



(11) *Número de Publicação:* PT 762877 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/135 A C07C211/28 B
C07C211/30 B C07D209/08 B

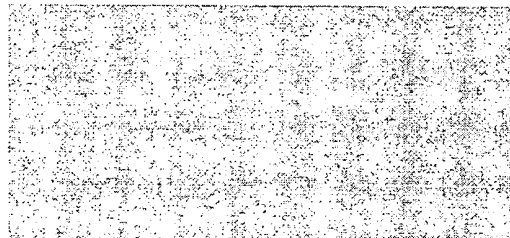
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.06.02</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1994.06.03 US 254032 1994.06.24 US 265512</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.03.19</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.03.21</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> THEJMDE TRUST 38 HARTMAN ROAD NEWTON, MASSACHUSETTS 02159 US</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> DAVID R. ELMALEH US ALLAN J. FISCHMAN US</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT</p>
---	--

(54) *Epígrafe:* ARILALQUILAMINAS META-SUBSTITUÍDAS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DE DIAGNÓSTICO

(57) *Resumo:*

ARILALQUILAMINAS META-SUBSTITUÍDAS E SUAS APLICAÇÕES
TERAPÊUTICAS E DE DIAGNÓSTICO



Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA **REF.: AF/LS/41791PT**
 Teles.: 01 888 51 51 / 2 / 3
 Linha azul: 01 888 10 78
 Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
 E-mail: inpi @ mail. telepac. pt



INSTITUTO NACIONAL
 DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. <input checked="" type="checkbox"/>	MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 762.877 (11)		N.º Objectos <input type="checkbox"/>	N.º Desenhos <input type="checkbox"/>	DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)	

REQUERENTE (71) **THEJMDE Trust, norte-americana, industrial, com sede em 38 Hartman**
 (NOME E MORADA)
Road, Newton, Massachusetts 02159, Estados Unidos da América
 CODIGO POSTAL _____

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)
ELMALEH, DAVID, R. e FISCHMAN, ALLAN, J.

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPIGRAFE (54)
"ARILALQUILAMINAS META-SUBSTITUÍDAS E
SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E DE
DIAGNÓSTICO"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

A invenção descreve novos compostos arilalquilaminas meta-substituídas. Estes compostos podem ser administrados como fármacos de moléculas pequenas para tratar doenças ou estados patológicos associados a uma insuficiente transmissão nervosa mediada pela serotonina (v.g. a depressão e a obesidade).

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

AGÊNCIA NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 MINISTÉRIO DA ECONOMIA

Descrição

“Arlalquilaminas meta-substituídas e suas aplicações terapêuticas e de diagnóstico”

Os transmissores químicos são moléculas pequenas ou péptidos sintetizados nos neurónios. Há oito substâncias transmissoras de baixo peso molecular, clássicas e geralmente aceites: acetilcolina, dopamina, norepinefrina, serotonina, histamina, glicina, glutamato e ácido γ -aminobutírico (AGAB, GABA em inglês). As substâncias catecolaminas, dopamina, norepinefrina e epinefrina (derivadas do aminoácido tirosina), indolamina, serotonina (derivadas do aminoácido triptofano) e histamina (um imidazol) constituem no seu conjunto as “aminas biogénicas”.

Em resposta a um estímulo adequado, os transmissores químicos são libertados nos interstícios (espaços) sinápticos onde se ligam, em alternativa, a um neurónio pós-sináptico ou a um órgão efector ou são removidos. Há três mecanismos segundo os quais o tecido nervoso se livra de substâncias transmissoras solúveis ou não ligadas: 1) difusão, 2) degradação enzimática (v.g. as monoamina-oxidases degradam as aminas biogénicas) e 3) reincorporação por mecanismos de incorporação de alta afinidade específicos dos transmissores químicos.

Sabe-se que o transmissor químico serotonina medeia a estimulação ou a inibição de diversos músculos lisos e nervos, influenciando assim a secreção das glândulas exócrinas e endócrinas e o funcionamento dos sistemas respiratório, cardiovascular e nervoso central. Sabe-se que os neurónios serotoninérgicos estão implicados na regulação do sono, apetite, selecção de nutrientes, pressão sanguínea, humor, secreções endócrinas, agressividade e muitas outras respostas a estímulos externos.

22

São conhecidos determinados fármacos e substâncias químicas que afectam o nível ou a actividade da serotonina, produzindo assim um efeito terapêutico. Por exemplo, descobriu-se que é possível aumentar os níveis da serotonina endógena por administração do seu precursor triptofano. Além disso, admite-se que os fármacos fluoxetina (Prozac) e trazodona aumentam a disponibilidade da serotonina nos espaços pré-sinápticos, mediante o bloqueio da sua reincorporação pelos neurónios pré-sinápticos. Estes fármacos revelaram ser úteis clinicamente no tratamento da depressão e para estimular as perdas de peso. Há outros dois "bloqueadores da incorporação da serotonina", a fenfluramina e o seu metabolito principal norfenfluramina, que revelaram ser úteis clinicamente no tratamento da depressão e da obesidade. Para além de bloquear a incorporação da serotonina pelos neurónios pós-sinápticos, parece que a norfenfluramina reforça a libertação de serotonina a partir das vesículas pré-sinápticas.

Embora os bloqueadores de incorporação da serotonina seja considerados como a classe mais eficaz de antidepressivos (comparativamente com os inibidores das monoamina-oxidases, tais como a fenelzina, e os compostos tricíclicos, tais como a imipramina e a amitriptilina), os compostos presentemente disponíveis têm efeitos secundários associados. Por exemplo, o composto fluoxetina (Prozac[®]) está associado a um comportamento agressivo.

Novos compostos que aumentassem a disponibilidade de serotonina nas junções sinápticas neuronais serotoninérgicas *in vivo* poderiam ser úteis para o tratamento de diversas doenças e estados patológicos associados com uma inadequada transmissão dos nervos mediada pela serotonina.

Descreve-se adiante exemplos de novas arilalquilaminas meta-substituídas que possuem uma elevada especificidade para os neurónios serotoninérgicos. As arilalquilaminas meta-substituídas preferidas são facilmente incorporadas pelo sistema nervoso central e pelos

73

órgãos periféricos inervados pelos neurónios serotoninérgicos. Há outras arilalquilaminas meta-substituídas preferidas que se ligam com elevada afinidade aos neurónios serotoninérgicos.

Também se descreve adiante fármacos de moléculas pequenas que compreendem os novos compostos arilalquilaminas meta-substituídas. São abordadas as aplicações terapêuticas das novas moléculas pequenas para tratar ou evitar uma doença ou um estado patológico associado a uma inadequada transmissão nervosa mediada pela serotonina. Nos casos preferidos, a doença ou o estado patológico é a depressão ou a obesidade. De acordo com o método preferido para o tratamento da obesidade, administra-se a composição farmacêutica em conjunto com um fármaco termogénico.

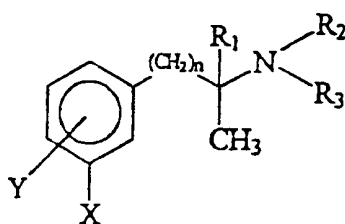
Também se descreve aqui as arilalquilaminas meta-substituídas marcadas e as aplicações dessas composições marcadas. De acordo com uma variante, as arilalquilaminas meta-substituídas marcadas podem ser administradas *in vivo* ou *in vitro* e podem ser monitorizadas por meio de um marcador adequado para a medição da ligação da serotonina ou de um ligando da serotonina aos neurónios serotoninérgicos. Os métodos preferidos para monitorizar *in vivo* as arilalquilaminas meta-substituídas marcadas incluem a tomografia de emissão de positrões (TEP), a tomografia simples computadorizada de emissão de fótons (TSCEF) ou a aquisição de imagens por ressonância magnética (IRM).

As moléculas pequenas agora divulgadas são facilmente incorporadas *in vivo* pelos neurónios serotoninérgicos do sistema nervoso central (isto é, do cérebro e da medula espinal) e periféricamente no coração, pulmões, fígado, baço, rins e glândulas supra-renais. Estes compostos de moléculas pequenas devem pois ser agentes terapêuticos seguros e eficazes. Além disso, alguns dos compostos possuem uma elevada afinidade para os neurónios serotoninérgicos. Estes compostos devem ser agentes terapêuticos especialmente potentes e se forem marcados devem ser agentes úteis para aquisição de imagens. Além do mais,

alguns dos compostos são mais resistentes ao catabolismo *in vivo* (v.g. por acção das monoamina-oxidases), apenas sendo necessária uma dose diminuta para se conseguir obter um efeito terapêutico. Por tal motivo, os fármacos de moléculas pequenas, agora divulgados, devem ter poucos ou mesmo nenhuns efeitos secundários. Além disso, a estrutura dos compostos indica que as arilalquilaminas meta-susbtituídas (ao contrário das anfetaminas que não são meta-substituídas) é a de fármacos que não criam habituação.

Outras particularidades e vantagens tornar-se-ão mais evidentes a partir da memória descritiva minuciosa subsequente.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, esta proporciona uma arilalquilamina meta-substituída que compreende os enantiómeros D(+) ou L(-) de fórmula estrutural seguinte:



em que

X = CF₃, CH₃, C₂H₅ ou CCl₃;

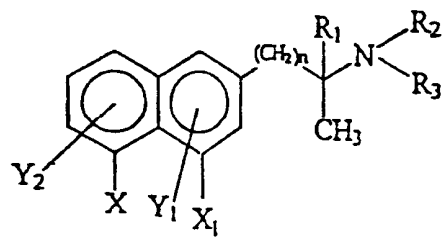
Y = Cl ou Br; orto, para ou meta em relação a X;

n = 1, 2 ou 3;

R₁ = H e R₂ e R₃ = grupos acilo, alquileno, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo;

R₁ = CH₃ e R₂ e R₃ = H ou grupos acilo, alquileno, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo.

De acordo com um segundo aspecto alternativo da presente invenção, esta proporciona compostos que compreendem os isómeros D(+) ou L(-) de fórmula estrutural seguinte:



em que

$X = H$ e $X_1 = CF_3, CH_3, C_2H_5$ ou CCl_3 ; ou

$X_1 = H$ e $X = CF_3, CH_3, C_2H_5$ ou CCl_3 ;

$Y_1 = Cl$ ou Br ; orto, para ou meta em relação a X ;

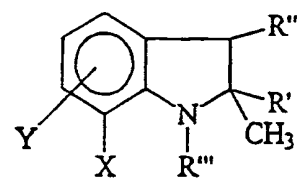
$Y_2 = Cl$ ou Br ; orto, para ou meta em relação a X ;

$n = 1, 2$ ou 3 ; e

$R_1 = H$ e R_2 e $R_3 =$ grupos acilo, alquilo, alquilenos, alcenilenos, alquinilenos, alcenilo e alquínilo; ou

$R_1 = CH_3$ e R_2 e $R_3 = H$ ou grupos acilo, alquilenos, alcenilenos, alquinilenos, alcenilo e alquínilo.

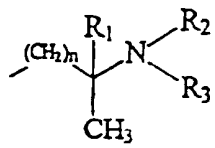
De acordo com outro aspecto alternativo da presente invenção, esta proporciona compostos que compreendem os enantiómeros D(+) ou L(-) de fórmula estrutural seguinte:



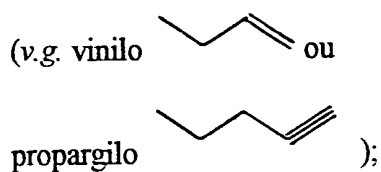
em que

$R' = H$ ou CH_3 ;

$R'' = H$, acilo, alquilo ou um grupo de fórmula geral



R''' = acilo, alquilo, alquilenlo, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo



n = 1, 2 ou 3; e

R₁ = H e R₂ e R₃ = grupos alquilenlo, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo; ou

R₁ = CH₃ e R₂ e R₃ = H ou grupos alquilo, alquilenlo, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo.

Os grupos alquilenlo, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo (doravante designados por grupos hidrocarbonados) que compreendem os grupos R podem ser de cadeias lineares ou ramificadas e saturados ou insaturados. Os grupos insaturados podem possuir um único local de insaturação ou uma multiplicidade de locais de insaturação. De preferência, os grupos hidrocarbonados possuem até cerca de 10 átomos de carbono, mais preferencialmente até cerca de 6 átomos de carbono e muito mais preferencialmente até cerca de 3 átomos de carbono.

Um grupo hidrocarbonado que possuam três átomos de carbono ou menos é considerado um grupo hidrocarbonado inferior. Por exemplo, um grupo alquilo que possua três átomos de carbono ou menos é um grupo alquilo inferior. Como exemplos de grupos hidrocarbonados inferior que podem ser utilizados na presente invenção refere-se os seleccionados entre metilo, metileno, etilo, etileno, etenilo, etenileno, etinilo, etinileno, propilo, propileno, propenilo, propenileno, propinilo e propinileno. Como exemplos de grupos hidrocarbonados superiores (entre quatro e cerca de dez átomos e carbono) refere-se os seleccionados entre butilo, t-butilo, butenilo, butenileno, butinilo, butinileno, nonilo, nonileno, nonenilo, nonenileno, noninilo e noninileno.

21

Os grupos alquilo ou alquilenos podem ser substituídos com um ou vários átomos de oxigénio ou halogénio para formar grupos alcoxi, haloalquilo, alcoxiénio e haloalquilenos. Os grupos alcoxi e haloalquilo também podem ser de cadeia linear ou ramificada e de preferência são constituídos no máximo por cerca de 6 átomos de carbono e mais preferencialmente até cerca de 3 átomos de carbono. O termo "halogénio" é reconhecido na especialidade e compreende os átomos de cloro, flúor, bromo e iodo. Os grupos hidrocarbonados substituídos que são úteis são idênticos aos grupos hidrocarbonados referidos *supra*, com excepção da incorporação do(s) átomo(s) de oxigénio ou halogénio nos grupos. Devido ao facto de os compostos de grupo alcoxi, haloalcoxi, alcoxiénio e haloalquilenos serem menos lipofílicos, podem não agir como agonistas da serotonina, conforme adiante descrito, mas pelo contrário provam ser antagonistas da serotonina ou agonistas da dopamina quando administrados a um paciente *in vivo*.

Os compostos preferidos compreendem os enantiómeros D e L de N-metil-β-metil-3-trifluorofeniletilamina; N-3-iodo-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofeniletilamina; N-3-(E)-tributil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofeniletilamina e N,N-dimetil-β-metil-3-trifluorofeniletilamina, os quais podem ser preparados conforme descrito especificamente no exemplo 1 seguinte, fazendo-se referência ao desenho em anexo que mostra um método esquemático para sintetizar e efectuar a resolução do composto β-metil-3-trifluorometilfeniletilemina nos seus enantiómeros D(+) e L(-).

Para além dos procedimentos de síntese descritos no exemplo 1, os compostos de fórmula estrutural em que $R_1 = H$ podem ser preparados fazendo reagir o correspondente precursor arilo, cetona com borocianeto de sódio na presença de acetato de amónio para se obter as aminas primárias. É possível efectuar a resolução das aminas primárias por CLER

quiral ou por recristalização com sais D ou L conhecidos, conforme ilustrado esquematicamente na figura 1 para a resolução de N-metil-β-metil-3-trifluorofeniletilamina.

É possível preparar uma série de arilalquilaminas ($R_1 = CH_3$) fazendo reagir os correspondentes ácidos arilalquílicos com cloreto de tionilo em etanol para se obter um éster etílico. A reacção do éster com um reagente alquílico de Grignard irá proporcionar o álcool terciário. Uma outra reacção com NaCN e ácido sulfúrico concentrado em ácido acético glacial (uma reacção de Ritter) proporciona o derivado de grupo N-formilo. Por hidrólise em ácido clorídrico etanólico obtém-se a amina primária. A redução dos derivados de grupo N-formilo com hidreto de alumínio e lítio irá proporcionar as N-metil-arilalquilaminas. As reacções subsequentes com iodetos de alquilo irão proporcionar diversos compostos.

Os composto arilalquilamina meta-substituídos sintetizados podem ser caracterizados utilizando métodos convencionais de obtenção dos espectros de RMN de campo intenso e também por IV, EM e rotação óptica. Para a medição da pureza é possível recorrer às técnicas de análise elementar, CCF e/ou CLER. É preferível uma pureza superior a 98%. Também é possível utilizar a CCF ou a CLER para caracterizar compostos mais lipofílicos.

Os compostos arilalquilamina meta-substituídos podem ser preparados como bases livres ou sais (v.g., os sais naftaleno-1,5-dissulfonato, tartarato ou cloridrato). A reacção da amina livre com o ácido correspondente dá origem ao sal pretendido.

Uma vez preparados, os compostos arilalquilamina meta-substituídos elegíveis podem ser pesquisados para se determinar a capacidade de se ligarem aos neurónios serotoninérgicos, v.g. administrando a um paciente um composto marcado e monitorizando a sua ligação *in vivo* (v.g. conforme descrito no exemplo 2 subsequente) ou *in vitro* (v.g. conforme descrito por Madras *et al.*, (1989) *Mol. Pharmacol.* 36:518-524). É possível testar um composto arilalquilamina meta-substituído particular para se pesquisar a sua selectividade e a incorporação tecidual, conforme descrito no exemplo 3 subsequente.

Aplicações terapêuticas das arilalquilaminas meta-substituídas

Admite-se que as arilalquilaminas meta-substituídas se ligam de forma específica aos neurónios serotoninérgicos de uma forma que bloqueia a "reincorporação", daí resultando uma disponibilidade maior para ligação aos receptores serotoninérgicos nos neurónios pós-sinápticos. Este mecanismo de acção proposto baseia-se num certo grau de semelhança de estruturas entre as arilalquilaminas agora divulgadas e o composto fenfluramina. O composto D-fenfluramina é uma anfetamina halogenada a que falta a capacidade das anfetaminas para libertar catecolaminas. Presume-se que a sua utilidade como supressores do apetite e para o tratamento do autismo infantil resulte da sua capacidade para inibir a reincorporação pré-sináptica da serotonina e a capacidade do seu metabolito principal, o composto D-norfenfluramina, para reforçar a libertação da serotonina (Sarkissian, C.F. *et al.*, Brain Research 529:294-301 (1990) e patente de invenção norte-americana nº 4 999 382).

Com base na ligação específica e no mecanismo de acção das arilalquilaminas meta-substituídas, descreve-se adiante diversas aplicações terapêuticas para as novas moléculas pequenas. De acordo com uma variante, administra-se uma quantidade conveniente de uma arilalquilamina meta-substituída a um paciente para lhe tratar ou evitar uma doença ou um estado patológico associado a uma inadequada transmissão nervosa mediada pela serotonina. Como exemplos de doenças refere-se a depressão (unipolar e bipolar e também a depressão associada a psicoses e à doença de Alzheimer) e ainda a obesidade. Os compostos também devem ser úteis no tratamento de sintomas associados a uma inadequada transmissão nervosa mediada pela serotonina, por exemplo, nas doenças obsessivas-compulsivas, doenças alimentares aberrantes, síndrome de Tourette, ansiedade, agressão, impulsividade, enxaquecas, hemicrânicas, dependência do álcool ou de narcóticos, estados patológicos de choro, doenças afectivas sazonais, estados de pânico, como suplementos para dietas de diminuto valor calórico,

andropausa, menopausa, síndrome pós-menstrual, doenças dolorosas, traumas, sintomas associados à diabetes, disfunções da libido e sintomas associados a uma fraca concentração sérica do colesterol. Há também alguns compostos que podem favorecer a função cognitiva e a saúde mental. Além disso, admite-se que os compostos fortemente lipofílicos, capazes de actuarem como antagonistas da dopamina, possam ser úteis para aliviar os sintomas associados à supressão de narcofármacos. Para além de serem administrados para fins terapêuticos, os compostos podem ser tomados profilacticamente para fazer baixar o risco de doenças cardíacas, cancerosas ou infecções patogénicas.

Tal como aqui utilizado o termo “depressão” é um termo clínico que designa uma doença afectiva que engloba a depressão unipolar (depressão principal) e a depressão bipolar (doença maniaco-depressiva), conforme descrito, v.g. por Kandel, Eric R. *et al.* em *Principles of Neural Science*, 3ª ed-, Elsevier, Nova Iorque 1991, págs. 870-880. Além disso, a depressão clínica pode estar associada a outros estados patológicos, tais como a doença de Alzheimer, episódios psicóticos, senescência, cancro e outras doenças crónicas ou terminais.

Uma “psicose” ou um “episódio psicótico” é um estado mental discreto e frequentemente reversível que se não for tratado pode durar muitos meses e em que o paciente perde a capacidade para enfrentar a realidade. A perda de capacidade para enfrentar a realidade pode estar associada a outras perturbações do funcionamento mental superior, especialmente alucinações, desilusões, pensamento incoerente, memória desordenada e confusão.

A doença de Alzheimer ou simplesmente “Alzheimer” é uma doença que se caracteriza por uma destruição progressiva dos neurónios colinérgicos, daí resultante uma redução da actividade da colina-acetil-esterase (até 90%). A doença de Alzheimer está associada à perda de memória, à depressão e a uma actividade física diminuída. Demonstrou-se já que os inibidores da monoamina-oxidase são úteis para o tratamento da depressão em pacientes

com doença de Alzheimer. Também há estudos que comprovaram que os níveis de monoamina-oxidase aumentam com a idade e que os doentes que padecem de demência têm níveis de monoamina-oxidase superiores aos dos pacientes de contraprova compensados etariamente. Estes factores fundamentam a utilidade dos fármacos de moléculas pequenas, aqui descritas, para o tratamento da doença de Alzheimer e da depressão que lhe está associada.

Demonstrou-se já que os fármacos para os quais se confirmou que têm utilidade para o tratamento da depressão actuam por circuitos serotoninérgicos. Conforme aqui se disse anteriormente, presume-se que os fármacos fluoxetina (Prozac) e trazodona, vulgarmente utilizados no tratamento da depressão, aumentam a disponibilidade da serotonina nos interstícios pré-sinápticos bloqueando a sua reincorporação pelos neurónios pré-sinápticos. Há outros dois “bloqueadores da incorporação da serotonina”, o composto fenfluramina e o seu metabolito principal norfenfluramina, para os quais se demonstrou também que têm utilidade clínica no tratamento da depressão. Além disso, presume-se que a classe de antidepressivos (v.g. fenelzina e isocarboxazida) inibidores da monoamina-oxidase produza um nível maior de serotonina nas junções sinápticas devido ao facto de evitarem a sua degradação por acção das monoamina-oxidases.

O termo “obesidade” designa uma patologia caracterizada por um excesso de gordura acima daquela que é necessária para manter a saúde. A patogénese da obesidade está relacionada com os comportamentos alimentares, os mecanismos corporais de armazenagem da gordura e influências genéticas e psicológicas. Além disso, determinados medicamentos (v.g., esteróides, imipramina, trazadona, desipramina e compostos tricíclicos) podem ser a causa da obesidade ou contribuir para ela. Sabe-se que determinados inibidores da reincorporação da serotonina, tais como a fluoxetina (Prozac) e a fenfluramina (cloridrato de fenfluramina (Pondimin)) têm o efeito de reduzirem o peso (ver, por exemplo, a patente de invenção norte-americana nº 4 999 382).

Para fins terapêuticos é possível administrar a um paciente uma quantidade eficaz de uma arilalquilamina meta-substituída por um processo qualquer que permita que uma molécula pequena seja incorporada pelo órgão adequado e que vá efectuar a sua função pretendida nos neurónios serotoninérgicos. As vias de administração preferidas são a oral e a transdermal (v.g., por meio de um emplastro). Como exemplos de outras vias de administração refere-se a injeção (subcutânea, intravenosa, parentérica, intraperitoneal, intratecal, etc.). A injeção pode ser em *bolus* ou sob a forma de infusão contínua. O composto arilalquilamina meta-substituído, dependendo da via de administração, pode ser recoberto ou distribuído por um material seleccionado para o proteger das condições naturais que possam afectar prejudicialmente a sua capacidade para desempenhar a sua função pretendida, aumentar a sua disponibilidade *in vivo* ou aumentar a sua incorporação por um órgão específico.

As arilalquilaminas meta-substituídas de moléculas pequenas podem ser administradas por si sós ou em conjunto com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Tal como aqui utilizada, a expressão "veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico" designa as substâncias que podem ser administradas conjuntamente com uma arilalquilamina meta-substituída e que permitam que a molécula pequena desempenhe a sua função pretendida. Como exemplos de tais veículos refere-se os seleccionados entre soluções, solventes, meios dispersivos, agentes retardadores, emulsões e outros que tais. A utilização de tais meios como portadores de substâncias farmacologicamente activas é um assunto bem conhecido na especialidade. Qualquer outro veículo convencional conveniente para utilização com os compostos arilalquilaminas meta-substituídas também faz parte do âmbito da presente invenção.

Além do mais, os fármacos de moléculas pequenas podem ser administrados em conjunto com outros agentes activos, por exemplo, para tratar ou evitar a obesidade; as moléculas pequenas podem ser co-administradas com um fármaco termogénico, tal como a

efedrina, um derivado da xantina, tal como a cafeína, a teofilina, as anfetaminas e os agonistas β (Astrup *et al.*, Am. J. Clin. Nutr. (Janeiro de 1992) 55 (1 Supl.):246S-248S). Além disso, para tratar ou evitar a depressão, as moléculas pequenas podem ser co-administradas com agentes antidepressivos e outros fármacos. Os compostos arilalquilaminas meta-substituídas podem ser administrados antes, simultaneamente ou após a administração do fármaco termogénico. As arilalquilaminas meta-substituídas também podem ser administradas como um pró-fármaco que irá ser convertido na sua forma activa *in vivo*.

A expressão "quantidade eficaz" de um composto arilalquilamina meta-substituída refere-se a uma quantidade necessária ou suficiente para aumentar o nível de serotonina nas junções sinápticas neuronais serotoninérgicas. A quantidade eficaz pode variar em função de determinados factores, tais como a doença ou o estado patológico que se pretenda tratar, o composto particular arilalquilamina meta-substituída que irá ser administrado, a massa corporal do paciente ou ainda a gravidade da doença ou do estado patológico. Um especialista na matéria pode determinar empiricamente a quantidade eficaz de um composto particular arilalquilamina meta-substituída por si só ou em conjunto com um fármaco termogénico ou com outro agente activo, sem necessitar de fazer experiências desnecessárias.

As doses preferidas para o tratamento da obesidade estão compreendidas no intervalo entre 0,3-1 mg/kg, três vezes por dia. Descobriu-se surpreendentemente que a administração de doses inferiores (*v.g.*, no intervalo entre 0,1-0,3 mg/kg uma vez em cada dois dias) induz realmente um ganho de peso e conseqüentemente pode constituir um tratamento útil para a caquexia, bulimia, anorexia nervosa ou outras doenças associadas à perda de peso. A co-administração dos compostos com outros fármacos pode ou não reduzir a dose administrada.

Arilalquilaminas meta-substituídas radiomarcadas para a aquisição de imagens dos nervos

Os compostos arilalquilaminas meta-substituídas podem ser marcados com diversos agentes para a aquisição de imagens que são conhecidos na especialidade e que em certa medida irão depender dos meios utilizados para a detecção ou para a monitorização do composto *in vivo* ou *in vitro*. Os agentes preferidos para aquisição de imagens para a realização da tomografia por emissão de positrões (TEP) e para a tomografia simples computadorizada por emissão de fótons (TSCEF) incluem os seleccionados entre F-18, Tc-99m e I-123. Os agentes preferidos para aquisição de imagens por ressonância magnética (IRM) contêm um átomo adequado com electrões de momentos magnéticos totais (*spin*) desencontrados ou um radical livre. Um agente de aquisição de imagens pode formar um complexo com um composto arilalquilamina meta-substituída por meio de diversas técnicas bem conhecidas na especialidade. De acordo com uma variante preferencial, o agente para aquisição de imagens é acoplado ao anel arilo da arilalquilamina meta-substituída. Mais preferencialmente, conjuga-se um agente para aquisição de imagens com o átomo de azoto reactivo de uma arilalquilamina meta-substituída.

Os compostos de arilalquilamina meta-substituída que tenham sido marcados com o agente adequado para aquisição de imagens podem ser acrescentados a culturas de neurónios *in vitro* para a determinação das modificações no cérebro associadas às transmissões nervosas da serotonina e para a monitorização da ligação da serotonina ou de um ligando de serotonina aos neurónios serotoninérgicos, *v.g.* conforme descrito por Madras *et al.*, (1989) *Mol. Pharmacol.* 36:518-524,

As arilalquilaminas meta-substituídas marcadas também podem ser injectadas num paciente adequado (*v.g.*, um macaco, um cão, um porco ou uma vaca) e a sua ligação à serotonina pode ser monitorizada *in vivo* (*v.g.*, conforme descrito no exemplo 2 subsequente).

As arilalquilaminas meta-substituídas com elevada afinidade de ligação aos neurónios serotoninérgicos são as sondas mais úteis para a aquisição e imagens porque revelam um nível exíguo de ligação não específica e porque se acumulam em quantidade nas regiões serotoninérgicas.

Exemplo 1: síntese de arilalquilaminas meta-substituídas

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos a 'Aldrich Chemical Company' e foram utilizados sem mais nenhuma purificação. O hidreto de alumínio e lítio e o tetra-hidrofurano (THF) foram adquiridos a 'Fluka Chemical Company' e foram utilizados sem mais nenhuma purificação. Os pontos de fusão foram medidos com um aparelho de medição de pontos de fusão de tipo 'Fisher-Johns' e não foram corrigidos. Os espectros de RMN foram registados com um instrumento 'Bruker Am500' utilizando como solvente $\text{CHCl}_3\text{-d}_3$ e utilizando como padrão interno TMS. Para a preparação de $[^{11}\text{C}]$ -iodeto de metilo utilizou-se um ciclotrão de modelo 'scanditronix MC-17' e um sistema robótico de produção química automatizada 'RB-86'. A análise elementar do carbono, do hidrogénio e do azoto foi realizada nos laboratórios 'Galbraith' (Galbraith Laboratories, Inc.), Knoxville, Tennessee. Foram utilizadas placas de gel de sílica Gf254 fornecidas por 'Analtach, Inc.' para a cromatografia de camada fina e foi utilizada alumina (neutra, tipo III) para a cromatografia em coluna, tendo sido adquirida a 'Aldrich Chemical Company'.

D,L(±)-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina (norfenfluramina)

Num balão de 500 mL, de fundo redondo e de um só gargalo, dotado de uma entrada de azoto, introduziu-se 6,07 g (30 mmol) de 3-trifluorometilfenilacetona, 150 mL de 2-propanol

anidro, 10,1 g (141 mmol) de acetato de amônio, 8 g de crivos moleculares de 3Å e 1,98 g de ciano-boro-hidreto de sódio. Agitou-se a suspensão resultante à temperatura ambiente durante 72 horas. Depois diluiu-se a mistura de reação com 500 mL de metanol e filtrou-se. Concentrou-se o filtrado até se obter um xarope, ao qual se adicionou 250 mL de cloreto de metileno e 150 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 15%. Após a separação extraiu-se a camada aquosa com cloreto de metileno (4 x 100 mL). Lavou-se a fase orgânica combinada, utilizando para o efeito 100 mL de água e 100 mL de uma solução saturada de cloreto de sódio, e depois secou-se sobre sulfato de magnésio. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para se obter 5,93 g de um óleo amarelo ténue. A CCF através de gel de sílica revelou uma mancha principal com um valor de F_r igual a 0,38 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ a 9:1:0,1). Utilizou-se a cromatografia em coluna de alumina (CH_2Cl_2) para a purificação para proporcionar 5,22 g (rendimento de 86%) da base livre racémica pura de β -metil-3-trifluorofenil-etilamina. RMN- ^1H (CDCl_3) (ppm) 7,35-7,47 (4H, m, Ar-H), 3,19 (1H, m, CH), 2,74 (1H, dd, $J = 13,3, 5,5$ Hz, HCH), 2,58 (1H, dd, $J = 13,3, 7,9$ Hz, HCH), 1,27 (2H, s lr, desapareceu com a permuta de D_2O , NH_2), 1,10 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, CH_3). Preparou-se o cloridrato de (\pm)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina fazendo passar uma corrente de ácido clorídrico anidro gasoso através de uma solução de (\pm)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina em éter (2,0 M) e deixando recristalizar a partir de etanol-éter; agulhas incolores; p.f.: 173°C-174,50°C.

D(\pm)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina

Adicionou-se 2,09 g da base livre racémica de β -metil-3-trifluorofenil-etilamina a uma solução de 3,5 g de ácido dibenzoil-D-tartárico anidro em 40 mL de etanol anidro em ebulição. Deixou-se a mistura arrefecer até à temperatura ambiente e depois, por cristalização

lenta, obteve-se 1,44 g do tartarato de dibenzoilo com o aspecto de um composto cristalino branco. A recristalização a partir de 30 mL de metanol anidro proporcionou 0,55 g de um produto cristalino fino; p.f.: 200°C (dec.). Alcalinizou-se o D-tartarato de dibenzoilo com 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4N, seguindo-se a extracção com cloreto de metileno (3 x 15 mL) para libertar 135 mg da base livre de base livre de (+)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina com o aspecto de um óleo amarelo muito ténue, $[\alpha] = +21,1^\circ$ (C = EtOH) [ref. $[\alpha] = +21,5^\circ$ (C = 8,0, EtOH) (18)]

L(-)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina

Adicionou-se lentamente 2,64 g de β -metil-3-trifluorofenil-etilamina racémica a uma solução que continha 4,65 g de ácido dibenzoil-L-tartárico em 30 mL de etanol anidro em ebulição. No final da adição deixou-se a mistura arrefecer até à temperatura ambiente. Por filtração obteve-se 3,63 g de um pó branco. A recristalização a partir de 75 mL de um metanol hidróxido proporcionou 0,75 g de prismas finos. Tratou-se o sal cristalino com 10 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio 4N e depois extraiu-se com cloreto de metileno (3 x 15 mL) para se obter 230 mg da base livre de L(-)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina com o aspecto de um óleo amarelo ténue, $\alpha = -20,5^\circ$ (EtOH).

(\pm)-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina

O procedimento para a preparação de (\pm)-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina é idêntico ao utilizado para a preparação de (\pm)- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina. Preparou-se uma mistura de 6,07 g (30 mmol) de 3-trifluorometilfenilacetona, 10,0 g (150 mmol) do sal cloridrato de metilamina, 1,98 g (30 mmol) de ciano-boro-hidreto de sódio, 8,0 g de crivos

moleculares de 3Å e 160 mL de 2-propanol e depois agitou-se sob uma atmosfera de azoto e à temperatura ambiente durante 48 horas. Após as operações de processamento e purificação realizadas de modo idêntico ao descrito para o composto (d,1)-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina, obteve-se 5,48 g de (±)-N-metil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina pura (rendimento de 85,8%) com o aspecto de um óleo amarelo pálido. RMN-¹H (CDCl₃)s(ppm) 7,35-7,46 (4H, m, Ar-H), 2,80 (2H, m, HCH), 2,62 (1H, m, HCH), 2,41 (3H, s, N-CH₃), 1,30 (1H, s lr, desapareceu com a permuta de D₂O, NH), 1,03 (3H, d, J = 6,1 Hz, CH₃). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃, desacoplamento do próton) s (ppm) 140,5, 132,8, 128,8, 126,0, 123,1, 56,3, 43,3, 34,1, 19,7. Recolheu-se o sal cloridrato de (±)-N-metil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina sob a forma de agulhas incolores a partir de acetato de etilo, p.f.. Análise elementar: encontrado C 51,97%, H 5,97%, N 5,38%; calculado: C 52,08%, H 5,96%, N 5,22%.

[¹¹C]-N-metil-(±)-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina

Produziu-se [¹¹C]-CO₂ por reacção nuclear de ¹⁴N(p,n)¹¹C no ciclotrão e recolheu-se numa espiral feita de cobre em azoto líquido. Depois transferiu-se através de um tubo de secagem de cloreto de cálcio para um balão de reacção que continha 0,5 mL de uma solução 0,1M de hidreto de alumínio e lítio (HAL) em tetra-hidrofurano (THF). Depois de se completar a transferência de [¹¹C]-CO₂, evaporou-se a solução de THF por aquecimento da mistura de reacção a 120°C. Gerou-se iodeto de [¹¹C]-metilo (MeI) adicionando 0,5 mL de uma solução aquosa de ácido iodídrico a 57% ao complexo LiAl(O¹¹CH₃)₄ e destilando o [¹¹C]-MeI através de um tubo de secagem de ascarite. Recolheu-se o [¹¹C]-MeI num balão de reacção à parte, o qual continha 100 µg do precursor de (±)-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina e 100 µL da mistura solvente de acetonitrilo:N,N-dimetilformamida (DMF) (a 9:1) a uma

temperatura compreendida entre 0°C e 5°C. Aqueceu-se a mistura de reacção a 120°C durante 5 minutos e removeu-se os solventes fazendo passar uma corrente de azoto através do balão. Dissolveu-se o resíduo em 3 mL de solução de Lactato de Ringer para injeção (pH = 6,5) e filtrou-se através de um filtro Millipore (0,22 µm). Esta solução final foi utilizada para estudos em animais sem mais nenhuma purificação. Demonstrou-se que a pureza radioquímica era de 99% por pesquisa de radioactividade por CCF (placa de gel de sílica suportada em alumina, CH₂Cl₂:MeOH:Et₃N a 9:1:0,1, Fr = 0,35). O rendimento radioquímico foi de 6%-8% e a actividade específica foi superior a 400 mCi/µmol, conforme determinado por CLER.

D-N-3-iodo-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina

Preparou-se uma mistura de 203 mg (10 mmol) de D-β-metil-3-trifluorofeniletilamina, 365 mg (1,0 mmol) de cloreto de 3-(E)-tributil-estanol-propil-2-nilo, 17 mg (0,1 mmol) de iodeto de potássio, 138 mg (1,0 mmol) de carbonato de potássio e 10 mL de DMF anidra e depois aqueceu-se a 75°C-80°C durante 20 horas. Repartiu-se a mistura de reacção entre 20 mL de água e acetato de etilo (a 1:1 v/v). Separou-se a camada de acetato de etilo e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica combinada, utilizando para o efeito 10 mL de água e uma solução saturada de cloreto de sódio, e secou-se sobre sulfato de magnésio. Após a separação por cromatografia em coluna (gel de sílica, hexano:acetato de etilo:triethylamina a 10:1:0,1 v/v) obteve-se 200 mg de (±)-N-3-(E)-tributil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina pura com o aspecto de um óleo amarelo. CCF (placa de gel de sílica, hexano:EtOAc = 2:2:0,01), F_r = 0,3, rendimento de 37,6%; RMN-¹H 7,52-7,37 (4H, m, C₆H₄), 6,73 (1H, td, J = 14,0, 6,0 Hz, C=(HR)), 5,89 (1H, d, J = 14,0 Hz,

C=CHI), 4,40 (1H, dd, $J = 14,0, 6,0$ Hz, HCH-C=C), 3,88 (1H, dd, $J = 14,0, 6,0$ Hz), 3,45 (1H, m, CH), 2,80 (2H, m, $C_6H_4CH_2$), 1,01-1,59 (27H, m, $3 \times CH_3CH_2CH_2CH_2$), 1,06 (3H, d, $J = 6$ Hz, CH_2CH_3).

D-(±)-N-3-(E)-tributil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina

O composto foi preparado por um procedimento idêntico ao utilizado para o produto racémico (±)-N-3-(E)-tributilestanil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina com um rendimento de 60% (escala de 0,5 mmol). O procedimento de síntese é o mesmo que foi utilizado para a (+)-N-3-(E)-tributil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina (escala de 0,2 mmol). Rendimento de 43,7%. RMN-¹H (500 MHz, $CDCl_3$)(m) 7,50-7,36 (4H, m, C_6H_4), 6,57 (1H, td, $J = 14,5, 5,7$ Hz, C=CHR), 6,25 (H₆, d, $J = 14,5$ Hz, C=CHI), 3,30 (1H, m, C), 2,84 (1H, dd, $J = 13,4, 6,1$ Hz), 2,67 (1H, dd, $J = 13,4, 7,0$ Hz, $C_6H_4CH_2$), 1,25 (1H, s, NH), 1,07 (3H, d, $J = 6,2$ Hz, CH_3).

(±)-N-3-(E)-iodo-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina

Dissolveu-se 190 mg (0,30 mmol) de (±)-N-3-(E)-tributilestanil-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina em 1 mL de cloreto de metileno e adicionou-se-lhe uma solução saturada de I_2/CH_2Cl_2 à temperatura de 25°C até a mistura de reacção exibir uma coloração amarelo ténue. Depois lavou-se a mistura de reacção com 3 mL de uma solução saturada de bissulfito de sódio e secou-se sobre sulfato de magnésio. Após a remoção do solvente sob pressão reduzida, submeteu-se o resíduo a uma separação por cromatografia em coluna (gel de sílica, CH_2Cl_2) para se obter 102 mg do composto de iodo puro com o aspecto de um xarope incolor; rendimento de 77%;

(+)- ou (-)-N-3-(E,Z)-iodo-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina

A (+)- ou (-)-N-3-(E,Z)-iodo-propil-2-nil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina pode ser obtida pelo mesmo procedimento utilizado para o composto racémico de iodo.

Exemplo 2: aquisição de imagens por tomografia de emissão de positrões (TEP) com D-N,N-dimetil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com carbono 11 nos cérebros do macaco e do rato

Preparou-se D(+) ou L(-) N,N-dimetil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina fazendo reagir o derivado monometílico com quantidades molares inferiores de iodeto de metilo em acetonitrilo. Injectou-se D-N,N-dimetil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com 5 a 10 mCi de Carbono 11 por via i.v. num macaco citomólogo. As imagens obtidas foram as dos níveis coronais recolhidos 30 minutos após a injeção por via i.v.. As áreas cerebrais, tais como caudato, putâmen, tálamo, hipotálamo e córtex frontal revelaram os mais altos níveis de actividade.

O quadro 1 mostra os níveis de distribuição de L(E)-iodoalil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I no cérebro do rato em percentagem da dose injectada por grama de tecido e por órgão. Apresenta-se a distribuição no cérebro para a incorporação no hipotálamo, no cerebelo, mesencéfalo, córtex, tálamo e corpo estriado ao fim de 5, 30 e 60 minutos.

QUADRO 1

Distribuição de ^{125}I no cérebro do rato a seguir à injeção de L(E)-iodoalil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I

	5 minutos	30 minutos	60 minutos
Hipotálamo	$0,64 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,04$	$0,15 \pm 0,11$
Cerebelo	$0,64 \pm 0,08$	$0,20 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$
Mesencéfalo	$0,65 \pm 0,09$	$0,20 \pm 0,03$	$0,12 \pm 0,01$
Córtex	$0,67 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,02$	$0,10 \pm 0,02$
Tálamo	$0,74 \pm 0,06$	$0,24 \pm 0,03$	$0,13 \pm 0,01$
Corpo estriado	$0,63 \pm 0,08$	$0,21 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,02$

(A distribuição dos dados obtidos a partir de 6 ratos está indicada em termos de valor percentual médio da dose injectada \pm desvio padrão).

O quadro 2 mostra a distribuição de D(E)-iodoalil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I no cérebro do rato em termos de percentagem da dose injectada por grama de tecido e por órgão. Apresenta-se a distribuição no cérebro em termos de incorporação no hipotálamo, no cerebelo, mesencéfalo, córtex, tálamo e corpo estriado ao fim de 5, 30 e 60 minutos.

QUADRO 2

Distribuição de ^{125}I no cérebro do rato a seguir à injeção de D(E)-iodoalil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I

	5 minutos	30 minutos	60 minutos
Hipotálamo	1,53 \pm 0,19	1,36 \pm 0,31	1,00 \pm 0,10
Cerebelo	1,65 \pm 0,15	1,43 \pm 0,21	1,11 \pm 0,16
Mesencéfalo	1,77 \pm 0,10	1,50 \pm 0,28	1,08 \pm 0,15
Córtex	1,92 \pm 0,16	1,39 \pm 0,20	1,00 \pm 0,12
Tálamo	1,80 \pm 0,17	1,51 \pm 0,21	1,25 \pm 0,20
Corpo estriado	1,67 \pm 0,16	1,25 \pm 0,17	1,00 \pm 0,19

(A distribuição dos dados obtidos a partir de 6 ratos está indicada em termos de valor percentual médio da dose injectada \pm desvio padrão).

Observou-se uma elevada extracção de actividade com o enantiómero D em todos os tecidos cerebrais testados. No tálamo verificou-se a mais elevada incorporação. A actividade ao fim de 30 minutos diminuiu 30% dado que o enantiómero L revelou a menor incorporação e a mais rápida depuração a partir das regiões cerebrais.

QUADRO 3

Distribuição de ^{125}I em tecidos de rato a seguir à injeção de D(E)-iodoalil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I

	5 minutos	30 minutos	60 minutos
Sangue	0,62 \pm 0,03	0,59 \pm 0,06	0,58 \pm 0,06
Coração	1,47 \pm 0,11	0,68 \pm 0,07	0,46 \pm 0,04
Pulmões	6,88 \pm 0,30	3,03 \pm 0,37	1,75 \pm 0,20
Fígado	1,47 \pm 0,25	1,46 \pm 0,26	1,22 \pm 0,20
Baço	1,74 \pm 0,42	1,58 \pm 0,21	1,14 \pm 0,18
Rins	2,85 \pm 0,43	1,50 \pm 0,18	1,04 \pm 0,12
Supra-renais	1,99 \pm 0,37	1,00 \pm 0,16	1,16 \pm 0,25
Estômago	0,80 \pm 0,11	4,48 \pm 0,83	4,40 \pm 0,65
Músculos	0,70 \pm 0,09	0,60 \pm 0,14	0,32 \pm 0,60

(A distribuição dos dados obtidos a partir de 6 ratos está indicada em termos de valor percentual médio da dose injectada \pm desvio padrão).

QUADRO 4

Distribuição de ^{125}I em tecidos de rato a seguir à injeção de L(E)-iodoalil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcada com ^{125}I

	5 minutos	30 minutos	60 minutos
Sangue	0,37 \pm 0,03	0,38 \pm 0,02	0,33 \pm 0,03
Coração	0,72 \pm 0,10	0,29 \pm 0,02	0,26 \pm 0,03
Pulmões	1,50 \pm 0,26	0,61 \pm 0,05	0,54 \pm 0,08
Fígado	1,35 \pm 0,13	0,53 \pm 0,05	0,43 \pm 0,06
Baço	0,53 \pm 0,05	0,29 \pm 0,03	0,29 \pm 0,05
Rins	0,95 \pm 0,09	0,54 \pm 0,04	0,52 \pm 0,06
Supra-renais	1,58 \pm 0,27	1,04 \pm 0,16	1,47 \pm 0,29
Estômago	0,41 \pm 0,02	1,32 \pm 0,24	1,03 \pm 0,13
Músculos	0,44 \pm 0,07	0,20 \pm 0,02	0,06 \pm 0,00

(A distribuição dos dados obtidos a partir de 6 ratos está indicada em termos de valor percentual médio da dose injectada \pm desvio padrão).

A distribuição verificada nos órgãos com outros compostos marcados, tais como [^{11}C]-N-metil-L- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina, comprova que o composto se concentrou principalmente nos pulmões, no fígado, nos músculos e nos rins ao fim de 5 minutos. Observou-se uma ligeira incorporação inicial no coração ao fim de 5 minutos; no entanto, a proporção de incorporação coração/pulmões foi muito baixa. A actividade pulmonar foi depurada de 6,09% da dose injectada por órgão ao fim de 5 minutos para 1,1% da dose injectada por órgão ao fim de 60 minutos, ao passo que a actividade no sangue diminuiu apenas em 30% a partir de 3,38% para 2,28% ao fim de 60 minutos. A actividade nos rins foi elevada inicialmente e depois diminuiu com o tempo. A actividade nos músculos foi responsável por 31% da dose por órgão ao fim de 5 minutos e diminuiu para 13% ao fim de 60 minutos.

O enantiómero N-metil-D- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcado com ^{11}C revelou uma distribuição idêntica em termos de actividade no coração, pulmões e fígado. A actividade nos pulmões foi de 6,32% da dose injectada por órgão ao fim de 5 minutos e diminuiu para 1,3% ao fim de 60 minutos, ao passo que a actividade no fígado pareceu ser ao fim de 5 minutos menor do que ao fim de 30 minutos. Ao fim de 60 minutos a actividade no fígado era o dobro da actividade do composto N-metil-L- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcado com ^{11}C . É surpreendente que a actividade no sangue (dose por órgão) tenha aumentado com o tempo comparativamente com o composto N-metil-L-norfenfluramina marcado com ^{11}C . Ao fim de 5 minutos a actividade nos pulmões era de 2,38% e aumentou para 9,5% ao fim de 60 minutos comparativamente com a do composto N-metil-L- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina marcado com ^{11}C que diminuiu em 30%.

Com o composto D-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina as actividades foram inferiores a cerca de 1% da dose injectada por grama na maior parte das secções de cérebro

(hipotálamo, cerebelo, mesencéfalo, córtex, corpo estriado). Neste caso não houve praticamente nenhuma eliminação de actividade nas diferentes secções. Ao fim de 30 minutos a actividade tinha aumentado na maior parte das regiões do cérebro comparativamente com uma diminuição em todas as regiões no caso do composto L-3-trifluorofenil-etilamina.

Em geral, os dois marcadores L- e D-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina foram extraídos pelo cérebro com o isómero L numa concentração superior. A incorporação do marcador D aumentou lentamente ou manteve-se constante nos diferentes níveis durante um período de 60 minutos ao passo que o isómero L foi eliminado dessas regiões.

Esta biodistribuição diferente pode explicar eventualmente as diferenças de comportamento dos compostos L-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina e D-N-metil- β -metil-3-trifluorofenil-etilamina.

Estudos de aquisição de imagens efectuados em macacos com os enantiómeros marcados com ^{11}C revelaram concentrações de actividade no cérebro. O córtex frontal, caudado, putâmen e mesencéfalo revelaram a concentração mais elevada. A eliminação da actividade com o enantiómero L foi mais rápida do que com o epímero D. Uma aplicação prévia de fluoxetina (Prozac[®]) (3 mg/kg) revelou uma incorporação inferior e uma eliminação mais rápida no cérebro, significando isto que estes análogos competem com a fluoxetina pelos mesmos locais da serotonina. Imagens de um rato obtidas com o composto D-3-trifluorofenil-etilamina marcado com ^{11}C revelaram a existência de actividade nas áreas do cérebro correspondentes ao córtex frontal, caudado e putâmen.

Efectuou-se um estudo com ratos que consistiu em mudar de doses fracas (0,1 mg/kg) (quadro 5) para doses elevadas (0,3 mg/kg em administrações múltiplas) (quadro 6). Conforme evidenciado no quadro 5, uma injeção de dose fraca uma vez em cada três dias teve como

consequência um ganho de peso pela ordem seguinte: 4>2>1>3. Pelo contrário, conforme ilustrado no quadro 6, a administração de uma dose elevada duas vezes em três dias teve como consequência uma redução do peso pela ordem seguinte: 4>2>3>1. O derivado de N-propargilo (composto 4) revelou a mais elevada alteração de peso tanto para a dose elevada como para a dose baixa, conforme se admite implicitamente a partir do menor catabolismo e dos efeitos electrónicos.

QUADRO 6

Efeito do tratamento por doses múltiplas com as duas novas fenil-etilaminas N-substituídas sobre o peso, comparativamente com a fenfluramina e a contraprova

	*1	*2	*3	*4
Peso antes do tratamento com 0,3 mg/kg 2 vezes por dia	411,2 ± 19,8	414,8 ± 52,5	402,8 ± 29,9	423,9 ± 13,97
Peso ao fim de 3 dias	402,9 ± 20,3	392,5 ± 58,0	387,0 ± 15,0	387,0 ± 8,0
Redução líquida	8,3 g	22,4 g	15,8 g	36,90 g

(São apresentados os dados obtidos com três ratos ± desvio padrão)

*1 = contraprova

*2 = fenfluramina

*3 = D-N-metil-metil-3-trifluorofenil-etilamina

*4 = N-propargil-3-trifluorofenil-etilamina

NOTA: são apresentados os valores ± desvio padrão

QUADRO 5

Efeito de um tratamento com dose fraca (0,1 mg/kg) com duas das novas arilaquilaminas N-substituídas sobre o peso, comparativamente com a fenfluramina e a contraprova

	*1	*2	*3	*4
Peso antes do tratamento	385,0 ± 19,43	388,3 ± 37,3	381,0 ± 20,3	385,6 ± 14,0
Peso ao fim de 3 dias de tratamento na dose de 0,1 mg/kg	394,8 ± 23,1	393,5 ± 40,7	387,9 ± 18,50	395,4 ± 15,3
Peso ao fim de 6 dias de tratamento com uma dose de 0,1 mg/kg	411,2 ± 19,8	414,8 ± 52,5	402,8 ± 29,9	423,9 ± 13,97
Aumento líquido	25,3 g	26,50 g	21,80 g	38,30 g

Cada ponto deste estudo corresponde a dados obtidos a partir de três ratos.

*1 = contraprova

*2 = fenfluramina

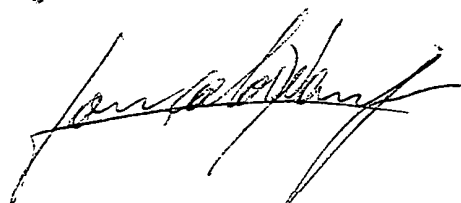
*3 = D-N-metil-metil-3-trifluorofenil-etilamina

*4 = N-propargil-3-trifluorofenil-etilamina

NOTA: são apresentados os valores ± desvio padrão

Lisboa, 1 de Junho de 2001

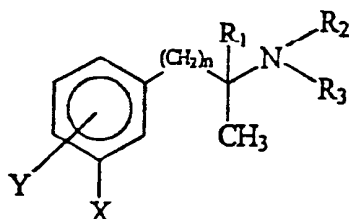
J. J. de Samraio
O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMRAIO
A.O.P.I.
Rua do Carmo, 177 - 1º andar
1200-000 LISBOA

Reivindicações

1. Composição que incorpora um composto arilalquilamina meta-substituída que satisfaz à fórmula estrutural:



em que

X = CF₃, CH₃, C₂H₅ ou CCl₃;

Y = Cl ou Br; orto, para ou meta em relação a X;

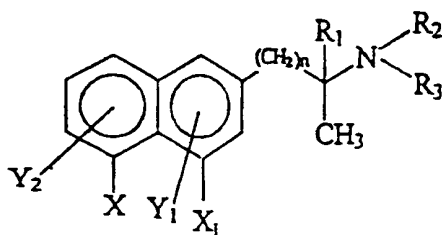
n = 1, 2 ou 3;

R₁ = H e R₂ e R₃ = grupos acilo, alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquínilo;

R₁ = CH₃ e R₂ e R₃ = H ou grupos acilo, alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquínilo.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o referido composto é seleccionado entre N-propargil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina; N-iodovinil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina ou N,N-dimetil-β-metil-3-trifluorofenil-etilamina.

3. Composto arilalquilamina meta-substituído que satisfaz à fórmula estrutural:



em que

$X = H$ e $X_1 = CF_3, CH_3, C_2H_5$ ou CCl_3 ; ou

$X_1 = H$ e $X = CF_3, CH_3, C_2H_5$ ou CCl_3 ;

$Y_1 = Cl$ ou Br ; orto, para ou meta em relação a X ;

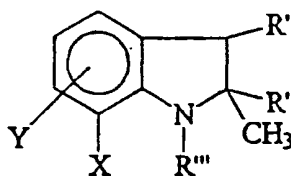
$Y_2 = Cl$ ou Br ; orto, para ou meta em relação a X ;

$n = 1, 2$ ou 3 ; e

$R_1 = H$ e R_2 e $R_3 =$ grupos acilo, alquilo, alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo; ou

$R_1 = CH_3$ e R_2 e $R_3 = H$ ou grupos acilo, alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo.

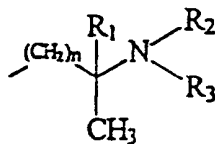
4. Composto arilalquilamina meta-substituída que satisfaz à fórmula estrutural:



em que

$R' = H$ ou CH_3 ;

$R'' = H$, acilo, alquilo ou um grupo de fórmula geral



$R''' =$ vinilo, propargilo, acilo, alquilo, alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo;

$n = 1, 2$ ou 3 ; e

$R_1 = H$ e R_2 e $R_3 =$ grupos alquilenos, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo; ou

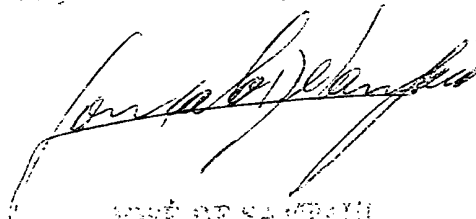
$R_1 = CH_3$ e R_2 e $R_3 = H$ ou grupos alquilo, alquileno, alcenileno, alquinileno, alcenilo e alquinilo.

5. Emplastro transdermal que incorpora um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4.
6. Composição farmacêutica que incorpora um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.
7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6 que incorpora também um fármaco termogénico.
8. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4 utilizável em terapia para aumentar a concentração da serotonina nas junções sinápticas serotoninérgicas num paciente ou para tratar ou evitar a depressão num paciente.
9. Composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, facultativamente em conjunto com um fármaco termogénico para tratar ou evitar a obesidade num paciente.
10. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, para a preparação de um medicamento utilizável em terapia para aumentar a concentração da serotonina na junção sinápticas serotoninérgicas num paciente ou para tratar ou evitar a depressão num paciente.

11. Utilização de um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3, facultativamente em conjunto com um fármaco termogénico para a preparação de um medicamento para tratar ou evitar a obesidade.
12. Composição de uma substância que compreende um composto de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 3 e um agente para a aquisição de imagens.
13. Utilização de uma composição de acordo com a reivindicação 12 para a preparação de um agente de diagnóstico para detectar ou quantificar o número de locais de ligação da serotonina no cérebro de um paciente, administrando o agente a esse paciente e monitorizando o paciente por meios escolhidos em conformidade com o referido agente para aquisição de imagens.
14. Composto de acordo com a reivindicação 4, utilizável em terapia para bloquear a reincoporação da serotonina por um neurónio serotoninérgico num paciente.
15. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 4 para a preparação de um medicamento utilizável em terapia para bloquear a reincoporação da serotonina por um neurónio serotoninérgico num paciente.

Lisboa, 1 de Junho de 2001

J.S. O Agente Geral da Propriedade Industrial



JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.M.
Rua de S. Bento, 102 - 1.º andar
1100-000 LISBOA

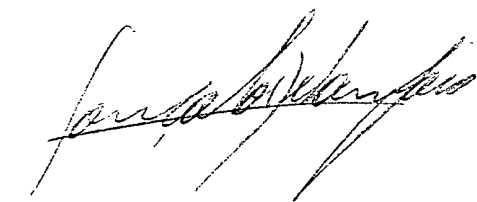
Resumo

“Arilalquilaminas meta-substituídas e suas aplicações terapêuticas e de diagnóstico”

A invenção descreve novos compostos arilalquilaminas meta-substituídas. Estes compostos podem ser administrados como fármacos de moléculas pequenas para tratar doenças ou estados patológicos associados a uma insuficiente transmissão nervosa mediada pela serotonina (v.g. a depressão e a obesidade).

Lisboa, 1 de Junho de 2001

... (faint text)



JOSÉ LUÍS ALMEIDA
...
Rua de São João, 117
1500-001 Lisboa

235

1 / 1

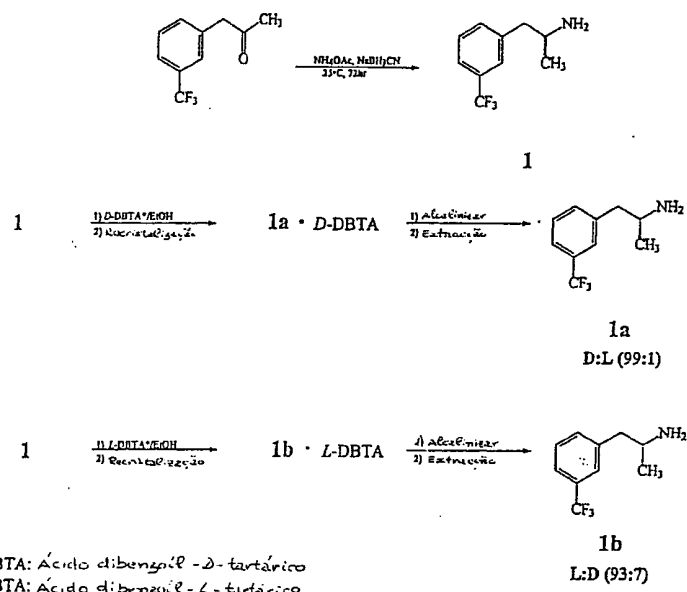


FIGURA 1