o tienilo substituído facultativamente; e R² inclui o hidrogénio, o alquilo substituído facultativamente, o benzilo substituído facultativamente, o fenilo substituído facultativamente, o fenoxialquilo facultativamente e o mercaptoalquilo substituído facultativamente. Os compostos são divulgados como tendo, principalmente, actividade de encefalinase, mas também, são tidos como sendo anti-hipertensivos.

A Patente No.4.401.677, dos Estados Unidos da America, para Greenberg e outro, e a Patente No.38,046, de EPA, para Wilkinson, divulgam compostos de um campo de acção idênticos, e Roques e outro, aquela Patente divulgado a actividade analgesica, e esta Patente divulgando uma maior especificidade para a encefalinase do que ACE. A Patente No.4.053.651, dos Estados Unidos da America, para Ondetti e outro, divulga o emprego de compostos semelhantes no tratamento da hipertensão afim da renina-angiotensina

Descobriu-se, recentemente, que o coração, segrega a uma serie de hormonas de péptidos, chamados agentes natriuréticos atriais (ANF), que auxiliam na regulação da tensão arterial, no volume do sangue e na excreção da água, do sódio e do potássio. Verificou-se que os ANF produziram uma redução de curta duração na tensão arterial, e eram proveitosos no tratamento da insuficiencia congestiva do coração.

Veja P. Needleman e outro, "Atriopeptina "A cardiac Hormone Intimately Involved in Fluid, Electrolyte and Blood-Pressure Homeostasis" N.Engl. J. Med., 314, 13 (1986) páginas 828 a 834" e M. Cantin e outro, em "The Heart as an Endocrine Gland". Scientific American 254, (1986) páginas 76 a 81.

Uma classe de medicamentos, conhecidos como sendo eficientes no tratamento de alguns tipos de hipertensão, são os inibidores de ACE, cujos compostos são proveitosos no bloqueamento do aumento da tensão arterial, originada pelos aumentos da resistencia vascular e do volume dos fluidos, devido à formação da angiotensina II a partir da angiotensina I. Para um estudo

dos inibidores de ACE veja M. Wyvratt e A. Patchett, "Recent. Development in the Design, Angiotensin Converting Enzym ", na Med. Res. Rev., volume 5, No.4 (1985) páginas 483 e 531.

O invento em consideração diz respeito a ácidos de mercapto-acilamino, proveitosos no tratamento de diversos tipos de hipertensão, particularmente na hipertensão dilatada de volume, e na insuficiência, congestiva do coração.

Tem-se verificado que estes compostos novos aumentam tanto a grandeza, como a duração, dos efeitos natriuréticos e anti-hipertensivos dos ANF endógenos. A administração de uma combinação de um ácido de mercapto-acilamino com um inibidor de ACE proporciona um efeito anti-hipertensivo superior, quer ao do ácido de mercapto-acilamino, quer ao do inibidor de ACE, isolados. A administração de uma combinação de um ácido de mercapto-acilamino do invento em consideração, com um inibidor exógeno de ANF ou de ACE, é, por isso, particularmente, proveitosa, no tratamento da hipertensão.

Em complemento, da finalidade do composto, do invento em consideração, por isso, diz também respeito ao tratamento da hipertensão, com um ácido de mercapto-acilamino, ou com um ácido de mercapto-acilamino em combinação com um inibidor de ANF ou ACE, cujos processos compreendem a administração," a um mamífero com necessidade de um tal tratamento, de uma quantidade eficiente anti-hipertensiva do ácido de mercapto-acilamino, ou de uma quantidade eficiente anti-hipertensiva de uma combinação de um ácido de mercapto-acilamino com um inibidor de ANF ou de ACE. O medicamento, ou a combinação de

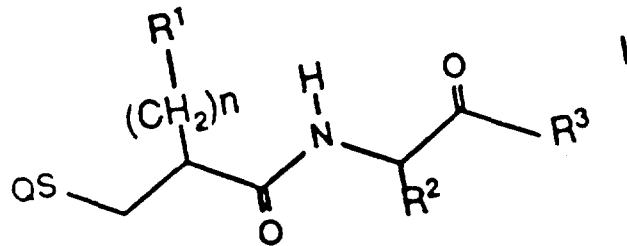
medicamentos, é administrada, de preferencia, num veiculo farmacêuticamente aceitável, por exemplo, para a administração por via oral ou parenteral. As combinações dos medicamentos podem ser co-administrados numa única composição ou com os componentes da terapia da combinação podem ser administrados separadamente. Quando os componentes são administrados separadamente, qualquer combinação conveniente das modalidades de dosagem podem ser empregadas, por exemplo oral de acido de mercapto-acilamino/oral de a ANF, oral de acido de mercapto-acilamino/parenteral de inibidor de ACE, parenteral de acido de mercapto-acilamino/oral de ANF, parenteral de ácido de mercapto-acilamino/parenteral de inibidor de ACE.

Quando os componentes de uma combinação de um ácido de mercapto-acilamino com um ANF são administrados separadamente, é preferível, que o acido de mercapto-acilamino seja administrado primeiramente,

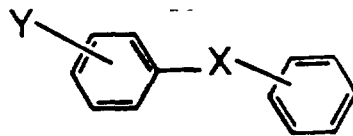
Uma outra finalidade do invento, diz respeito a composições farmaceuticas, que compreendem um ácido de mercapto-acilamino deste invento, isolado ou em combinação com um inibidor de ANF ou de ACE, e a processos de tratamento da hipertensão e da insuficiencia congestiva do coração, que compreendem a administração de um ácido de mercapto-acilamino deste invento, isolado ou em combinação com um inibidor de ANF ou de ACE, a um mamífero, com necessidade de um tal tratamento.

Os compostos novos anti-hipertensivos do acido de mercapto-acilamino do invento em consideração são representados pela formula que se segue:

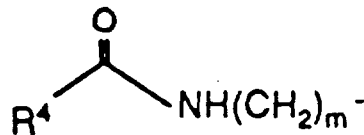
~~_____~~



em que R^1 é $\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4\text{S}-$, $\text{Y}-\text{C}_6\text{H}_4\text{O}-$,



-naftilo, B-naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzo-
tienilo, $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_m$, -difenilmetilo, ou



R^2 é $\text{R}^{14}(\text{CH}_2)_k\text{S}(\text{O})_0-2(\text{CH}_2)_q-$ ou $\text{R}^6\text{OCO}(\text{CH}_2)_q-$;

R^3 é $-\text{OR}^7$, $-\text{NR}^8$, $\text{NHCH}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8$, $-\text{NHCH}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^7$ ou $-\text{OCH}(\text{R}^9)\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8$;



R^4 é hidrogénio, alquilo ou $Y^1-C_6H_4-$;

R^{14} é alquilo inferior mono-insaturado, hidroxi mono-insaturado. ou

alcoxi mono-insaturado ou alquiltio mono-insaturado, com a reacção de que, quando R^{14} é hidroxi ou alcoxi, K é 2 ou 3, e, quando R^{14} é alquilo mono-insaturado ou alquiltio mono-insaturado, K é 1, 2 ou 3;

R^6 é dihidroxialquilo, dialcoxialquilo, alcoxialcoxialquilo haloalquilo (haloalcoxi)alquilo ou alilo substituído por um anel saturado de 5 a 6 membros(elementos) compreendendo 1 a 2 átomos de oxigénio como elementos do anel, em que os átomos de carbono do anel podem ser substituídos por substituintes de 0 a 2 alquilos;

R^7 e R^8 são, independentemente, R^6 , H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo ou arilalquilo, ou R^7 e R^8 em conjunto com o azoto, ao qual eles estão ligados, completam um anel de 5 a 7 elementos, em que um dos 4 a 6 elementos do anel, compreendendo R^7 e R^8 , pode ser um átomo de azoto um átomo de azoto substituído com alquilo ou um átomo de oxigénio, e em que o anel pode ser substituído nos átomos de carbono no anel por substituintes escolhidos do grupo alquilo e hidroxi;

R^9 é hidrogénio, alquilo, carboxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo, hidroxifenilalquilo, guanidinoalquilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo ou carbamofilalquilo;

n é 0 a 2;

m e k são, independentemente 0 a 3;

q é 1 a 4;

X é uma ligação, -O-, -S-, ou -CH₂-;

Q é hidrogénio ou R¹⁰CO-;

R¹⁰ é alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, dialquilamino alquilo, Y²-C₆H₄-alquilo; Y²-C₆H₄-, naftilo, furilo, tienilo ou piridilo; Y e Y¹ e Y², independentemente, representam um ou mais, substituintes, seleccionados de H, alquilo cicloalquilo, alcoxi, OH, F, Cl, Br; CN, -CH₂NH₂, -CO₂H, -CO₂alquilo, -CONH₂ e fenilo; e os seus sais de adição farmacêuticamente aceitáveis.

Tal como empregado nesta Memória Descritiva, o termo "alquilo" designa cadeias de alquilo, ramificadas ou lineares, de 1 a 6 átomos de carbono e "alcoxi" de um modo semelhante, refere-se a grupos de alcoxi que têm de 1 a 6 átomos de carbono. "Cicloalquilo" designa grupos de alquilo cíclicos de 3 a 6 átomos de carbono.

"Arilo" designa grupos aromáticos carbocíclicos bi-cíclicos de anel condensado ou monocíclicos, que têm 6 a 10 elementos de anel, ou grupos aromáticos bicíclicos de anel fundido ou monocíclicos em que 1 a 2 elementos de anel podem, independentemente ser azoto, oxigénio ou enxofre, em que os elementos de carbono do anel do grupo de arilo são substituídos por 0 a 3 substituintes, como foi estabelecido no precedente, por Y. Exemplos de grupos de arilo carbocíclicos são o fenilo, o alfa-naftilo, o beta-naftilo, e exemplos de grupos de arilo heterocíclicos são o furilo, o tienilo, o benzofurilo o benzotienilo, o indolilo e o piridilo. Todos os isómeros posicionais, por exemplo, o 2-piridilo e o 3-piridilo, são abrangidos.

"Halo" refere-se aos radicais de fluor, de cloro, de bromo ou de iodo. O termo "poli" quando empregado para descrever a substituição num grupo fenilo, alquilfenilo ou alcoxifenilo, designa 2 a 5 substituintes.

Os grupos R^3 , que compreendem

a estrutura parcial $\begin{array}{c} R^9 \quad O \\ | \quad || \\ -NHCH-C- \\ | \\ R^9 \end{array}$, são derivados de aminoácidos

de fórmula $H_2\overset{R^9}{N}CHCOOH$. Exemplos de tais aminoácidos são a alanina, a arginina, a asparagina, o ácido aspártico, a cisteína, a glutamina, o ácido glutâmico, a glicina a histidina, a isoleucina, a leucina, a metionina, a fenilalanina, a serina, a treonina, o triptofânio, a tirosina e a valina.

Os exemplos preferidos de compostos de fórmula I são os compostos em que R^1 é $Y-C_6H_4-$, especialmente em que Y é hidrogênio. Também preferidos são os compostos em que R^3 é $-OR^7$ ou $-NR^7R^8$, em que R^7 e R^8 são o que ficou definido no precedente. Outros compostos preferidos de fórmula I são aqueles em que Q é hidrogênio ou $R^{10}CO-$, em que R^{10} é alilo, especialmente metilo ou fenilo. Também preferidos são os compostos em que R^2 e R^{14} $(CH_2)_k - S(O)_{0-2}(CH)_q-$. Os grupos de R^{14} , especialmente preferidos são o alquilo inferior mono-insaturado, tal como o vinilo, e o alquiltio tal como o metiltio.

Os compostos deste invento podem, dependendo da natureza dos grupos funcionais, formar sais de adição, com diversos ácidos e bases, inorgânicas e orgânicas. Tais sais incluem sais preparados com ácidos orgânicos.

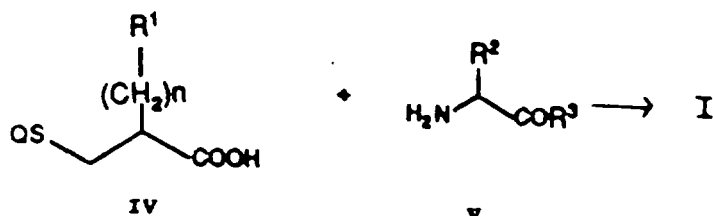
cos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, o ácido metanossulfônico, o ácido toluenossulfônico, o ácido meléico, o ácido fumárico e o ácido canforossulfônico. Os sais, preparados com bases, incluem os sais de amônio, os sais de metais alcalinos, por exemplo os sais de potássio, e os sais de metais alcalino terrosos, por exemplo os sais de cálcio e de magnésio.

Os sais podem ser formados pelos processos convencionais, como fazendo reagir as formas do ácido livre ou da base livre, do produto, com um, ou mais, equivalentes de base adequada ou do ácido adequado, num solvente ou num meio, em que o sal seja insolúvel, ou num solvente, tal como a água, que é, em seguida, removido no vácuo ou por secagem por congelação, ou por troca de catiões de um sal existente com um outro catião, numa resina adequada de troca de iões.

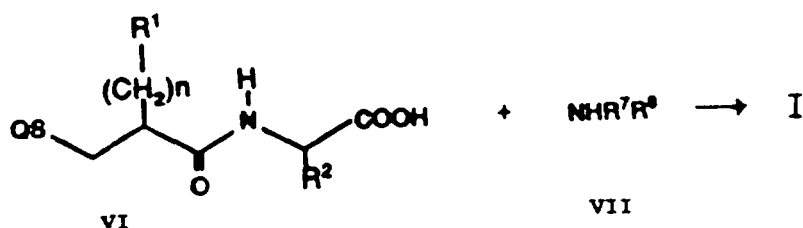
Os compostos de fórmula I têm dois, ou mais, átomos de carbono assimétricos, e, por isso, incluem diversos estereoisómeros. Todos os isómeros são abrangidos pelo campo de acção do invento em consideração

De um modo geral, os compostos do invento em consideração podem ser feitos por um processo adequado, seleccionado dos processos seguintes A e B, em que Q, R¹, R² e R³ e n são o que ficou definido na reivindicação 1, incluindo a protecção adequada.

Processo A: Condensação de um ácido 3-tiopropiônico de fórmula IV, ou de um seu derivado reactivo", com uma amina de fórmula V



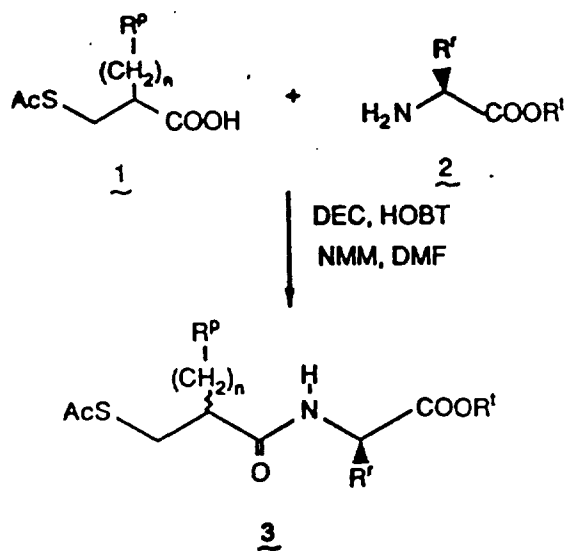
Processo B: para os compostos de fórmula I, em que R³ é -NR⁷R⁸, condensação de um ácido (3-tiopropionil)amino de fórmula VI, ou de um seu derivado reactivo, com uma amina de fórmula VII



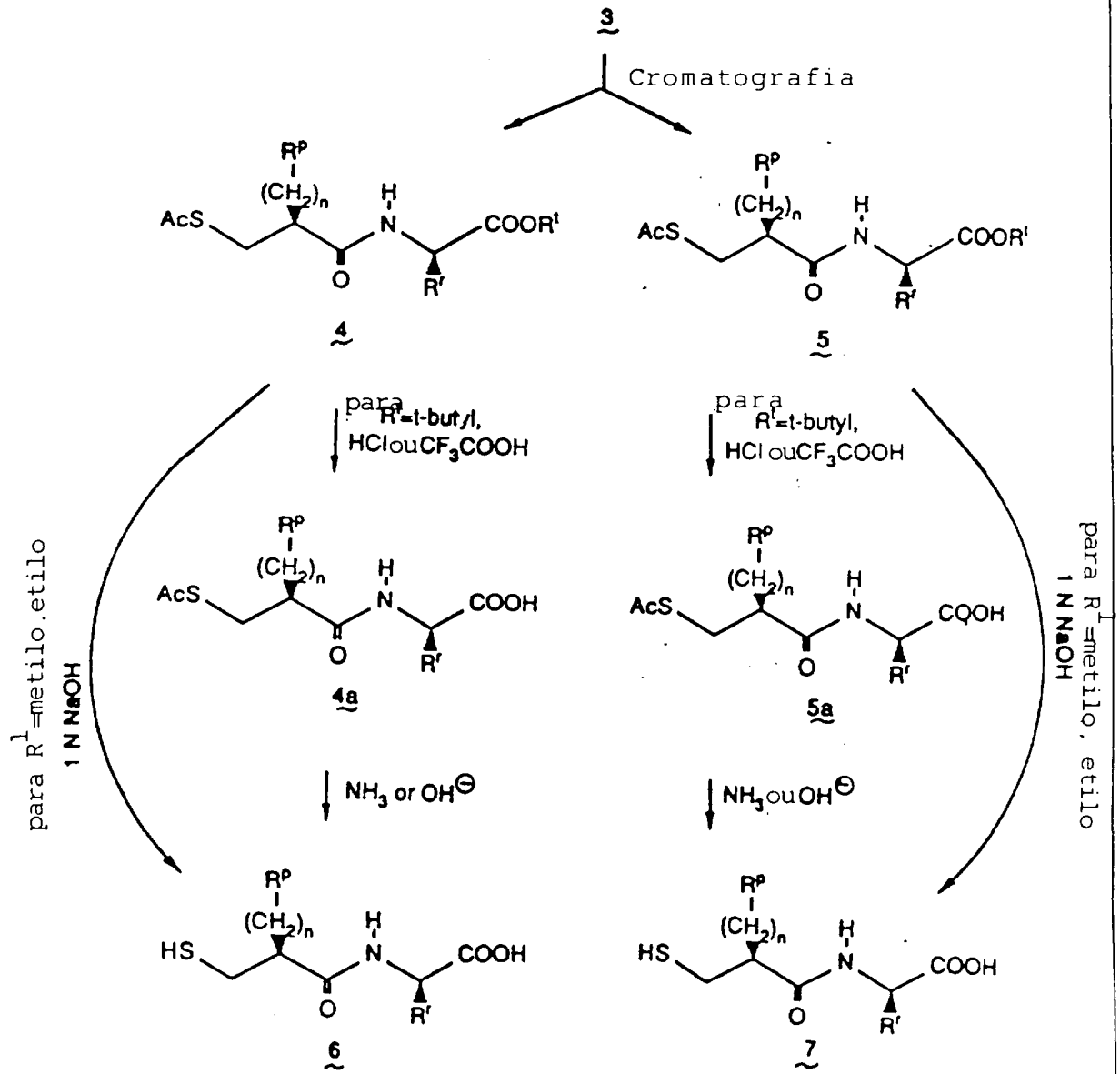
em que ambos os Processos A e B são seguidos pela isolamento do isômero preferido, se for desejado, e pela remoção dos grupos de protecção, se for necessário, para se obterem os produtos desejados, preparando um seu sal.

Mais particularmente, os compostos do invento em consideração podem ser preparados empre-

gando-se as reacções de associação bem conhecidas pela técnica dos péptidos, para unir um ácido 3-acetiltio-2-(substituído)-propionico de fórmula 1, com um éster de aminoácido de fórmula 2. O esquema da reacções, que se segue, é um exemplo:



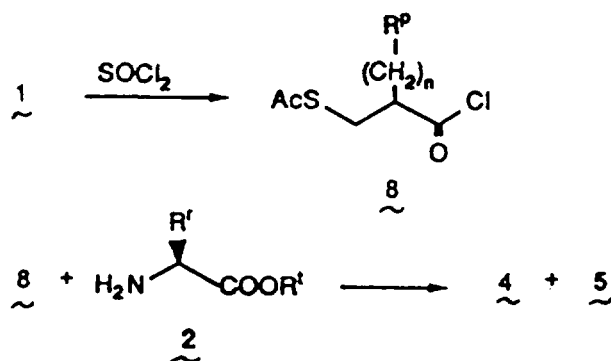
~~Handwritten scribbles~~



No esquema precedente, $R^D = R^1$
 $R^r = R^2$; R^t é metilo, etilo, t-butilo ou aralquilo (por exemplo, benzilo); Ac é acetilo; n é 0 a 2; DEC é hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; HOBT é hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; NMM é N-metilmorfolina e DMF é dimetilformamida.

Como se vê no Esquema 1, um éster de aminoácido de formula 2 e um ácido propionico de 3-acetiltio de formula 1 são feitos reagir à temperatura ambiente, num solvente inerte, tal como a DMF, na presença de agentes de associação, tal como o DEC e o HOBT, na presença de uma base, tal como a NMM. Os isómeros resultantes são separados pela cromatografia, e os isómeros são desprotegidos nas posições do ácido e do mercapto.

Alternativamente, um ácido propionico de fórmula I pode ser feito reagir com o cloreto de tionilo, para se preparar o cloreto de propionilo correspondente, que pode ser, em seguida, feito reagir com um éster de aminoácido de formula 2, ou com o correspondente ácido livre 2, num solvente inerte, tal como o acetonitrilo na presença de uma base, tal como a trietilamina, para dar origem a isomero de fórmula 3, que podem ser separados, como no Esquema 1. O esquema 2, que se segue, é um exemplo

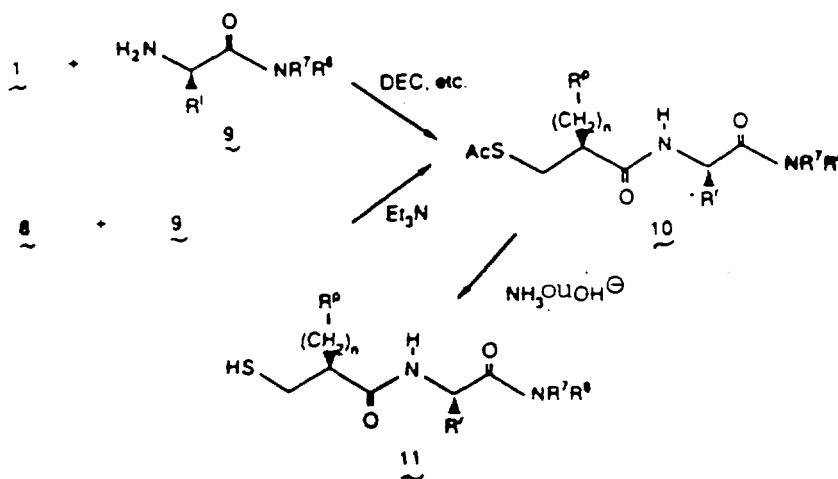


em que n , Ac , R^p , R^r e R^t são o que ficou estabelecido no precedente, e em que R^t pode, também, ser hidrogénio.

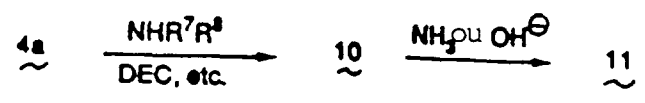
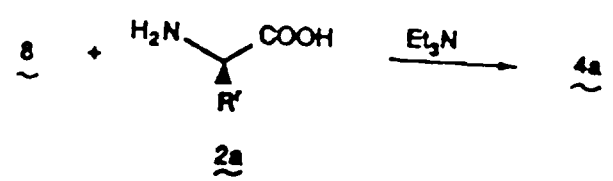
Outros ésteres de R^3 de compostos de fórmula I são preparados pelas técnicas normalizadas da esterificação, por exemplo N-(t-butoxicarbonil)-S-alil-(R)-cisteína é feita reagir com 2-(2-cloroetoxi)etanol na presença de um agente de associação, tal como DEC, e uma base, tal como a 4-dimetilaminopiridina, a função amina é desprotegida, e o éster do aminoácido resultante é feito reagir com um composto de fórmula I, de uma maneira semelhante à da descrita no Esquema 2.

Num outro exemplo, a N-(t-butoxicarbonil)-S-metiltiometil-(R)-cisteína é feita reagir com N,N-dietilbromoacetamida e um reagente tal como o carbonato de cézio, o éster resultante é desprotegido na função de amino, e uma reacção, semelhante à da descrição no Esquema 2, é levada a efeito.

Os compostos de fórmula I, em que R^3 é $-NR^7R^8$, são preparados por reacções de associação, como as descritas no precedente, nos Esquemas 1 e 2, substituindo o éster de aminoácido 2, por uma amida ou por uma amida substituída, como se representa no Esquema 3;

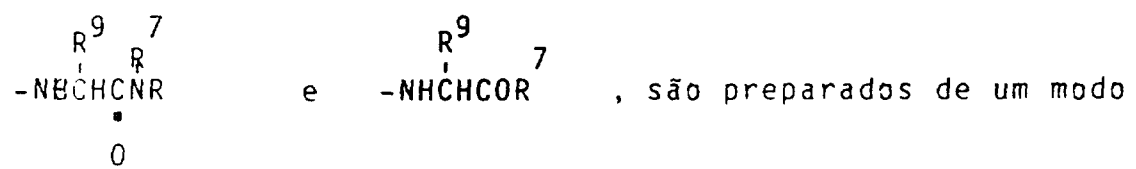


Alternativamente, os compostos de fórmula I, em que R^3 é $-NR^7R^8$, podem ser preparados associando um cloreto de propionilo de fórmula 8 com um aminoácido de fórmula 2a, na presença de uma base, e associando, em seguida, o grupo desejado $-NR^7R^8$ ao grupo carboxílico, fazendo uso de uma reacção típica de associação de péptidos. O Esquema 4 apresenta-nos um exemplo de um tal processo:



Um terceiro processo de preparação de compostos de formula I, em que R^3 é $-\text{NR}^7\text{R}^8$; compreende a reacção de um ácido propionico de formula 1, com um éster de t-butilo de um aminoácido de formula 2, a remoção do éster de t-butilo e a associação do grupo de $-\text{NR}^7\text{R}^8$ ao grupo do ácido carboxílico, como no precedente.

Os compostos, em que R^3 é



identico aquele em que R^3 é $-\text{NR}^7\text{R}^8$. Os compostos, em que Q é $\text{R}^{10}\text{CO}-$, podem ser preparados pelos processos conhecidos, por exemplo adicionando-se um mercaptoácidos de fórmula R^{10}COSH a um ácido acrílico, para se obter um ácido propionico tio-substituído, análogo aos compostos de formula I. Alternativamente, uma amida de formula I, em que Q é $-\text{SH}$, pode ser feita reagir com um composto de formula R^{10}COCl ,

na presença de uma base, para se obter o derivado desejado substituído de enxofre.

Os compostos, em que R^2 é R^{14} $(CH_2)_k-S(O)_{1-2}-(CH_2)_q-$, são preparados oxidando, com o peróxido de hidrogênio, o correspondente composto de alquiltio-alquilo substituído de fórmula I (por exemplo, aqueles em que R^2 é, por exemplo, $R^{14}(CH_2)_k-S-(CH_2)_q-$.

Os materiais de partida de fórmula 1 e 2 são conhecidos pela técnica, ou podem ser preparadas por processos bem conhecidos por peritos na técnica. Veja, por exemplo, a Patente No. 4.329.495, dos Estados Unidos da América, para a preparação de enantiômeros R e S do ácido 3-benzoiltio-2-benzilpropiónico.

Uma segunda finalidade do invento é a administração de uma combinação de um composto de fórmula I com um ANF.

Como foi indicado por Needleman e outro, uma diversidade de ANF têm sido isolados, até esta altura, tendo todos a mesma série de núcleos de aminoácidos 17, no interior de uma ponte de dissulfureto de cisteína mas com diferentes comprimentos de Termini-N.. Estes peptídeos representam fragmentos truncados de Terminação de (21 a 48 aminoácidos) de uma preprôhormona comum (151 e 152 aminoácidos para o homem e para as ratazanas, respectivamente). Peptídeos do 28-aminoácido do terminal de carboxi humano, porcino e bovino são idênticos e diferem dos peptídeos semelhantes nas ratazanas e nos ratos, em que aqueles contêm um grupo de metionina, na posição 12, enquanto que estes contêm a isoleucina. Tem-se verificado que diversos analogos

sintéticos de ANFs, que surgem naturalmente, têm uma acti-
 vidade biológica comparavel. Exemplos de ANFs, barangidos
 para o emprego, neste invento , são o AP 21 α humano (atrio-
 peptina I), AP 28 α humano, AP 23 α humano (atriopeptina
 II ou APII), AP 24 α humano, AP 25 α humano, AP 26 α
 humano, AP 33 α humano, e a correspondente série das rata-
 zanas, de cada umdos precedentes, em que Met 12 é Ile.
 Veja a Tabela I, para a uma comparação dos péptidos.

TABELA 1

Peptideo	Leu	Ala	Gly	Pro	Arg	Ser	Leu	Arg	Arg	Ser	Ser	Cys-S	Phe	Gly	Gly	Arg	Met*	Asp	Arg	Ile	Gly	Ala	Gln	Ser	Gly	Leu	Gly	Cys-S	Asn	Ser	Phe	Arg	Tyr	
AP 33
AP 28	Ser	Tyr
AP 26	Arg	Tyr
AP 25	Arg	Tyr
AP 24	Ser	Tyr
AP 23	Ser	Arg
AP 21	Ser	Ser

* Ile no péptido da ratazana

Uma terceira finalidade do invento é a administração de uma combinação de num inibidro de ACE com um composto de formula I.

Exemplos de inibidores de ACE são os divulgados no artigo de Wyvratt e outro, referido no precedente, e nas seguintes publicações: Patentes, todas dos Estados Unidos da America No.4.105.776, 4.468.519 4.555.506; 4.374.829; 4.462.943; 4.470.973; 4.470.972; 4.350.704; 4.256.761; 4.344.949; 4.508.729; 4.512.924; 4.410.520 e 4.374.847; e as seguintes Patentes estrangeiras ou os pedidos de patentes publicados: GB 2.095.682, EPA 50.800, EPA 79.522, EPA 79.002 e EPA 46.953.

Os que se seguem são os inibidores preferidos de ACE, para emprego na combinação deste invento: espiraprilo, enelaprilo, ramiprilo, perindoprilo, indolaprilo, lisinoprilo, pentoprilo, cilazaprilo, captoprilo, zofenoprilo, pivaloprilo, fosinoprilo e monocloridrato do ácido L-(5)-2-N-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil 7alanil7-1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dimetoxiisoquinolina-3-carboxilico.

O efeito anti-hipertensivo dos ácidos de mercapto-acilamino isolados e em combinação com os inibidores de ACE é determianda de acordo com o processo que se segue :

As ratazanas machos da estirpe de Sprague Dawley, pesando a 100 a 150 gramas, são anestesiados com éter, e o seu rim direito é retirado. Tres pilulas contendo acetato de DOC (acetato de desoxicorticosterona, DOCA, 25 mg por pilula) são implantadas subcutâneamente. Os animais, recuperados da cirurgia, são mantidos a alimentação normal das ratazanas, e é-lhes permitido o acesso livre a um fluido de NaCl a 1% e KCl a 0,2%, em vez de água da torneira, durante um periodo de 17 a 30 dias. Este processo traduz-se numa elevada ininterrupta da tensão arterial, e é uma alteração ligeira dos processos publicados (por exemplo, Brock e outro, 1982), que têm sido empregados para se produzir a hipertensão do sal de DOCA, na ratazana.

No dia da investigação, os animais são novamente anestesiados com éter, e a artéria caudal é canulada, para se medir a tensão arterial. A obstrução da cânula da arteria caudal é mantida uma com a infusão continua de dextrose em água, a um ritmos de 0,2 ml por hora. Os animais são colocados em gaiolas encarceradas, onde eles recuperam a consciência. A tensão arterial é medida com um cateter da artéria caudal, empregando-se um transdutor de tensão de Statham, ligado a um registador oscilográfico de Beckman. Em complemento, um dispositivo de controlo cárdiovascular (Buxco Electronics, Inc.) e um computador digital são empregados para se calcular as tensões arteriais.

Depois de um periodo de equilibrio de, pelo menos, 1,5 horas, os animais dosados subcutâneamente (1 ml por kg), com um veiculo (metilcelulose, designada a seguir, nesta Memoria Descritiva, por MC), ou

com um ácido de mercapto-acilamino, e a tensão arterial é controlada, durante 4 horas seguintes.

O efeito anti-hipertensivo dos ácidos de mercapto-acilamino, em combinação com ANF, é determinado de acordo com os processos, que se seguem:

Ratazanas machos, espontâneamente anti-hipertensivos (SHR), com a idade de 16 a 18 semanas e com o peso 270 a 350 gramas, são anestesiados com éter, e a aorta abdominal é canulada através da arteria da cauda. Os animais foram, em seguida, colocados em cárceres, para se recuperarem da anestesia (em menos do que 10 minutos), e permaneceram no seu interior, durante todo o tempo das experiências. Por meio de um transdutor de tensão (serie de Gould P23), os sinais analogos da tensão arterial são registados, num registador de Beckman 612. Um computador digital é de Buxco é utilizado para se obterem as tensões arteriais médias. A obstrução da cânula arterial é mantida com uma infusão continua de dextrose a 5%, com 0,2 ml por hora. Submeteram-se os animais a um periodo de equilibrio de 90 minutos. Os animais foram submetidos, primeiramente a um desafio de um ANF, tal como átriopeptina II (AP II) ou AP28 30 μ g por kg, intravenosa, ao fim de 60 minutos são tratados com o veiculo dos medicamentos ou com um ácido de mercapto-acilamino, subcutâneamente. Um segundo desafio de ANF é administrada, 15 minutos mais tarde, e a tensão arterial é controlada, durante 90 minutos seguintes.

O efeito anti-hipertensivo em SHR dos ácidos de mercapto-acilamino e dos inibidores de ACE, isolados e em combinação, é determinado como se segue:

Os animais são preparados, para a medição da tensão arterial, como foi descrito no precedente. Depois da estabilização, os animais são doseados, subcutaneamente ou oralmente, com os medicamentos dos testes ou com placebo, e a tensão arterial é controlada, durante as 4 horas seguintes.

As composições deste invento compreendem um ácido mercapto-acilamino, ou um ácido mercapto-acilamino e um ANF, ou um ácido mercapto-acilamino e um inibidor de ACE, em combinação com um veículo farmacologicamente aceitável, para administração a mamíferos. Uma diversidade de composições farmacológicas é adequada, de preferência para a administração oral ou parenteral, não obstante os sistemas de administração mecânica, tais como as composições de dosagem transdérmica estarem também abrangidas.

A dose anti-hipertensiva diária do composto ou combinações deste invento é a seguinte: para os ácidos mercapto-acilamino isolados, a dose é de 1 a 100 mg, por kg do peso do mamífero, por dia, administrado em doses únicas ou divididas; para a combinação do ácido mercapto-acilamino e um ANF, a dose típica é de 1 a 100 mg do ácido de mercapto-acilamino por kg do peso do mamífero, por dia, em doses únicas ou divididas, com 0,001 a 0,1 mg de ANF por kg do peso do mamífero, por dia, em doses única ou divididas, e para a combinação do ácido mercapto-acilamino

com um inibidor de ACE, a dose típica de 1 a 100 mg do ácido mercapto-acilamino, por kg do peso do mamífero, por dia, em doses únicas ou dividida, com 0,1 a 30 mg do inibidor de ACE, por kg do peso do mamífero, por dia, em doses única ou divididas. A dose exacta de qualquer componente ou combinação, a ser administrado, é determinada pelo clínico assistente, e é dependente do vigor do composto administrado, da idade, do peso, da doença e da reacção do paciente. Os compostos deste invento não são tóxicos, à dose eficiente terapêuticamente.

De um modo geral, no tratamento de seres humanos com hipertensão, os compostos, ou combinações, deste invento podem ser administrados a doentes num grau de dosagem como a que se segue: para o tratamento com os ácidos de mercapto-acilamino isolados, cerca de 10 a cerca de 500 mg por dose, administrada de 1 a 4 vezes por dia, dando-se assim, uma dose total diária de cerca de 10 a 2.000 mg por dia; para a combinação do ácido mercapto-acilamino com ANF, cerca de 10 a cerca de 500 mg de ácido mercapto-acilamino por dose, dada de 1 a 4 vezes por dia, e cerca de 0,001 a cerca de 1 mg de ANF dada de 1 a 6 vezes por dia (grau de dose diária total de 10 a 2.000 mg por dia, e 0,001 a 6 mg por dia, respectivamente); e para a combinação de um ácido mercapto-acilamino com um inibidor de ACE, cerca de 10 a cerca de 500 mg do ácido mercapto-acilamino por dose, dada de 1 a 4 vezes por dia, e cerca de 50 mg de inibidor de ACE, dada de 1 a 3 vezes por dia (grau de dose diária de total de 10 a 2.000 mg por dia, e 5 a 150 mg por dia, respectivamente). Quando os componentes de uma combinação são administrados separadamente, o número de doses de cada componente, dado por dia, pode não ser, necessariamente, o mesmo, por exemplo, quando um componente possa ter uma duração de actividade superior, terá, por isso, de ser administrado com menor frequência.

As composições orais típicas incluem os comprimidos, as cápsulas, os xaropes, os elixires e as suspensões. As composições injectáveis típicas incluem as soluções e as suspensões. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis típicos podem ser empregados, nas citadas composições.

Seguem-se os exemplos de tais composições. "Medicamento" refere-se a qualquer ácido mercapto-acilamino do invento em consideração. O inibidor de ACE" refere-se a qualquer dos inibidores de ACE, referidos anteriormente, especialmente os que figuram na relação dos inibidores de ACE preferidos. O "peptido atrial" refere-se a qualquer um dos péptidos atriais anti-hipertensivos, especialmente os relacionados na Tabela 1.

Exemplo 1

Comprimidos

Formula

<u>No.</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/por comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
1	Medicamento	50	400
2	Lactose	122	213
3	Fécula de milho, Grau de alimentação, como uma pasta da/a 10%, em água purificada	30	40
4	Fécula de milho, Grau de alimentação	45	40
5	Estearato de magnésio	<u>3</u>	<u>7</u>
	Peso aproximado p/comprimido	250	700

Processo de Manufatura

Misture as substancias No. 1 e 2, num misturador adequado, durante 10 a 15 minutos. Granule a mistura com a substancia no.3. Triture os granulos húmidos, atarves de uma peneira grosseira (por exemplo, 1/4) se for necessario. Seque os grânulos húmidos. Peneire os grânulos secos, se for necessario, e misture com a substancia No.4, e misture durante 1 a 3 minutos. Comprima a mistura até a dimensaõ aproximada e pesa-a numa máquina de comprimidos adequada.

Exemplo 2

Medicamento para injeção (por frasco pequeno)

	<u>Gramas p/frasco pequeno</u>	<u>Gramas p/frasco pequeno</u>
Medicamento : Pó esterilizado	0,5	1,0

Adicione água esterilizada para injeção ou água bacterioestática para injeção, para reconstituição.

Exemplo 3

Medicamento para solução injectável

<u>Ingrediente</u>	<u>mg/ml</u>	<u>mg/ml</u>
Medicamento	100	500
Metilparabém	1,8	1,8
Propilparabém	0,2	0,2
Bissulfito de sódio	3,2	3,2
Edetato de dissódio	0,1	0,1
Sulfato de sódio	2,6	2,6
Água para injeção, a necessária ad.	1,0 ml	1,0 ml

Processo de Manufatura

Dissolva os parabéns numa porção (85% do volume final) de água para injeção, a 65 a 70°C. Arrefeça até 25 a 35°C. Carregue e dissolva o bissulfito de sodio, o edetato de sodio e o sulfato de sodio. Carregue e dissolva o medicamento. Leve a solução até o volume final, adicionando-se água para injeção. Filtre a solução, através de uma membrana de 0,22u, e encha os recipientes adequados. Finalmente, esterilize as unidades, num autoclave.

Exemplo 4

Medicamento para injeção

(por frasco pequeno)

grama p/frasco pequeno

Medicamento 1,0

Citrato de sodio 0,05

O pH é ajustado para 6,2 , empregando-se uma solução de acido citrico a 0.1N.

Adicione água esterilizada para injeção ou água bacterioestática para injeção, para reconstituição.

Exemplo 5

Comprimidos

Formula

<u>No.</u>	<u>Ingredientes</u>	<u>mg/por comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
1	Medicamento	50	400
2	Inibidor de ACE	25	50
3	Lactose	97	188
4	Fecula de milho, grau da alimentação, como uma pasta a 10%, em água purificada	30	40
5	fecula de milho, Grau da alimentação	45	40
6	Estearato de magnésio	<u>3</u>	<u>7</u>
	Peso aproximada do comprimido	250	700

Processo de Manufactura

Prepare os comprimidos, como no Exemplo 1.

14

Exemplo 6

Comprimidos

Formula

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/por comprimido</u>
1	Inibidor de ACE	50
2	Lactose	122
3	fecula de milho, grau de alimen tação, como uma pasta a 10% em água purificada,	30
4	fecula de milho, Grau de alimen tação	45
5	Estearato de magnesio	<u>3</u>
	Peso aproximado do comprimido	250

Processo de manufactura

Prepare os comprimidos, como no Exemplo 1.

Exemplo 7


Comprimidos

formula

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
1	Medicamento	50	400
2	peptido atrial	0,1	1
3	lactose	121,9	212
4	fecula de milho, grau de alimentação, como uma pasta a 10%, em água purificada	30	40
5	fecula de milho, grau da alimentação	45	40
6	Estearato de magnesio	<u>3</u>	<u>7</u>
		250	700

Processo de manufactura

Prepara os comprimidos, como no Exemplo 1.



Exemplo 8

Comprimidos

formula

<u>No.</u>	<u>Ingrediente</u>	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
1	peptido atrial	0,1	1
2	lactose	61	121
3	fecula de milho, como uma pasta a 10%, em agua purificada	15	30
4	fecula de milho	22,4	45
5	estearato de magensio	<u>1,5</u>	<u>3</u>
		100	200

Processo de Manufatura

Prepare os comprimidos, como no Exemplo 1.

Seguem-se as descrições das preparações dos materiais de partida típicos e os exemplos dos processos para a preparação dos compostos de formula I.

Preparação 1

Hidrocloreto de S-Alil-(R)-Cisteinamida

Fase 1 : N-t-butiloxicarbonil-S-alil-(R)-ciste-ina;

Trate S-alil-(R)-cisteína (1,42 gramas) em THF (20 ml) e MeOH (5ml) com bicarbonato de di-t-butilo (2,1 gramas) e trietilamina (2,5 ml) e agite a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Concentre a mistura no vacuo, dilua com água, e extraia com hexano. Adicione a solução aquosa com KHSO_4 , e extraia com EtOAc. Concentre a solução de EtOAc seca (MgSO_4) no vacuo, para se obter o composto em epigrafe como um óleo límpido.

De uma maneira semelhante, empregando-se o aminoácido adequado, prepara-se:

N-t-Butoxicarbonil-S-metiltiometil-(R)-cisteína, um sólido branco, com um ponto de fusão de 79 a 80°C

$$[\alpha]_D^{26} = -33,0^\circ \text{ (MeOH)}.$$

Fase 2: N-t-Butiloxicarbonil-S-alil-(R)-cisteinamida

Faça reagir N-t-butiloxicarbonil-S-alil-R-cisteína (2,02 gramas) com trietilamina (2,5 ml) em THF (25 ml). Arrefeça a mistura até 0 a 5°C. Adicione o cloroformato de etilo (1,4 ml) em THF (5ml) gota a gota e lentamente, durante mais 5 minutos, e agite a mistura de reacção, durante 15 minutos. Adicione o hidróxido de amónio (29%, 0,8 ml) em THF (5 ml), gota a gota e lentamente. Deixe a mistura de reacção e aquecer-se, até à temperatura ambiente, e agite durante 18 horas. Filtre a mistura da reacção e concentre o filtrado no vacuo. Dissolva o residuo resultante em EtOAc, e extraia com H₂O e salmoura. Concentre a solução de EtOAc seca (MgSO₄) no vacuo, para se obter um solido branco, com o ponto de fusão de 105 a 108°C $[\alpha]_D^{26} = -13,9^\circ$ (MeOH).

De uma maneira semelhante, prepare N-t-butiloxicarbonil-S-metilometil-(R)-cisteinamida, um solido branco, com o ponto de fusão de 108 a 109°C $[\alpha]_D^{26} = -21,6^\circ$ (MeOH).

Fase 3: Hidrocloreto de S-alil-(R)-cisteinamida

Trate o produto da fase 1 (1,52 gramas) com HCl a 9% em dioxano (25 ml), a 0°C, e mantenha a mistura resultante a 0°C, durante 20 horas. Concentre a mistura da reação no vácuo. Triture com Et₂O e seque no vácuo, para se obter o composto em epigrafe, um sólido castanho-amarelado, com o ponto de fusão de 163 a 167°C, $[\alpha]_D^{26} = 0,08$ (MeOH).

De uma maneira semelhante, prepare o hidrocloreto de S-metilmetil-(R)-cisteinamida um sólido castanho-amarelado, com o ponto de fusão de 166°C $[\alpha]_D^{26} = -3,6^{\circ}$ (MeOH).

Exemplo 1

N-3-benzotio-2(S)-benzilpropionil-7-S-alil-(R)-cisteinamida

Adicione o ácido 3-benzotio-2(S)-benzilpropionico (0,92 gramas) ao hidrocloreto de S-alil-(R)-cisteinamida (0,6 gramas). Hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (DEC) (0,64 gramas) 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,47 gramas) e N-metilmorfolina (NMM) (0,7 ml) em dimetilformamida (DMF) (5 ml), e agite a mistura resultante, à temperatura ambiente, durante 20 horas. Concentre a mistura da reação no vácuo, e partilhe

o resíduo entre o acetato de etilo e água. Concentre a solução de acetato de etilo seca ($MgSO_4$) no vácuo. Cromatografe o resíduo resultante sobre o gel de sílica luminoso (200ml), empregando-se acetato de etilo:hexano (7:13) (2L) e em seguida 1:1 como eluente, para se obter o composto em epigrafe, como um sólido branco, com o ponto de fusão de 152 a 156°C $[\alpha]_D^{26} = -88,0^\circ$ (MeOH).

De uma maneira semelhante, substitua a S-metiltiometil-(R)-cisteinamida pelo composto alilo, para se obter a N-[-3-benzoiltiometil-2(S)-benzilpropionil]-S-metiltiometil-(R)-cisteinamida, um sólido branco, com o ponto de fusão de 146 a 150°C, $[\alpha]_D^{26} = -101,1^\circ$ (MeOH) ^

De uma maneira semelhante, substitua o ácido 3-acetiltio-2(S)-benzilpropionico, ou o correspondente composto 2(R), pelo composto de 3-benzoiltio, para se obter:

N-[-3-acetiltio-2(S)-benzilpropionil]-S-alil-(R)-cisteinamida, um sólido branco, com o ponto de fusão de 116 a 120°C $[\alpha]_D^{26} = 61,6^\circ$ (MeOH);

N-[-3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil]-S-alil-(R)-cisteinamida, um sólido castanho-amarelado, com o ponto de fusão de 95 a 99°C, $[\alpha]_D^{26} = -1,6^\circ$ (MeOH);

N-[-3-acetiltio-2(θ)-benzilpropionil]-S-metiltiometil-(R)-cisteinamida, um sólido branco, com o ponto de fusão de 106 a 108°C $[\alpha]_D^{26} = 59,1^\circ$ (MeOH); e

N-[-3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil]-S-metiltiometil-(R)-

-cisteínamida, um sólido levemente alaranjado, com o ponto de fusão de 84 a 85°C, $[\alpha]_D^{26} = -8,6^\circ$ (MeOH)

Uma vez mais, de uma maneira semelhante, substitua o ácido 3-acetiltio-2(S)-benzilpropionico, ou o correspondente composto de 2(R) pelo composto de 3-benziltio, e substitua o éster de etilo de S-metiltio metil-(R)-cisteína pela correspondente amida, para se obter:

o éster de etilo de N-[3-acetiltio-2(S)-benzilpropionil]-S-metiltio metil-(R)-cisteína, um sólido branco, com o ponto de fusão de 52 a 53°C, $[\alpha]_D^{26} = -76,4^\circ$ (MeOH); e

o éster de etilo de N-[3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil]-S-metiltio metil-(R)-cisteína um sólido branco, com o ponto de fusão de 56 a 57°C, $[\alpha]_D^{26} = -7,7^\circ$ (MeOH).

Exemplo 2Ester de 2-(2-cloroetoxi)etilo em N-[2(S)-Acetiltio
metil-3-fenilpropionil]-S-Alil-(R)-cisteina

Fase 1: Combine N-(t-butoxicarbonil)-S-alil-(R)-cisteina (5,0 gramas), 2-(2-cloroetoxi)etanol (2,38 gramas) e 4-dimetilaminopiridina (20 mg) em THF (25 ml). Adicione DEC (4,02 gramas). Adicione DMF (10 ml) agite de um dia para o outro, concentre e partilhe entre EtOAc e HCl a 1N. Seque ($MgSO_4$) e concentre, para se obter o éster de 2-(2-cloroetoxi)etilo, como um óleo âmbar, $[\alpha]_D^{26} = -22,4^\circ$ (MeOH).

Fase 2: Trate o éster da Fase 1, com HCl a 9% dioxano 10 ml. Armazene a $0^\circ C$, de um dia para o outro, concentre e triture o resíduo com Et_2O , para se obter o hidrocloreto com um sólido castanho-amarelado, com o ponto de fusão de 84° a $86^\circ C$, $[\alpha]_D^{26} = -0,6^\circ$ (MeOH);

Fase 3 De uma maneira semelhante, à da descrita no Exemplo 1, Fase 1, condense o cloridato da Fase 2 (1,8 gramas), com o ácido 2(S)-acetiltio metil-3-fenilpropionico (1,41 gramas) e cromatografe, para se obter o composto em epigrafe, como um óleo incolor $[\alpha]_D^{26} = -52,8^\circ$ (MeOH)

De uma maneira semelhante, substituindo-se o cloreto de 2(R)-acetiltiometil-3-fenilpropionilo, na Fase 3, obtém-se:

o éster de 2(2-cloroetoxi)etilo de N-[2(R)-acetiltiometil-3-fenilpropionil]-S-alil-(R)-cisteína, um óleo incolor $[\alpha]_D^{26} = +9,8^\circ$ (MeOH).

Exemplo 3

Ester de 2-(2-cloroetoxi)etilo de N-[2(S)-Benziltio-3-fenilpropionil]-S-alil-(R)-cisteína

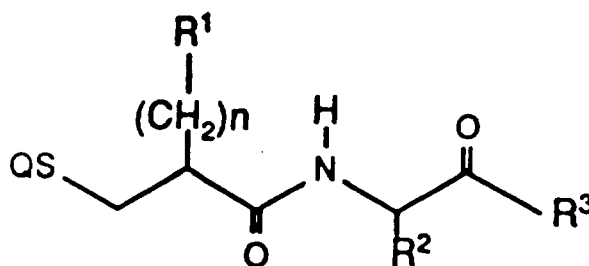
Combine o produto do Exemplo 2, Fase 2 (0,704 grama), com o ácido 2(S)-benziltiometil-3-fenilpropionico (0,7 gramas), HOBT (0,36 grama) e NMM (0,49 gramas) em DMF (5 ml). Adicione DEC (0,49 gramas) e agite durante 18 horas. Concentre e partilhe entre EtOAc e H₂O. Lave com HCl a 1N, com salmoura, e concentre. Cromatografe o resíduo resultante sobre o gel de sílica luminoso (200 ml) (EtOAc: hexano 1:4 como eluente), para se obter o composto em epigrafe, um sólido branco, com o ponto de fusão de 71 a 74°C $[\alpha]_D^{26} = -55,2^\circ$ (MeOH).

Empregando-se um processo semelhante ao do descrito nas fases 1 e 2 do Exemplo 2, prepara-se o hidrocloreto do éster de 2-(2-cloroetoxi)etilo de N-t-(butoxicarbonil)-S-metiltiometil-(R)-cisteína, e, em seguida, seguindo-se um processo semelhante ao do descrito no precedente imediato, prepara-se:

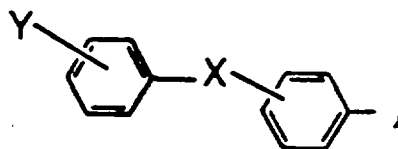
o éster de 2-(2-cloroetoxi)etilo de N-[2(S)-benziltio-3-fenilpropionil]-S-metiltiometil-(R)-cisteína, um sólido branco, com o ponto de fusão de 70 a 71°C, $[\alpha]_D^{26} = -63,5^D$ (MeOH).

REIVINDICAÇÕES

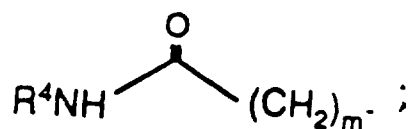
1ª. - Processo para a preparação de um composto, com a fórmula estrutural



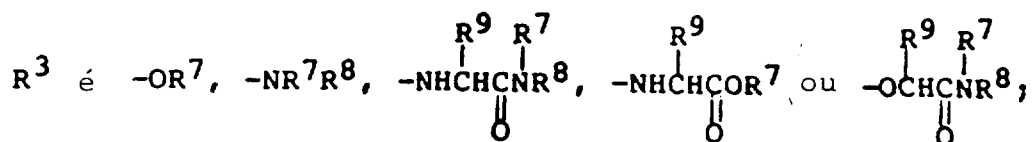
em que R^1 é $Y-C_6H_4-$, $Y-C_6H_4S-$, $Y-C_6H_4O-$,



-naftilo, B-naftilo, furilo, tienilo, benzofurilo, benzotienilo, $H_2N(CH_2)_m-$, difenilmetilo, ou



R^2 é $R^{14}(CH_2)_kS(O)_{0-2}(CH_2)_q-$ ou $R^6OCO(CH_2)_q-$;

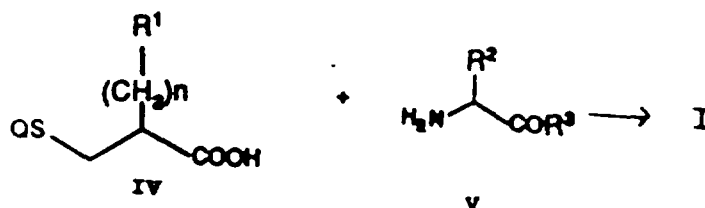


R^4 é hidrogénio, alquilo ou $Y^1-C_6H_4-$; R^{14} é alquilo inferior mono-insaturado, hidroxil, alcoxi ou alquiltio, com a ressalva, de que, quando R^{14} é hidroxil ou alcoxi, K é 2 ou 3, e de que, quando R^{14} é um alquilo mono-insaturado ou um alquiltio mono-insaturado, K é 1, 2 ou 3; R^6 é di-hidroxialquilo, dialcoxialquilo, alcoxi-alcoxi-alquilo, haloalquilo, (haloalcoxi)alquilo ou alquilo substituído por um anel saturado de 5 a 6 elementos compreendendo 1 a 2 átomos de oxigénio como elementos do anel, em que os átomos de carbono do anel podem ser substituídos por 0 a 2 substituintes alquilo; R^7 e R^8 são, independentemente, R^6 , H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo ou arilalquilo, R^7 e R^8 , em conjunto com o azoto, ao qual eles estão ligados, completam um anel de 5 a 7 elementos, em que um dos 4 e 6 elementos do anel compreendendo R^7 e R^8 pode ser um átomo de azoto, um átomo de azoto substituído com alquilo ou um átomo de oxigénio, e em que o anel pode ser substituído, nos átomos de carbono do anel, por substituintes escolhidos dos grupos de alquilo e de hidroxil; R^9 é hidrogénio,

alquilo, carboxialquilo, mercaptoalquilo, alquiltioalquilo, aminoalquilo, hidroxialquilo, fenilalquilo, hidroxifenilalquilo, guanidinoalquilo, imidazolilalquilo, indolilalquilo, ou carbambilalquilo; n é 0 a 2; m e k são, independentemente, 0 a 3; q é 1 a 4; X e X¹ são independentemente, uma ligação, -O-, -S-, ou -CH₂-; O é hidrogénio ou R¹⁰CO-; R¹⁰ é alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, dialquilamino, Y²-C₆H₄-alquilo, alcoxi, Y²-C₆H₄-, naftilo, furilo, tienilo ou piridilo; Y, Y¹ e Y², independentemente, representam um, ou mais substituintes, seleccionados de H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, OH, F, Cl, Br, CN, -CH₂NH₂, -CO₂H, -CO₂alquilo, -CONH₂ e fenilo; e dos seus sais de adição de ácidos farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por se utilizar um processo adequado, seleccionado de entre os procesos seguintes A e B, e em que O, R¹, R², R³ e n são como foi atrás definido, incluindo uma protecção adequada:

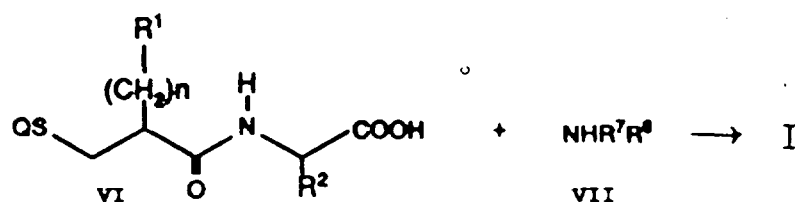
Processo A:

condensação de um ácido 3-tiopropiónico de formula IV, ou de um seu derivado reactivo, com uma amina de formula V



Processo B:

para a preparação de compostos de formula I, em que R^3 é $-NR^7R^8$, condensação de um (3-tiopropionil)amino-acido de formula VI, ou de um seu derivado reactivo, com uma amina de formula VII



em que ambos os processos A e B são seguidos pelo isolamento do isómero preferido, se for desejado, e pela remoção dos grupos de protecção, se for necessário, para dar origem aos produtos desejados, e, se for desejado, pela preparação de um seu sal.

2^a.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto, em que R^2 é $R^{14}(\text{CH}_2)_k\text{S(O)}_{0-2}(\text{CH}_2)_q-$.

3^a.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por se preparar um composto em que R^{14} é alquilo inferior mono-insaturado ou alquilinferior mono-insaturado.

4ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar um composto, em que R^1 é $Y-C_6H_4$.

5ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar um composto, em que Q é hidrogénio ou $R^{10}CO$ - em que R^{10} é alquilo ou fenilo.

6ª.- Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se preparar um composto, em que R^3 é $-OR^7$ ou $-NR^7R^8$.

7ª.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto que é

N-3-benziltio-2(S)-benzilpropionil7-S-alil-(R)-cistefnamida;

N-3-benziltiometil-2(S)-benzilpropionil7-S-metiltiometil-(R)-cistefnamida;

N-3-acetiltio-2(S)-benzilpropionil7-S-alil-(R)-cistefnamida;

N-3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil7-S-alil-(R)-cistefnamida;

N-3-acetiltio-2(S)-benzilpropionil₇-S-metiltiometil-(R)-cistefnamida;

N-3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil₇-S-metiltiometil-(R)-cistefnamida;

éster etílico de N-3-acetiltio-2(S)-benzilpropionil₇-S-metiltiometil-(R)-cistefna

éster etílico de N-3-acetiltio-2(R)-benzilpropionil₇-S-metiltiometil-(R)-cistefna;

éster 2-(2-cloroetoxi)etilico de N-2(S)-acetiltiometil-3-fenilpropionil₇-S-alil-(R)-cisteina;

éster 2-(2-cloroetoxi)etilico de N-2(R)-acetiltiometil-3-fenilpropionil₇-S-alil-(R)-cistefna;

éster 2-(2-cloroetoxi)etilico de N-2(S)-benzoiltio-3-fenilpropionil₇-S-alil-(R)-cistefna;

éster 2-(2-cloroetoxi)etilico de N-2(S)-benzoiltio-3-fenilpropionil₇-S-metiltiometil-(R)-cistefna; e

N-2(R,S)-mercaptometil-3-fenilpropionil₇-S)-aspartato de β -benzilo.

8ª.- Processo para a preparação de uma composição farmacéutica, caracterizado por se incluir na referida composição, como ingrediente activo, um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7.

9ª.- Método para o tratamento da hipertensão e/ou da insuficiência cardíaca congestiva, caracterizado por se administrar a um paciente um composto obtido de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, sendo a gama de dosagem com qualquer composto activo de 1 a 100 mg por kg de peso corporal por dia.

Lisboa, 15 de Dezembro de 1988



I. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial do Proprietário Industrial
RUA VICTOR GORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA