



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 808628 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)

A61K031/47 A A61K031/495 B
A61K031/50 B A61K031/505 B
A61K031/535 B A61K031/54 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1997.05.20</p> <p>(30) Prioridade: 1996.05.22 DE 19620509 1996.08.08 DE 19632042 1996.09.25 DE 19639303</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1997.11.26</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.02.02</p>	<p>(73) Titular(es): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE</p> <p>(72) Inventor(es): ADALBERT WAGNER DE HOLGER HEITSCH DE MAX HROPOT DE KLAUS WIRTH DE MARTIN BICKEL DE</p> <p>(74) Mandatário(s): JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) Epígrafe: UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DA BRADIQUININA NÃO PEPTÍDICOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO FÍGADO CRÓNICAS FIBROGENÉTICAS DE DOENÇAS DO FÍGADO AGUDAS E DE COMPLICAÇÕES COM ELAS RELACIONADAS

(57) Resumo:

[Faded text area, likely containing the abstract or summary of the patent.]

DESCRIÇÃO

"UTILIZAÇÃO DE ANTAGONISTAS DA BRADIQUININA NÃO PEPTÍDICOS PARA A PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS DO FÍGADO CRÓNICAS FIBROGENÉTICAS, DE DOENÇAS DO FÍGADO AGUDAS E DE COMPLICAÇÕES COM ELAS RELACIONADAS"

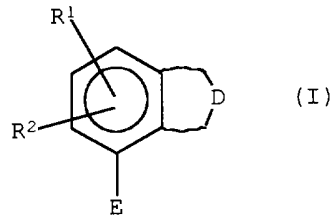
A bradiquinina e péptidos análogos são substâncias próprias do corpo com uma acção potente no desencadeamento de inflamações e dores e com um efeito vasoactivo. Das EP-A 622 361, US 5,212,182, US 5,216,165, US 5,438,064 e WO 9604251, bem como da patente alemã não registada P 19610784.9 são conhecidos heterobis-ciclos anelados substituídos e sua utilização como antagonistas dos receptores da bradiquinina bem como a sua utilização como meios de combate a estados clínicos mediados, desencadeados ou apoiados pela bradiquinina.

Verificou-se surpreendentemente que antagonistas da bradiquinina não peptídicos, com este tipo de estrutura, são além disso agentes adequados para o tratamento de doenças do fígado fibrogenéticas crónicas (cirrose do fígado e fibrose do fígado), de doenças agudas do fígado, e para a prevenção de complicações, em especial para a profilaxia ou tratamento da hipertonia portal, de estados de descompensação como ascite, formação de edemas, síndrome hepato-renal, gastro e colopatias hipertensivas, hipertrofia do baço, bem como de complicações de sangramento no tracto gastrointestinal por hipertonia portal, circulação colateral e hiperémia e uma cardiopatia em consequência de uma situação de circulação hiperdinâmica crónica e respectivas consequências.

Como compostos são adequados antagonistas da bradiquinina não peptídicos, que apresentam um efeito natriurético e diurético no modelo da fibrose do fígado da ratazana induzida por CCl_4 .

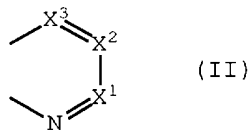
Antagonistas da bradiquinina não peptídicos adequados são, entre outros, os compostos de fórmula (I)

f. l. A

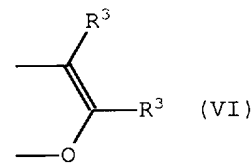
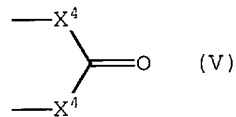
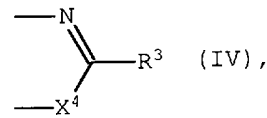
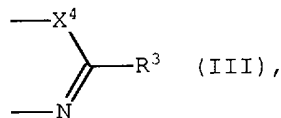


em que os símbolos têm os seguintes significados:

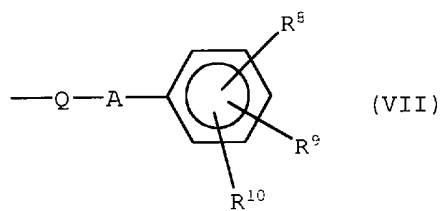
D 1. um grupo de fórmula (II):



2. um grupo de fórmulas (III) a (VI):



E 1. um grupo de fórmula (VII):



2. hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), alquiltio-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), em que nos três últimos grupos um ou mais átomos de hidrogénio podem estar substituídos por flúor;

X¹ azoto ou C-R⁴;

X² azoto ou C-R⁵;

X³ azoto ou C-R⁶;

f l A

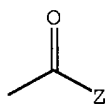
X⁴ oxigénio, azoto ou N-R⁷;

R¹ e R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄) ou alcooxi-(C₁-C₄);

R³ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₆), arilo-(C₆-C₁₂), alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₂), alcenilo-(C₃-C₅), alcooxilo-(C₁-C₄), CO₂R¹¹;

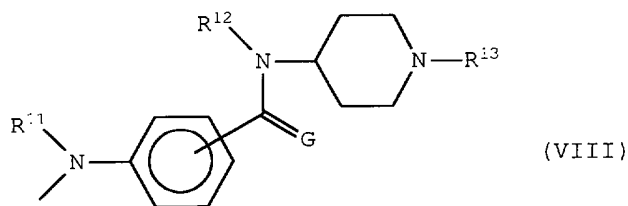
R⁴ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alquiltio-(C₁-C₄), amino, alquilamino-(C₁-C₄), dialquilamino-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), que pode estar conforme o caso substituído por hidroxilo, alcooxi-(C₁-C₄), amino ou alquilamino-(C₁-C₄), ou arilo-(C₆-C₁₂), eventualmente substituído por alquilo-(C₁-C₄), ou CO₂R¹¹;

R⁵ 1. hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄)



2. ;

R⁶ 1. hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alquiltio-(C₁-C₄), amino, alquilamino-(C₁-C₄), dialquilamino-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), que pode estar conforme o caso substituído por hidroxilo, alcooxi-(C₁-C₄), amino ou alquilamino-(C₁-C₄), ou arilo-(C₆-C₁₂), eventualmente substituído por alquilo-(C₁-C₄), ou CO₂R¹¹;
2. um grupo de fórmula (VIII):



R⁷ alquilo-(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₂), ou alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₂);

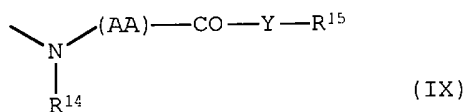
R⁸, R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou halogénio;

A alcanodiilo-(C₁-C₃);

Q O ou NR¹¹;

R¹⁰ um grupo de fórmula (IX)

f l a

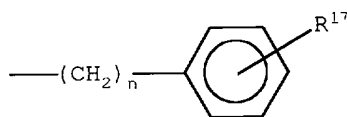


R¹¹, R¹⁴ hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

G O ou H₂;

R¹² é hidrogénio quando G = O e hidrogénio ou R¹²CO quando G = H₂;

R¹³ alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), -(CH₂)_m-
cicloalquilo-(C₃-C₇), -(CH₂)_m-CONR¹¹R¹¹, ou



m, n são iguais ou diferentes e representam um número de 0-6:

AA representa um aminoácido como por exemplo metionina, alanina, fenilalanina, 2-clorofenilalanina, 3-clorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, tirosina, o-metiltirosina, β-(2-tienil)-alanina, glicina, ciclo-hexilalanina, leucina, isoleucina, valina, norleucina, fenilglicina, serina, cisteína, ácido aminopropiónico ou ácido aminobutírico;

- Y
1. alcenodiilo-(C₂-C₆),
 2. alcanodiilo-(C₁-C₈),
 3. cicloalcenodiilo-(C₃-C₁₀);
 4. -(CH)_p-T_o-(CH₂)_q,

em que 1. a 4. podem estar conforme o caso substituídos por um ou mais grupos como por exemplo O-R¹⁸, NO₂, CN, CO₂R¹¹, SO₃R¹⁸, NR²⁰R²¹, SO₂NR²⁰R²¹, CONR²⁰R²¹;

T O, NR²¹, ou S;

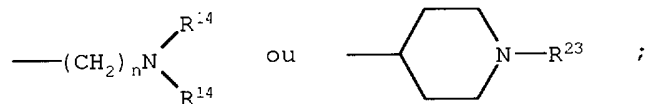
o é o número 0 ou 1;

p, q são iguais ou diferentes e representam um número de 0 a 6;

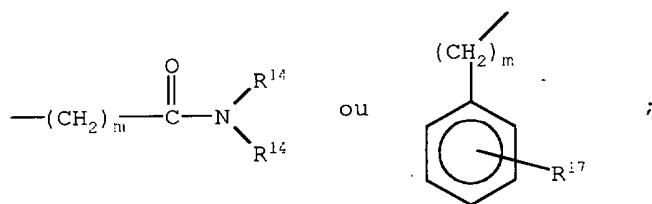
- R¹⁵
1. hidrogénio,
 2. alquilo-(C₁-C₅),
 3. arilo-(C₆-C₁₀),
 4. heteroarilo-(C₁-C₉),

f l A

- em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um ou mais grupos como halogénio, CN, NO₂, alquilo-(C₁-C₆), arilo-(C₆-C₁₀), alcenilo-(C₂-C₅), em que os três últimos podem estar total ou parcialmente substituídos por halogénio; alcooxi-(C₁-C₅), alquiltio-(C₁-C₅), NR²⁰R²¹, CO₂R¹⁹, SO₃R¹⁸, SO₂NR²⁰R²¹, SO₂R¹⁸, O-R¹⁸, NR²⁰CO-R¹⁵;
- R¹⁶ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₂), alquil-(C₁-C₄)-arilo-(C₆-C₁₂), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄);
- R¹⁷ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄), NO₂, OH, NH₂, CONR¹⁶R¹⁶, NR¹⁶CONR¹⁶R¹⁶;
- R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo-(C₁-C₅), alcenilo-(C₃-C₅), aril-(C₆-C₁₂)-alquilo-(C₁-C₃), cicloalquilo-(C₃-C₁₀), cicloalquil-(C₃-C₁₀)-alquilo-(C₁-C₃), C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅), ou C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₅);
- R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅), C(O)-O-alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀);
- Z -R¹⁴N-R²²;
- R²² é o grupo



R²³ alquilo-(C₁-C₄),



bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

Os grupos aquilo e alcenilo podem ser lineares ou ramificados. O mesmo é válido para os grupos deles derivados como por exemplo alcooxi.

Alcenilo representa grupos mono- ou poli-insaturados como por exemplo 1,4-butadienilo, 8,11-heptadienilo, 8,11,14-heptatrienilo, butenilo. O mesmo é válido para os grupos

f. l. A

cicloalcenilo. Cicloalquilo representa grupos mono- ou bi-cíclicos como por exemplo ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclonoilo. O mesmo se aplica aos grupos cicloalcenilo.

Arilo-(C₆-C₁₂) é por exemplo fenilo, naftilo ou bifenilo, de preferência fenilo. O mesmo é válido para os grupos deles derivados, como por exemplo arilalquilo.

Halogénio (Hal) significa flúor, cloro, bromo ou iodo, de preferência cloro ou flúor.

Por grupos heteroarilo-(C₁-C₉) entendem-se grupos derivados de fenilo ou naftilo, em que um ou mais grupos CH foram substituídos por N e/ou em que pelo menos dois grupos CH vizinhos (com formação de um anel aromático de seis membros) estão substituídos por S, NH ou O. Além disso, um ou ambos os átomos da posição de condensação de grupos bicíclicos podem ser átomos de N (como no grupo indolizínico).

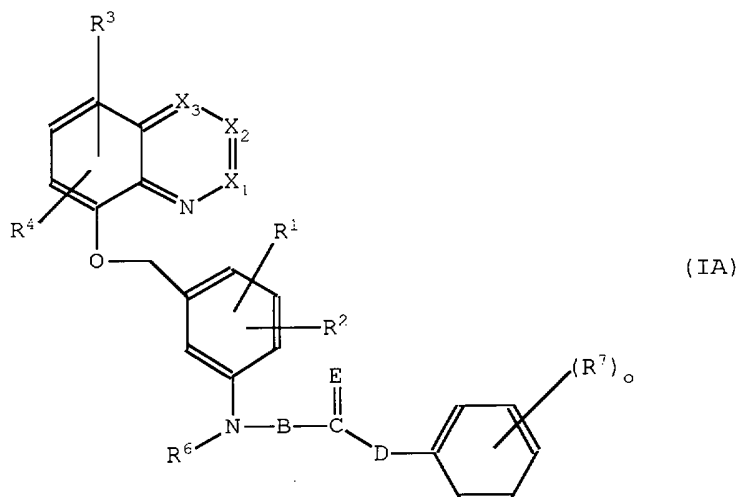
Como grupos heteroarilo referem-se em especial furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolilo, benzopiranonilo, cumarinilo, piranonilo, furanodionilo.

Por sais fisiologicamente toleráveis dos compostos de fórmula (I) entendem-se tanto os respectivos sais orgânicos como inorgânicos, como os descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences (A.R. Gennard Editor, Mack Publishing Co., Easton PA, 17.^a edição, pag. 1418 (1985)). Devido à estabilidade fisiológica e química e à solubilidade preferem-se grupos ácidos, entre eles os sais de sódio, potássio, cálcio e amónio; para grupos básicos preferem-se entre outros sais dos ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico e de ácidos carboxílicos ou sulfónicos, como por exemplo ácido acético, cítrico, benzóico, maleico, fumárico, tartárico e p-toluenossulfónico.

Antagonistas da bradiquinina não peptídicos adequados e sua preparação encontram-se descritos por exemplo nos registos de patente EP-A 622 361, US 5,212,182, US

f. l. A

5,216,165, US 5,438,064 e WO 9604251, bem como na patente alemã não registada P 19610784.9, nos quais se descrevem compostos de fórmula (IA)



em que os símbolos têm os seguintes significados:

- a) X_1-X_3 , são iguais ou diferentes e representam N ou CR⁵;
- b) R^1 e R^2 são iguais ou diferentes e representam
 1. H
 2. halogénio;
- c) R^3 e R^4 são iguais ou diferentes e representam
 1. H
 2. halogénio
 3. alquilo-(C₁-C₅)
 4. alcenilo-(C₂-C₅);
- d) R^5
 1. H
 2. halogénio
 3. alquilo-(C₁-C₆)
 4. O-R⁶
 5. S-R⁶
 6. NHR⁶
 7. arilo-(C₆-C₁₂)
 8. aril-(C₆-C₁₂)-alquilo-(C₁-C₃)
 9. -C(O)-OR⁶
 10. -C(O)-H;

f l A

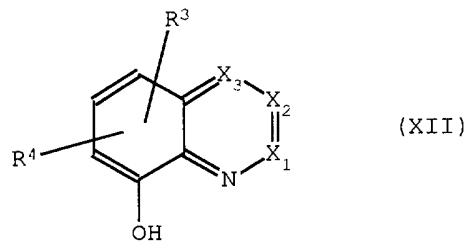
- em que 3., 7. e 8. podem estar, conforme o caso, substituídos por um ou mais grupos como por exemplo OR^6 , SR^6 , NO_2 , CN , NHR^6 ;
- e) R^6 e R^8 são iguais ou diferentes e representam
1. H
 2. alquilo- (C_1-C_5)
 3. alcenilo- (C_3-C_5)
 4. aril- (C_6-C_{12}) -alquilo- (C_1-C_3) ;
- f) R^7
1. alquilo- (C_1-C_5) , em que o hidrogénio está parcial ou totalmente substituído por cloro ou flúor
 2. alcooxi- (C_1-C_5) , em que o hidrogénio está parcial ou totalmente substituído por cloro ou flúor;
- g) B
- um ácido aminocarboxílico, por exemplo metionina, alanina, fenilalanina, 2-clorofenilalanina, 3-clorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, tirosina, O-metiltirosina, β -(2-tienil)alanina, glicina, ciclohexilalanina, leucina, isoleucina, valina, norleucina ou fenilglicina, serina ou cisteína, ácido aminopropiónico, ácido aminobutírico;
- h) D
1. alcenodiilo- (C_2-C_5)
 2. alcanodiilo- (C_1-C_5)
 3. $-(CH_2)_n-Y_p-(CH_2)_m^-$;
- i) E
1. O
 2. S;
- j) Y
1. O
 2. S
 3. NR^8 ;
- k) n e m são iguais ou diferentes e representam um número de 0 a 3;
- l) o um número de 1 a 3:
- m) p o número 0 ou 1,

f l A

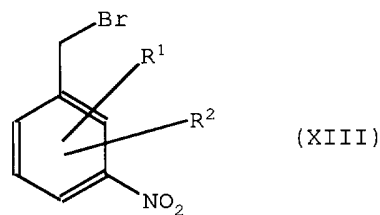
bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

A preparação dos compostos de fórmula (IA) efectua-se segundo um processo caracterizado por

a) se desprotonar um composto de fórmula (XII)

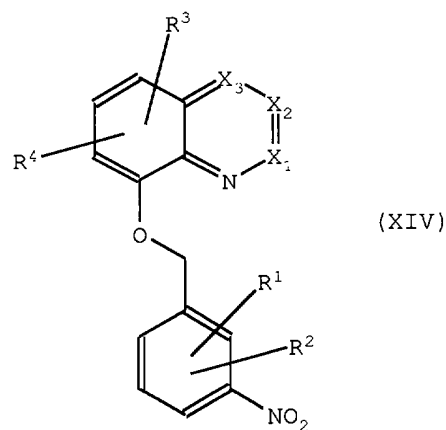


em que X_1 - X_3 e R^3 e R^4 se definem como na fórmula (IA), com Cs_2CO_3 ou K_2CO_3 , num solvente inerte, de preferência DMF ou N-metilpirrolidina, e se fazer reagir à temperatura ambiente com um composto de fórmula (XIII)



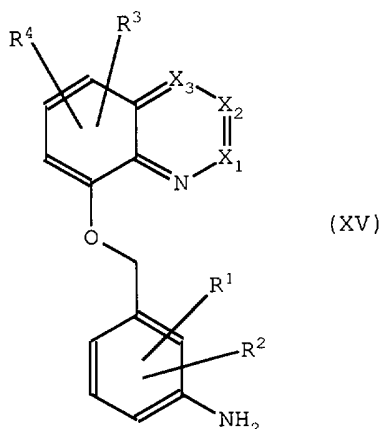
em que R^1 e R^2 se definem como na fórmula (IA);

b) se reduzir o composto assim obtido, de fórmula (XIV)



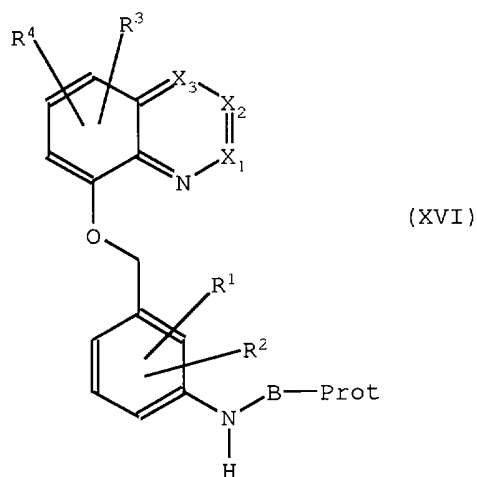
em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 e X_3 se definem como na fórmula (IA), com a ajuda de halogenetos de metais de transição, de preferência SnCl_2 , FeCl_3 , obtendo-se um composto de fórmula (XV)

f. l. A



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 e X_3 se definem como na fórmula (IA);

- c) se fazer reagir um composto de fórmula (XV) com derivados activados de ácido aminocarboxílico de B devidamente protegidos (B-Prot), de preferência com os cloretos de acilo dos derivados de ácido aminocarboxílico de B protegidos com ftaloilo, em solventes inertes como por exemplo NMP, conforme o caso sob adição de DMAP, obtendo-se assim um composto de fórmula (XVI)



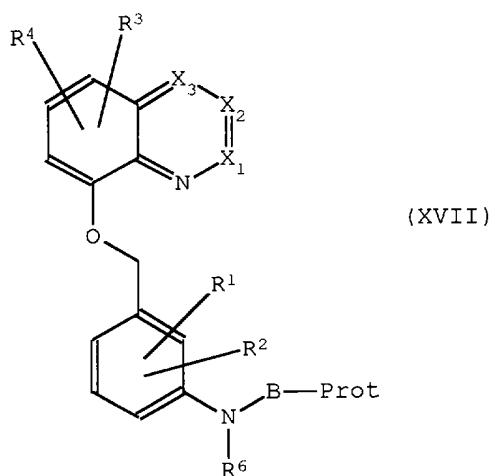
em que B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X_1 , X_2 e X_3 se definem como na fórmula (IA) e

Prot significa um grupo aminoprotector, como descrito em T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis", Ed.

f l A

John Wiley, 2ª edição, 1991, por exemplo ftaloilo, benzilo ou parametoxibenzilo;

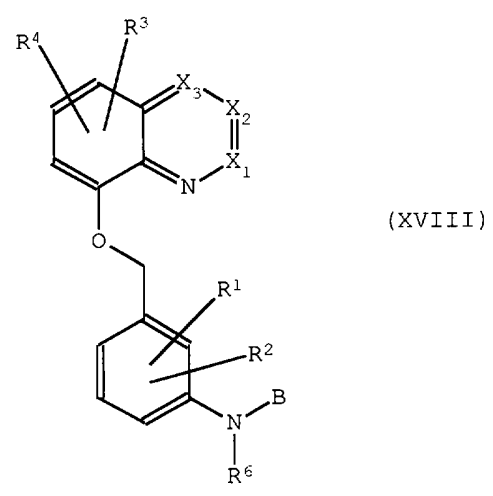
- d) se fazer reagir um composto de fórmula (XVI), sob a acção de hidretos alcalinos, carbonatos alcalinos ou alcoolatos, em solventes inertes, de preferência em DMF ou NMP, seguido de um tratamento com R^6X , em que R^6 se define como anteriormente na fórmula (IA) e X representa um grupo de saída, por exemplo halogénio, mesilato ou tosilato, obtendo-se um composto de fórmula (XVII)



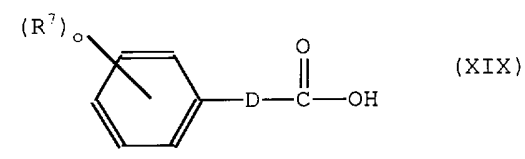
em que B, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , X_1 , X_2 e X_3 se definem como na fórmula (IA) e Prot se define como na fórmula (XVI);

- e) para a remoção do grupo protector (Prot) do composto de fórmula (XVII), se fazer reagir no caso do grupo ftaloilo de preferência com hidrazina em álcoois como solvente, a temperaturas entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição do solvente, de preferência à temperatura ambiente, obtendo-se um composto de fórmula (XVIII)

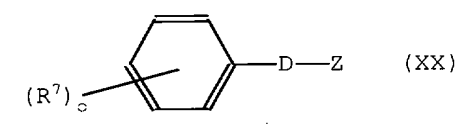
f. l. a



em que B, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, X₁, X₂ e X₃ se definem como na fórmula (IA) e Prot se define como na fórmula (XVI);
 f₁) se fazer reagir um composto de fórmula (XVIII) com derivados activados de ácidos carboxílicos de fórmula (XIX)



em que R⁷, o e D se definem como anteriormente na fórmula (IA), de preferência com os respectivos cloretos de acilo ou ácidos carboxílicos de fórmula (XIX), activados por reagentes como os utilizados na síntese peptídica, ou
 f₂) se fazer reagir um composto de fórmula (XVIII) com uma amina ou com um álcool de fórmula (XX)



em que R⁷, o e D se definem como anteriormente e Z significa OH ou NH₂, em que contudo se faz reagir primeiro o composto de fórmula (XVIII) ou (XX) com um composto carbonílico duplamente activado para formação do grupo ureia ou uretano, por exemplo com carbodiimidás, fosgénio ou ácidos clorocarboxílicos, de preferência fosgénio ou carbonildiimidazole, de preferência a temperaturas entre

f l A

0°C e a temperatura ambiente, em solventes inertes, de preferência cloreto de metileno ou dimetoxietano, ou f₃) se fazer reagir um composto de fórmula (XVIII) com um isocianato ou isotiocianato adequado, de preferência a temperaturas entre 0°C e a temperatura ambiente, em solventes inertes, de preferência cloreto de metileno ou dimetoxietano, e

g) conforme o caso, se transformarem os compostos de fórmula (IA) obtidos, de acordo com métodos conhecidos, nos seus sais fisiologicamente toleráveis.

A conversão ao composto bromometilado efectua-se por reacção do respectivo metil-derivado com N-bromossuccinimida, dibromo-hidantoína ou bromo, em solventes inertes, de preferência bromobenzeno ou ciclo-hexano, a temperaturas de 60°C até ao ponto de ebulição do solvente.

Como reagente de acoplamento podem empregar-se todos os reagentes de activação possíveis utilizados na síntese peptídica, ver por exemplo Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, e ainda em especial carbodiimidas como por exemplo N,N'-díciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida ou N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. O acoplamento pode efectuar-se directamente por adição do derivado de ácido carboxílico ao reagente de activação e, conforme o caso, de um aditivo como por exemplo 1-hidroxibenzotriazole (HOT) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 708 (1970)) ou 3-hidroxi-4-oxo-3,4-di-hidrobenzotriazina (HOObt) (W. König, R. Geiger, Chem. Ber. 103, 2054 (1970)), podendo também a pré-activação do derivado de ácido carboxílico efectuar-se separadamente como anidrido simétrico ou éster de HOBT ou HOObt e adicionar-se a solução da espécie activada à amina num solvente apropriado.

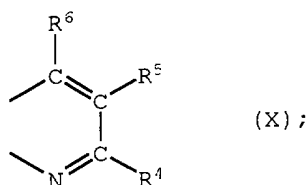
O acoplamento ou activação dos derivados de aminoácido com um dos reagentes de activação acima mencionados pode efectuar-se em dimetilformamida, N-metilpirrolidona ou cloreto de metileno ou numa mistura dos solventes referidos.

f l A

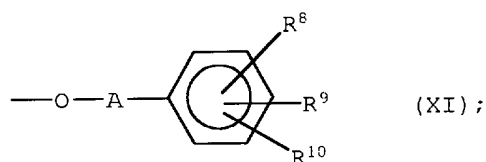
Em vez do grupo ftaloilo podem também usar-se grupos protectores que protejam os dois protões do grupo amino, por exemplo 2 grupos benzilo.

Particularmente adequados são os compostos de fórmula I em que os símbolos têm os seguintes significados:

D um grupo de fórmula geral (X)



E 1. um grupo de fórmula (XI)



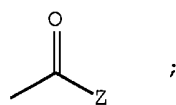
2. hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄) ou alcooxi-(C₁-C₄);

R¹, R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

R⁴ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), fenilo ou metoxi;

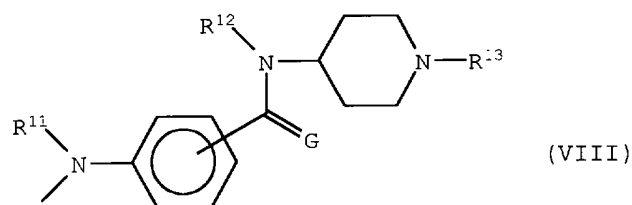
R⁵ 1. hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

2.



R⁶ 1. hidrogénio ou

2. um grupo de fórmula (VIII):

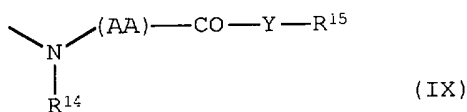


R⁸ e R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou cloro;

A -CH₂- ou -CH₂-CH₂-;

f l A

R¹⁰ um grupo de fórmula (IX):

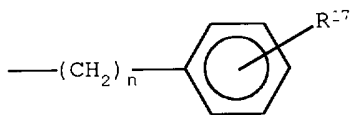


R¹¹, R¹⁴ hidrogénio, metilo ou etilo;

G O ou H₂;

R¹² para G igual a O representa hidrogénio ou para G igual a H₂ representa hidrogénio ou R¹⁶CO;

R¹³ alquilo-(C₁-C₄), ciclopentilo, ciclo-hexilo,
-(CH₂)_mCONR¹¹R¹¹,



m, n são iguais ou diferentes e representam um número de 0 a 2;

AA o aminoácido glicina ou alanina;

- Y
1. alcenodiilo-(C₂-C₅),
 2. alcanodiilo-(C₂-C₄),
 3. -(CH₂)_p-T_o-(CH₂)_q-;

T O ou S;

o o número 0 ou 1;

p, q são iguais ou diferentes e significam um número de 0 a 2;

- R¹⁵
1. hidrogénio,
 2. alquilo-(C₁-C₅),
 3. fenilo,
 4. heteroarilo-(C₅-C₉),

em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um, dois ou três grupos como halogénio, NO₂, alquilo-(C₁-C₃), alquilo-(C₁-C₃) em que os átomos de H podem estar parcial ou totalmente substituídos por halogénio, alcooxi-(C₁-C₃), alquiltio-(C₁-C₃), NR²⁰R²¹, NR²⁰CO-alquilo-(C₁-C₅) e NR²⁰CO-piridilo;

R¹⁶ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), fenilo;

R¹⁷ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), NO₂, NH₂;

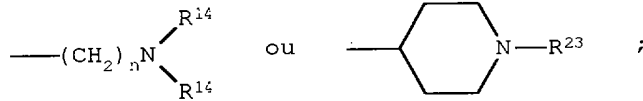
R²⁰ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), benzilo;

R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅);

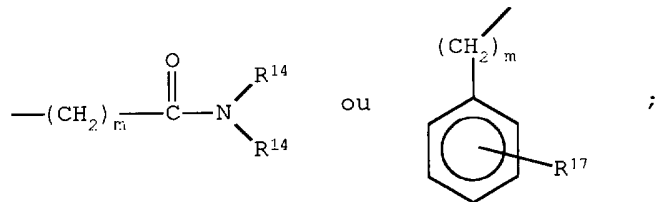
f l A

Z $-R^{14}-NR^{22}$;

R²² o grupo



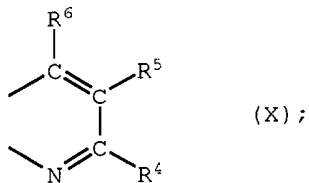
R²³ alquilo-(C₁-C₄),



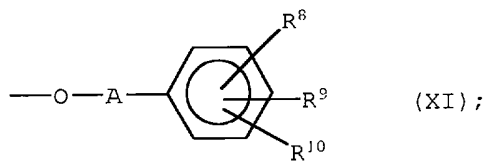
bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

Particularmente adequados são também os compostos de fórmula (I) em que os símbolos têm os seguintes significados:

D um grupo de fórmula geral (X)



E um grupo de fórmula (XI)



R¹, R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

R⁴ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄);

R⁵ hidrogénio;

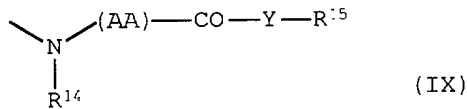
R⁶ hidrogénio;

R⁸, R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou cloro;

A $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

R¹⁰ um grupo de fórmula (IX):

f l a



R¹⁴ hidrogénio, metilo ou etilo;

AA o aminoácido glicina ou alanina;

Y 1. alcenodiilo-(C₂-C₅),
2. alcanodiilo-(C₂-C₄),
3. -(CH₂)_p-T_o-(CH₂)_q-;

T O ou S;

o o número 0 ou 1;

p, q são iguais ou diferentes e significam um número de 0 a 2;

R¹⁵ 1. hidrogénio,
2. alquilo-(C₁-C₃),
3. fenilo,
4. heteroarilo-(C₅-C₉),

em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um, dois ou três grupos como halogénio, NO₂, alquilo-(C₁-C₃), alquilo-(C₁-C₃) em que os átomos de H podem estar parcial ou totalmente substituídos por halogénio, alcoxi-(C₁-C₃), NR²⁰R²¹, NR²⁰CO-alquilo-(C₁-C₃) e NR²⁰CO-piridilo;

R²⁰ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), benzilo;

R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅);

bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

São também adequados os seguintes compostos:

N-[1-[4-(1,1-dimetiletil)fenil]metil-4-piperidinil]-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino-3-quinolinocarboxilamida;

N-[1-[(3-clorofenil)metil]-4-piperidinil]-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino-3-quinolinocarboxilamida;

8-metoxi-N-[1-(fenil)metil]-4-piperidinil-[4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino-3-quinolinocarboxilamida;

trifluoroacetato de N-[2-(dimetilamino)etil]-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolonocarboxilamida;

f l a

N-[2-(dimetilamino)etil]-N-etil-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

4-[[4-[[[(3-ciclopentil-1-oxopropil)-[1-[6-(dietilamino)-6-oxo-hexil-4-piperidinilamino]-metilfenil]amino]-8-metoxi-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-quinolinocarboxilamida;

4-[[4-[[[(1-butil-4-piperidinilamino)metil]-fenilamino]-8-metoxi-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-quinolinocarboxilamida;

N-(1-butil-4-piperidinil)-8-metoxi-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

N-[1-[6-(dietilamino)-6-oxo-hexil-4-piperidinil-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

4-[[4-[[[(1-butil-4-piperidinil)-(1-oxobutil)amino]metil]fenil]-amino]-[8-metoxi-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-quinolinocarboxilamida;

N-[1-[4-[(dietilamino)carbonil]fenil-4-piperidinil-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

N-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

4-[[4-[[[(1-butil-4-piperidinil)amino]carbonil]fenil]amino]-8-metoxi-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-quinolinocarboxilamida;

8-metoxi-N-(1-metil-4-piperidinil)-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

N-[1-[(3-metoxifenil)metil]-4-piperidinil-8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

8-metoxi-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-1-[[3-(trifluorometil)-fenil]metil]-4-piperidinil]-3-quinolinocarboxilamida; ou

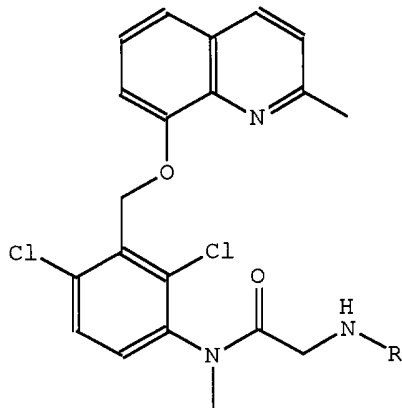
7-cloro-N-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-4-[[4-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]carbonil]fenil]amino]-3-quinolinocarboxilamida;

f. l. A

bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

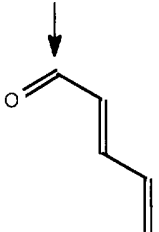
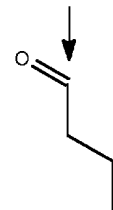
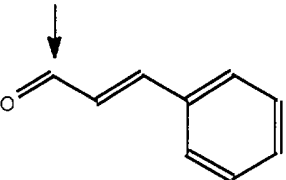
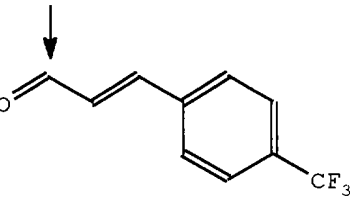
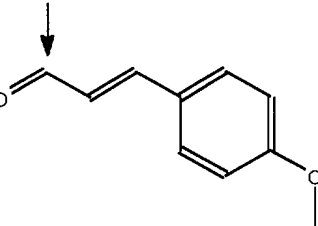
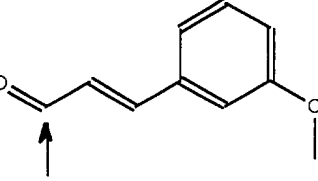
Muito especialmente adequados são ainda os seguintes compostos dos exemplos 1 a 45, apresentados nas Tabelas 1 a 3.

Tabela 1:

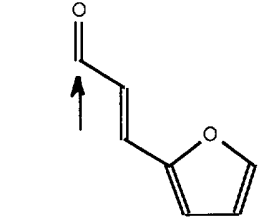
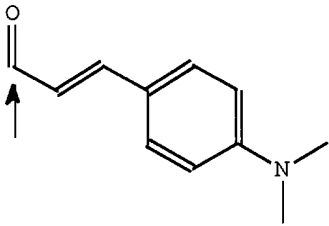
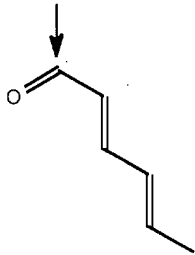
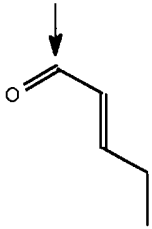
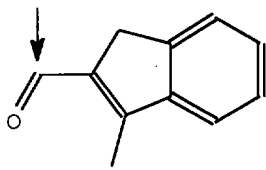
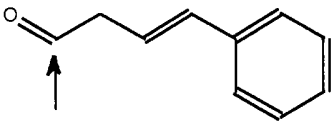


Exemplo	R
1	
2	
3	

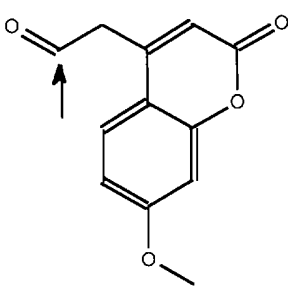
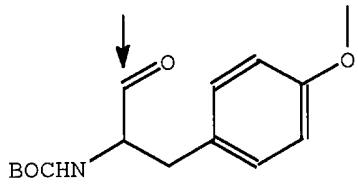
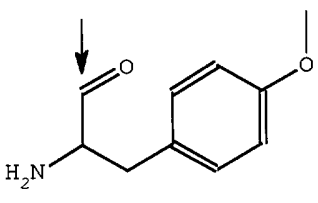
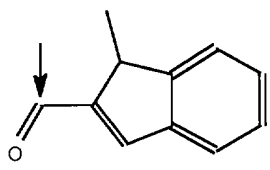
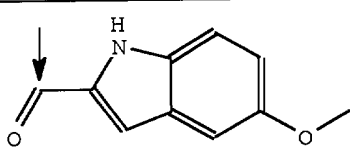
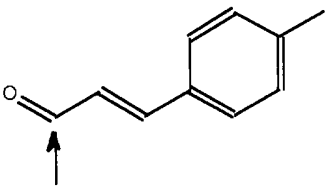
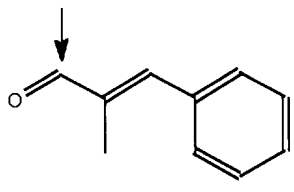
f l A

4	
5	
6	
7	
8	
9	

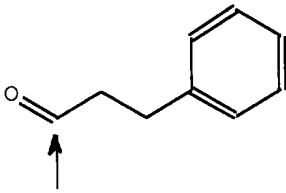
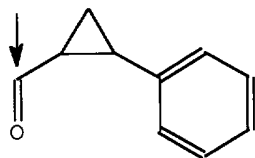
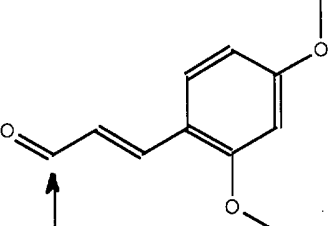
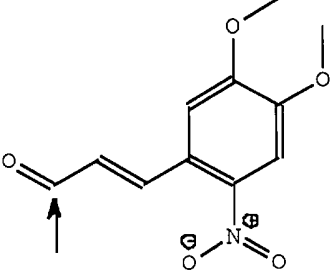
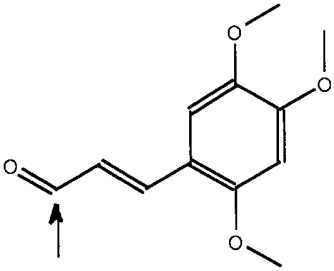
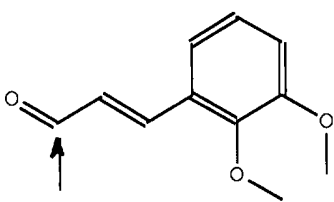
f l A

10	
11	
12	
13	
14	
15	

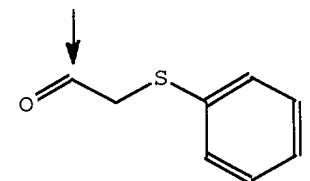
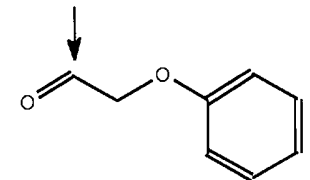
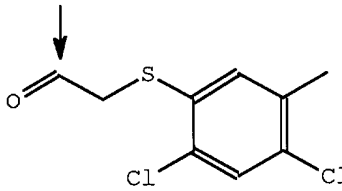
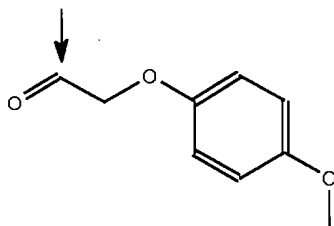
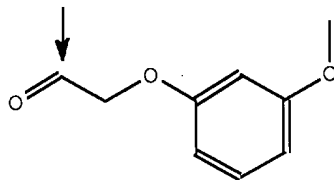
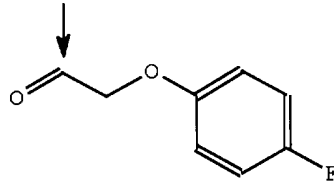
f. l. A

16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

f l A

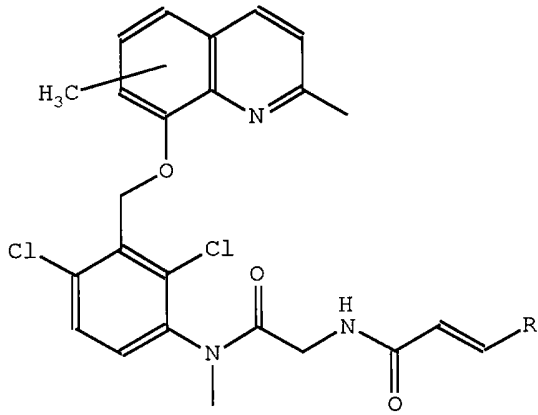
23	 <p>Chemical structure of 3-phenylpropanal. An arrow points to the aldehyde group.</p>
24	 <p>Chemical structure of 2-phenylcyclopropanecarbaldehyde. An arrow points to the aldehyde group.</p>
25	 <p>Chemical structure of 3-(3,4-dimethoxyphenyl)acrylaldehyde. An arrow points to the aldehyde group.</p>
26	 <p>Chemical structure of 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylaldehyde with a nitro group at the 2-position. An arrow points to the aldehyde group.</p>
27	 <p>Chemical structure of 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylaldehyde. An arrow points to the aldehyde group.</p>
28	 <p>Chemical structure of 3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acrylaldehyde. An arrow points to the aldehyde group.</p>

f l A

29	 <chem>O=CSCc1ccccc1</chem>
30	 <chem>O=COCc1ccccc1</chem>
31	 <chem>O=CSCc1c(Cl)c(Cl)cc(C)c1</chem>
32	 <chem>O=COCc1ccc(OC)cc1</chem>
33	 <chem>O=COCc1ccc(OC)c(OC)c1</chem>
34	 <chem>O=COCc1cccc(F)c1</chem>

f l A

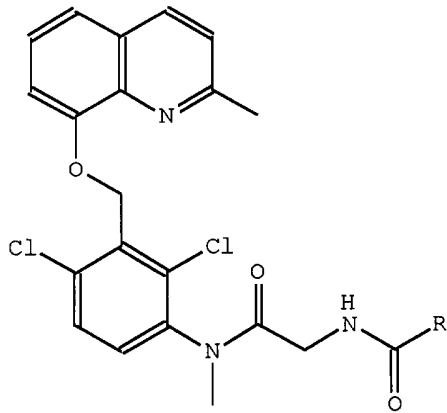
Tabela 2



Exemplo	R	posição -CH ₃
35		6
36		5
37		5
38		6
39		5
40		6

f l a

Tabela 3



Exemplo	R
41	
42	
43	
44	
45	

A aplicação pode efectuar-se por via enteral, parenteral - como por exemplo subcutânea, intramuscular ou intravenosa -, nasal, rectal ou por inalação. A dosagem do ingrediente activo depende do peso corporal, da idade e do tipo de aplicação.

As composições farmacêuticas da presente invenção preparam-se por processos em si conhecidos de dissolução, mistura, granulação, prensagem (comprimidos) ou formação de drageias.

Para aplicação parenteral dissolvem-se, suspendem-se ou emulsionam-se os compostos activos ou os respectivos sais fisiologicamente toleráveis, caso se deseje juntamente com os aditivos farmacêuticos usuais, por exemplo para isotonação ou ajuste do pH, bem como solubilizantes, emulsionantes ou outros aditivos.

Para os compostos medicamentosos descritos é também significativa a incorporação em composições retardadas injectáveis para aplicação subcutânea ou intramuscular. Como medicamentos podem empregar-se por exemplo suspensões oleosas de cristais, microcápsulas, micropartículas, nanopartículas ou implantatos, podendo estes últimos ser constituídos por polímeros toleráveis pelos tecidos, em especial polímeros biodegradáveis, como por exemplo à base de copolímeros de ácido poliláctico - ácido poliglicólico. Outros polímeros possíveis são poliamidas, poliésteres, poliacetatos ou polissacáridos.

Para as formas de aplicação oral misturam-se os compostos activos com os aditivos para tal usuais como veículos, estabilizadores ou diluentes inertes, e transformam-se por métodos correntes em formas de administração adequadas, como comprimidos, drageias, cápsulas, suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas, ou soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como veículos inertes podem empregar-se por exemplo goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose, fumarato de estearilmagnésio ou amido, em especial amido de milho. A composição de formas medicamentosas sólidas pode efectuar-se tanto como granulado seco ou húmido. Como veículos ou solventes oleosos referem-se por exemplo óleos vegetais ou animais, como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Também são possíveis composições orais retardadas ou composições com revestimentos resistentes ao suco gástrico. As composições retardadas podem ser constituídas à base de substratos de gordura, cera ou polímeros. São neste caso também possíveis comprimidos em várias camadas ou revestidos ou peletizados.

f l A

Para os compostos medicamentosos descritos é também significativa uma aplicação sobre mucosas para obtenção de espéculos sistémicos eficazes. Tal refere-se à possibilidade de aplicação intranasal, inalativa e rectal.

Para a forma de aplicação intranasal misturam-se os compostos com os aditivos para tal usuais, como estabilizadores ou diluentes inertes e transformam-se por meio de métodos correntes em formas de administração adequadas, como pós, suspensões aquosas, alcoólicas ou oleosas ou soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Às composições intranasais aquosas podem adicionar-se agentes quelatantes como ácido etilenodiamino-N,N,N',N'-tetraacético e tampões como ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico e respectivos sais. Os recipientes de várias doses contêm agentes conservantes como cloreto de benzalcónio, clorobutanol, cloro-hexidina, ácido sorbínico, ácido benzóico, ésteres de PHB ou compostos de organo-mercúrio.

A aplicação das soluções nasais pode efectuar-se por meio de cânulas doseadoras ou na forma de gotas nasais de alta viscosidade ou geles nasais ou cremes nasais. Para a aplicação inalativa podem utilizar-se aerossóis ou embalagens sob pressão com gás de arrastamento.

Para a aplicação de pós para inalação nasal ou pulmonar são necessários aplicadores especiais.

A dose eficaz dos compostos de fórmula (I) é de pelo menos 0,01 mg/kg/dia, de preferência pelo menos 0,1 mg/kg/dia, no máximo de 30 mg/kg/dia, de preferência de 0,3 a 10 mg/kg/dia (peso corporal) conforme a gravidade dos sintomas, em relação a um adulto de 75 kg de peso corporal.

Ensaio:

Efeito do composto do exemplo 6 (= composto A) sobre a eliminação de urina e de electrólitos em ratazanas com fibrose do fígado induzida por tetracloreto de carbono.

1) Método:

f l A

Induziu-se uma fibrose do fígado em ratas Wistar (criador: Hoechst AG, Kastengrund) com um peso corporal inicial de 120-150 g, como descrito por Bickel et al. (J. Hepatol. 1991; 13 (Suppl. 3), pag. 26-33). Para tal trataram-se os animais duas vezes por semana com tetracloreto de carbono (CCl₄) numa dose de 1 ml/kg por os durante pelo menos seis semanas. A fibrose do fígado verificou-se através do teor em colagénio e dos parâmetros relevantes do soro do fígado (bilirrubina, ALAT, ácidos biliares).

No decorrer da fibrogénese mantiveram-se os animais em condições padrão como se segue: ritmo dia-noite (fase iluminada das 6.30 às 18.30), temperatura ambiente 22 ± 2°C e humidade relativa 60 ± 10%. Os animais receberam ração padrão para ratos (Altromin® 1321) e água ad libitum.

2) Teste de salurese e diurese:

Na altura do teste de diurese os animais tinham atingido um peso entre 210 e 260 g. Retirou-se a ração 16 horas antes do teste o mesmo sucedendo durante a totalidade do teste. Garantiu-se o livre acesso dos animais à água até ao início efectivo do teste. Mantiveram-se os animais durante a duração do teste de diurese em caixas especiais para diurese. Desencadeou-se uma diurese controlada com uma administração oral de 20 ml de água por kg de peso corporal ao tempo 0 horas. A eliminação de electrólitos e o volume de urina determinaram-se separadamente para cada animal nos períodos de recolha de 0-5 horas e 6-24 horas.

Sete dias mais tarde efectuou-se novamente o teste com os mesmos animais administrando-lhes antagonistas de bradiquinina. Aos tempos 0 e 6 horas os animais receberam 3 mg/kg de peso corporal do composto A por via intraperitoneal, dissolvido em 5 ml/kg de peso corporal da seguinte composição: DMSO 28%, etanol 20%, água bidestilada 44% e 0,9% de uma solução de cloreto de sódio a 8%, pH 5,71.

Determinaram-se o sódio e o potássio por fotometria de chama (fotómetro de chama Eppendorf, Hamburgo). O cloreto mediu-se por argentometria por determinação potenciométrica do

f. l. A

ponto final (medidor de cloreto Eppendorf, Hamburgo). Os resultados analíticos utilizaram-se para calcular a eliminação de urina (ml/kg de peso corporal) e a eliminação de electrólitos (mmol/kg de peso corporal).

3) Resultados:

Efeito do composto A sobre a eliminação de urina e de electrólitos em ratazanas com fibrose do fígado induzida por tetracloreto de carbono

Tabela: (valor médio (MW) \pm desvio padrão (SD), n = 8)

		Período de recolha 1-5 horas		Período de recolha 6-24 horas	
		Controle	Comp. A	Controle	Comp. A
Vol. urina	MW	24,2	24,5	15,8	37,5**
(ml/kg)	SD	3,71	11,7	6,38	9,6
Sódio	MW	0,329	0,92	2,03	3,45*
(mmol/kg)	SD	0,256	1,05	0,468	1,98
potássio	MW	0,868	0,839	2,37	2,58
(mmol/kg)	SD	0,326	0,359	1,12	0,49
cloreto	MW	0,375	0,704	1,78	2,77*
(mmol/kg)	SD	0,167	0,647	0,339	1,71
osmolarid.	MW	7,07	20,3*	26,3	60,8**
(mosmol/kg)	SD	2,2	5,32	6,24	7,68

* p < 0,05; ** p < 0,001

Dose: 3 mg/kg, intraperitoneal aos tempos 0 h e 6 h.

4) Estatística:

As ratazanas com fibrose do fígado mostram um claro aumento de diurese e de salurese após tratamento com antagonistas da bradiquinina não peptídicos. Como exemplo apresentam-se na Tabela anterior dados experimentais com o composto de exemplo 6 (composto A). Verifica-se um aumento nítido, estatisticamente significativo, da diurese e da eliminação de sódio e cloreto.

O modelo da fibrose do fígado induzida por tetracloreto de carbono em ratazanas é geralmente reconhecido como modelo para a cirrose do fígado em seres humanos. Uma retenção excessiva de sódio é característica da fibrose do fígado e da cirrose do fígado em seres humanos e animais e considera-se como uma consequência de uma grave perturbação hemodinâmica (Schrier et al., *Hepatology* 1988; 1151-1157). Esta perturbação hemodinâmica consiste numa hipertonia portal (alta pressão da artéria portal), está estreitamente relacionada com uma excessiva vasodilatação periférica, principalmente na região esplânica (situação de circulação hiperdinâmica). A causa da vasodilatação periférica não está ainda esclarecida. A retenção patológica de sódio e de água piora por sua vez a sintomatologia, contribuindo por exemplo para a formação de edemas e ascite. A hipertonia portal está associada com uma inadequada vasodilatação periférica e com a retenção de sódio. Estas são responsáveis por situações de descompensação na fibrose do fígado e na cirrose do fígado. Estes quadros de descompensação abrangem não só sintomas como a formação de edemas e ascite, mas também o chamado síndrome hepato-renal (paragem dos rins em consequência de uma grave doença do fígado).

A forte acção natriurética dos antagonistas da bradiquinina não peptídicos de fórmula (I) em ratazanas com fibrose do fígado e cirrose do fígado é inesperada, uma vez que os antagonistas da bradiquinina não têm este efeito em animais saudáveis e, pelo contrário, em modelos de hipertonia especial, podem mesmo conduzir a uma diminuição da diurese e da eliminação de sódio (Madeddu et al., *Br. J. Pharmacol.* 1992; 106: 380-86; Majima et al., *Hypertension* 1993; 22, 705-714). A bradiquinina pode mesmo estimular salurese e diurese nos rins através de mecanismos vasculares e tubulares.

A bradiquinina é um péptido endógeno com fortes propriedades vasodilatadoras e de aumento da permeabilidade dos vasos em várias regiões. Os nossos resultados mostram que a bradiquinina é um mediador eficaz da excessiva retenção de

sódio. Uma situação melhorada hemodinâmica e microvascular compensa com vantagem uma possível limitação da eliminação de sódio e de água por inibição do efeito estimulante da bradiquinina endógena nos rins, de modo que daí resulta um benefício terapêutico.

Deste modo, os antagonistas da bradiquinina não peptídicos de fórmula (I) são adequados para o tratamento terapêutico e preventivo de doenças do fígado fibrogenéticas crónicas (cirrose do fígado e fibrose do fígado) e de doenças agudas do fígado.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2000

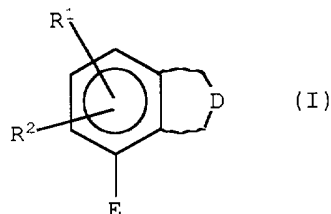
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

HCA

f. l. A

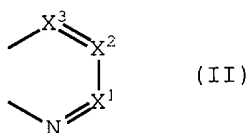
REIVINICAÇÕES

- Utilização de antagonistas da bradiquinina não peptídicos ou dos respectivos sais fisiologicamente toleráveis para a preparação de medicamentos para o tratamento de doenças do fígado fibrogenéticas crónicas (cirrose do fígado e fibrose do fígado) e de doenças agudas do fígado e para a prevenção de complicações.
- Utilização, de acordo com a reivindicação 1, de um antagonista da bradiquinina não peptídico, de fórmula (I)

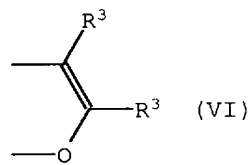
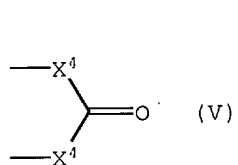
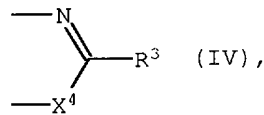
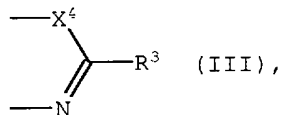


em que os símbolos têm os seguintes significados:

D 1. um grupo de fórmula (II):

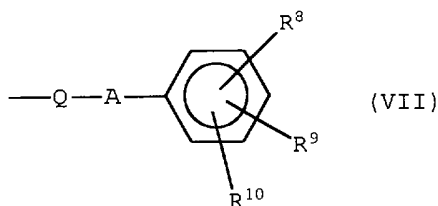


2. um grupo de fórmulas (III) a (VI):



E 1. um grupo de fórmula (VII):

f l a



2. hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), alquiltio-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), em que nos três últimos grupos um ou mais átomos de hidrogénio podem estar substituídos por flúor;

X¹ azoto ou C-R⁴;

X² azoto ou C-R⁵;

X³ azoto ou C-R⁶;

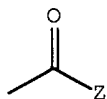
X⁴ oxigénio, azoto ou N-R⁷;

R¹ e R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄) ou alcooxi-(C₁-C₄);

R³ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₆), arilo-(C₆-C₁₂), alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₂), alcenilo-(C₃-C₅), alcooxilo-(C₁-C₄), CO₂R¹¹;

R⁴ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alquiltio-(C₁-C₄), amino, alquilamino-(C₁-C₄), dialquilamino-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), que pode estar conforme o caso substituído por hidroxilo, alcooxi-(C₁-C₄), amino ou alquilamino-(C₁-C₄), ou arilo-(C₆-C₁₂), eventualmente substituído por alquilo-(C₁-C₄), ou CO₂R¹¹;

R⁵ 1. hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄)

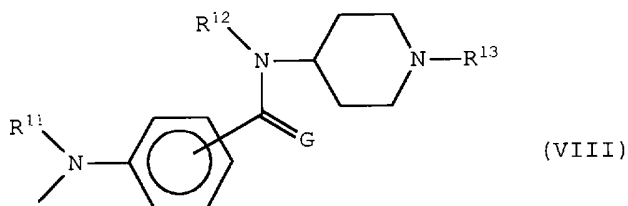


2. ;

R⁶ 1. hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), hidroxilo, alquiltio-(C₁-C₄), amino, alquilamino-(C₁-C₄), dialquilamino-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), que pode estar conforme o caso substituído por hidroxilo, alcooxi-(C₁-C₄), amino ou alquilamino-(C₁-C₄), ou arilo-(C₆-C₁₂), eventualmente substituído por alquilo-(C₁-C₄), ou CO₂R¹¹;

2. um grupo de fórmula (VIII):

f l A



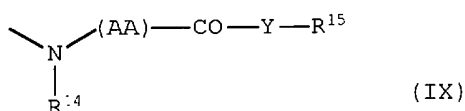
R⁷ alquilo-(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₂), ou alquil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₂);

R⁸, R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou halogénio;

A alcanodiilo-(C₁-C₃);

Q O ou NR¹¹;

R¹⁰ um grupo de fórmula (IX)

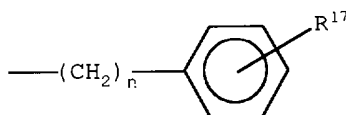


R¹¹, R¹⁴ hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

G O ou H₂;

R¹² é hidrogénio quando G = O e hidrogénio ou R¹²CO quando G = H₂;

R¹³ alquilo-(C₁-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₇), -(CH₂)_m-cicloalquilo-(C₃-C₇), -(CH₂)_m-CONR¹¹R¹¹, ou



m, n são iguais ou diferentes e representam um número de 0-6:

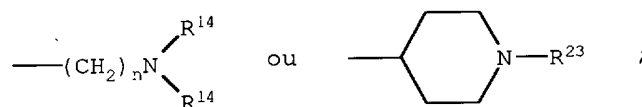
AA representa um aminoácido como por exemplo metionina, alanina, fenilalanina, 2-clorofenilalanina, 3-clorofenilalanina, 4-clorofenilalanina, 2-fluorofenilalanina, 3-fluorofenilalanina, 4-fluorofenilalanina, tirosina, o-metiltirosina, β-(2-tienil)-alanina, glicina, ciclo-hexilalanina, leucina, isoleucina, valina, norleucina, fenilglicina, serina, cisteína, ácido aminopropiónico ou ácido aminobutírico;

Y 1. alcenodiilo-(C₂-C₆),

2. alcanodiilo-(C₁-C₈),

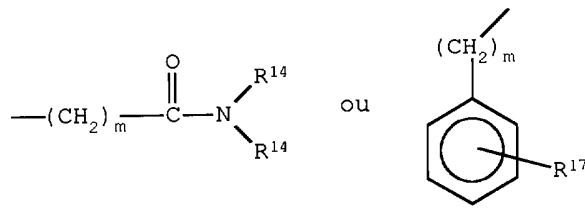
f l A

3. cicloalcenodiilo-(C₃-C₁₀);
 4. -(CH)_p-T_o-(CH₂)_q-,
 em que 1. a 4. podem estar conforme o caso substituídos por um ou mais grupos como por exemplo O-R¹⁸, NO₂, CN, CO₂R¹¹, SO₃R¹⁸, NR²⁰R²¹, SO₂NR²⁰R²¹, CONR²⁰R²¹;
 T O, NR²¹, ou S;
 o é o número 0 ou 1;
 p, q são iguais ou diferentes e representam um número de 0 a 6;
 R¹⁵ 1. hidrogénio,
 2. alquilo-(C₁-C₅),
 3. arilo-(C₆-C₁₀),
 4. heteroarilo-(C₁-C₉),
 em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um ou mais grupos como halogénio, CN, NO₂, alquilo-(C₁-C₆), arilo-(C₆-C₁₀), alcenilo-(C₂-C₅), em que os três últimos podem estar total ou parcialmente substituídos por halogénio; alcooxi-(C₁-C₅), alquiltio-(C₁-C₅), NR²⁰R²¹, CO₂R¹⁹, SO₃R¹⁸, SO₂NR²⁰R²¹, SO₂R¹⁸, O-R¹⁸, NR²⁰CO-R¹⁵;
 R¹⁶ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), arilo-(C₆-C₁₂), alquil-(C₁-C₄)-arilo-(C₆-C₁₂), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄);
 R¹⁷ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), alcooxi-(C₁-C₄), perfluoro-alquilo-(C₁-C₄), NO₂, OH, NH₂, CONR¹⁶R¹⁶, NR¹⁶CONR¹⁶R¹⁶;
 R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, alquilo-(C₁-C₅), alcenilo-(C₃-C₅), aril-(C₆-C₁₂)-alquilo-(C₁-C₃), cicloalquilo-(C₃-C₁₀), cicloalquil-(C₃-C₁₀)-alquilo-(C₁-C₃), C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅), ou C(O)-NH-alquilo-(C₁-C₅);
 R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅), C(O)-O-alkil-(C₁-C₃)-arilo-(C₆-C₁₀);
 Z -R¹⁴N-R²²;
 R²² é o grupo



R²³ alquilo-(C₁-C₄),

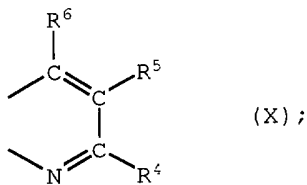
f. l. A



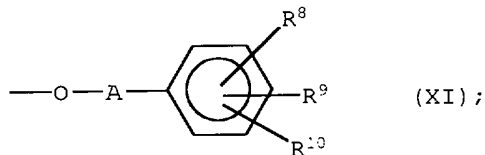
bem como dos respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

3. Utilização, de acordo com a reivindicação 2, de um antagonista da bradiquinina não peptídico, de fórmula (I) em que os símbolos têm os seguintes significados:

D um grupo de fórmula geral (X)



E 1. um grupo de fórmula (XI)

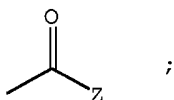


2. hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄) ou alcooxi-(C₁-C₄);
R¹, R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

R⁴ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), fenilo ou metoxi;

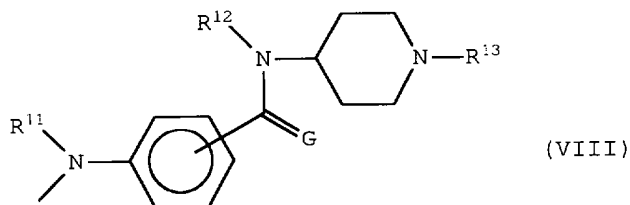
R⁵ 1. hidrogénio ou alquilo-(C₁-C₄);

2.



R⁶ 1. hidrogénio ou
2. um grupo de fórmula (VIII):

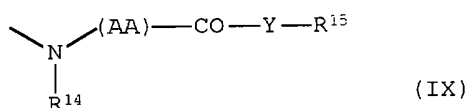
f l a



R⁸ e R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou cloro;

A -CH₂- ou -CH₂-CH₂-;

R¹⁰ um grupo de fórmula (IX):

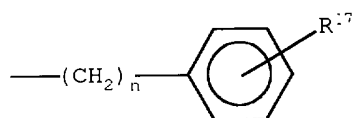


R¹¹, R¹⁴ hidrogénio, metilo ou etilo;

G O ou H₂;

R¹² para G igual a O representa hidrogénio ou para G igual a H₂ representa hidrogénio ou R¹⁶CO;

R¹³ alquilo-(C₁-C₄), ciclopentilo, ciclo-hexilo,
-(CH₂)_mCONR¹¹R¹¹,



m, n são iguais ou diferentes e representam um número de 0 a 2;

AA o aminoácido glicina ou alanina;

Y 1. alcenodiilo-(C₂-C₅),

2. alcanodiilo-(C₂-C₄),

3. -(CH₂)_p-T_O-(CH₂)_q-;

T O ou S;

o o número 0 ou 1;

p, q são iguais ou diferentes e significam um número de 0 a 2;

R¹⁵ 1. hidrogénio,

2. alquilo-(C₁-C₅),

3. fenilo,

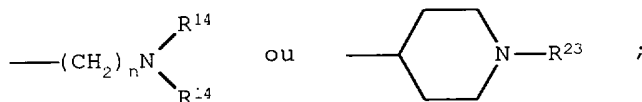
4. heteroarilo-(C₅-C₉),

em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um, dois ou três grupos como halogénio, NO₂, alquilo-

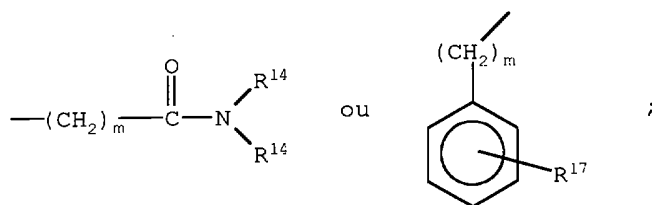
f. l. A

(C₁-C₃), alquilo-(C₁-C₃) em que os átomos de H podem estar parcial ou totalmente substituídos por halogénio, alcoxi-(C₁-C₃), alquiltio-(C₁-C₃), NR²⁰R²¹, NR²⁰CO-alquilo-(C₁-C₅) e NR²⁰CO-piridilo;

- R¹⁶ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), fenilo;
 R¹⁷ hidrogénio, halogénio, alquilo-(C₁-C₄), NO₂, NH₂;
 R²⁰ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), benzilo;
 R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅);
 Z -R¹⁴-NR²²;
 R²² o grupo



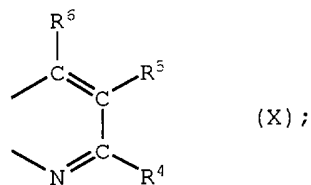
R²³ alquilo-(C₁-C₄),



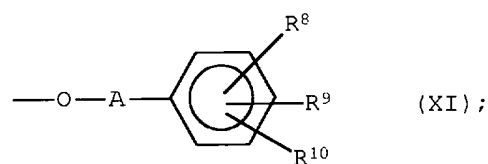
bem como dos respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

4. Utilização, de acordo com as reivindicações 2 ou 3, de um antagonista da bradiquinina não peptídico, de fórmula (I) em que os símbolos têm os seguintes significados:

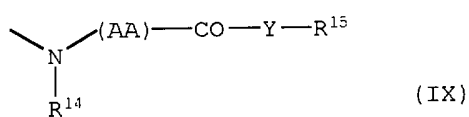
D um grupo de fórmula geral (X)



E um grupo de fórmula (XI)



- R¹, R² são iguais ou diferentes e representam hidrogénio, halogénio ou alquilo-(C₁-C₄);
- R⁴ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄);
- R⁵ hidrogénio;
- R⁶ hidrogénio;
- R⁸, R⁹ são iguais ou diferentes e representam hidrogénio ou cloro;
- A -CH₂- ou -CH₂-CH₂-;
- R¹⁰ um grupo de fórmula (IX):



- R¹⁴ hidrogénio, metilo ou etilo;
- AA o aminoácido glicina ou alanina;
- Y
1. alcenodiilo-(C₂-C₅),
 2. alcanodiilo-(C₂-C₄),
 3. -(CH₂)_p-T_o-(CH₂)_q-;
- T O ou S;
- o o número 0 ou 1;
- p, q são iguais ou diferentes e significam um número de 0 a 2;
- R¹⁵
1. hidrogénio,
 2. alquilo-(C₁-C₃),
 3. fenilo,
 4. heteroarilo-(C₅-C₉),
- em que 3. e 4. podem estar substituídos, conforme o caso, por um, dois ou três grupos como halogénio, NO₂, alquilo-(C₁-C₃), alquilo-(C₁-C₃) em que os átomos de H podem estar parcial ou totalmente substituídos por halogénio, alcooxi-(C₁-C₃), NR²⁰R²¹, NR²⁰CO-alquilo-(C₁-C₃) e NR²⁰CO-piridilo;
- R²⁰ hidrogénio, alquilo-(C₁-C₄), benzilo;
- R²¹ hidrogénio, C(O)-O-alquilo-(C₁-C₅);
- bem como os respectivos sais fisiologicamente toleráveis.

Lisboa, 22 de Fevereiro de 2000
 AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

f. u. 8 A