

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 97138**

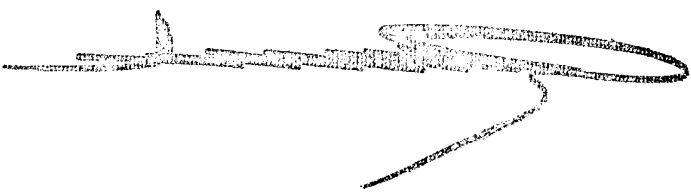
**REQUERENTE:** Heumann Pharma GmbH & Co., alemã, Industrial e Comercial, com sede em Heideloffstr. 18 - 28, D - 8500 Nürnberg 1, República Federal Alemã.

**EPÍGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COM ACÇÃO ANTAGONISTICA DO NEUROPEPTIDIO Y (NPY) INCORPORANDO DERIVADOS DA GUANIDINA"

**INVENTORES:** Dr. Martin C. Michel, Dr. Johann Peter Mörsdorf, Dr. Heidrun Engler, Dr. Helmut Schickaneder e Dr. Kurt-Henning Ahrens.

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

República Federal Alemã, 30 de Março de 1990 sob o número 90 106 200.0.



Descrição referente à patente de invenção de Heumann Pharma GmbH & Co., alemã, industrial e comercial, com sede em Heideloffstr. 18 -28, D-8500 Nürnberg 1, República Federal Alemã, (inventores: Dr. Martin C. Michel, Dr. Johann Peter Morsdorf, Dr. Heidrun Engler, Dr. Helmut Schickaneder e Dr. Kurt-Hennung Ahrens, residentes na República Federal Alemã), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM ACÇÃO ANTAGONÍSTICA DO NEUROPEPTÍDEO Y (NPY) INCORPORANDO DERIVADOS DE GUANIDINA".

#### D E S C R I Ç Ã O

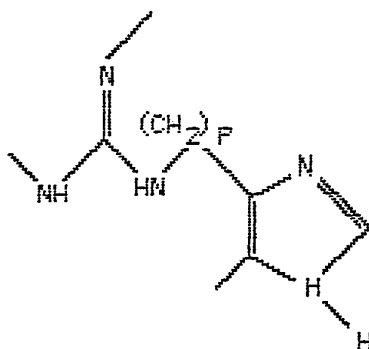
O neuropeptídeo Y (NPY) é um peptídeo de 36 aminoácidos que foi isolado inicialmente a partir do cérebro de porco (Tatemoto K., Proc. Natl. USA 79, 5485 (1982)) mas também se encontrou no homem no sistema nervoso central e periférico.

Em combinação com a norodrenalina o NPY controla o tonus simpático vascular. A utilização sistêmica de NPY conduz a uma subida persistente da resistência dos vasos sanguíneos. Foi também demonstrada por Boublik et al (Boublik, J. H., Scott, N. A., Brown, M. R. e River, J. E., J. Med. Chem. 32, 597 (1989)) a participação do NPY na ocorrência de hipertensão sanguínea.

Os antagonistas de NPY representam pois uma via potencialmente nova no tratamento da hipertensão

sanguínea. Até ao presente, porém, não era conhecido nenhum antagonista de NPY.

São já conhecidos das Especificações DE-OS 3 512 084, 3 528 214, 3 528 215 e 3 631 334, assim como da Especificação EP-OS 0 199 845, derivados de guanidina com a seguinte estrutura básica

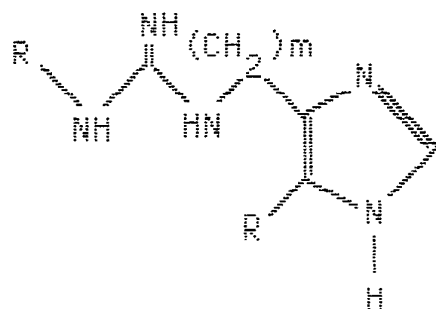


(I)

os quais possuem acção agonística de histamina-H<sub>2</sub> e acções antagonísticas de histamina-H<sub>1</sub>. De harmonia com as indicações destes artigos, estes compostos, devido às suas propriedades farmacológicas, prestam-se como cardiotónicos, isto é, compostos que aumentam a força de contracção do coração. De acordo com os mesmos artigos são propostos para a terapia de insuficiência cardíaca aguda e crónica.

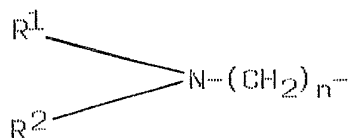
Descobriu-se agora, surpreendentemente, que os compostos anteriormente descritos, independentemente da sua acção cardiotónica e inotrópica positiva mencionada acima, possuem também acções antagonísticas do neuropéptideo Y.

Por conseguinte o objectivo da presente invenção é a utilização de derivados de guanidina de fórmula geral II



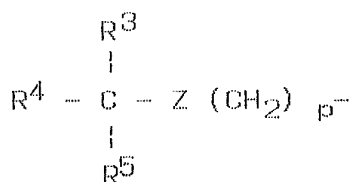
(II)

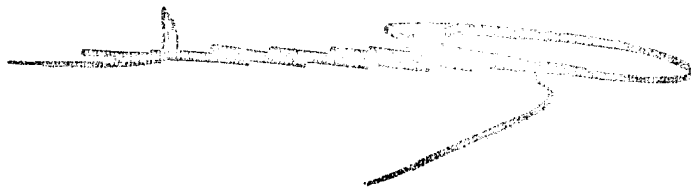
na qual R representa o grupo



no qual  $R^1$  representa um grupo fenilo não substituído ou substituído uma ou duas vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, ou representa um anel piridino insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio ou por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila com 1 a 3 átomos de carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído uma ou duas vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, representa um grupo benzilo ou heteroarilmetilo insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, e n tem os valores 2, 3 ou 4,

ou na qual R representa o grupo



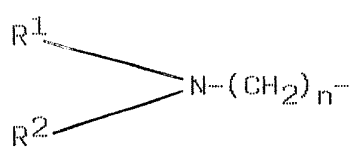


no qual  $R^3$  representa um anel fenilo ou anel piridino insubstituídos ou substituídos 1 ou 2 vezes por átomos de halogéneo, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^4$  representa um átomo de hidrogéneo ou um grupo fenilo eventualmente substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogéneo, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^5$  representa um átomo de hidrogéneo ou um grupo metilo ou hidroxil e Z representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre e p tem os valores 2 ou 3, m tem os valores 2 ou 3 e R' representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo, assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis, para a preparação de um medicamento com acção antagonística de NPY.

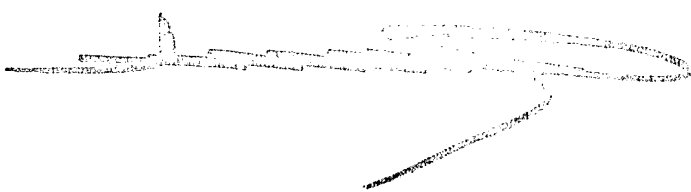
Devido à acção antagonística do neuropeptídeo Y das substâncias a que se refere a presente invenção, estas são apropriadas especialmente para o tratamento da hipertensão sanguínea.

Um outro objectivo da invenção é pois utilização dos derivados de guanidina definidos acima para a preparação de um medicamento para o tratamento da hipertensão sanguínea.

Na fórmula geral II indicada acima R pode representar o grupo



Neste grupo  $R^1$  representa um grupo fenilo não substituído ou substituído 1 ou 2 vezes. No caso da substituição interessam especialmente 1 a 2 átomos de halogéneo tais como átomos de fluor, de cloro ou de bromo, de preferência átomos de fluor ou de cloro, 1 a 2 grupos alquilo



com 1 a 3 átomos de carbono cada um, de preferência grupos metilo ou etilo, e 1 a 2 grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono cada um, tais como os grupos metoxi ou etoxi. No caso de uma substituição simples o substituinte está ligado de preferência na posição 4 e no caso da substituição dupla é preferida uma substituição nas posições 3 e 4 ou, respectivamente, 3 e 5 do anel fenilo.

O substituinte  $R^1$  pode ainda representar um anel piridino não substituído ou substituído uma ou duas vezes. Como substituintes do anel piridino interessam por exemplo átomos de halogênio, como por exemplo átomos de fluor, de cloro ou de bromo, de preferência átomos de bromo ou de cloro, e muito especialmente preferido o átomo de bromo, grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono como por exemplo grupos metilo ou etilo, bem como grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, tais como os grupos metoxi, etoxi ou propoxi, de preferência grupos metoxi.

O acoplamento do anel piridino indicado por  $R^1$  com o átomo de azoto no grupo R pode realizar-se na posição 2,3 ou 4 do anel piridino, sendo preferidas as posições 2 ou 3. Neste caso o acoplamento na posição 2 do anel piridino é muito particularmente preferido.

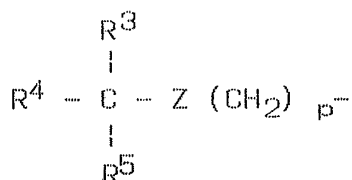
$R^2$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de carbono, especialmente um grupo metilo, etilo ou propilo, um grupo fenilo que pode estar insubstituído ou eventualmente substituído 1 ou 2 vezes, um grupo benzilo que pode estar insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes, ou representa um grupoheteroarilmetilo que pode estar insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes. No caso da substituição o grupo fenilo indicado por  $R^2$  pode estar substituído do mesmo modo e com os mesmos substituintes que foram descritos anteriormente em ligação com a substituição do grupo fenilo indicado por  $R^1$ .

No caso da substituição o grupo benzilo pode estar substituído por 1 a 2 átomos de halogênio, tais como átomos de fluor, de cloro ou de bromo, de preferência átomos de cloro ou fluor, ou por grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono cada um, tais como grupos metoxi ou etoxi, de preferência grupos metoxi. No caso da substituição simples do grupo benzilo representado por R<sup>2</sup> o substituinte está ligado de preferência na posição para relativamente ao grupo metileno, enquanto que no caso da substituição dupla é preferida a substituição nas posições 3 e 4 do grupo benzilo.

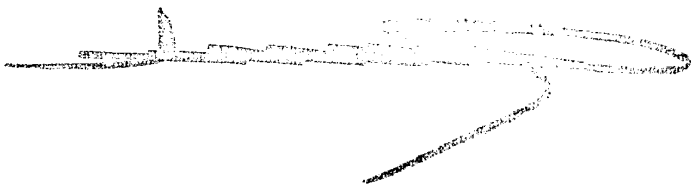
Se R<sup>2</sup> representar um grupo heteroarilmetilo então este grupo é de preferência um grupo tiofenilmetilo, furanometilo ou piridinometilo. Também o grupo heteroarilmetilo pode estar insubstituído ou de preferência substituído 1 ou 2 vezes. Como substituintes interessam átomos de halogênio, tais como átomos de fluor, de cloro ou de bromo, grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono cada um tais como grupos metilo ou etilo, e grupos alcoxi de cadeia linear com 1 a 3 átomos de carbono, como os grupos metoxi.

O índice n tem os valores 2, 3 ou 4, sendo preferido o valor 3.

R pode ainda representar o grupo



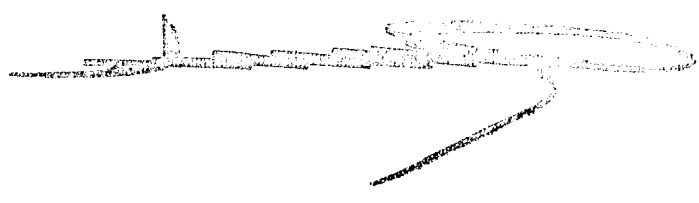
Neste grupo R<sup>3</sup> pode representar um grupo fenilo insubstituído ou um grupo fenilo substituído 1 ou 2 vezes, ou representar um grupo piridino insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes. No caso da substituição interessam especialmente 1 a 2 átomos de halogênio, tais como átomos de



fluor, de cloro ou de bromo, de preferência átomos de fluor ou de cloro, 1 a 2 grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono cada um, de preferência grupos metilo ou etilo e 1 a 2 grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono cada um, tais como os grupos metoxi ou etoxi. A substituição simples e a substituição dupla são preferidas. No caso da substituição simples esta substituição ocorre de preferência na posição 4, e no caso da substituição dupla é preferida a substituição nas posições 3 e 4 do anel fenilo. O substituinte  $R^3$  pode ainda ser um anel piridino insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes, de preferência um anel piridino insubstituído ou um anel piridino substituído uma vez. Como substituintes do anel piridino interessam por exemplo átomos de halogéneo, tais como átomos de fluor, de cloro ou de bromo, de preferência átomos de bromo ou de cloro, e muito especialmente de preferência átomos de bromo, grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono cada um, como por exemplo grupos metilo ou etilo, bem como grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono tais como os grupos metoxi, etoxi ou propoxi, de preferência grupos metoxi.

O acoplamento do anel piridino representado por  $R^3$  com o átomo de carbono no grupo R pode ocorrer numa das posições 2,3 ou 4 do anel piridino, sendo preferido o acoplamento na posição 2 ou 3. Neste caso o acoplamento na posição 2 do anel piridino é muito particularmente preferido.

$R^4$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo fenilo insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes. No caso da substituição o grupo fenilo representado por  $R^4$  está substituído de modo idêntico ao que foi descrito para o grupo fenilo representado por  $R^3$ .  $R^5$  representa um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou hidroxil. Z representa uma ligação simples, um átomo de oxigénio ou um átomo de enxofre, enquanto que p tem os valores 2 ou 3.



Na fórmula geral II  $m$  tem o valor 2 ou 3, de preferência 3, e  $R'$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, de preferência um átomo de hidrogênio.

De acordo com a invenção é preferida a utilização de derivados de guanidina de fórmula geral II anteriormente indicada, nos quais  $R$  representa um dos grupos

2-(difenilmetoxi)-etilo, 2-[bis-(4-fluorfenil)-metoxi]-etilo, 2-[bis-(4-clorofenil)-metoxi]-etilo, 3-(fluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,4-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(4-clorofenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,4-diclorofenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(4-fluorfenil)-3-(piridino-3-il)-propilo, 2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-benzilamino]-etilo, 2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-(4-clorobenzil)-amino]-etilo, 4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butilo, 3-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-propilo, 4-(5-bromo-piridino-2-il)-butilo, 3-(5-bromo-piridino-2-il)-propilo, 3-(4-clorofenil)-3-fenilpropilo, 3-(4-fluorfenil)-3-fenilpropilo, 3,3-bis-(4-fluorfenil)-propilo ou 3,3-bis-(4-clorofenil)-propilo.

É muito particularmente preferida a utilização dos compostos particulares indicados adiante:

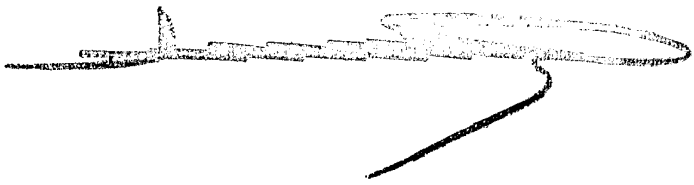
$N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -[2-[(piridino-3-il)-metiltio]-etil]-guanidina

$N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -(3,3-difenilpropil)-guanidina

$N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)]-propil]- $N^2$ -[2-[piridino-2-il)-amino]-etil]-guanidina

$N^1$ -[3-[(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-amino]propil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina

$N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -[2-(defenilmetoxi)-etil]-guanidina (composto A)



$N^1$ -[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina (composto B)

$N^1$ -[2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-benzilamino]-etil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina (composto C)

$N^1$ -[4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina (composto D).

No que se refere aos compostos utilizados de acordo com a invenção trata-se de compostos conhecidos que podem ser preparados de harmonia com processos descritivos nos artigos indicados acima.

A acção antagonística do neuropeptídeo Y dos compostos utilizáveis de acordo com a invenção foi comprovada com base nos métodos de Motulsky e Michel (Motulsky, H. J., Michel, M.C., Am.J.Physiol. 255, 880 (1988)).

Neste método a subida de concentração intracelular de iões  $Ca^{++}$  em células HEL (células de eritroleucemia humana), induzida por NPY, é medida fluorimetricamente com Fura-2 como indicador. Nas condições indicadas o NPY causa uma subida, que é função da concentração, da concentração intra-celular de iões  $Ca^{++}$  por meio da estimulação de receptores específicos de NPY.

Para a medição da acção de inibição dos antagonistas a ensaiar adicionam-se estes ao meio de incubação em concentrações de  $10^{-4}$  até  $10^{-6}$ . Determina-se então novamente uma curva de NPY-acção.

Os compostos de guanidina utilizados de acordo com a invenção deslocam as curvas de concentração de NPY-acção para a direita. O desvio para a direita é competitivo de harmonia com a análise Schild-Plot. As substâncias antagonizam por conseguinte a acção do NPY por concorrência em receptores específicos de NPY.

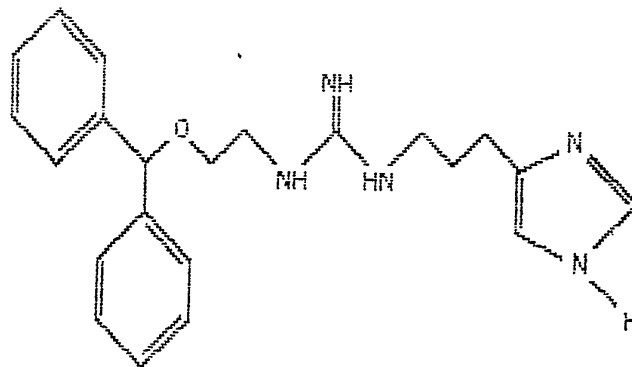
O quadro adiante mostra os valores medidos como valores  $pA_2$ :

Composto	Inibição da subida de $Ca^{++}$
A	4,0
B	4,72
C	5,88
D	5,04

No ensaio descrito acima, cujos resultados estão indicados no quadro, foram utilizados os seguintes compostos:

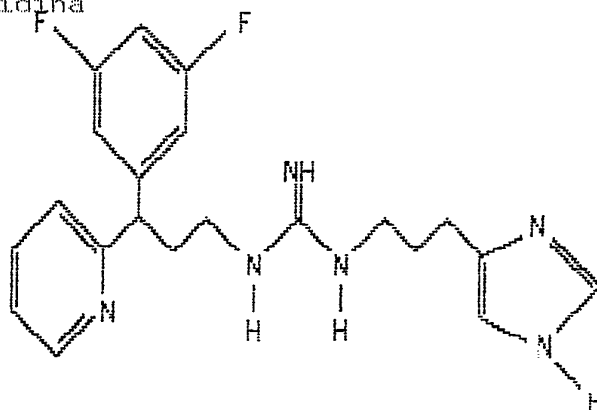
Composto A:

$N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil] $N^2$ -[2-(difenilmetoxi)-etil]-guanidina



Composto B:

$N^1$ -[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina



Composto C:





reactiva o ácido benzoico que se forma é eliminado por extracção com éter, a fase aquosa é evaporada à secura em vácuo e o resíduo é seco em alto vácuo. Obtêm-se 0,78 g (91%) de uma espuma seca fortemente higroscópica.

$C_{15}H_{22}N_6S \cdot 3HCl$  (427,8)

Massa molar (MS): calculado: 318,16267; determinado: 318,16299

MS: m/z (rel. Int. [%])=318( $M^+$ , 3), 168(17), 125(29), 95(51), 93(100), 92(57), 44(89).

Dados de  $^1H$ -NMR

( $d_6$ -DMSO, TMS como

Padrão interno

$\delta = 1,87$  (m) 2 H,

2,62 (t) 2 H,

2,73 (t) 2 H,

3,0 - 3,7 (m) 4 H,

4,10 (s) 2 H,

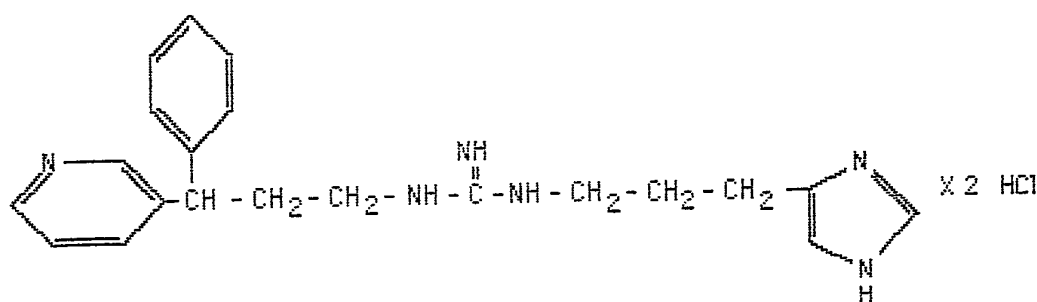
7,3 - 8,3 (m) 6H, 4 H

permutável com  $D_2O$

8,5 - 9,1 (m) 4 H, ppm.

## EXEMPLO 2

dicloridrato de  $N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -(3,3-difenilpropil)-guanidina



0,84 g (1,8 mmol) de N-benzoyl-N'-[3-(imidazol-4-il)-propil]- $N''$ -(3,3-difenil propil)guanidina são aquecidos ao refluxo durante 7 horas em 45 ml de ácido clorídrico a 20%. O isolamento do composto é realizado como no exemplo 1.

Rendimento: 0,67 g (86%) de um sólido higroscópico não cristalino.



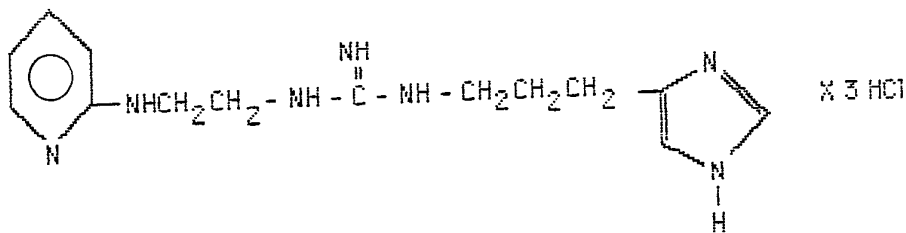
$C_{22}H_{27}N_5 \cdot 2HCl$  (434,4)

MS:  $m/z$  (rel. Int. [%]) = 362 ( $[M+H]^+$ , 84), 167(54), 109(100), 91(60) (método FAB).

dados de $^1H$ -NMR:	$\delta$ = 1,81 (m) 2 H,
( $d_6$ -DMSO, TMS	2,27 (dt) 2 H,
como padrão interno)	2,68 (t) 2 H,
	3,02 (m) 2 H,
	3,16 (m) 2 H,
	4,10 (t) 1 H,
	7,15 - 7,6 (m) 13 H,
	2 H, permutável com
	$D_2O$ ,
	7,80 (m) 2 H permutá-
	vel com $D_2O$ ,
	8,99 (d) 1 H, ppm.

### EXEMPLO 3

tricloridrato de  $N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -[2-(piridino-2-il-amino)-etil]-guanidina



A partir de 1,21 g (3,1 mmole) de  $N^1$ -benzoil- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^3$ -[2-(piridino-2-il-amino)-etil]-guanidina e de 20 ml de ácido clorídrico concentrado obtêm-se 0,93 g (76%) de um sólido incolor higroscópico.

$C_{14}H_{24}Cl_3N_7$  (396,75)

dados de $^1H$ -NMR:	$\delta$ = 1,80 - 2,21 (m) 2 H,
( $CD_3OD$ , TMS	2,69 - 3,00 (m) 2 H,

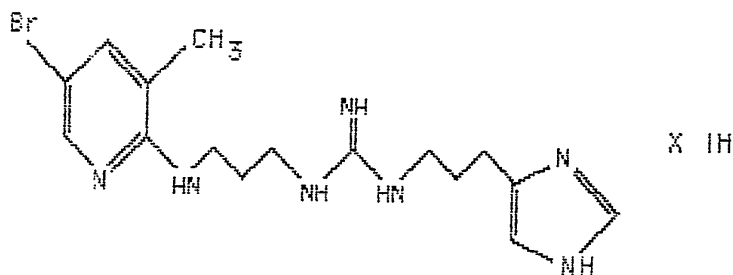


como padrão interno)

3,37 (t) 2 H,  
3,57 - 3,83 (m) 4 H,  
4,8 (largo) 8 H, permutável com D<sub>2</sub>O,  
6,96 (t) 1 H,  
7,22 (d) 1 H,  
7,44 (s) 1 H,  
7,83 - 8,16 (m) 2 H,  
8,87 (s) 1 H, ppm.

#### EXEMPLO 4

Iodidrato de N<sup>1</sup>-[3-[(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-amino]-propil]-N<sup>2</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina

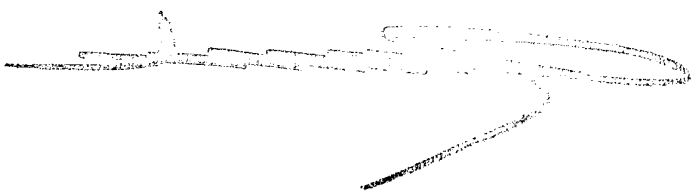


1,50 g (3,37 mmole) de iodeto de 3-[(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-amino]-propil]-isotiourônio e 0,42 g (3,37 mmole) de 3-(1H-imidazol-4-il)-propilamina são fervidos ao refluxo em 20 ml de acetonitrilo durante 3 h.

Depois do arrefecimento a mistura reactiva é concentrada em vácuo e o resíduo é cromatografado através de sílica-gel com o sistema eluente acetato de etilo/metanol (70:30). A fracção principal depois de evaporada em vácuo produz 0,41 g (23%) de um sólido amorfo incolor.

C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>BrIN<sub>7</sub> (522,24)

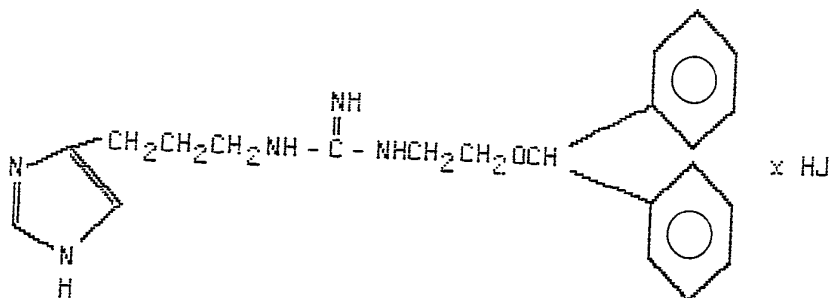
- dados de <sup>1</sup>H-NMR: δ = 1,93 (m) 4 H
- (CD<sub>3</sub>OD, TMS) 2,12 (s) 3 H



como padrão interno) 2,69 (t) 2 H  
 3,2 - 3,6 (m) 6 H  
 4,9 (largo) 6 H,  
 permutável com D<sub>2</sub>O  
 6,95 (s) 1 H  
 7,40 (d) 1 H  
 7,69 (s) 1 H  
 7,93 (d) 1 H, ppm.

EXEMPLO 5

Iodidrato de N<sup>1</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N<sup>2</sup>-[2-(difenilmetoxi)-etil]-guanidina



a) N<sup>1</sup>-benzoiil-N<sup>2</sup>-[2-(difenilmetoxi)-etil]-tiourea

7,8 g (34 mmole) de 2-(difenilmetoxi)-etilamina e 5,6 g (34 mmole) de isotiocianato de benzoilo são agitados á temperatura ambiente em 60 ml de acetato de etilo durante 2 horas. O sólido que precipita é removido por filtração, é lavado com um pouco de acetato de etilo e é recristalisado com etanol. Obtêm-se 11,1 g (83%) de cristais incolores, pf. 126-127°C.

C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (390,5)

b) Iodeto de S-metil-N-[2-(difenilmetoxi)-etil]-isoteurônio

11,1 g (28 mmole) de N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-[2-(difenilmetoxi)-etil]-tiourea são fervidos em 200 ml de metanol e 60 ml de água com 4,15 g (30 mmole) de carbonato de potássio durante 40 minutos. Depois da evaporação do dissolvente em vácuo o resíduo é tomado em 20 ml de água e a fase aquosa é extraída 4 vezes com 30 ml de diclorometano. As fases orgânicas depois de reunidas são secas com sulfato de sódio, filtra-se e evapora-se em vácuo. O resíduo é tomado em 100 ml de etanol e é agitado com 2,1 ml (33 mmole) de iodeto de metilo durante 20 horas à temperatura ambiente. Depois da evaporação do dissolvente em vácuo obtêm-se 11,4 g (94%) de um óleo incolor muito viscoso.

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (428,3)

c) Iodidrato de N<sup>1</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N<sup>2</sup>-[2-(difenil-metoxi)-etil]-guanidina

1,73 g (4 mmole) de iodeto de S-metil-N-[2-(difenilmetoxi)-etil]-isotiourônio e 0,50 g (4 mmole) de 3-(1H-imidazol-4-il)-propilamina são fervidos ao refluxo em 20 ml de acetonitrilo durante 3 horas. Depois da evaporação do dissolvente em vácuo e depois da purificação cromatográfica por sílica-gel com diclorometano/metanol (80:20) como eluente obtêm-se 1,41 g (70%) de um sólido amorfo incolor.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>5</sub>O (505,4)

dados de <sup>1</sup>H-NMR:

(CD<sub>3</sub>OD, TMS

como padrão interno)

δ = 1,7 - 2,1 (m) 2 H,

2,7 (t) 2 H,

3,1 - 3,8 (m) 6 H

4,9 (largo) 5 H, permutável com D<sub>2</sub>O,

5,6 (s) 1 H,

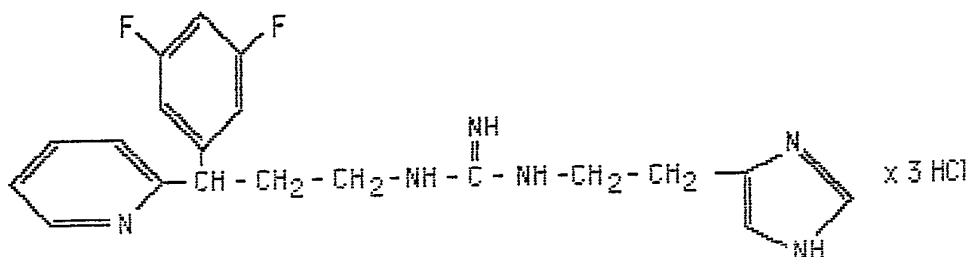
7,0 (s) 1 H,

7,2 - 7,6 (m) 10 H

8,0 (s) 1 H, ppm.

EXEMPLO 6

tricloridrato de N<sup>1</sup>-[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]-N<sup>2</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina



a) N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]-N<sup>3</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina

1,24 g de 3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilamina e 1,59 g (mmol) de carbonato de N-benzoil-defenilimido são agitados em 20 ml de cloreto de metilo durante 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida o dissolvente é eliminado por destilação em vácuo, o resíduo oleoso é tomado em 30 ml de piridina e depois da adição de 0,65 g (5,2 mmol) de 3-(1H-imidazol-4-il)-propilamina aquece-se a 100°C durante 45 minutos. A mistura reactiva é evaporada em vácuo, o resíduo é tomado em ácido cloridrico a 5% e é extraído com éter. Em seguida alcaliniza-se com amónio, extrai-se com cloreto de metilieno, a fase orgânica é lavada com água, é seca com sulfato de sódio e é evaporada em vácuo. O produto a reacção é purificado e isolado por meio de cromatografia de placa preparativa através de sílica-gel 60 PF<sub>254</sub> contendo gesso (eluente: clorofórmio/metanol, 99,5:0,5, atmosfera de amoniaco). Depois da evaporação do eluido obtêm-se 1,3 g (52%) de um sólido amorfo incolor.

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O (502,6)

- dados de <sup>1</sup>H-nmr: δ = 1,96 (m) 2 H,
- (CDCl<sub>3</sub>, TMS como 2,3 (largo) 1 H,

padrão interno)

2,6 - 2,8 (m) 3 H,  
3,34 (largo) 2 H,  
3,5 (largo) 1 H,  
3,9 (largo) 1 H,  
4,17 (dd) 1 H,  
6,6 - 7,8 (m) 11 H,  
8,12 (d) 2 H,  
8,58 (d) 1 H,  
10,3 - 10,9 (largo)  
1 H, permutável com  
D<sub>2</sub>O, ppm.

b) N<sup>1</sup>-[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]-N<sup>2</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina

0,76 g (1,5 mmol) de N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-propil)-N<sup>3</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina são aquecidos ao refluxo em 40 ml de ácido clorídrico a 20% durante 10 horas. Em seguida a solução em ácido clorídrico é extraída 3 vezes com éter, é evaporada à secura em vácuo e é seca em alto vácuo.

Rendimento: 0,65 g (85%) do tricloridrato na forma de um sólido amorfo higroscópico.

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>·3HCl (507,8)

MS (método FAB): m/z (rel.Int. [%])=399 ([M+H]<sup>+</sup>, 80), 232 (100), 204 (18), 109 (60), 100 (36), 95 (11).

dados de <sup>1</sup>H-NMR:

(DMSO-d<sub>6</sub>, TMS

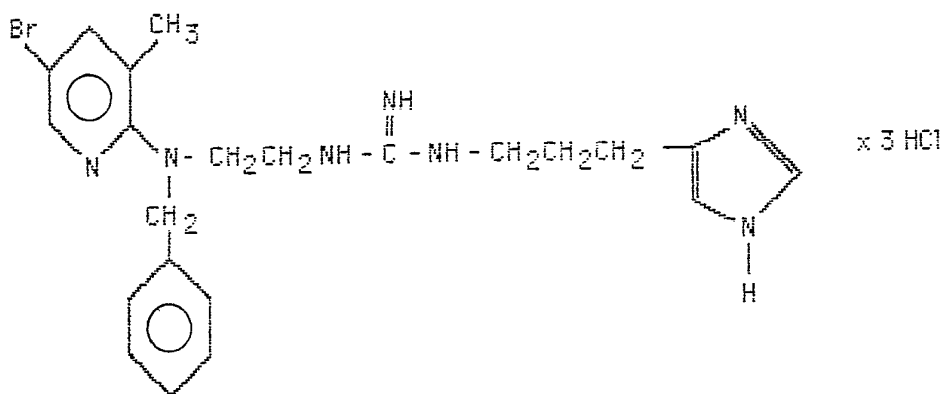
como padrão interno)

δ = 1,85 (m) 2 H,  
2,35 - 2,65 (m) 2 H,  
2,72 (t) 2 H,  
3,0 - 3,3 (m) 4 H,  
4,78 (t) 1 H,  
7,16 (dd) 1 H,  
7,36 (d) 2 H,

7,51 (s) 1 H,  
 7,62 (s) 2 H, per-  
 mutável com D<sub>2</sub>O,  
 7,76 (dd) 1 H,  
 8,02 (m) 3 H, 2 H, per-  
 mutável com D<sub>2</sub>O,  
 8,32 (dd) 1 H,  
 8,75 (d) 1 H,  
 9,05 (s) 1 H,  
 14,45 (largo) 1 H, per-  
 mutável com D<sub>2</sub>O,  
 14,8 (largo) 1 H, per-  
 mutável com D<sub>2</sub>O, ppm.

EXEMPLO 7

triclóridrato de N<sup>1</sup>-[2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-  
 benzilamino]-etil]-N<sup>2</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina



1,25 g (2,0 mmol) de N<sup>1</sup>-benzoil-N<sup>2</sup>-[2-[N-(5-bromo-3-  
 metilpiridino-2-il)-benzilamino]-etil]-N<sup>3</sup>-[3-(1H-imidazol-4-  
 il)-propil]-guanidina são fervidos durante 20 horas em 20 ml  
 de ácido clorídrico concentrado. A solução aquosa é con-  
 centrada até aproximadamente metade do volume inicial e é  
 extraída com 3 x 20 ml de éter dietílico.

- Seguidamente a fase aquosa é filtrada, é evaporada em vácuo
- até à secura e é novamente evaporada em vácuo duas vezes

conjuntamente com 20 ml de etanol absoluto de cada vez. O resíduo é recristalizado com isopropanol.

Rendimento: 0,82 g (71%) de um sólido incolor muito higróscópico.

$C_{22}H_{31}BrCl_3N_7$  (579,80)

dados de  $^1H$ -NMR:

( $CD_3OD$ , TMS

como padrão interno)

$\delta = 1,80 - 2,18$  (m) 2 H

2,61 (s) 3 H,

2,89 (t) 2 H,

3,34 (t) 2 H,

3,60 (m) 2 H,

3,83 (m) 2 H,

4,15 (t) 2 H,

4,9 (largo) 7 H,

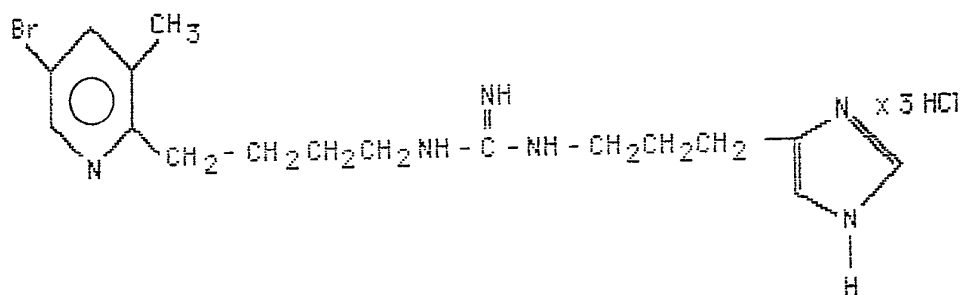
7,37 - 7,55 (m) 6 H,

8,84 (d) 1 H,

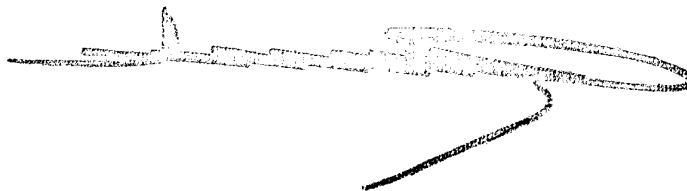
8,92 (d) 2 H, ppm.

#### EXEMPLO 8

tricloridrato de  $N^1$ [4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina



1,00 g (2 mmol) de  $N^1$ -benzoi- $N^2$ -[4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butil]- $N^3$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina são fervidos durante 18 horas em 20 ml de ácido clorídrico concentrado. A solução aquosa diluída para 40 ml depois do arrefecimento é extraída com 4 x 20 ml de éter dietílico, é filtrada e evaporada em vácuo. O resíduo é tomado por duas vezes em 20 ml de etanol absoluto e evaporado. O produto



bruto obtido é então transformado na base com metilato de sódio e é cromatografado através de alumina com acetato de etilo/metanol (1:1). A fracção principal depois de evaporada é tomada em 5 ml de água, é misturada com 0,5 ml de ácido clorídrico concentrado e é evaporado em vácuo. Depois da evaporação em combinação com 20 ml de etanol absoluto obtêm-se 0,62 g (60%) do composto de título na forma de um sólido incolor higroscópico.

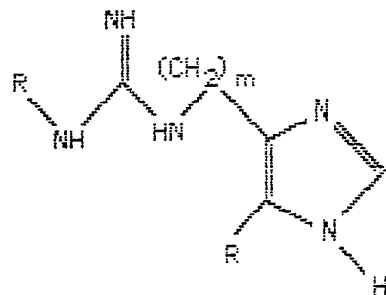
$C_{17}H_{28}BrCl_3N_6$  (502,71)

dados de $^1H$ -NMR:	$\delta = 1,68 - 2,22$ (m) 6 H,
( $CD_3OD$ , como	2,61 (s) 3 H,
padrão interno)	2,91 (t) 2 H
	3,05 - 3,52 (m) 6 H
	4,95 (largo) 7 H,
	7,61 (s) 1H,
	8,89 (d) 1 H,
	9,10 (d) 2 H, ppm.

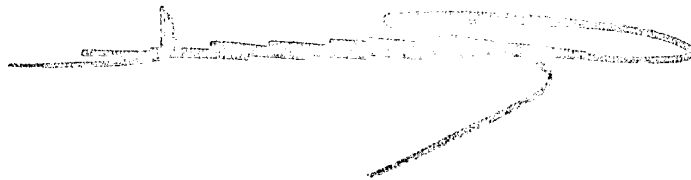
## REIVINDICAÇÕES

- 1a -

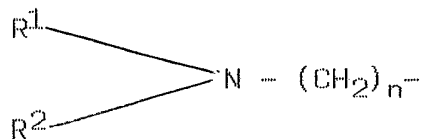
Processo para a apreparação de uma composição farmaceutica com acção antagonistica de NPY e para o tratamento de Hipertensão snaguínea, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um derivado de guanidina de fórmula geral II



(II)

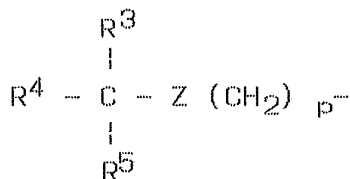


na qual R representa o grupo



na qual  $R^1$  representa um grupo fenilo não substituído ou substituído uma ou duas vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, ou representa um anel piridino insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio ou por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila com 1 a 3 átomos de carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído uma ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, representa um grupo benzilo ou heteroarilmetilo insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, e n tem valores 2, 3 ou 4,

ou na qual R representa o grupo



no qual  $R^3$  representa um anel fenilo ou anel piridino insubstituídos ou substituídos 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^4$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo fenilo eventualmente substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquila com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^5$  representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo ou hidroxila e Z representa uma ligação



simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre e p tem os valores 2 ou 3, m tem os valores 2 ou 3 e R' representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, assim como dos seus sais fisiologicamente aceitáveis

- 2a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporarem compostos em que na fórmula geral IIR representa um dos grupos

2-(difenilmetoxi)-etilo, 2-[bis-(4-fluorfenil)-metoxi]-etilo, 2-[bis-(4-clorofenil)-metoxi]-etilo, 3-(fluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,4-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(4-clorofenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(3,4-diclorofenil)-3-(piridino-2-il)-propilo, 3-(4-fluorfenil)-3-(piridino-3-il)-propilo, 2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-benzilamino]-etilo, 2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-(4-clorobenzil)-amino]-etilo, 4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butilo, 3-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-propilo, 4-(5-bromo-piridino-2-il)-butilo, 3-(5-bromo-piridino-2-il)-propilo, 3-(4-clorofenil)-3-fenilpropilo, 3-(4-fluorfenil)-3-fenilpropilo, 3,3-bis-(4-fluorfenil)-propilo ou 3,3-bis-(4-clorofenil)-propilo.

- 3a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar a N<sup>1</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N<sup>2</sup>-[2-[(piridino-3-il)-metiltio]-etil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 4a -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar a N<sup>1</sup>-[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-N<sup>2</sup>-(3,3-difenilpropil)-guanidina.

- 23 -



- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar a  $N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -[2-[(piridino-2-il)-amino]-etil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar a  $N^1$ -[3-[(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-amino]-propil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar a  $N^1$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]- $N^2$ -[2-[(difenilmetoxi)-etil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar  $N^1$ -[3-(3,5-difluorfenil)-3-(piridino-2-il)-propil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)propil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar  $N^1$ -[2-[N-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-benzinamino]-etil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 10ª -


Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por se incorporar  $N^1$ -[4-(5-bromo-3-metil-piridino-2-il)-butil]- $N^2$ -[3-(1H-imidazol-4-il)-propil]-guanidina e os seus sais fisiologicamente aceitáveis.

- 24 -

A requerente reivindica a prioridade do pedido de patente europeia apresentado em 30 de Março de 1990, sob o nº 90 106 200.0.

Lisboa, 25 de Março de 1991

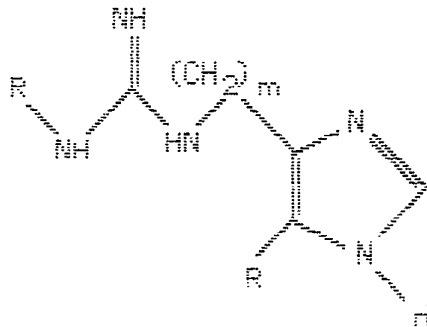
COPY THIS DOCUMENT TO THE PATENT OFFICE

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned below the typed text.

## R E S U M O

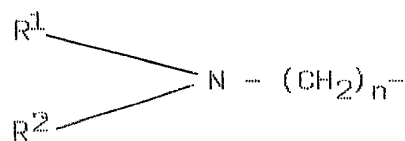
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS COM  
ACÇÃO ANTAGONISTICA DO NEUROPEPTIDIO Y (NPY) INCORPORANDO  
DERIVADOS DE GUANIDINA"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmaceutica com acção antagonistica de NPY e para o tratamento da hipertensão sanguínea, que compreende incorporar-se como ingrediente activo um derivado de guanidina de fórmula geral II.



(II)

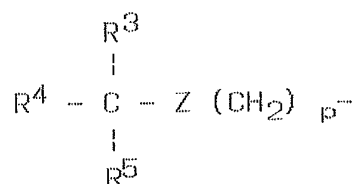
na qual R representa o grupo



no qual  $R^1$  representa um grupo fenilo não substituído ou substituído uma ou duas vezes por átomo de halogéneo, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, ou representa um anel piridino insubstituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogéneo ou por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono,  $R^2$  representa um átomo de hidrogéneo, um grupo alquilo com 1 a 3 átomos de

carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído uma ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, representa um grupo benzilo ou heteroarilmetilo insubstituído ou substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, e

n tem os valores 2, 3 ou 4,  
ou na qual R representa o grupo



no qual R<sup>3</sup> representa um anel fenilo ou anel piridino insubstituídos 1 ou 2 vezes, por átomos de halogênio, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, R<sup>4</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo fenilo eventualmente substituído 1 ou 2 vezes por átomos de halogênio, por grupos alquilo com 1 a 3 átomos de carbono ou grupos alcoxi com 1 a 3 átomos de carbono, R<sup>5</sup> representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo ou hidroxil e Z representa uma ligação simples, um átomo de oxigênio ou um átomo de enxofre e p tem valores 2 ou 3, m tem os valores 2 ou 3 e R' representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metilo, assim como os seus sais fisiologicamente aceitáveis.