

(11) *Número de Publicação:* **PT 771788 E**

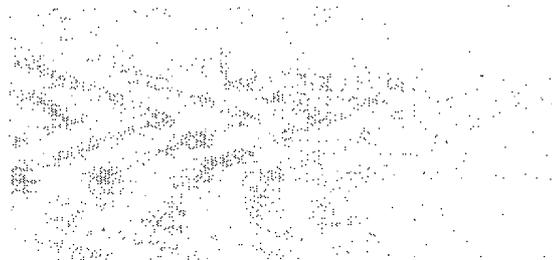
(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07C381/10 A A61K031/165 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1996.10.22</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1995.11.03 DE 19540995</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.05.07</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.01.12</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT BRUNINGSTRASSE 50 D-65929 FRANKFURT AM MAIN DE</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> UDO ALBUS, DR. DE JAN-ROBERT SCHWARK, DR. DE ANDREAS WEICHERT, DR. DE JOACHIM BRENDEL DE HEINZ-WERNER KLEEMANN, DR. DE</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ LUÍS FAZENDA ARNAUT DUARTE RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT</p>
--	--

(54) *Epígrafe:* SULFONIMIDAMIDAS SUBSTITUÍDAS PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTOS OU PARA DIAGNÓSTICO E MEDICAMENTOS QUE AS CONTÊM

(57) *Resumo:*

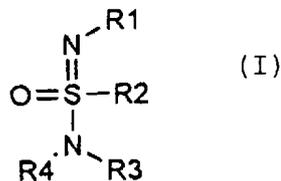


f. l. A

DESCRIÇÃO

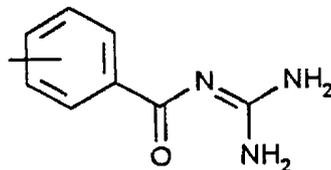
“SULFONIMIDAMIDAS SUBSTITUÍDAS, PROCESSO PARA A SUA
PREPARAÇÃO, SUA UTILIZAÇÃO COMO MEDICAMENTOS OU PARA
DIAGNÓSTICO E MEDICAMENTOS QUE AS CONTÊM”

A presente invenção diz respeito a sulfonimidamidas de fórmula estrutural I



em que:

pelo menos um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzoil-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, grupos alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, $-\text{C}\equiv\text{N}$ ou CF_3 e grupos de fórmulas gerais $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}(14)$, $\text{R}(22)\text{SO}_2-$, $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}-$, $\text{R}(25)-\text{CO}-$, $\text{R}(26)\text{R}(27)\text{N}-\text{SO}_2$, $-\text{OR}(35)$, $-\text{SR}(35)$ ou $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$;

o símbolo m representa um dos inteiros 0, 1 ou 2;

o símbolo R(14) representa um grupo cicloalquilo (C_3-C_8) ou fenilo

f l A

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmula geral $-NR(15)R(16)$;

cada um dos símbolos R(15) e R(16) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo $-CH_3$;

cada um dos símbolos R(22), R(23), R(25) e R(26)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou $-CF_3$ ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_nR(29)$;

o símbolo n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R(29) representa um grupo cicloalquilo (C_3-C_8) ou fenilo

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmula geral $-NR(30)R(31)$;

os símbolos R(30) e R(31) representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 3, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

os símbolos R(23), R(25) e R(26) representam átomos de hidrogénio;

cada um dos símbolos R(24) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

os substituintes R(23) e R(24) e bem assim os substituintes R(26) e R(27), considerados em conjunto, formam 5 ou 6 grupos metileno, em que um dos grupos CH_2 pode ser substituído com átomos de oxigénio ou de enxofre ou com grupos $-NH-$, NCH_3 ou $-N$ -benzilo;

cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

f l A

ou

os substituintes R(35) e R(36), considerados em conjunto, formam 4-7 grupos metileno, em que um dos grupos CH₂ pode ser substituído com átomos de oxigénio ou de enxofre ou com grupos -NH-, NCH₃ ou -N-benzilo;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos -CF₃, metilo ou metoxi ou grupos de uma das fórmulas gerais SO₂R(5), SO₂NR(6)R(7) e -NR(32)R(33);

o símbolo R(5) representa um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

cada um dos símbolos R(6) e R(7) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

cada um dos símbolos R(32) e R(33) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo heteroarilo (C₁-C₉)

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos -CF₃, CH₃, metoxi, hidroxil, amino, metilamino e dimetilamino;

e cada um dos respectivos restantes substituintes (R1), R(2) e R(3) representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral (CH₂)_pR(10)

em que o símbolo p representa 0, 1, 2, 3 ou 4; e

o símbolo R(10) um grupo fenilo insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto

f l A

constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi e grupos de fórmulas gerais $-SO_2NR(17)R(8)$ e $-SO_2R(9)$

cada um dos símbolos R(17) e R(8) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

o símbolo R(9) representa um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

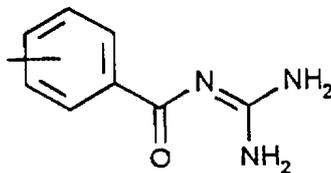
ou os respectivos símbolos restantes R(1) e R(3) representam átomos de hidrogénio,

e o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e bem assim os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

São preferíveis os compostos de fórmula estrutural I em que:

um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzoíl-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou CF_3 e grupos de fórmulas gerais $-(CH_2)_m-R(14)$, $R(22)SO_2-$, $R(23)R(24)N-CO-$, $R(25)-CO-$, $R(26)R(27)N-SO_2$, $-OR(35)$, $-SR(35)$ ou $-NR(35)R(36)$;

cada um dos símbolos R(22) e R(25) representa independentemente um grupo metilo ou $-CF_3$;

cada um dos símbolos R(23), R(24), R(26) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

o símbolo m representa 0, 1 ou 2;

f l a

o símbolo R(14) representa um grupo cicloalquilo (C_3-C_6) ou fenilo

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor e cloro e grupos $-CF_3$, metilo e metoxi;

cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

os substituintes R(35) e R(36), considerados em conjunto, formam 4-6 grupos metileno, em que um dos grupos CH_2 pode ser substituído com átomos de oxigénio ou enxofre ou grupos $-NH-$ ou $-NCH_3$;

ou

o símbolo R(35) representa

um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmulas gerais $SO_2R(5)$ e $SO_2NR(6)R(7)$;

o símbolo R(5) representa um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

cada um dos símbolos R(6) e R(7) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

ou

o símbolo R(35) representa

um grupo heteroarilo (C_1-C_9)

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos $-CF_3$, CH_3 e metoxi;

e cada um dos respectivos restantes substituintes (R1), R(2) e

R(3)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_pR(10)$

f l a

em que o símbolo p representa 0, 1 ou 2; e o símbolo R(10) um grupo fenilo insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi e grupos de fórmulas gerais $-SO_2NR(17)R(8)$ e $-SO_2R(9)$

cada um dos símbolos R(17) e R(8) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo; o símbolo R(9) representa um grupo metilo ou etilo;

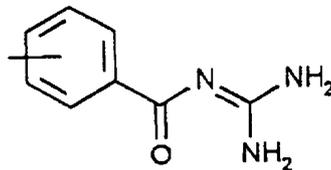
ou os respectivos símbolos restantes R(1) e R(3) representam átomos de hidrogénio,

e o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e bem assim os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

São particularmente preferenciais os compostos de fórmula estrutural I em que:

um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzoil-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou CF_3 e grupos de fórmulas gerais R(14), $R(22)SO_2-$, $R(23)R(24)N-CO-$, $R(25)-CO-$, $R(26)R(27)N-SO_2$, $-OR(35)$, $-SR(35)$ e $-NR(35)R(36)$; cada um dos símbolos R(22) e R(25) representa independentemente um grupo metilo ou $-CF_3$; cada um dos símbolos R(23), R(24), R(26) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

f l A

o símbolo R(14) representa um grupo cicloalquilo (C₃-C₆) ou fenilo insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos -CF₃, metilo ou metoxi;

cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos -CF₃, metilo, metoxi ou SO₂CH₃ ou grupos de fórmula geral SO₂NR(6)R(7);

cada um dos símbolos R(6) e R(7) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo heteroarilo (C₁-C₉)

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos -CF₃, CH₃ e metoxi;

e cada um dos respectivos restantes substituintes (R1), R(2) e R(3)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou um grupo fenilo insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos -CF₃, metilo, metoxi ou -SO₂CH₃ e grupos de fórmula geral -SO₂NR(17)R(8)

cada um dos símbolos R(17) e R(8)

representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

ou o símbolo R(1) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

f l A

ou o símbolo R(3) representa um átomo de hidrogénio;

ou o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

e bem assim os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Os radicais alquilo referidos podem ser tanto de cadeia linear como ramificada.

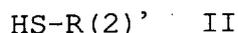
O termo heteroarilo(C₁-C₉) refere-se a um radical derivado de fenilo ou naftilo, em que um ou vários dos grupos CH são substituídos com átomos de azoto e/ou em que pelo menos dois dos grupos CH adjacentes (na formação de um anel aromático pentagonal) são substituídos com átomos de enxofre ou oxigénio ou grupos NH. Além disso, um ou ambos dos átomos do radical bicíclico de condensação (tal como o radical indolizínico) podem ser átomos de azoto.

O termo "heteroarilo" refere-se especialmente aos grupos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolinilo.

Um dos substituintes R(1) a R(4) contém um ou vários centros assimétricos, podendo deste modo cada um deles possuir independentemente uma das configurações S ou R. Os compostos podem existir como isómeros ópticos, como diastereómeros, como racematos ou como uma mistura dos mesmos.

Os radicais alquilo referidos podem ser tanto de cadeia linear como ramificada.

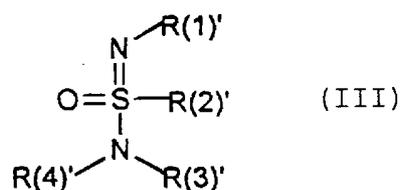
Além disso, a invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos de fórmula estrutural I, caracterizado pelo facto de se fazer reagir compostos de fórmula geral II



em que o símbolo R(2)' representa um radical R(2) adequada e facultativamente protegido, com um composto monocloramina ou monobromamina preparado *in situ* de acordo com um processo geral co-

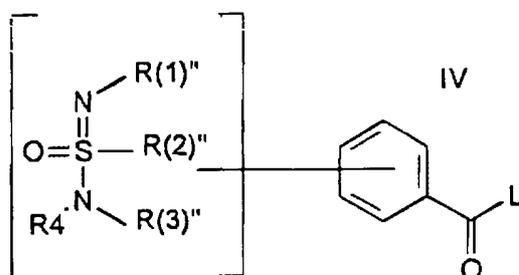
f L A

nhecido. Esta reacção tem lugar num solvente inerte, tal como CH_2Cl_2 , CHCl_3 ou CCl_4 , e a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e o ponto de fusão da solução utilizada, de preferência entre 0°C e -40°C . Num determinado caso, também é possível utilizar a amina que serve de base para a haloamina ou utilizar água como solvente. Obtém-se a sulfonimidamida de fórmula estrutural III



em que os símbolos $\text{R}(1)'$, $\text{R}(2)'$, $\text{R}(3)'$ e $\text{R}(4)'$ representam os radicais adequados $\text{R}(1)$, $\text{R}(2)$, $\text{R}(3)$ e $\text{R}(4)$ e facultativa ou previamente protegidos. A introdução suplementar de um radical $\text{R}(3)$ pode ocorrer por substituição nucleofílica aromática, método este já conhecido geralmente para as sulfonamidas análogas às sulfonimidamidas de fórmula estrutural III.

Efectua-se a guanilação da função ácido benzóico de acordo com métodos conhecidos *per si*, em que há um grupo removível L nucleofílico facilmente clivável no composto de fórmula estrutural IV, na qual pelo menos um dos substituintes $\text{R}(1'')$, $\text{R}(2'')$ ou $\text{R}(3'')$ possui as significações definidas para os substituintes $\text{R}(1)$, $\text{R}(2)$ e $\text{R}(3)$, mas que em vez do grupo guanidina suporta um grupo removível L facilmente clivável,



que é substituído por guanidina.

f L A

A introdução dos átomos de enxofre, oxigénio ou azoto nucleofílicos no radical fenilo dos derivados de ácido benzóico substituídos realiza-se por métodos conhecidos na literatura para a substituição nucleofílica em compostos aromático. Nos derivados de ácido benzóico revelaram-se particularmente adequados, como grupos que saem nesta substituição, os halogenetos e os trifluorometano-sulfonatos. De forma especialmente adequada efectua-se a reacção num solvente aprótico dipolar, tal como DMF ou TMU, a uma temperatura compreendida entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente e de preferência entre 80°C e o ponto de ebulição do solvente. Como capturadores de ácidos refere-se preferencialmente os sais alcalinos ou alcalino-terrosos com um anião de alcalinidade elevada e capacidade nucleofílica reduzida, por exemplo, K_2CO_3 ou $CsCO_3$.

De forma vantajosa, os grupos funcionais nos radicais R(1) a R(4), que podem funcionar como meio de redução, são montados após a introdução do grupo sulfonimidamida. Os grupos de protecção utilizados durante a preparação da funcionalidade sulfonimidamida são escolhidos em função do tipo de reacção. Neste caso, trata-se de uma oxidação com um agente oxidante forte. Os grupos heteroarómicos que contêm azoto, por exemplo, os grupos piridinilo, podem ser protegidos sob a forma dos correspondentes N-óxidos.

Efectua-se a oxidação do átomo de azoto no substituinte heteroarilo em compostos intermediários adequados, tal como o éster do ácido benzóico, por métodos conhecidos *per si*. De forma eficaz, utiliza-se, por exemplo, o ácido m-cloroperbenzóico num solvente inerte, tal como o cloreto de metileno, a uma temperatura compreendida entre -30°C e o ponto de ebulição do solvente. São também conhecidos *per si* os métodos para a redução de heteroaril-N-óxidos, tais como os piridina-N-óxidos. Por exemplo, demonstrou-se que era eficaz efectuar a reacção com trifenilfosfina ou fosfito de trimetilo (C. Kaneko, A. Yamamoto, M. Gomi *Heterocycles* 12, 227 (1979)).

A introdução dos substituintes alquilo ou arilo é realizada de acordo com o método, conhecido na literatura, que consiste em fazer

f l A

reagir, por exemplo, halogenetos de arilo com compostos de organozinco, organostanho, ácido organobórico ou organoborano, em presença de paládio.

De um modo geral, as sulfonimidamidas de fórmula estrutural I são bases fracas e podem formar sais ligando-se com ácidos. Como sais de adição de ácidos refere-se os sais obtidos com ácidos farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, os halogenetos e em especial o cloridrato, ascorbato, lactato, sulfato, citrato, tartarato, acetato, fosfato, metilsulfonato e p-tolueno-sulfonato.

A patente de invenção norte-americana nº 5 091 394 (HOE 89/F 288) e a patente de invenção europeia nº 0 556 674 (HOE 92/F 034) descrevem benzoíl-guanidinas, mas nas quais os substituintes não possuem as significações definidas na presente invenção. Não estão ali descritos nenhuns derivados de benzeno-sulfonimidamida. Além disso, a solubilidade em água destas benzoíl-guanidinas conhecidas deixa muito a desejar.

Devido às suas propriedades farmacológicas, os compostos são particularmente adequados como medicamentos anti-arrítmicos com uma componente cardioprotectora para a profilaxia e para o tratamento de enfartes bem como para o tratamento da angina de peito, actuando também de forma preventiva ao inibirem ou reduzirem fortemente os processos patofisiológicos no caso de lesões induzidas por isquémia, especialmente no desencadeamento de arritmias cardíacas induzidas por isquémia. Em virtude dos seus efeitos protectores em situações patológicas hipóxicas e isquémicas, os compostos de fórmula estrutural I de acordo com a presente invenção podem ser utilizados, tendo em conta que inibem o mecanismo de permuta celular Na^+/H^+ , como medicamentos para o tratamento de todas as lesões agudas ou crónicas provocadas por isquémia ou doenças primárias ou secundárias assim induzidas. Assim, tais compostos podem ser utilizados como medicamentos para intervenções cirúrgicas, v.g. em transplantes de órgãos, podendo ser utilizados tanto para a protecção dos órgãos do dador, antes e durante a sua extracção, como para a protecção dos órgãos extraídos, por exemplo, por tratamento ou armazenagem

f. l. A

num banho de líquido fisiológico, e bem assim durante a transferência para o organismo receptor. Os compostos são ainda medicamentos valiosos e possuem uma acção protectora na execução de intervenções cirúrgicas angioplásticas, por exemplo no coração e nos vasos periféricos. Tendo em consideração a sua acção protectora no que diz respeito às lesões induzidas por isquémia, os compostos são também adequados como medicamentos para o tratamento de isquémias do sistema nervoso, em especial do SNC, e bem assim, v.g. para o tratamento de apoplexias ou de edemas cerebrais. Além disso, os compostos de fórmula estrutural I de acordo com a presente invenção são também adequados para o tratamento de diversos tipos de choques, por exemplo, os choques alérgico, cardiogénico, hipovolémico e bacteriano.

Para além disso, os compostos de fórmula estrutural I de acordo com a presente invenção são caracterizados por um efeito fortemente inibitório da proliferação celular, por exemplo, a proliferação de células fibroblásticas e a proliferação das células vasomusculares lisas. Posto isto, os compostos de fórmula estrutural I podem ser utilizados como agentes terapêuticos valiosos para doenças nas quais a proliferação celular represente uma causa primária ou secundária e conseqüentemente podem ser utilizados como agentes antiateroscleróticos, como meios contra as complicações diabéticas tardias, as doenças cancerígenas, as doenças fibróticas, tais como a fibrose pulmonar, a fibrose hepática ou a fibrose renal, as hipertrofias e hiperplasias dos órgãos, em especial no caso da hiperplasia ou hipertrofia da próstata.

Os compostos da presente invenção são inibidores eficazes do antitransportador celular de sódio-protões (permutador Na^+/H^+) que em numerosas doenças (hipertonia essencial, aterosclerose, diabetes e não só) é elevado também neste tipo de células, sendo as medições facilmente realizáveis, por exemplo, em eritrócitos, trombócitos ou leucócitos. Os compostos de acordo com a presente invenção são por isso adequados enquanto ferramentas científicas excepcionais e simples, por exemplo, para utilização como agentes de diagnóstico

f. l. A

para a determinação e diferenciação de determinados tipos de hipertonia, mas também de aterosclerose, diabetes, doenças proliferativas e não só. Além disso, os compostos de fórmula estrutural I são ainda adequados para a terapia preventiva para evitar a gênese da hipertensão arterial, por exemplo, da hipertonia essencial.

Em relação à maioria dos compostos conhecidos, os compostos de acordo com a invenção demonstram uma solubilidade em água significativamente melhor. Por isso são muito mais adequados para a aplicação por via *i.v.*.

Os compostos de acordo com a presente invenção são ainda caracterizados pela sua excelente biodisponibilidade e farmacocinética comparativamente com os compostos conhecidos de boa solubilidade em água.

Os medicamentos que contêm um composto de fórmula estrutural I podem ser administrados por via oral, parentérica, intravenosa, rectal ou por inalação, dependendo a via de administração preferencial da forma de manifestação da doença. Os compostos de fórmula estrutural I podem ser utilizados por si sós ou conjuntamente com adjuvantes galénicos, tanto em medicina veterinária como humana.

Os adjuvantes adequados para a formulação desejada de medicamentos são conhecidos pelos especialistas na matéria. Para além de solventes, gelificantes, bases para supositórios, adjuvantes para comprimidos e outros excipientes, podem ser utilizados, por exemplo, agentes antioxidantes, dispersantes, emulsionantes, anti-espumíferos, correctores do sabor, conservantes, auxiliares de solubilização ou corantes.

Para uma forma de apresentação oral, os compostos activos são misturados com os aditivos adequados, tais como cargas, estabilizadores ou diluentes inertes, sendo depois formulados em formas de apresentação adequadas, tais como comprimidos, drageias, cápsulas de duas peças e soluções aquosas, alcoólicas ou oleosas. Como cargas inertes é possível utilizar, *v.g.*, goma-arábica, magnésia, carbonato de magnésio, fosfato de potássio, lactose, glicose ou amido, em especial amido de milho. É possível prepará-la como

f. l. A

granulado seco ou granulado húmido. Como carga oleosa ou solvente é possível utilizar, por exemplo, óleos de origem vegetal ou animal, tal como o óleo de girassol ou óleo de fígado de bacalhau.

Para aplicação subcutânea ou intravenosa prepara-se os compostos activos, se desejado conjuntamente com substâncias convencionais, tais como os auxiliares de solubilização, emulsionantes ou outros adjuvantes, sob a forma de soluções, suspensões ou emulsões. Como solventes refere-se, v.g., água, solução fisiológica de cloreto de sódio ou álcoois, por exemplo, etanol, propanol ou glicerina, e também soluções de açúcar, tais como soluções de glicose ou manitol, ou ainda uma mistura dos vários solventes referidos.

Como formulação farmacêutica para administração sob a forma de aerossóis ou aspersões são adequadas, v.g. as soluções, suspensões ou emulsões do ingrediente activo de fórmula estrutural I num solvente farmacêuticamente aceitável, tal como o etanol ou a água, ou uma mistura destes solventes. A formulação pode ainda conter, conforme necessário, outros adjuvantes farmacêuticos, tais como agentes tensioactivos, emulsionantes e estabilizadores e bem assim um gás propulsor. De um modo geral, uma tal preparação contém o ingrediente activo numa concentração compreendida entre cerca de 0,1% e 10% em peso e em especial entre cerca de 0,3% e 3% em peso.

A dosagem do ingrediente activo de fórmula estrutural I que se irá administrar e a frequência de administração dependem da intensidade e da duração da acção dos compostos utilizados; além disso, dependem também do tipo e da gravidade da doença que se pretende tratar, bem como do sexo, idade, massa corporal e resposta do mamífero que se pretende tratar.

Em média a dose diária de um composto de fórmula estrutural I para um paciente com uma massa corporal de cerca de 75 kg é pelo menos de 0,001 mg/kg de massa corporal, de preferência pelo menos de 0,01 mg/kg de massa corporal, até um máximo de 10 mg/kg de massa corporal e de preferência não irá além de 1 mg/kg de massa corporal. Em inícios agudos da doença, por exemplo, imediatamente após a ocorrência de um enfarte cardíaco, podem ser também necessárias

f. l. A

doses mais elevadas e mais frequentes, v.g., até 4 doses individuais por dia. Em particular, para administração por via i.v., por exemplo, a um paciente que sofreu um enfarte e que está sob cuidados intensivos, podem ser necessários até 100 mg por dia.

Listagem das abreviaturas

AIBN	α, α -azo-bis-isobutironitrilo
Bn	benzilo
Salmoura	solução aquosa saturada de NaCl
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
IQD	ionização química por dessorção
DIP	éter diisopropílico
DMA	dimetilacetamina
DME	dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
EE	Acetato de etilo (EtOAc)
IE	impacto electrónico
eq.	Equivalente
EP	Ionização por electrovaporização
Et	etilo
BAR	bombardeamento atómico rápido
HEP	n-heptano
HOAc	ácido acético
Me	metilo
MeOH	metanol
p.f.	ponto de fusão
MTB	éter terc-butil-metílico
NBS	N-bromo-succinimida
NMP	N-metilpirrolidona
TA	temperatura ambiente
THF	tetra-hidrofurano
TMU	N,N,N',N'-tetrametil-ureia
Tol	tolueno
SNC	sistema nervoso central

f. l. A

Parte experimental

Procedimento geral para a preparação de benzoíl-guanidinas (I)

Variante A: a partir de ácidos benzóicos (II, L = OH)

Com o derivado de ácido benzóico de fórmula estrutural II, dissolvido para uma concentração de 0,01 M, preparou-se uma suspensão em 60 mL de THF anidro e a seguir misturou-se com 1,78 g (0,011 M) de carbonildiimidazol. Depois de se agitar durante 2 horas à TA juntou-se à solução de reacção 2,95 g (0,05 M) de guanidina. Depois de se agitar de um dia para o outro, removeu-se o THF por destilação sob pressão reduzida (evaporador rotativo), misturou-se com água, ajustou-se o pH para um valor entre 6 e 7 com HCl 2N e removeu-se por filtração a benzoíl-guanidina correspondente (fórmula estrutural I). A benzoíl-guanidina assim obtida pode ser convertida no sal correspondente por tratamento com uma solução aquosa, metanólica ou etérea de ácido clorídrico ou com outros ácidos farmacologicamente aceitáveis.

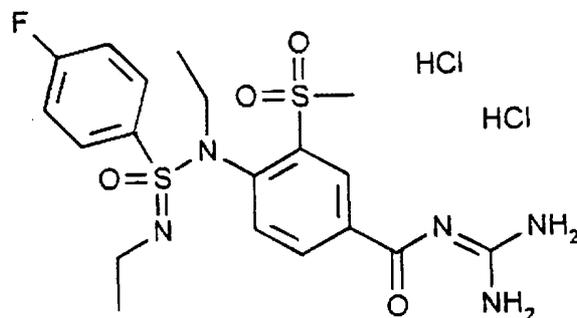
Procedimento geral para a preparação de benzoíl-guanidinas (I)

Variante B: a partir de ésteres alquílicos de ácido benzóico (II, L = O-alquilo)

Dissolveu-se 5 mmol de éster alquílico do ácido benzóico de fórmula estrutural II e também 25 mmol de guanidina (base livre) em 15 mL de isopropanol, ou então colocou-se em suspensão em 15 mL de THF, e aqueceu-se ao refluxo (duração típica da reacção: entre 2 e 5 horas) até à conversão total (controlo por camada fina). Removeu-se o solvente por destilação sob pressão reduzida (evaporador rotativo), retomou-se em 300 mL de EE e lavou-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 50 mL de uma solução de NaHCO₃. Secou-se sobre Na₂SO₄, removeu-se o solvente por destilação *in vacuo* e submeteu-se a cromatografia através de gel de sílica com um eluente adequado, v.g. EE/MeOH a 5.1. (Formação de sal de acordo com a variante A).

f l a

Exemplo 1: dicloridrato de 4-(4-fluorobenzeno-N,N'-diethyl-sulfimidamóil)-3-metilsulfonil-benzoil-guanidina



a. N,N'-diethylimidamida do ácido 4-fluorobenzeno-sulfónico

Agitou-se, à temperatura de -30°C , 146 mL de uma solução aquosa de etilamina a 70% com 30,8 mL de bromo. Deixou-se aquecer até -5°C , depois adicionou-se gota a gota 19,2 mL de 4-fluorotiofenol e agitou-se durante 5 horas à TA. Em seguida misturou-se a solução de reacção em primeiro lugar com 100 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_3 e depois com 200 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e extraiu-se 5 vezes, utilizando de cada uma das vezes 200 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 , eliminou-se o solvente sob vácuo e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica com uma mistura de EE/Tol/MeOH a 5.5:2. Obteve-se 1,8 g de um óleo incolor.

F_r (EE/Tol/MeOH a 5:5:2) = 0,68

EM (EP): 231 (M+H)⁺

b. Ácido 5-carboxi-2-fluorobenzeno-sulfínico

Dissolveu-se 15,6 g (0,124 M) de sulfito de sódio, à temperatura de 70°C , em 120 mL de água. Mantendo a temperatura, adicionou-se simultânea e progressivamente 23,8 g (0,1 M) de ácido 4-flúor-3-cloro-sulfonil-benzóico e NaOH 10 N, mantendo o valor do pH entre 9 e 10 (reacção exotérmica). Agitou-se durante 3 horas à temperatura de 70°C , manteve-se sob agitação durante 15 minutos com carvão A e depois filtrou-se. Ajustou-se o pH do filtrado, sob arrefecimento externo, para um valor compreendido entre 0 e 1, utilizando para tal ácido clorídrico concentrado, e removeu-se por filtração o

f l A

ácido 5-carboxi-2-fluorobenzeno-sulfínico cristalino. Cristais incolores, p.f.: 167°C-170°C.

c. Sal dissódico do ácido 5-carboxi-2-fluorobenzeno-sulfínico

Obtido por introdução de 17,2 g (0,084 M) de ácido 5-carboxi-2-fluorobenzeno-sulfínico numa solução agitada constituída por 6,72 g (0,168 M) de NaOH numa mistura de 150 mL de metanol e 30 mL de água; após a filtração do material suspenso, removeu-se o solvente por destilação e deixou-se o resíduo cristalizar a partir de acetona.

Substância cristalina incolor, p.f.: > 320°C.

d. Éster metílico do ácido 4-flúor-3-metilsulfonil-benzóico

A uma suspensão de 15 g (0,06 M) de sal dissódico do ácido 5-carboxi-2-fluorobenzeno-sulfínico em 80 mL de DMF anidra adicionou-se 30 g (0,21 M) de iodeto de metilo, agitou-se durante 6 horas à temperatura de 60°C, removeu-se o solvente por destilação e misturou-se o resíduo com água. Agitou-se durante 30 minutos, sob arrefecimento com gelo, e removeu-se por filtração o precipitado.

Substância cristalina incolor, p.f.: 102°C-105°C.

e. Éster metílico do ácido 4-(4-fluorobenzeno-N,N'-dietilsulfimida-moíl)-3-metilsulfonil-benzóico

Dissolveu-se 461 mg de N,N'-dietilimidamida do ácido 4-fluorobenzeno-sulfónico e 464 mg de éster metílico do ácido 4-flúor-3-trifluorometil-benzóico em 10 mL de NMP, adicionou-se 2,0 g de Cs₂CO₃ e agitou-se durante 3 horas à temperatura de 100°C. Após o arrefecimento, diluiu-se a mistura de reacção com 300 mL de EE e lavou-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 100 mL de água. Secou-se sobre Na₂SO₄ e submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, utilizando DIP. Obteve-se 440 mg de um óleo incolor.

F_r (DIP) = 0,27

EM (BAR): 443 (M+H)⁺

f l A

f. Dicloridrato de 4-(4-fluorobenzeno-N,N'-dietilsulfimidamoíl)-3-metilsulfonil-benzoíl-guanidina

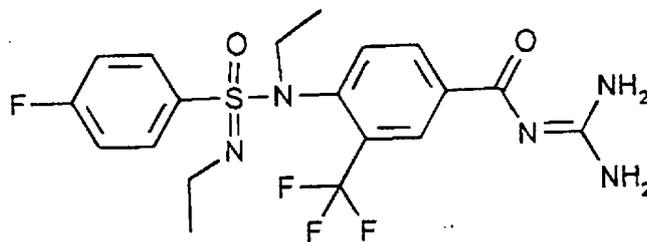
Fez-se reagir 180 mg de éster metílico do ácido 4-(4-fluorobenzeno-N,N'-dietilsulfimidamoíl)-3-metilsulfonil-benzóico de acordo com a variante B do procedimento geral para a preparação de benzoíl-guanidinas. Obteve-se 140 mg de um óleo incolor que foi convertido no seu dicloridrato, utilizando para tal uma solução aquosa de HCl. P.f. (dicloridrato) = 193°C (decomposição)

F_r (EE) = 0,31

EM (EP): 470 (M+H)⁺

O composto em epígrafe do Exemplo 2 foi preparado de um modo análogo ao descrito no exemplo 1, a partir de éster metílico do ácido 4-flúor-3-trifluorometil-benzóico.

Exemplo 2: Dicloridrato de 4-(4-fluorobenzeno-N,N'-dietilsulfimidamoíl)-3-trifluorometil-benzoíl-guanidina



HCl

HCl

Sólido amorfo sem ponto de fusão definido.

F_r (EE) = 0,51

EM (EP): 460 (M+H)⁺

a) Éster metílico do ácido 4-flúor-3-trifluorometil-benzóico

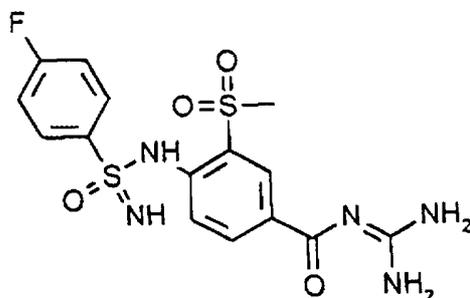
Agitou-se durante 8 horas à temperatura de 60°C uma quantidade de 5 g de ácido 4-flúor-3-trifluorometil-benzóico e 9 mL de SOCl₂ em 50 mL de MeOH. Depois eliminou-se sob vácuo os componentes voláteis e obteve-se 5,1 g de um óleo incolor que foi utilizado sem mais purificação.

F_r (EE/MeOH a 10:1) = 0,74

EM (IQD): 223 (M+H)⁺

f l a

Exemplo 3: 3-Metilsulfonil-4-(4-fluorobenzeno-sulfimidamoil)-benzoil-guanidina



a) N,N'-bis-t-butylimidamida do ácido 4-flúorobenzeno-sulfónico

Arrefeceu-se para -30°C 100 mL de t-butilamina e 30 mL de água e a esta temperatura adicionou-se-lhe gota a gota 6,2 mL de bromo. Depois de se agitar durante 30 minutos a esta temperatura, deixou-se aquecer até à temperatura de -5°C e adicionou-se, gota a gota, uma quantidade de 4,6 g de 4-fluorotiofenol. Deixou-se aquecer até à TA e agitou-se durante 10 horas a esta temperatura. Misturou-se a mistura de reacção com 200 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_3 , adicionou-se 200 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e agitou-se durante 30 minutos. Extraíu-se quatro vezes, utilizando de cada um das vezes 150 mL de EE, secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Retomou-se o resíduo em 200 mL de uma solução aquosa de HCl 1 N, agitou-se durante 1 hora, depois ajustou-se o valor do pH para 9 com Na_2CO_3 e extraíu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 150 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Submeteu-se o resíduo a cromatografia através de gel de sílica, utilizando EE/HEP a 1:2. Obteve-se 3,2 g de um óleo incolor.

F_r (DIP) = 0,40

EM (EP): 287 (M+H)⁺

b) Imidamida do ácido 4-fluorobenzeno-sulfónico

Dissolveu-se 3,1 g de N,N'-bis-t-butylimidamida do ácido 4-fluorobenzeno-sulfónico em 55 mL de uma solução a 33% de HBr em ácido acético glacial e agitou-se durante 10 horas à TA. Misturou-se lentamente a mistura de reacção com 400 mL de uma solução aquosa

f. l. A

saturada de Na_2CO_3 e extraiu-se quatro vezes, utilizando de cada uma das vezes 150 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando MTB como solvente, obteve-se 1,4 g de cristais incolores.

P.f.: 111°C .

F_r (EE/MeOH a 10:1) = 0,44

EM (EP): 175 (M+H)⁺

c) Éster metílico do ácido 3-metilsulfonil-4-(4-fluorobenzeno-sulfimidamoíl)-benzóico

Dissolveu-se 350 mg de imidamida do ácido 4-fluorobenzeno-sulfónico, 460 mg de éster metílico do ácido 4-flúor-3-metilsulfonil-benzóico e 1,96 g de CsCO_3 em 10 mL de NMP e agitou-se durante 4 horas à temperatura de 100°C . A seguir misturou-se a mistura de reacção com 100 mL de uma solução aquosa saturada de NaHCO_3 , extraiu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 100 mL de EE e lavou-se a fase orgânica três vezes, utilizando de cada uma das vezes 50 mL de água. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando MTB, obteve-se 130 mg de um óleo incolor.

F_r (MTB) = 0,58

EM (EP): 387 (M+H)⁺

d) 3-Metilsulfonil-4-(4-fluorobenzeno-sulfimidamoíl)-benzoíl-guanidina

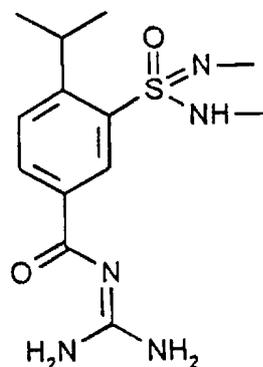
Submeteu-se 120 mg de éster metílico do ácido 3-metilsulfonil-4-(4-fluorobenzeno-sulfimidamoíl)-benzóico a uma reacção de guanilação com 90 mg de guanidina em 1 mL de isopropanol, em conformidade com a variante B do procedimento geral para a preparação de benzoíl-guanidinas. Fez-se reagir durante 3 horas ao refluxo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando EE/MeOH a 5:1, obteve-se 70 mg de um óleo incolor. Ponto de fusão do dicloridrato: 240°C .

F_r (EE/MeOH a 5:1) = 0,14

EM (EP): 414 (M+H)⁺

f L A

Exemplo 4: N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-guanidino-carbonil-benzeno-sulfônico



a) N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-benzeno-sulfônico

Agitou-se, à temperatura de -30°C , 110 mL de uma solução aquosa a 40% de metilamina com 5,7 mL de bromo. Agitou-se durante 30 minutos a esta temperatura, aqueceu-se para -5°C e adicionou-se gota a gota 5,0 mL de 2-isopropiltiofenol. Agitou-se durante 5 horas à TA e depois misturou-se a mistura de reacção com 200 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2SO_3 . Adicionou-se 200 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2CO_3 e agitou-se durante 1 hora à TA. Em seguida extraiu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 150 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando EE, obteve-se 2,8 g de um sólido incolor, p.f. 84°C - 85°C .

F_r (EE) = 0,48

EM (EP): 227 (M+H)⁺

b) N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-iodo-benzeno-sulfônico

Dissolveu-se 2,7 g de N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-benzeno-sulfônico em 10 mL de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, adicionou-se 2,7 g de N-iodo-succinamida e agitou-se durante 4 horas à TA. Adicionou-se a mistura de reacção lentamente, gota a gota, a uma mistura constituída por 150 mL de uma solução aquosa saturada de NaH_2CO_3 e 150 mL de uma

f l A

solução aquosa saturada de Na_2CO_3 . Extraíu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 150 mL de EE, secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando MTB, obteve-se 3,6 g de um óleo incolor.

F_r (MTB) = 0,51

EM (EP): 353 (M+H)⁺

c) N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-n-butoxicarbonil-benzeno-sulfônico

Dissolveu-se 3,6 g de N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-iodo-benzeno-sulfônico, 37,6 mg de acetato de Pd(II), 69,2 mg de 1,3-bis-(difenilfosfino)-propano e 5,1 mL de tri-n-butilamina em 11 mL de n-butanol e 22 mL de DMF e agitou-se durante 6 horas à temperatura de 100°C. Retomou-se a mistura de reacção em 250 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2HCO_3 , adicionou-se 100 mL de água e extraíu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 150 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando EE/HEP a 1:1, obteve-se 340 mg de um óleo incolor.

F_r (EE/HEP a 1:1) = 0,21

EM (EP): 327 (M+H)⁺

d) N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-guanidinocarbonil-benzeno-sulfônico

Dissolveu-se 177 mg de cloridrato de guanidina em 2,5 mL de DMF e adicionou-se uma solução de 190 mg de t-butilato de potássio em 2,5 mL de DMF. Agitou-se durante 1 hora à TA e depois adicionou-se uma solução constituída por 110 mg de N,N'-dimetilimidamida do ácido 2-isopropil-5-n-butoxicarbonil-benzeno-sulfônico em 5 mL de DMF. Agitou-se durante 24 horas à TA, misturou-se com 100 mL de uma solução aquosa saturada de Na_2HCO_3 e extraíu-se três vezes, utilizando de cada uma das vezes 100 mL de EE. Secou-se sobre Na_2SO_4 e eliminou-se o solvente sob vácuo. Por cromatografia através de gel de sílica, utilizando EE/MeOH a 1:8, obteve-se 32 mg de um sólido branco, p.f. 148°C (com decomposição).

F_r (EE/MeOH a 1:8) = 0,21

EM (EP): 312 (M+H)⁺

Dados farmacológicos

Inibição dos permutadores Na^+/H^+ de eritrócitos de coelho

Submeteu-se coelhos da Nova Zelândia (Ivanovas) a uma dieta convencional com 2% de colesterina durante seis semanas, para activar a permuta Na^+/H^+ , podendo então ser determinado o influxo de Na^+ nos eritrócitos mediante fotometria de chama da permuta Na^+/H^+ . Efectuou-se uma colheita do sangue das artérias das orelhas e produziu-se, por '25 IE', heparina potássica não coagulável. Utilizou-se uma porção de cada uma das amostras para determinação dupla do hematócrito por centrifugação. Tomou-se aliquotas de 100 μL para medir o teor original em Na^+ dos eritrócitos.

Para determinar o influxo de sódio sensível à amilorida, efectuou-se a incubação de 100 μL de cada uma das amostras de sangue em 5 mL de um meio hiperosmolar de sal-sacarose (mmol/L: 140 de NaCl , 3 de KCl , 150 de sacarose, 0,1 de ouabaina, 20 de Tris-hidroximetil-aminometano) à temperatura de 37°C e a pH 7,4. Depois lavou-se os eritrócitos três vezes com uma solução, arrefecida com gelo, de MgCl_2 /ouabaina (mmol/L: 112 de MgCl_2 , 0,1 de ouabaina) e efectuou-se a hemólise em 2,0 mL de água destilada. Por fotometria de chama determinou-se o teor de sódio intracelular.

Calculou-se o influxo líquido de Na^+ a partir da diferença existente entre os valores originais de sódio e o teor em sódio dos eritrócitos após a incubação. O influxo de sódio inibidor da amilorida, determinado a partir da diferença entre os teores em sódio dos eritrócitos, após a incubação, com e sem amilorida, foi de 3×10^{-4} mol/L. Procedeu-se de modo idêntico com os compostos de acordo com a invenção.

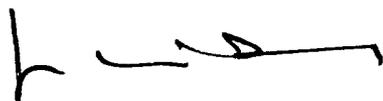
Resultados

Inibição dos permutadores Na^+/H^+

Exemplo	CI_{50} (mmol/L)
1	0,68
2	0,053
3	2
4	6

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2000

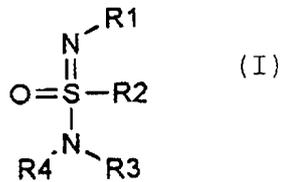
AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



f. l. A

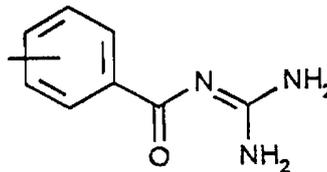
REIVINDICAÇÕES

1. Sulfonimidamida de fórmula estrutural I



em que:

pelo menos um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzóil-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 a 4 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor, cloro, bromo ou iodo, grupos alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, $-\text{C}\equiv\text{N}$ ou CF_3 e grupos de fórmulas gerais $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}(14)$, $\text{R}(22)\text{SO}_2-$, $\text{R}(23)\text{R}(24)\text{N}-\text{CO}-$, $\text{R}(25)-\text{CO}-$, $\text{R}(26)\text{R}(27)\text{N}-\text{SO}_2$, $-\text{OR}(35)$, $-\text{SR}(35)$ ou $-\text{NR}(35)\text{R}(36)$;

o símbolo m representa um dos inteiros 0, 1 ou 2;

o símbolo R(14) representa

um grupo cicloalquilo (C_3-C_8) ou fenilo

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-\text{CF}_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmula geral $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$;

cada um dos símbolos R(15) e R(16) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo $-\text{CH}_3$;

cada um dos símbolos R(22), R(23), R(25) e R(26)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3, 4, 5, 6, 7

ou 8 átomos de carbono ou $-CF_3$ ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_nR(29)$;

o símbolo n representa 0, 1, 2, 3 ou 4;

o símbolo R(29) representa um grupo cicloalquilo (C_3-C_7) ou fenilo

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmula geral $-NR(30)R(31)$;

os símbolos R(30) e R(31) representam um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 3, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

os símbolos R(23), R(25) e R(26) representam átomos de hidrogénio;

cada um dos símbolos R(24) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

os substituintes R(23) e R(24) e bem assim os substituintes R(26) e R(27), considerados em conjunto, formam 5 ou 6 grupos metileno, em que um dos grupos CH_2 pode ser substituído com átomos de oxigénio ou de enxofre ou com grupos $-NH-$, NCH_3 ou $-N$ -benzilo;

cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

ou

os substituintes R(35) e R(36), considerados em conjunto, formam 4-7 grupos metileno, em que um dos grupos CH_2 pode ser substituído com átomos de oxigénio ou de enxofre ou com grupos $-NH-$, NCH_3 ou $-N$ -benzilo;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi ou grupos de uma das fórmulas gerais $SO_2R(5)$, $SO_2NR(6)R(7)$ e $-NR(32)R(33)$;

o símbolo $R(5)$ representa um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono;

cada um dos símbolos $R(6)$ e $R(7)$ representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

cada um dos símbolos $R(32)$ e $R(33)$ representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

o símbolo $R(35)$ representa

um grupo heteroarilo (C_1-C_9)

insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, CH_3 , metoxi, hidroxil, amino, metilamino e dimetilamino;

e cada um dos respectivos restantes substituintes $R(1)$, $R(2)$ e $R(3)$

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(CH_2)_pR(10)$

em que o símbolo p representa 0, 1, 2, 3 ou 4; e

o símbolo $R(10)$ um grupo fenilo insubstituído ou substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo ou metoxi e grupos de fórmulas gerais $-SO_2NR(17)R(8)$ e $-SO_2R(9)$

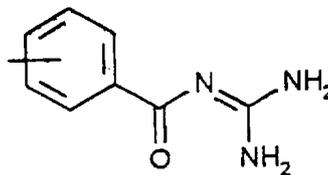
cada um dos símbolos $R(17)$ e $R(8)$ representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

o símbolo $R(9)$ representa um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

f l A

ou os respectivos símbolos restantes R(1) e R(3) representam átomos de hidrogénio,
e o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
e bem assim os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

2. Composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, em que um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzoil-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 a 3 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono, alcenilo com 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou CF₃ e grupos de fórmulas gerais -(CH₂)_m-R(14), R(22)SO₂-, R(23)R(24)N-CO-, R(25)-CO-, R(26)R(27)N-SO₂, -OR(35), -SR(35) ou -NR(35)R(36);
cada um dos símbolos R(22) e R(25) representa independentemente um grupo metilo ou -CF₃;
cada um dos símbolos R(23), R(24), R(26) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;
o símbolo m representa 0, 1 ou 2;
o símbolo R(14) representa um grupo cicloalquilo(C₃-C₆) ou fenilo insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos -CF₃, metilo ou metoxi;
cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;
ou

os substituintes R(35) e R(36), considerados em conjunto, formam 4-6 grupos metileno, em que um dos grupos CH_2 pode ser substituído com átomos de oxigénio ou enxofre ou grupos $-\text{NH}-$ ou $-\text{NCH}_3$;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-\text{CF}_3$, metilo ou metoxi ou grupos de fórmulas gerais $\text{SO}_2\text{R}(5)$ e $\text{SO}_2\text{NR}(6)\text{R}(7)$;

o símbolo R(5) representa um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

cada um dos símbolos R(6) e R(7) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo heteroarilo (C_1-C_9)

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos $-\text{CF}_3$, CH_3 e metoxi;

e cada um dos respectivos restantes substituintes R(1), R(2) e R(3)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 átomos de carbono ou um grupo de fórmula geral $(\text{CH}_2)_p\text{R}(10)$ em que o símbolo p representa 0, 1 ou 2; e

o símbolo R(10) um grupo fenilo insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-\text{CF}_3$, metilo ou metoxi e grupos de fórmulas gerais $-\text{SO}_2\text{NR}(17)\text{R}(8)$ e $-\text{SO}_2\text{R}(9)$

cada um dos símbolos R(17) e R(8) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

o símbolo R(9) representa um grupo metilo ou etilo;

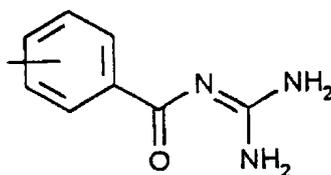
ou os respectivos símbolos restantes R(1) e R(3) representa átomos de hidrogénio,

f l A

e o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

3. Composto de fórmula estrutural (I) de acordo com a reivindicação 1, em que:

um dos três símbolos R(1), R(2) e R(3) representa um grupo benzoíl-guanidina de fórmula estrutural



em que o radical fenilo é insubstituído ou então é substituído com 1 ou 2 substituintes seleccionados entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou CF₃ e grupos de fórmulas gerais R(14), R(22)SO₂-, R(23)R(24)N-CO-, R(25)-CO-, R(26)R(27)N-SO₂, -OR(35), -SR(35) e -NR(35)R(36);

cada um dos símbolos R(22) e R(25) representa independentemente um grupo metilo ou -CF₃;

cada um dos símbolos R(23), R(24), R(26) e R(27) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo;

o símbolo R(14) representa um grupo cicloalquilo(C₃-C₆) ou fenilo

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos -CF₃, metilo ou metoxi;

cada um dos símbolos R(35) e R(36) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou

o símbolo R(35) representa um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro,

f L A

grupos $-CF_3$, metilo, metoxi ou SO_2CH_3 ou grupos de fórmula geral $SO_2NR(6)R(7)$;

cada um dos símbolos R(6) e R(7) representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

ou

o símbolo R(35) representa

um grupo heteroarilo (C_1-C_9)

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro e grupos $-CF_3$, CH_3 e metoxi;

e cada um dos respectivos restantes substituintes R(1), R(2) e R(3)

representa independentemente um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono ou um grupo fenilo

insubstituído ou substituído com um substituinte seleccionado entre o conjunto constituído por átomos de flúor ou cloro, grupos $-CF_3$, metilo, metoxi ou $-SO_2CH_3$ e grupos de fórmula geral $-SO_2NR(17)R(8)$

cada um dos símbolos R(17) e R(8)

representa independentemente um átomo de hidrogénio ou um grupo metilo ou etilo;

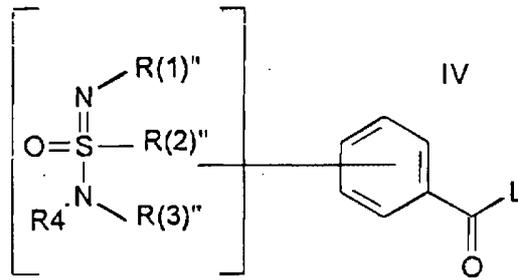
ou o símbolo R(1) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono;

ou o símbolo R(3) representa um átomo de hidrogénio;

ou o símbolo R(4) representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alquilo com 1, 2, 3 ou 4 átomos de carbono.

4. Processo para a preparação de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de no composto de fórmula estrutural IV, na qual pelo menos um dos substituintes R(1''), R(2'') ou R(3'') possui as significações definidas para os substituintes R(1), R(2) e R(3), mas que em vez do grupo guanidina suporta um grupo removível L facilmente clivável,

f. l. A



o grupo removível L nucleofílico facilmente clivável ser substituído por guanidina.

5. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento de arritmias.
6. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de enfartes cardíacos.
7. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia da angina de peito.
8. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de isquêmias cardíacas.
9. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de isquêmias dos sistemas nervosos central e periférico e das apoplexias.
10. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o

tratamento ou para a profilaxia de isquémias dos órgãos periféricos e das articulações.

11. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento ou para a profilaxia de estados de choque.
12. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para aplicação em intervenções cirúrgicas e transplantes de órgãos.
13. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para a conservação e armazenagem de transplantes para disponibilidade cirúrgica.
14. Utilização de um composto de fórmula estrutural I de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de um medicamento para o tratamento de doenças nas quais a proliferação celular é a causa primária ou secundária.
15. Medicamento caracterizado pelo facto de conter um teor eficaz de um composto de fórmula estrutural I de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3.

Lisboa, 18 de Fevereiro de 2000

AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

