

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 610

REQUERENTE: ABBOTT LABORATORIES, norte-americana, com sede
em One Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois
60064-3500, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de composições farmacêu-
ticas à base de inibidores da renina"

INVENTORES: Hollis Kleinert

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

Estados Unidos da América, em 31 de Janeiro de 1990 sob o
n.º 472 937 e em 4 de Janeiro de 1991 sob o n.º 632 595

72 109

4780.PG.01



PATENTE Nº 96 610

"Processo de preparação de composições farmacêuticas à base de inibidores da renina"

para que

ABBOTT LABORATORIES, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se associar um portador farmacêutico com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de renina. A quantidade de ingrediente activo varia na gama de 0,05 a 2 000 mg por unidade de dosagem e mais preferivelmente na gama de 1,0 a 500 mg por unidade de dosagem.

Estas composições são úteis na prevenção, tratamento, inibição ou inversão da disfunção ou doença renal, especialmente na insuficiência renal.



MEMORIA DESCRITIVA

Este é uma continuação em parte do pedido de patente dos Estados Unidos de série 472 937, depositado em 31 de Janeiro, 1990.

Campo técnico

O presente invento refere-se à utilização de inibidores de renina e a composições inibidoras de renina para a prevenção, tratamento, inibição ou reversão da doença ou disfunção renal, especialmente da insuficiência renal.

Arte anterior

A doença ou disfunção renal incluem insuficiência renal aguda e insuficiência renal crônica. Em geral, as doenças renais são caracterizadas por um ou mais dos seguintes: circulação sanguínea renal reduzida, taxa de filtração glomerular reduzida, proteinúria, hematuria e alterações na excreção de água e sódio.

A insuficiência renal aguda é uma condição caracterizada por uma redução abrupta e sistemática na taxa de filtração glomerular (TFG) que ocorre dentro de um período de horas em resposta a um insulto isquêmico ou nefrotóxico agudo. A insuficiência renal aguda não é imediatamente reversível quando se elimina a perturbação inicial. O melhoramento imediato na TFG e o aumento da circulação de fluido através do nefrônio parece ser de importância crítica no prognóstico da insuficiência renal aguda.

A insuficiência renal crônica caracteriza-se por (1) uma redução na TFG que tenha sido evidente durante 3 a 6 meses, (2) um declínio contínuo na TFG durante um período de anos e (3) sintomas de urêmia. O termo insuficiência renal utiliza-se frequentemente para caracterizar uma condição na qual tenha ocorrido uma redução suave na TFG, mas não tenham aparecido sintomas de urêmia. A insuficiência renal crônica denota perda do nefrônio irreversível enquanto que a insuficiência renal aguda denota uma redução na TFG do nefrônio, simples, devida a lesão do nefrônio potencialmente reversível.

A proteinúria (elevada excreção urinária de proteínas do



doença) pode estar presente durante a insuficiência renal aguda e crónica e mostrou-se que era um índice preciso da extensão dos danos glomerulares (Dennis, et al., em The Kidney: Physiology and Pathophysiology, editado por D.W. Seldin e G. Giebisch, Vol. 2, pp. 1095-1010, Raven Press, N.Y., 1985). Mostrou-se que os agentes que reduzem a proteinúria possuem efeitos benéficos nas lesões glomerulares (Anderson, et al., J. Clin. Invest. 76 612 (1985)).

Acredita-se que a angiotensina II tem uma função na insuficiência renal. A angiotensina II (AII) é uma hormona peptídica que é produzida no rim num processo em dois passos, em que o primeiro passo é a clivagem do angiotensinogénio pela enzima renina. A renina é armazenada primariamente nas células juxtaglomerulares do rim.

A angiotensina II possui efeitos profundos sobre o rim, causando vasoconstrição directa do leito vascular renal alterando assim a circulação sanguínea renal, o estímulo da secreção de sódio, a modificação da retroalimentação glomerular, a alteração da IFG através de mudanças na pressão hidráulica ou por redução da área da superfície de filtração secundária à contracção da célula mesangial e aumentando a reabsorção distal nefrónica de sódio, indirectamente através do estímulo da secreção de aldosterona. Em adição, a AII aumenta a passagem da circulação de macromoléculas no mesangio glomerular e diminui o seu egresso. Todos estes efeitos da angiotensina II têm um impacto negativo na doença renal. Assim, um agente que impeça ou iniba a formação de angiotensina II, tal como um inibidor de renina, pode possuir um efeito benéfico sobre a doença renal. Têm-se descrito os inibidores de renina como agentes para o tratamento de hipertensão sistémica e não há efeitos laterais conhecidos que resultem quando se inibe a renina a nível de acção sobre o seu substrato.

Descrição do invento

Verificou-se agora que os inibidores de renina são úteis para a prevenção, tratamento, inibição ou reversão da disfunção



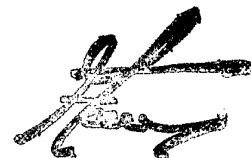
renal ou da doença renal e em particular da insuficiência renal.

Exemplos de inibidores de renina e de processos de preparação de inibidores de renina incluem, mas não estão limitados aos que se descrevem nas referências seguintes que se incorporam no presente invento como referência.

1. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 652 551, concedida a 24 Março, 1987.
2. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 645 759, concedida a 24 Fevereiro, 1987.
3. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 680 284, concedida a 14 Julho, 1987.
4. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 725 583, concedida a 16 Fevereiro, 1988.
5. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 725 584, concedida a 16 Fevereiro, 1988.
6. Riniker, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 595 677 concedida a 17 Junho, 1986.
7. Fuhrer, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 613 676, concedida a 23 Setembro, 1986.
8. Buhlmayer, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 727 060, concedida a 23 Fevereiro, 1988.
9. Buhlmayer, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 758 584, concedida a 19 Julho, 1988.
10. Iizuka, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 656 269, concedida a 7 Abril, 1987.
11. Iizuka, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 711 958, concedida a 6 Dezembro, 1987.
12. Veber, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 384 994, concedida a 24 Maio, 1983.
13. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 470 971, concedida a 11 Setembro, 1984.
14. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 477 440, concedida a 16 Outubro, 1984.
15. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 477 441, concedida a 16 Outubro, 1984.



16. Veber, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 479 941, concedida a 30 Outubro, 1984.
17. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 485 099, concedida a 27 Novembro, 1984.
18. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 668 663, concedida a 26 Maio, 1987.
19. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 665 052, concedida a 12 Maio, 1987.
20. Bock, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 636 491, concedida a 3 Novembro, 1987.
21. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 661 473, concedida a 23 Abril, 1987.
22. Bock, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 663 310, concedida a 5 Maio, 1987.
23. Evans, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 609 641, concedida a 2 Setembro, 1986.
24. Evans, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 665 055, concedida a 12 Maio, 1987.
25. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 668 770, concedida a 26 Maio, 1987.
26. Boger, Patente dos E.U.A. Nº 4 743 584, concedida a 10 Maio, 1988.
27. Raddatz, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 666 888, concedida a 19 Maio, 1987.
28. Holzemann, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 709 010, concedida a 24 Novembro, 1987.
29. Raddatz, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 721 776, concedida a 26 Janeiro, 1988.
30. Raddatz, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 755 592, concedida a 5 Julho, 1988.
31. Hoover, Patente dos E.U.A. Nº 4 599 198, concedida a 8 Julho, 1986.
32. Bindra, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 729 985, concedida a 8 Março, 1986.
33. Hoover, Patente dos E.U.A. Nº 4 668 769, concedida a 26 Maio, 1987.
34. Bindra, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 749 687, concedida a



7 Junho, 1988.

35. Matsueda, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 548 926, concedida a 22 Outubro, 1985.
36. Matsueda, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 698 329, concedida a 6 Outubro, 1987.
37. Cazaubon, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 481 192, concedida a 6 Novembro, 1984.
38. Wagnon, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 725 580, concedida a 16 Fevereiro, 1988.
39. Hansen, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 510 085, concedida a 9 Abril, 1985.
40. Hansen, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 514 332, concedida a 30 Abril, 1985.
41. Baran, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 657 931, concedida a 14 Abril, 1987.
42. Hansen, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 722 922, concedida a 2 Fevereiro, 1988.
43. Ryono, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 616 088, concedida a 7 Outubro, 1986.
44. Ryono, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 665 193, concedida a 12 Maio, 1987.
45. Ryono, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 629 724, concedida a 16 Dezembro, 1986.
46. Natarajan, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 757 050, concedida a 12 Julho, 1988.
47. Gordon, Patente dos E.U.A. Nº 4 749 781, concedida a 7 Junho, 1988.
48. Szelke, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 609 643, concedida a 2 Setembro, 1986.
49. Szelke, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 650 661, concedida a 17 Março, 1987.
50. Szelke, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 713 445, concedida a 15 Dezembro, 1987.
51. Thaierivongs, Patente dos E.U.A. Nº 4 705 846, concedida a 10 Novembro, 1987.
52. Hudspeth, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 735 933, concedida a 5 Abril, 1988.



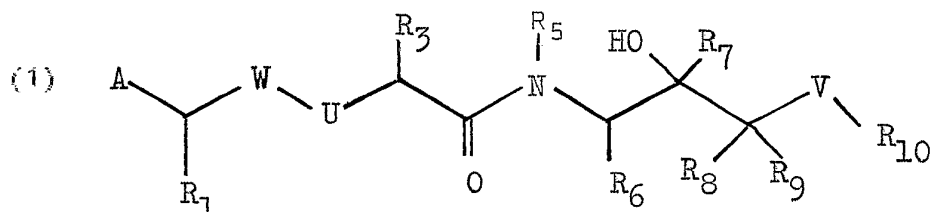
53. Hudspeth, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 743 585, concedida a 10 Maio, 1988.
54. Sham, Patente dos E.U.A. Nº 4 826 958, concedida a 2 Maio, 1989.
55. Rosenberg, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 857 507, concedida a 15 Agosto, 1989.
56. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 826 815, concedida a 2 Maio, 1989.
57. Rosenberg, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 837 204, concedida a 6 Junho, 1989.
58. Luly, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 845 079, concedida a 4 Julho, 1989.
59. Bender, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 818 748, concedida a 4 Abril 1989.
60. Kleinman, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 729 985, concedida a 6 Março, 1988.
61. Hoover, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 814 342, concedida a 21 Março, 1989.
62. Wagnon, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 746 648, concedida a 24 Maio, 1988.
63. Natarajan, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 757 050, concedida a 12 Julho, 1988.
64. Patel, Patente dos E.U.A. Nº 4 820 691, concedida a 11 Abril, 1989.
65. Kaftenbronn, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 804 743, concedida a 14 Fevereiro, 1989.
66. Pinori, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 560 505, concedida a 24 Dezembro, 1985.
67. Yamato, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 683 220, concedida a 23 Julho, 1987.
68. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 812 442, concedida a 14 Março, 1989.
69. Patchett, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 839 357, concedida a 13 Junho, 1989.
70. Boger, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 812 442, concedida a 14 Março, 1989.
71. Veber, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 478 826, concedida a



72. Raddatz, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 812 555, concedida a 14 Março, 1989.
73. Wagnon, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 840 935, concedida a 20 Junho, 1989.
74. Iizuka, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 841 067, concedida a 20 Junho, 1989.
75. Raddatz, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 829 053, concedida a 9 Maio, 1989.

Os inibidores de renina preferidos e os processos para a sua preparação incluem os descritos em: Patente dos E.U.A. Nº 4 826 815, concedida a 2 Maio, 1989; Patente dos E.U.A. Nº 4 857 507, concedida a 15 Agosto, 1989; Patente dos E.U.A. Nº 4 826 958, concedida a 2 Maio, 1989; Patente dos E.U.A. Nº 4 837 204, concedida a 5 Junho, 1989; Patente dos E.U.A. Nº 4 845 079, concedida a 4 Julho, 1989, que se incorporam como referência. Os inibidores de renina preferidos e os processos para a sua preparação incluem também os descritos em: Pedidos copendentes de patentes dos E.U.A., USSN 403 906, depositado a 1 Setembro 1989; USSN 231 869, depositado a 16 Agosto 1988 (EP0307637, publicado a 22 Março, 1989); USSN 132 356, depositado a 18 Dezembro 1987 (W088/05050, publicado a 14 Julho, 1988); PCT/US89/04385, depositado a 3 Outubro 1989 (W090/03971, publicado a 19 Abril, 1990); PCT/US89/04649, depositado a 18 Outubro, 1989 (W090/04917, publicado a 17 Maio, 1990); e USSN 564 925, depositado a 9 Agosto 1990 que se incorporam como referência.

Os compostos inibidores de renina preferidos neste invento são seleccionados entre o grupo consistindo em compostos de fórmula:

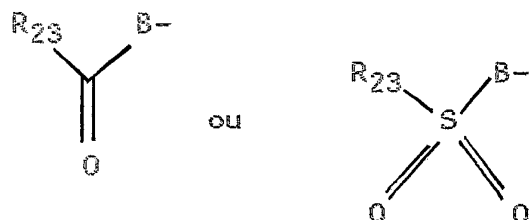


na qual A é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{20}$ em que R_{20} é hidrogénio, ou alquilo inferior, $-NR_{21}R_{22}$ em que R_{21} e



R₂₂ são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio e alquilo inferior.

ou A é



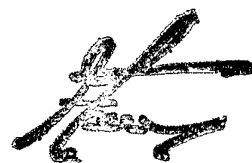
nas quais B é NH, O, CH₂ ou NHCH₂, e R₂₃ é alquilo inferior, alcoxi, arilalcoxi, arilalcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, (di-hidro-xialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, aminoalquilo N-protégido, (heterociclo)alquilo, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

W é C=O, CH₂ ou CHOH;

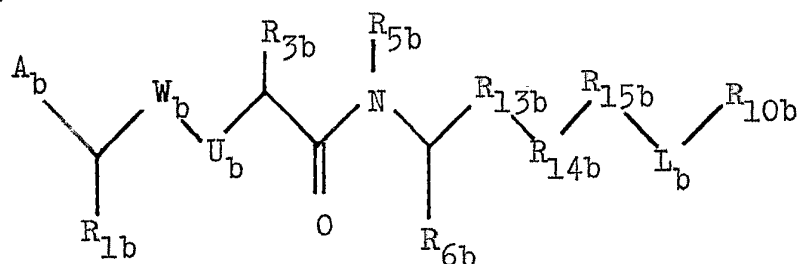
U é CH₂ ou NR₂ em que R₂ é hidrogénio ou alquilo inferior, desde que, quando W é CHOH, então U é CH₂;

R₁ é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilina; desde que quando R₁ é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então B é CH₂ ou A é hidrogénio;

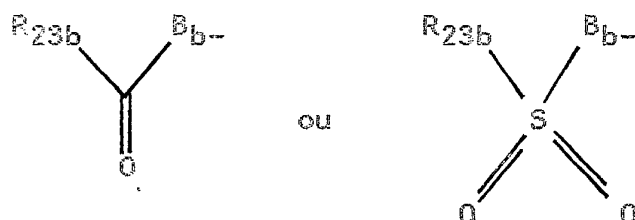
R₃ é alquilo inferior, (tioalcoxi)alquilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico; R₅ é hidrogénio ou alquilo inferior; R₆ é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, ou benzilo; R₇, R₈ e R₉ são hidrogénio ou alquilo inferior e podem ser iguais ou diferentes; V é NH, O, S, SO, SO₂ ou CH₂; R₁₀ é alquilo inferior, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilaquilo ou um grupo protector de N, ou V e R₁₀ são, tomados conjuntamente, N₃; com a condição de que R₁₀ apenas possa ser um grupo protector de N quando V é NH;



(2)



na qual A_b é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, OR_{20b} ou SR_{20b} em que R_{20b} é hidrogénio, alquilo inferior ou aminoalquilo, NR_{21b} R_{22b} em que R_{21b} e R_{22b} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo e hidroxialquilo; ou A_b é



nas quais B_b é NH , alquilamino, S , O , CH_2 ou $CHOH$; e R_{23b} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, alcenilcoxi, hidroxialcoxi, di-hidroxialcoxi, arilalcoxi, arilalcoxi-alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)-(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(com o N protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, (alquil)amino(com o N protegido)-alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

W_b é $C=O$ ou $CHOH$;

U_b é CH_2 ou NR_{2b} em que R_{2b} é hidrogénio ou alquilo inferior, desde que quando W_b é $CHOH$, então U_b é CH_2 ;

R_{1b} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilina; desde que quando R_{1b} é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então B_b é CH_2 ou $CHOH$ ou

A_b é hidrogénio;



R_{3b} é alquilo inferior, alcenilo inferior, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

R_{5b} é hidrogénio ou alquilo inferior;

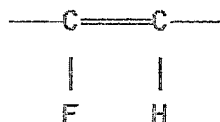
R_{6b} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, ou benzilo;

R_{10b} é alquilo inferior, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, arilo, arilalquilo ou um grupo protector de N, ou L_b e R_{10b} , tomados conjuntamente, podem ser N_3 , com a condição de que quando L_b é RH então R_{10b} é um grupo protector de N;

R_{13b} é $CHOH$ ou CO ;

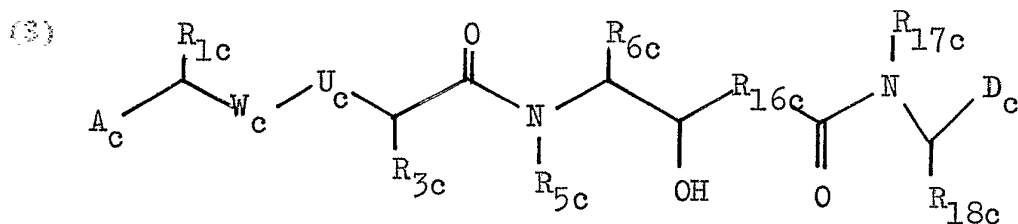
R_{14b} é CH_2 , CF_2 ou CF , com a condição de que quando R_{13b} é CO , então R_{14b} é CF_2 ;

R_{15b} é CH_2 , CHR_{25b} em que R_{25b} é alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo ou arilalquilo, ou R_{14b} e R_{15b} , tomados conjuntamente, podem ser

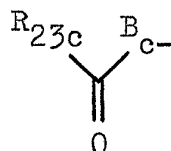


com a condição de que quando R_{14b} é CF_2 então R_{15b} é CH_2 ;

L_b é O , S , SO , SO_2 , NR_{26b} em que R_{26b} é hidrogénio ou alquilo inferior, ou $NR_{27b}C(O)$ em que R_{27b} é hidrogénio ou alquilo inferior;



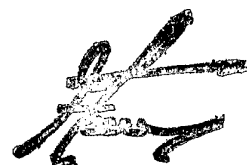
na qual A_c é



na qual B_c é NH , ou CH_2 ; e R_{23c} é alquilo inferior, alcóxi, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

W_c é $C=O$;

U_c é NR_{2c} em que R_{2c} é hidrogénio ou alquilo inferior;



R_{1c} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, ou fenetilo;

R_{3c} é alquilo inferior, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

R_{5c} é hidrogénio ou alquilo inferior;

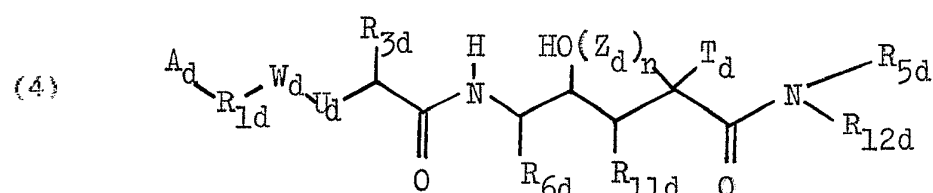
R_{6c} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, benzilo, ou CH_2R_{24c} em que R_{24c} é seleccionado entre 1,3-dioxan-2-ilo; 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo ou 1,3-ditian-2-ilo;

R_{16c} é CH_2 , CF_2 ou CHR_{63c} em que R_{63c} é alquilo inferior, hidroxi, hidroxialquilo, alcoxi, alilo, arilalcoxi ou tioalquilo;

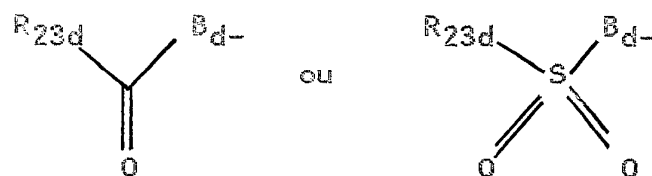
R_{17c} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{18c} é alquilo inferior ou uma cadeia lateral de aminoácido lipofílica ou aromática;

D_c é hidrogénio, alquilo inferior ou $-CH_2OR_{28c}$ em que R_{28c} é hidrogénio, alquilo inferior ou arilalquilo;



na qual A_d é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{20d}$ ou $-SR_{20d}$ em que R_{20d} é hidrogénio, alquilo inferior ou aminoalquilo, $-NR_{21d}R_{22d}$ em que R_{21d} e R_{22d} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo e hidroxialquilo; ou A_d é



nas quais B_d é NH , alquilamino, S , O , CH_2 ou $NHCH_2$, e R_{23d} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi,

alceniloxi, hidroxialcoxi, di-hidroxialcoxi, arilalcoxi, arilalcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)-(alquil)amino, ((dialquilamino)alquil)(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(com o N protegido)-alquilo, alquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, (alquil)amino(com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

W_d é C=O ou CHOH;

U_d é CH_2 ou NR_{2d} em que R_{2d} é hidrogénio ou alquilo inferior, desde que quando W_d é CHOH, então U_d é CH_2 ;

R_{1d} é CHR_{24d} em que R_{24d} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazoil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, ou fenetilo, ou R_{1d} é $C=CHR_{25d}$ em que R_{25d} é arilo;

R_{3d} é alquilo inferior, alcenilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

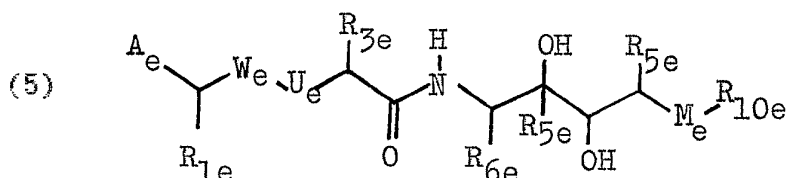
R_{5d} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{6d} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, ou benzilo;

R_{11d} é hidrogénio ou hidroxí;

n é 0 ou 1; quando n é 0 então T_d é alquilideno ou óxido de alquilideno; e quando n é 1 então Z_d é hidrogénio ou hidroxí e T_d é alquilo inferior, hidroxialquilo, aminoalquilo, haloalquilo ou azidoalquilo;

R_{12d} é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilalquilo, arilalquilo, aminoalquilo, ou dialquilaminoalquilo;



na qual A_e é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{20e}$ ou $-SR_{20e}$ em que R_{20e} é hidrogénio, alquilo inferior ou aminoalquilo, $-NR_{21e}R_{22e}$ em que R_{21e} e R_{22e} são seleccionados,

independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo e hidroxialquilo;

ou A_e é



nas quais B_e é NH, alquilamino, S, O, CH_2 ou $CHOH$;

e R_{23e} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi, alceniloxi, hidroxialcoxi, di-hidroxialcoxi, arilalcoxi, arilalcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(com o N protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, (alquil)amino (com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, ou um heterociclo substituído ou não substituído;

W_e é $C=O$;

U_e é NR_{2e} em que R_{2e} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{1e} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilino, desde que quando R_{1e} é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então B_e é CH_2 ou $CHOH$, ou A_e é hidrogénio;

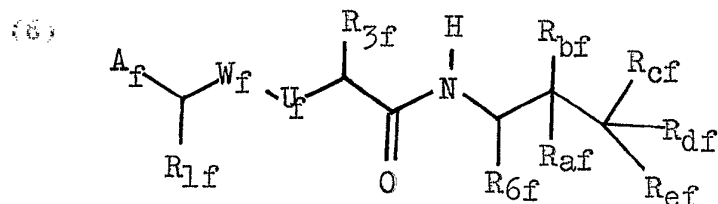
R_{3e} é alquilo inferior, benzilo ou metilo substituído por um anel heterocíclico;

R_{5e} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{6e} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, ou benzilo;

M_e é O, NH ou S;

R_{10e} é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, (cicloalquil)-alquilo, arilo, arilalquilo ou um grupo protector de N;





na qual A_f é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{10f}$ ou $-SR_{10f}$ em que R_{10f} é hidrogénio, alquilo inferior ou amino alquilo, $-NR_{11f}R_{12f}$ em que R_{11f} e R_{12f} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, (amino)carboxialquilo, (amino(com o N protegido))carboxialquilo, (alquilamino)carboxialquilo, (alquilamino(com o N protegido))carboxialquilo, (dialquilamino)carboxialquilo, (amino)alcóxicarbonilalquilo, (amino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilo, (alquilamino)alcóxicarbonilalquilo, (alquilamino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilo e (dialquilamino)alcóxicarbonilalquilo;

ou A_f é



nas quais B_f é NH, alquilamino, S, O, CH_2 ou $CHOH$ e R_{23f} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxí, alceniloxi, hidroxialcoxí, di-hidroxialcoxí, arilalcoxí, arilalcoxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)-(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(com o N protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, (alquil)-amino(com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxialquilo, (alcóxicarbonil)alcóxicialquilo, carboxialquilo, carboxialquilamino, alcóxicarbonilalquilo, alcóxicarbonilalquilamino, (amino)carboxialquilo, (amino)carboxialquilamino, (amino(com o N protegido))carboxialquilo, (amino(com o N protegido))carboxialquilamino, (alquilamino)carboxialquilo, (alquilamino)carboxialquilamino, (alquilamino(com o N protegido))carboxialquilo, (alquilamino(com o N protegido))carboxialquilamino, (dialquilamino)carboxialquilo, (dialquilamino)carboxialquilamino, (amino)alcóxicarbonilalquilo, (amino)alcóxicarbonilalquilamino, (amino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilo, (amino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilamino, (alquilamino)alcóxicarbonilalquilo, (alquilamino)alcóxicarbonilalquilamino, (alquilamino(com o N

protegido))alcoxicarbonilalquilo, (alquilamino (com o N protegido))alcoxicarbonilalquilamino, (dialquilamino)alcoxicarbonilalquil, (dialquilamino)alcoxicarbonilalquilamino, aminocicloalquilo, aminoalquilamino, dialquilaminoalquil(alquil)amino, arilalquilamino, arilalquil(alquil)amino, alcoxialquil(alquil)amino, (polialquilo)alquil(alquil)amino, di-(alcoxialquil)amino, di-(hidroxialquil)amino, di-((polialcoxi)alquil)amino, polialcoxi, (polialcoxi)alquilo, (heterociclo)alquilo ou um heterociclo substituído ou não substituído em que os heterociclos saturados podem ser não substituídos, monossustituídos ou dissustituídos com hidróxi, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi ou alquilo inferior; os heterociclos insaturados podem ser não substituídos ou monossustituídos com hidróxi, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi ou alquilo inferior;

W_f é C=O ou CHOH

U_f é CH_2 ou NR_{2f} desde que quando W_f é CHOH, então U_f é CH_2 ; R_{1f} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzil, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilino; desde que quando R_{1f} é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então B_f é CH_2 ou CHOH ou A_f é hidrogénio;

R_{2f} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{3f} é alquilo inferior, alcenilo inferior, ((alcoxi)alcoxi)alquilo inferior, (tioalcoxi)alquilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

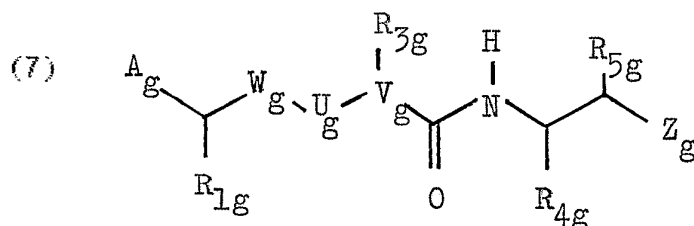
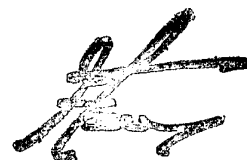
R_{6f} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo ou benzilo;

R_{7f} é vinilo, formilo, hidroximetilo ou hidrogénio;

R_{df} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{bf} e R_{ef} são seleccionados, independentemente um do outro, entre OH e NH_2 ; e

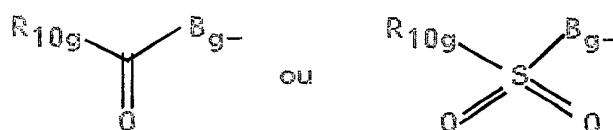
R_{cf} é hidrogénio, alquilo inferior, vinilo ou arilalquilo;



na qual A_g é hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, (alquil)aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (alcoxi)aminoalquilo, (alcoxi)(alquil)aminoalquilo, fenilalquilo, (fenilo substituído)-alquilo em que o anel fenilo está substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, entre alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxí, halo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldeído, carboxí, alcóxicarbonilo e carboxamida, naftilalquilo, (naftil substituído)alquilo em que o anel naftilo está substituído com um, dois ou três substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, entre alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxí, halo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldeído, carboxí, alcóxicarbonilo e carboxamida, heterociclo substituído ou não substituído, onde os heterociclos saturados podem ser não substituídos, monossustituídos ou dissustituídos com hidroxí, ceto, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, haloalquilo ou poli-haloalquilo; os heterociclos insaturados podem ser não substituídos ou monossustituídos com hidroxí, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, haloalquilo ou poli-haloalquilo, ou A_g é (heterociclo não substituído)alquilo ou (heterociclo substituído)alquilo em que o heterociclo não substituído ou substituído é definido como anteriormente, ou A_g é $-OR_{7g}$ ou $-SR_{7g}$ em que R_{7g} é hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, (alquil)aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (alcoxi)aminoalquilo, (alcoxi)(alquil)aminoalquilo, fenilalquilo, (fenil substituído)alquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalquilo, (naftil substituído)alquilo em que o substituído é como definido anteriormente, heterociclo substituído ou não substituído como definido anteriormente,



(heterociclo não substituído)alquilo ou (heterociclo substituído)alquilo em que o heterociclo substituído ou não substituído é definido como anteriormente, (heterociclo não substituído)C(O)- ou (heterociclo substituído)C(O)- em que o heterociclo não substituído ou substituído é definido como anteriormente, ou A_g é $-NR_{8g}R_{9g}$ em que R_{8g} e R_{9g} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, hidroxí, alcoxi, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo e hidroxialquilo; ou A_g é



nas quais B_g é NH, alquilamino, S, O, CH_2 , $NHCH_2$ ou $CH(OR_{52g})$ em que R_{52g} é hidrogénio, alquilo inferior ou (alquil inferior)carbonilo e R_{10g} é hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo substituído definido como anteriormente, naftilo, naftilo substituído definido como anteriormente, alcoxi, alceniloxi, hidroxialcoxi, di-hidroxialcoxi, fenilalcoxi, (fenil substituído)alcoxi em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalcoxi, (naftil substituído)alcoxi em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, fenilalcoxialquilo, (fenil substituído)alcoxialquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalcoxialquilo, (naftil substituído)alcoxialquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, tioalcoxialquilo, (alquilo inferior)sulfinilalquilo, (alquil inferior)sulfonylalquilo, feniltioalquilo, (fenil substituído)tioalquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftiltioalquilo, (naftil substituído)tioalquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, fenilsulfonylalquilo, (fenil substituído)sulfonylalquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilsulfonylalquilo, (naftil substituído)sulfonylalquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, amino (com o



N protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, (alquil)amino(com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, um heterociclo substituído ou não substituído definido como anteriormente, aminocicloalquilo, aminoalquilamino, (dialquil-aminoalquil)(alquil)amino, fenilalquilamino, (fenil substituído)-alquilamino em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalquilamino, (naftil substituído)alquilamino em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, (fenilalquil)(alquil)amino, ((fenil substituído)alquil)(alquil)-amino em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, (naftilalquil)(alquil)amino, ((naftil substituído)alquil)(alquil)amino em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, alcóxiálquil(alquil)amino, (polialcóxi)alquil-(alquil)amino, di-(alcóxiálquil)amino, di-(hidroxialquil)amino, di-((polialcóxi)alquil)amino, ((heterociclo)alquil)(alquil)amino, ((heterociclo)alquil)amino, (heterociclo)(alquil)amino, (alquil-aminoalquil)(alquil)amino, (dialquilaminoalquil)(alquil)amino, ((alcóxi)(alquil)aminoalquil)(alquil)amino, ((alcóxi)aminoalquil)-(alquil)amino, polialcóxi ou (polialcóxi)alquilo; ou A_g é $R_{41g}CH(OH)CH_2-$ ou $R_{41g}CH(OH)CH(OH)-$ em que R_{41g} é alquilo inferior, cicloalquilo, fenilo, fenilo substituído definido como anteriormente, naftilo, naftilo substituído definido como anteriormente, fenilalquilo, (fenil substituído)alquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalquilo, (naftil substituído)alquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, fenilalcóxiálquilo, (fenil substituído)alcóxiálquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilalcóxiálquilo, (naftil substituído)alcóxiálquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, tioalcóxiálquilo, (alquilo inferior)sulfinilalquilo, (alquil inferior)sulfonylalquilo, feniltioalquilo, (fenil substituído)tioalquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftiltioalquilo, (naftil substituído)tioalquilo em que o naftilo substituído é definido como anteriormente, fenilsulfonylalquilo, (fenil substituído)sulfonylalquilo em que o fenilo substituído é definido como anteriormente, naftilsulfonylalquilo, (naftil substituído)sulfonylalquilo em que o naftilo

substituído é definido como anteriormente, aminoalquilo, alcóxicarbonilalquilo, carboxialquilo, amino(com o N protegido)-alquilo, alquilaminoalquilo, (alquil)amino(com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, um heterociclo substituído ou não substituído definido como anteriormente, aminocicloalquilo ou (polialcóxi)alquilo; W_g é $C=O$, $CHOH$ ou NR_{2g} em que R_{2g} é hidrogénio ou alquilo inferior;

U_g é $C=O$, CH_2 ou NR_{2g} em que R_{2g} é hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que quando W_g é $CHOH$ então U_g é CH_2 e com a condição de U_g ser $C=O$ ou CH_2 quando W_g é NR_{2g} ;

V_g é CH , $C(OH)$ ou $C(\text{halogénio})$ com a condição de V_g ser CH quando U_g é NR_{2g} ;

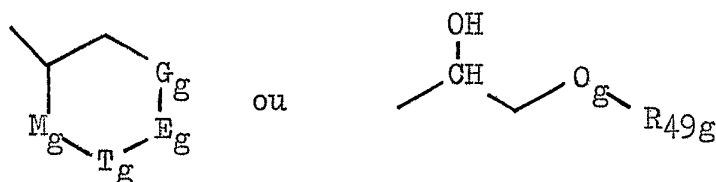
R_{1g} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 4-metoxibenzilo, halobenzilo, 4-hidroxibenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (heterociclo não substituído)metilo, (heterociclo substituído)metilo em que o heterociclo não substituído ou substituído é definido como anteriormente, fenetilo, 1-benziloxietilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilino, desde que B_g seja CH_2 ou $CHOH$ ou A_g seja hidrogénio quando R_{1g} é fenoxi, tiofenoxi ou anilina;

R_{3g} é alquilo inferior, alcenilo inferior, ((alcóxi)alcóxi)alquilo, carboxialquilo, (tioalcóxi)alquilo, azidoalquilo, aminoalquilo, (alquil)aminoalquilo, dialquilaminoalquilo, (alcóxi)-(alquil)aminoalquilo, (alcóxi)aminoalquilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

R_{4g} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo ou benzilo;

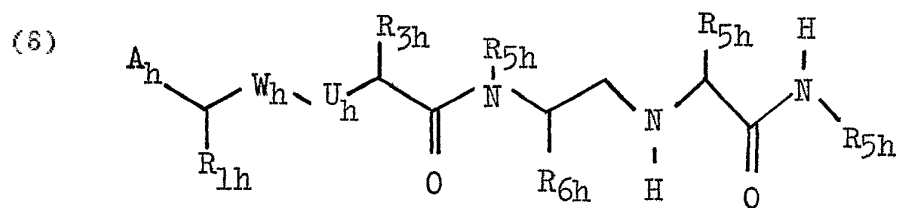
R_{5g} é OH ou NH_2 ; e

Z_g é



nas quais M_g é O , S ou NH , T_g é $C=O$, $C=S$, S , $S(O)$, $S(O)_2$ ou CH_2 , E_g é O , S , NR_{6g} em que R_{6g} é hidrogénio, alquilo inferior, hidroxialquilo, hidroxí, alcóxi, amino, ou alquilamino, ou E_g é $CR_{6g}R_{42g}$ em que R_{6g} é definido como anteriormente e R_{42g} é

hidrogénio ou alquilo inferior ou E_g é $C=CR_{43g}R_{44g}$ em que R_{43g} e R_{44g} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio ou alquilo inferior, G_g está ausente, é CH_2 ou NR_{11g} em que R_{11g} é hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que quando G_g é NR_{11g} então R_{6g} é alquilo inferior ou hidroxialquilo, Q_g é $CR_{45g}R_{46g}$ em que R_{45g} e R_{46g} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio e alquilo inferior ou Q_g é $C=CR_{47g}R_{48g}$ em que R_{47g} e R_{48g} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio e alquilo inferior, e R_{49g} é $-CH_2OH$, carboxi, alcóxicarbonilo ou $-CONR_{50g}R_{51g}$ em que R_{50g} é hidrogénio ou alquilo inferior e R_{51g} é hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo ou alcóxialquilo;



na qual A_h é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{20h}$ ou $-SR_{20h}$ em que R_{20h} é hidrogénio, alquilo inferior ou aminoalquilo, $-NR_{21h}R_{22h}$ em que R_{21h} e R_{22h} são seleccionados, independentemente um do outro, entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo e hidroxialquilo; ou A_h é



nas quais B_h é NH , alquilamino, S , O , CH_2NHCH_2 ou $CHOH$; e R_{23h} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcóxi, alcenilóxi, hidroxialcóxi, di-hidroxialcóxi, arilalcóxi, arilalcóxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)-(alquil)amino, ((dialquilamino)alquil)(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(com o N protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, (alquil)amino(com o N protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, (heterociclo)alquilo, ou um



heterociclo substituído ou não substituído;

W_h é C=O ou CHOH;

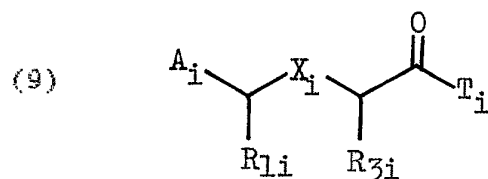
U_h é CH_2 ou NR_{2h} em que R_{2h} é hidrogénio ou alquilo inferior, desde que quando W_h é CHOH então U_h é CH_2 ;

R_{1h} é alquilo inferior, cicloalquilalquilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, 4-hidroxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxietilo, fenetilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilino, desde que quando R_{1h} é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então, B_h é CH_2 ou CHOH ou A_h é hidrogénio;

R_{3h} é alquilo inferior, alcenilo inferior, ((alcoxi)alcoxi)-alquilo, carboxialquilo, (tioalcoxi)alquilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

R_{5h} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{6h} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo ou benzilo;



na qual A_i é

(I) $R_{5i}C(O)-CH_2)_{W''}$ em que

1) W'' é 0 a 4 e

2) R_{5i} é

i) hidroxí

ii) alcoxi

iii) tioalcoxi,

iv) amino ou

v) amino substituído;

(II) alquilsulfonilo, (aril)sulfonilo ou (heterocíclico)sulfonilo;

(III) arilo, arilalquilo, heterocíclico ou (heterocíclico)alquilo; ou

(IV) R_{90i} - ou $R_{90i}NHC(O)-$ em que R_{90i} é uma cadeia de carbonos de C_1 a C_4 , linear ou ramificada, substituída



por um substituinte seleccionado entre

- 1) carboxi,
- 2) alcoxicarbonilo,
- 3) alquilsulfonilo,
- 4) arilo,
- 5) arilsulfonilo,
- 6) heterociclo ou
- 7) (heterociclo)sulfonilo ;

R_{1i} é

- (I) hidrogénio,
- (II) alquilo inferior,
- (III) alcenilo inferior,
- (IV) cicloalquilalquilo,
- (V) cicloalcenilalquilo,
- (VI) ariloxialquilo,
- (VII) tioariloxialquilo,
- (IV) arilalcoxialquilo,
- (IX) ariltioalcoxialquilo ou
- (X) uma cadeia de carbonos de C_1 a C_3 , linear ou ramificada, substituída por um substituinte seleccionado entre
 - 1) alcoxi,
 - 2) tioalcoxi,
 - 3) arilo e
 - 4) heterociclo;

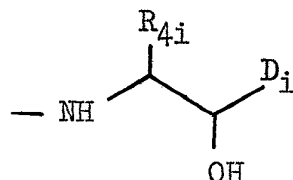
X_i é

- (I) CH_2 ,
- (II) $CHOH$,
- (III) $C(O)$,
- (IV) O ,
- (VI) S ,
- (VII) $S(O)$,
- (VIII) SO_2 ,
- (IX) $N(O)$ ou
- (X) $-P(O)-$;

R_{3i} é

- (I) alquilo inferior,
- (II) haloalquilo,
- (III) alcenilo inferior,
- (IV) cicloalquilalquilo,
- (V) cicloalcenilalquilo,
- (VI) alcoxialquilo,
- (VII) tioalcoxialquilo,
- (VIII) (alcoxialcoxi)alquilo,
- (IX) hidroxialquilo,
- (X) $-(CH_2)_{ee}NHR_{12i}$
em que
 - 1) ee é 1 a 3 e
 - 2) R_{12i} é
 - i) hidrogénio,
 - ii) alquilo inferior ou
 - iii) um grupo protector de N;
- (XI) arilalquilo ou
- (XII) (heterociclo)alquil; e

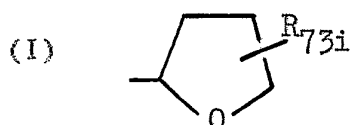
T_i é



na qual R_{4i} é

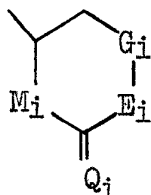
- (I) alquilo inferior,
- (II) cicloalquilalquilo
- (III) cicloalcenilalquilo ou
- (IV) arilalquilo; e

D_i é



na qual R_{73i} é alquilo inferior,

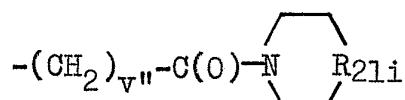
(II)



na qual

- 1) M_i é
 - i) O,
 - ii) S ou
 - iii) NH;
- 2) Q_i é
 - i) O ou
 - ii) S;
- 3) E_i é
 - i) O,
 - ii) S,
 - iii) CHR_{73i} em que R_{73i} é alquilo inferior,
 - iv) $\text{C}=\text{CH}_2$ ou
 - v) NR_{18i} em que R_{18i} é
 - a) hidrogénio,
 - b) alquilo inferior,
 - c) hidroxialquilo,
 - d) hidroxí,
 - e) alcoxi,
 - f) amino ou
 - g) alquilamino; e
- 4) G_i
 - i) está ausente,
 - ii) é CH_2 ou
 - iii) é NR_{19i} em que R_{19i} é hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que quando G_i é NR_{19i} então R_{18i} é alquilo inferior ou hidroxialquilo;

(III)

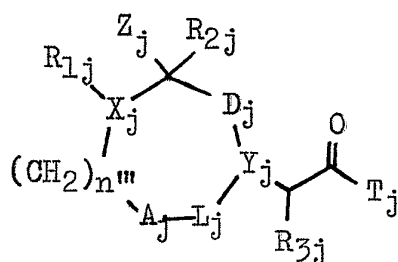




na qual

- 1) v'' é 0 ou 1 e
- 2) R_{2j} é
 - i) NH ,
 - ii) O ,
 - iii) S ou
 - iv) SO_2 ; ou
- (IV) um grupo metileno substituído; e

(10)



na qual X_j é

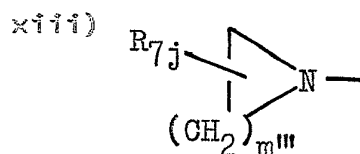
- (I) N ,
- (II) O ou
- (III) CH ;

R_{1j}

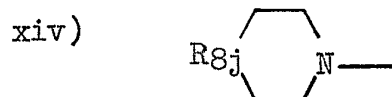
- (I) está ausente,
- (II) é hidrogénio,
- (III) é um grupo protector de N ,
- (IV) arilo,
- (V) heterociclo, ou
- (VI) $R_{6j}-Q-$ em que
 - 1) R_{6j} é
 - i) alquilo inferior,
 - ii) amino,
 - iii) alquilamino,
 - iv) dialquilamino,
 - v) (alcoxialquil)(alquil)amino,
 - vi) (alcoxialcoxialquil)(alquil)amino,
 - vii) arilo,
 - viii) arilalquilo,
 - ix) aminoalquilo,
 - x) amino(com o N protegido)alquilo,

xi) alcoxí,

xii) alquilo inferior substituído em que o substituinte é seleccionado entre alcoxí, tialcoxí, halogéneo, alquilamino, (alquil)amino(com o N protegido) e dialquilamino,



na qual m''' é 1 a 5 e R_{7j} é hidrogénio, hidroxí, alcoxí, tialcoxí, alcoxialcoxí, polialcoxí, amino, amino(com o N protegido), alquilamino, (alquil)amino(com o N protegido) ou dialquilamino; ou



na qual R_{8j} é O, S, SO_2 , $\text{O}=\text{C}$ ou R_{9j}N em que R_{9j} é hidrogénio, alquilo inferior ou um grupo protector de N; e

2) Q_j é

i) $\text{C}=\text{O}$ ou

ii) CH_2 ,

com a condição de que X_j seja N quando R_{1j} for um grupo protector de N;

(VII) $\text{R}_{54j}\text{S}(\text{O})_2\text{---}$ em que R_{54j} é

1) amino,

2) alquilamino,

3) dialquilamino,

4) alquilo inferior,

5) haloalquilo,

6) arilo,

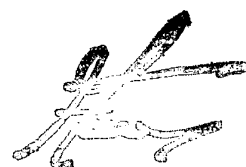
7) p-bifenilo,

8) heterociclo ou

VIII) $(\text{R}_{55j})_2\text{P}(\text{O})\text{---}$ em que R_{55j} é

1) alcoxí,

2) alquilamino ou



3) dialquilemino;

A_j e L_j são seleccionados, independentemente um do outro, entre

- (I) ausentes,
- (II) $C=O$,
- (III) SO_2 e
- (IV) CH_2 ;

O_j é

- (I) $C=O$,
- (II) SO_2 ou
- (III) CH_2 ;

P_j é

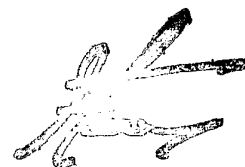
- (I) N ou
- (II) CH ;

R_{1j} é

- (I) hidrogénio,
- (II) alquilo inferior,
- (III) cicloalquiloalquilo,
- (IV) $-CH_2-R_{10j}-(CH_2)_{q'''}-R_{11j}$ em que
 - 1) q''' é 0, 1 ou 2,
 - 2) R_{10j} está ausente ou R_{10j} é O , NH ou S apenas quando q''' é 1 ou 2, e
 - 3) R_{11j} é
 - i) arilo ou
 - ii) heterociclo;

R_j é

- (I) hidrogénio ou
- (II) $-R_{26j}C(O)R_{29j}$, $-R_{26j}S(O)_2R_{29j}$ ou $-R_{26j}C(S)R_{29j}$ em que
 - 1) R_{26j} é
 - i) NH ,
 - ii) $-M(R_{200j})-$ em que R_{200j} é alquilo inferior ou benzilo ou
 - iii) CH_2 e
 - 2) R_{29j} é
 - i) alcoxí,
 - ii) benziloxi,



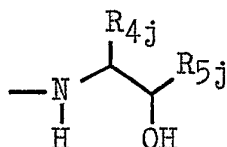
- iii) alquilamino,
- iv) dialquilamino,
- v) arilo ou
- vi) heterociclo;

R_{3j} é

- (I) hidrogénio,
- (II) alquilo inferior,
- (III) alcenilo inferior,
- (IV) cicloalquilalquilo,
- (V) cicloalcenilalquilo,
- (VI) alcoxialquilo,
- (VII) tioalcoxialquilo,
- (VIII) (alcoxialcoxi)alquilo,
- (IX) (polialcoxi)alquilo,
- (X) arilalquilo ou
- (XI) (heterociclo)alquilo;

n'' é 0 ou 1; e

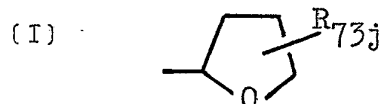
T_j é



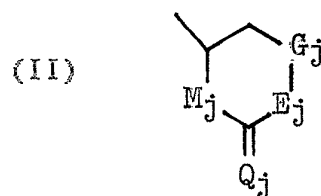
em que R_{4j} é

- (I) alquilo inferior
- (II) cicloalquilalquilo ou
- (III) arilalquilo; e

R_{5j} é



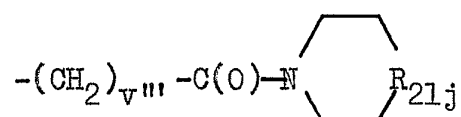
em que R_{73j} é alquilo inferior,



em que

- 1) M_j é
 - i) 0
 - ii) S ou
 - iii) NH_2
- 2) O_j é
 - i) 0 ou
 - ii) S;
- 3) E_j é
 - i) 0,
 - ii) S,
 - iii) CHR_{61j} em que R_{61j} é alquilo inferior,
 - iv) $C=CH_2$ ou
 - v) NR_{18j} em que R_{18j} é
 - a) hidrogénio,
 - b) alquilo inferior,
 - c) hidroxialquilo,
 - d) hidroxí,
 - e) alcoxi,
 - f) amino ou
 - g) alquilamino; e
- 4) G_j
 - i) está ausente,
 - ii) é CH_2 ou
 - iii) é NR_{19j} em que R_{19j} é hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que quando G_j é NR_{19j} , então R_{18j} é alquilo inferior ou hidroxialquilo;

(III)



na qual

- 1) v''' é 0 ou 1 e
- 2) R_{21j} é

- i) NH₂,
- ii) O,
- iii) S ou
- iv) SO₂; ou

(IV) um grupo metileno substituído;

ou um seu sal, éster ou pró-droga, farmacologicamente aceitável.

O termo "alquilo inferior" utilizado no presente invento refere-se a radicais alquilo de cadeia linear ou ramificada contendo de 1 a 7 átomos de carbono incluindo, mas não lhes estando limitado, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetibutilo, n-heptilo, 2-metil-hexilo e similares.

O termo "alcenilo inferior" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

O termo "cicloalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um anel alifático possuindo 3 a 7 átomos de carbono.

O termo "cicloalquilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um resíduo cicloalquilo ligado a um radical alquilo inferior e inclui, mas não lhes está limitado, ciclo-hexilmetilo e ciclopentilmetilo.

O termo "cicloalcenilo" utilizado no presente invento refere-se a um anel alifático possuindo 3-7 átomos de carbono e possuindo também pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono incluindo, mas não lhes estando limitado, ciclo-hexenilo e similares.

O termo "cicloalcenilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo cicloalcenilo ligado a um radical alquilo inferior incluindo, mas não lhes estando limitado, ciclo-hexenilmetilo, ciclopenteniletileto e similares.

O termo "arilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo arilo, definido como no presente invento, ligado a



um radical alquilo inferior incluindo mas não lhes estando limitado benzilo, 1- e 2-naftilmetilo, halobenzilo, e alcóxibenzilo.

O termo "fenilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo fenilo ligado a um radical alquilo inferior incluindo, mas não lhes estando limitado, benzilo, fenetilo, e similares.

O termo "(fenil substituído)alquilo" utilizado no presente invento, refere-se a um grupo fenilo substituído ligado a um radical alquilo inferior em que o anel fenilo está substituído com um, dois ou três substituintes escolhidos entre o grupo alcóxi inferior, alquilo inferior, amino, (alquil inferior)amino, hidróxi, halo, mercapto, nitro, tioalcóxi, carboxaldeído, carboxi, carboalcóxi e carboxamida, incluindo, mas não lhes estando limitado halobenzilo, alcóxibenzilo e similares.

O termo "naftilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo naftilo ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo e similares.

O termo "(naftil substituído)alquilo" utilizado no presente invento, refere-se a um grupo naftilo substituído ligado a um radical alquilo inferior em que o anel naftilo está substituído com um, dois ou três substituintes escolhidos entre o grupo alcóxi inferior, alquilo inferior, amino, (alquil inferior)amino, hidróxi, halo, mercapto, nitro, tioalcóxi, carboxaldeído, carboxi, carboalcóxi e carboxamida, incluindo, mas não lhes estando limitado, halonaftilmetilo, alcóxinaftilmetilo e similares.

O termo "(heterociclo)alquilo" utilizado no presente invento refere-se a um anel heterocíclico, substituído ou não substituído, definido como abaixo, ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, imidazolilmetilo, tiazolilmetilo, e similares.

O termo "hidroxialquilo" utilizado no presente invento



refere-se a -OH ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "alcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alcoxi ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "arilalcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um arilalcoxi ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "fenilalcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo fenilalcoxi ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, fenilmetoximetilo e similares.

O termo "(fenil substituído)alcoxialquilo" utilizado no presente invento, refere-se a um grupo (fenil substituído)alcoxi ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, 4-clorofenilmetoximetilo.

O termo "naftilalcoxialquilo" utilizado no presente invento, refere-se a um grupo naftilalcoxi ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, 1-naftilmetoximetilo e similares.

O termo "(naftil substituído)alcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo (naftil substituído)alcoxi ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, halonaftilmetoximetilo e similares.

O termo "tioalcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo tioalcoxi ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "((alcoxi)alcoxi)alquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alcoxi ligado a um grupo alcoxi que está ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, metoximetoximetilo e similares.

O termo "polialcoxialquilo", utilizado no presente invento refere-se a um resíduo polialcoxi ligado a um radical alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, metoxietoximetoximetilo e similares.



O termo "aminoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-NH_2$ ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "alquilaminoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{70}$ ligado a um radical alquilo inferior, em que R_{70} é um radical alquilo inferior.

O termo "dialquilaminoalquilo", utilizado no presente invento refere-se a um dialquilamino ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "aminocicloalquilo", utilizado no presente invento refere-se a um $-NH_2$ ligado a um radical cicloalquilo.

O termo "amino(com o N protegido)alquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{71}$ ligado a um grupo alquilo inferior, em que R_{71} é um grupo protector de N.

O termo "(alquil)amino(com o N protegido)alquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{71}R_{72}$ que está ligado a um radical alquilo inferior, em que R_{71} se define como anteriormente e R_{72} é um grupo alquilo inferior.

O termo "alcoxycarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a $R_{73}C(O)R_{74}$ em que R_{73} é um grupo alcoxí e R_{74} é um radical alquilo inferior.

O termo "carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo ácido carboxílico ($-COOH$) ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "cianoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-CN$ ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "azidoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a $-N_3$ ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "(alcoxí)aminoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alcoxí ligado a um grupo amino que por sua vez está ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "(alcoxí)(alquil)aminoalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $-NR_{75}R_{76}$ ligado a um radical alquilo

inferior em que R_{75} é um grupo alcoxi e R_{76} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(alquilo inferior)sulfinilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{77}S(O)-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{77} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(alquil inferior)sulfonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{78}S(O)_2-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{78} é um grupo alquilo inferior.

O termo "feniltioalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{79}S-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{79} é um grupo fenilo.

O termo "(fenil substituído)tioalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{80}S-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{80} é um grupo fenilo substituído.

O termo "naftiltioalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{81}S-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{81} é um grupo naftilo.

O termo "(naftil substituído)tioalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{82}S-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{82} é um grupo naftilo substituído.

O termo "fenilsulfonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{83}S(O)_2-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{83} é um grupo fenilo.

O termo "(fenil substituído)sulfonalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{84}S(O)_2-$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{84} é um grupo fenilo substituído.

O termo "naftilsulfonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{85}S(O)_2-$ ligado a um grupo alquilo inferior em que R_{85} é um grupo naftilo.

O termo "(naftil substituído)sulfonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo $R_{86}S(O)_2-$ ligado a um grupo alquilo inferior em que R_{86} é um grupo naftilo substituído.

O termo "carboxialcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) ligado a um grupo alcoxi que está ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "alcoxycarbonilalcoxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alcóxicarbonilo ($\text{R}_{87}\text{CO}-$ em que R_{87} é um grupo alcoxi) ligado a um grupo alcoxi que está ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "(amino)carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) e um grupo amino ($-\text{NH}_2$).

O termo "(amino(com o N protegido))carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) e $-\text{NHR}_{88}$ em que R_{88} é um grupo protector de N.

O termo "(alquilamino)carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) e um grupo alquilamino..

O termo "(alquilamino(N-protégido))carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) e um $-\text{NR}_{89}\text{R}_{90}$ em que R_{89} é definido como anteriormente e R_{90} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(dialquilamino)carboxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) e $-\text{NR}_{91}\text{R}_{92}$ em que R_{91} e R_{92} são seleccionados, independentemente um do outro, entre alquilo inferior.

O termo "(amino)alcóxicarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcóxicarbonilo, definido como anteriormente, e um grupo amino ($-\text{NH}_2$).

O termo "(amino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo



inferior ao qual está ligado um grupo alcóxicarbonilo, definido como anteriormente e $-NHR_{93}$ em que R_{93} é definido como anteriormente.

O termo "(alquilamino)alcóxicarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcóxicarbonilo definido como anteriormente e um grupo alquilamino definido como anteriormente.

O termo "(alquilamino(com o N protegido))alcóxicarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcóxicarbonilo definido como anteriormente e $-NR_{94}R_{95}$ em que R_{94} é um grupo protector de N e R_{95} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(dialquilamino)alcóxicarbonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior ao qual está ligado um grupo alcóxicarbonilo, definido como anteriormente, e $-NR_{96}R_{97}$ em que R_{96} e R_{97} são seleccionados, independentemente um do outro, entre alquilo inferior.

O termo "carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{98}$ em que R_{98} é um grupo carboxialquilo.

O termo "alcóxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{99}$ em que R_{99} é um grupo alcóxicarbonilo.

O termo "(amino)carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{100}$ em que R_{100} é um grupo (amino)-carboxialquilo.

O termo "(amino(com o N protegido))carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{101}$ em que R_{101} é um grupo (amino(com o N protegido))carboxialquilo.

O termo "(alquilamino)carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{102}$ em que R_{102} é um grupo (alquilamino)carboxialquilo.

O termo "(alquilamino(com o N protegido))carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{103}$ em que R_{103} é um grupo (alquilamino(com o N protegido))carboxialquilo.



O termo "(dialquilamino)carboxialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₄ em que R₁₀₄ é um grupo (dialquilamino)carboxialquilo.

O termo "(amino)alcoxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₅ em que R₁₀₅ é um grupo (amino)alcoxicarbonilalquilo.

O termo "(amino(com o N protegido))alcoxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₆ em que R₁₀₆ é um grupo (amino(com o N protegido))alcoxicarbonilalquilo.

O termo "(alquilamino)alcoxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₇ em que R₁₀₇ é um grupo (alquilamino)alcoxicarbonilalquilo.

O termo "(alquilamino(com o N protegido))alcoxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₈ em que R₁₀₈ é um grupo (alquilamino(com o N protegido))alcoxicarbonilalquilo.

O termo "(dialquilamino)alcoxicarbonilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₀₉ em que R₁₀₉ é um grupo (dialquilamino)alcoxicarbonilalquilo.

O termo "alquilideno" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo de cadeia linear ou ramificada que está ligado por meio de uma ligação dupla carbono-carbono e inclui, mas não lhes está limitado, metilideno, etilideno, 1-propilideno, 1-butilideno, 1-pentilideno, 2-propilideno, 2-butilideno, 2-pentilideno, 3-pentilideno, 3-hexilideno, 3-heptilideno e 4-heptilideno.

O termo "óxido de alquilideno" utilizado no presente invento refere-se a uma porção epóxido que é derivada de um grupo alquilideno.

O termo "amino" utilizado no presente invento refere-se a um substituinte -NH₂.

O termo "alquilamino" utilizado no presente invento refere-se a -NHR₁₁₀ em que R₁₁₀ é um grupo alquilo inferior.



O termo "dialquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{111}R_{112}$ em que R_{111} e R_{112} são seleccionados, independentemente um do outro, entre grupos alquilo inferior.

O termo "arilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{113}MH-$, em que R_{113} é um resíduo arilalquilo.

O termo "arilalquil(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{114}R_{115}N-$, em que R_{114} é um resíduo arilalquilo e R_{115} é um resíduo alquilo inferior.

O termo "fenilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a um grupo fenilalquilo ligado a um radical amino, incluindo, mas não lhes estando limitado, benzilamino e similares.

O termo "(fenil substituído)alquilamino" utilizado no presente invento refere-se a um grupo (fenil substituído)alquilo ligado a um radical amino, incluindo, mas não lhes estando limitado, 4-clorobenzilamino e similares.

O termo "naftilalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a um grupo naftilalquilo ligado a um radical amino, incluindo, mas não lhes estando limitado, 1-naftilmetilamino e similares.

O termo "(naftil substituído)alquilamino" utilizado no presente invento refere-se a um grupo (naftil substituído)alquilo ligado a um radical amino.

O termo "(fenilalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{116}R_{117}N-$, em que R_{116} é um resíduo fenilalquilo e R_{117} é um resíduo alquilo inferior.

O termo "((fenil substituído)alquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{118}R_{119}N-$, em que R_{118} é um grupo (fenil substituído)alquilo e R_{119} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(naftilalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{120}R_{121}N-$, em que R_{120} é um grupo naftilalquilo e R_{121} é um grupo alquilo inferior.

O termo "((naftil substituído)alquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{122}R_{123}N-$ em que R_{122} é um grupo (naftil substituído)alquilo e R_{123} é um grupo alquilo inferior.

O termo "aminoalquilamino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{124}NH-$ onde R_{124} é um resíduo aminoalquilo.

O termo "dialquilamino(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{125}R_{126}N-$, em que R_{125} é um resíduo dialquilamino ligado a um resíduo alquilo inferior e R_{126} é um resíduo alquilo inferior.

O termo "((dialquilamino)alquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{127}R_{128}$ em que R_{127} é um resíduo dialquilamino ligado a um resíduo alquilo inferior e R_{128} é um resíduo alquilo inferior.

O termo "(hidroxialquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{129}R_{130}$ em que R_{129} é um grupo hidroxialquilo e R_{130} é um grupo alquilo inferior.

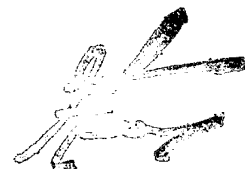
O termo "(di-hidroxialquilo)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alquilo inferior que está di-substituído com radicais $-OH$, ligado a um grupo amino, grupo amino este que tem também ligado outro grupo alquilo inferior.

O termo "di-(hidroxialquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{131}R_{132}N-$, em que R_{131} e R_{132} são resíduos hidroxialquilo.

O termo "alcoxialquil(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{133}R_{134}N-$, em que R_{133} é um grupo alquilo inferior e R_{134} é um grupo alcoxialquilo.

O termo "di-(alcoxialquilo)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{135}R_{136}N-$, em que R_{135} e R_{136} são resíduos alcoxil ligados a resíduos alquilo inferior.

O termo "di-(polialcoxialquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{137}R_{138}N-$, em que R_{137} e R_{138} são resíduos polialcoxi ligados a resíduos alquilo inferior.



O termo "((polialcoxi)alquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{139}R_{140}N-$, em que R_{139} é um resíduo polialcoxi ligado a um radical alquilo inferior e R_{140} é um resíduo alquilo inferior.

O termo "((heterociclo)alquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{141}R_{142}$, em que R_{141} é um grupo (heterociclo)alquilo e R_{142} é um grupo alquilo inferior.

O termo "((heterociclo)alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NHR_{143}$ em que R_{143} é um grupo (heterociclo)-alquilo.

O termo "(heterociclo)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{144}R_{145}$ em que R_{144} é um grupo heterocíclico substituído ou não substituído e R_{145} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(alquilaminoalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{146}R_{147}$ em que R_{146} é um grupo alquilaminoalquilo e R_{147} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(dialquilaminoalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{148}R_{149}$ em que R_{148} é um grupo dialquilaminoalquilo e R_{149} é um grupo alquilo inferior.

O termo "((alcoxi)(alquil)aminoalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{150}R_{151}$ em que R_{150} é $-RR_{152}R_{153}$ ligado a um radical alquilo inferior em que R_{152} é um grupo alcoxi e R_{153} é um grupo alquilo inferior e R_{151} é um grupo alquilo inferior.

O termo "((alcoxi)aminoalquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{154}R_{155}$ em que R_{154} é $-NHR_{156}$ ligado a um grupo alquilo inferior e em que R_{156} é um grupo alcoxi e R_{155} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(alcoxialcoxialquil)(alquil)amino" utilizado no presente invento refere-se a $-NR_{305}R_{306}$ em que R_{305} é um grupo alcoxialcoxialquilo e R_{306} é um grupo alquilo inferior.

O termo "di(alcoxialcoxialquil)amino" utilizado no presente

invento refere-se a $-NR_{307}R_{308}$ em que R_{307} e R_{308} são grupos alcóxialcoxialquilo.

O termo "alquilsulfonilamino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{309}NH-$ em que R_{309} é um grupo alquilsulfonilo.

O termo "arilsulfonilamino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{310}NH-$ em que R_{310} é um grupo arilsulfonilo.

O termo "alquilaminocarbonilamino" utilizado no presente invento refere-se a $R_{311}C(O)NH-$ em que R_{311} é um grupo alquilamino.

O termo "alquilaminocarboniloxi" utilizado no presente invento refere-se a $R_{312}C(O)O-$ em que R_{312} é um grupo alquilamino.

O termo "alcoxicarboniloxi" utilizado no presente invento refere-se a $R_{313}C(O)O-$ em que R_{313} é um grupo alcóxi.

O termo "(alquil inferior)carbonilo" utilizado no presente invento refere-se a $R_{157}C(O)-$ em que R_{157} é um grupo alquilo inferior, incluindo, mas não lhes estando limitado, acetilo, propionilo e similares.

Os termos "alcóxi" e "tioalcóxi" utilizados no presente invento referem-se, respectivamente, a $R_{158}O-$ e $R_{158}S-$, em que R_{158} é um grupo alquilo inferior.

O termo "alcóxialcóxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alcóxi ligado a um radical alcóxi, incluindo, mas não lhes estando limitado, metoximetoxi e similares.

O termo "ariloxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo ariloxi ($R_{303}O-$ em que R_{303} é um grupo arilo) ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "tioariloxialquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo tioariloxi ($R_{304}S-$ em que R_{304} é um grupo arilo) ligado a um radical alquilo inferior.

Os termos "arilalcóxi" e "ariltioalcóxi" utilizados no



presente invento referem-se, respectivamente, a um grupo arilo ligado a um radical alcoxi ou a um radical tioalcoxi, incluindo, mas não lhes estando limitado, fenoximetilo, tiofenoximetilo e similares.

Os termos "arilalcoxiaiquilo" e "ariltioalcoxiaiquilo" utilizados no presente invento referem-se, respectivamente, a um grupo arilalcoxi ou um grupo ariltioalcoxi, ligado a um radical aiquilo inferior.

O termo "alceniloxi" utilizado no presente invento refere-se a $R_{159}-$, em que R_{159} é um grupo alquilo de 1 a 7 átomos de carbono que contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono.

O termo "hidroxialcoxi" utilizado no presente invento refere-se a $-OH$ ligado a um radical alcoxi.

O termo "di-hidroxialcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um radical alcoxi que está di-substituído com radicais $-OH$.

O termo "arilalcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo arilo ligado a um radical alcoxi.

O termo "alquilariloxi" utilizado no presente invento refere-se a $R_{160}-$ em que R_{160} é um grupo alquilarilo.

O termo "fenilalcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo fenilo ligado a um radical alcoxi, incluindo mas não lhes estando limitado, benziloxi e similares.

O termo "(fenil substituído)alcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo fenilo substituído ligado a um radical alcoxi, incluindo mas não lhes estando limitado, 4-cloro-benziloxi e similares.

O termo "naftilalcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo naftilo ligado a um radical alcoxi.

O termo "(naftil substituído)alcoxi" utilizado no presente invento refere-se a um grupo naftilo substituído ligado a um radical alcoxi.



O termo "polialcoxi" utilizado no presente invento refere-se a $R_{161}O-$, em que R_{161} é uma cadeia linear ou ramificada contendo 1-3 ligações $C_m-O-C_{m'}$, onde m e m' são, independentemente um do outro, 1 a 3.

Os termos "halo" ou "halogéneo" utilizados no presente invento referem-se a substituintes Cl, Br, F ou I.

O termo "haloalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior no qual um ou mais átomos de hidrogénio são substituídos por halogéneo, incluindo, mas não lhes estando limitado, fluorometilo, 2-cloroetilo, trifluorometilo, 2,2-dicloroetilo e similares.

O termo "poli-haloalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um radical alquilo inferior substituído com um ou mais halogéneos, incluindo, mas não lhes estando limitado, trifluorometilo, 2,2-dicloroetilo e similares.

O termo "halobenzilo" utilizado no presente invento refere-se a um substituinte halo ligado ao anel fenilo de um radical benzilo.

O termo "halofenilo" utilizado no presente invento refere-se a um substituinte halo ligado a um radical fenilo.

O termo "alquilsulfonilo" utilizado no presente invento refere-se a $R_{300}S(O)_2-$ em que R_{300} é um grupo alquilo inferior.

O termo "(aril)sulfonilo" utilizado no presente invento refere-se a $R_{301}S(O)_2-$ em que R_{301} é um grupo arilo.

O termo "(heterociclo)sulfonilo" utilizado no presente invento refere-se a $R_{302}S(O)_2-$ em que R_{302} é um grupo heterocíclico.

O termo "arilsulfonilalquilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo arilsulfonilo ligado a um radical alquilo inferior.

O termo "arilo" utilizado no presente invento refere-se a um sistema de anel carbocíclico, monocíclico ou bicíclico, possuindo



um ou mais anéis aromáticos, incluindo mas não lhes estando limitado, fenilo, naftilo, tetra-hidronaftilo, indanilo e similares; ou "arilo" refere-se a um anel aromático heterocíclico definido como no presente invento. Os grupos arilo podem ser não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, entre alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, tioalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxi, halo, mercapto, nitro, carboxaldeído, carboxi, alcóxicarbonilo e carboxamida.

O termo "fenilo substituído" utilizado no presente invento refere-se a um anel fenilo substituído com um, dois ou três substituintes escolhidos entre o grupo alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, (alquil inferior)amino, hidroxi, halo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldeído, carboxi, carboalcoxi, e carboxamida, incluindo, mas não lhes estando limitado, halofenilo, (alquil inferior)fenilo, alcóxifenilo e similares.

O termo "naftilo substituído" utilizado no presente invento refere-se a um anel naftilo substituído com um, dois ou três substituintes escolhidos entre o grupo alcoxi inferior, alquilo inferior, amino, (alquilo inferior)amino, hidroxi, halo, mercapto, nitro, tioalcoxi, carboxaldeído, carboxi, carboalcoxi e carboxamida, incluindo, mas não lhes estando limitado, halonaftilo, alcóxinaftilo e similares.

O termo "alquilarilo" utilizado no presente invento refere-se a um grupo alquilo inferior ligado a um radical arilo.

O termo "grupo heterocíclico" ou "heterociclo" utilizados no presente invento referem-se a qualquer anel de 3 ou 4 membros contendo um heteroátomo seleccionado entre oxigénio, enxofre e azoto, ou um anel de 5 ou 6 membros contendo de um a três átomos de azoto; ou um átomo de azoto e um átomo de oxigénio; ou um átomo de azoto e um de enxofre; em que o anel de 5 membros possui 0 a 2 ligações duplas e o anel de 6 membros possui 0 a 3 ligações duplas; em que os heteroátomos azoto e enxofre podem estar, opcionalmente, oxidados, em que o heteroátomo azoto pode estar, opcionalmente, quaternizado, e incluindo qualquer grupo bicíclico

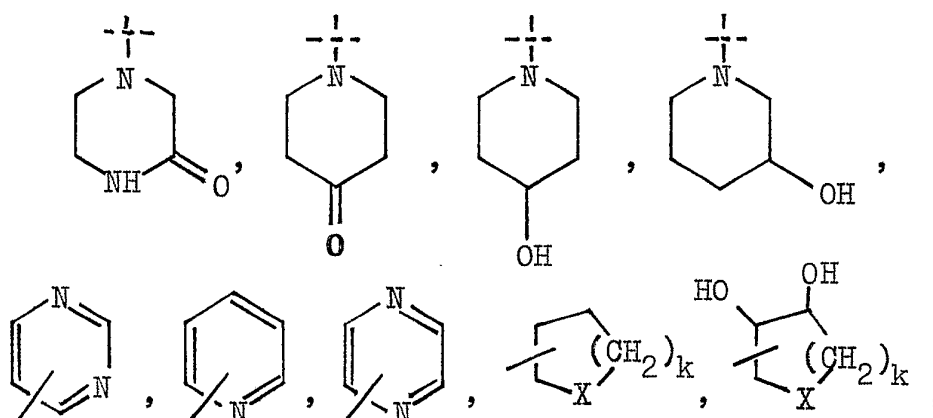


no qual qualquer dos anéis heterocíclicos anteriores está condensado num anel benzeno.

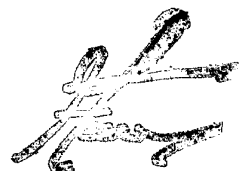
São preferidos os heterociclos em que o heteroátomo é azoto. São também preferidos os heterociclos completamente saturados. Os heterociclos preferidos são: pirrilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidínilo, N-metilazetidínilo, pirimidínilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tienilo, triazolil e benzotienilo.

Os heterociclos podem estar não substituídos ou mono-substituídos ou di-substituídos com substituintes seleccionados, independentemente uns dos outros, entre hidroxí, halo, oxo (=O), alquilimino ($R''N=$ em que R'' é um grupo alquilo inferior), amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, tioalcoxi, polialcoxi, alquilo inferior, haloalquilo, ou cicloalquilo.

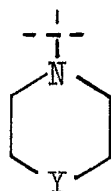
Os heterociclos mais preferidos incluem imidazolilo, piridilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azetidínilo, N-metilazetidínilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo e os seguintes:



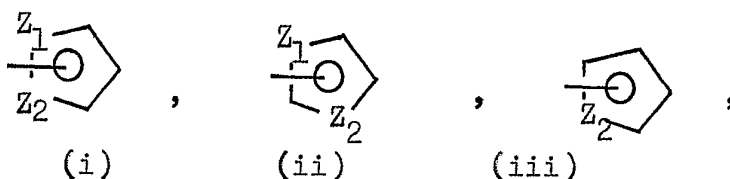
nas quais k é 1 ou 2 e X é N, NH, O ou S, desde que X seja o



ponto de ligação apenas quando X é N,



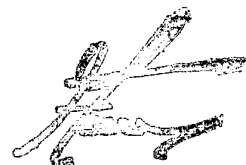
em que Y é NH, N-alquilo inferior, O, S, ou SO₂, ou



nas quais os símbolos (i), (ii) e (iii) representam heterociclos de 5 membros contendo um ou mais heteroátomos e contendo 2 ligações duplas; em que Z₁ é N, O ou S e não é o ponto de ligação e Z₂ é N quando é o ponto de ligação e NH, O ou S quando não é o ponto de ligação; com a condição de que quando Z₂ é o ponto de ligação, então Z₁ é N.

O termo "grupo protector de N" ou "com o N protegido" utilizado no presente invento refere-se aos grupos com que se pretende proteger o terminal N de um amonoácido ou péptido ou proteger um grupo amino contra reacções indesejáveis durante procedimentos sintéticos ou para impedir o ataque de enzimas sobre os compostos ou para aumentar a solubilidade dos compostos e inclui, mas não lhes está limitado, sulfonyl, acyl, acetil, pivaloyl, t-butyloxycarbonyl (Boc), carbonyl-benzyloxyl (Cbz), benzoil ou um resíduo de L- ou D-aminoacido, que pode, ele próprio, estar similarmente com o N protegido.

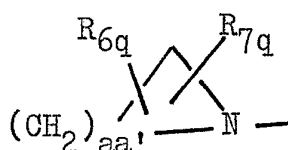
O termo "grupo protector de O" utilizado no presente invento refere-se a um substituinte que protege os grupos hidroxilo contra reacções indesejáveis durante procedimentos sintéticos e inclui, mas não lhes está limitado, éteres metílicos substituídos, por exemplo metoximetil, benziloximetil, 2-methoxyethoxymetil, 2-(trimethylsilyl)ethoxymetil, éster benzílico e trifenilmetílico; éteres tetra-hidropiranílicos; éteres

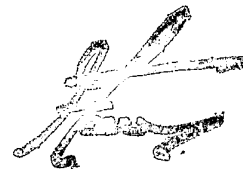


etílicos substituídos, por exemplo, éter 2,2,2-tricloroetílico e t-butílico; éteres silílicos, por exemplo éter trimetilsilílico, t-butildimetilsilílico e t-butildifenisilílico; cetais e acetais cíclicos, por exemplo, metilenoacetal, acetonidoacetal e benzi-
lidenoacetal; orto ésteres cíclicos, por exemplo, metoximetileno; carbonatos cíclicos; e boronatos cíclicos.

O termo "amino substituído" utilizado no presente invento refere-se a:

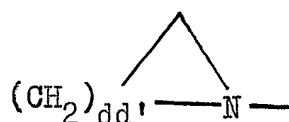
- I) alquilamino,
- II) dialquilamino,
- III) (hidroxialquil)(alquil)amino,
- IV) (di-hidroxialquil)(alquil)amino,
- V) alcóxicarbonilalquilamino,
- VI) carboxialquilamino,
- VII) (amino)carboxialquilamino,
- VIII) (amino)(com o N protegido)carboxialquilamino,
- IX) (alquilamino)carboxialquilamino,
- X) (alquilamino)(com o N protegido)carboxialquilamino,
- XI) (dialquilamino)carboxialquilamino,
- XII) (amino)alcóxicarbonilalquilamino,
- XIII) (amino)(com o N protegido)alcóxicarbonilalquilamino,
- XIV) (alquilamino)alcóxicarbonilalquilamino,
- XV) (alquilamino)(com o N protegido)alcóxicarbonilalquilamino,
- XVI) (dialquilamino)alcóxicarbonilalquilamino,
- XVII) (alcóxialquil)(alquil)amino,
- XVIII) (alcóxialcóxialquil)(alquil)amino,
- XIX) di-(alcóxialquil)amino,
- XX) di-(alcóxialcóxialquil)amino,
- XXI) di-(hidroxialquil)amino,
- XXII) ((heterociclo não substituído)alquil)(alquil)amino,
- XXIII) ((heterociclo substituído)alquil)(alquil)amino,
- XXIV)





na qual aa' é 1 a 5 e R_{6q} e R_{7q} são seleccionados, independentemente um do outro, entre

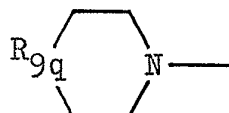
- 1) hidrogénio,
- 2) hidroxí,
- 3) alcoxi,
- 4) tioalcoxi,
- 5) alcoxialcoxi,
- 6) carboxi,
- 7) alcóxicarbonilo,
- 8) halogénico,
- 9) amino,
- 10) alquilamino,
- 11) dialquilamino,
- 12) alquilsulfonilamino,
- 13) arilsulfonilamino,
- 14) alquilaminocarbonilamino,
- 15) alquilaminocarboniloxi,
- 16) alcóxicarboniloxi,
- 17)



em que dd' é 1 a 5, e

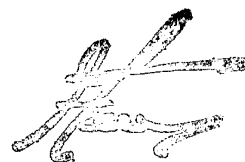
18) $R_{8q}\text{---}Z_q\text{---}$ em que Z_q é O, S ou NH e R_{8q} é uma cadeia de carbonos de C_1 a C_6 , linear ou ramificada, substituída com um substituinte seleccionado entre hidroxí, alcoxi, tioalcoxi, alcoxialcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxi, alcóxicarbonilo, arilo e heterociclo,

XXV)

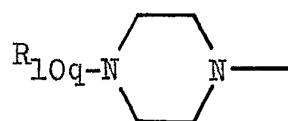


em que R_{9q} é

- 1) O,
- 2) S,
- 3) SO_2 ou
- 4) C=O ; ou



XXVI)



em que R_{10q} é

- 1) hidrogénio,
- 2) alquilo inferior,
- 3) um grupo protector de N ou
- 4) $\text{R}_{11q}-\text{C}(\text{O})-$ em que R_{11q} é aminoalquilo, amino(com o N protegido)alquilo, 1-amino-2-feniletílo ou 1-amino(com o N protegido)-2-feniletílo.

O termo "grupo metileno substituído" utilizado no presente invento refere-se a:

(I) $-\text{CHR}_{13q}\text{R}_{14q}$ em que

- 1) R_{13q} é
 - i) hidrogénio ou ii) hidroxí e
- 2) R_{14q} é
 - i) hidrogénio,
 - ii) alquilo inferior, iii) hidroxí,
 - iv) hidroxialquilo, v) alcoxi,
 - vi) alcoxialquilo, vii) azido,
 - viii) azidoalquilo, ix) amino,
 - x) amino(com o N protegido),
 - xi) aminoalquilo,
 - xii) amino(com o N protegido)alquilo,
 - xiii) alquilamino,
 - xiv) (alquil)amino(con o N protegido),
 - xv) alquilaminoalquilo,
 - xvi) (alquil)-amino(com o N protegido)alquilo,
 - xvii) dialquilamino,
 - xviii) dialquilaminoalquilo,
 - xix) carboxialquilo, xx) tioalcoxi,
 - xxi) tioalcoxialquilo,
 - xxii) alquilsulfonilo,
 - xxiii) alquilsulfonilalquilo,
 - xxiv) tioariloxi,
 - xxv) tioariloxialquilo,



xxvi) arilsulfonilo,
 xxvii) arilsulfonilalquilo,
 xxviii) (heterociclo não substituído)alquilo ou
 xxvix) (heterociclo substituído)alquil tal que quando R_{13q} é hidroxí então R_{14q} não é hidroxí, alcoxi, azido, amino, alquilamino, dialquilamino, amino(com o N protegido), (alquil)amino(com o N protegido), tioalcoxi, alquilsulfonilo, ou arilsulfonilo, e tal que quando R_{13q} é hidrogénio então R_{14q} não é hidrogénio ou alquilo inferior;

(II) $-C(=CH_2)C(O)NHR_{15q}$;

(III) $-C(OH)(R_{16q})C(O)NHR_{15q}$ ou

(IV) $-CH(R_{16q})C(O)NHR_{15q}$ em que

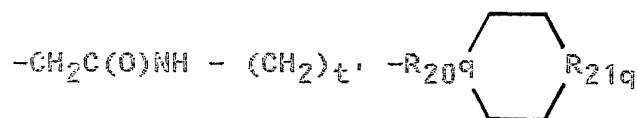
1) R_{15q} é

- i) alquilo inferior,
- ii) hidroxialquilo,
- iii) alcoxialquilo, iv) aminoalquilo,
- v) alquilaminoalquilo,
- vi) dialquilaminoalquilo,
- vii) arilo,
- viii) heterociclo ou
- ix) (heterociclo)alquilo e

2) R_{16q} é

- i) hidrogénio,
- ii) alquilo inferior,
- iii) hidroxialquilo, iv) haloalquilo ou v) azidoalquilo

(V)



em que

- 1) t' é 0 a 3,
- 2) R_{20q} é
 - i) CH_2 ou
 - ii) N e
- 3) R_{21q} é
 - i) NH ,

ii) O,

iii) S ou

iv) SO₂.

tal que quando t' é 0 então R_{20q} é CH₂ e quando t' é 1 a 3 então R_{20q} é N.

(VI) -CH₂CH(R_{22q})C(O)NHR_{23q} em que

1) R_{22q} é

i) alquilo inferior ou ii) cicloalquilalquilo e

2) R_{23q} é

i) alquilo inferior,

ii) hidroxialquilo,

iii) alcoxialquilo, iv) aminoalquilo,

v) alquilaminoalquilo,

vi) dialquilaminoalquilo,

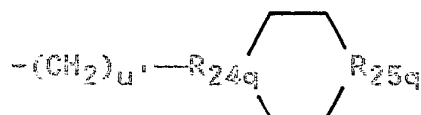
vii) arilo,

viii) arilalquilo

ix) heterociclo,

x) (heterociclo)alquilo ou

xi)



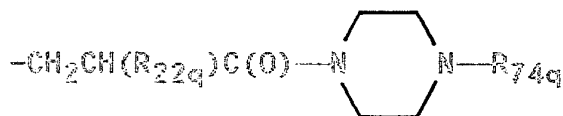
em que

a) u' é 0 a 3,

b) R_{24q} é CH₂ ou N ec) R_{25q} é NH, O, S ou SO₂.

tal que quando u' é 0 então R_{24q} é CH₂ e quando u' é 1 a 3 então R_{24q} é N;

(VII)



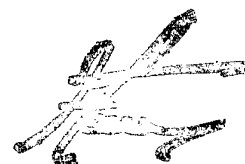
em que

1) R_{22q} é como definido acima e2) R_{74q} é

i) hidrogénio,

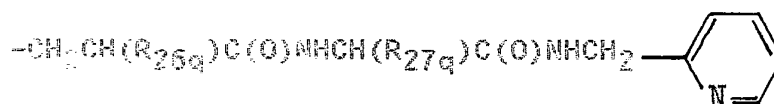
ii) alquilo inferior,

iii) um grupo protector de N ou



iv) $R_{75q}-C(O)-$ em que R_{75q} é aminoalquilo ou amino(com o N protegido)alquilo;

(v) II)



em que

1) R_{26q} é

- i) alquilo inferior ou
- ii) cicloalquilalquilo e

2) R_{27q} é

- i) alquilo inferior ou
- ii) cicloalquilalquilo;

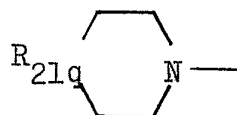
(IX) $-CH_2CH(R_{81q})NHC(O)R_{82q}$ ou $-CH_2CH(R_{81q})NHS(O)_2R_{82q}$ em que

1) R_{81q} é

- i) alquilo inferior ou
- ii) cicloalquilo e

2) R_{82q} é

- i) alquilo inferior,
- ii) alcoxi,
- iii) alquilamino,
- iv) dialquilamino,
- v) $-OR^*$ em que R^* é aminoalquilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo ou (heterociclo)alquilo ou
- vi)



em que R_{21q} é como definido anteriormente ;

(X) $-CH_2NHC(O)R_{82q}$ ou $-CH_2NHS(O)_2R_{82q}$ em que R_{82q} é definido como anteriormente; ou

(XI) $-CF_2CH(OH)R_{83q}$ em que R_{83q} é alquilo inferior, alcenilo inferior, cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclo ou (heterociclo)alquilo.



Os termos "cadeias laterais de aminoácidos lipofílicas ou aromáticas" utilizados no presente invento referem-se a cadeias laterais de aminoácidos seleccionadas entre o grupo isobutilo, isopropilo, sec-butilo, benzilo, p-metoxibenzilo, imidazolo-4-il-metilo, p-hidroxibenzilo, 1- e 2-naftilmetilo, (pirazolil)metilo, (tiazolil)metilo, ciclo-hexilmetilo, (3-indolil)metilo, CH_3SCH_2 - e similares. As referências gerais a cadeias laterais de aminoácidos tanto na descrição como nas reivindicações do presente invento são para ser tomadas como referência aos mesmos, quer ocorram naturalmente em proteínas ou não, e a ambas as formas D- e L-.

Os termos "Ala", "His", "Leu", "Phe", "Tyr", "Cys", "Gly", "Lys", "Ser", "Pro", "HomoPhe" e "norLeu" utilizados no presente invento referem-se, respectivamente, a alanina, histidina, leucina, fenilalanina, tirosina, cistina, glicina, lisina, sarcosina, prolina, homofenilalanina e norleucina. Em geral, as abreviaturas dos aminoácidos seguem a IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature for amino acids and peptides (Eur. J. Biochem. 1984, 158, 9-31).

Os centros quirais dos novos compostos inibidores de renina, do invento, podem possuir qualquer das configurações "R", "S", ou "P,S". Os termos configuração "S" e "R" são definidas como pela IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-30.

Os inibidores de renina possuindo a estrutura geral mostrada no grupo (9) podem-se preparar como descrito em Fung, et al., PCT pedido de patente W090/03971 (PCT/US89/04385), publicada em 19 de Abril de 1990, que se incorpora no presente invento por referência. As sínteses de segmentos contendo substituintes D estão descritas nos exemplos ou foram previamente descritas (Kempf, et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1976; Luly, et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1609; Buhlmyer, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 727 060; Morisawa, et al., Pedido de Patente Europeia Nº 0228192; Ten Brink, PCT Pedido de Patente Nº W087/02986).

Os inibidores de renina possuindo a estrutura geral mostrada



no grupo (10) podem-se preparar como descrito em De, et al., PCT pedido de patente Nº W090/04917 (PCT/US89/04649), publicado em 17 de Maio de 1990, que se incorpora no presente invento por referência. As sínteses de segmentos contendo substituintes R₅ estão descritas nos exemplos ou foram descritas previamente (Kempf, et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1978; Luly, et al., J. Med. Chem. 1987, 30, 1609; Buhlmyer, et al., Patente dos E.U.A. Nº 4 727 660; Morisawa, et al., Pedido de Patente Europeia Nº 0226192; Ten Brink, PCT Pedido de Patente Nº W087/02986).

Os exemplos seguintes servirão ainda para ilustrar a preparação dos novos compostos do invento.

Exemplo 1

Amida do Ácido 2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-
-1-il)carbonil-2-fenil)etoxihexanóico da 3-(4-
-merfolinil)propil-5(S)-amino-6-ciclo-hexil-
-4(S)-hidroxí-2(S)-isopropil-hexanamida

Exemplo 1A: 4(S)-t-butiloxicarbonilamino-5-ciclo-hexil-3(R,S)-
-hidroxí-1-penteno

Adicionou-se hidreto de di-isobutilalumínio (34 ml de uma solução 1,5 M em tolueno) a uma solução agitada, a -78°C, de éster metílico da Boc-ciclo-hexilalanina (10,2 g, 35,6 mmol) em tolueno seco (60 ml). Após 30 minutos adicionou-se brometo de vinilmagnésio (106 ml de uma solução 1 M em tetra-hidrofurano (THF)). Após agitação durante 15 h a 0°C, parou-se cuidadosamente a mistura com metanol, tratou-se com sais Rochelle (22 ml de solução aquosa saturada em 140 ml de H₂O) e filtrou-se. Após extracção dos sólidos 5 vezes com acetato de etilo, combinaram-se os extractos e o filtrado e lavou-se a fase orgânica com salmoura, secou-se, filtrou-se e evaporou-se até se obter um óleo (10,2 g). A cromatografia sobre sílica-gel eluindo com misturas de hexano/acetato de etilo proporcionou 6,1 g do produto desejado. Anal. calc. para C₁₆H₂₉NO₃. 1/4 H₂O: C, 66,8; H, 10,9; N, 4,9. Determinado: C, 66,9; H, 10,2; N, 4,7.



Exemplo 1B: 3-(t-butiloxicarbonil)-4-(ciclo-
-hexilmetil)-2,2-dimetil-5-viniloxazolidina.

Empregou-se o procedimento de S. Thaisrivong (J. Med. Chem. 1987, 30, 976). Agitou-se, à temperatura ambiente, uma solução de 40 g do composto resultante do exemplo 1A e 102 g de 2-metoxi-propeno em 250 ml de diclorometano. Adicionou-se p-toluenossulfonato de piridínio (PPTS) sólido (177 g), lentamente à mistura reaccional. Após a adição estar completa, agitou-se a mistura reaccional durante 1 h e neutralizou-se por adição de bicarbonato de sódio sólido. Filtraram-se os sólidos e concentrou-se o filtrado. A cromatografia flash sobre sílica-gel originam 57 g do produto desejado. IV(CDCl₃) 1690 (C=O carbamato)cm⁻¹; ¹HMM (CDCl₃) 5,95 (m,1H), 5,32 (m,1H), 5,20 (dt,1H), 4,27 (dd,1H), 1,47 (s,9H).

Anal. Calc. para C₁₉H₃₃ NO₃ C, 70,55; H, 10,28; N, 4,33.

Determinado: C, 70,47; H, 10,27; N, 4,09.

Exemplo 1C: 3-(t-butiloxicarbonil)-4-(ciclo-hexilmetil)-
-2,2-dimetiloxazolidino-5-carboxaldeído.

Arrefeceu-se uma solução de 10 g do composto resultante do exemplo 1B em 150 ml de diclorometano: metanol 2:1, num banho de acetona gelada. Fez-se borbulhar ozono através da solução até persistir uma cor azul (1 h). Fez-se, então borbulhar azoto seco através da mistura reaccional para remover o ozono dissolvido em excesso. Conduziu-se a mistura reaccional para uma suspensão de 6 g de zinco em pó, 6 ml de ácido acético glacial, 200 ml de água, e 200 ml de metanol arrefecida a -45°C. Após 5 minutos removeu-se o banho e permitiu-se que a mistura aquecesse até à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se 100 ml de cloreto de sódio saturado extractou-se toda a mistura reaccional com duas porções de 300 ml de diclorometano. Decantaram-se os sobranços combinados de diclorometano, secaram-se (HgSO₄), filtraram-se, e evaporaram-se. Purificou-se o aldeído bruto por cromatografia flash, acetato de etilo: hexano (1:4), para se



obter 9,7 g do composto desejado na forma de uma mistura de diastereómeros (trans:cis, 3:1) como avaliado pelas ressonâncias integradas dos dois prótons do aldeído. IV(CDCI₃) 1735 (C=O aldeído), 1690 (C=O carbamato)cm⁻¹; ¹HRMN (CDCl₃) 9,83 (s, 1H, CHO), 9,73 (d, 1H, CHO diastereómero cis), 4,14 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Anál. Calc. para C₁₈H₃₁NO₄ C, 66,43; H, 9,60; N, 4,30.

Determinado: C, 65,27; H, 9,79; N, 4,20.

Equilíbrio dos isômeros aldeído

Agitou-se uma suspensão de 25 g do aldeído anterior em 300 ml de metanol e carbonato de potássio em pó (10,7 g), à temperatura ambiente, durante 6 h. Arrefeceu-se a mistura reaccional num banho de gelo-água e tratou-se com 9,3 g de ácido acético glacial durante 5 min. Adicionou-se uma solução 0,5 M de di-hidrogenofosfato de sódio (300 ml) à mistura. Após 30 min., concentrou-se a solução até metade do seu volume sob pressão reduzida e extractou-se com éter (600 ml). Secaram-se os extractos de éter combinados (MgSO₄), filtraram-se, e concentraram-se. Purificou-se o aldeído por cromatografia flash utilizando acetato de etilo: hexano (1:4) para se obter 19,5 g do composto desejado na forma de uma mistura 8:1 dos diastereómeros trans:cis.

Exemplo 1D: 3-(3(R)-(3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2 dimetil-4-(S)-ciclo-hexilmetil-5(R)-oxazolidinil)-3-hidroxi-2(R)-isopropil-1-oxopropil)-4(R)-metil-5(S)-fenil-2-oxazolidinona

Preparou-se o composto do título por analogia com o procedimento de S. Thaisrivongs, D.T.Pais, L.T.Kroll, S.R.Turner and F.S. Han, J.Med.Chem. 1987, 30, 976-82, a partir do composto resultante do Exemplo 1C, com 63% de rendimento p.f. 97°C. ¹HRMN (CDCl₃) 8,91 (d, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,9-1,8 (vários bm, 12 H total), 2,12 (bd, 1H), 2,3 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,94 (td, 1H), 4,04 (bm, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,64 (dq, 1H), 5,61 (d, 1H), 7,31-7,45 (m, 5H). Espectro de massa de alta resolução. Calc. para (M+H)⁺ de C₃₃H₅₁N₂O₇: 587,3698. Determinado: 587,3696. Análise Calc. para C₃₃H₅₀N₂O₇: C, 67,55; H, 6,59; N, 4,77. Determinado: C, 67,41; H, 6,61; N, 4,77.

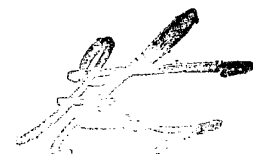


Exemplo 1E: 3-(3(R)-(3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-
-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(R)-oxazolidinil)-3-((1-imidazolil)-
tioniloxi)-2(R)-isopropil-1-oxopropil)-
-4(R)-metil-5(S)-fenil-2-oxazolidinona

Mantiveram-se ao refluxo o composto resultante do exemplo 1D (1,840 g, 3,136 mmol) e 1,1'-tiocarbonildi-imidazolido (1,128 g, 5,330 mmol) em 6 ml de 1,2-dicloroetano seco, sob uma atmosfera de azoto, durante 24 h. Concentrou-se a mistura e purificou-se o resíduo por cromatografia flash (MeOH 25% -CH₂Cl₂) para produzir 1,896 g (87%) do composto do título. ¹H RMN(CDCl₃) 0,93 (d, 3H), 1,04 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,5 (bs, 9H), 0,9-1,9 (vários bm, 13H total), 2,05 (m, 1H), 4,13 (bm, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,81 (dd, 1H), 4,94 (dq, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,33 (dd, 1H), 7,06 (bs, 1H), 7,3-7,5 (m, 5H), 7,61 (bs, 1H), 8,40 (bs, 1H). Espectro de massa de alta resolução. Calc. para (M+H)⁺ de C₃₇H₅₃N₄O₇S: 697,3635. Determinado: 697,3629. Análise Calc. para C₃₇H₅₂N₄O₇S: C, 63,77; H, 7,52; N, 8,04. Determinado: C, 63,58; H, 7,44; N, 7,94.

Exemplo 1F: 3-(3-(3-(terc-butiloxicarbonil)-2,2-dimetil-
-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)-2(R)-isopropil-
-1-oxopropil)-4(R)-metil-5(S)-fenil-2-oxazolidinona.

Desgaseificou-se uma solução do produto resultante do exemplo 1E (6,50 g, 9,33 mmol) em 275 ml de tolueno seco, com argon durante 30 min., então aqueceu-se até ao refluxo (sob argon). Adicionou-se, gota a gota, durante 15 min., uma solução de hidrato de tri-n-butilestanho (5,43 g, 18,6 mmol) em 75 ml de tolueno desgaseificado, seco. Após um adicional de 2 h de refluxo, arrefeceu-se a reacção, concentrou-se e purificou-se por cromatografia flash (EtOAc 5%-hexanos) para produzir 4,82 g (90%) do composto do título na forma de uma espuma branca. ¹H RMN(CDCl₃) 0,90 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 0,9-1,1 (bm, 3H), 1,06 (d, 3H), 1,15-1,35 (bm, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,57-2,14 (vários bm, 16H total), 3,64 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,85 (dq, 1H), 5,66 (d, 1H), 7,3-7,46 (m, 5H). Espectro de massa: (M+H)⁺ = 571. Análise Calc. para C₃₃H₅₀N₂O₆: C, 69,44; H, 8,83; N, 4,91. Determinado: C, 69,31; H, 8,82; N, 4,69.



Exemplo 1G: Acido 2(S)-((3-(terc-butiloxicarbonil-2,2-
-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-oxazolidinil)-
metil)-3-metilbutanóico.

Utilizando o procedimento de D.A.Evans, T.C.Britton e J.A.Ellman, Tetrahedron Lett. 1987, 28(49), 6141-44, hidrolisou-se o produto resultante do exemplo 1F (6,10 g, 10,7 mmol) com LiOH aq. e peróxido de hidrogénio em THF. Purificou-se o material bruto por cromatografia flash (EtOAc 15%-HOAc 0,5%-hexanos) para se obter 3,53 g (90%) do composto do título na forma de um óleo incolor viscoso. ^1H RMN(CDCl_3) 0,96 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,1-1,3 (bm, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,5-1,9 (vários bm, 15H total), 2,0 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,7 (bm, 1H), 3,90 (m, 1H). Espectro de massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 412$.

Análise Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_5 \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$: C, 66,39;

H, 10,05; N, 3,37: Determinado: C, 66,46; H, 9,84; N, 3,36.

Exemplo 1H: 3-(4-morfolinil)propil 2(S)-((3-terc-butiloxi-
carbonil)-2,2-dimetil-4(S)-ciclo-hexilmetil-5(S)-
-oxazolidinil)metil)-3-metilbutanamida.

Adaptou-se o procedimento de P.Buhlmayer, et al., J.Med. Chem. 1988, 31(9), 1839-46. Dissolveram-se o composto resultante do exemplo 1G (75 mg, 0,182 mmol), HOBT (42,0 mg, 0,274 mmol) e N-metilmorfolina (55 mg, 0,55 mmol) em 1,0 ml de DMF seco e arrefeceu-se a solução a -20°C (sob azoto). Adicionou-se EDAC (55 mg, 0,28 mmol) na forma de um sólido e agitou-se a mistura resultante a -20 -0°C , durante 1 h. Selou-se a mistura, permitiu-se que reagisse a 0°C (num refrigerador), durante 46 h. Adicionou-se à solução resultante, 4-(3-aminopropil)morfolina (0,28 mmol). Agitou-se a solução resultante a 0°C durante 4 h e, ainda, durante 20 h, permitindo-se que esta aquecesse lentamente até à temperatura ambiente. Removeram-se os voláteis por destilação sob alto vácuo e submeteu-se o resíduo a partição entre CH_2Cl_2 e NaHCO_3 aq. Extractou-se a fase aquosa 3x com CH_2Cl_2 e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (Na_2SO_4) e concentraram-se. A purificação por cromatografia flash (MeOH 4%- CH_2Cl_2) proporcionou o composto

desejado.

^1H RMN(CDCl_3) 0,92 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,46 (s) e 1,48 (s, 12H total), 1,57 (bs, 3H), 0,8-1,8 (vários bm, 18H total), 2,01 (m, 1H), 2,46 (bm, 6H), 3,37 (m, 2H), 3,64 (bm, 1H), 3,75 (bm, 5H), 6,80 (bt, 1H). Espectro de massa de alta resolução. Cal. para $(\text{M}+\text{H})^+$ de $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_5$: 538,4220. Determinado: 538,4220.

Exemplo 1I: 1(S)-(4-(metoximetoxil)piperidin-1-il)-
-carbonil)-2-feniletanol.

Arrefeceu-se, a -25°C (temperatura interna), uma solução de 176 g (1,3 mol) de 1-hidroxibenzotriazolo (Aldrich), 80 g (0,48 mol) de ácido L-3-fenil-láctico (preparado a partir da L-fenilalanina), 76 g (0,52 mol) de 4-(metoximetoxi)piperidina em 800 ml de DMF enquanto se adicionou 132 g de EDC HCl (Saber Labs) (agitação mecânica). Após a adição, agitou-se a reação até à temperatura ambiente durante 24 h. Removeu-se o excesso de DMF sob alto vácuo e dissolveu-se o resíduo em 1,5 l de acetato de etilo. Lavou-se a solução de acetato de etilo com 4 l de bicarbonato de sódio saturado. Separou-se a fase de acetato de etilo, secou-se (MgSO_4) e evaporou-se para se obter aproximadamente 138 g de amida bruta. Isolou-se o produto por cromatografia em sílica-gei utilizando acetato de etilo/hexano como eluente. Rendimento 120 g (79%).

^1H RMN(CDCl_3 , TMS) 1,61 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,5 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,62 (t, 1H), 4,68 (s, 2H).

Exemplo 1J: Ácido 2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-
-1-il-carbonil)-2-feniletóxi)hexanóico.

Adicionou-se, gota a gota, o composto resultante do exemplo 1I (1,45 g, 4,95 mmol), em 10 ml de THF, à suspensão arrefecida de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo, 0,5 g, 11,2 mmol) em 4 ml de THF ($0-5^\circ\text{C}$). Agitou-se a suspensão durante 20 min, a $0-5^\circ\text{C}$, e então aqueceu-se até à temperatura ambiente e agitou-se durante um adicional de 1 h. Adicionou-se, gota a gota, à suspensão arrefecida ($0-5^\circ\text{C}$) uma solução de ácido D-2-bromo-



hexanóico em 6 ml de THF sob uma atmosfera de N_2 . Permitiu-se então que aquecesse até à temperatura ambiente e agitou-se durante a noite, parou-se com H_2O fria e extractou-se com acetato de etilo para remover o material de partida indesejável. Acidificou-se com hidrogenossulfato de sódio 1 M e extractou-se com clorofórmio. Após filtração e evaporação, purificou-se o produto bruto sobre sílica-gel, eluindo com CH_2Cl_2 : CH_3OH : $AcOH$ (19,4:0,3:0,3) para obter 0,79 g do ácido desejado (rendimento de 43%).

^1H RMN($CDCl_3$, TMS) 0,88 (t,3H), 3,35 (s,3H), 3,98 (bt,1H), 4,6 (m,1H), 4,64 (s,2H), 7,38 (m,5H). Espectro de massa: $(M+H)^+ = 403$.

Exemplo 1K: amida do ácido 2(S)-(1(S)-(4-(Metoximetoxi)piperidin-1-il-carbonil-2-fenil)etoxi-hexanóico da 3-(4-morfolinil)propil-5(S)-amino-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida

Desprotegeu-se o composto resultante do exemplo 1H (0,161 mmol) por dissolução em 1,0 ml de CH_2Cl_2 seco, arrefecimento da solução a $-10^\circ C$ (sob azoto) e tratamento com 1,0 ml de ácido trifluoroacético. Agitou-se a solução resultante a $-10 - 0^\circ C$ durante 4 h. Removeram-se largamente os solventes com uma corrente de azoto, e dissolveu-se o resíduo (na forma de uma solução concentrada em ácido trifluoroacético) em 1,0 ml de THF e 0,3 ml de H_2O a $0^\circ C$. Permitiu-se que a solução aquecesse lentamente até à temperatura ambiente durante 18 h. Isolou-se o aminoálcool bruto por basificação da reacção com um excesso de Na_2CO_3 aq. 1,0 M, saturação da solução com NaCl e extracção com 5 x 10 ml de EtOH 5%- $CHCl_3$. Lavaram-se as fases orgânicas combinadas com salmoura, secaram-se (Na_2SO_4), concentraram-se e colocou-se o resíduo sob alto vácuo durante a noite para se obter 66,2 mg (100%) de óleo viscoso amarelo.

Conseguiu-se acoplamento combinando o composto resultante do exemplo 1J (72 mg, 0,177 mmol), o aminoálcool anterior (0,168 mmol), HOBt (34 mg, 0,22 mmol) e N-metilmorfolina (25 mg, 0,25 mmol) em 1,0 ml de DMF seco. Arrefeceu-se a solução resultante a $-20^\circ C$ (sob árgon) e adicionou-se EDAC (45 mg, 0,23 mmol). Permitiu-se que a reacção aquecesse lentamente até à temperatura

ambiente conforme o banho de gelo derretia, durante um total de 24 h. Removeu-se o solvente por destilação a alto vácuo, e submeteu-se o resíduo a partição entre 15 ml de CH_2Cl_2 , 9 ml de NaHCO_3 aq. sat. e 1 ml de H_2O . Extractou-se ainda a fase aquosa (3×10 ml CH_2Cl_2) e lavaram-se as fases orgânicas combinadas com 10 ml de salmoura, secaram-se (Na_2SO_4) e concentraram-se. A purificação por cromatografia flash rendeu o composto do título na forma de um sólido vítreo higroscópico, p.f. 49-51°C. ^1H RMN(CDCl_3) 0,90 (m), 0,91 (d) e 0,92 (d, 9H total), 0,65-1,90 (vários bm, aprox. 26H total), 2,02 (m, 1H), 2,45 (bm, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,20 (bm, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,6-4,0 (vários bm) e 3,71 (m, 10H total), 4,46 (dd, 1H), 4,66 (s, 2H), 5,80 (d) e 5,86 (d, 1H total), 6,67 (bt, 1H), 7,3 (bm, 5H). Espectro de massa: $(\text{M}+\text{H})^+ = 787$.

Exemplo 2

Amida do ácido 2(S)-(1(S)-(4-Metoximetoxi)piperidin-1-carbonil-
-4-fenil)etoxi-hexanóico da 3-(4-morfolinil)propil-5(S)-amino-
-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida
(Preparação Alternativa)

Exemplo 2A

Sal hidrocloreto do éster metílico da 2(S)-ciclo-hexilalanina

Hidrogenou-se L-fenilalanina (215 g, 1,3 mole) sobre Pd/C em HOAc, filtrou-se e concentrou-se. Retomou-se a ciclo-hexilalanina resultante em MeOH (1 200 ml). Adicionou-se lentamente clorato de tionilo (427 g, 3,59 mole) à pasta que se tornou finalmente, homogénea. Arrefeceu-se a mistura reaccional num banho de gelo/água e continuou-se a adição de clorato de tionilo. Aqueceu-se a mistura reaccional ao refluxo durante 2 h, arrefeceu-se e concentrou-se para produzir um sólido, que se retomou em éter e se filtrou. Lavou-se o sólido branco com éter no funil de filtro e secou-se in vacuo para se obter 271 g de produto, rendimento de 94% nos dois passos.

Exemplo 2BÉster metílico da 2(S)-N-(trifenilmetil)ciclo-hexilalanina

Retomou-se o sal de HCl do éster metílico de ciclo-hexilalanina, (88 g, 398 mmol) em clorofórmio (400 ml). Adicionou-se, então, trietilamina (84,6 g, 836 mmol) de uma só vez à pasta e agitou-se durante cinco minutos. Adicionou-se então cloreto de trifenilmetilo (111 g, 398 mmol) e agitou-se a mistura reaccional durante 5 h, à temperatura ambiente. A temperatura interna da mistura reaccional atingiu 50°C, no entanto não se empregou o arrefecimento externo. Lavou-se a mistura reaccional com solução de KHSO₄ 1M (2 x 100 ml), NaHCO₃ saturado (200 ml), salmoura (100 ml) e, então, secou-se sobre MgSO₄. Concentrou-se, então, a solução para se obter 200 g de resíduo que se filtrou através de 900-1 000 g de sílica-gel (gradiente de eluição hexano-hexano: acetato de etilo 10:1) produzindo 157 g de produto (93%) que se pode cristalizar a partir de hexanos: acetato de etilo para produzir cristais brancos grandes.

Exemplo 2C3(S)-4-ciclo-hexil-(N-trifenilmetil)amino-2-oxobutil-fosfonato de dimetilo.

Adicionou-se n-BuLi (2,5 M, 800 ml, 2,0 mmol) a uma solução a -75°C de metilfosfonato de dimetilo (272,5 g, 2,2 mol) em 1,6 l de THF e agitou-se durante 45 minutos. Adicionou-se então, gota a gota, o produto do exemplo 2B (156 mg, 366 mmol) em 40 ml de THF. Agitou-se a mistura reaccional a -50°C durante 3 h, depois a -40°C durante 6 h e, finalmente, à temperatura ambiente durante a noite. Concentrou-se a mistura reaccional, retomou-se em éter, lavou-se com KHSO₄ 1M, NaHCO₃ saturado (2 vezes) e salmoura, secou-se e concentrou-se. Filtrou-se o resíduo (200 g) através de 1 000 g de sílica-gel (hexanos:acetato de etilo 1:1) para se obter 135 g de beta-cetofosfonato (72%) na forma de um óleo.

Exemplo 2DÁcido 6(S)-7-ciclo-hexil-2-metil-6-(N-trifenilmetil)-
-amino-5-oxo-hept-2-eno-3-óico.

Dissolveu-se o produto do exemplo 2C (117,2 g, 229 mmol) em 500 ml de THF e arrefeceu-se a 0°C. A esta solução adicionou-se NaH lavado com hexanos (60%, 9,6 g (húmido), 240 mmol) e agitou-se a mistura durante 30 min. Seguidamente adicionou-se 3-metil-2-oxobutirato de metilo (29,6 g, 229 mmol) em 100 ml de THF e agitou-se a 0°C durante 4 h. Removeram-se os voláteis a pressão reduzida, dissolveu-se o resíduo em hexanos: éter 1:1 (500 ml) e lavou-se com água (100 ml), NaHCO₃ (200 ml), salmoura (200 ml), secou-se (MgSO₄) e concentrou-se para produzir 129 g do éster desejado, na forma de um óleo. Retomou-se este material (123 g) em 460 ml de THF, 229 ml MeOH, arrefeceu-se a 0°C e, então, adicionou-se 18,86 g de LiOH-H₂O em 229 ml de água destilada. Permitiu-se que esta solução aquecesse até à temperatura ambiente e agitou-se durante 3 dias. Removeram-se os voláteis a pressão reduzida e lavou-se a solução aquosa resultante com éter (100 ml x 2), então, acidificou-se a pH 3 com HCl 6M. Extractou-se então a solução aquosa com EtOAc (300 ml x 2), lavou-se com salmoura, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se para se obter 116 g de uma espuma amarela. Recristalizou-se este material a partir de 525 ml de hexanos/EtOAc quente (12/1) para se obter 72,4 g de um sólido branco (62% para os três passos).

Exemplo 2EEster N-hidroxisuccinimida do ácido 6(S)-7-Ciclo-hexil-2-
-metil-6-(N-trifenilmetil)-amino-5-oxo-hept-2-eno-3-óico

Adicionou-se uma solução de 3,06 g (6,0 mmol) do produto do exemplo 2D em 50 ml de THF a 6,8 g (60 mmol) de N-hidroxisuccinimida. Arrefeceu-se esta solução homogénea a 0°C, então, adicionou-se DCC (1,25 g, 12 mmol) em 5 ml de THF. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura reaccional durante 2 h. Nesta altura, adicionou-se um adicional de 1,25 g de DCC. Após 5 h de tempo total de reacção, filtrou-se a mistura, concentrou-se e dissolveu-se em éter. Lavaram-se as fases orgânicas



com NaHCO_3 (aq., 50 ml x 2), salmoura, secaram-se (MgSO_4) e concentraram-se a pressão reduzida para se obter 5,2 g de produto na forma de um óleo que foi dissolvido em 20 ml de éter. Adicionou-se uma solução 1M de HCl /éter (30 ml). Precipitou imediatamente um sólido gomoso da solução; adicionou-se CH_2Cl_2 (15 ml) e agitou-se a mistura reaccional límpida durante a noite. Após 12 h, recolheu-se por filtração o produto que precipitou da mistura e lavou-se com éter para se obter, após secagem, 2,1 g de um sólido branco com rendimento de 67% em dois passos.

Exemplo 2F

(5S,6S)-6-Ciclo-hexilmetil-3-isopropilideno-5- -hidroxipiperidino-2-ona

Adicionou-se imidazolo (204 mg, 3,0 mmol) a uma pasta a 0°C do produto do exemplo 2E (1,2 g, 3,0 mmol) em 20 ml de CH_2Cl_2 . Agitou-se a mistura reaccional resultante durante 1 h, então, lavou-se com 20 ml de KHSO_4 , água, NaHCO_3 saturado e salmoura. Secou-se a porção orgânica sobre MgSO_4 , filtrou-se e arrefeceu-se a -70°C. Adicionou-se L-Selectride® (Aldrich, 1,0 M, 5,0 ml, 5,0 mmol) à solução fria e agitou-se durante 10 min. Aqueceu-se, então, a mistura reaccional a -40°C e parou-se com solução de ácido cítrico a 20%. Lavaram-se as fases orgânicas com 20 ml de água, solução saturada de NaHCO_3 , salmoura, secou-se sobre MgSO_4 e concentrou-se para produzir um óleo límpido. Purificou-se este resíduo sobre sílica-gel (hexanos 50%/acetato de etilo) para se obter um óleo que foi triturado com éter para produzir um sólido branco, 545 mg, rendimento de 72% a partir do éster activo.

Exemplo 2G

(2S,4S,5S)-6-Ciclo-hexilmetil-2-isopropil-5- -amino-4-hexanolido

Tratou-se uma solução do produto do exemplo 2F (24,7 g, 96,4 mmol) em 500 ml de acetato de etilo com 2,5 g de Pd/C seco e hidrogenou-se a 405 kPa (4 atm.) durante 4 h à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura reaccional e concentrou-se até um sólido espumoso branco que se retomou sem purificação adicional.



Dissolveu-se a lactama saturada em 200 ml de HCl 6N e 50 ml de etanol e, então, aqueceu-se ao refluxo durante 14 h. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida e secou-se azeotropicamente com tolueno para produzir um óleo pálido. Removou-se este material em água e extractou-se com hexano, então, tornou-se básico por adição de uma solução de NaHCO₃. A extracção com acetato de etilo seguida de secagem (MgSO₄) e remoção dos voláteis produziu um óleo amarelado que solidificou na forma de um sólido branco com o repouso. A recristalização a partir de hexano deu 20,7 g (90%) de produto na forma de agulhas.

Exemplo 2H

Amida do Ácido 2(S)-(1(S)-(4-Metoximetoxi)piperidin-1-il)carbo-
nil-2-fenil)etoxi-hexanóico da 3-(4-morfolinil)propil-5(S)-
-amino-1-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)-isopropil-hexanamida

Faz-se reagir o produto do exemplo 2G com 4-(3-aminopropil)-morfolina e acopla-se o produto resultante com o produto do exemplo 1J, de acordo com o procedimento do exemplo 1K, para se obter o composto desejado.

Exemplo 3

Amida do (2S)-2-Benzil-3-(1-metilpiperidin-4-il-sulfonil)-
propionil-(L)-(4-tiazolil)Ala do (2S,3R,4S)-2-Amino-1-ciclo-
-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Exemplo 3A

3-hidroxi-2-metileno-3-fenilpropionato de metilo

Agitou-se uma mistura de benzaldeído (82,1 ml, 0,61 mol), propionato de metilo (109,1 ml, 1,211 mol), 1,4-diazabicyclo(2,2,2)octano (13,6 g, 0,12 mol) e ácido acético (1,4 ml, 0,024 mol), a 35°C, durante 60 h, ponto em que se determinou que a reacção tinha prosseguido até 70% de conclusão, por ¹H RMN. Adicionou-se, então, acrilato de metilo (20,9 ml, 0,23 mol) e permitiu-se que a solução reagisse, a 35°C, durante um adicional de 46 h. Diluiu-se a mistura com éter dietílico (1,0 l) e lavou-se com 2 porções de 200 ml de um tampão fosfato a pH 7. Após concen-



pressão in vacuo, destilou-se a mistura restante a pressão reduzida (12 mm) para produzir 6,5 g de benzaldeído que não tinha reagido e 110,0 g (90%) do produto desejado na forma de um óleo incolor: p.e. 130°C (12 mm); IV (película) 1718, 1440 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) delta 3,67 (s, 3H), 5,52 (largo s, 1H), 5,83-5,95 (m, 1H), 6,29-6,31 (m, 1H), 7,23-7,39 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) delta 51,6, 72,9, 125,8, 126,5, 127,7, 128,3, 141,2, 141,9, 166,6.

Exemplo 38

(Z)-1-Bromo-2-carbometoxi-3-fenil-2-propeno

Adicionou-se a um balão Morton de 3 tubuladuras, de 2 l, equipado com um termómetro, um agitador mecânico e um funil de adição, o composto resultante do exemplo 3A (305,9 g, 1,585 mol) seguido de adição de HBr a 48% (505 ml, 4,46 mol) de uma só vez. Mergulhou-se, o balão num banho de gelo-água, quando se adicionou gota a gota, durante 90 min, ácido sulfúrico concentrado (460 ml, 8,62 mol) e manteve-se a temperatura interna da mistura reaccional a 23-27°C durante o processo de adição. Após remoção do banho de gelo-água, permitiu-se a agitação da mistura à temperatura ambiente, durante a noite. Transferiu-se, então, a solução para um funil de separação e permitiu-se que a fase orgânica se separasse da camada ácida. Escoaram-se os ácidos e effluu-se a fase orgânica com 2 l de uma solução de acetato de etilo/hexano 1:1, lavou-se com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 l), secou-se sobre sulfato de sódio e concentrou-se para se obter 400 g (99 %) do produto desejado na forma de um óleo amarelo claro, que se utilizou sem qualquer purificação adicional: p.e. 180°C (12 mm); IV (película) 1718, 712 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) delta 3,89 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,33-7,45 (p, 3H), 7,56-7,60 (m, 2H), 7,83 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) delta 26,77, 52,47, 128,63, 128,87, 129,61, 134,20, 142,95, 166,62.

Exemplo 3C

Sal de ácido do ácido (Z)-2-Carbometoxi-3-fenil-2-propeno-1-sulfónico

Adicionou-se o produto resultante do exemplo 3B (400 g, 1,57

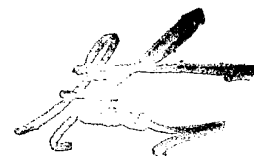


mol) e metanol (4 l) a um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras, de 12 l, equipado com um agitador mecânico, um termómetro e um funil de adição. Aqueceu-se a mistura a 50°C e adicionou-se uma solução de sulfito de sódio (199 g, 1,57 mol) dissolvido em água (4 l) durante 75 min enquanto se manteve a temperatura interna do balão a 50°C. Depois de se completar a adição, permitiu-se a agitação da solução límpida, a 50°C, durante um adicional de 45 min. Levou-se a mistura reaccional em solução para o passo seguinte sem purificação adicional. Pode isolar-se o composto por concentração até pó amorfo, que está contaminado com um equivalente de brometo de sódio: IV (KBr) 1711, 1628, 1215 cm^{-1} ; ^1H RMN (DMSO D-6) delta 3,70 (s, 3H), 3,77 (s, 2H), 7,33-7,41 (m, 3H) 7,48 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO D-6) delta 49,88, 51,93, 127,36, 128,33, 128,91, 129,82, 134,75, 139,06, 168,60.

Exemplo 3D

sol de sódio do ácido 2-carbometoxi-3-fenilpropano-1-sulfénico

Adicionou-se 60 g de níquel-raney W-24 aos 8 l de mistura metanol/água 1:1 que contém o composto resultante do exemplo 3C. Pressurizou-se a suspensão resultante sob 345 kPa (50 psi) de hidrogénio e permitiu-se a agitação num agitador Parr durante 24 h, altura em que se adicionou um adicional de 20 g de catalisador níquel-raney. Após 6 h sob 345 kPa (50 psi) de hidrogénio, removeu-se o catalisador por filtração e concentrou-se a solução até à secura. Ao sólido branco seco adicionou-se acetato de etilo (6 l) e heptano (4 l) e agitou-se vigorosamente a solução com um agitador mecânico, durante a noite. Removeu-se a suspensão branca por filtração produzindo-se 530 g (88%) do produto desejado na forma de um pó amorfo que estava contaminado com aproximadamente um equivalente de NaBr. Utilizou-se o composto sem qualquer purificação adicional: IV (KBr) 1740, 1215, 1050 cm^{-1} . ^1H RMN (DMSO D-6) delta 2,48-2,54 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 2H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 7,12-7,32 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O /DMSO D-6) delta 38,18, 44,80, 52,67, 52,82, 127,42, 128,13, 129,34, 138,14, 176,84.

Exemplo 3ECloreto de 2-Carbometoxi-3-fenil-1-propanossulfonilo

Adicionou-se o composto resultante do exemplo 3D (530 g, 1,39 mol) e tolueno (520 ml) a um balão de fundo redondo de 3 l, ao que se seguiu a adição de PCl_5 (317 g, 1,52 mol). Aqueceu-se a mistura a 50°C , com agitação, durante 45 min. Diluiu-se então com tolueno (1 l) e filtrou-se através de celite. Após concentração in vacuo, obteve-se 371 g (96%) do produto desejado na forma de um óleo castanho claro: IV (película); 1740, 1380, 1170 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3); delta 2,92 (dd, 1H, $J = 8,1, 14,0$), 3,17 (d, 1H, $J = 6,6, 14,0$), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H, $J = 3,3, 14,3$), 3,72 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H, $J = 8,8, 14,3$), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) delta 37,26, 42,86, 52,65, 64,89, 127,49, 128,87, 128,92, 135,61, 171,79.

Exemplo 3F2-Benzil-3-(1-metil-piperidin-4-ilsulfonil)propionato de metilo

Adicionou-se o composto resultante do exemplo 3E (84,5 g, 0,305 mol) e diclorometano (305 ml) a um balão de fundo redondo de 1 l. Arrefeceu-se a mistura a 0°C num banho de gelo-água e adicionou-se, gota a gota, com agitação vigorosa, durante 90 min uma solução de N-metilpiperazina (35,5 ml, 32,1 g) dissolvida em diclorometano (305 ml). Após se completar a adição, removeu-se o banho de gelo-água e agitou-se a mistura durante um adicional de 4 h enquanto se aqueceu até à temperatura ambiente. Verteu-se, então, a solução para um funil de separação contendo 1 l de uma solução aquosa de NaOH a 5%. Submeteram-se as fases a partição e secou-se a fase orgânica sobre carbonato de potássio. A concentração in vacuo produziu um óleo, que foi filtrado através de 200 g de sílica-gel utilizando hexano/acetato de etilo 4:1 como eluente. A concentração originou 84,3 g (81%) do produto desejado na forma de um óleo amarelo: IV (película); 1735, 1165, 955 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3) delta 2,30 (s, 3H) 2,42 (t, 4H, $J = 4,8$), 2,88 (dd, 1H, $J = 7,7, 14,0$), 2,93 (dd, 1H, $J = 3,7, 14,0$), 3,06 (dd, 1H, $J = 7,0, 13,6$), 3,18-3,27 (m, 5H), 3,43 (dd, 1H, $J = 6,82, 13,9$), 3,67 (s, 3H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,24-7,34 (m, 3H);



^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) delta 37,91, 42,22, 45,36, 45,83, 49,61, 52,21, 54,36, 127,06, 128,66, 128,92, 129,06, 136,79, 173,33.

Exemplo 3G

Ácido 2(S)-2-benzil-3-(1-metil-piperidin-4- -ilsulfonil)propiónico

Suspendeu-se o éster racémico resultante do exemplo 3F (135 g, 597 mmol) em acetona (300 ml) e água (900 ml). Mantendo em agitação vigorosa a uma temperatura de 35°C, adicionou-se uma preparação bruta de Subtilisina Carlsberg (10 ml, Alcalase 2,4 l, Novo Laboratories). Utilizou-se solução de hidróxido de sódio (6 M) para manter a mistura reacional a pH 7,5-8,0. Após 3 dias, removeu-se a acetona sob pressão reduzida e extractou-se a fase aquosa com CHCl_3 (1 l) para remover o éster que não tinha reagido. Ajustou-se a fase aquosa a pH 7 com HCl 3 M e foi dessalificado, eluindo através de uma coluna de Amberlite XAD-16 (2 kg, pré-lavada sequencialmente com água, metanol e água) utilizando um gradiente de água a água/metanol. A evaporação do solvente produziu 46 g (70%) de um sólido branco: p.f. 184,5°C; TLC (acetato de etilo 25%/água 25%/ácido acético 25%/n-butanol 25%) R_f = 0,43; anal. ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}0,25 \text{ H}_2\text{O}$) Calc: C, 54,44; H, 6,85; N, 8,47. Determinado: C, 54,77; H, 6,53; N, 8,39.

Exemplo 3H

(2-Bromoalil)acetamidomalonato de dietilo

Adicionou-se hidreto de sódio (26,4 g, 1,1 mol) em várias porções a uma mistura agitada de acetaminomalonato de dietilo (217 g, 1,0 mol) e 2,3-dibromopropeno (240 g, 1,2 mol) em tetra-hidrofurano seco (2,50 l), sob azoto. Agitou-se a mistura reacional à temperatura ambiente durante 30 min e, então, aqueceu-se ao refluxo. Após aquecimento durante 18 h, arrefeceu-se a pasta resultante até à temperatura ambiente e filtrou-se com sucção através de uma almofada curta de sílica-gel. Lavou-se o resíduo sólido com tetra-hidrofurano (2 x 50 ml) e combinaram-se os filtrados e concentraram-se. Dissolveu-se o resíduo em acetato de etilo (2,0 l), lavou-se com água e



salmoura e, então, secou-se sobre $MgSO_4$. A filtração e concentração produziram um óleo amarelo que solidificou com a secagem. Recristalizou-se o sólido resultante a partir de uma mistura quente de acetato de etilo/hexano para se obter 301 g (89%) do produto desejado: p.f. 85-87°C.

Exemplo 3I

(3-bromo-2-oxopropil)acetamidomalonato de dietilo

Adicionou-se N-bromossuccinimida sólida (193 g, 1,08 mol) em três porções, durante um período de 15 min a uma solução fria (0°C), agitada, do composto resultante do exemplo 3H (280 g, 0,83 mol) numa mistura de acetonitrilo/água 2:1 (1,68 l). Agitou-se a mistura cor de laranja resultante, a 0°C, durante um período adicional de 1 h e, então, permitiu-se que aquecesse até à temperatura ambiente. Após 4 h, tratou-se a mistura reaccional com tiosulfato de sódio aquoso a 10%, diluiu-se com acetato de etilo e lavou-se, sequencialmente, com água, $NaHSO_4$ aquoso a 10% (3 x), água e salmoura. A secagem ($MgSO_4$) e a concentração produziram um sólido amarelo que se recristalizou a partir de uma mistura de acetato de etilo e hexano para se obter 247 g (85%) do composto desejado na forma de um sólido branco: p.f. 97-98,5°C.

Exemplo 3J

(4-tiazolilmetil)acetamidomalonato de dietilo.

Carregou-se um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras, de 5 l, equipado com um agitador mecânico, uma rolha e um tubo de secagem, com o composto resultante do exemplo 3I (325 g, 0,92 mol) e inundou-se com azoto. Adicionou-se uma solução recentemente preparada de tioformamida em tetra-hidrofurano (0,8 M, 1,25 l) de uma só vez. Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente, durante 4 h. Diluiu-se, então, a lama resultante com éter (1,25 l) e arrefeceu-se a 0°C. Recolheu-se, então, o sólido por filtração com sucção e lavou-se com éter frio (3 x) para se obter o composto do título na forma do sal hidrocloreto. Transferiu-se este material para um funil de separação de 4 l, transformou-se numa lama com acetato de etilo (2 l) e basificou-se por adição cuidadosa de $NaOH$ 2 M. Separou-se



a fase orgânica, lavou-se com água e salmoura e, então, secou-se sobre MgSO_4 . A filtração e a concentração produziram um óleo amarelo pálido que solidificou com a secagem para se obter 242 g do composto desejado. Recristalizou-se este material a partir de uma mistura de acetato de etilo/hexano para produzir 185,6 g (64%) de material puro: p.f. 104-106°C

Exemplo 3K

Ester etílico de N-Acetil-3-(4-tiazolil)-DL-alanina

Adicionou-se LiOH aquoso a 2 M (325 ml, 0,65 mol), gota a gota, durante 20 min, a uma solução agitada do composto resultante do exemplo 3J (185,6 g, 0,59 mol) numa mistura de tetra-hidrofurano (620 ml) e etanol (310 ml). Após agitação à temperatura ambiente durante 2,5 h, concentrou-se a mistura reaccional e extractou-se a mistura aquosa resultante com éter (3 x 200 ml), ajustou-se a pH 3 com HCl 3 M e concentrou-se sob pressão reduzida. Removeu-se a água residual evaporando porções de tolueno (2 x 200 ml). Diluiu-se o resíduo com tolueno (1,5 l) e aqueceu-se a lama resultante, ao refluxo, com separação da água (ratoeira Dean-Stark). Após 3 h arrefeceu-se a mistura reaccional até à temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etilo (1,5 l) e filtrou-se com sucção através de SiO_2 (60 g). Lavaram-se os sólidos com acetato de etilo adicional (4 x 500 ml) e concentraram-se as fases orgânicas combinadas para produzir um óleo amarelo pálido que se solidificou com a secagem 66,6 Pa (0,5 torr) para produzir 119,6 g (84%) do composto desejado: 58-62°C.

Exemplo 3L

Ester etílico de N-acetil-3-(4-tiazolil)-L-alanina e de N-acetil-3-(4-tiazolil)-D-alanina

Carregou-se um balão de fundo redondo de 3 tubuladuras, de 5 l, equipado com um agitador mecânico, com o composto resultante do exemplo 3K (210 g, 0,87 mol), água destilada (1,6 l) e KCl aquoso 1 M (0,6 l). Ajustou-se a solução homogênea a pH 7,0 com NaOH 0,1 M e, então, tratou-se com Subtilisina Carlsberg (1,8 g) dissolvida em KCl aquoso 0,1 M (25 ml). Agitou-se a mistura reaccional à temperatura ambiente com adição de NaOH 1,0 M na



medida do necessário para manter o pH a 6,25-7,25. Após 4 h, consumiram-se 430 ml de base e considerou-se que a reacção estava completa. Extractou-se então a mistura reaccional com clorofórmio (4 x 1,5 l), acidificou-se cuidadosamente a fase aquosa até pH 4 com HCl 2 M e, então, concentrou-se sob pressão reduzida. Removeu-se a água residual por evaporação sucessiva de porções de tolueno (3 x 500 ml) e etanol (3 x 500 ml). Retomou-se o resíduo em etanol morno e filtrou-se com sucção para remover os sais inorgânicos. Lavaram-se os sólidos com etanol morno (3 x 400 ml). Retomou-se o resíduo em etanol morno e filtrou-se com sucção para remover sais inorgânicos. Lavaram-se os sólidos com etanol morno (3 x 400 ml) e concentraram-se os filtrados para produzir 92,6 g (50%) de N-acetil-3-(4-tiazolil)-L-alanina na forma de um sólido branco: p.f. 186°C.

Lavaram-se as fracções de clorofórmio combinadas, das extracções, com NaHCO₃ aquoso saturado, água e salmoura e então secaram-se sobre MgSO₄. A filtração e a concentração produziram 103 g (49%) de éster etílico de N-acetil-3-(4-tiazolil)-D-alanina. Este material pode, ainda, ser purificado por recristalização a partir de acetato de etilo/hexano: p.f. 79-80,5°C.

Exemplo 3M

Epimerização do éster etílico de N-acetil-3-(4-tiazolil)-D-alanina.

Carregou-se um balão de fundo redondo de 2 l, equipado com um agitador magnético, um condensador de refluxo e uma entrada para aceto, com sódio (0,96 g, 0,045 mol) e etanol (900 ml) e permitiu-se que a mistura se mantivesse ao refluxo até se consumir o sódio. Arrefeceu-se ligeiramente a solução resultante de etóxido de sódio e adicionou-se o éster etílico de N-acetil-3-(4-tiazolil)-D-alanina do exemplo 3L (102 g, 0,42 mol). Aqueceu-se, então a mistura reaccional ao refluxo. Após 3 h arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente, parou-se com ácido acético glacial (0,045 mol) e concentrou-se para remover o etanol. Diluiu-se o resíduo com acetato de etilo, lavou-se com água e salmoura e secou-se sobre MgSO₄. A filtração e a



concentração produziram um óleo amarelo que se purificou por recristalização a partir de uma mistura de acetato de etilo e hexano quente para se obter 89 g (87%) de material idêntico ao obtido no exemplo 3L.

Exemplo 3M

Oi-hidrocloreto de 3-(4-tiazolil)-L-alanina

Carregou-se um balão de fundo redondo de 2 l, equipado com um agitador magnético, com N-acetil-3-(4-tiazolil)-L-alanina do exemplo 3L (92,6 g, 0,43 mol) e HCl 6M (1 l). Aqueceu-se a solução resultante ao refluxo. Após 3 h permitiu-se que a mistura arrefecesse até à temperatura ambiente. Concentrou-se, então, a solução sob pressão reduzida, evaporou-se com tolueno (3 x 200 ml) e secou-se sob vácuo durante a noite para se obter 120 g de um sólido ligeiramente húmido. Utilizou-se este material na reacção seguinte sem purificação adicional.

Exemplo 3O

N-Boc-3-(4-tiazolil)-L-alanina

Carregou-se um balão de Erlenmeyer de 4 l, equipado com um agitador mecânico, com o composto resultante do exemplo 3M (125,9 g) e tetra-hidrofurano (1,5 l) e ajustou-se a mistura a pH 6,6 com bicarbonato de sódio aquoso saturado. Ajustou-se, então, a solução resultante a pH 8,9 com NaOH 3,0 M e adicionou-se uma solução de dicarbonato de di-terc-butilo (117,8 g, 0,51 mol) em tetra-hidrofurano (150 ml). Agitou-se a mistura reaccional vigorosamente, à temperatura ambiente, durante 40 h. Removeu-se o tetra-hidrofurano sob vácuo, ajustou-se o pH do resíduo a 2,0 com HCl 3,0 M e extractou-se a mistura com acetato de etilo (3 x 300 ml). Secaram-se os extractos combinados sobre $MgSO_4$, filtraram-se e concentraram-se para se obter 150 g de um sólido branco. A recristalização a partir de acetato de etilo/hexano 1:1 quente (1,06 l) produziu 107,6 g (82% a partir do composto resultante do exemplo 3 M) do composto desejado: p.f. 115°C; $[\alpha]_D^{25} = +129,5$ (c = 1,04, $CHCl_3$).

Anál. ($C_{11}H_{16}N_2O_2$).

Calc: C, 48,58; H, 5,88; N, 10,29

Determinado: C, 48,58; H, 5,91; N, 10,17.

Exemplo 3PAmida Boc-L-(4-Tiazolil)Ala de (2S, 3R, 4S)-2-Amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Agitou-se (2S,3R,4S)-2-[(terc-butiloxycarbonil)amino]-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano (5,05 g, 14,7 mmol, Liu et al., J.Org.Chem. 1988, 53,6109) durante 90 min, em HCl 4 M em etanol e, então, evaporou-se. Adicionou-se éter e evaporou-se 3 vezes e secou-se o resíduo sob alto vácuo. Adicionou-se a este resíduo 1-hidroxibenzotriazol (5,57 g, 41,2 mmol), o ácido resultante do exemplo 30 (4,00 g, 14,7 mmol), dimetilformamida (60 ml) e N-metilmorfolina (3,40 ml, 30,9 mmol). Arrefeceu-se a mistura a -23°C, tratou-se com hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,03 g, 21,0 mmol). Após 2 h a -23°C e 21 h à temperatura ambiente, verteu-se a mistura em solução de NaHCO₃ saturada e extractou-se para acetato de etilo. Lavou-se a fase orgânica com água e salmoura, então secou-se sobre Na₂SO₄ e evaporou-se para se obter um sólido branco que se recristalizou a partir de cloreto de metileno/éter 1:15 (v/v) (colheitas múltiplas) produzindo 6,28 g (86%) do produto desejado na forma de um sólido branco em flocos: p.f. 159-160°C; TLC (15% CH₃OH/85% CHCl₃) R_f = 0,63; ¹H RMN (CDCl₃) delta 8,78 (1H,d), 7,14 (1H, d), 6,16 (2H, br d), 4,44 (1H, dd), 4,27 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,37 (1H, dd), 3,30-3,12 (3H,m), 1,69 (1H, septeto), 1,46 (9H, s), 0,94 (3H, d), 0,88 (3H, d).

Anál. (C₂₅H₄₃N₃O₅S).

Calc: C, 60,33; H, 8,71; N, 8,44.

Determinado: C, 60,43; H, 8,68; N, 8,51.

Exemplo 3QAmida H-L-(4-Tiazolil)Ala de (2S,3R,4S)-2-Amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Adicionou-se ácido trifluoroacético (50 ml), lentamente, por meio de uma cânula, a uma solução do composto resultante do exemplo 3P (6,27 g, 12,6 mmol) em cloreto de metileno (50 ml), a 0°C. Agitou-se a mistura reaccional, durante 3 h, a 0°C e concentrou-se in vacuo (banho a 40°C) para se obter um óleo que



se basificou a pH 10-11 com K_2CO_3 aquoso. Extractou-se o produto para clorofórmio, secou-se sobre Na_2SO_4 , filtrou-se e concentrou-se para se obter uma espuma. A recristalização a partir de cloroto de metileno/hexano 1:4 (v/v) produziu 5,00 g (100%) do produto desejado na forma de um sólido branco fofo: p.f. 111-112°C; TLC (15% $CH_3OH/85\% CHCl_3$) $R_f = 0,46$; ^1H RMN ($CDCl_3$) delta 8,77 (1H, d), 7,40 (1H, largo d), 7,13 (1H, d), 4,54 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,80 (1H, dd), 3,33 (1H, dd), 3,25-3,12 (3H, m), 0,95 (3H, d), 0,86 (3H, d).

Anal ($C_{20}H_{35}N_3O_3S$)

Calc: C, 60,42; H, 8,87; N, 10,57.

Determinado: C, 60,05; H, 8,65; N, 10,42.

Exemplo 3R

Amida (2S)-2-Benzil-3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfonil)-
propionil-(L)-(4-Tiazolil)Ala de (2S,3R,4S)-2-Amino-
-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano

Adicionou-se N-metilmorfolina (0,35 ml, 3,2 mmol) ao ácido resultante do exemplo 3Q (1,000 g, 3,064 mmol), à amina resultante do exemplo 3Q (1,110 g, 2,792 mmol) e a 1-hidroxi-benzotriazolo (1,022 g, 7,563 mmol) em dimetilformamida (20 ml). Arrefeceu-se a mistura a -23°C e tratou-se com hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,760 g, 3,96 mmol). Após 2 h a -23°C e 14 h à temperatura ambiente, verteu-se a mistura reacional em solução saturada de $NaHCO_3$ (100 ml) e extractou-se para acetato de etilo (2 x 50 ml) o que foi lavado com água (2 x 50 ml) e salmoura (50 ml) e, então, secou-se sobre Na_2SO_4 e evaporou-se para produzir 1,94 g. A recristalização a partir de etanol (15 ml)/hexano (90 ml) produziu 1,559 g (79%) de um sólido branco: p.f. 169-170°C; TLC (10% $CH_3OH/90\% CHCl_3$) $R_f = 0,40$; ^1H RMN ($CDCl_3$) delta 8,73 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,37-7,16 (6H, m), 6,23 (1H, d), 4,63 (1H, dd), 2,30 (3H, s), 0,95 (3H, d), 0,87 (3H, d).

Anal. ($C_{35}H_{55}N_5O_6S_2 \cdot 0,75 H_2O$)

Calc: C, 58,43; H, 7,91; N, 9,73.

Determinado: C, 58,51; H, 7,74; N, 9,60.



Os compostos do presente invento podem ser utilizados na forma de sais derivados de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais incluem, mas não lhes estão limitados, os seguintes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, benzenossulfonato, bissulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanossulfato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, fumarato, hidrocloreto, hidrobrometo, hidrofiodeto, 2-hidroxietanossulfato, lactato, maleato, metanossulfonato, nicotinato, 2-naftalenossulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato. Também se podem quaternizar grupos contendo azoto básico com agentes tais como halogenetos de alquilo inferior, tais como cloretos, brometos e iodetos de metilo, etilo, propilo e de butilo; sulfatos de dialquilo tais como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, e de diamilo, halogenetos de cadeia longa tais como cloretos, brometos e iodetos de decilo, laurilo, miristilo e de estearilo, halogenetos de aralquilo tais como brometos de benzilo e de fenetilo e outros. Obtêm-se, assim, produtos solúveis ou dispersáveis em água ou óleo.

Exemplos de ácidos que se podem empregar para formar sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido fosfórico e ácidos orgânicos tais como ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico e ácido cítrico. Outros sais incluem sais com metais alcalinos ou metais alcalino-terrosos, tais como sódio, potássio, cálcio ou magnésio ou com bases orgânicas.

Podem-se também utilizar os compostos do presente invento na forma de pró-drogas que incluem ésteres. Exemplos destes ésteres incluem um composto do invento substituído com hidroxilo que possa ser acilado com um resíduo de aminoácido bloqueado ou não bloqueado, uma função fosfato, ou um resíduo de hemissuccinato. Os ésteres de aminoácidos de interesse particular são os de glicina e lisina; no entanto, podem também ser utilizados outros



resíduos de aminoácido. Outros ésteres incluem os compostos do invento em que se tenha esterificado um grupo ácido carboxílico para proporcionar ésteres que incluem, mas não lhes estão limitados, ésteres metílico, etílico ou benzílico. Estes ésteres servem como pró-drogas dos compostos do presente invento e servem para aumentar a solubilidade destas substâncias no tracto gastrointestinal. As pró-drogas são convertidas metabolicamente in vivo no composto de progenitores do invento. A preparação dos ésteres pró-droga realiza-se fazendo reagir um composto do invento substituído com hidroxilo, com um derivado aminoácido, fosforilo ou hemissuccinilo activado. Desprotege-se, então, o produto resultante para proporcionar o éster pró-droga desejado. As pró-drogas que são ésteres de compostos do invento contendo o grupo ácido carboxílico preparam-se por processos conhecidos na arte.

O novo processo do presente invento dirige-se para a utilização de um inibidor de renina em humanos ou outros mamíferos para a prevenção, tratamento, inibição ou reversão da disfunção renal e doenças renais e, em particular, insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda (que inclui oligúria pós-cirúrgica) e insuficiência renal crónica.

Este invento dirige-se também a composições de inibidores de renina úteis para a prevenção, tratamento, inibição ou reversão da disfunção renal e de doenças renais e em particular da insuficiência renal.

O efeito de um inibidor de renina sobre a insuficiência renal pode-se verificar observando os efeitos sobre a hemodinâmica renal que em última instância podem alterar a TFG de um inibidor de renina administrado a animais nos quais se tenha modelado insuficiência renal aguda, por exemplo, por isquemia, obstrução da uretera ou agentes nefrotóxicos tais como a gentamicina, a cis-platina e similares. Em adição, podem-se verificar os efeitos de um inibidor de renina sobre a insuficiência renal crónica, observando os efeitos sobre a proteinúria, melhoramento histopatológico, e estabilização a longo termo da TFG de um inibidor de renina administrado a animais nos quais se



tenha modelado insuficiência renal crónica, por exemplo por massa renal reduzida, nefrose induzida por puromicina ou nefropatia diabética.

A dose diária total administrada a um hospedeiro numa única dose ou em doses divididas pode ser em quantidades, por exemplo, entre 0,001 e 10 mg/kg peso corporal e, mais usualmente, de 0,01 a 1 mg/kg. As composições de unidades de dosagem podem conter estas quantidades ou seus sub-múltiplos para perfazer a dose diária.

A quantidade de ingrediente activo que se pode combinar com os materiais transportadores para produzir uma forma de dosagem única variará dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração.

Entender-se-á, no entanto, que o nível da dose específico para qualquer paciente em particular dependerá de uma variedade de factores incluindo a actividade do composto específico empregue, da idade, do peso corporal, da saúde geral, do sexo, da dieta, do tempo de administração, da via de administração, da velocidade de excreção, da combinação de drogas e da gravidade da doença particular em terapia.

Os compostos do presente invento podem-se administrar oralmente, parentericamente, por pulverização^{de}/inalação, por pulverização nasal, rectalmente, ou topicamente, em formulações de unidades de dosagem contendo na medida do necessário transportadores, adjuvantes e veículos convencionais, não tóxicos e farmacologicamente aceitáveis. A administração tópica pode também envolver o uso de administração transdérmica tal como emplastros transdérmicos ou dispositivos de iontoforese. A administração tópica pode, também, envolver o uso de inserções oculares. O termo parentérico, utilizado no presente invento, inclui injecções subcutâneas, intravenosas, intramusculares, intrasternais ou técnicas de infusão.

As preparações injectáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injectáveis, estéreis, podem-se formular de acordo com a arte conhecida utilizando agentes de dispersão ou molhantes



e agentes de suspensão adequados. A preparação injectável estéril pode, também, ser uma solução ou suspensão injectável estéril, num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, na forma de uma solução em 1,3-butanediol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que se podem empregar estão a água, a solução de dextrose, a solução de manitol, a solução de Ringer e a solução de cloreto de sódio isotónica. Em adição, empregam-se, convencionalmente, como solventes ou meios de suspensão óleos fixos estéreis. Para este fim pode-se empregar qualquer óleo leve fixo, incluindo mono- ou di-glicéridos sintéticos. Em adição, os ácidos gordos tais como o ácido oleico encontram uso na preparação de injectáveis. As preparações injectáveis podem estar numa forma pronta para utilizar ou podem ser reconstituídas a partir de um pó liofilizado.

Os supositórios para administração rectal da droga podem ser preparados misturando a droga com um excipiente não irritante adequado tal como a manteiga de cacau e os polietilenoglicóis que são sólidos a temperaturas comuns, mas líquidos à temperatura rectal e irão, portanto, derreter no recto e libertar a droga.

As formas de dosagem sólidas para administração oral podem incluir cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Nestas formas de dosagem sólidas pode-se misturar o composto activo com pelo menos um diluente inerte tal como a sacarose, a lactose ou o amido. Estas formas de dosagem podem também compreender, como é prática normal, substâncias adicionais para além de diluentes inertes, p.ex., agentes lubrificantes tais como o estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem podem, também, compreender agentes tamponantes. Os comprimidos e as pílulas podem, adicionalmente, ser preparados com revestimentos entéricos. As formas de dosagem sólidas podem, também, compreender agentes para aumentar a absorção oral. As formas de dosagem sólidas podem, também, compreender cápsulas cheias com líquido, por exemplo soluções de PEG do composto activo numa cápsula de gelatina elástica macia.



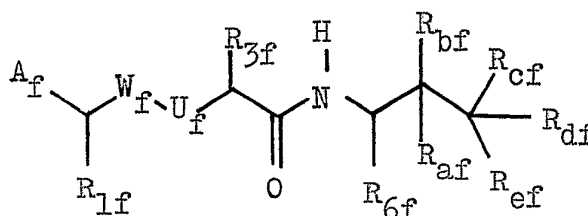
As formas de dosagem líquidas para administração oral podem incluir emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacologicamente aceitáveis, contendo diluentes inertes comumente utilizados na arte, tais como a água. Estas composições podem também compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes ou de suspensão e agentes edulcorantes, saborizantes e perfumantes.

O que se descreveu é meramente ilustrativo do invento e não se pretende que limite o invento aos compostos descritos. Pretende-se que as variações e mudanças que são óbvias aos peritos na arte estejam incluídas dentro do âmbito e natureza do invento que estão definidos nas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção, tratamento, inibição ou inversão de uma disfunção renal, caracterizado por se associar um portador farmacêutico com uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de renina.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o inibidor da renina ser seleccionado de entre o grupo consistindo em compostos de fórmula:



na qual A_f é hidrogénio, alquilo inferior, arilalquilo, $-OR_{10f}$ ou $-SR_{10f}$, em que R_{10f} é hidrogénio, alquilo inferior ou aminoalquilo, $-NR_{11f}R_{12f}$ em que R_{11f} e R_{12f} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre hidrogénio, alquilo inferior, aminoalquilo, cianoalquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo, alcóxicarbonilalquilo, (amino)carboxialquilo, (amino(N-protégido))carboxialquilo, (alquilamino)carboxialquilo, (alquilamino(N-protégido))carboxialquilo, (dialquilamino)carboxialquilo, (amino)alcóxicarbonilalquilo, (amino(N-protégido))alcóxicarbonilalquilo, (alquilamino)alcóxicarbonilalquilo, (alquilamino(N-protégido))alcóxicarbonilalquilo e (dialquilamino)alcóxicarbonilalquilo;

ou A_f é



nas quais B_f é NH, alquilamino, S, O, CH_2 ou $CHOH$ e R_{23f} é alquilo inferior, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, alcoxí,



alceniloxi, hidroxialcoxi, di-hidroxialcoxi, arilalcoxi, arilalcoxiaiquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, (hidroxialquil)-(alquil)amino, (di-hidroxialquil)(alquil)amino, aminoalquilo, amino(N-protegido)alquilo, alquilaminoalquilo, (alquil)amino(N-protegido)alquilo, dialquilaminoalquilo, carboxialcoxiaiquilo, (alcoxicarbonil)alcoxiaiquilo, carboxialquilo, carboxialquilamino, alcoxicarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilamino, (amino)carboxialquilo, (amino)carboxialquilamino, (amino(N-protegido))carboxialquilo, (amino(N-protegido))carboxialquilamino, (alquilamino)carboxialquilo, (alquilamino)carboxialquilamino, (alquilamino(N-protegido))carboxialquilo, (alquilamino(N-protegido))carboxialquilamino, (dialquilamino)carboxialquilo, (dialquilamino)carboxialquilamino, (amino)alcoxicarbonilalquilo, (amino)alcoxicarbonilalquilamino, (amino(N-protegido))alcoxicarbonilalquilo, (amino(N-protegido))alcoxicarbonilalquilamino, (alquilamino)alcoxicarbonilalquilo, (alquilamino)alcoxicarbonilalquilamino, (alquilamino(N-protegido))alcoxicarbonilalquilo, (alquilamino(N-protegido))alcoxicarbonilalquilamino, (dialquilamino)alcoxicarbonilalquilo, (dialquilamino)alcoxicarbonilalquilamino, aminocicloalquilo, aminoalquilamino, dialquilaminoalquil(alquil)amino, arilalquilamino, arilalquil(alquil)amino, alcoxiaiquil(alquil)amino, (polialquilo)alquil(alquil)amino, di-(alcoxiaiquil)amino, di-(hidroxialquil)amino, di-((polialcoxi)alquil)amino, polialcoxi, (polialcoxi)alquilo, (heterociclo)alquilo ou um grupo heterocíclico substituído ou não substituído, em que os heterocíclios saturados podem ser não substituídos, mono-substituídos ou dissustituídos com hidroxí, oxo, amino, alquilamino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi ou alquilo inferior; os heterocíclios não saturados podem ser não substituídos ou monossustituídos com hidroxí, amino, alquilamino-amino, dialquilamino, alcoxi, polialcoxi ou alquilo inferior;

W_f é C=O ou CHOH;

U_f é CH_2 ou NR_{2f} desde que, quando W_f é CHOH, então U_f é CH_2 ; R_{1f} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo, benzilo, 4-metoxibenzilo, halobenzilo, (1-naftil)metilo, (2-naftil)metilo, (4-imidazolil)metilo, (alfa, alfa)-dimetilbenzilo, 1-benziloxi-



etilo, feniletilo, fenoxi, tiofenoxi ou anilina; desde que quando R_{1f} é fenoxi, tiofenoxi ou anilino, então D_f é CH_2 ou $CHOH$ ou A_f é hidrogénio;

R_{2f} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{3f} é alquilo inferior, alcenilo inferior, ((alcoxi)alcoxi)-alquilo inferior, (tioalcoxi)alquilo, benzilo ou metilo substituído com um anel heterocíclico;

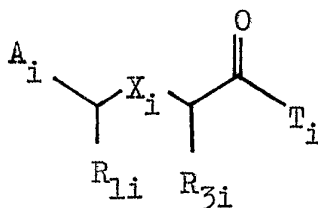
R_{4f} é alquilo inferior, cicloalquilmetilo ou benzilo;

R_{5f} é vinilo, formilo, hidroximetilo ou hidrogénio;

R_{6f} é hidrogénio ou alquilo inferior;

R_{7f} e R_{8f} são seleccionados, independentemente um do outro, de entre OH e NH_2 ; e

R_{9f} é hidrogénio, alquilo inferior, vinilo ou arilalquilo; e



na qual A_i é

(I) $R_{51}C(O)-(CH_2)_{W''}-$ em que

1) W'' é 0 a 4 e

2) R_{51} é

i) hidroxí

ii) alcoxi

iii) tioalcoxi

iv) amino ou

v) amino substituído;

(II) alquilsulfonilo, (aril)sulfonilo ou (heterociclo)sulfonilo;

(III) arilo, arilalquilo, heterociclo ou (heterociclo)alquilo; ou

(IV) $R_{901}-$ ou $R_{901}NHC(O)-$ em que R_{901} é uma cadeia de carbonos C_1 a C_4 , linear ou ramificada, substituída por um substituinte seleccionado de entre

1) carboxi

2) alcóxicarbonilo,

3) alquilsulfonilo

- 4) arilo,
- 5) arilsulfonilo
- 6) heterociclo ou
- 7) (heterociclo)sulfonilo;

R₁₄ é

- (I) hidrogénio
- (II) alquilo inferior,
- (III) alcenilo inferior,
- (IV) cicloalquilalquilo,
- (V) cicloalcenilalquilo,
- (VI) ariloxialquilo,
- (VII) tioariloxialquilo,
- (VIII) arilalcoxialquilo,
- (IX) ariltioalcoxialquilo, ou
- (X) uma cadeia de carbonos C₁ a C₃, linear ou ramificada, substituída por um substituinte seleccionado de entre
 - 1) alcoxi,
 - 2) tioalcoxi,
 - 3) arilo, e
 - 4) heterociclo;

X₇ é

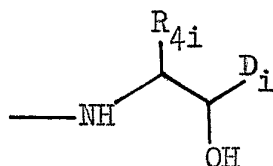
- (I) CH₂,
- (II) CHOH,
- (III) C(O),
- (IV) O,
- (VI) S,
- (VII) S(O),
- (VIII) SO₂,
- (IX) N(O), ou
- (X) -P(O)-;

R₃₄ é

- (I) alquilo inferior
- (II) haloalquilo,
- (III) alcenilo inferior,
- (IV) cicloalquilalquilo,
- (V) cicloalcenilalquilo,
- (VI) alcoxialquilo,

- (VII) tioalcoxialquilo,
 (VIII) (alcoxialcoxi)alquilo,
 (IX) hidroxialquilo,
 (X) $-(CH_2)_{ee}NHR_{12i}$
 em que
 1) ee é 1 a 3 e
 2) R_{12i} é
 i) hidrogénio,
 ii) alquilo inferior ou
 iii) um grupo protector de N ;
 (XI) arilalquilo ou
 (XII) (heterociclo)alquilo; e

T_i é



na qual R_{4i} é

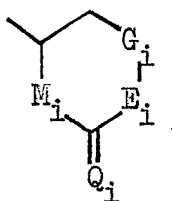
- (I) alquilo inferior,
 (II) cicloalquilalquilo,
 (III) cicloalcenilalquilo, ou
 (IV) arilalquilo; e

D_i é



na qual R_{73i} é alquilo inferior,

(II)'



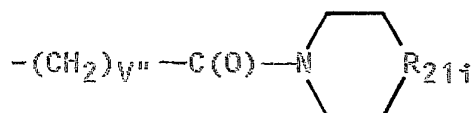
na qual

- 1) M_i é
 i) O,
 ii) S ou
 iii) NH;



- 2) Q_i é
- 0 ou
 - S;
- 3) E_i é
- 0,
 - S,
 - CHR_{73i} em que R_{73i} é alquilo inferior,
 - C=CH₂ ou
 - NR_{18i} em que R_{18i} é
 - hidrogénio,
 - alquilo inferior
 - hidroxialquilo,
 - hidroxi,
 - alcoxi,
 - amino ou
 - alquilamino;
- e
- 4) G_i
- está ausente,
 - é CH₂ ou
 - é NR_{19i} em que R_{19i} é hidrogénio ou alquilo inferior, com a condição de que quando G_i é NR_{19i}, então R_{18i} é alquilo inferior ou hidroxialquilo;

(III)



na qual

- 1) Y'' é 0 ou 1 e
- 2) R_{21i} é
 - NH,
 - 0,
 - S ou
 - SO₂; ou

(IV) um grupo metileno substituído; ou um seu sal, éster ou pró-droga farmacêuticamente aceitável.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o inibidor de renina ser seleccionado de entre

N-((beta, beta-dimetil)-beta-Ala)-4-OCH₃)Phe-His amida de 2(S)-amino-1-ciclo-hexil-3(R), 4(S)-di-hidroxi-6-metil-heptano; amida do ácido 2(S)-(1(S)-(4-(metoximetoxi)piperidin-1-il)carbonyl-2-fenil)etoxi-hexanóico e de 3-(4-morfolinil)propil-5-(S)-amino-6-ciclo-hexil-4(S)-hidroxi-2(S)isopropil-hexanamida; e 2-(S)-2-benzil-3-(1-metilpiperidin-4-ilsulfonyl)-propionil-(L)-(4-tiazolil)Ala amida de (2S,3R,4S)-2-amino-1-ciclo-hexil-3,4-di-hidroxi-6-metil-heptano; ou um seu sal, éster ou pró-droga farmacologicamente aceitável.

4 - Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por a quantidade do ingrediente activo, i.e. inibidor da renina, variar entre 0,05 e 2 000 mg por unidade de dosagem, mais preferivelmente entre 1,0 e 500 mg por unidade de dosagem.

Lisbos,

30. JAN. 1991

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

