

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

(22) Data de pedido: 2002.02.12	(73) Titular(es): SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH BRÜNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM MAIN DE
(30) Prioridade(s): 2001.02.13 EP 01102851	
(43) Data de publicação do pedido: 2003.12.17	
(45) Data e BPI da concessão: 2010.12.29 020/2011	(72) Inventor(es): HARTMUT STROBEL DE PAULUS WOHLFART DE
	(74) Mandatário: ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTILAMINAS ACILADAS E SUAS UTILIZAÇÕES COMO FÁRMACOS**

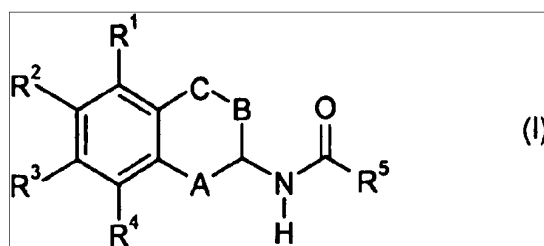
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A COMPOSTOS DE FÓRMULA GERAL (I), EM QUE R1-R4 TÊM OS SIGNIFICADOS APRESENTADOS NA DESCRIÇÃO, A É CH₂, CHOH OU CH-(ALQUILO-C1-C3), E R5 É UM GRUPO HETEROARILLO POSSIVELMENTE SUBSTITUÍDO COM OS SUBSTITUINTES APRESENTADOS NA DESCRIÇÃO. OS COMPOSTOS SÃO ÚTEIS PARA O FABRICO DE MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES, ANGINA DE PEITO ESTÁVEL E INSTÁVEL, DOENÇA CARDÍACA CORONÁRIA, ANGINA PRINZMETAL, SÍNDROME CORONÁRIO AGUDO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, ENFARTE DO MIOCÁRDIO, ENFARTE, TROMBOSE, DOENÇA OCLUSIVA ARTERIAL PERIFÉRICA, DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, ATROSCLEROSE, RESTENOSE, LESÃO DO ENDOTÉLIO APÓS PTCA, HIPERTENSÃO, HIPERTENSÃO ESSENCIAL, HIPERTENSÃO PULMONAR, HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA, HIPERTENSÃO RENOVASCULAR, GLOMERULONEFRITE CRÓNICA, DISFUNÇÃO ERÉCTIL, ARRITMIA VENTRICULAR, DIABETES, COMPLICAÇÕES DE DIABETES, NEFROPATIA OU RETINOPATIA, ANGIOGÉNESE, ASMA BRÔNQUICA, INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA, CIRROSE DO FÍGADO, OSTEOPOROSE E DESEMPENHO DE MEMÓRIA RESTRITO OU UMA CAPACIDADE RESTRITA DE APRENDIZAGEM, OU PARA A DIMINUIÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR DE MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA OU APÓS A TOMA DE CONTRACEPTIVOS.

RESUMO

"1, 2, 3, 4-TETRA-HIDRONAFTILAMINAS ACILADAS E SUAS UTILIZAÇÕES COMO FÁRMACOS"

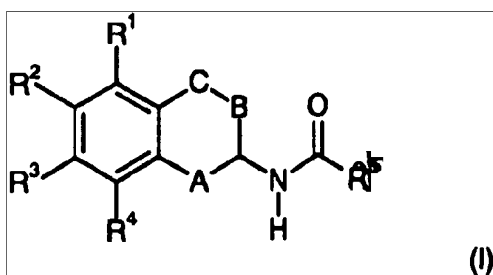
A presente invenção refere-se a compostos de fórmula geral (I), em que R^1 - R^4 têm os significados apresentados na descrição, A é CH_2 , $CHOH$ ou CH -(alquilo- C_1 - C_3), e R^5 é um grupo heteroarilo possivelmente substituído com os substituintes apresentados na descrição. Os compostos são úteis para o fabrico de medicamentos para o tratamento de doenças cardiovasculares, angina de peito estável e instável, doença cardíaca coronária, angina Prinzmetal, síndrome coronário agudo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, enfarte, trombose, doença oclusiva arterial periférica, disfunção endotelial, aterosclerose, restenose, lesão do endotélio após PTCA, hipertensão, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertensão secundária, hipertensão renovascular, glomerulonefrite crónica, disfunção eréctil, arritmia ventricular, diabetes, complicações de diabetes, nefropatia ou retinopatia, angiogénese, asma brônquica, insuficiência renal crónica, cirrose do fígado, osteoporose e desempenho de memória restrito ou uma capacidade restrita de aprendizagem, ou para a diminuição de risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa ou após a toma de contraceptivos.



DESCRIÇÃO

"1,2,3,4-TETRA-HIDRONAFTILAMINAS ACILADAS E SUAS UTILIZAÇÕES COMO FÁRMACOS"

A presente invenção refere-se a 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas aciladas da fórmula geral (I), com as definições de R¹ a R⁵ e A, B e C apresentadas abaixo no texto, em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou as suas misturas, em qualquer proporção ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis e suas utilizações como agentes farmacêuticos.



A sintase de NO endotelial (eNOS, NOS-III) pertence a um grupo de três isoenzimas, as quais produzem óxido nítrico (NO) por oxidação de arginina. O NO libertado por via endotelial é de importância central em vários mecanismos cardiovasculares. Tem um efeito vasodilatador e inibe a agregação de plaquetas, a adesão de leucócitos ao endotélio e a proliferação de células da íntima de músculo liso.

A sintase de NO endotelial está sujeita a regulação fisiológica e patofisiológica, ambas ao nível transcricional e pós-transcricional. A enzima já presente no endotélio pode

sofrer activação dependente do cálcio e independente do cálcio, através de fosforilação de aminoácidos específicos, mas também por interacções directas com proteínas específicas. Os estimuladores desta libertação de NO, normalmente transiente, são: arginina extracelular, 17β -estrogénio e o estímulo mecânico exercido na superfície luminal do endotélio pelo caudal sanguíneo (tensão tangencial). O último conduz, adicionalmente, a regulação de eNOS ao nível transcricional. Assim, por exemplo, Sessa *et al.* (Circ. Research 74 (1994) 349-353) foram capazes, por meio de treino de exercício e aumento na tensão tangencial associada com o mesmo, de obter um aumento acentuado em eNOS.

Se a regulação ao nível pós-transcricional é relevante *in vivo*, não está provado de modo não ambíguo. Assim, por exemplo, a administração de uma elevada dose de arginina é seguida apenas por uma melhoria transiente da vasorrelaxação dependente de endotélio em doentes com doença cardíaca coronária.

Por outro lado, a importância da regulação a jusante da proteína de eNOS é cientificamente aceite. Assim, existem constatações que mostram que as propriedades protectoras do inibidor da reductase do HMG-CoA sinvastatina podem ser atribuídas, além da redução de lípidos, também em parte a um aumento na expressão de eNOS *in vivo* (Endres *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998) 8880-8885). É também conhecido que mutações pontuais na região 5' lateral do gene de eNOS ("promotor de eNOS") e a redução na velocidade de transcrição de gene de eNOS associada à mesma, na população Japonesa, está associada a um aumento do risco de espasmos coronários (Nakayama *et al.*, Circulation 99 (1999) 2864-2870).

Assim, a suposição corrente é que os mecanismos transcrpcionais e pós-transcrpcionais de regulação de eNOS são seriamente perturbados num grande número de distúrbios, em especial, em distúrbios cardiovasculares. Mesmo em fases muito precoces de uma variedade alargada de distúrbios cardiovasculares é possível, para uma disfunção deste tipo na linhagem de endotélio, que os vasos sanguíneos conduzam a um défice de NO bioactivo, que é manifestado à medida que o distúrbio progride na forma de alterações patofisiológicas e morfológicas possíveis de determinar. Assim, passos essenciais em aterogénese precoce são acelerados por um decréscimo de libertação de NO endotelial, tais como, por exemplo, oxidação de lipoproteínas de baixa densidade, recrutamento e deposição de monócitos na íntima de vasos e proliferação de células da íntima. Uma consequência de aterogénese é a formação de plaquetas no interior dos vasos sanguíneos que podem, por sua vez, conduzir, através de uma diminuição de tensão tangencial, a um decréscimo acrescido na libertação de NO endotelial e a uma deterioração acrescida na patologia. Uma vez que o NO endotelial também é um vasodilator, um seu decréscimo conduz também frequentemente a hipertensão, que pode, como um factor de risco independente, causar ainda lesão de órgão.

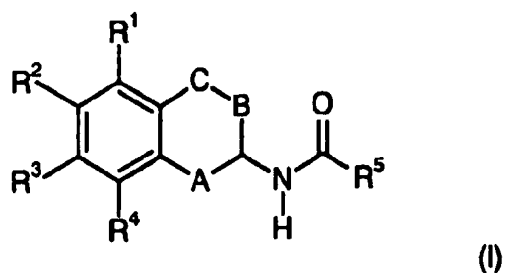
O objectivo de uma abordagem terapêutica ao tratamento destes distúrbios deve ser, em conformidade, interromper esta cadeia de eventos por aumento da expressão de NO endotelial. Experiências de transferência genética que conduziram a sobreexpressão *in vitro* da sintase de NO em vasos anteriormente danificados são, de facto, capazes de contrariar os processos descritos e são, assim, constatações da exactidão desta abordagem (Varenne et al., Hum. Gene Ther. 11 (2000) 1329).

Alguns compostos de baixo peso molecular que, em culturas celulares, podem conduzir a um efeito directo na transcrição e expressão de eNOS estão descritos na literatura. No entanto, as estatinas que já foram aqui mencionadas são as únicas substâncias para as quais tem sido possível, até à data, demonstrar um tal aumento em eNOS *in vivo* como um efeito secundário. No entanto, tendo em conta a gama conhecida de efeitos secundários desta classe de substâncias, não é claro o quanto este efeito está presente numa dose toxicologicamente não problemática.

Liao *et al.* reivindica nos documentos WO99/47153 e WO00/03746 a utilização de inibidores de rhoGTPase e agentes que influenciam a organização do citoesqueleto de actina para aumentar a eNOS nas células endoteliais e para a terapêutica de vários distúrbios, tais como, por exemplo, enfartes ou hipertensão pulmonar, sem, no entanto, indicar uma via específica de conseguir o mesmo.

Assim, existe uma forte necessidade para compostos que regulam a jusante a expressão de eNOS em células endoteliais. O objecto da presente invenção é o de proporcionar compostos exibindo esta capacidade.

Este objecto é conseguido por 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas, de acordo com a fórmula geral (I), em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou as suas misturas, em qualquer razão ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.



Na fórmula (I) acima,

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente um do outro, do grupo consistindo de: H; halogéneo e alquilo- C_1-C_4 ;

R^2 e R^3 são H;

A e B são CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é um grupo Hetar que pode estar não substituído ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; alquilo- C_1-C_3 ; alcoxi- C_1-C_3 -metilo; CF_3 ; fenilo; benzilo; OH; alcoxilo- C_1-C_3 ; fenoxilo; trifluorometoxilo; 2,2,2-trifluoroetoxilo; NH_2 ; (alquil- C_1-C_4)amino; di(alquil- C_1-C_4)amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil- C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O-$ $-OCF_2O-$; e CN; e em que todos os grupos fenilo e contendo fenilo, os quais estão opcionalmente presentes nos referidos substituintes do referido grupo Hetar, podem estar substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de halogéneos, CN, alquilo- C_1-C_3 , OH, alcoxilo- C_1-C_3 e CF_3 ;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina;

com a condição de que, no caso de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 serem hidrogénio, R^5 não é piridilo não substituído ou 4-oxoquinolinilo não substituído ou substituído.

Se, nos compostos de fórmula (I), os grupos ou substituintes, tal como, por exemplo, alquilo etc., podem estar presentes várias vezes, têm todos, independentemente uns dos outros, os significados indicados e podem, assim, em cada caso individual, ser idênticos ou diferentes entre si. Um exemplo é o grupo di(alquil- C_1 - C_4)amino no qual os substituintes alquilo podem ser idênticos ou diferentes.

Os resíduos alquilo podem ser lineares ou ramificados, acíclicos ou cíclicos. Isto também se aplica quando eles são parte de outros grupos, por exemplo, em grupos alcoxilo, grupos alcoxycarbonilo ou grupos amino, ou quando estão substituídos.

Exemplos de grupos alquilo são metilo, etilo, propilo, butilo, os n-isómeros destes resíduos, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo. Aqui, o termo alquilo também inclui expressamente resíduos ciclo-alquilo e resíduos ciclo-alquil-alquilo (alquilo substituído por ciclo-alquilo) contendo pelo menos três átomos de carbono. Exemplos para tais resíduos ciclo-alquilo são ciclopropilo e ciclobutilo. Todos os grupos

cicloalquilo podem estar substituídos com um ou mais resíduos alquilo-(C₁-C₄) idênticos ou diferentes, em particular, com metilo. Em resíduos alquilo substituídos, os substituintes podem estar presentes em qualquer posição desejada.

A menos que indicado de outra forma, os resíduos fenilo e resíduos heterocíclicos, acima mencionados, podem estar não substituídos ou podem conter um ou mais, por exemplo, um, dois, três ou quatro dos substituintes indicados na definição acima, os quais podem estar em qualquer posição desejada. Em resíduos fenilo mono-substituídos, o substituinte pode estar na posição 2, na posição 3 ou na posição 4, em resíduos fenilo di-substituídos, os substituintes podem estar nas posições 2,3, posições 2,4, posições 2,5, posições 2,6, posições 3,4 ou posições 3,5. Em resíduos fenilo tri-substituídos, os substituintes podem estar nas posições 2,3,4, posições 2,3,5, posições 2,3,6, posições 2,4,5, posições 2,4,6 ou posições 3,4,5. Em resíduos fenilo tetra-substituídos, os substituintes podem estar nas posições 2,3,4,5, nas posições 2,3,4,6 ou nas posições 2,3,5,6. Tolilo (= metilfenilo) pode ser 2-tolilo, 3-tolilo ou 4-tolilo.

Exemplos de sistemas heterocíclicos monocíclicos e bicíclicos, a partir dos quais resíduos ocorrendo nos compostos da fórmula (I) podem ser derivados, são pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, 1,3-oxazole (= oxazole), 1,2-oxazole (= isoxazole), 1,3-tiazole (= tiazole), 1,2-tiazole (= isotiazole), piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina, quinoxalina. O termo "grupo Hetar", como aqui utilizado, compreende resíduos bicíclicos, nos quais ambos os ciclos são

aromáticos, bem como resíduos bicíclicos nos quais apenas um ciclo é aromático. Os heterociclos não saturados podem conter, por exemplo, uma, duas ou três ligações duplas no sistema anelar. Os anéis de 5 membros e anéis de 6 membros, em particular, também podem ser aromáticos.

Os substituintes que podem ser derivados destes heterociclos podem estar ligados por um átomo de carbono adequado. Os resíduos derivados de heterociclos de azoto podem conter um átomo de hidrogénio ou um substituinte num átomo de azoto anelar, e exemplos incluem resíduos pirrole, imidazole, etc. Por exemplo, um resíduo tienilo pode estar presente como resíduo 2-tienilo ou resíduo 3-tienilo, um resíduo furilo, como resíduo 2-furilo ou resíduo 3-furilo, um resíduo piridilo, como resíduo 2-piridilo, resíduo 3-piridilo ou resíduo 4-piridilo.

Um resíduo derivado de 1,3-tiazole ou imidazole, o qual está ligado via um átomo de carbono, pode estar ligado via a posição 2, a posição 4 ou a posição 5.

No caso de um grupo heterocíclico estar substituído, pode conter um ou mais, por exemplo, um, dois, três ou quatro substituintes, idênticos ou diferentes. Os substituintes em heterocíclicos podem estar presentes em quaisquer posições desejadas, por exemplo, num resíduo 2-tienilo ou resíduo 2-furilo, na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5, num resíduo 3-furilo, na posição 2 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5, num resíduo 2-piridilo, na posição 3 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6, num resíduo 3-piridilo, na posição 2 e/ou na posição 4 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6, num resíduo 4-piridilo, na posição 2 e/ou na posição 3 e/ou na posição 5 e/ou na posição 6.

Os heterociclos de azoto adequados também podem estar presentes como N-óxidos ou como sais quaternários contendo um contra-íão que é derivado de um ácido farmacêuticamente aceitável. Os resíduos piridilo, por exemplo, podem estar presentes como piridina-N-óxidos.

Halogéneo é flúor, cloro, bromo ou iodo, de um modo preferido, flúor ou cloro.

A presente invenção inclui todas as formas estereoisoméricas dos compostos da fórmula (I). Os centros de assimetria que estão presentes nos compostos de fórmula (I) têm todos, independentemente uns dos outros, configuração S ou configuração R. A invenção inclui todos os enantiómeros e diastereoisómeros possíveis e misturas de dois ou mais estereoisómeros, por exemplo, misturas de enantiómeros e/ou diastereoisómeros, em todas as razões. Assim, os compostos de acordo com a presente invenção, os quais podem existir como enantiómeros, podem estar presentes na forma enantiomericamente pura, como antípodas levógiro e dextrógiro, na forma de racematos e na forma de misturas dos dois enantiómeros, em todas as razões. No caso de um isomerismo cis/trans, a invenção inclui ambas as formas cis e trans, bem como as suas misturas, em todas as razões. Todas estas formas são objecto da presente invenção. A preparação de estereoisómeros individuais pode ser realizada, se desejado, por separação de uma mistura por métodos correntes, por exemplo, por cromatografia ou cristalização, pela utilização de materiais de partida estereoquimicamente uniformes para a síntese ou por síntese estereosselectiva. Opcionalmente, pode ser realizada uma derivatização antes de uma separação de estereoisómeros. A separação de uma mistura de estereoisómeros pode ser realizada na fase dos compostos da fórmula (I) ou na

fase de um intermediário durante a síntese. A presente invenção também inclui todas formas tautoméricas dos compostos de fórmula (I).

No caso dos compostos de acordo com fórmula (I) conterem um ou mais grupos ácidos ou básicos, a invenção também compreende os seus sais farmacêuticamente ou toxicologicamente aceitáveis correspondentes, em particular, os sais farmacêuticamente utilizáveis. Assim, os compostos da fórmula (I) que contêm grupos ácidos podem estar presentes nestes grupos e podem ser utilizados de acordo com a invenção, por exemplo, como sais de metal alcalino, sais de metal alcalino-terroso ou como sais de amónio. Exemplos mais precisos de tais sais incluem sais de sódio, sais de potássio, sais de cálcio, sais de magnésio ou sais com amoníaco ou aminas orgânicas, tais como, por exemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina ou aminoácidos. Os compostos da fórmula (I) que contêm um ou mais grupos básicos, *i. e.*, grupos que podem ser protonados, podem estar presentes e podem ser utilizados de acordo com a invenção na forma dos seus sais de adição com ácidos inorgânicos ou orgânicos. Exemplos para ácidos adequados incluem cloreto de hidrogénio, brometo de hidrogénio, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácidos naftalenodissulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, e outros ácidos conhecidos pelo especialista na técnica. Se os compostos da fórmula (I) contiverem,

simultaneamente, grupos ácidos e básicos na molécula, a invenção também inclui, além das formas de sal mencionadas, sais internos ou betaínas (iões anfotéricos). Os respectivos sais de acordo com a fórmula (I) podem ser obtidos por métodos correntes que são conhecidos pelo especialista na técnica como, por exemplo, por contacto destes com um ácido ou base orgânico ou inorgânico, num solvente ou dispersante, ou por troca aniónica ou troca catiónica com outros sais. A presente invenção também inclui todos os sais dos compostos da fórmula (I) que, devido à baixa compatibilidade fisiológica, não são directamente adequados para utilização em farmacêuticos mas que podem ser utilizados, por exemplo, como intermediários para reacções químicas ou para a preparação de sais farmacêuticamente aceitáveis.

A presente invenção ainda inclui todos os solvatos de compostos da fórmula (I), por exemplo, hidratos ou aductos com álcoois, metabolitos activos dos compostos da fórmula (II), e também derivados e profármacos dos compostos da fórmula (I) que contêm grupos fisiologicamente toleráveis e cliváveis, por exemplo, ésteres, amidas e compostos em que o grupo N-H descrito na fórmula (I) está substituído com um grupo N-alquilo, tal como N-metilo, ou com um grupo N-acilo, tais como N-acetilo ou N-argininilo, incluindo sais farmacêuticamente aceitáveis formados em grupos funcionais presentes no grupo N-acilo.

Os compostos preferidos da fórmula (I) são aqueles compostos em que um ou mais, incluindo todos, os resíduos aí contidos têm os significados apresentados a seguir, sendo todas as combinações de definições de substituintes preferidos um objecto da presente invenção. Relativamente a todos os compostos da fórmula (I) preferidos, a presente invenção também inclui

todas as formas estereoisoméricas e as suas misturas, em todas as razões e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Em formas de realização preferidas da presente invenção, os substituintes R^1 a R^5 , A, B e C da fórmula (I) têm, independentemente uns dos outros, os seguintes significados. Assim, um ou mais dos substituintes R^1 a R^5 e A, B e C podem ter os significados preferidos, os significados mais preferidos, os significados ainda mais preferidos, os significados ainda muito mais preferidos, ou os significados particularmente preferidos apresentados abaixo.

R^4 é, de um modo preferido, H.

R^1 a R^4 são cada, em particular, H.

C é, de um modo preferido, CH_2 .

R^5 é seleccionado, de um modo preferido, do grupo consistindo de: benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-difluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-

tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo e pirimidin-4-ilo.

Os compostos da fórmula (I) nos quais alguns ou todos os grupos acima mencionados têm os significados preferidos ou os significados particularmente preferidos definidos acima também são um objecto da presente invenção.

Noutra forma de realização da presente invenção, os substituintes R^1 a R^5 , A, B e C de acordo com a fórmula (I) têm os seguintes significados.

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente uns dos outros, do grupo consistindo de:

H; alquilo- C_1-C_4 e halogéneo;

R^2 e R^3 são H;

A é CH_2 ;

B é CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é um grupo Hetar que pode estar não substituído ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; CN; alquilo- C_1-C_3 ; fenilo; fenilo substituído alquilo- C_1 ; CF_3 ; OH; alcoxilo- C_1-C_3 ; fenoxilo; CF_3O ; (alquil- C_1-C_4)amino; di(alquil- C_1-C_4)amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)-CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; fenil-CO; em que todos os grupos fenilo e grupos contendo fenilo, os quais podem estar presentes nos referidos substituintes do referido grupo Hetar, podem estar substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneos, CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxilo- C_1-C_3 e CF_3 ;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina;

com a condição de que, no caso de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 serem hidrogénio, R^5 não é piridilo não substituído ou 4-oxoquinolinilo não substituído ou substituído.

Os compostos de acordo com a fórmula geral (I) e os seus precursores podem ser preparados de acordo com métodos publicados na literatura ou, respectivamente, métodos análogos. Foram publicados métodos adequados, por exemplo, em Windaus; Chem.Ber. 57 (1924) 1735, Cannon, J.G. et al, J. Med. Chem. 17 (1974) 565, Itoh, K. et al., Chem. Pharm. Bull. 25 (1977) 2917, Hillver et al, J.Med.Chem. 33 (1990) 1541, Copping et al., J.Med.Chem. 36 (1993) 2891 e Trillat et al., Eur.J.Med.Chem.Chim.Ther. 33 (1998) 437. As 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas preparadas de acordo com os métodos apresentados, podem ser dissolvidas num solvente como, por exemplo, diclorometano, THF, tolueno ou dioxano e feiras reagir na presença de base como, por exemplo, trietilamina, com um derivado de ácido carboxílico apropriado, por exemplo, um cloreto de ácido carboxílico. Esta reacção é realizada, de um modo preferido, à temperatura ambiente. Em alternativa, os compostos de acordo com a fórmula geral (I) são obtidos por uma reacção de ligação das 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas respectivas com um ácido, em que as 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas e/ou ácido podem estar substituídos e/ou funcionalizados, na presença de uma base como, por exemplo, diisopropiletilamina, e a utilização de um reagente de acoplamento apropriado como, por exemplo, carbodiimidas, HATU ou TOTU. As 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas aciladas assim obtidas podem então ser funcionalizadas de modo a obter outros compostos desejados de acordo com a fórmula geral (I). A reacção que conduz às 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas aciladas acima mencionadas e as reacções utilizadas na funcionalização são conhecidas pelo especialista na técnica.

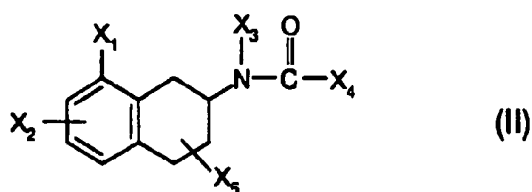
Todas as reacções para a síntese dos compostos da fórmula (I) são bem conhecidas *per se* pelo especialista na técnica e

podem ser realizadas sob condições padrão de acordo com, ou de forma análoga a, processos descritos na literatura, por exemplo, em Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Thieme-Verlag, Stuttgart, ou Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nova Iorque. Dependendo das circunstâncias do caso individual, o modo de evitar reacções secundárias durante a síntese de um composto da fórmula (I), poderá ser necessário ou vantajoso bloquear temporariamente grupos funcionais por introdução de grupos protectores e desprotegê-los numa fase posterior da síntese, ou introduzir grupos funcionais na forma de grupos precursores que, num passo reaccional posterior, são convertidos nos grupos funcionais desejados. Tais estratégias de síntese e grupos protectores e grupos precursores, que são adequados num caso individual, são conhecidos pelo especialista na técnica. Se desejado, os compostos da fórmula (I) podem ser purificados por processos de purificação correntes, por exemplo, por recristalização ou cromatografia. Os compostos de partida para a preparação dos compostos da fórmula (I) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com, ou de forma análoga a, processos da literatura. Os compostos obtidos com os métodos de síntese acima mencionados são um outro objecto da presente invenção.

Uma parte dos compostos no âmbito da fórmula (I) e as suas utilizações como agentes farmacêuticos está descrita na literatura.

O documento EP-A0253257 divulga várias 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas aciladas no âmbito da fórmula geral I e as suas utilizações como precursores para a síntese de compostos farmacologicamente activos.

O documento EP-A0420064 dedivulga a utilização de vários compostos de acordo com a fórmula geral I para objectivos terapêuticos e de diagnóstico, como insónia e doenças psíquicas. O tratamento de doenças cardiovasculares não é divulgado. Os compostos divulgados pelo documento EP-A0420064, incluem derivados de 2-amidotetralina da fórmula geral (II).



Na fórmula acima, $X_1 - X_5$ têm o seguinte significado:

X_1 é hidrogénio, halogéneo, amino, amido, um alquilo C_{1-4} , alcoxilo, ou alcoxilarilo;

X_2 é hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, amino, amido, arilo, mono- ou di-alquil C_{1-4} amino, alquil C_{1-4} arilo, ou alcoxilarilo, ou alquilo C_{1-4} , alcenilo, alcinilo, alcoxilo;

X_3 é hidrogénio, arilo, alquil C_{1-4} arilo, ou alquilo C_{1-4} , alcenilo, ou alcinilo;

X_4 é arilo, alquil C_{1-4} arilo, ou alquilo C_{1-4} , haloalquilo, ou ciclo-alquilo;

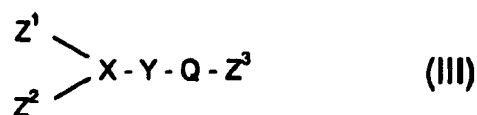
X_5 é hidrogénio, hidroxilo, halogéneo, oxo, arilo, alquil C_{1-4} arilo, ou alquilo C_{1-4} ;

em que substituintes arilo de X_2 , X_3 , X_4 e X_5 podem ser opcionalmente halogéneo, hidroxilo, amino, mono- ou

di-alquilC₁₋₄amino, ou alquilo C₁₋₄ ou alcoxilo substituído, com a condição de que quando X₁ é metoxilo e X₂, X₃, e X₅ são hidrogénio, X₄ não é metilo.

Os compostos, tal como explicitamente divulgados pelo documento EP-A0420064 não são um objecto da presente invenção.

O documento W000/51970 descreve compostos de acordo com a fórmula geral (III) e as suas utilizações para a potenciação de actividade colinérgica.



Na fórmula acima:

Z¹ e Z² são cada, arilo ou um ar alquilo(inferior), ou em conjunto formam alcileno inferior ou alcenileno inferior, cada dos quais pode estar substituído com arilo ou pode estar condensado com um hidrocarboneto cíclico, opcionalmente substituído com alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo, ariloxilo ou halogéneo,

Z³ é alquilo inferior, alcoxilo inferior, arilo, arilamino ou ariloxilo, cada dos quais pode estar substituído com alcoxilo inferior ou halogéneo, piridilo, ou piridilamino,

X é CH ou N,

Y é uma ligação simples ou -NH-, e

Q é



Relativamente à definição de Z^1 e Z^2 na fórmula (III), é referido que os alquilenos inferiores preferidos são tetrametileno ou pentametileno, alcenilenos inferiores preferidos são butenileno, pentenileno ou metilpentenileno, um hidrocarboneto cíclico preferido é benzeno e um arilo preferido é fenilo.

Além disso, é mencionado que, entre outros, os compostos preferidos de acordo com a fórmula geral (III), são aqueles que têm alcenileno inferior, os quais podem estar substituídos com arilo ou podem estar condensados com benzeno, opcionalmente substituídos com alcoxilo inferior para Z^1 e Z^2 , em conjunto, formarem arilo ou arilamino, podendo cada um dos quais estar substituído por halogéneo, piridilo, ou piridilamino para Z^3 , CH ou N para X, uma ligação simples ou -NH- para Y, e



para Q.

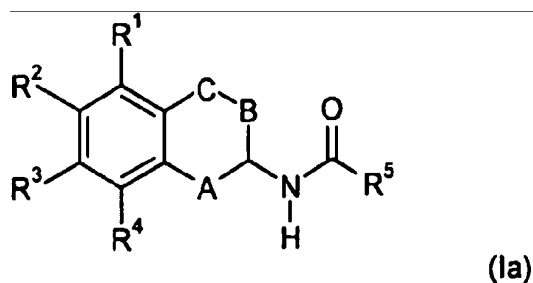
Os compostos mais preferidos, de acordo com a fórmula geral (III), são aqueles tendo Z^1 e Z^2 que, em conjunto, formam metilpentenileno, butenileno condensado com benzeno ou pentenileno que pode estar condensado com benzeno opcionalmente substituído com alcoxilo inferior.

Como exemplos, são proporcionados 2-(4-fluorobenzoilamino)-1,2,3,4,-tetra-hidronaftaleno, 2-(piridin-4-ilcarbonilamino)-1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno, (R)-4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-benzamida, (S)-4-fluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-benzamida, 4-fluoro-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-benzamida e 4-fluoro-N-(6-metoxi-1,2,3,4-tetra-hidronaftalen-2-il)-benzamida.

Tais compostos como explicitamente descdivulgados pelo documento WO00/51970 não são um objecto da presente invenção.

O objecto da presente invenção pode ainda ser obtido por utilização de 1,2,3,4-tetra-hidronaftilaminas aciladas, de acordo com a fórmula geral (Ia), incluindo as 1,2,3,4-tetra-hidronaftil aminas aciladas de acordo com a fórmula geral (I), em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou as suas misturas, em qualquer razão ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, para o fabrico de um medicamento para o estímulo da expressão da sintase de NO, para o tratamento de doenças cardiovasculares, angina de peito estável e instável, doença cardíaca coronária, angina Prinzmetal, síndrome coronário agudo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, enfarte, trombose, doença oclusiva arterial periférica, disfunção endotelial, aterosclerose, restenose, lesão do endotélio após PTCA, hipertensão, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertensão secundária, hipertensão renovascular, glomerulonefrite crónica, disfunção erétil, arritmia ventricular, diabetes, complicações de diabetes, nefropatia, retinopatia, angiogénese, asma brônquica, insuficiência renal crónica, cirrose do fígado, osteoporose, desempenho de memória restrito ou uma capacidade restrita de aprendizagem, ou para a

diminuição de risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa ou após a toma de contraceptivos.



Na fórmula acima,

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente uns dos outros, do grupo consistindo de: H, halogéneo e alquilo- C_1-C_4 ;

R^2 e R^3 são H;

A é CH_2 ;

B é CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é fenilo ou um grupo Hetar, os quais podem estar não substituídos ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; alquilo- C_1-C_3 ; alcoxi- C_1-C_3 -metilo; CF_3 ; fenilo; benzilo; OH; alcoxilo- C_1-C_3 ; fenoxilo; trifluorometoxilo; 2,2,2-trifluoroetoxilo; NH_2 ; (alquil- C_1-C_4)amino; di(alquil- C_1-C_4)amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil- C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; e CN; e em que todos os grupos fenilo e contendo fenilo, os quais podem estar presentes nos referidos substituintes do

referido fenilo ou do referido grupo Hetar, podem estar substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de halogéneos, CN, alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxilo-C₁-C₃ e CF₃;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina.

Além disso, em relação às definições apresentadas acima no contexto dos compostos de acordo com a fórmula geral (Ia), para utilização no fabrico de um medicamento, aplicam-se as mesmas explicações como apresentadas acima no contexto com os compostos como tal.

Nas formas de realização preferidas, o objecto da presente invenção é obtido pela utilização de 1,2,3,4-tetrahidronaftilaminas aciladas, de acordo com a fórmula geral (Ia), em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou as suas misturas, em qualquer razão ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis para o fabrico de um medicamento para o estímulo da expressão da sintase de NO endotelial, para o tratamento das doenças apresentadas acima, em que os substituintes R¹ a R⁵, A, B e C da fórmula (Ia), independentemente uns dos outros, têm os seguintes significados. Assim, um ou mais dos substituintes R¹ a R⁵ e A, B e C podem ter os significados preferidos ou, particularmente, preferidos especificados a seguir.

R⁴ é, de um modo preferido, H.

R¹ a R⁴ são, em particular, cada H.

C é, de um modo preferido, CH₂.

R⁵ é, de um modo preferido, seleccionado do grupo consistindo de: 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-(alcoxi-C₁-C₃)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo, 3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-di-hidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidind-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-

ilo, 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metanossulfonilamino-2-metil-fenilo, 3-metanossulfonilamino-fenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-metanossulfonilamino-fenilo, 4-metil-3-metilamino-fenilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo e pirimidin-4-ilo.

Também são um objecto da presente invenção, os compostos das fórmulas (Ia), incluindo compostos da fórmula (I), utilizados para o fabrico de um medicamento para o estímulo da expressão da sintase de NO, endotelial, para o tratamento das doenças apresentadas acima, em que um ou mais, incluindo todos dos grupos acima mencionados, têm os significados preferidos ou os significados particularmente preferidos definidos acima.

Numa outra forma de realização, o objecto da presente invenção é obtido por compostos das fórmulas (Ia) e (I), em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou as suas misturas, em qualquer razão ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis utilizados para o fabrico de um medicamento para o estímulo da expressão da sintase de NO endotelial, para o tratamento das doenças apresentadas acima, em que os substituintes R^1 a R^5 , A, B e C têm os seguintes significados.

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente um do outro, do grupo consistindo de H; alquilo- C_1-C_4 ; e halogéneo

R^2 e R^3 são H;

A é CH_2 ;

B é CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é fenilo ou um grupo Hetar que pode estar não substituído ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; CN; alquilo- C_1-C_3 ; fenilo; alquilo- C_1 substituído por fenilo; CF_3 ; OH; alcoxilo- C_1-C_3 ; fenoxilo; CF_3O ; (alquil- C_1-C_4)amino; di(alquil- C_1-C_4)amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)-CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; fenil-CO; em que todos os grupos fenilo e grupos contendo fenilo, os quais podem estar presentes nos referidos substituintes dos referidos grupos fenilo ou Hetar, podem estar substituídos com um ou mais grupos seleccionados de halogéneos, CN, alquilo- C_1-C_3 , alcoxilo- C_1-C_3 e CF_3 ; em que relativamente ao grupo R^5 que pode ser um grupo fenilo ou um Hetar, um grupo Hetar é geralmente preferido relativamente a um grupo fenilo, e o referido grupo Hetar pode estar não substituído ou substituído e conter, pelo menos, um dos substituintes mencionados acima na definição referindo-se a R^5 ;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, piridina; piridazina, pirimidina, pirazina, indole,

benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina.

Os compostos de acordo com a fórmula geral (Ia), incluindo os compostos da fórmula geral (I), podem ser utilizados para regular a jusante a expressão da sintase de NO endotelial e são compostos farmacêuticos úteis para o tratamento de várias doenças. No contexto da presente invenção, tratamento inclui a terapêutica assim como a profilaxia das respectivas doenças.

Exemplos de doenças que podem ser tratadas com os compostos de acordo com a presente invenção incluem doenças cardiovasculares, como angina de peito estável e instável, doença cardíaca coronária, angina Prinzmetal (espasmo), síndrome coronário agudo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, enfarte, trombose, doença oclusiva arterial periférica (PAOD), disfunção endotelial, aterosclerose, restenose, lesão do endotélio após PTCA, hipertensão incluindo hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, e hipertensão secundária (hipertensão renovascular, glomerulonefrite crónica), disfunção erétil, arritmia ventricular e a diminuição de risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa ou após a toma de contraceptivos.

Os compostos da fórmula (Ia), incluindo compostos de fórmula (I), podem ainda ser utilizados na terapêutica e profilaxia de diabetes e complicações de diabetes (nefropatia, retinopatia), angiogénese, asma brônquica, insuficiência renal crónica, cirrose do fígado, osteoporose, desempenho de memória restrito ou uma capacidade limitada para aprender.

As indicações preferidas são angina de peito estável, doença cardíaca coronária, hipertensão, disfunção endotelial, aterosclerose e complicações de diabetes.

Os compostos de acordo com as fórmulas (Ia) e (I) também podem ser utilizados em combinação com outros compostos farmacologicamente activos, de um modo preferido, compostos que são capazes de melhorar o efeito dos compostos de acordo com as fórmulas gerais (I) e (I). Exemplos de tais compostos incluem:

estatinas; inibidores de ACE; antagonistas de AT1; inibidores de arginase; inibidores V de PDE; antagonistas de Ca; alfa-bloqueadores; beta-bloqueadores; metimazole e compostos análogos; arginina; tetra-hidro-biopterina; vitaminas, em particular, vitamina C e vitamina B6; niacina.

Os compostos das fórmulas (Ia) e (I) e os seus sais farmacologicamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outros compostos farmacologicamente activos, podem ser administrados a animais, de um modo preferido, a mamíferos e, em particular, a humanos, como fármacos por si só, em misturas um com o outro ou na forma de preparações farmacêuticas. Assim, outros objectos da presente invenção também são os compostos da fórmula (I), e seus sais farmacologicamente aceitáveis, para utilização como fármacos, suas utilizações como agente estimulador de transcrição para sintase de NO endotelial e, em particular, suas utilizações na terapêutica e profilaxia dos síndromes acima mencionados, assim como a utilização para preparar medicamentos para estes objectivos. Além disso, os objectos da presente invenção são preparações farmacêuticas (ou composições farmacêuticas) que compreendem uma dose eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula (I) e/ou um seu sal

farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável, *i. e.*, uma ou mais substâncias veículo e/ou aditivos farmaceuticamente aceitáveis.

Os fármacos, de acordo com a invenção, podem ser administrados oralmente, por exemplo, na forma de pílulas, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos com açúcar, grânulos, cápsulas de gelatina dura e macia, soluções aquosas, alcoólicas ou em óleo, xaropes, emulsões ou suspensões, ou rectalmente, por exemplo, na forma de supositórios. A administração também pode ser realizada parentericamente, por exemplo, subcutaneamente, intramuscularmente ou intravenosamente na forma de soluções para injeção ou perfusão. Outras formas de administração adequadas são, por exemplo, administração percutânea ou tópica, por exemplo, na forma de unguentos, tinturas, pulverizações ou sistemas terapêuticos transdérmicos, ou a administração inalativa na forma de sprays nasais ou misturas de aerossol ou, por exemplo, microcápsulas, implantes ou hastes. A forma de administração preferida depende, por exemplo, da doença a ser tratada e da sua gravidade.

A quantidade de compostos das fórmulas (Ia) e (I) e/ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, nas preparações farmacêuticas varia, normalmente, desde 0,2 a 800 mg, de um modo preferido, desde 0,5 a 500 mg, em particular, desde 1 a 200 mg, por dose, mas dependendo do tipo da preparação farmacêutica também pode ser superior. As preparações farmacêuticas compreendem normalmente 0,5 a 90 por cento em peso dos compostos das fórmulas (Ia) e (I) e/ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis. A preparação das preparações farmacêuticas pode ser realizada de um modo conhecido *per se*. Para este fim, um ou mais compostos das fórmulas (Ia) e (I) e/ou os seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, em conjunto com uma ou mais substâncias veículo e/ou aditivos (ou substâncias auxiliares) farmacêuticos sólidos ou líquidos e, se desejado, em combinação com outros compostos farmaceuticamente activos tendo acção terapêutica ou profiláctica, são reunidos numa forma de administração ou forma de dosagem adequada que pode, então, ser utilizada como um farmacêutico na medicina humana ou veterinária.

Para a produção de pílulas, comprimidos, comprimidos revestidos com açúcar e cápsulas de gelatina duras, é possível utilizar, por exemplo, lactose, amido, por exemplo, amido de milho, ou derivados de amido, talco, ácido esteárico ou os seus sais, etc. Os veículos para cápsulas de gelatina macia e supositórios são, por exemplo, gorduras, ceras, polióis semi-sólidos e líquidos, óleos naturais ou endurecidos, etc. Os veículos adequados para a preparação de soluções, por exemplo, de soluções para injeção, ou de emulsões ou xaropes são, por exemplo, água, solução fisiológica de cloreto de sódio, álcoois, tais como etanole, glicerole, polióis, sucrose, açúcar invertido, glucose, manitole, óleos vegetais, etc. Também é possível liofilizar os compostos das fórmulas (Ia) e (I) e os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e utilizar os liofilizados resultantes, por exemplo, para preparar preparações para injeção ou perfusão. Os veículos adequados para microcápsulas, implantes ou hastes são, por exemplo, copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico.

Além do composto ou compostos de acordo com a invenção e veículos, as preparações farmacêuticas também podem conter aditivos, por exemplo, enchimentos, desintegrantes, aglutinantes, lubrificantes, agentes molhantes, estabilizantes,

emulsionantes, dispersantes, conservantes, adoçantes, corantes, aromatizantes, correctores de aroma, espessantes, diluentes, substâncias tampão, solventes, solubilizantes, agentes para conseguir um efeito de depósito, sais para alterar a pressão osmótica, agentes de revestimento ou anti-oxidantes.

A dosagem do composto das fórmulas (Ia) e (I) a ser administrada, e/ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, depende do caso individual e, como habitualmente, deve ser adaptada às circunstâncias individuais para conseguir um efeito óptimo. Assim, depende da natureza e da gravidade do distúrbio a ser tratado e, também, do sexo, idade, peso e resposta individual do ser humano ou animal a ser tratado, da eficácia e duração de acção dos compostos utilizados, se a terapêutica é aguda ou crónica ou profiláctica, ou se outros compostos activos são administrados além dos compostos das fórmulas (Ia) e (I). Em geral, uma dose diária de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, de um modo preferido, 0,1 a 10 mg/kg, em particular, 0,3 a 5 mg/kg (em cada caso, mg por kg de peso corporal) é apropriada para administração a um adulto com peso aproximado de 75 kg de modo a obter os resultados desejados. A dose diária pode ser administrada numa dose única ou, em particular, quando são administradas quantidades maiores, ser dividida em várias, por exemplo, duas, três ou quatro doses individuais. Em alguns casos, dependendo da reacção individual, pode ser necessário desviar para cima ou para baixo da dose diária dada.

Os compostos de acordo com a fórmula (I) também podem ser utilizados para outros objectivos além dos indicados anteriormente. Exemplos não limitativos incluem objectivos de diagnóstico, a utilização como ferramentas bioquímicas e como

intermediários para a preparação de outros compostos, e. g., compostos farmacêuticamente activos.

A presente invenção será agora ilustrada nos seguintes exemplos:

Exemplos:

PROCESSOS GERAIS

Método A

0,5 mmole da tetra-hidronaftilamina respectiva foram dissolvidos em 10 mL de 1,2-dicloroetano, foram adicionados 41 μ L (0,5 mmole) de piridina e, em seguida, foi adicionado, a 0 °C, 1 mL de uma solução a 0,55 molar do cloreto de ácido respectivo em 1,2-dicloroetano, seguido de agitação, de um dia para o outro, à t.a. A mistura assim obtida foi filtrada, lavada com solução de NaHCO_3 a 5% e solução de NaCl a 5%, seca sobre sulfato de sódio e concentrada. O resíduo assim obtido foi fraccionado com HPLC prep. (RP18, acetonitrilo/água, 0,1% de ácido trifluoroacético).

A menos que indicado de outra forma, os tempos de retenção indicados foram obtidos num sistema Agilent HP 1100 MSD HPLC com uma coluna Alltech 33 x 7 mm EPS C18 100Å 1,5 μ m e um gradiente de água/acetonitrilo (início: 5% de H_2O /95% de uma mistura de H_2O e acetonitrilo (10:90); 4,25 min: 5% de H_2O /95% de uma mistura de H_2O e acetonitrilo (10:90); 4,5 min: 5% de H_2O /95% de uma mistura de H_2O e acetonitrilo (10:90); 5 min: 5% de H_2O /95% de uma mistura de H_2O e acetonitrilo (10:90) e um caudal de 0,75 mL/min.

Foram assim obtidos:

EX 1: 4-Fluoro-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-naft-2-il)-benzamida

[M+H⁺] determinado: 270,0

tempo de retenção: 5,07 min (gradiente: desde 10% de acetonitrilo até 90% de acetonitrilo em 10 min)

EX 4: (R)-N-(8-Bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naft-2-il)-4-fluoro-benzamida

[M+H⁺] determinado: 347,9

tempo de retenção: 3,25

EX 5: (S)-N-(8-Bromo-1,2,3,4-tetra-hidro-naft-2-il)-4-fluoro-benzamida

[M+H⁺] determinado: 347,9

tempo de retenção: 3,25

Método B:

A 0,75 mmole do ácido respectivo e 271 µL (1,575 mmole) de diisopropiletilamina (DIPEA) em 5 mL de tetra-hidrofurano foram adicionados 271 mg (0,825 mmole) de tetrafluoroborato de

O-[(ciano-etoxicarbonilmetileno)-amino]-N,N,N',N'-
tetrametilurônio

(TOTU) (dissolvido em 1 mL de DMF). Após 15 min de agitação, à temperatura ambiente, foi adicionada uma mistura de 168 mg (0,900 mmole) de cloridrato de 2-amino-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno na forma do enantiômero R- ou S- e 172 μ L (1,000 mmole) de DIPEA em 1 mL de DMF. Após agitação durante 6 h, a mistura foi filtrada e evaporada. O resíduo foi tomado em acetato de etilo e lavado sucessivamente com 20 mL em HCl e 20 mL de solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5%. A fase orgânica resultante foi evaporada e purificada via HPLC prep. (RP 18, Acetonitrilo/Água).

As condições cromatográficas (HPLC) foram como se segue: LiChroCart 55-2, PuroSpher STAR; RP 18 e (MERCK), solvente A: acetonitrilo/água (90:10) + 0,5% de ácido fórmico; solvente B: acetonitrilo/água (10:90) + 0,5% de ácido fórmico; gradiente: 95% de B 0,5 min, 95% de B até 5% de B em 1,75 min, 5% de B 2,5 min; 1 mL/min.

EX 10: 3-Dimetilamino-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-benzamida

[M+H⁺] determinado: 295

tempo de retenção: 3,020

EX 11: 3-Dimetilamino-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-benzamida

[M+H⁺] determinado: 295

tempo de retenção: 3,02

EX 12: Ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 269

tempo de retenção: 3,03

EX 13: Ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 269

tempo de retenção: 3,03

EX 14: 6-Cloro-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 287

tempo de retenção: 2,98

EX 15: 6-Cloro-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 287

tempo de retenção: 2,99

EX 16: 2-Hidroxi-6-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 283

valor de Rf: 2,80

EX 17: 2-Amino-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 283

tempo de retenção: 2,480

EX 18: 2-Amino-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 268

tempo de retenção: 2,50

EX 19: 6-Metil-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida

[M+H⁺] determinado: 267

tempo de retenção: 2,61

EX 20: 6-Metil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida

[M+H⁺] determinado: 267

tempo de retenção: 2,63

EX 21: Ácido 1H-indole-4-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 291

tempo de retenção: 2,963

EX 22: Ácido 1H-indole-4-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 291

tempo de retenção: 2,97

**EX 23: Ácido 1H-benzoimidazole-5-carboxílico de
N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 292

tempo de retenção: 2,523

**EX 26: Ácido 1H-benzotriazole-5-carboxílico de
N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 293

tempo de retenção: 2,78

**EX 27: 2-Metil-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-
nicotinamida; sal com ácido fórmico**

[M+H⁺] determinado: 267

tempo de retenção: 2,509

**EX 28: 2-Metil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-
nicotinamida**

[M+H⁺] determinado: 267

tempo de retenção: 2,46

**EX 29: Ácido 2,4-dimetil-tiazole-5-carboxílico de
N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 287

tempo de retenção: 2,920

**EX 30: Ácido 2,4-dimetil-tiazole-5-carboxílico de
N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 287

tempo de retenção: 2,93

**EX 31: Ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico de
N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 332

tempo de retenção: 3,065

**EX 32: Ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazole-4-carboxílico de
N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida**

[M+H⁺] determinado: 332

tempo de retenção: 3,08

EX 33: Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 420

tempo de retenção: 3,294

EX 34: Ácido 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 420

tempo de retenção: 3,28

EX 35: Ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 268

tempo de retenção: 2,987

EX 36: Ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 268

tempo de retenção: 3,00

EX 37: 2, 6-Dimetoxi-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida

[M+H⁺] determinado: 313

tempo de retenção: 3,283

EX 38: 2,6-Dimetoxi-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida

[M+H⁺] determinado: 313

tempo de retenção: 3,24

EX 39: 2-Cloro-6-metil-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 301

tempo de retenção: 2,941

EX 40: 2-Cloro-6-metil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 301
tempo de retenção: 2,97

EX 41: Ácido 4-metil-1-fenil-tiazole-5-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 349
tempo de retenção: 3,285

EX 42: Ácido 4-metil-2-fenil-tiazole-5-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 349
tempo de retenção: 3,31

EX 43: 2-Amino-4,6-dimetil-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida

[M+H⁺] determinado: 296
tempo de retenção: 2,410

EX 44: 2-Amino-4,6-dimetil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 296

tempo de retenção: 2,40

EX 45: Ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazole-5-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 341

tempo de retenção: 3,076

EX 46: Ácido 2-metil-4-trifluorometil-tiazole-5-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 341

tempo de retenção: 3,07

EX 48: Ácido 1H-indole-6-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 291

tempo de retenção: 2,990

EX 49: Ácido 1H-indole-6-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 291

tempo de retenção: 3,02

EX 50: N-(R)-1,2,3,4-Tetra-hidro-naftalen-2-il-6-trifluorometil-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 321

tempo de retenção: 3,075

EX 51: N-(S)-1,2,3,4-Tetra-hidro-naftalen-2-il-6-trifluorometil-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 321

valor de R_f: 3,09

EX 52: Ácido 2-metil-1H-benzoimidazole-5-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 306

tempo de retenção: 2,507

EX 53: Ácido 2-metil-1H-benzoimidazole-5-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 306

tempo de retenção: 2,46

EX 54: 2-Metil-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-6-trifluorometil-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 335

tempo de retenção: 3,095

EX 55: 2-Metil-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-6-trifluorometil-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 335

tempo de retenção: 3,10

EX 56: 6-Ciano-N-(R)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 278

tempo de retenção: 2,946

EX 57: 6-Ciano-N-(S)-1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il-nicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 278

tempo de retenção: 2,93

EX 58: Ácido 3,5-dimetil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 270

tempo de retenção: 2,735

EX 59: Ácido 3,5-dimetil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 270

tempo de retenção: 2,76

EX 60: Ácido 1-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 362

tempo de retenção: 3,053

EX 61: Ácido 1-(4-metoxi-fenil)-5-metil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 362

tempo de retenção: 3,06

EX 66: Ácido 1-(3,5-dicloro-fenil)-5-propil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(R)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 429

tempo de retenção: 3,558

EX 67: Ácido 1-(3,5-dicloro-fenil)-5-propil-1H-pirazole-4-carboxílico de N-(S)-(1,2,3,4-tetra-hidro-naftalen-2-il)-amida

[M+H⁺] determinado: 429

tempo de retenção: 3,54

EX 68: (R)-N-(1,2,3,4-Tetra-hidro-naftalen-2-il)-isonicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 335

tempo de retenção: 2,695

EX 69: (S)-N-(1,2,3,4-Tetra-hidro-naftalen-2-il)-isonicotinamida (sal com ácido fórmico)

[M+H⁺] determinado: 335

tempo de retenção: 3,08

Determinação da activação de transcrição de eNOS

A activação da transcrição de eNOS foi determinada como descrito, em pormenor, em Li et al. "Activation of protein kinase C alpha and/or epsilon enhances transcription of the human endothelial nitric oxide synthase gene", Mol. Pharmacol. 1998; 53: 630-637.

Resumidamente, um fragmento 5' com comprimento de 3,5kB do codão inicial do gene de eNOS foi clonado, sequenciado e clonado em plasmídeos de pirilampo de expressão da luciferase para monitorizar a activação do activador de eNOS por actividade de gene repórter. Foi utilizada uma linha celular endotelial humana estável transfectada e que expressa esta construção activador-repórter para teste de compostos. As células foram incubadas durante 18 h com compostos.

Todos os compostos foram previamente dissolvidos em DMSO esterilizado. Foi permitida uma concentração final de DMSO a 0,5% em meio completo. A indução de expressão de gene repórter nestas células foi determinada utilizando um sistema de ensaio luciferase padrão (Promega, Cat. N° E150) de acordo com as instruções do fabricante. A indução por luciferase em células incubadas com compostos foi comparada com a dos incubados apenas

com solvente. A razão de ambas as actividades (razão de indução de transcrição, TIR) foi traçada como uma função de concentração de composto. Tipicamente, os valores de TIR começaram a baixas concentrações, a uma razão de 1, indicando nenhum efeito do composto, e estenderam-se até um valor de TIR máximo, TIR (max), que indica um aumento da transcrição de eNOS. Foram determinados graficamente os valores de EC de razões de indução de transcrição como uma função de concentração de composto.

O efeito de compostos em transcrição de eNOS foi confirmado num segundo ensaio com base em detecção de proteína de eNOS. As células endoteliais de cordão de veia umbilical primárias (HUVEC) de humano foram isoladas e cultivadas de acordo com processos padrão. As células confluentes foram incubadas com compostos durante 18 h e o efeito em proteína de expressão de eNOS determinado por um processo Westernblotting quantitativo. Após incubação de compostos, as HUVEC foram lisadas em tampão de lise gelado, contendo Tris-HCl a 10 mM, pH 8,0, SDS a 1% e inibidores de proteases. O lisado foi submetido a uma electroforese em gel de poliacrilamida desnaturante padrão e transferido para membranas de nitrocelulose. Utilizando um anticorpo monoclonal primário específico (Transduction Laboratories, UK) e anticorpo secundário marcado com fosfatase alcalina (Jackson Labs), uma banda de proteína de eNOS específica foi visualizada e quantificada com base num método de detecção quimiofluorescente.

Os resultados são mostrados na tabela abaixo

Composto Nº:	EC-50 (µM)
1	2,2
4	> 30
5	10
10	9,56
11	12,80
14	5,93
17	1,96
19	10,89
20	24,71
22	8,82
23	11,50
27	0,18
29	10,46
30	81,83
31	10,92
32	1,13
33	7,00
34	9,97
35	14,87
36	0,33
39	28,30
40	13,55
41	20,35
42	15,97
43	20,59
45	0,29
48	0,41

(continuação)

Composto Nº:	EC-50 (μ M)
48	15,64
50	24,56
51	1,60
52	24,35
54	16,33
55	1,10
56	2,75
57	0,50
60	4,12
66	5,86
67	23,48
69	0,19

O efeito dos compostos de acordo com a invenção também pode ser investigado nos seguintes modelos animais. (As experiências em animais são realizadas de acordo com a Lei protectora de animais alemã e com as orientações para a utilização de animais em experiências, como pelo *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the US National Institutes of Health*).

Animais e Tratamento (Experiências A-C)

São utilizados murganhos deficientes em ApoE e eNOS (derivadas C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me). Todos os animais têm 10-12 semanas de idade e pesam 22 a 28 g. Três dias antes da cirurgia, os murganhos são divididos em 4 grupos (controlo de apoE, n = 10-12; apoE com compostos de ensaio, n = 10-12; controlo de eNOS, n = 10-12; eNOS com

compostos de ensaio, n = 10-12) e recebem uma ração de roedor padrão (contendo 4% de gordura e 0,001% de colesterol; a seguir designado como grupo placebo) ou uma ração de roedor padrão + composto de ensaio (10 ou 30 mg/kg/d p.o.).

A Efeito anti-hipertensor em murganhos *knockout* ApoE

A tensão arterial é determinada em murganhos conscientes utilizando um sistema de balonete de cauda computadorizado (Visitech Systems, Apex, Nc). Após tratamento de murganhos deficientes em ApoE e murganhos deficientes em eNOS com os compostos de ensaio, a tensão arterial é comparada com os resultados obtidos com um tratamento placebo.

B Inibição de formação de neointima e aterogénese (balonete de artéria femoral)

Após um tratamento de 3 dias de murganhos deficientes em ApoE com o composto respectivo, (10 mg/kg/d incluído na ração), os animais são anestesiados com uma injeção intraperitoneal de pentobarbital (60 mg/kg) seguido de uma injeção intramuscular de xilazina (2 mg/kg) e é colocado um balonete em redor da artéria femoral como descrito em Moroi et al. (J Clin Invest. 101: 1225-32, 1998). Resumidamente, a artéria femoral esquerda é dissecada. Um balonete de polietileno de 2,00 mm não oclusivo, preparado a partir de tubo PE-50 (diâmetro interno de 0,56 mm, diâmetro externo 0,965 mm, Becton Dickinson, Mountain View, Ca) é colocado em torno da artéria e fixado no local com duas suturas. A artéria femoral direita é isolada dos tecidos circundantes mas não é colocada um balonete. O tratamento com o

composto respectivo é continuado durante 14 dias após cirurgia. Em seguida, os animais são sacrificados. As aortas são removidas para determinação de expressões de eNOS vasculares por "Transferência de western" quantitativo. Ambas as artérias femorais são cultivadas, fixadas em formalina e embutidas em parafina. 20 secções transversais (10 µm) são cortadas da porção com balonete da artéria femoral esquerda e a partir do segmento correspondente da artéria direita. As secções são submetidas a uma hematoxilina padrão e coloração com eosina. As análises morfométricas são realizadas utilizando um programa de computador de análise de imagem (LeicaQWin, Leica Imaging Systems, Cambridge, GB). Para cada secção transversal, são determinados a área do lúmen, a neoíntima e o meio. Para este fim, a neoíntima é definida como a área entre o lúmen e a lâmina elástica interna e o meio é definido como a área entre a lâmina elástica interna e a externa. A razão entre a área da neoíntima e a área do meio é expressa como a razão neoíntima/meio. Os resultados obtidos no grupo de compostos são comparados com os obtidos no grupo placebo.

C Prevenção de formação de placa arterosclerótica em tratamento crónico

Murganhos deficientes em ApoE são tratados durante 16 semanas com o composto respectivo incluído na ração e finalmente sacrificados. As aortas são removidas de cada murganho, fixas em formalina e embutidas em parafina. A formação de placas é determinada via formação de lesões de lípido nas aortas (do arco aórtico até ao diafragma) e é analisada por coloração com Oil red O. Para quantificar o efeito do respectivo composto em expressão de eNOS vascular, as artérias femorais são

utilizadas nesta experiência. Os resultados obtidos no grupo de compostos são comparados com os obtidos no grupo de placebo.

D Melhoria da função coronária em murganhos doentes deficientes em ApoE

Murganhos C57BL/6J do tipo selvagem Old Male (Charles River Wiga GmbH, Sulzfeld), e murganhos deficientes em ApoE (antecedentes de C57BL/6J, Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me), de 6 meses de idade e pesando 28 a 36 g, são utilizados nas experiências. Os murganhos são divididos em 3 grupos (C57BL/6, n = 8; controlo de apoE, n = 8; apoE com composto respectivo, n = 8) e recebem, durante 8 semanas, ou uma ração de roedor padrão (contendo 4% de gordura e 0,001% de colesterol) ou uma ração de roedor padrão + composto respectivo (30 mg/kg/d p.o.).

Os murganhos são anestesiados com pentobarbitona de sódio (100 mg/kg i.p.), e os corações são rapidamente submetidos a ablação e colocados em tampão de perfusão gelado. A aorta é canulada e ligada a um dispositivo de perfusão (HUGO SACHS ELECTRONICS, Freiburg, Germany) que é iniciado imediatamente a uma pressão de perfusão constante de 60 mm Hg. Os corações são perfundidos de uma forma retrógrada com tampão bicarbonato de Krebs modificado, equilibrado com O₂ a 95% e CO₂ a 5% e mantido a 37,5 °C.

Um pequeno tubo biselado (PE 50) é passado através de uma veia pulmonar até ao ventrículo esquerdo e puxado através da parede ventricular, ancorado no vértice por uma extremidade canelada, e ligado a um micromanómetro de ponta (Millar 1.4 French). O átrio esquerdo é canulado através da mesma veia

pulmonar e o coração ligado para o modo operativo com uma pressão de pré-carga constante de 10 mm Hg e uma pressão pós-carga de 60 mm Hg. O caudal externo aórtico e caudal interno atrial são medidos continuamente utilizando sonda de caudal ultrassónico (HSE/Transonic Systems Inc.). O caudal coronário é calculado como a diferença entre o caudal atrial e o caudal aórtico. Todos os dados hemodinâmicos são digitalizados a uma velocidade de amostragem de 1000 Hz e gravados com um PC utilizando software especializado (HEM, Notocord).

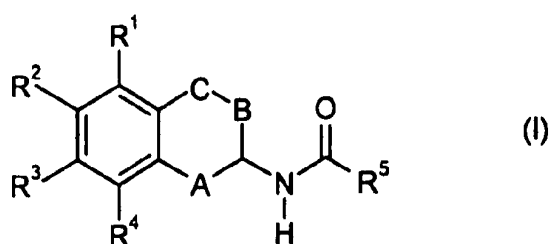
Os corações são deixados a estabilizar durante 30 min. Todos os dados hemodinâmicos funcionais são medidos durante o estado de equilíbrio e durante a carga de volume e pressão.

As curvas da função ventricular esquerda são construídas por variação da pressão de pré-carga. Para aquisição de curvas de pré-carga, a pós-carga é ajustada a 60 mm Hg e a pré-carga é ajustada em passos de 5 mm Hg numa gama de 5 a 25 mm Hg. Os corações são deixados a estabilizar em condições de linha de base entre carga de pressão e volume.

Lisboa, 21 de Janeiro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. 1,2,3,4-Tetra-hidronaftilamina acilada de acordo com a fórmula geral (I), em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou uma sua mistura em qualquer proporção, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável



em que

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente um do outro, do grupo consistindo de

H, halogéneo e alquilo- C_1-C_4 ;

R^2 e R^3 são H;

A e B são CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é um grupo Hetar que pode estar não substituído ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; alquilo- C_1-C_3 ; alcoxi- C_1-C_3 -metilo; CF_3 ; fenilo; benzilo; OH; alcóxido- C_1-C_3 ; fenóxido; trifluorometóxido; 2,2,2-trifluoroetóxido;

NH₂; (alquil-C₁-C₄) amino; di (alquil-C₁-C₄) amino;
(alquil-C₁-C₃)-CONH-; (alquil-C₁-C₃)-SO₂NH-;
(alquil-C₁-C₃)-CO; fenil-CO; -OCH₂O- -OCF₂O-; e CN; e em
que todos os grupos fenilo e contendo fenilo, os quais
estão opcionalmente presentes nos referidos
substituintes do referido grupo Hetar, podem estar
substituídos com um ou mais substituintes
seleccionados do grupo consistindo de halogéneos, CN,
alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxilo-C₁-C₃ e CF₃;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático
seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano,
tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole,
thiazole, isotiazole, piridina, piridazina, pirimidina,
pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano,
benzothiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina,
isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina;

com a condição de que, no caso de R¹, R², R³ e R⁴ serem
hidrogénio, R⁵ não é piridilo não substituído ou
4-oxoquinolinilo não substituído ou substituído.

2. 1,2,3,4-Tetra-hidronaftilamina acilada em qualquer das suas
formas estereoisoméricas ou uma sua mistura em qualquer
razão ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo
com a reivindicação 1, em que

R¹ e R⁴ são seleccionados, independentemente um do outro, do
grupo consistindo de

H, halogéneo e alquilo-C₁-C₄;

R^2 e R^3 são H;

A e B são CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é seleccionado do grupo consistindo de:
benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo, 1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-difluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidin-5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo, 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo, 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo, 4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-

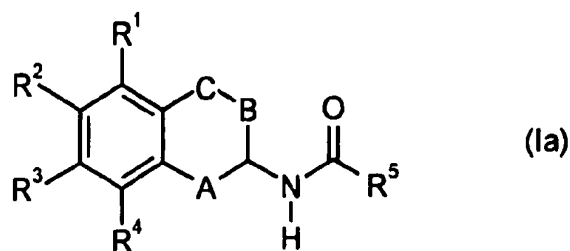
ilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-5-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo, 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo, 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-3-ilo e pirimidin-4-ilo.

3. 1,2,3,4-Tetra-hidronaftilamina acilada em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou uma sua mistura em qualquer razão ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 2, em que

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 são H;

A, B e C são CH_2 .

4. 1,2,3,4-Tetra-hidronaftilamina acilada, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou uma sua mistura em qualquer razão ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilização como fármaco.
5. Utilização de 1,2,3,4-tetra-hidronaftilamina acilada, em qualquer das suas formas estereoisoméricas ou uma sua mistura em qualquer razão ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a fórmula geral (Ia)



em que

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente uns dos outros, do grupo consistindo de:

H, halogéneo e alquilo- C_1-C_4 ;

R^2 e R^3 são H;

A é CH_2 ;

B é CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é fenilo ou um grupo Hetar, os quais podem estar não substituídos ou conter um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de: F; Cl; Br; alquilo- C_1-C_3 ; alcoxi- C_1-C_3 -metilo; CF_3 ; fenilo; benzilo; OH; alcoxi- C_1-C_3 ; fenoxilo; trifluorometoxilo; 2,2,2-trifluoroetoxilo; NH_2 ; (alquil- C_1-C_4)amino; di(alquil- C_1-C_4)amino; (alquil- C_1-C_3)-CONH-; (alquil- C_1-C_3)- SO_2NH -; (alquil- C_1-C_3)-CO; fenil-CO; $-OCH_2O-$; $-OCF_2O-$; e CN; e em que todos os grupos fenilo e contendo fenilo, os quais podem estar presentes nos referidos

substituintes do referido fenilo ou do referido grupo Hetar, podem estar substituídos com um ou mais substituintes seleccionados do grupo consistindo de halogéneos, CN, alquilo-C₁-C₃, OH, alcoxilo-C₁-C₃ e CF₃;

o grupo Hetar é um resíduo de um heterociclo aromático seleccionado do grupo consistindo de: pirrole, furano, tiofeno, imidazole, pirazole, oxazole, isoxazole, tiazole, isotiazole, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, indole, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazole, benzoimidazole, benzodioxole, quinolina, isoquinolina, cinolina, quinazolina e quinoxalina;

para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doenças cardiovasculares, angina de peito estável ou instável, doença cardíaca coronária, angina Prinzmetal, síndrome coronário agudo, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, enfarte, trombose, doença oclusiva arterial periférica, disfunção endotelial, aterosclerose, restenose, lesão do endotélio após PTCA, hipertensão, hipertensão essencial, hipertensão pulmonar, hipertensão secundária, hipertensão renovascular, glomerulonefrite crónica, disfunção erétil, arritmia ventricular, diabetes, complicações de diabetes, nefropatia, retinopatia, angiogénese, asma brônquica, insuficiência renal crónica, cirrose do fígado, osteoporose, desempenho de memória restrito ou uma capacidade restrita de aprendizagem, ou para a diminuição de risco cardiovascular de mulheres na pós-menopausa ou após a toma de contraceptivos.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que na fórmula (Ia)

R^1 e R^4 são seleccionados, independentemente um do outro, do grupo consistindo de:

H, halogéneo e alquilo- C_1-C_4 ;

R^2 e R^3 são H;

A e B são CH_2 ;

C é CH_2 ou $CH-CH_3$;

R_5 é seleccionado do grupo consistindo de:

4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo,
4-(alcoxi- C_1-C_3)-fenilo, 4-trifluorometoxifenilo,
2-bromo-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo,
3,4-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 4-cloro-2-
metilfenilo, 2-hidroxi-4-metilfenilo, 2-hidroxi-4-
etoxifenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-fenoxifenilo,
3-fluoro-4-metilfenilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo,
2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 2,3-di-
hidrobenzofuran-5-ilo, 1-(4-cloro-fenil)-5-
trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-(4-fluoro-fenil)-
3,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilo, 1H-indol-4-ilo,
1H-indol-6-ilo, 1-isopropil-2-trifluorometil-1H-
benzoimidazol-5-ilo, 1-fenil-5-trifluorometil-1H-
pirazol-4-ilo, 2-(4-ciano-fenil)-1H-benzoimidazol-5-
ilo, 2,4-dimetil-oxazol-5-ilo, 2,4-dimetil-pirimidind-
5-ilo, 2,4-dimetil-tiazol-5-ilo, 2,5-dimetil-1H-
pirrol-3-ilo, 2,5-dimetil-1-fenil-1H-pirrol-3-ilo,

2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilo, 2,6-dicloro-pirid-3-ilo,
 2,6-dimetoxi-pirid-3-ilo, 2,6-dimetil-pirid-3-ilo,
 2-amino-4,6-dimetil-pirid-3-ilo, 2-amino-6-cloro-
 pirid-3-ilo, 2-amino-pirid-3-ilo, 2-cloro-6-metil-
 pirid-3-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2-ciclopropil-4-
 metil-tiazol-5-ilo, 2-dimetilamino-4-metil-tiazol-5-
 ilo, 2-dimetilamino-pirid-4-ilo, 2-etil-5-metil-2H-
 pirazol-3-ilo, 2-hidroxi-6-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-
 1H-benzoimidazol-5-ilo, 2-metil-3H-benzoimidazol-5-
 ilo, 2-metil-pirid-3-ilo, 2-metil-6-trifluorometil-
 pirid-3-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 3,5-dimetil-1H-
 pirazol-4-ilo, 3-amino-5,6-dimetil-pirazin-2-ilo,
 3-amino-5-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo,
 3-dimetilamino-4-metil-fenilo, 3-dimetilamino-fenilo,
 3H-benzoimidazol-5-ilo, 1H-benzoimidazol-5-ilo,
 3-metanossulfonilamino-2-metil-fenilo, 3-metanossulfo-
 nilamino-fenilo, 3-metil-isoxazol-4-ilo,
 4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilo, 4,6-dimetil-pirid-3-
 ilo, 4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilo, 4-cloro-3-
 metanossulfonilamino-fenilo, 4-metil-3-metilamino-
 fenilo, 4-metil-tiazol-5-ilo, piridin-2-ilo, piridin-
 3-ilo, piridin-4-ilo, 2-metil-4-trifluorometil-tiazol-
 5-ilo, 5,6,7,8-tetra-hidro-quinolin-3-ilo, 5-amino-1-
 fenil-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-
 ilo, 5-metil-isoxazol-3-ilo, 5-metil-pirid-3-ilo,
 5-metil-pirazin-2-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-ciano-
 pirid-3-ilo, 6-dimetilamino-pirid-3-ilo,
 6-metoximetil-pirid-3-ilo, 6-metoxi-pirid-3-ilo,
 6-metil-2-metilamino-pirid-3-ilo, 6-metilamino-
 pirazin-2-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-
 pirid-3-ilo e pirimidin-4-ilo.

7. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 5 a 6, em que na fórmula (Ia)

R^1, R^2, R^3, R^4 são H;

A, B e C são CH_2 .

8. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 5 a 7, em que o medicamento é para o tratamento de angina de peito estável, doença cardíaca coronária, hipertensão, disfunção endotelial, aterosclerose ou complicações na diabetes.
9. Preparação farmacêutica compreendendo uma dose eficaz de, pelo menos, um composto da fórmula (I), como definido em qualquer das reivindicações 1 a 3, em qualquer das suas formas estereoisoméricas, ou uma sua mistura, em qualquer proporção e/ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.
10. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, cuja preparação farmacêutica está na forma de uma pílula, comprimido, comprimido lacado, comprimido revestido com açúcar, grânulo, cápsula de gelatina dura ou macia, solução aquosa, alcoólica ou em óleo, xarope, emulsão ou suspensão, supositório, solução para injeção ou perfusão, unguento, tintura, pulverização, sistemas terapêuticos transdérmicos, pulverização nasal, mistura de aerossol, microcápsula, implante ou haste.

11. Método para a síntese de um composto de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, cujo método compreende a reacção de ligação da 1,2,3,4-tetra-hidronaftilamina respectiva com um cloreto de ácido ou ácido apropriado, na presença de uma base apropriada e/ou um agente de acoplamento apropriado, seguido, opcionalmente, por uma funcionalização do composto assim obtido.

Lisboa, 21 de Janeiro de 2011