



(11) Número de Publicação: PT 822182 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07C279/22 A C07C327/54 B
A61K031/16 B

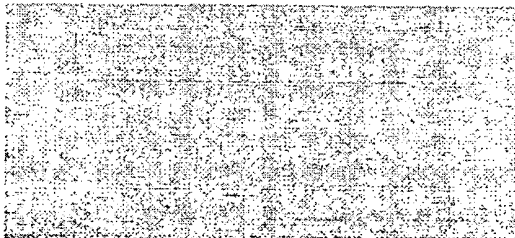
(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1997.07.24	(73) Titular(es): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE
(30) Prioridade: 1996.07.30 EP 96112275	
(43) Data de publicação do pedido: 1998.02.04	(72) Inventor(es): BANSI LAL IN JAN-ROBERT SCHWARK, DR. DE ANDREAS WEICHERT, DR. DE NIROGI VENKATA SATYA RAMAKRISHNA IN ANIL VATANTRAO GHATE IN
(45) Data e BPI da concessão: 2001.10.31	(74) Mandatário(s): PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) Epígrafe: INDANILIDINA-ACETILGUANIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DA PERMUTA NA^+/H^+ , PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS COMO MEDICAMENTOS OU AGENTES DE DIAGNÓSTICOS E MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM

(57) Resumo:

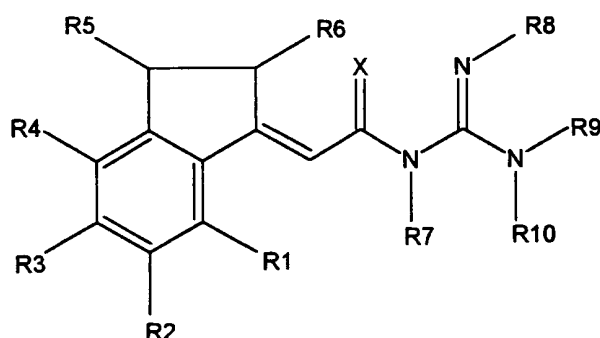
INDANILIDINA-ACETILGUANIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DA PERMUTA NA^+/H^+ PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS COMO MEDICAMENTOS OU AGENTES DE DIAGNÓSTICO E MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM



DESCRIÇÃO

"INDANILIDINA-ACETILGUANIDINAS SUBSTITUÍDAS COMO INIBIDORES DA PERMUTA Na^+/H^+ , PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO, UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS COMO MEDICAMENTOS OU AGENTES DE DIAGNÓSTICO E MEDICAMENTOS QUE OS CONTÊM"

A presente invenção refere-se a indanilidina-acetilguanidinas, processo para a sua preparação, utilização destes compostos como medicamentos, utilização destes compostos como agentes de diagnóstico e medicamentos que os contêm. As indanilidina-acetilguanidinas da presente invenção têm a fórmula I:



I

em que

R1, R2, R3, R4, R5 e R6, independentemente uns dos outros, representam H, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalcoxilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogénios tais como F, Cl, Br, I, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, OH; O-alquilo inferior, O-arilo, O-alquilo inferior-arilo, O-arilo substituído, O-alquilo inferior-arilo substituído, $\text{O-C(=O)-alquil-C}_1\text{-C}_4\text{-arilo}$, $\text{O-C(=O)-NH-alquilo-C}_1\text{-C}_4$, $\text{O-C(=O)-N(alquilo-C}_1\text{-C}_4)_2$, NO_2 , CN, CF_3 , NH_2 , NH-C(=O)-



alquilo- C_1-C_4 , $NH-C(=O)-NH_2$, $COOH$, $C(=O)-O$ -alquilo- C_1-C_4 , $C(=O)-NH_2$, $C(=O)-NH$ -alquilo- C_1-C_4 , $C(=O)-N$ (alquilo- C_1-C_4) $_2$, C_1-C_4-COOH , alquil- $C_1-C_4-C(=O)-O$ -alquilo- C_1-C_4 ; SO_3H ; SO_2 -alquilo, SO_2 -alquilarilo, SO_2-N -(alquilo) $_2$, SO_2-N (alquil)-(alquilarilo), $C(=O)-R_{11}$, alquil- $C_1-C_{10}-C(=O)-R$, alcenil- $-C_2-C_{10}-C(=O)-R_{11}$, alcinil- $-C_2-C_{10}-C(=O)-R_{11}$, $NH-C(=O)-$ -alquil- $C_1-C_{10}-C(=O)-R_{11}$ ou O -alquil- $C_1-C_{11}-C(=O)-R_{11}$;

R_{11} é alquilo- C_1-C_4 , alcinilo- C_1-C_4 , arilo, arilo substituído, NH_2 , NH -alquilo- C_1-C_4 , N -(alquilo- C_1-C_4) $_2$, SO_3H , SO_2 -alquilo, SO_2 -alquilarilo, SO_2-N -(alquilo) $_2$ ou SO_2-N (alquil)(alquilarilo);

X é O, S ou NH;

R_7 , R_8 , R_9 e R_{10}

são, independentemente uns dos outros, H, alquilo, cicloalquilo, arilo ou alquilarilo;

ou

R_8 e R_9 em conjunto são parte de um anel pentagonal, hexagonal ou heptagonal heterocíclico;

ou um seu sal com um ácido orgânico ou mineral não tóxico.

São exemplos de ácidos não tóxicos farmacêuticamente aceitáveis A ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfônico, ácido benzenossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido acético, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido nicotínico, ácido ftálico, ácido esteárico, ácido oleico e ácido oxálico.

Ao longo da presente descrição, os termos seguintes, sempre que nada seja indicado em contrário, devem ser entendidos como tendo os seguintes significados:



"Alquilo" significa um hidrocarboneto alifático saturado que pode ser de cadeia linear ou ramificada. Os grupos alquilo preferidos não têm mais de cerca de 12 átomos de carbono e podem ser metilo, etilo e isômeros estruturais de propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo e dodecilo.

"Alquilo inferior" significa um grupo alquilo como anteriormente que tem 1 a 6 átomos de carbono. São exemplos de grupos alquilo inferiores metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo e neopentilo.

"Cicloalquilo" significa um grupo carbocíclico alifático monocíclico saturado. Os grupos preferidos têm desde cerca de 3 até cerca de 6 átomos de carbono e grupos exemplificativos incluem ciclopropilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

"Alcenilo" significa um hidrocarboneto insaturado alifático. Os grupos preferidos não têm mais de cerca de 12 átomos de carbono. Entre os grupos exemplificativos incluem-se quaisquer isômeros estruturais e geométricos de etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo e dodecenilo ou butadienilo, pentadienilo, etc..

"Alcenilo inferior" significa um alcenilo com cerca de 2 a 6 átomos de carbono. Os grupos preferidos incluem etenilo, propenilo, butenilo, isobutenilo e todos os isômeros estruturais e geométricos destes.

"Alcinilo" significa um hidrocarboneto insaturado alifático. Os grupos preferidos não têm mais de cerca de 12 átomos de carbono e contêm uma ou mais ligações triplas, incluindo quaisquer isômeros ou estruturais de etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, undecinilo, dodecinilo, etc..



"Alcinilo inferior" significa um alcinilo com cerca de 2 a 6 átomos de carbono. Os grupos preferidos incluem isómeros estruturais de propinilo, butinilo e pentinilo.

"Arilo" significa fenilo ou fenilo substituído.

"Fenilo substituído" significa um grupo fenilo em que um ou mais dos átomos de hidrogénio foram substituídos por substituintes iguais ou diferentes incluindo halo, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, halo-alquilo inferior, nitro, amina, acilamina, hidroxilo, carboxilo, alcóxilo inferior, arilalcóxilo inferior, aciloxialcanoílo inferior, ciano, amida, alquilo inferior-amina, alcóxilo inferior-amina, aralquilamina ou alquilo inferior-sulfonilo.

"Aralquilo" significa um grupo alquilo em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por um grupo arilo. São grupos preferidos fenilalquilo e fenilalquilo substituído.

"Fenilaquilo" significa um grupo alquilo substituído com um grupo fenilo.

"Fenilalquilo substituído" significa um grupo fenilalquilo em que um ou mais átomos de hidrogénio do fenilo foram substituídos conforme indicado anteriormente no que se refere a fenilo substituído.

"Fenilalcenilo substituído" significa um grupo fenilalcenilo em que o grupo fenilo está substituído conforme indicado anteriormente no que se refere a fenilo substituído.

"Anel heterocíclico" ou "heterociclo" significa um anel triangular, pentagonal, hexagonal ou heptagonal que contém 1 a 3 heteroátomos que podem ser azoto, oxigénio ou enxofre, incluindo pirrolo, pirrolidina, piridona, heptametilenoiminilo, pirazolo, piridilo, pirimidilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, tiazolilo, piperidilo,



morfolinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, tiamorfolinilo, azepinilo e etilenoiminilo.

"Heterociclo substituído" significa um heterociclo em que um ou mais átomos de hidrogénio foram substituídos por substituintes conforme indicado anteriormente no que se refere a fenilo substituído.

Os termos "halo" e "halogénio" incluem todos os quatro halogénios; nomeadamente flúor, cloro, bromo e iodo. Os grupos halo-alquilo, halofenilo e piridilo substituídos por halogénio que têm mais de um substituinte halo que podem ser iguais ou diferentes tais como trifluorometilo, 1-cloro-2-bromo-etilo, clorofenilo e 4-cloropiridilo.

"Acilo" significa um radical orgânico de carbonilo de um ácido alcanóico inferior. São grupos acilo preferidos os grupos alcanoílo inferiores tais como acetilo e propionilo.

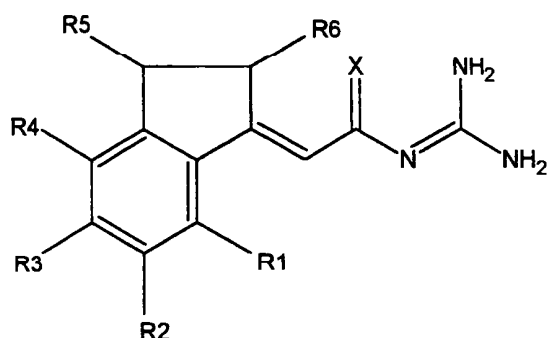
"Aroílo" significa um radical ácido aromático tal como benzoílo ou toluílo.

"Alcanoílo inferior" significa o radical acilo de um ácido alcanóico inferior tal como acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, estearoílo e semelhantes.

"Alcoxilo" significa um grupo alquioxilo e inclui grupos hidroxialquilo. São grupos alcoxilo inferiores preferidos metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo, isobutoxilo, n-butoxilo e t-butoxilo.

São compostos preferidos da presente invenção os compostos da fórmula II.

Ilustração



II

em que

R1, R2, R3, R4, R5 e R6

independentemente uns dos outros, representam H, alquilo-C₁-C₁₀, haloalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo-C₁-C₁₀, haloalcoxilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogénios tais como F, Cl, Br, I, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, OH, O-alquilo inferior, O-arilo, O-alquilo inferior-arilo, O-arilo substituído, O-alquilo inferior-arilo substituído, O-C(=O)-alquil-C₁-C₄-arilo, O-C(=O)-NH-alquilo-C₁-C₄, O-C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alquilo-C₁-C₄, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, C₁-C₄-COOH, alquil-C₁-C₄-C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, SO₃H, SO₂-alquilo, SO₂-alquilarilo, SO₂-N(alquilo)₂, SO₂-N(alquil)(alquilarilo), C(=O)-R11, alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11, alcenil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11, alcenil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11, NH-C(=O)-alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11 ou O-alquil-C₁-C₁₁-C(=O)-R11;

R11 é alquilo-C₁-C₄, alcenilo-C₁-C₄, arilo, arilo substituído, NH₂, NH-alquilo-C₁-C₄, N(alquilo-C₁-C₄)₂, SO₃H, SO₂-alquilo, SO₂-alquilarilo, SO₂-N(alquilo)₂ ou SO₂-N(alquil)(alquilarilo);

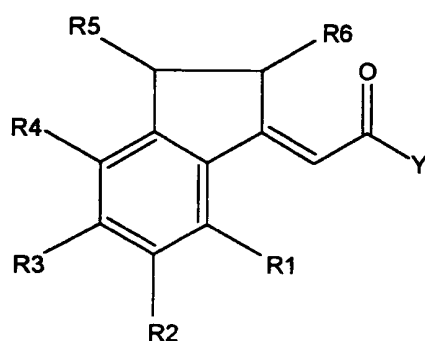
X é O, S ou NH, mas de preferência X é oxigénio; e os seus

Antes

sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os compostos da presente invenção contêm isómeros geométricos, referindo-se a presente invenção tanto aos isómeros E como aos isómeros Z. Os compostos da presente invenção podem conter centros assimétricos, referindo-se a presente invenção tanto aos compostos na configuração S como aos compostos na configuração R. Os compostos podem apresentar-se sob a forma de isómeros ópticos, de racematos ou de misturas destes.

De acordo com a presente invenção proporciona-se também um processo para a preparação de um composto da fórmula I que compreende fazer reagir um composto da fórmula V



V

em que

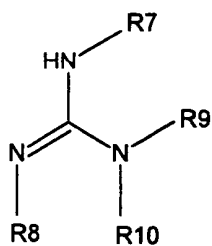
R1, R2, R3, R4, R5 e R6

possuem os significados anteriormente definidos e

Y é um grupo de partida seleccionado de entre O-alquilo-
-(C₁-C₄), halogénio ou imidazolilo,

com uma guanidina da fórmula VI

Leites



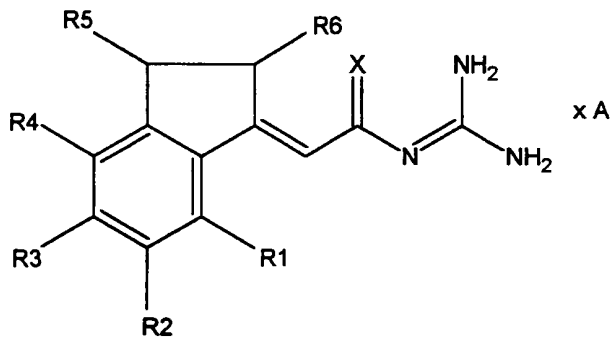
VI

em que

R7, R8, R9 e R10

possuem os significados anteriormente definidos e se pretendido converter o produto em sais farmacêuticamente tolerados.

No Quadro 1 apresentam-se exemplos representativos dos compostos da presente invenção.



em que: R5 e R6 são H; e X é oxigênio; A é $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.

Quadro 1:

Composto n.º	R1	R2	R3	R4	P. f. [°C]
1.	H	CH ₃	H	H	209-210
2.	H	H	H	H	235-236
3.	H	Cl	H	H	196-197
4.	H	H	H	CH ₃	225-226
5.	H	F	H	H	215-216
6.	H	OCH ₃	H	H	204-205
7.	H	H	CH ₃	H	216-217
8.	CH ₃	H	H	H	245-246
9.	CH ₃	H	H	CH ₃	248-249

Os compostos da fórmula I são acilguanidinas substituídas. O representante mais importante das acilguanidinas é o derivado da pirazina amiloride, o qual é utilizado em terapia como um diurético poupador de cálcio. Na literatura são descritos numerosos outros compostos do tipo do amiloride, tais como, por exemplo, o dimetilamiloride ou o etilisopropilamiloride.

Têm sido divulgados além disso estudos que indicam propriedades anti-arrítmicas do amiloride [Circulation 79, 1257-1263 (1989)]. No entanto, a utilização ampla como anti-arrítmico é impedida pelo facto de que este efeito é apenas ligeiro e ocorre acompanhado por uma acção anti-hipertensiva e salurética e de que estes efeitos secundários são indesejados no tratamento de afecções no ritmo cardíaco.

Também têm sido obtidas indicações de propriedades anti-arrítmicas do amiloride a partir de experiências sobre corações isolados de animais [Eur. Heart J. 9 {suplemento 1}: 167 (1988) (book of abstracts)]. Assim, por exemplo, verificou-se em corações de ratos que era possível suprimir completamente pelo amiloride uma fibrilação ventricular induzida artificialmente. O derivado do amiloride anteriormente



mencionado etilisopropilamiloride era ainda mais potente que o amiloride neste modelo.

Na especificação Europeia em exame 416 499 descrevem-se benzoil-guanidinas que possuem propriedades anti-arrítmicas.

A Patente US 3 780 027 também descreve acilguanidinas, as quais diferem fundamentalmente dos compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção aqui descrita pelo facto de que são benzoilguanidinas trissubstituídas que são derivadas no respectivo padrão de substituição de diuréticos disponíveis no comércio, tais como a bumetanida e a furosemida e de terem um grupo amina, que é importante para a acção salidiurética pretendida, na posição 2 ou 3 relativa ao grupo carbonilo da guanidina. De modo correspondente, para estes compostos é descrita uma potente actividade salidiurética.

Foi por consequência surpreendente que os compostos de acordo com a presente invenção não tivessem propriedades salidiuréticas indesejáveis e adversas mas apresentassem propriedades anti-arrítmicas muito boas, de modo que pudessem ser utilizados para o tratamento de afecções tais como sintomas de deficiência em oxigénio. Como resultado das suas propriedades farmacológicas, os compostos são extraordinariamente adequados como medicamentos anti-arrítmicos que têm um componente cardioprotector para a profilaxia do enfarte e para o tratamento do enfarte e para o tratamento da angina do peito, inibindo também preventivamente ou reduzindo em alto grau os processos patofisiológicos no desenvolvimento de danos induzidos por isquemia, em particular o início de arritmias cardíacas induzidas por isquemia. Em virtude das suas acções protectoras contra a situação patológica hipóxica e isquémica, os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, como resultado da inibição do mecanismo de permuta celular Na^+/H^+ , podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento de todas as afecções agudas ou crónicas causadas por isquemia ou doenças induzidas primariamente ou secundariamente por



isquemia. Isto aplica-se à respectiva utilização como medicamentos para intervenções cirúrgicas, por exemplo em transplantes de órgãos, em que os compostos podem ser utilizados tanto para protecção dos órgãos no dador antes e durante a remoção, como para protecção de órgãos removidos, por exemplo durante tratamento com ou armazenamento daqueles em fluidos de banho fisiológico, e também durante a transferência para o organismo receptor. Os compostos são também medicamentos de valor que têm uma acção protectora durante a realização de intervenções cirúrgicas angioplásticas, por exemplo no coração e também em vasos periféricos. De acordo com a respectiva acção protectora contra danos induzidos por isquemia, os compostos são também adequados como medicamentos para o tratamento de isquemias do sistema nervoso, em particular do SNC, onde são adequados, por exemplo, para o tratamento de apoplexia ou edema cerebral. Os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção são além disso também adequados para tratamentos de formas de *shock*, tais como, por exemplo, *shock* alérgico, cardiogénico, hipovolémico e bacteriano.

Os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção distinguem-se ainda por uma potente acção inibidora da proliferação celular, por exemplo da proliferação de células fibroblásticas e da proliferação de células musculares vasculares lisas. Os compostos da fórmula I são por conseguinte possíveis produtos terapêuticos de valor para doenças em que a proliferação celular é uma causa primária ou secundária e podem em consequência ser utilizados como antiateroscleróticos e como agentes contra complicações tardias do diabetes, doenças cancerosas, doenças fibróticas, tais como fibrose pulmonar, fibrose hepática ou fibrose renal, e hipertrofias e hiperplasias de órgãos, em particular hiperplasia prostática ou hipertrofia prostática.

Os compostos de acordo com a presente invenção são inibidores eficazes do antiporto celular sódio/protão (permutador Na^+ / H^+), o qual em numerosas doenças (hipertensão



essencial, aterosclerose, diabetes e semelhantes) está também aumentado nas células que são facilmente acessíveis a medições, tais como, por exemplo, em eritrócitos, plaquetas e leucócitos. Os compostos de acordo com a presente invenção são por conseguinte adequados como ferramentas simples e muito eficazes, por exemplo na sua utilização como agentes de diagnóstico para a determinação e diferenciação de certas formas de hipertensão, mas também de aterosclerose, diabetes, doenças proliferativas e semelhantes. Os compostos da fórmula I são ainda adequados para a terapia preventiva para evitar a origem da tensão arterial elevada, por exemplo a hipertensão essencial.

Verificou-se adicionalmente que os compostos da fórmula I têm um efeito favorável sobre as lipoproteínas séricas. É em geral reconhecido que para a formação de alterações vasculares da arteriosclerose, em particular de doença cardíaca coronária, os valores de lípidos no sangue excessivamente elevados, as chamadas hiperlipoproteinemias, são um factor de risco significativo. Para a profilaxia e regressão de alterações ateroscleróticas, é portanto de extrema importância a redução das lipoproteínas séricas elevadas. Para além da redução do colesterol sérico total, a redução da proporção de fracções específicas de lípidos aterogénicos deste colesterol total, em particular das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), é de particular importância, uma vez que estas fracções lipídicas são um factor de risco aterogénico. Pelo contrário, atribui-se às lipoproteínas de alta densidade uma função protectora contra a doença cardíaca coronária. Deste modo, os fármacos hipolipidémicos devem ter a capacidade não só de fazer baixar o colesterol total, mas em particular as fracções VLDL e LDL do colesterol sérico. Verificou-se agora que os compostos da fórmula I possuem propriedades terapêuticas utilizáveis de valor no que se refere ao efeito sobre os níveis dos lípidos séricos. Deste modo, estes compostos fazem baixar de modo significativo as concentrações séricas aumentadas de LDL e de



VLDL, como as que se podem observar, por exemplo, como resultado da absorção aumentada por consumo de uma dieta rica em colesterol e em lípidos ou no caso de alterações patológicas no metabolismo, por exemplo em hiperlipidemias de origem genética. Os compostos podem por conseguinte ser utilizados para a profilaxia e para a regressão de alterações de aterosclerose uma vez que eliminam um factor causal de risco. Estas incluem não só as hiperlipidemias primárias, mas também determinadas hiperlipidemias secundárias, tais como a que ocorre, por exemplo, em diabetes. Para além disso, os compostos da fórmula I provocam uma redução considerável dos enfartes induzidos por anomalias metabólicas e em particular uma redução significativa da dimensão do enfarte induzido e do seu grau de gravidade. Além do referido, os compostos da fórmula I conferem uma protecção eficaz contra os danos devidos a anomalias metabólicas de danos endoteliais induzidos. Com esta protecção dos vasos contra o síndrome da disfunção endotelial, os compostos da fórmula I são medicamentos de valor para a prevenção e para o tratamento de espasmos vasculares coronários, de aterogénese e de aterosclerose, de hipertrofia ventricular esquerda e de cardiopatia de dilatação, e de afecções trombóticas.

Os compostos mencionados são portanto utilizados com vantagem para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercolesterolemia; para a preparação de um medicamento para a prevenção da aterogénese; para a preparação de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de aterosclerose, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de doenças que são induzidas por níveis de colesterol elevados, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de doenças que são induzidas por disfunção endotelial, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de hipertensão induzida por aterosclerose, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de trombozes induzidas por aterosclerose, para a produção de um medicamento para a

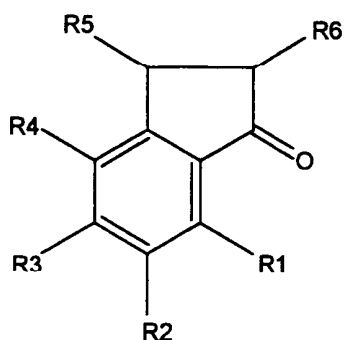


prevenção e para o tratamento de hipercolesterolemia e danos isquémicos induzidos por disfunção endotelial e danos de reperfusão pós-isquemia, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de hipercolesterolemia e hipertrofia cardíaca e cardiomiopatias induzidas por disfunção endotelial, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de hipercolesterolemia e espasmos vasculares coronários e enfartes do miocárdio induzidos por disfunção endotelial, para a produção de um medicamento para a prevenção e para o tratamento de condições mencionadas em combinações com substâncias hipotensoras, de preferência com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE) e com antagonistas do receptor da angiotensina, uma combinação de um inibidor de NHE da fórmula I com um composto activo na redução do nível de lípidos no sangue, de preferência com um inibidor de redutase de HMG-CoA (p. ex. lovastatina ou pravastatina), que contribui para uma acção hipolipidémica e deste modo aumenta as propriedades hipolipidémicas do inibidor de NHE da fórmula I, com a condição de que seja uma combinação favorável com acção aumentada e utilização reduzida do composto activo.

A presente invenção refere-se ainda ao processo para a preparação de compostos da fórmula I. A preparação dos compostos da invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos não limitativos de preparação dos compostos da invenção.

A síntese dos compostos da fórmula I foi conseguida por meio dos intermediários da fórmula III

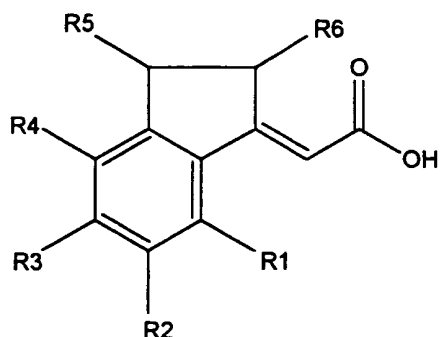
Ilust.



III

em que

R1, R2, R3, R4, R5 e R6 possuem os significados anteriormente definidos. Os compostos da fórmula III são preparados por meio de métodos conhecidos. Um dos métodos é por ciclização de ácido 3-fenilpropanóico utilizando ácido polifosfórico. Os compostos da fórmula III são convertidos em ácidos da fórmula IV,



IV

em que R1, R2, R3, R4, R5 e R6 possuem os significados anteriormente definidos por tratamento com reagente de Wittig $(\text{Ph})_3\text{P}^+=\text{CHCOOEt}.\text{Br}^-$ a temperaturas desde 200 a 250 °C simplesmente durante 10 a 12 horas e processamento subsequente.

Os derivados activados de ácidos da fórmula V em que Y é um grupo alcóxido, de preferência um grupo metóxido, um grupo fenóxido activado, um grupo feniltio, metiltio, um grupo 2-piridiltio ou um heterociclo azotado, tal como imidazolilo, que pode ser preparado a partir de cloreto de ácido (fórmula V;

Y = Cl), o qual por sua vez pode ser preparado a partir do ácido, fórmula IV, por tratamento com cloreto de tionilo. Podem ser utilizados outros métodos de activação de ésteres que são conhecidos na área dos peptídeos para activar o ácido para a reacção de acoplamento. Os imidazolidos da fórmula V, Y = imidazolidos, podem também ser preparados a partir de um composto da fórmula IV por tratamento deste com 1,1'-carbonildiimidazolo [C. Staab, Angew. Chem. Int. Eng. Edn. 351-367 (1962)]. O composto da fórmula V (Y = Cl) por tratamento com o composto da fórmula VI sob condições de Schotten-Baumann também dá origem ao composto da fórmula I. Podem ser preparados outros anidridos mistos relacionados com a fórmula V, por exemplo com ClCOOEt, cloreto de tosilo, cloreto de trietilfosforilo na presença de trietilamina ou qualquer outra base num solvente inerte. A activação do grupo COOH nos compostos da fórmula IV pode também ser efectuada com DCC. Outros métodos de preparação do derivado de ácido carboxílico activado do tipo da fórmula V são dados com indicação da fonte lit. em J. March, Advanced Organic Chemistry, 3.^a Edição (John Wiley & Son, 1985), p. 350. A reacção de acoplamento entre os compostos da fórmula V e VI pode ser efectuada de vários modos em solventes protónicos e apróticos polares, mas são preferidos os solventes orgânicos inertes. Neste contexto, verificou-se que são adequados para a reacção de compostos da fórmula V (Y = OMe) com guanidina o metanol, o THF, a DMF, a N-metilpirrolidona, a HMPA, etc., entre a temperatura ambiente e o ponto de ebulição destes solventes. A reacção de compostos da fórmula V com guanidina isenta de sal é com vantagem efectuada em solventes apróticos inertes, tais como THF, dimetoxietano, DMF ou dioxano. No caso em que o composto da fórmula IV é directamente tratado com carbonildiimidazolo para activação do grupo carboxilo, utilizam-se solventes polares apróticos tais como DMF ou dimetoxietano, seguida pela adição do composto da fórmula VI. Os compostos da fórmula I podem ser convertidos em sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis com sais exemplificativos conforme descrito anteriormente nesta descrição.



Os compostos activos da presente invenção podem ser administrados por via oral, parentérica, intravenosa, rectal ou por inalação, sendo a via de administração preferida dependente da necessidade clínica específica da afecção. Neste contexto, os compostos da fórmula I podem também ser utilizados isoladamente ou em conjunto com auxiliares farmacêuticos e tanto em medicina veterinária com humana. Os auxiliares que são adequados para a formulação farmacêutica pretendida são familiares dos especialistas na técnica com base no seu conhecimento pericial. Para além de solventes, podem ser utilizados agentes gelificantes, bases de supositórios, auxiliares de compressão e outros veículos de compostos activos, antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, agentes anti-espuma, correctores de sabor, conservantes, solubilizantes e corantes.

Para uma forma de uso oral, os compostos activos são misturados com os aditivos adequados para este fim, tais como excipientes, estabilizantes ou diluentes inertes e são transformados nas formas adequadas para administração, tais como comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina dura, soluções alcoólicas ou oleosas, por meio dos métodos usuais. Os veículos inertes que podem ser utilizados são, por exemplo, goma arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glucose ou amido, em particular amido de milho. Neste caso, a preparação pode ter lugar tanto sob a forma de grânulos secos como de grânulos húmidos. São excipientes oleosos ou solventes adequados, por exemplo, óleos vegetais ou animais, tais como óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para administração subcutânea ou intravenosa, os compostos activos, são solubilizados, suspensos ou emulsionados com as substâncias habituais para este fim, como solubilizantes, emulsionantes ou outros auxiliares. São solventes possíveis, por exemplo: água, solução salina fisiológica ou álcoois, por exemplo etanol, propanol, glicerol, e ainda também soluções de



açúcares tais como soluções de glucose ou manitol, ou em alternativa uma mistura de vários dos solventes mencionados.

As formulações farmacêuticas adequadas para administração sob a forma de aerossóis ou pulverizações são, por exemplo, soluções, suspensões ou emulsões do composto activo da fórmula I num solvente farmacêuticamente aceitável, tal como, em particular, etanol ou água, ou uma mistura destes solventes. Se pretendido, a formulação pode também conter outros auxiliares farmacêuticos, tais como substâncias com actividade de superfície, emulsionantes e estabilizantes e também um gás propulsor. As preparações deste tipo contêm normalmente o composto activo numa concentração desde cerca de 0,1 a 10, em particular desde cerca de 0,3 a 3 % em peso.

A dosagem do composto activo da fórmula I a ser administrada e a frequência da administração dependem da potência e da duração da acção dos compostos utilizados; e para além disso também da natureza e da gravidade da doença a ser tratada e do sexo, da idade, do peso e do grau de resposta individual do mamífero a ser tratado.

Em média, a dose diária de um composto da fórmula I num doente com cerca de 75 kg de peso é de pelo menos 0,001 mg, de preferência 0,01 mg até no máximo 10 mg, de preferência no máximo 1,0 mg. Em situações agudas da doença, por exemplo imediatamente após a ocorrência de um enfarte cardíaco, podem ser necessárias dosagens ainda superiores e sobretudo mais frequentes, por exemplo até 4 doses individuais por dia. Em particular para uso i.v., por exemplo num doente de enfarte numa unidade de cuidados intensivos, podem ser necessários até 100 mg por dia.

Secção Experimental

Síntese do exemplo representativo, ácido 4-metil-1-indanilidinaacetil-guanidina-metanossulfónico (composto n.º 4 da fórmula I no Quadro 1).

A. Síntese do Composto n.º 4 do Quadro 1:

a. Síntese de compostos da fórmula III:

Misturou-se ácido 3-(2-metilfenil)-1-propanóico (14 g, 0,085 moles) com ácido polifosfórico (PPA, 140 g) e aqueceu-se a mistura até 80 a 85 °C com agitação mecânica. Após uma hora, a mistura reaccional tomou uma coloração avermelhada e em seguida terminou-se a reacção vertendo em água fria. O precipitado amarelo claro obtido foi filtrado, lavado com excesso de água, seco e purificado por cromatografia em coluna a fim de isolar o produto pretendido, p.f. 91 °C.

IV: (KBr), cm^{-1} : 2910, 1700, 1600, 1450, 1370, 1260, 1040 e 790.

RMN (CDCl_3): δ : 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,80 (m, 2H, CH_2); 3,25 (m, 2H, CH_2); 7-7,5 (m, 3H, Ar-H).

b. Síntese de compostos da fórmula IV:

Misturou-se 4-metilindanona (4,5 g, 0,03 moles) com tri-fenilfosfenoacetato de etilo (reagente de Wittig, 10,4 g, 0,04 moles) num balão de fundo redondo e em seguida aqueceu-se a mistura a uma temperatura de 190 a 200 °C num banho de sal durante 5 a 6 horas. Fez-se terminar a reacção e purificou-se o produto bruto por cromatografia em coluna. O produto da cromatografia foi em seguida hidrolisado com NaOH metanólico (2 eq.), tendo-se obtido ácido 4-metil-1-indanilidina-acético,

p.f. 80 °C.

IV: (KBr), cm^{-1} : 3100-2900, 1700, 1450, 1330, 1225 e 950.

RMN: (CDCl_3): δ : 2,40 (s, 3H, CH_3); 3,30 (m, 2H, CH_2); 3,65 (m, 2H, CH_2); 6,50 (s, 1H, $=\text{CH}$); 7,00-7,40 (m, 3H, Ar-H).

c. Síntese de compostos da fórmula I:

Converteu-se o ácido 4-metil-1-indanilidina-acético (1,0 g, 0,0053 moles) no cloreto de ácido correspondente (utilizando SOCl_2). Adicionou-se gota a gota o cloreto de ácido em THF (seco, 20 ml) a guanidina livre (0,9 g, 0,015 moles) em suspensão em THF (seco, 20 ml) com agitação à temperatura ambiente. Após adição, agitou-se a mistura reaccional durante ½ hora e em seguida fez-se parar a reacção (após confirmação de esta estar completa por CCF) por adição de água gelada (50 ml). O produto foi extraído com EtOAc (3 x 100 ml). Secou-se a camada de EtOAc e concentrou-se, tendo-se obtido o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna.

Obteve-se o ácido 4-metil-1-indanilidina-acetilguanidina-metanossulfónico por dissolução da base livre em EtOAc seco e adição de 1,0 equivalentes de ácido metanossulfónico. O sal foi precipitado por arrefecimento num banho de gelo,

p.f. 225 °C.

IV: (KBr), cm^{-1} : 3350, 3150, 1710, 1620, 1490, 1380, 1170, 1050 e 850.

RMN: ($\text{DMSO}-d_6$): δ : 2,30 (s, 3H, CH_3); 2,40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 3,00 (m, 2H, CH_2); 3,30 (m, 2H, CH_2); 6,60 (s, 1H, $=\text{CH}$); 7,00-7,40 (m, 3H, Ar-H); 8,30 (bs, 2H, NH_2 , permutável com D_2O); 11,30 (bs, NH, permutável com D_2O).



Análise	C %	H %	N %	S %
Calculado para $C_{14}H_{19}N_3O_4S$:	51,69	5,84	12,92	9,84
Determinado:	51,36	5,76	12,20	9,45

Métodos farmacológicos para avaliar a acção anti-aritmica e cardioprotectora:

Inibição da permuta sódio - protão em eritrócitos no coelho:

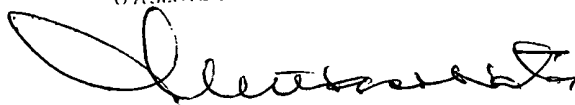
Alimentaram-se coelhos albinos da estirpe Nova Zelândia com uma dieta com 2 % de colesterol durante seis semanas antes de colher sangue para a determinação da actividade do permutador de Na^+/H^+ nos eritrócitos. Existem relatos de que a hipercolesteremia faz aumentar a actividade do permutador nos eritrócitos de coelho (Scholz et al., 1990; Arteriosklerose - Neue Aspekte aus Zellbiologie und Molekulargenetik, Epidemiologie und Klinik; Assmann, G. et al., Eds. Braunschweig, Wiesbaden, Vieweg, 296 - 302). Colheram-se amostras de sangue da veia auricular e determinou-se o hematócrito. Incubou-se cerca de 200 μ l de sangue a 37 °C durante uma hora com tampão de sucrose hiperosmolar que continha 0,1 moles de uabaína na presença e na ausência de amostra de ensaio. Após o período de incubação, fez-se parar a reacção por adição de 5 ml de solução de $MgCl_2$ gelada que continha 0,1 mmol de uabaína. Lavaram-se os eritrócitos três vezes com quantidades de 5 ml de solução de $MgCl_2$. Hemolisaram-se por adição de 4 ml de água destilada e determinou-se o teor de sódio do hemolisado por fotometria de chama. Determinou-se a actividade do composto em ensaio pela respectiva capacidade para reduzir o teor de sódio dos eritrócitos e expressou-se como IC_{50} que é a concentração necessária para reduzir o teor de sódio dos eritrócitos de 50 %.

Quadro 2:

Composto n.º	IC ₅₀ (M)
4	0,70
6	0,66
7	0,45

Lisboa, 28 de Dezembro de 2001

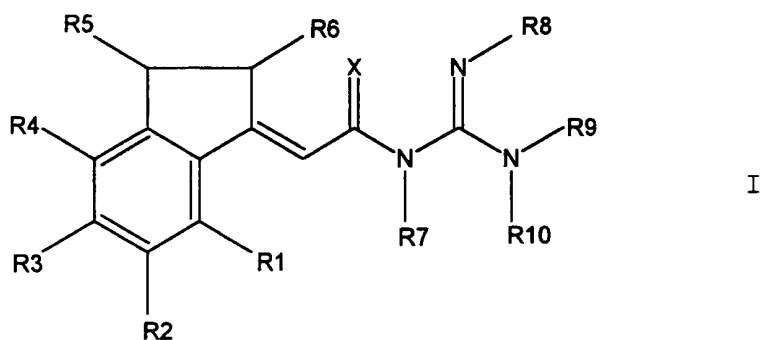
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



Indanilidina

REIVINDICAÇÕES

1. Indanilidina-acetilguanidina da fórmula I:



em que

R1, R2, R3, R4, R5 e R6,

independentemente uns dos outros, representam H, alquilo-C₁-C₁₀, haloalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo-C₁-C₁₀, haloalcoxilo com 1 a 6 átomos de carbono, F, Cl, Br, I, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, OH, O-alquilo-(C₁-C₆), O-arilo, O-alquil-(C₁-C₆)-arilo, O-arilo substituído, O-alquil-(C₁-C₆)-arilo substituído, O-C(=O)-alquil-C₁-C₄-arilo, O-C(=O)-NH-alquilo-C₁-C₄, O-C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alquilo-C₁-C₄, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, C₁-C₄-COOH, alquilo-C₁-C₄-C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, SO₃H, SO₂-alquilo; SO₂-alquilarilo, SO₂-N-(alquilo)₂, SO₂-N(alquil)-(alquilarilo), C(=O)-R11, alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11, alcenil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11, alcinil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11, NH-C(=O)-alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11 ou O-alquil-C₁-C₁₁-C(=O)-R11;

R11 é alquilo-C₁-C₄, alcinilo-C₁-C₄, arilo, arilo substituído, NH₂, NH-alquilo-C₁-C₄, N-(alquilo-C₁-C₄)₂, SO₃H, SO₂-alquilo, SO₂-alquilarilo, SO₂-

-N-(alquilo)₂ ou SO₂-N(alquil)(alquilarilo);
X é O, S ou NH;
R7, R8, R9 e R10
são, independentemente uns dos outros, H,
alquilo, cicloalquilo, arilo ou alquilarilo;
ou
R8 e R9
em conjunto são a parte de um anel pentagonal,
hexagonal ou heptagonal heterocíclico;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1,
no qual
em que,

R1, R2, R3, R4, R5 e R6

independentemente uns dos outros, representam H,
alquilo-C₁-C₁₀, haloalquilo com 1 a 6 átomos de
carbono, O-alquilo-C₁-C₁₀, haloalcoxilo com 1 a 6
átomos de carbono, halogénios tais como F, Cl, Br, I,
arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo
substituído, OH, O-alquilo-(C₁-C₆), O-arilo, O-alquil-
-(C₁-C₆)-arilo, O-arilo substituído, O-alquil-(C₁-C₆)-
-arilo substituído, O-C(=O)-alquil-C₁-C₄-arilo,
O-C(=O)-NH-alquilo-C₁-C₄, O-C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂,
NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alquilo-C₁-C₄, NH-C(=O)-NH₂,
COOH, C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-
-alquilo-C₁-C₄, C(=O)-N(alquilo-C₁-C₄)₂, C₁-C₄-COOH,
alquil-C₁-C₄-C(=O)-O-alquilo-C₁-C₄, SO₃H, SO₂-alquilo,
SO₂-alquilarilo, SO₂-N-(alquilo)₂, SO₂-N(alquil)-
(alquilarilo), C(=O)-R11, alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11,
alcenil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11, alcinil-C₂-C₁₀-C(=O)-R11,
NH-C(=O)-alquil-C₁-C₁₀-C(=O)-R11 ou O-alquil-C₁-C₁₁-
-C(=O)-R11;

R11 é alquilo-C₁-C₄, alcinilo-C₁-C₄, arilo, arilo
substituído, NH₂, NH-alquilo-C₁-C₄, N-(alquilo-

Leite

$-C_1-C_4)_2$, SO_3H , SO_2 -alquilo, SO_2 -alquilarilo, SO_2-N -
 $-(alquilo)_2$, $SO_2-N(alquil)(alquilarilo)$;

R7, R8, R9 e R10

são hidrogénio;

X é O, S ou NH.

3. Composto da fórmula I de acordo com as reivindicações 1 ou 2,

em que,

R1, R2, R3, R4, R5 e R6

independentemente uns dos outros, representam H, alquilo- C_1-C_{10} , haloalquilo com 1 a 6 átomos de carbono, O-alquilo- C_1-C_{10} , haloalcoxilo com 1 a 6 átomos de carbono, halogénios tais como F, Cl, Br, I, arilo, arilo substituído, heteroarilo, heteroarilo substituído, OH, O-alquilo- (C_1-C_6) , O-arilo, O-alquil- $-(C_1-C_6)$ -arilo, O-arilo substituído, O-alquil- (C_1-C_6) -arilo substituído, $O-C(=O)$ -alquil- C_1-C_4 -arilo, $O-C(=O)$ -NH-alquilo- C_1-C_4 , $O-C(=O)$ -N(alquilo- $C_1-C_4)_2$, NO_2 , CN, CF_3 , NH_2 , $NH-C(=O)$ -alquilo- C_1-C_4 , $NH-C(=O)$ - NH_2 , $COOH$, $C(=O)$ -O-alquilo- C_1-C_4 , $C(=O)$ - NH_2 , $C(=O)$ -NH-alquilo- C_1-C_4 , $C(=O)$ -N(alquilo- $C_1-C_4)_2$, C_1-C_4-COOH , alquil- $C_1-C_4-C(=O)$ -O-alquilo- C_1-C_4 ; SO_3H ; SO_2 -alquilo, SO_2 -alquilarilo, $SO_2-N-(alquilo)_2$, $SO_2-N(alquil)(alquilarilo)$, $C(=O)$ -R11, alquil- $C_1-C_{10}-C(=O)$ -R11, alcenil- $C_2-C_{10}-C(=O)$ -R11, alcinil- $C_2-C_{10}-C(=O)$ -R11, $NH-C(=O)$ -alquil- $C_1-C_{10}-C(=O)$ -R11, O-alquil- $C_1-C_{11}-C(=O)$ -R11;

R11 é alquilo- C_1-C_4 , alcinilo- C_1-C_4 , arilo, arilo substituído, NH_2 , NH-alquilo- C_1-C_4 , N-(alquilo- $C_1-C_4)_2$, SO_3H , SO_2 -alquilo, SO_2 -alquilarilo, $SO_2-N-(alquilo)_2$ ou $SO_2-N(alquil)(alquilarilo)$;

R7, R8, R9 e R10

são hidrogénio;

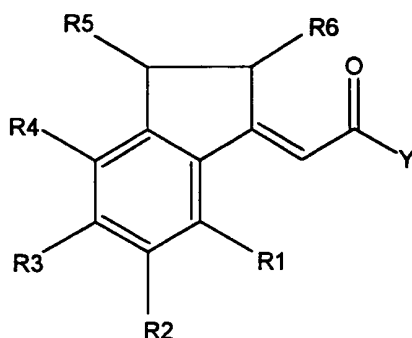
X é O.

Leitões

4. Processo para a preparação de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1,

que compreende

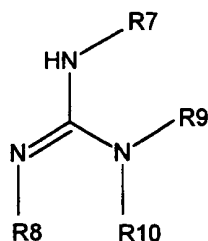
a reacção de um composto da fórmula V



V

em que

R1, R2, R3, R4, R5 e R6 possuem os significados definidos na reivindicação 1 e Y é um grupo de partida seleccionado de entre O-alquilo-(C₁-C₄), halogénio ou imidazolilo, com uma guanidina da fórmula VI



VI

em que R7, R8, R9 e R10 possuem os significados definidos na reivindicação 1,

e se pretendido a conversão do produto nos sais farmacologicamente tolerados.

5. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de arritmias cardíacas.



6. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de enfarte cardíaco.
7. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de angina do peito.
8. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de estados isquêmicos do coração.
9. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de estados isquêmicos do sistema nervoso periférico e central e da apoplexia.
10. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de estados isquêmicos de órgãos periféricos e de extremidades.
11. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de estados de *shock*.
12. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para utilização em operações cirúrgicas e em transplantes de órgãos.
13. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para conservação e armazenamento de transplantes para medidas cirúrgicas.

14. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças nas quais a proliferação celular é uma causa primária ou secundária.
15. Utilização de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de afecções do metabolismo dos lípidos.
16. Medicamento que compreende uma quantidade eficaz de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 28 de Dezembro de 2001

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

