

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO.

N.º 99810 Y

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

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE AMIDAS DE
AMINOÁCIDOS SUBSTITUÍDOS"

INVENTORES: DR. HORST JURASZYK, DR. CLAUD J. SCHMITGES,
DR. KLAUS-OTTO MINCK e DR. PETER RADDATZ

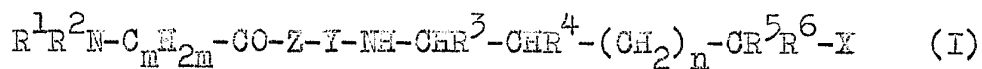
Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

na Alemanha em 14 de Dezembro de 1990 sob o N.º P40 40 056.5

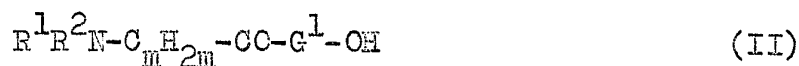
W. J. J. J.

RESUMO:

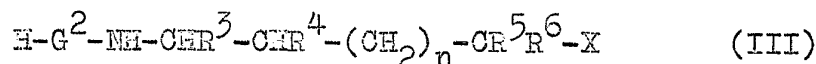
A invenção refere-se a um processo para a preparação de amidas de aminoácidos de fórmula geral I



na qual m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Z, Y e X possuem as significações referidas nas reivindicações, e dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis, que compreende a reacção entre um ácido carboxílico de fórmula geral II



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



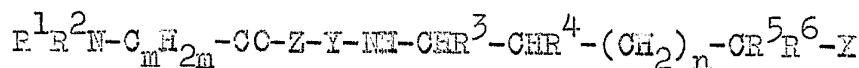
nas quais

os símbolos G¹, G², m, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e X têm as significações mencionadas nas reivindicações e eventualmente no composto de fórmula I assim obtido se libertar o grupo amino ou hidroxil por reacção com um agente de solvolise ou de hidrogenólise e/ou se acilar um grupo amino livre por tratamento com um agente acilante e/ou se transformar o composto de fórmula I num sal de adição de ácido.

Os compostos de fórmula geral I inibem a actividade da renina do plasma sanguíneo humano.

W. J. ...

A invenção refere-se a novas amidas de aminoácidos substituídos de fórmula geral I



(I)

na qual

Z significa $-W-CR^7 R^8-CO$;

W significa CH_2 , O ou NH;

Y significa Abu, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, (S-A)-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, terc.-Leu, Lys, Mal, Met, Met(O₂), α Nal, β Nal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, (O-A)-Ser, (O-Ar-alquil)-Ser, Isoser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr ou Val;

em que pode também estar ausente um dos grupos Y e Z;

X significa OH, OA, OR^{10} , OSO_2A ou OSO_2Ar ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^8 significam, cada um, um átomo de hidrogênio, A, Ar, Ar-alquil, Het, Het-alquil, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono, insubstituído ou substituído uma ou mais vezes por A, AO e/ou Hal; cicloalquilalquilo com 4 a 11 átomos de carbono; bicicloalquilo ou tricicloalquilo, tendo cada um 7 a 14 átomos de carbono; bicicloalquilalquilo ou tricicloalquilalquilo tendo cada um 8 a 18 átomos de carbono;

$R^1 R^2 N$ significa também um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino ou piperazino, respectivamente insubstituído ou substituído por A, OH, NH_2 , NHA, NA_2 , NHR^{10} , $NH-CO-C_x H_{2x} - O-R^9$, $NH-CO-O-C_x H_{2x} - R^9$, hidroxialquilo, COOH, COOA, $CONH_2$, aminoalquil, HAN-alquil, A_2N -alquil, A_3N^+ alquil An^e , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidinilo ou guanidinilalquil;

W. J. J. J.

R^4 significa OH ou NH_2 ;

R^5 e R^6 significam, cada um, A, alcenilo ou alcinilo, tendo cada um até 8 átomos de carbono ou Ar-alquil;

R^7 significa hidrogênio ou A;

$-CR^{5,6}-$ significa também 1,1-cicloalquilideno com 2 a 6 átomos de carbono;

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

R^{10} significa A-CO-, Ar-CO-, Ar-alquil-CO- ou A-NH-CO-;

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

n significa 0 ou 1;

Ar significa fenilo insubstituído ou fenilo substituído uma ou mais vezes por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxialquilo, NH_2 , NHA, NA_2 , NHR^{10} , $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NEA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alquil, EAN-alquil, A_2N -alquil, A_2N^{\oplus} -alquil An^{\ominus} e/ou guanidinilalquilo; ou naftilo insubstituído;

Het significa um radical heterocíclico saturado ou insaturado pentagonal ou hexagonal, tendo 1 a 4 átomos de azoto, de oxigênio e/ou de enxofre, que pôde ser condensado com um anel de benzeno e/ou pode ser substituído, uma ou mais vezes, por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , carboniloxigênio, NH_2 , NHA, NA_2 , NHR^{10} , $NH-COOA$, $NHCooAr$, $NHCooCH_2Ar$, $NH-SO_2-A$, SA, SO-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NEA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, Ar-alquil, Ar-alcenilo, hidroxialquil, amino-alquil, EAN-alquil, A_2N -alquil e/ou A_3N^{\oplus} -alquil An^{\ominus} e/ou cujos heteroátomos de azoto e/ou de enxofre também podem ser oxidados;

Hal significa flúor, cloro, bromo ou iodo;

An^{\ominus} significa um anião, que também pode não estar presente, quando em vez dele existe, um grupo carboxi contido no

W. J. J. J.

- 5 -

composto de fórmula geral I sob a forma dum anião de carboxilo;

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

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

Compostos semelhantes são conhecidos por meio das patentes europeias EP-A-189203, EP-A-307837, EP-A-311012 e da patente da Organização Mundial da Propriedade Industrial WO 90/07521.

A invenção tem por objectivo proporcionar novos compostos com propriedades valiosas, em especial, aqueles que podem ser utilizados na preparação de medicamentos.

A Requerente descobriu agora que os compostos de fórmula geral I e os seus sais possuem propriedades muito valiosas. Principalmente, eles inibem a actividade da renina no plasma humano. Esta acção 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 o facto de os mencionados compostos serem inibidores muito específicos da renina: para a inibição de outras aspartilproteinasas (por exemplo, pepsina e catepsina D) são geralmente necessárias concentrações elevadas, em regra, 100 a 1 000 vezes maiores dos referidos compostos para a inibição da renina. As actividades dos compostos sobre a pressão sanguínea e/ou sobre o ritmo cardíaco, assim como a inibição da actividade da renina no plasma sanguíneo podem ainda ser determinadas em macacos despertos, por exemplo em macacas (*Macaca fascicularis*); neste caso, pode-se medir a

W. J. Wood

pressão sanguínea e o ritmo cardíaco recorrendo ao método de M. J. Wood et al., "J. Hypertension 4, 251-254 (1985)". Para estimular a actividade da renina, convenientemente os animais são, neste caso, previamente tratados com um salurético. Podem-se obter amostras de sangue para a determinação da actividade da renina no plasma sanguíneo mediante punção da veia femoral.

Os compostos podem ser utilizados como substâncias activas de medicamentos na medicina humana ou veterinária, em especial para a profilaxia e tratamento de doenças cardíacas, circulatórias e vasculares, principalmente da hipertonia, insuficiência cardíaca e hiperaldosteronismo. Além disso, pode-se utilizar os referidos compostos para fins de diagnóstico, a fim de determinar, em pacientes que sofrem de hipertonia ou hiperaldosteronismo, a possível contribuição da actividade da renina para a manutenção do estado patológico. Os mencionados ensaios de diagnóstico podem ser efectuados de forma semelhante à que se encontra descrita na patente europeia EP-A-77 028.

As abreviaturas apresentadas no texto acima e a seguir dos radicais de aminoácidos, representam, para os radicais -NR'-R"-CO, geralmente -NH-CHR-CO- (na qual R, R' e R" têm as significações específicas conhecidas para cada aminoácido) os seguintes aminoácidos:

Abu	ácido 2-aminobutírico
Ala	alanina
β Ala	beta-alanina
Arg	arginina
Asn	asparagina
Asp	ácido aspártico

W. J. ...

Bia	3-(2-benzimidazolil)-alanina
Gal	3-ciclo-hexilalanina
Cys	cisteína
S-A-Cys	S-alquilcisteína
S-Me-Cys	S-metilcisteína
Dab	ácido 2,4-diaminobutírico
Gln	glutamina
Glu	ácido glutâmico
Gly	glicina
His	histidina
N(im)-A-His	histidina substituída por A na posição 1 ou 3 do anel de imidazol
Hph	homofenilalanina (ácido 2-amino-4-fenilbutírico)
Ile	isoleucina
Isoser	isoserina (ácido 3-amino-2-hidroxiopropiônico)
Leu	leucina
terc.-Leu	terc-leucina
Lys	lisina
Mal	3-(p-metoxifenil)-alanina
Met	metionina
Met(O ₂)	S,S-dióxido de metionina
αNal	3-(alfa-naftil)-alanina
βNal	3-(beta-naftil)-alanina
Nbg	2-norbornilglicina
Nle	norleucina
N-Me-His	N-metil-histidina

C. F. Martins

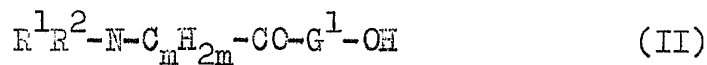
N-Me-Phe	N-metil-fenilalanina
Nva	norvalina
Orn	ornitina
Phe	fenilalanina
Pia	3-(piperidil)-alanina [por exemplo, 2-Pia = 3-(2-piperidil)-alanina]
Pro	prolina
Pya	3-(piridil)-alanina [por exemplo, 3-Pya = 3-(3-piridil)-alanina]
Ser	serina
(O-A)-Ser	O-alquilserina
(O-Ar-alquil)-Ser	O-Ar-alquilserina
Thr	treonina
Tia	3-(tienil)-alanina [por exemplo, 2-Tia = 3-(2-tienil)-alanina]
Tic	ácido 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolino-1-carboxílico
Tiz	3-(tiazolil)-alanina [por exemplo, 2-Tiz = 3-(2-tiazolil)-alanina]
Trp	triptofano
Tyr	tirosina
Val	valina
	Além disso,
BCC	terc-butoxi-carbonilo;
BOM	benziloximetilo;
imi-BOM	benziloximetilo na posição 1 do anel de imidazol;

CBZ	benziloxicarbonilo;
DCCI	diciclo-hexil-carbodiimida;
DMF	dimetilformamida;
DNP	2,4-dinitrofenilo;
imi-DNP	2,4-dinitrofenilo na posição 1 do anel de imidazol;
ETOC	etoxicarbonilo;
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo;
HOBt	1-hidroxibenzotriazol;
IPOC	isopropoxicarbonilo;
Pla	o radical do ácido fenil-láctico $-O-CH(CH_2C_6H_5)-$ $-CO-$ (forma S);
POA	fenoxiacetilo;
THF	tetra-hidrofurano.

Na medida em que os aminoácidos anteriormente citados podem existir em várias formas enantioméricas, assim, no texto anterior e a seguir, estão incluídas por exemplo como participantes dos compostos de fórmula geral I, todas estas formas e também as suas misturas (por exemplo as formas DL). As formas L são as preferidas. Quando no texto a seguir se citam compostos individuais, as abreviaturas dos mencionados aminoácidos, referem-se respectivamente à forma L, desde que nada for expresso em contrário.

É objecto da invenção, além disso, um processo para a preparação duma amida de ácido de fórmula geral I de acordo com a reivindicação 1, assim como de seus sais, caracterizado pelo facto de se libertar um dos seus derivados funcionais por tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolisante, ou se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II

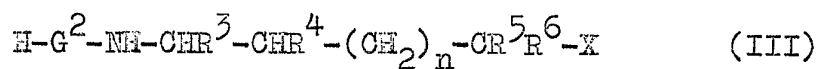
W. J. ...



na qual

- G^1 (a) não está presente
(b) significa -Z-
(c) significa -Z-Y-,

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



na qual

- G^2 (a) significa -Z-Y-
(b) significa -Y-
(c) está omitido,

ou, num composto de fórmula geral I, se libertar eventualmente um grupo amino e/ou um grupo hidroxil funcionalmente modificado, por tratamento com agentes solvolisantes ou hidrogenolizantes, e/ou se acilar um grupo amino livre por tratamento com um agente acilante e/ou se transformar um composto de fórmula geral I, num dos seus sais por tratamento com um ácido.

No texto anterior e a seguir, os radicais ou os parâmetros R^1 até R^{10} , W, X, Y, Z, m, n, x, Ar, Het, Hal, An, A, G^1 e G^2 têm as significações mencionadas nas descrições das fórmulas gerais I, II ou III, caso não seja indicado o contrário.

Nas fórmulas anteriores, A possui 1 a 8, de preferência 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono. A significa, de preferência, metilo, e ainda etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo ou terc-butilo; além disso, significa também pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo ou 3-metilbutilo;

Alfama

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-metil-ciclopentilo, 2-metilciclopentilo ou 3-metilciclopentilo; 1-metil-ciclo-hexilo, 2-metil-ciclo-hexilo, 3-metil-ciclo-hexilo ou 4-metil-ciclo-hexilo.

Correspondentemente, cicloalquilalquilo significa, de preferência, ciclopropilmetilo, 2-ciclopropiletilo, ciclobutilmetilo, 2-ciclobutiletilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclopentiletilo, ciclo-hexilmetilo, 2-ciclo-hexiletilo; mas também significa, 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.

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

Ar significa, de preferência, fenilo e, ainda de preferência, 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-fluorfe

W. J. J. J.

nilo; o-clorofenilo, m-clorofenilo ou p-clorofenilo; o-bromo-
fenilo, m-bromofenilo ou p-bromofenilo; o-iodofenilo, m-iodo-
fenilo ou p-iodofenilo; o-trifluormetilfenilo, m-trifluorme-
tilo ou p-trifluormetilfenilo; o-hidroxifenilo, m-hidroxife-
nilo ou p-hidroxifenilo; o-sulfamoilfenilo, m-sulfamoilfeni-
lo ou p-sulfamoilfenilo; 2,3-dimetoxifenilo; 2,4-dimetoxife-
nilo; 2,5-dimetoxifenilo; 2,6-dimetoxifenilo; 3,4-dimetoxife-
nilo ou 3,5-dimetoxifenilo; 3,4,5-trimetoxifenilo; o-aminofe-
nilo, m-aminofenilo ou p-aminofenilo; o-aminometilfenilo, m-
aminometilfenilo ou p-aminometilfenilo; o-dimetilaminometil-
fenilo, m-dimetilaminometilfenilo ou p-dimetilaminometilfe-
nilo; o-guanidinometilfenilo, m-guanidinometilfenilo ou p-gua-
nidinometilfenilo; 1-naftilo ou 2-naftilo.

Correspondentemente, Ar-alquil significa, de prefe-
rência, benzilo, 1-feniletilo ou 2-feniletilo; o-metilbenzi-
lo, m-metilbenzilo ou p-metilbenzilo; 1-o-toliletilo, 1-m-to-
liletilo ou 1-p-toliletilo; 2-o-toliletilo, 2-m-toliletilo
ou 2-p-toliletilo; o-etilbenzilo, m-etilbenzilo ou p-etilbenzi-
lo; 1-o-etilfeniletilo, 1-m-etilfeniletilo ou 1-p-etilfenile-
tilo; 2-o-etilfeniletilo, 2-m-etilfeniletilo ou 2-p-etilfenile-
tilo; o-metoxibenzilo, m-metoxibenzilo ou p-metoxibenzilo;
1-o-metoxifeniletilo, 1-m-metoxifeniletilo ou 1-p-metoxife-
niletilo; 2-o-metoxifeniletilo, 2-m-metoxifeniletilo ou 2-p-
metoxifeniletilo; o-fluorbenzilo, m-fluorbenzilo ou p-fluor-
benzilo; 1-o-fluorfeniletilo, 1-m-fluorfeniletilo ou 1-p-fluor-
feniletilo; 2-o-fluorfeniletilo, 2-m-fluorfeniletilo ou 2-p-
fluorfeniletilo; o-clorobenzilo, m-clorobenzilo ou p-cloro-
benzilo; 1-o-clorofeniletilo, 1-m-clorofeniletilo ou 1-p-clo-
rofeniletilo; 2-o-clorofeniletilo, 2-m-clorofeniletilo ou 2-
p-clorofeniletilo; o-bromobenzilo, m-bromobenzilo ou p-bro-
mobenzilo; 1-o-bromofeniletilo, 1-m-bromofeniletilo ou 1-p-
bromofeniletilo; 2-o-bromofeniletilo, 2-m-bromofeniletilo ou
2-p-bromofeniletilo; o-iodo-benzilo, m-iodobenzilo ou p-iodo-

W. J. J. J.

benzilo; 1-o-iodofeniletilo, 1-m-iodofeniletilo ou 1-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; 2,6-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; 1-naftilmetilo ou 2-naftilmetilo.

Ret significa, de preferência, 2-furilo ou 3-furilo; 2-tienilo ou 3-tienilo; 1-pirrolilo; 2-pirrolilo ou 3-pirrolilo; 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo ou 5-imidazolilo; 1-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-tiazolilo; 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, preferem-se 1,2,3-triazol-1-ilo; 1,2,3-triazol-4-ilo; 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-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-benzofurilo 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-isoindolilo, 2-isoindolilo, 3-isoindolilo, 4-isoindolilo, 5-isoindolilo, 6-isoindolilo ou 7-isoindolilo; 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-isoquinolilo, 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 hidratados. Portanto, Het pode significar também, 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; tetrahidro-2-furilo ou tetrahidro-3-furilo; tetrahidro-2-tienilo, tetrahidro-3-tienilo; 2,3-di-hidro-1-pirrolilo; 2,3-di-hidro-2-pirrolilo; 2,3-di-hidro-

W. J. J. J.

-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; tetrahidro-1-imidazolilo; tetrahidro-2-imidazolilo ou tetrahidro-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; tetrahidro-1-pirazolilo, tetrahidro-3-pirazolilo ou tetrahidro-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-tetra-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; tetrahidro-2-piraniilo; tetra-hidro-3-piraniilo ou tetra-hidro-4-piraniilo; 1,3-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-iso

W. J. J. J.

quinolilo; 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.

Os radicais heterocíclicos podem também ser substituídos conforme se mencionou. Met pode também significar preferencialmente, 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, 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-dimetil-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-metoxifenil-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-pirimidilo; 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-pirimidinil; 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; 2,5-dioxo-pirrolidino; 3-benzil-2,5-dioxopirrolidino.

X representa, de preferência, OH e ainda, de preferência, OA, como metoxi ou etoxi, OR¹⁰ como acetoxi ou benzoi-loxi; OSO₂A como metanossulfoniloxi ou OSO₂Ar, como benzenossulfoniloxi ou p-toluenossulfoniloxi.

O grupo Y é constituído, preferencialmente, por um dos radicais de aminoácidos mencionados; no entanto, esse grupo também pode não estar presente. Preferivelmente, Y significa betaAla, His, S-Me-Cys ou Nva, e ainda, de preferência, Ala, Gly, Leu, Met, Met(O₂) ou Nle.

R¹ e R² significam, cada um, de preferência, hidrogênio ou A, em especial metilo; R¹R²N significa também, de preferência, pirrolidino, piperidino, morfolino, aminopiperidino, como por exemplo 4-aminopiperidino; alquilaminopiperidino, como 4-metilaminopiperidino; dialquilaminopiperidino, como 4-dimetilaminopiperidino ou BOC-aminopiperidino, como 4-BOC-aminopiperidino.

R⁸ representa, de preferência, aralquilo, em espe-

cial benzilo ou p-metoxibenzilo; além disso, significa de preferência A, em especial n-butilo ou isobutilo; cicloalquilalquilo, em especial ciclo-hexilmetilo; Het-alquilo, em especial 2-tienilmetilo.

W significa, de preferência, NH mas também CH_2 ou O. O grupo Z significa, de forma correspondente, preferivelmente, um dos radicais Phe, Pla, ou $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{-CO-}$, além disso Cal, Leu, Mal, Nle ou Tia; além disso, Z pode de preferência, não estar presente.

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

R^4 significa, de preferência, OH.

Os grupos R^5 e R^6 são, de preferência, iguais e significam de preferência, cada um, A, em especial e respectivamente metilo ou etilo.

R^7 é, de preferência, H. W significa, de preferência, NH, mas também CH_2 ou O.

R^9 significa, de preferência, H, A, em especial t-butilo ou Ar-alquil, especialmente benzilo.

R^{10} significa, de preferência, A-CO-, tal como acetilo, propionilo ou butirilo; Ar-CO, como benzoílo, o-metoxibenzoílo, m-metoxibenzoílo ou p-metoxibenzoílo ou 3,4-dimetoxibenzoílo; A-NH-CO, como N-metilcarbamoílo ou N-etilcarbamoílo.

O parâmetro m significa de preferência O, e ainda de preferência 1,2,3,4, ou 5; n significa de preferência 1; x significa de preferência O, 1 ou 2.

W. J. ...

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

Consequentemente, o grupo $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO$ significa, em pormenor, de preferência, $H_2N-C_mH_{2m}-CO-$ como aminocarbonilo, aminoacetilo(H-Gly-), 3-aminopropionilo(H-betaAla-), 4-aminobutirilo, 5-aminopentanoílo, 6-amino-hexanoílo, 7-amino-heptanoílo, 8-amino-octanoílo, 9-aminononanoílo, 10-aminodecanoílo, 11-amino-undecanoílo, mas também significa, 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-metilamino-pentanoílo; 6-metilamino-hexanoílo; 6-etilamino-hexanoílo; 7-metilamino-heptanoílo; 8-metilamino-octanoílo; 9-metilaminononanoílo; 10-metilaminodecanoílo; 11-metilamino-undecanoílo. $A_2N-C_mH_{2m}-CO-$, como dimetilaminocarbonilo, dimetilaminoacetilo, 3-dimetilaminopropionilo; 4-dimetilaminobutirilo; 5-dimetilaminopentanoílo; 6-dimetilamino-hexanoílo; 6-dietilamino-hexanoílo; 7-dimetilamino-heptanoílo; 8-dimetilamino-octanoílo; 9-dimetilaminononanoílo; 10-dimetilaminodecanoílo; 11-dimetilaminoundecanoílo; pirrolidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como pirrolidinocarbonilo; pirrolidinoacetilo; 3-pirrolidinopropionilo; 4-pirrolidinobutirilo; 5-pirrolidinopentanoílo; 6-pirrolidino-hexanoílo; 7-pirrolidino-heptanoílo; 8-pirrolidino-octanoílo; 9-pirrolidino-nonanoílo; 10-pirrolidinodecanoílo; piperidino- $C_mH_{2m}-CO-$, como piperidino-carbonilo, piperidino-acetilo; 3-piperidino-propionilo; 4-piperidino-butirilo; 5-piperidino-pentanoílo; 6-piperidino-hexanoílo; 7-piperidino-heptanoílo; 8-piperidino-octanoílo; 9-piperidinononanoílo; 10-piperidino-decanoílo; morfolino- $C_mH_{2m}-CO$, tal como morfolinocarbonilo, morfolinoacetilo, 3-morfolinopropionilo, 4-morfolinobutirilo, 5-morfolinopentanoílo, 6-morfolino-hexanoílo, 7-morfolino-heptanoílo, 8-morfolino-octanoílo, 9-morfolinononanoílo, 10-morfolinodeca

W. J. J. J.

noílo; 4-aminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO$, como 4-amino-piperidinocar**bon**ilo; 4-amino-piperidinoacetilo; 3-(4-aminopiperidino)-pro**pi**onilo; 4-(4-aminopiperidino)-butirilo; 5-(4-aminopiperidino)-**pe**ntanoílo; 6-(4-aminopiperidino)-hexanoílo; 7-(4-aminopipe**ri**idino)-heptanoílo; 8-(4-aminopiperidino)-octanoílo; 9-(4-ami**ni**opiperidino)-nonanoílo; 10-(4-aminopiperidino)-decanoílo; 4-**BOC**-aminopiperidino- $C_mH_{2m}-CO$, como 4-BOC-aminopiperidinocar**bon**ilo; 4-BOC-aminopiperidinoacetilo; 4-dialquilaminopiperi**di**dino- $C_mH_{2m}-CO$, como 4-dimetilaminopiperidinocar**bon**ilo; 4-di**me**tilamino-piperidinoacetilo; 4-guanidino-piperidinoacetilo; 4-carboxipiperidino- $C_mH_{2m}-CO$, como 4-carboxipiperidinocar**bon**ilo, 4-carboxipiperidinoacetilo; 4-alcoxicarbonil-piperidi**no**- $C_mC_{2m}-CC$, como 4-metoxicarbonilpiperidinocar**bon**il; 4-eto**xi**carbonilpiperidinocar**bon**ilo; 4-metoxicarbonilpiperidinoace**ti**lo; 4-eto**xi**carbonilpiperidinoacetilo; 4-AcNH-piperidino- $C_mH_{2m}-CO$, como 4-acetamidopiperidinocar**bon**ilo; 4-acetamido-piperidinoacetilo; $H_2N-C(=NH)-NH-C_mH_{2m}-CO$, como guanidino-acetilo, 3-guanidino-propionilo; 4-guanidinobutirilo; 5-gua**ni**dinopentanoílo; 6-guanidino-hexanoílo; 7-guanidino-heptanoí**lo** e 8-guanidino-octanoílo.

Os compostos de fórmula geral I podem possuir um ou mais centros quirais e, portanto, podem existir em diversas formas, opticamente activas ou opticamente inactivas.

A fórmula I abrange todas estas formas. Para os áto**mos** de carbono, que existem nos radicais R^3 ou R^4 , prefere-se, respectivamente, a configuração S.

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

Consequentemente, constituem o objecto da invenção especialmente aqueles compostos de fórmula geral I, na qual pelo menos um dos referidos radicais tem uma das significações

W. J. ...

preferidas anteriormente mencionadas. Alguns grupos preferidos podem ser expressos pelas seguintes fórmulas parciais Ia até Ie:

Ia significa $H_2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-NH-CHR^3-CHR^4-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$;

Ib significa $A_2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-NH-CHR^3-CHR^4-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$;

Ic significa 4-AO-CO-aminopiperidinocarbonil-Z-Y-NH-CHR³-CHR⁴-(CH₂)_n-CR⁵R⁶-X;

Id significa 4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Z-Y-NH-CHR³-CHR⁴-(CH₂)_n-CR⁵R⁶-X;

Ie significa 4-aminopiperidinocarbonil-Z-Y-NH-CHR³-CHR⁴-(CH₂)_n-CR⁵R⁶-X.

Preferem-se em especial os compostos das seguintes fórmulas parciais:

(a) Iaa até Iea, que correspondem às fórmulas Ia até Ie, mas em que adicionalmente

Z significa Phe, Pla, Mal ou $-CH_2-CH-(CH_2C_6H_5)-CO-$;

(b) Iab até Ieb, assim como Iaab até Ieab, que correspondem às fórmulas Ia até Ie, mas em que, adicionalmente

Y representa betaAla, S-Me-Cys, Gly, His, Leu, Met, Met(O₂), Nle, Nva;

(c) Iac até Iec, Iaac até Ieac, Iabc até Iebc, assim como Iaabc até Ieabc, que correspondem às fórmulas Ia até Ie, Iaa até Iea, Iab até Ieb, assim como Iaab até Ieab, mas em que, além disso, R³ significa ciclo-hexil-metilo.

Preferem-se especialmente os compostos das seguintes fórmulas parciais:

I* assim como Ia* até Ie*, que correspondem às fórmulas I e também Ia até Ie, assim como aqueles compostos que correspondem às outras fórmulas parciais anteriormente citadas, nas quais, todavia, adicionalmente

W. J. J. J.

R^4 significa OH;

I', assim como I'a até I'e, que correspondem às fórmulas I e também Ia até Ie, assim como aqueles compostos que correspondem às outras fórmulas parciais acima mencionadas, nas quais, todavia, adicionalmente

$-CR^5R^6-$ significa $-C(A)_2-$;

I'', assim como Ia'' até Ie'', que correspondem às fórmulas I, Ia até Ie, assim como aqueles compostos que correspondem às outras fórmulas parciais anteriormente referidas, mas em que, adicionalmente

X significa OH.

Um grupo de compostos particularmente preferido corresponde à fórmula geral I

na qual

$R^1R^2N-C_{mH_{2m}}-CO-$ significa 4-BOC-aminopiperidinocarbonilo; 4-aminopiperidinocarbonilo;

Z-Y significam Phe, Phe- β Ala, Phe-(S-Me-Cys), Phe-Gly, Phe-Leu, Phe-Met, Phe-Met(O₂), Phe-Nle ou Phe-Nva;

R^3 significa ciclo-hexilmetilo;

R^4 significa OH;

n significa 1;

R^5 e R^6 significam cada um metilo ou etilo e

X significa OH.

Os compostos de fórmula geral I e também as substâncias de partida para a sua preparação são preparados, de resto, de acordo com processos em si conhecidos, como estão descritos na literatura técnica (por exemplo nas obras fundamentais como a de Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Georg-Thieme Verlag, Estugarda, e ainda na patente europeia

EP-A-189203, na patente da Organização Mundial da Propriedade Industrial WO 90/07521, e especialmente nas condições reacionais que já são conhecidas e apropriadas para as mencionadas reacções. Neste caso, podem-se utilizar também as variantes conhecidas, que não serão aqui descritas com mais pormenores.

Se assim se desejar, as substâncias de partida podem ser também preparadas "in situ", de forma que elas não são isoladas da mistura reaccional, mas pelo contrário prossegue-se a reacção para obtenção dos compostos de fórmula geral I.

Podem-se obter os compostos de fórmula geral I quando se libertam os referidos compostos a partir de seus derivados funcionais por solvólise, em especial por hidrólise ou por hidrogenólise.

As substâncias de partida preferidas para a solvólise ou para a hidrogenólise são as substâncias que de resto correspondem à fórmula I em que, em vez de um ou vários grupos amino e/ou grupos hidroxil livres, contêm os correspondentes grupos amino e/ou grupos hidroxil protegidos, de preferência as substâncias que, em vez dum átomo de hidrogénio que está ligado a um átomo de azoto, possuem um grupo de protecção de amino, por exemplo, as substâncias que correspondem à fórmula geral I, mas que, em vez dum grupo His, possuem, um grupo N(im)-R'-His (no qual R' significa um grupo de protecção de amino, por exemplo BOM ou DNP); as substâncias de fórmula $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-NH-CHR^3-CH(NHR^4)-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$ ou as substâncias que, em vez dum grupo Dab-, Lys- ou Orn-, contêm um grupo correspondente, que em lugar do grupo NH_2 na posição terminal, contêm um grupo $NH-R'$ (por exemplo, $NH-CBZ$).

Além disso preferem-se as substâncias de partida que possuem, em vez do átomo de hidrogénio dum grupo hidroxil,

W. J. ...

um grupo de protecção de hidroxí, por exemplo as substâncias que correspondem às fórmulas $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-NH-CHR^3-CHOH-$ $-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$ ou $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-NH-CHR^3-CHR^4-(CH_2)_n-CR^5R^6-OR$, nas quais R" significa um grupo de protecção de hidroxí.

Podem existir também vários grupos de protecção de amino e/ou grupos de protecção de hidroxí (iguais ou diferentes) na molécula da substância de partida. No caso de os grupos de protecção existentes serem diferentes uns dos outros, eles podem ser eliminados selectivamente em muitos casos.

A expressão "grupo de protecção de amino" é geralmente conhecida e refere-se a grupos que são adequados para proteger (para bloquear) um grupo amino antes das reacções químicas mas que podem ser facilmente removidos depois de se ter realizado a pretendida reacção química noutras zonas das moléculas. São exemplos típicos dos referidos grupos em especial os grupos acilo, grupos arilo (por exemplo DNP), grupos aralcoximetilo (por exemplo BOM) ou grupos aralquilo (por exemplo benzilo, 4-nitrobenzilo, trifenilmetilo) substituídos ou insubstituídos. Dado que se removem os grupos de protecção de amino depois da desejada reacção (ou da sequência reaccional), o seu tipo e dimensão não são em geral críticos; preferem-se, no entanto, aqueles grupos que possuem 1 a 20 átomos de carbono, em especial 1 a 8 átomos de carbono. A expressão "grupo acilo" deve ser entendida em relação com o processo presente no sentido mais lato. Ela abarca os grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos ou ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, assim como, em especial, grupos alcóxicarbonilo, grupos ariloxicarbonilo e, principalmente, grupos aralcoxicarbonilo. Exemplos de tais grupos acilo são alcanóilo, tais com acetilo, propionilo, butirilo; aralcanóilo, tais como fenilacetilo; aroílo, tais como benzoílo ou toluílo; ariloxialcanóilo, tais como POA (fenoxiacetilo);

W. Merrifield

alcoxicarbonilo, como metoxicarbonilo, ETCC (etoxicarbonilo), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, IPCC, BCC (terc-butoxicarbonilo), 2-iodoetoxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ (carbobozenxi), 4-metoxibenziloxicarbonilo, FMCC (9-fluorfenilmetoxicarbonilo). Os grupos de protecção de amino preferidos são: BCC (terc-butoxicarbonilo), DNP e BOM, e ainda CBZ (benziloxicarbonilo), FMCC (9-fluorfenilmetoxicarbonilo), benzilo e acetilo.

A expressão "grupo de protecção de hidroxil" é também geralmente conhecida e refere-se a grupos, que são adequados para proteger um grupo hidroxil antes das reacções químicas, mas que são facilmente removidas, depois que se realizaram as desejadas reacções químicas noutras zonas da molécula. São exemplos típicos dos mencionados grupos, os grupos arilo, aralquilo ou acilo substituídos ou insubstituídos, anteriormente citados, e ainda também os grupos alquilo. A natureza e a dimensão dos grupos de protecção de hidroxil não são críticas, visto que os referidos grupos podem ser novamente eliminados depois de se ter realizado a pretendida reacção química ou sequência reaccional; preferem-se os grupos com 1 a 20 átomos de carbono, em especial 1 a 10 átomos de carbono. São exemplos de grupos de protecção de hidroxil, entre outros, terc-butilo, benzilo, p-nitrobenzoílo, p-toluenossulfonilo e acetilo, em que se preferem especialmente benzilo e acetilo.

Os derivados funcionais dos compostos de fórmula geral I a serem utilizados como substâncias de partida, podem ser preparados de acordo com os processos usuais para a síntese dos aminoácidos e dos péptidos, conforme se descrevem, por exemplo, nas referidas obras fundamentais e em pedidos de patentes, por exemplo também de acordo com o processo em fase sólida consoante Merrifield.

Consegue-se realizar a operação de libertação dos

W. J. J. J.

compostos de fórmula geral I a partir dos seus derivados funcionais -de acordo com o grupo de protecção utilizado - por exemplo com ácidos fortes, vantajosamente com ácido trifluoracético ou ácido perclórico mas também com outros ácidos inorgânicos fortes, tais como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico; ácidos carboxílicos orgânicos fortes, tais como ácido tricloroacético; ou ácidos sulfônicos, como ácido benzenossulfônico ou ácido p-toluenossulfônico. É possível a presença dum dissolvente inerte adicional, mas nem sempre é necessária. Como dissolventes inertes são apropriados, de preferência, ácidos orgânicos, por exemplo ácidos carboxílicos, tais como ácido acético; éteres, como tetra-hidrofurano ou dioxano; amidas como dimetilformamida; hidrocarbonetos halogenados, tais como diclorometano; e ainda álcoois, como metanol, etanol ou isopropanol, assim como água. Interessam ainda misturas dos dissolventes acima mencionados. Emprega-se o ácido trifluoracético de preferência em excesso, sem a adição dum outro dissolvente; utiliza-se o ácido perclórico sob a forma duma mistura de ácido acético e ácido perclórico a 70%, na proporção de 9:1. As temperaturas reaccionais para a eliminação estão compreendidas vantajosamente entre cerca de 0° e cerca de 50°; preferencialmente trabalha-se a uma temperatura compreendida entre 15° e 30° (temperatura ambiente).

O grupo BOC (terc-butoxicarbonilo) pode ser eliminado, por exemplo, de preferência com TFA (ácido trifluoracético) no seio de diclorometano, ou com HCl 3 a 5 normal em dioxano, a uma temperatura compreendida no intervalo entre 15° e 30°; o grupo FMOC (9-fluorenilmtoxycarbonilo) é eliminado com uma solução a cerca de 5 até 20% de dimetilamina, dietilamina ou piperidina em DMF (dimetilformamida) a uma temperatura compreendida entre 15° e 30°. Consegue-se uma eliminação do grupo DNP, por exemplo, também com uma solução entre cerca de 3 a 10% de 2-mercaptoetanol em dimetilformamida/água, a uma temperatura

W. J. ...

compreendida entre 15° e 30°.

Os grupos de protecção que podem ser eliminados hidrogenoliticamente (por exemplo, BOM, CBZ (benziloxicarbonilo) ou benzilo) podem ser eliminados, por exemplo por tratamento com hidrogénio na presença dum catalisador (por exemplo, dum catalisador de metal nobre como paládio, convenientemente sobre um agente veicular como o carvão). Como dissolventes são adequados, neste caso, os dissolventes anteriormente citados, em especial, por exemplo álcoois, como metanol ou etanol, ou amidas como a dimetilformamida (DMF). A hidrogenólise realiza-se em regra a temperaturas compreendidas entre cerca de 0° e 100° e a pressões compreendidas entre cerca de 1 e 200 bar, de preferência no intervalo entre 20° e 30° e entre 1 e 10 bar. Obtém-se uma boa hidrogenólise do grupo de benziloxicarbonilo (CBZ), por exemplo, com Pd-C a 5% até 10% no seio de metanol, a uma temperatura compreendida entre 20° e 30°.

Os compostos de fórmula geral I podem também ser obtidas por condensação directa (síntese de péptidos) a partir dum componente de ácido carboxílico (fórmula II) ou de um componente hidroxilado ou componente amino (fórmula III). Como componentes de ácido carboxílico são apropriados, por exemplo, os compostos das fórmulas parciais:

- (a) $R^1R^2N-C_mH_{2m}-COOH$;
- (b) $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO-Z-OH$;
- (c) $R^1R^2N-C_mH_{2m}-CO-Z-Y-OH$;

como componentes hidroxilados ou componentes amino, os compostos das fórmulas parciais:

- (a) $H-Z-Y-NH-CHR^3-CR^4-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$ (na qual $W=NH$ ou O ; portanto Z significa $-NH-CR^7R^8-CO-$ ou $-O-CR^7R^8-CO-$);
- (b) $H-Y-NH-CHR^3-CR^4-(CH_2)_n-CR^5R^6-X$. Neste caso opera-se

vantajosamente de acordo com os processos convencionais da síntese de péptidos, conforme se encontram descritos, por exemplo, em Houben-Weyl, l.c., volume 15/II, páginas 1-806 (1974); no caso de $W=O$, os citados processos podem também ser transferidos para a condensação de acordo com (a), em que se forma uma ligação de éster.

A reacção decorre, de preferência, na presença dum agente de desidratação, por exemplo dum carbodiimida como DCC (= díciclo-hexilcarbodiimida) ou dimetilaminopropiletil carbodiimida, e ainda anidrido do ácido propanofosfónico (veja-se Angew. Chem. 92, 129 (1980)), azida de difenilfosforilo ou 2-etoxi-N-etoxicarbonil-1,2-di-hidroquinolina, num dissolvente inerte, por exemplo um hidrocarboneto halogenado como diclorometano, um éter como tetra-hidrofurano ou dioxano, uma amida como dimetilformamida (DMF) ou dimetilacetamida, um nitrilo como acetonitrilo, a temperaturas compreendidas entre cerca de -10° e 40° , de preferência compreendidas entre 0° e 30° .

Em vez dos compostos de fórmulas II ou III, podem-se empregar na reacção também os derivados reactivos apropriados das mencionadas substâncias, por exemplo aqueles em que os grupos reactivos são bloqueados intermediariamente por grupos de protecção. Podem-se utilizar os derivados de aminoácidos II, por exemplo, sob a forma dos seus ésteres activados que são convenientemente preparados "in situ", por exemplo por adição de HOBt (= 1-hidroxibenzotriazol) ou N-hidroxissuccinimida.

As substâncias de partida de fórmulas gerais II e III são em grande parte conhecidas. Se não forem conhecidas, elas podem ser preparadas de acordo com os processos anteriormente mencionados para a condensação e a eliminação dos grupos de protecção.

W. J. ...

Se assim se desejar, num composto de fórmula geral I, pode-se libertar um grupo amino e/ou um grupo hidroxil funcionalmente transformado, por solvólise ou hidrogenólise, de acordo com um dos processos anteriormente descritos.

Assim pode-se transformar, por exemplo, um composto de fórmula geral I, que possui um grupo $R^9-C_xH_{2x}-O-CO-NH$, um grupo $R^{10}NH$, um grupo $AOOC$, um grupo $-OR^{10}$, um grupo $-OSO_2-A$ ou um grupo $-OSO_2Ar$, no correspondente composto de fórmula geral I, que em vez dele possui um grupo H_2N , um grupo $HCOO$ ou um grupo OH , vantajosamente por solvólise selectiva de acordo com um dos processos acima mencionados. Os grupos $AOOC$ podem ser saponificados, por exemplo com $NaOH$ ou KOH em água-dioxano, a temperaturas compreendidas entre 0° e 40° , de preferência, entre 10° e 30° .

Também é possível acilar um composto de fórmula geral I, que possui um grupo amino livre, primário ou secundário, por exemplo por reacção com agentes acilantes de fórmula $R^{10}-Cl$, convenientemente na presença dum dissolvente inerte como THF e/ou uma base, como piridina ou trietilamina, a temperaturas compreendidas no intervalo entre -10° e $+30^\circ$.

Uma base de fórmula I pode-se transformar com um ácido no correspondente sal de adição de ácido. Para esta reacção interessam, em especial, os ácidos que produzem sais fisiologicamente aceitáveis. Assim podem-se empregar ácidos inorgânicos, por exemplo ácido sulfúrico, ácido nítrico, hidrácidos de halogéneo, como ácido clorídrico ou ácido bromídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico; ácido sulfâmico; e ainda ácidos orgânicos, em especial ácidos carboxílicos, sulfónicos ou sulfúricos monopróticos ou polipróticos, alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos ou heterocíclicos, por exemplo ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, 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 ou ácido etanossulfônico; ácido etanodissulfônico; ácido 2-hidroxietanossulfônico; ácido benzenossulfônico; ácido p-toluenossulfônico; ácido naftalenomonossulfônico e ácido naftalenodissulfônico; ácido laurilsulfúrico. Os sais com ácidos fisiologicamente inaceitáveis, por exemplo picratos, podem ser utilizados para o isolamento e/ou a purificação dos compostos de fórmula geral I.

Os novos compostos de fórmula I e os seus sais fisiologicamente aceitáveis podem ser empregues na preparação de composições farmacêuticas, quando se lhes dá uma forma de dosagem apropriada em conjunto com pelo menos um agente veicular ou uma substância auxiliar 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 ou inorgânicas que são adequadas para a administração por via entérica (por exemplo, via oral ou via rectal) ou parentérica ou para administração sob a forma duma composição para pulverização ("spray") para inalação, e não reagem com os novos compostos, por exemplo, água, álcoois inferiores, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, triacetato de glicerina e outras glicéridos de ácidos gordos, gelatina, lecitina de soja; hidratos de carbono como lactose ou amido; estearato de magnésio, talco, celulose. Para a administração por via oral servem, especialmente, comprimidos, drageias, cápsulas, xaropes, sumos ou gotas; têm interesse especial os comprimidos lacados e as cápsulas com revestimentos ou com invólucros resistentes ao suco gástrico. Para a administração por via rectal servem os supositórios; para a administração por via parentérica em

W. J. ...

pregam-se soluções, de preferência, soluções oleosas ou aquosas e ainda suspensões, emulsões ou implantes.

Para a administração como "spray" de inalação podem-se empregar os "sprays" que contêm a substância activa ou dissolvida ou suspensa numa mistura de gás propulsor (por exemplo, hidrocarbonetos fluorclorados). Vantajosamente utiliza-se, neste caso, a substância activa sob a forma micronizada, casos em que se podem adicionar um ou mais solventes suplementares fisiologicamente aceitáveis, por exemplo, etanol. As soluções para inalação podem ser administradas com a ajuda dos inaladores convencionais. Os novos compostos podem também ser liofilizados e os produtos liofilizados obtidos podem ser utilizados, por exemplo, para a preparação de composições para injeções. As composições mencionadas podem ser esterilizadas e/ou conter substâncias auxiliares, tais como agentes conservantes, estabilizantes e/ou agentes molhantes, emulsificantes, sais para influenciar a pressão osmótica, substâncias-tampão, corantes e/ou aromatizantes. Se assim se desejar, as citadas composições podem conter também uma ou várias outras substâncias activas, por exemplo uma ou várias vitaminas.

As substâncias de acordo com a invenção são, geralmente, administradas em analogia com outros péptidos conhecidos, existentes no comércio, em especial, contudo em analogia com os compostos descritos nos pedidos de patente acima mencionados, de preferência, em dosagens compreendidas entre cerca de 10 mg e 1 grama, em especial, entre 50 e 500 mg por unidade de dosagem. A dosagem diária fica compreendida de preferência 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, contudo, dos mais diversos factores, por exemplo, da eficácia do composto especial utilizado, da idade, do peso, do estado geral de saúde, do sexo, da alimentação, do momento do dia da administração e da via de administração.

e da velocidade da decomposição, da combinação dos fármacos e da gravidade da respectiva doença à qual se aplica a terapia. Prefere-se a administração por via parentérica. Prefere-se a administração por via parentérica.

A hipertensão e o hiperaldosteronismo dependentes da renina podem ser tratados com eficácia mediante a administração de dosagens compreendidas entre, especialmente, cerca de 0,2 e 20, de preferência entre 1 e 10 mg/Kg de peso corporal. Para fins de diagnóstico, podem-se administrar os novos compostos convenientemente em doses isoladas entre cerca de 0,1 e 10 mg/Kg de peso corporal.

No texto acima e adiante referido, todas as temperaturas são expressas em graus Celsius ($^{\circ}\text{C}$). Nos exemplos seguintes, a expressão "processamento usual" significa o seguinte: Caso seja necessário, adiciona-se água, ajusta-se o valor do pH para um valor entre 2 e 8 consoante a constituição do produto final, extrai-se com acetato de etilo ou diclorometano, separa-se e seca-se a fase orgânica sobre sulfato de sódio, evapora-se e purifica-se por cromatografia em gel de sílica e/ou por cristalização. FAB = espectro de massa de acordo com o processo de "bombardeamento rápido de átomos".

Exemplo 1

Dissolve-se 1 g de (4S,5S)-5-[4-terc-butiloxicarbonilamino-piperidinocarbonil-L-fenilalanil-L-(N-imi)-benziloximetil-histidilamino]-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol [= (4S,5S)-5-[4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-(imi-BOC-His)-amino]-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, obtido por reação de (4S,5S)-3-BOC-4-ciclo-hexilmetil-5-metoxicarbonilmetil-2,2-dimetiloxazolidina com CH_2MgBr em THF e subsequente hidrólise para se obter (4S,5S)-3-BOC-4-ciclo-hexilmetil-5-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2,2-dimetiloxazolidina, eliminação do

W. J. J. J.

- 33 -

grupo BOC e do grupo de acetono, para se obter (4S,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol e reacção com 4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-(imi-BOC-His)-OH/DCCI/NOBT], no seio de 30 ml de etanol, hidrogena-se em presença de 0,4 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, purifica-se por cromatografia em gel de sílica e obtém-se (4S,5S)-5-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-His-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 124-126°, FAB 740.

Analogamente obtém-se, a partir de (3S,4S)-4-[4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-(imi-BOC-His)-amino]-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol, o composto (3S,4S)-4-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-His-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol.

Exemplo 2

Numa mistura de 907 mg de (4S,5S)-5-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-(imi-DMP-His)-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol [obtido a partir de (4S,5S)-5-BOC-(imi-DMP-His)-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 81-85° (decomposição), FAB 633, e (4S,5S)-5-H-(imi-DMP-His)-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 124-127° (decomposição)], 2 g de mercaptoetanol, 20 ml de dimetilformamida e 20 ml de água, ajusta-se o valor do pH para 8 mediante a adição duma solução aquosa de Na₂CO₃ sob agitação, à temperatura de 20° e agita-se ainda durante 2 horas. Depois do processamento usual, obtém-se o composto (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-His-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 124-126°, FAB 740.

Exemplo 3

Mistura-se uma solução de 3,28 g (4S,5S)-6-ciclo-

xil-2-metil-5-(H-Nva-amino)-hexano-2,4-diol (obtido a partir do correspondente composto de BOC-Nva, FAB 429) no seio de 60 ml de diclorometano, com 1,01 g de N-metilmorfolina. Sob agitação, adicionam-se 3,91 g de 4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-OH, 1,35 g de HOEt e uma solução de 2,06 g de DCCI (díciclo-hexilcarbodiimida) no seio de 50 ml de diclorometano, agita-se durante 12 horas a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°, filtra-se a díciclo-hexilureia precipitada e evapora-se o filtrado. Depois do processamento usual, obtém-se (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 113-116°; FAB 702.

Analogamente, a partir de (4S,5S)-5-(H-Ala-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol (oleoso, FAB 301; derivado de BOC FAB 401), obtém-se o composto (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Ala-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 125-132°; FAB 675;

a partir de (4S,5S)-5-(H-βAla-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, obtém-se o composto (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-βAla-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 105-108°; FAB 674;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-5-(H-Gly-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol (oleoso, FAB 287; derivado de BOC, FAB 387), obtém-se o composto (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Gly-amino)-6-ciclo-hexil-hexano-2,4-diol; p.f. 115-118°; FAB 661;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-5-(H-Leu-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol (BOC-derivado, oleoso, FAB 443), obtém-se o composto (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocar-

bonil-Phe-Leu-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 124-131^o; FAB 717;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-5-(H-D-Leu-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol,

obté-m-se (4S,5S)-5-(4-BCC-amino-piperidinocarbonil-Phe-D-Leu-amino)-6-ciclo-hexil)-2-metil-hexano-2,4-diol; p.f. 107-111^o;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-5-(H-Met-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol (BCC-Derivado, p.f. 105-106^o, FAB 461),

obté-m-se (4S,5S)-5-(4-BCC-amino-piperidinocarbonil-Phe-Met-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 90-91^o; FAB 754;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-5-(H-Mle-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol (BCC-Derivado, oleoso, FAB 443),

obté-m-se (4S,5S)-5-(4-BCC-amino-piperidinocarbonil-Phe-Mle-amino)-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 108-110^o; FAB 716;

a partir de (4S,5S)-6-ciclo-hexil-2-metil-5-[H-(S-Me-Cys)-amino]-hexano-2,4-diol,

obté-m-se (4S,5S)-6-ciclo-hexil-2-metil-5-[4-BCC-amino-piperidinocarbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino]-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

a partir de (4S,5S)-5-(H-Cal-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol,

obté-m-se (4S,5S)-5-(4-BCC-amino-piperidinocarbonil-Phe-Cal-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol.

Exemplo 4

Analogamente ao Exemplo 3 obtém-se, a partir de (4S,5S)-5-amino-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol e 4-BCC-amino-

W. J. J. J.

nopiperidinocarbonil-Phe-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol; ponto de fusão 103-105°; FAB 603

Exemplo 5

Analogamente ao Exemplo 4 obtém-se, a partir de (5S, 6S)-6-amino-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol e 4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-OH, o (5S, 6S)-6-(4-BOC-amino-piperidinocarbonil-Phe-amino)-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol, FAB 653 (+Na) e 597.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos:

com (5S, 6S)-6-(H-βAla-amino)-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol, obtém-se (5S, 6S)-6-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-βAla-amino)-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol; p. f. 107-111°; FAB 702;

com (5S, 6S)-6-(H-Nva-amino)-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol, obtém-se (5S, 6S)-6-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-7-ciclo-hexil-3-etil-hexano-3,5-diol; p. f. 95-103°; FAB 731.

Exemplo 6

Analogamente ao Exemplo 3 obtém-se, a partir de (3S, 4S)-4-(H-betaAla-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol e 4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-OH, o composto (3S, 4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-beta-Ala-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol, ponto de fusão 92-95°; FAB 660.

Analogamente obtêm-se os seguintes compostos, a partir de (3S, 4S)-4-amino-5-ciclo-hexil-2-metil-pentano-2,3-diol ou dos correspondentes (3S, 4S)-4-(Y-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-dióis:

W. J. J. J.

- (3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Ala-amino)-5-ciclo-hexil-2-metil-pentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Gal-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-[4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino]-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Gly-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Leu-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Met-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Met (O₂)-amino)-5-ciclo-hexil-2-metil-pentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-5-ciclo-hexil-2-metil-pentano-2,3-diol,
(3S,4S)-4-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-5-ciclo-hexil-2-metil-pentano-2,3-diol.

Exemplo 7

Agita-se durante 1 hora à temperatura de 20°, uma solução de 1 g de (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol no seio de 20 ml de diclorometano e 20 ml de ácido trifluoracético e depois evapora-se. Obtém-se (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, ponto de fusão 102-103° (decomposição), FAB 602.

Analogamente obtém-se os seguintes compostos, a partir dos correspondentes derivados de BOC-amino (ver acima)

W. J. J. J.

com ácido trifluoracético:

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 91-94°; FAB 503;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Ala-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-βAla-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 109-118°; FAB 575;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Cal-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-[4-aminopiperidinocarbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino]-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Gly-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-His-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Leu-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-D-Leu-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Met-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 92-96°; FAB 634;

(4S,5S)-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, p.f. 104-109°; FAB 616;

(3S,4S)-4-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;

(3S,4S)-4-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Ala-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;

(3S,4S)-4-aminopiperidinocarbonil-Phe-βAla-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;

(3S,4S)-4-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Cal-amino)-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;

(3S,4S)-4-[4-aminopiperidinocarbonil-Phe-(S-Me-Cys)-amino]-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;

(3S,4S)-4-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Gly-amino)-5-ciclo-

W. J. J. J.

-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,4S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-His-amino)-5-ciclo-
-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,4S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Leu-amino)-5-ciclo-
-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,4S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Met-amino)-5-ciclo-
-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,4S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Met-Met(O₂)-amino)-
-5-ciclo-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,4S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Nle-amino)-5-ciclo-
-hexil-2-metilpentano-2,3-diol;
(3S,3S)-4-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Nva-amino)-5-ciclo-
-hexil-2-metilpentano-2,3-diol.

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 (4S,5S)-5-(4-aminopiperidino carbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, 4kg 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

W. J. J. J.

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.

Exemplo C: Cápsulas

Em cápsulas de gelatina dura embalam-se 500 g de (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol, de maneira convencional, de forma que cada cápsula contenha 500 mg da substância activa.

Exemplo D: Ampolas de injeccção

Numa soluçção de 100 g de (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol em 4 litros de água bidestilada, ajusta-se o valor do pH para 6,5 com ácido clorídrico 2 normal, filtra-se para esterilizaçção e embala-se em ampolas para injeccções. Liofiliza-se em condiçções estéreis e fecham-se as ampolas em processos de esterilizaçção. Cada ampola de injeccção contém 50 mg da substância activa.

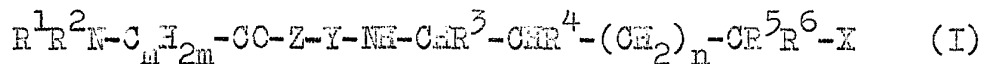
Exemplo E: Supositórios

Funde-se uma mistura de 50 g de (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol com 10 g de lecitina de semente de soja e 140 g de manteiga de cacau, despeja-se em formas e deixa-se arrefecer. Cada supositório contém 250 mg da substância activa.

W. J. J. J.

REIVINDICAÇÕES:

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



na qual

Z significa $-W-CR^7 R^8-CO$;

W significa CH_2 , O ou NH;

Y significa Abu, Ala, β Ala, Arg, Asn, Asp, Bia, Cal, Cys, (S-A)-Cys, Dab, Gln, Glu, Gly, His, N(im)-A-His, Hph, Ile, Leu, terc.-Leu, Lys, Mal, Met(O₂), α Mal, Mal, Nbg, Nle, Nva, Orn, Phe, Pia, Pro, Pya, Ser, (C-A)-Ser, (O-Ar-alquil)-Ser, Isoser, Thr, Tia, Tic, Tiz, Trp, Tyr ou Val;

mas na qual um dos grupos Y e Z pode também estar ausente;

X significa OH, OA, OR^{10} , OSO_2A ou CSO_2Ar ;

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 significam, respectivamente H, A, Ar, Ar-alquil, Het, Het-alquil, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de carbono não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído por A, AO e/ou Hal, cicloalquilalquilo com 4 a 11 átomos de carbono, bicicloalquilo ou tricicloalquilo cada um respectivamente com 7 a 14 átomos de carbono, bicicloalquilalquilo ou tricicloalquilalquilo cada respectivamente com 8 a 18 átomos de carbono;

$R^1 R^2 N$ - também significa um grupo pirrolidino, piperidino, morfolino ou piperazino não substituído ou substituído por A, OH, NH_2 , NHA , NA_2 , NHR^{10} , $NH-CO-C_{x}H_{2x}-O-R^9$, $NH-CO-C-C_{x}H_{2x}-R^9$, hidroxi-alquil, COOH, COOA, $CONH_2$, amino-alquil, IAN -alquil, A_2N -alquil, A_3N^6 -alquil An^6 , $NH-CO-NH_2$, $NH-CO-NHA$, guanidínilo ou guanidínil-alquil;

R^4 significa OH ou NR_2 ;

R^5 e R^6 significam respectivamente, A, alcenilo ou alcinilo respectivamente com até 8 átomos de carbono ou Ar-alquil;

R^7 significa H ou A;

$-CR^{5,6}$ significa também 1,1-cicloalquilideno com 2 a 6 átomos de carbono;

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

R^{10} significa A-CO-, Ar-CO-, Ar-alquil-CO- ou A-NH-CO-;

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

n significa 0 ou 1;

Ar significa fenilo não substituído ou monossubstituído ou polissubstituído por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , hidroxialquil, NH_2 , NHA, NA_2 , NER^{10} , $NR-SO_2-A$, SA, SC-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, amino-alquil, EAN-alquil, A_2N -alquil, A_3N^+ -alquil An^+ e/ou guanidínil-alquil, ou naftilo não substituído;

Het significa um radical heterocíclico pentagonal ou hexagonal saturado ou não saturado com 1 a 4 átomos de N, O e/ou S que pode ser condensado com um anel de benzéno e/ou que pode ser monossubstituído ou polissubstituído por A, OA, Hal, CF_3 , OH, NO_2 , carboniloxigênio, NH_2 , NHA, NA_2 , NER^{10} , $NR-COOA$, $NHCOCOA$, $NHCOCOC_2Ar$, $PH-SO_2-A$, SA, SC-A, SO_2-A , SO_2NH_2 , SO_2NHA , COOH, COOA, $CONH_2$, CN, Ar, Ar-alquil, Ar-alcenilo, hidroxialquil, amino-alquil, EAN-alquil, A_2N -alquil e/ou A_3N^+ -alquil- An^+ e/ou cujos heteroátomos de N e/ou de S podem também ser oxidados;

Hal significa F, Cl, Br ou I,

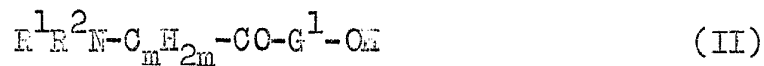
An^+ significa um anião que também pode não estar presente se,

W. J. J. J.

em vez dele, existir um grupo carboxi contido no composto de fórmula geral I com a forma de um anão carboxilato;

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

A significa um radical alquilo com 1 a 8 átomos de carbono, e em que ainda, em vez de um ou mais grupos -NH-CC-, podem também encontrar-se um ou mais grupos -NA-CC-, assim como dos seus sais, caracterizado pelo facto de, a partir de um seu derivado funcional, se libertar um composto de fórmula geral I por tratamento com um agente solvolisante ou hidrogenolizante ou se fazer reagir um ácido carboxílico de fórmula geral II

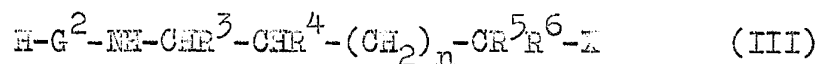


na qual G^1 a) ou está ausente ou significa

b) -Z-, ou

c) -Z-Y-

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



G^2 significa a) -Z-Y- ou

b) -Y- ou

c) está ausente

e eventualmente, num composto de fórmula I, se libertar um grupo amino e/ou hidroxil funcionalmente modificado, por tratamento com agentes solvolisantes ou hidrogenolizantes e/ou se acilar um grupo amino livre por tratamento com um agente acilante e/ou se transformar um composto de fórmula geral (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) (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;
- b) (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nva-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;
- c) (4S,5S)-5-(4-BOC-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol;
- d) (4S,5S)-5-(4-aminopiperidinocarbonil-Phe-Nle-amino)-6-ciclo-hexil-2-metil-hexano-2,4-diol.

3ª. - Processo para a preparação de composições farmacêuticas para o tratamento de hipertensão ou de hiperaldosteronismo, provocados por excesso de renina no plasma, caracterizado pelo facto de se misturar pelo menos um composto de fórmula geral (I) e/ou um dos seus sais de adição de ácido fisiologicamente aceitáveis com, pelo menos, uma substância veicular ou auxiliar fisiologicamente aceitável sólida, líquida ou semilíquida e se conferir à mistura uma forma de apresentação de acordo com o método de administração a utilizar.

4ª. - Processo para o tratamento terapêutico ou profilático de seres humanos contra as perturbações provocadas por teores demasiadamente elevados de renina no plasma sanguíneo, nomeadamente, hipertensão sanguínea e hiperaldosteronismo, caracterizado pelo facto de se administrar aos pacientes que precisam esse tratamento uma dosagem diária de composto de fórmula I ou dos seus sais de acordo com as reivindicações 1 ou 2 compreendida de preferência entre cerca de 0,5 e cerca de 20 mg por quilograma de peso corporal.

Lisboa,

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

Americo da Silva Carvalho

AMÉRICO DA SILVA CARVALHO

Agente Oficial de Propriedade Industrial

Rua Marquês de Fronteira, N.º 127 - 2.º

1000 LISBOA