

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.417

REQUERENTE: NORTHWESTERN UNIVERSITY, norte-americana,
com sede em 633, Clark Street, Evanston,
Illinois 60208, Estados Unidos da América

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de 2-amidrotetra-
linas substituídas com acção agonista e an-
tagonista da melatonina e de composições far-
macêuticas que as contêm"

INVENTORES: Alan S. Horn,
Margarita L. Dubocovich,

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

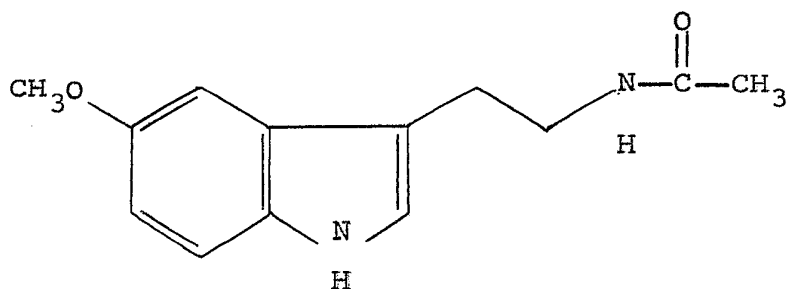
U.S.A., 25 de Setembro de 1989, sob o Nº 411,675

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMIDOTETRALINAS
SUBSTITUÍDAS COM ACÇÃO AGONISTA E ANTAGONISTA
DA MELATONINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
QUE AS CONTÊM"

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se geralmente a compostos que têm actividades receptoras da melatonina e em particular aos derivados substituídos de 2-amidotetralinas, a composições farmacêuticas que as contêm, a métodos para a utilização destes compostos como agentes terapêuticos e a métodos para a utilização dos mesmos compostos como reagentes para diagnóstico.

A melatonina (N-acetil-S-metoxitriptamina) é uma hormona sintetizada e segregada principalmente pela glândula pineal com os níveis mais altos ocorrendo durante o período nocturno de um ciclo circadiano dia-noite. A hormona encontra-se também na retina e no intestino. A estrutura da melatonina é:



A melatonina relaciona-se com a transdução da informação fotoperiódica e parece modular uma diversidade de funções neurais e endócrinas dos vertebrados, que incluem a regulação da reprodução, da massa corporal e o metabolismo dos mamíferos fotoperiódico, o controle dos ritmos circadianos e a modulação da fisiologia da retina. A melatonina da retina tem sido relacionada com o deslocamento do disco do segmento externo fotoreceptor, e na fagocitose, na agregação de melanossoma no epitélio pigmentar e no movimento retino-motor do fotoreceptor.

Dos vários processos fisiológicos que se têm associado à melatonina, os mais bem fundamentados são os efeitos sobre a maturação sexual, a função ovárica e os ritmos cronobiológicos. Ver Arendt, J., Oxford Reviews of Reproductive Biology, 8 (1986) 266-320 e Dubocovich, M.L., FASEB J., 2 (1988) 2765-2773.

Descobriu-se que a administração de melatonina exógena provoca a sincronização dos ritmos circadianos em ratos. Cassone, et. al., J. Biol. Rhythms, 1 (1986) 219-229. Nos seres humanos, tem-se utilizado a administração de melatonina para o tratamento das perturbações do sono, relacionadas com o cansaço retardado, que se consideram provocadas pela dessincronização dos ritmos circadianos.

Arendt, et al., Br. Med. J., 292 (1986) 1170. Classicamente, os efeitos fisiológicos da melatonina endógena têm sido antagonizados pela exposição dos animais à luz, que inibe a síntese da melatonina, ou pela

remoção da glândula pineal.

Os estudos farmacológicos demonstraram que concentrações picomolares de melatonina inibem seletivamente a libertação de dopamina dependente do cálcio da retina do coelho e da galinha, através da activação de um sítio com características farmacológicas e funcionais de um receptor. Dubocovich, M.L., Nature, 306 (1983) 782-784. Dubocovich, M.L. Eur. J. Pharmacol., 105 (1984) 193-194. Dubocovich, M.L. J. Pharmacol. Exp. Ther., 234 (1985) 395-401. Pela utilização de um ligando de iodo radioactivo, a 2-[¹²⁵I]iodomelatonina, que aumenta a capacidade para detectar os sítios dos receptores da melatonina na retina dos vertebrados, foi demonstrada a correlação farmacológica entre o sítio de ligação marcado pela 2-[¹²⁵I]iodomelatonina e uma resposta funcional regulada pela melatonina, na retina da galinha e do coelho. Dubocovich, M. L. et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA, 84 (1987) 3916. Utilizando-se este ligando radioactivo, foram localizados os sítios de ligação da melatonina principalmente no núcleo supraquiasmático e nos pars tuberalis/eminentia medialis dos mamíferos, incluindo os seres humanos. Reppert, et al., Science, 242 (1988) 78-81 e Duncan, et al., Endocrinol., 125 (1989) 1011-1018. Este é um facto de interesse porque os sítios dos receptores da melatonina localizados no núcleo supraquiasmático e/ou eminentia medialis/par tuberalis têm sido indicados como reguladores dos ritmos circadianos e da função reprodutiva.

Embora a 2-[¹²⁵I]iodomelatonina, o

ligando radioactivo, seja uma sonda útil para a localização e caracterização nos receptores da melatonina, constitui um problema importante para a melhor elucidação do mecanismo da acção da melatonina a falta de agonistas e antagonistas potentes e selectivos para os receptores da melatonina. Estes agonistas/antagonistas encontrarão aplicação não somente no estudo das interacções com os receptores da melatonina, mas também no tratamento de doenças possivelmente provocadas pela actividade da melatonina, tais como a depressão, o cansaço retardado, as perturbações do ciclo sono-vigília, hipertensão, glaucoma, reprodução e doenças neuroendócrinas.

Geralmente, os agonistas dos neurotransmissores e das neuro-hormonas estão estruturalmente relacionados com o transmissor que mimetizam, embora os agonistas possam não estar estruturalmente relacionados e serem completamente diferentes. O termo agonista da melatonina é utilizado aqui para abranger os compostos que mimetizam a actividade da melatonina, por exemplo a inibição pela melatonina da libertação da [^3H]dopamina dependente do cálcio, provocada por um estímulo eléctrico na retina da galinha e na retina do coelho. Até ao momento presente todos os agonistas da melatonina conhecidos são derivados da própria melatonina, por exemplo, a 2-iodomelatonina, a 6-cloromelatonina, a 6,7-dicloro-2-metil-melatonina e a 8-hidroximelatonina, contendo todos eles um sistema de núcleo 5-metoxi-indólico como um radical essencial. Ver, Dubocovich, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. (U.S.A.), 84 (1987) 3916-3918. Dubocovich, J. Phar-

macol. Exp. Ther., 234 (1985) 395.

Tal como para os antagonistas da melatonina, estudos prévios da actividade dependente da estrutura sobre os receptores da melatonina conduziram à hipótese dos análogos da N-acetiltriptamina isentos do grupo 5-metoxi poderem constituir potenciais antagonistas dos receptores da melatonina. Heward, et al., Life Sci., 17 (1975) 1167-1178. Dubocovich, M. L., Eur. J. Pharmacol., 105 (1984) 193. Dubocovich, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA), 184 (1987) 3916. Dubocovich, M. L., J. Pharmacol. Exp. Ther., 234 (1985) 395.

Contudo, embora a N-acetiltriptamina tenha sido referida como antagonizando a melatonina induzida pela iluminação súbita da hormona estimuladora dos α -melanócitos induzida pela ausência de luz, na pele da rã, e como sendo um antagonista competitivo do receptor da melatonina na retina da galinha, descobriu-se que é um agonista parcial da melatonina na retina do coelho. Heward, C. B. , et al., Life Sci., 17 (1975) 1167; Dubocovich, M. L. , Eur. J. Pharmacol., 105 (1984) 193. Dubocovich, M. L., J. Pharmacol. Exp. Ther., 234 (1985) 395.

O primeiro composto que demonstrou ser um antagonista competitivo dos receptores da melatonina nos mamíferos foi o luzindol (2-benzil-N-acetiltriptamina). Dubocovich, M. L., J. Pharmacol. Exp. Ther., 246 (1988) 902.

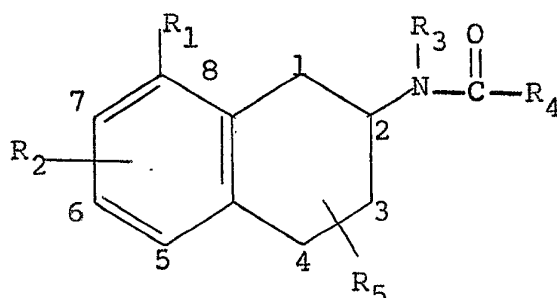
O luzindol em concentrações até 10 μ M, não modifica o fluxo de saída espontâneo nem a libertação

dependente do cálcio da $[^3\text{H}]$ dopamina, mas antagoniza a capacidade da melatonina para inibir a libertação da $[^3\text{H}]$ dopamina de um modo competitivo. Examinou-se uma variedade de outros compostos para a possível actividade antagonista. Contudo, nenhum demonstrou o antagonismo competitivo observado com o luzindol.

Todos estes agonistas da melatonina conhecidos e todos os antagonistas retêm o sistema do núcleo de 5-melatonina-indol da hormona natural. Historicamente, o desenvolvimento de agonistas e antagonistas dos receptores que não estão quimicamente relacionados com a hormona ou com o neurotransmissor naturais têm conduzido a agentes terapêuticos potentes e selectivos. Contudo, continua a existir a necessidade deste tipo de agonistas e antagonistas da melatonina para aplicação na investigação do desempenho fisiológico da hormona melatonina e para o tratamento de doenças que envolvem perturbações do sistema melatonínico. A presente invenção descreve uma classe de compostos não indólicos que, inesperadamente, mostraram uma grande actividade como agonistas/antagonistas da melatonina.

Resumo da Invenção

Os compostos da presente invenção apresentam a fórmula geral



(I)

na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo amino, amido, alquilo C_{1-4} , alcoxilo ou alcoxiarilo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo hidroxil, amino, amido, arilo, mono- ou dialquil(C_{1-4})-amino, alquil(C_{1-4})-arilo, alcoxiarilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo, alcinilo ou alcoxilo;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo arilo, alquil (C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo ou alcinilo;

R_4 representa um grupo arilo, alquil (C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , halogenoalquilo ou cicloalquilo;
e

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo hidroxil, oxo, arilo, alquil(C_{1-4})-arilo ou alquilo C_{1-4} ; podendo os substituintes arilo dos grupos representados por R_2 , R_3 , R_4 e R_5 ser opcionalmente substituídos por átomos de halogénio ou por grupos hidroxil, amino, mono- ou dialquil (C_{1-4})-amino ou alquilo C_{1-4} ou alcoxilo, com a condição de R_4 não representar um grupo metilo quando R_1 representa um grupo metoxil e R_2 , R_3 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogénio.

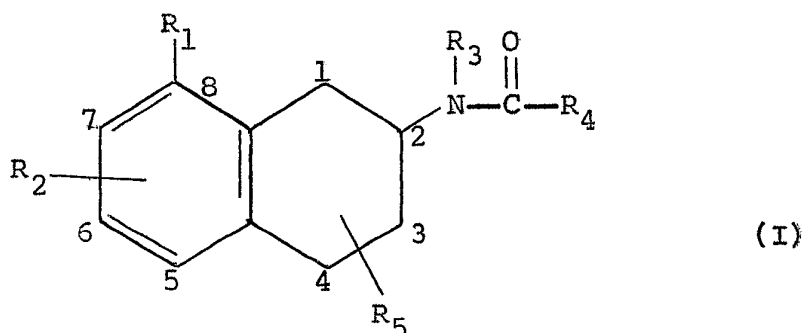
Nos compostos preferidos a fórmula inclui o símbolo R_5 limitado à posição 4. Na maioria dos compostos exemplificados R_5 representa um átomo de hidro-

gênio. Na maioria dos antagonistas eficazes R_5 representa um grupo fenilo. Os compostos da presente invenção contêm pelo menos um átomo de carbono assimétrico, isto é, C_2 e as propriedades resultantes do composto podem, em maior ou menor grau, atribuir-se a qualquer dos estereoisómeros. Assim, os enantiómeros puros assim como as suas misturas racêmicas estão incluídos no âmbito da presente invenção. Para os compostos que contêm dois átomos de carbono assimétricos e que, portanto, ocorrem sob a forma dos isómeros cis ou trans, deve considerar-se que a presente invenção abrange estes isómeros.

Os compostos preferidos incluem: 8-metoxi-2-propionamido-tetralina, 2-cloroacetamido-tetralina, 8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina, 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina, 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina, 4-fenil-2-acetamidotetralina, 4-fenil-2-propionamido-tetralina, 4-benzil-2-acetamido-tetralina, 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina e 4-benzil-2-propionamido-tetralina.

Os compostos da presente invenção exibem forte actividade de receptores da melatonina e espera-se que apresentem utilidade em métodos para o tratamento de doenças provenientes de um distúrbio do funcionamento do sistema da melatonina. Assim, a presente invenção proporciona também métodos para o tratamento de doenças associadas à actividade da melatonina, no organismo, mediante a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição que contem um composto de fórmula

geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo amino, amido, alquilo C_{1-4} , alcoxilo ou alcoxiarilo;

R_2 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo hidroxil, amino, amido, arilo, mono- ou dialquil (C_{1-4})-amino, alquil (C_{1-4})-arilo, alcoxiarilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo, alcinilo ou alcoxilo;

R_3 representa um átomo de hidrogénio ou um grupo arilo, alquil (C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo ou alcinilo;

R_4 representa um grupo arilo, alquil (C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , halogeno-alquilo ou cicloalquilo; e

R_5 representa um átomo de hidrogénio ou de halogénio ou um grupo hidroxil, oxo, arilo, alquil- (C_{1-4})-arilo ou alquilo C_{1-4} ;

podendo os substituintes arilo dos grupos representados por R_2 , R_3 , R_4 e R_5 ser opcionalmente substituídos com átomos de halogénio ou

com grupos hidroxilo, amino, mono- ou dialquil
-(C₁₋₄)-amino ou alquilo C₁₋₄ ou alcóxido.

Os compostos preferidos para este método incluem os compostos em que R₁ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcóxido, R₂ representa um átomo de hidrogénio ou um grupo alcóxido, sendo o referido grupo alcóxido, de preferência, um grupo metilo; R₃ representa de preferência, um átomo de hidrogénio e R₄ representa, de preferência, um grupo metilo, clorometilo, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, isobutilo, fenilo ou benzilo; e/ou R₅ representa um grupo fenilo ou benzilo. Especificamente, os compostos preferidos são aqueles que apresentando actividade de receptores da melatonina incluem: 8-metoxi-2-acetamido-tetralina, 8-metoxi-2-propionamido-tetralina, 2-cloroacetamido-tetralina, 8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina, 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina, 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina, 4-fenil-2-acetamido-tetralina, 4-fenil-2-propionamido-tetralina, 4-benzil-2-acetamido-tetralina, 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina, e 4-benzil-2-propionamido-tetralina.

Presentemente, os compostos preferidos para se utilizarem num método destinado a bloquear a função da melatonina mediante a administração de um antagonista da melatonina, incluem: 4-fenil-2-acetamido-tetralina; 4-fenil-2-propionamido-tetralina; e 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina. Os compostos presentemente preferidos para se utilizarem num método destinado a imitar a função da melatonina mediante a administração

dum agonista da melatonina, incluem: 8-metoxi-2-acetamido-tetralina; 8-metoxi-2-propionamido-tetralina; 2-cloroacetamido-tetralina; 8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina; 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina; 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina; 4-benzil-2-acetamido-tetralina; e 4-benzil-2-propionamido-tetralina.

As composições farmacêuticas que contêm quantidades eficazes sob o ponto de vista farmacêutico de um ou mais compostos da presente invenção em associação com um veículo farmacêutico inerte também são proporcionadas pela presente invenção, assim como os métodos para a obtenção de uma acção semelhante à da melatonina ou, alternativamente, bloqueadora dos efeitos da melatonina, mediante a administração destas composições farmacêuticas.

Geralmente, administram-se os compostos da presente invenção que exibem actividade antagonista da melatonina, quando se pretende inibir a função da melatonina; quando se pretende imitar a função da melatonina, administram-se aqueles compostos que exibem actividade agonista da melatonina. Alguns compostos, isto é, os agonistas parciais, podem exibir tanto actividade de agonistas como de antagonistas, dependendo não somente da actividade do sistema melatonérgico no momento da administração, mas também da dose e da via de administração. A via de administração pode ser qualquer que produza o efeito pretendido e que inclua, por exemplo, a administração oral, endovenosa, intramuscular e as aplicações tópicas incluindo os pensos transdérmicos de libertação

prolongada.

Num aspecto preferido da presente invenção, pode-se administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais compostos da presente invenção para tratar doenças cronobiológicas, tais como, alterações da afectividade sazonais (SAD), perturbações do sono e sintomas, tais como sonolência e fadiga, associados às perturbações dos ciclos sono/vigília (por exemplo, o cansaço retardado, alterações de turnos noturnos de trabalhador, etc.) ou para tratamento do glaucoma mediante a redução da tensão intra-ocular. As quantidades terapêuticamente eficazes de um ou mais compostos da presente invenção podem ser administradas para o tratamento de várias doenças do foro psiquiátrico, relacionadas com a função da melatonina alterada ou influenciadas pela melatonina e pelos ritmos circadianos, por exemplo, as perturbações da afectividade (mania e depressão), alcoolismo, "stress", envelhecimento (demência, tal como a doença de Alzheimer), epilepsia, convulsões, ansiedade, tremores induzidos por parkinsonismo idiopático e movimentos ocasionais induzidos pela acção da L-dopa; ou para tratar várias doenças neuroendócrinas relacionadas com a função da melatonina alterada ou influenciadas pela melatonina e por ritmos biológicos (por exemplo, úlcera péptica, psoríase, tonicidade do cabelo e peso do corpo) particularmente relacionados com a regulação da função e maturação reprodutora, por exemplo, puberdade retardada idiopática, morte infantil súbita (SID), parto prematuro, infertilidade, antifertilidade, síndrome pré-menstrual e dis-

função sexual (isto é, impotência e actividade orgásmica diminuída). Além disso, os compostos da presente invenção, podem utilizar-se, sós ou em associação, nos animais para manipular os ciclo respiratórios, o peso do corpo, a cor da pelagem e a desova e como inibidores da ovulação ou da produção do esperma para controlar a população de hospedeiros susceptíveis, incluindo insectos, aves e outros animais.

A presente invenção também proporciona um método para a localização dos receptores da melatonina em, por exemplo, uma amostra de tecido, tendo essa amostra sido incubada com um composto da presente invenção e estando o composto marcado com um marcador que é detectado e cuja detecção permite localizar na amostra os receptores da melatonina.

Outros aspectos e vantagens da presente invenção serão evidentes a partir da descrição pormenorizada seguinte, que inclui numerosos exemplos ilustrativos da prática da presente invenção.

Descrição pormenorizada da presente invenção

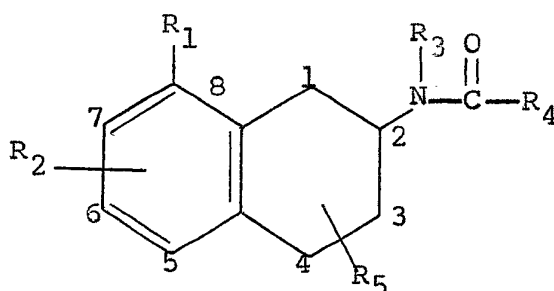
Os exemplos seguintes de 1 a 26 consideram-se como ilustrativos da prática da presente invenção e não limitativos. Os exemplos 1 a 22 descrevem a síntese dos compostos da presente invenção. Os exemplos 23 a 25 proporcionam os resultados obtidos nos testes farmacológicos com os compostos desta invenção. Especificamente, o exemplo 23 fornece os resultados obtidos com os compostos desta invenção, no ensaio que mede a inibição da ligação de 2-[¹²⁵I]iodomelatonina, usando-se

membranas da retina da galinha; o exemplo 24 apresenta os resultados obtidos num ensaio para determinar quais os compostos em ensaio que imitam a inibição induzida pela melatonina na libertação da $[^3\text{H}]$ dopamina nas membranas da retina do coelho; o exemplo 25 proporciona os resultados obtidos num ensaio destinado a medir a actividade antagonista potencial dos compostos ensaiados durante a inibição induzida pela melatonina da libertação da $[^3\text{H}]$ dopamina da retina do coelho.

O exemplo 26 refere-se às composições farmacêuticas que contêm os compostos da presente invenção, aos métodos para a utilização destes compostos como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças associadas a uma actividade anormal da melatonina e referem-se ainda aos métodos para aplicar estes compostos como reagentes para diagnóstico.

Síntese dos compostos da presente invenção

Os compostos da presente invenção sintetizam-se de acordo com as descrições dos Exemplos 1 a 22 seguintes. O Quadro 1 contém: o número do Exemplo que descreve a síntese do composto, o número de referência e o nome de cada composto, os substituintes representados por R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 para cada composto. A fórmula geral dos compostos sintetizados é a seguinte:



(I)

ExemploQUADRO 1

Número de Referência e		Substituintes			
Nome do Composto		<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>N(R₃)-C(O)-R₄</u>	<u>R₅</u>
2	AH001 8-metoxi-2-acetamido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)CH ₃	H
1	AH002 8-metoxi-2-propionamido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)C ₂ H ₅	H
10	AH005 2-acetamido-tetralina	H	H	NHC(O)CH ₃	H
11	AH006 2-propionamido-tetralina	H	H	NHC(O)C ₂ H ₅	H
3	AH007 8-metoxi-2-benzoilamido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)benzilo	H
8	AH008 7-metoxi-2-acetamido- -tetralina	H	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H
12	AH010 2-fenilacetamido-tetralina	H	H	NHC(O)benzilo	H
13	AH011 2-cloroacetamido-tetralina	H	H	NHC(O)CH ₂ Cl	H
4	AH013 8-metoxi-2-n-butiramido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)C ₃ H ₇	H
5	AH014 8-metoxi-2-iso-butiramido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)CH(CH ₃) ₂	H

QUADRO 1 (continuação)

Exemplo	Número de Referência e Nome do Composto	Substituintes			
		<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>N(R₃) - C(O) - R₄</u>	<u>R₅</u>
6	AHO15 8-metoxi-2-ciclopropano- carbonilamido-tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)C ₃ H ₅	H
7	AHO16 8-metoxi-2-fenilacetamido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)benzilo	H
16	AHO17 8-metoxi-2-cloroacetamido- -tetralina	OCH ₃	H	NHC(O)CH ₂ Cl	H
9	AHO18 5-metoxi-2-acetamido- -tetralina	H	OCH ₃	NHC(O)CH ₃	H
14	AHO19 2-benzoilamido-tetralina	H	H	NHC(O) fenilo	H
15	AHO20 2-butilamido-tetralina	H	H	NHC(O)C ₃ H ₇	H
17	AHO23 4-fenil-2-acetamido- -tetralina	H	H	NHC(O)CH ₃	fenilo
18	AHO24 4-fenil-2-propionamido- -tetralina	H	H	NHC(O)C ₂ H ₅	fenilo
20	AHO25 4-benzil-2-âcetamido- -tetralina	H	H	NHC(O)CH ₃	benzilo

QUADRO 1 (continuação)

<u>Exemplo</u>	Número de Referência e Nome do Composto	Substituintes			
		<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>N(R₃)-C(O)-R₄</u>	<u>R₅</u>
19	AHO26 4-fenil-2-cloroacetamido- -tetralina	H	H	NHC(O)CH ₂ Cl	fenilo
21	AHO27 4-benzil-2-propionamido- -tetralina	H	H	NHC(O)C ₂ H ₅	benzilo
20d	AHO28 4-benzil-2-acetamido- -tetralona	H	H	NHC(O)CH ₃	benzilo
22	AHO29 4-benzil-2-cloroacetamido- -tetralina	H	H	NHC(O)CH ₂ Cl	benzilo

Os três métodos utilizados para a síntese dos compostos da presente invenção são os seguintes:

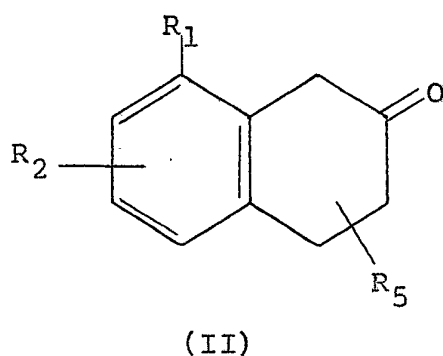
Método 1:

Converte-se a 2-tetralona substituída apropriada na correspondente 2-aminotetralina mediante a condensação com benzilamina, redução catalítica na presença de platina, e subsequente desbenzilação na presença de paládio sobre carvão. Em seguida, faz-se reagir a amina primária resultante com o cloreto de acilo apropriado ou com o anidrido de ácido apropriado para se obter a amida pretendida. Horn, A. S., et al., J. Med. Chem., 21 (1978) 825. As amidas seguintes, foram sintetizadas utilizando os reagentes indicados:

<u>Amida</u>	<u>2-tetralona</u> <u>Substituída</u>	<u>Anidrido de ácido</u> <u>Cloreto de acilo</u>
AH 001	8-metoxi-2-tetralona	anidrido acético
AH 002	8-metoxi-2-tetralona	anidrido propiônico
AH 005	2-tetralona	anidrido acético
AH 006	2-tetralona	anidrido propiônico
AH 007	8-metoxi-2-tetralona	cloreto de benzoílo
AH 008	7-metoxi-2-tetralona	anidrido acético
AH 010	2-tetralona	cloreto de fenilacetilo
AH 011	2-tetralona	cloreto de cloroacetilo
AH 013	8-metoxi-2-tetralona	anidrido butírico
AH 014	8-metoxi-2-tetralona	cloreto de isobutirilo
AH 015	8-metoxi-2-tetralona	cloreto de ciclopropano- carbonilo
AH 016	8-metoxi-2-tetralona	cloreto de fenilacetilo

AH 017	8-metoxi-2-tetralona	cloreto de cloroacetilo
AH 018	5-metoxi-2-tetralona	anidrido acético
AH 019	2-tetralona	cloreto de benzoílo
AH 020	2-tetralona	anidrido butírico
AH 023	4-fenil-2-tetralona	anidrido acético
AH 024	4-fenil-2-tetralona	anidrido propiónico
AH 026	4-fenil-2-tetralona	cloreto de cloroacetilo

MÉTODO 1



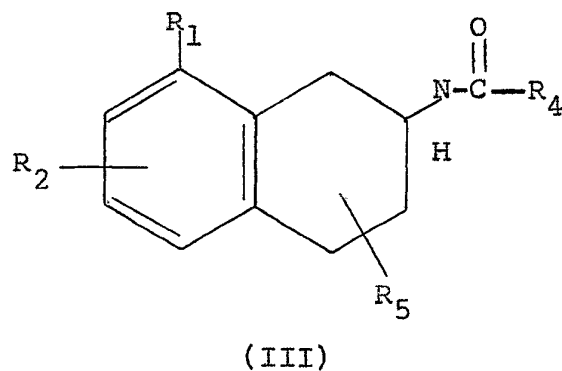
1. $\text{PhCH}_2\text{NH}_2/\text{TsOH}$

2. H_2/PtO_2

3. Pd/C

4. $\text{R}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{Cl}$ or

$(\text{R}_4-\text{C}(=\text{O}))_2\text{O}$

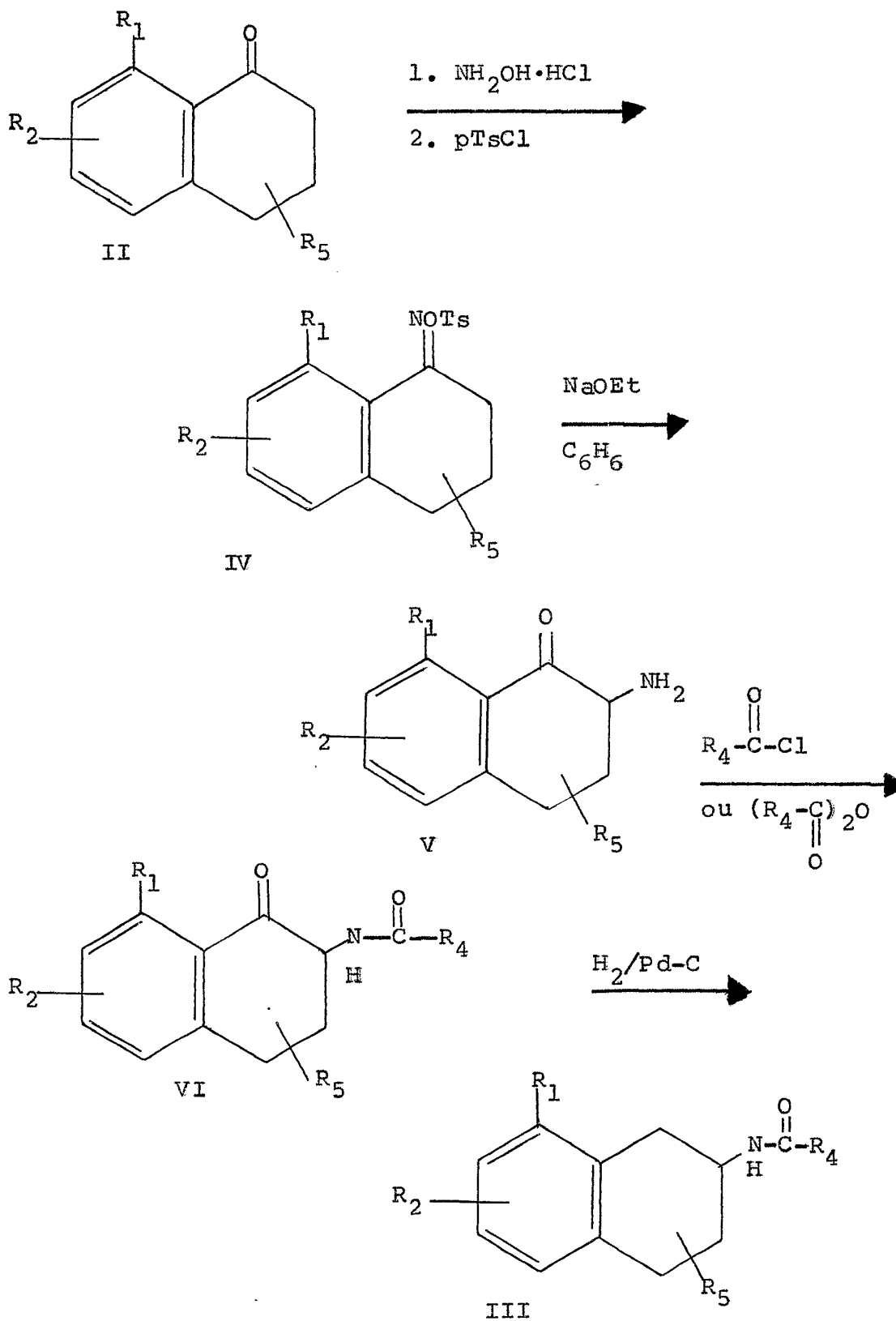


Método 2:

Converteu-se a 1-tetralona substituída de um modo adequado na oxima correspondente e tratou-se este composto com cloreto de p-toluenossulfonilo para se obter a O-(p-tolilsulfonil)-oxima. O tratamento deste último composto com etóxido de sódio em benzeno dá a ceto-amina através de um rearranjo de Neber. A acilação deste derivado com o halogeneto de acilo ou com o anidrido de ácido apropriados dá a ceto-amida correspondente. A redução catalítica deste composto intermédio na presença de paládio sobre carvão dá o produto final pretendido. Horn, A. S., et al., Eur. J. Med. Chem., 23 (1988) 325. Weinstock, J., et al., J. Med. Chem., 29 (1986) 1615. Sintetizaram-se as amidas seguintes de acordo com o Método 2 utilizando os reagentes especificados.

<u>Amida</u>	<u>1-tetralona</u> <u>Substituída</u>	<u>Anidrido de Ácido/</u> <u>Cloreto de Acilo</u>
AH 025	4-benzil-1-tetralona	anidrido acético
AH 027	4-benzil-1-tetralona	anidrido propiónico
AH 028	4-benzil-1-tetralona	anidrido acético
AH 029	4-benzil-1-tetralona	cloreto de cloroacetilo

MÉTODO 2

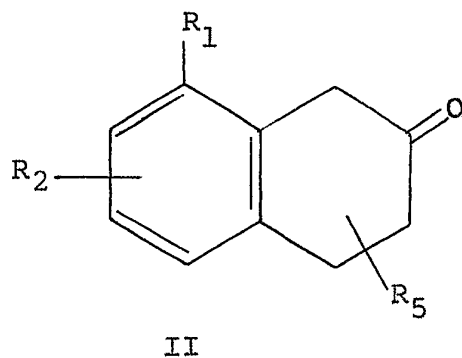


A síntese dos análogos que comportam vários substituintes representados por R_3 é obtida através de variantes convencionais dos métodos descritos nos exemplos anteriores, isto é, utilizando um dos dois métodos gerais, 1 ou 2, para obter o composto intermédio substituído apropriadamente que em seguida é acilado mediante a utilização do cloreto ou do anidrido de ácido apropriadamente substituído no radical representado por R_4 . A síntese dos análogos comportando diversos substituintes representados por R_4 está demonstrada no método geral 3.

Método 3:

Faz-se reagir a 2-tetralona apropriadamente substituída com a amina R_3 -substituída correspondente; reduz-se o composto intermédio resultante e obtem-se o produto final mediante acilação com o cloreto ou com o anidrido de ácido apropriados. Hacksell, U., et al., J. Med. Chem., 22 (1979) 1469.

MÉTODO 3



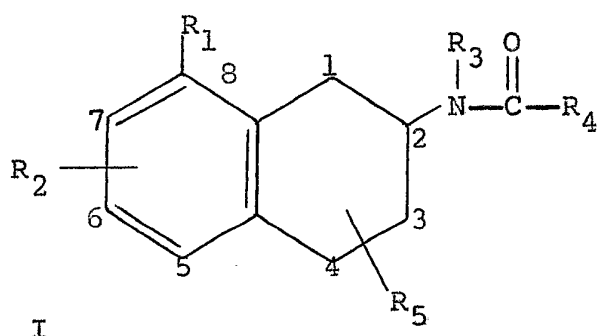
1. $R_3-NH_2/TsOH$

2. H_2/PtO_2

3. Pd/C

4. $R_4-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-Cl$ ou

$(R_4-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C})_2O$



EXEMPLO 1

Preparação de 8-metoxi-2-propionamidotetralina [AH 002]:

A uma solução de 5,30 g (30,1 mmoles) de 8-metoxi-2-tetralona em 50 ml de benzeno, adicionaram-se 4,30 g (40 mmoles) de benzilamina e 0,1 g de ácido p-toluenossulfônico. Em seguida submeteu-se a mistura a refluxo durante 1 hora, sob atmosfera de azoto, utilizando um aparelho de Dean e Stark. Eliminaram-se o benzeno e outros produtos voláteis sob pressão reduzida e adicionaram-se ao resíduo 45 ml de etanol absoluto. Após transferência para um frasco de hidrogenação de Parr, adicionaram-se 50 mg de óxido de platina e hidrogenou-se a mistura durante 2,5 horas sob atmosfera de hidrogênio, sob uma pressão de 2 atmosferas. Após filtração da mistura e remoção do etanol sob pressão reduzida, obteve-se um óleo castanho. Diluiu-se este óleo com 25 ml de acetato de etilo e, em seguida, adicionou-se, gota a gota, uma solução de éter/ácido clorídrico para se obter o cloridrato de 8-metoxi-2-benzilaminotetralina (7,20 g; rendimento 79%). Converteram-se 3 g (9,9 mmoles) deste sal na correspondente base livre, mediante tratamento com uma solução

de carbonato de sódio. Extraíu-se a base com éter que, em seguida, se secou e evaporou sob pressão reduzida para se obter um óleo castanho. Dissolveu-se este último em 60 ml de etanol absoluto e hidrogenou-se num aparelho de Parr com paládio sobre carvão (1,6 g) durante 1 hora, sob uma pressão de 2 atmosferas. Após um procedimento de isolamento similar ao descrito anteriormente, isolaram-se 1,17 g do cloridrato de 8-metoxi-2-aminotetralina (rendimento de 55%); P.F. 281° - 282° C.

I.V. (KBr) 3160 cm^{-1} 2420 cm^{-1} (NH_3^+) 2060 cm^{-1} (NH_3^+).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 178 (M+1).

A uma solução do cloridrato de 8-metoxi-2-aminotetralina, (0,30 g; 1,40 mmoles) em 15 ml de acetato de etilo, 5 ml de água e 0,65 g de acetato de sódio, adicionaram-se 1,15 ml de anidrido propiônico e agitou-se bem a mistura durante 6 horas. Em seguida, adicionaram-se 10 ml de água e após agitação separaram-se as fases orgânica e aquosa. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etilo, reuniram-se os extractos de acetato de etilo, lavou-se com soluções saturadas de hidrogeno carbonato de sódio e de cloreto de sódio e secaram-se sobre sulfato de magnésio, evaporaram-se sob pressão redu zida obtendo-se um sólido branco. A recristalização em metanol/acetato de etilo deu 0,10 g (rendimento de 31%) de um produto cristalino branco.

P.F. 151° - 152° C.

I.V. (KBr) 3315 cm^{-1} (NH) 1640 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 234 (M+1).

EXEMPLO 2

Preparação de 8-metoxi-2-acetamido-tetralina [AH 001]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,30 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,23 g (rendimento de 69%) de 8-metoxi-2-acetamido-tetralina após o tratamento com anidrido acético.

P.F. 156°-157°C.

I.V. (KBr) 1640 cm^{-1} (C=O)

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 220 (M+1).

EXEMPLO 3

Preparação de 8-metoxi-2-benzoflamido-tetralina [AH 007]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,40 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,44 g (rendimento de 84%) de 8-metoxi-2-benzoflamido-tetralina a seguir ao tratamento com cloreto de benzoílo.

P.F. 173°-175°C.

I.V. (KBr) 1625 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 282 (M+1).

EXEMPLO 4

Preparação de 8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina [AH 013]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,22 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,16 g (rendimento de 63%) de 8-me-

toxi-2-n-butiramido-tetralina a seguir ao tratamento com anidrido n-butírico.

P.F. 139°-140°C.

I.V. (KBr) 3300 cm^{-1} (NH) 1630 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 248 (M+1).

EXEMPLO 5

Preparação de 8-metoxi-2-isobutiramido-tetralina [AH 014]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,22 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,18 g (rendimento de 71%) de 8-metoxi-2-isobutiramido-tetralina após tratamento com cloreto de isobutirilo.

P.F. 167°-168°C.

I.V. (KBr) 1635 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 248 (M+1).

EXEMPLO 6

Preparação de 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonil-amido-tetralina [AH 015]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,20 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,19 g (rendimento de 83%) de 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina após tratamento com cloreto de ciclopropanocarbonilo.

P.F. 185°-187°C.

I.V. (KBr) 1630 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 246 (M+1).

EXEMPLO 7Preparação de 8-metoxi-2-fenilacetamido-tetralina[AH 016]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,24 g de 8-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,20 g (rendimento de 61%) de 8-metoxi-2-fenilacetamido-tetralina após tratamento com cloreto de fenilacetilo.

P.F. 154°-156°C.

I.V. (KBr) 1630 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 296 (M+1).

EXEMPLO 8Preparação de 7-metoxi-2-acetamido-tetralina [AH 008]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,40 g de 7-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,21 g (rendimento de 51%) de 7-metoxi-2-acetamido-tetralina após tratamento com anidrido acético.

P.F. 105°-108°C.

I.V. (KBr) 1625 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 220 (M+1).

EXEMPLO 9Preparação de 5-metoxi-2-acetamido-tetralina [AH 018]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,30 g de 5-metoxi-2-amino-tetralina obteve-se 0,06 g (rendimento de 20%) de 5-

-metoxi-2-acetamido-tetralina após tratamento com anidrido acético.

P.F. não determinado.

I.V. (KBr) 1625 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 220 (M+1).

EXEMPLO 10

Preparação de 2-acetamido-tetralina [AH 005]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 1,50 g de 2-amino-tetralina obteve-se 1,01 g (rendimento de 65%) de 2-acetamido-tetralina após tratamento com anidrido acético.

P.F. 109° - 111°C .

I.V. (KBr) 1630 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 190 (M+1).

EXEMPLO 11

Preparação de 2-propionamido-tetralina [AH 006]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,26 g de 2-amino-tetralina obteve-se 0,25 g (rendimento de 86%) de 2-propionamido-tetralina após tratamento com anidrido propiônico.

P.F. 99° - 101°C .

I.V. (KBr) 1635 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 204 (M+1).

EXEMPLO 12

Preparação de 2-fenilacetamido-tetralina [AH 010]:

Mediante um procedimento similar ao descrito

to no Exemplo 1, a partir de 0,38 g de 2-amino-tetralina obteve-se 0,26 g (rendimento de 56%) de 2-cloroacetamida-tetralina após tratamento com cloreto de cloroacetilo.

P.F. 131° - 133° C.

I.V. (KBr) 1650 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 224 (M+1).

EXEMPLO 14

Preparação de 2-benzoílamido-tetralina [AH 019]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,40 g de 2-amino-tetralina obteve-se 0,38 g (rendimento de 69%) de 2-benzoílamido-tetralina após tratamento com cloreto de benzoílo.

P.F. 154° - 156° C.

I.V. (KBr) 1625 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 252 (M+1).

EXEMPLO 15

Preparação de 2-butiramido-tetralina [AH 020]:

Mediante um procedimento similar ao descrito no Exemplo 1, a partir de 0,24 g de 2-amino-tetralina obteve-se 0,23 g (rendimento de 81%) de 2-butiramido-tetralina após tratamento com anidrido butírico.

P.F. 78° - 81° C.

I.V. (KBr) 1630 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 218 (M+1).

EXEMPLO 16

Preparação de 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina

[AH 017]:

A uma solução de 0,16 g (0,75 mmole) de cloridrato de 8-metoxi-2-amino-tetralina em 10 ml de diclorometano e 0,2 g de hidróxido de sódio em 2 ml de água, adicionaram-se 2 ml de cloreto de acetilo e agitou-se a mistura durante 6 horas. Em seguida, verteu-se a mistura reaccional em 25 ml de água e separou-se a fase orgânica. Extraíu-se a fase aquosa com diclorometano. Reuniram-se as fases orgânicas e em seguida agitou-se com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio, secou-se sobre sulfato de magnésio e depois evaporou-se obtendo-se um sólido branco. Após recristalização em acetona/hexano, obteve-se 0,12 g (rendimento de 63%) de 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina.

P.F. 136°-139°C.

I.V. (KBr) 3270 cm⁻¹ (NH) 1640 cm⁻¹ (C=O).

E.M. (ionização química, NH₃ gasoso) m/e 254 (M+1).

EXEMPLO 17

Preparação de 4-fenil-2-acetamido-tetralina [AH 023]:

a. cloridrato de 4-fenil-2-benzilaminotetralina

A uma solução de 4,20 g (19,1 mmoles) de 4-fenil-2-tetralona (Fine e Stern, J. Org. Chem., 32 (1967) 4132), em 35 ml de benzeno, adicionaram-se 1,95 g (18,3 mmoles) de benzilamina e um cristal de ácido p-toluenossulfônico. Submeteu-se a mistura reaccional a

refluxo sob atmosfera de azoto durante 1 hora com eliminação contínua da água através de um sifão de Dean e Stark. Removeram-se todos os produtos voláteis sob pressão reduzida obtendo-se 5,75 g dum óleo. Dissolveu-se este óleo em 50 ml de uma mistura de tetra-hidrofurano e metanol a 15:1. Em seguida, ajustou-se o pH para um valor compreendido entre 4 e 5 com éter seco/ácido clorídrico. Removeu-se o precipitado por filtração e adicionaram-se à solução resultante 1550 mg de cianoboro-hidreto de sódio. Agitou-se esta mistura, aqueceu-se até à temperatura de 40°C e manteve-se a esta temperatura durante 20 horas. Foram necessárias correcções ocasionais do valor do pH. Seguiu-se o decurso da reacção pelo desaparecimento do pico da imina a 1625 cm^{-1} , no espectro de I.V..

Verteu-se a mistura reaccional em água, alcalinizou-se com carbonato de sódio, extraiu-se com éter etílico, secou-se sobre sulfato de magnésio e descolorou-se com carvão, após o que se evaporaram os extractos orgânicos sob pressão reduzida, obtendo-se 5,0 g de um óleo. A conversão no cloridrato deu 2,91 g (rendimento de 44%) do cloridrato de 4-fenil-2-benzilamino-tetralina. A recristalização deu um produto cristalino branco. P.F. 204,5°-206°C.

I.V. (KBr) 2920 - 2300 cm^{-1} (NH_3^+).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 314 (M+1).

b. cloridrato de 4-fenil-2-amino-tetralina

Dissolveram-se 380 mg de 4-fenil-2-benzila

mino-tetralina (0,82 mmole), sob a forma de base livre, em 10 ml de etanol, a que se adicionaram 250 mg de paládio sobre carvão a 10%. Agitou-se esta mistura num aparelho de Parr, sob uma pressão de 3 atmosferas de hidrogênio, à temperatura de 35°C durante 3 horas e, em seguida, durante mais 18 horas à temperatura ambiente. Após remoção do catalisador e evaporação do dissolvente orgânico, obteve-se um óleo. A conversão no cloridrato deu 140 mg (rendimento de 40%) do cloridrato de 4-fenil-2-amino-tetralina.

P.F. 237°-237,7°C.

I.V. (KBr) 3100 - 2400 cm⁻¹ (NH₃⁺).

E.M. (ionização química, NH₃ gasoso) m/e 224 (M+1).

c. 4-fenil-2-acetamido-tetralina

A uma solução de 180 mg (0,80 mmole) de cloridrato de 4-fenil-2-amino-tetralina em 3,5 ml de acetato de etilo e 2,0 ml de água, adicionaram-se 360 mg de acetato de sódio. A esta mistura adicionou-se em seguida 0,6 ml de anidrido acético e agitou-se durante 24 horas. A adição de 2 ml de água originou a formação de duas fases. Após separação das duas fases extraiu-se a fase aquosa por duas vezes com acetato de etilo. Reuniram-se as fases orgânicas e lavou-se por três vezes com solução saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma vez com solução saturada de cloreto de sódio. Após secagem sobre sulfato de magnésio, evaporou-se a solução orgânica sob pressão reduzida, obtendo-se 170 mg (rendimento de 79%) de 4-fenil-2-acetamido-tetralina sob a forma de um sólido branco.

P.F. 176° - $177,6^{\circ}$ C.

I.V. (KBr) 3270 cm^{-1} (NH) 1630 e 1550 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 266 (M+1).

EXEMPLO 18

Preparação de 4-fenil-2-propionamido-tetralina [AH 024]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 17, a partir de 100 mg de 4-fenil-2-amino-tetralina obtiveram-se 40 mg (rendimento de 32%) de 4-fenil-2-propionamido-tetralina após tratamento com anidrido propiônico.

P.F. 144° - 146° C.

I.V. (KBr) 1640 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 280 (M+1).

EXEMPLO 19

Preparação de 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina

[AH 026]:

Utilizando um procedimento similar ao do Exemplo 17, a partir de 130 mg de 4-fenil-2-amino-tetralina obtiveram-se 10 mg (rendimento de 6%) de 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina após tratamento com cloreto de cloroacetilo.

P.F. 189° - 190° C.

I.V. (KBr) 1640 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 300 (M+1).

EXEMPLO 20

Preparação de 4-benzil-2-acetamido-tetralina [AH 025]:

a. 4-benzil-1-tetralona-oxima

A 63,3 g (0,7 mole) de 4-benzil-1-tetralona (Beyer, Chem. Berichte, 70 (1937) 1101) dissolvidos em 500 ml de etanol, adicionaram-se 80 g (1,15 moles) de cloridrato de hidroxilamina e 80 g (0,98 mole) de acetato de sódio. Submeteu-se a mistura a refluxo durante 2 horas e 30 minutos e, em seguida, verteu-se sobre 1,2 litros de água. Após filtração, lavou-se o sólido branco com água arrefecida em gelo até o pH do filtrado estar compreendido entre 6 e 7. Recristalizou-se o produto em etanol obtendo-se 57,5 g (rendimento de 85%).

P.F. 142,6°-143,5°C.

I.V. (KBr) 3200 cm^{-1} (OH), 1590 cm^{-1} (C=N).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 252 (M+1).

b. 4-benzil-1-tetralona-O-(p-toluenossulfonil)-oxima.

Dissolveram-se 48,5 g (0,19 mole) da oxima obtida anteriormente, em 190 ml de piridina anidra e, em seguida, arrefeceram-se até à temperatura de 0°C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de 150 g (0,78 mole) de cloreto de p-toluenossulfônio em 230 ml de piridina anidra, durante 45 minutos e manteve-se sob agitação durante mais 18 horas à temperatura de 0°C. Verteu-se a mistura reaccional de cor laranja em 1,5 litro de água arrefecida em gelo, filtrou-se o precipitado amarelado resultante e lavou-se com água e etanol arrefecido com gelo. Recristalizou-se o produto em acetato de etilo para se obterem

75 g (84% de rendimento).

P.F. 159°-160°C.

I.V. (KBr) 1590 cm^{-1} (Ar, C=N), 1370 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} (SO_2).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 406 (M+1).

c. cloridrato de 2-amino-4-benzil-1-tetralona

A uma solução de 6,08 g (54,2 mmoles) de t-butóxido de potássio em 60 ml de etanol "super-anidro", à temperatura de 0°C sob atmosfera de azoto, adicionaram-se, gota a gota, durante 45 minutos uma solução de 20 g (49,4 mmoles) da tosiloxima obtida na fase anterior em 360 ml de tolueno anidro. Agitou-se a mistura reaccional durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre 0° e 4°C e depois durante 2 horas a uma temperatura compreendida entre 10° e 15°C. Após filtração, acidificou-se o filtrado com 14 ml de ácido clorídrico a 36% e agitou-se durante 16 horas à temperatura ambiente. Filtrou-se o produto e lavou-se duas vezes com 25 ml de acetona fria. Reduziu-se o volume do filtrado para se obter uma outra fracção do produto. Rendimento total 12,65 g (89%).

P.F. a substância decompôs-se acima de 180°C.

I.V. (KBr) 3180 cm^{-1} (NH_3^+) 1680 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 252 (M+1).

AH 028.

d. 2-acetamido-4-benzil-1-tetralona

Dissolveram em acetato de etilo 8 g (27,8 mmoles) do cloridrato da ceto-amina obtida no passo anterior. Adicionaram-se a esta solução 20,7 g (0,15 mole)

de acetato de sódio, 25 ml de água e 16,7 ml de anidrido acético. Agitou-se a mistura durante 2 horas à temperatura ambiente, adicionaram-se 15 ml de água e após 30 minutos de agitação separou-se a fase orgânica que se lavou com 50 ml de água e 100 ml de solução saturada de cloreto de sódio. Após evaporação sob pressão reduzida, dissolveu-se o óleo resultante em 40 ml de tolueno e submeteu-se a refluxo durante 30 minutos utilizando-se um dispositivo de Dean e Stark. A eliminação do dissolvente deu um óleo que cristalizou lentamente, obtendo-se 6,5 g (rendimento de 80%) dum sólido branco. A recristalização em etanol deu o produto sob a forma de um material cristalino branco.

P.F. 142° - 143° C.

I.V. (KBr) 3380 cm^{-1} (NH) 1695 cm^{-1} (C=O), 1630 cm^{-1} (C=O, amida).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 294 (M+1).

e. 4-benzil-2-acetamido-tetralina

Dissolveram-se 2 g (6,8 mmoles) da ceto-amida obtida no passo anterior, em 30 ml de ácido acético. Adicionaram-se a esta solução 1,4 ml de ácido perclórico a 70% e 340 mg de paládio sobre carvão a 10%. Realizou-se a hidrogenação durante 16 horas à temperatura ambiente sob uma pressão de 3 atmosferas de hidrogénio. Após filtração, evaporou-se o filtrado para se obter um óleo. Dissolveu-se este óleo em 150 ml de água, e, em seguida, neutralizou-se com hidrogenocarbonato de sódio. Extraiu-se esta solução por duas vezes com 150 ml de

diclorometano. Agitaram-se os extractos de diclorometano com uma solução saturada de cloreto de sódio, em seguida secou-se sobre sulfato de magnésio, eliminando-se depois o dissolvente para se obter um óleo. Dissolveu-se este óleo em éter anidro. A solução resultante deu um produto cristalino branco (1,33 g; rendimento 70%).

P.F. 168° - $168,5^{\circ}$ C.

I.V. (KBr) 3280 cm^{-1} (NH) 1625 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 280 (M+1).

EXEMPLO 21

Preparação de 4-benzil-2-propionamido-tetralina [AH 027]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 20 d, a partir de 500 mg de 2-propionamido-4-benzil-1-tetralona obtiveram-se 180mg (rendimento de 38%) de 4-benzil-2-propionamido-tetralina após redução catalítica.

P.F. 148° - 149° C.

I.V. (KBr) 1650 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 294 (M+1).

EXEMPLO 22

Preparação de 4-benzil-2-cloroacetamido-tetralina

[AH 029]:

Utilizando um procedimento similar ao descrito no Exemplo 20 d, a partir de 500 mg de 2-cloroacetamido-4-benzil-1-tetralona obtiveram-se 130 mg (rendimento de 28%) de 4-benzil-2-cloroacetamido-tetralina

após redução catalítica.

P.F. 151°-152°C.

I.V. (KBr) 1665 cm^{-1} (C=O).

E.M. (ionização química, NH_3 gasoso) m/e 314 (M+1).

ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

Utilizaram-se dois tipos de testes in vitro, específicos para a actividade semelhante a melatonina, para avaliação das actividades farmacológicas dos compostos sintetizados e que se descrevem em seguida nos Exemplos 23 a 25. O primeiro teste, descrito no Exemplo 23, avaliou a capacidade de um composto testado para inibir a ligação de 2-[^{125}I]iodomelatonina a um sítio que exhibe as características farmacológicas de um receptor da melatonina nas membranas da retina do frango. Se um composto mostra grande actividade, isto é, uma CI_{50} baixa, para inibir a ligação de 2-[^{125}I]iodomelatonina ao sítio de ligação da melatonina, isto demonstra que o composto possui capacidade para interacção com o sítio de ligação da melatonina. Contudo, esta actividade não estabelece se o composto ensaiado é um agonista ou um antagonista. Os Exemplos 24 e 25, respectivamente, descrevem os testes para estabelecer a actividade agonista ou antagonista.

O ensaio do Exemplo 24 determina se um composto testado imita a inibição induzida pela melatonina da libertação de [^3H]dopamina das membranas da retina do coelho. Neste ensaio, o composto testado é adicionado antes do segundo período de estimulação (S_2) e

o seu efeito é comparado com o efeito da melatonina. O valor da CI_{50} obtido é a concentração do composto ensaiado requerida para inibir em 50% a libertação de $[^3H]$ dopamina dependente do cálcio. Quanto menor a CI_{50} , maior é a actividade agonista. Isto é, quanto mais próximo o valor está da CI_{50} que se obtém utilizando a melatonina, melhor o composto se diz simular a actividade de melatonina.

O Exemplo 25 utiliza um ensaio idêntico com uma modificação que se destina a determinar se o composto ensaiado antagoniza a inibição induzida pela melatonina da libertação da $[^3H]$ dopamina das membranas da retina do coelho. Neste exemplo, o composto testado é adicionado antes do primeiro período da estimulação eléctrica (S_1) e permanece presente até ao fim da experiência. Nesta modificação, a melatonina em diferentes concentrações é adicionada antes do segundo período de estimulação para se determinar se o composto ensaiado, que está presente durante as fases S_1 e S_2 , possui capacidade para antagonizar a acção da melatonina. Estes ensaios descrevem-se com maior pormenor em seguida.

EXEMPLO 23

Inibição da ligação de 2- $[^{125}I]$ iodomelatonina:

Demonstrou-se que a 2- $[^{125}I]$ iodomelatonina se liga com grande afinidade a um sítio que exhibe as características farmacológicas de um receptor da melatonina, nas membranas da retina do frango. Neste ensaio, isto é, nas membranas da retina do frango, a 2- $[^{125}I]$

iodomelatonina marca selectivamente sítios de ligação da melatonina e não demonstra ligação para sítios alfa- e beta-adrenérgicos, serotonina ou sítios de dopamina, dado que os agentes que actuam nestes sítios não competem para a ligação de 2- $\text{[}^{125}\text{I]}$ iodomelatonina. Dubocovich, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA), 84 (1987) 3916. Os compostos de teste foram analisados para a sua possível actividade como agonista ou antagonistas da melatonina, utilizando uma preparação de membrana da retina de frango in vitro, tal como é descrito por Dubocovich, et al., Proc. Nat'l. Acad. Sci. (USA), 84 (1987) 3916.

Diluiu-se 2- $\text{[}^{125}\text{I]}$ iodomelatonina em tampão Tris-HCl (50 mM) com albumina de soro bovino a 0,01%. Dissolveram-se os compostos para ensaio em ácido clorídrico 1 mM com albumina de soro bovino a 0,1%. A ligação iniciou-se pela adição de alíquotas de 220 μl de membranas de retina resuspensas em tampão Tris-HCl, a tubos contendo 21 ml do composto a ensaiar ou de veículo, e radioligando. Avaliou-se rotineiramente a ligação de 2- $\text{[}^{125}\text{I]}$ iodomelatonina em duplicado, após incubação à temperatura de 0°C durante 5 horas na ausência de luz. Interromperam-se as reacções por adição de 5 ml de tampão Tris-HCl arrefecido em gelo, e filtraram-se imediatamente os conteúdos através de filtros de fibra de vidro, impregnados em solução de polietilenoimina a 0,5% (v/v). Lavou-se cada filtro duas vezes com 5 ml de tampão arrefecido. Determinou-se a radioactividade por meio de um contador de raios gama. Num experiência típica, a ligação total de 2- $\text{[}^{125}\text{I]}$ iodomelatonina (67 pM) foi 2542 ± 361 cpm (n = 3) e a ligação não específica defini-

da com 6-cloromelatonina 3 μM foi 350 ± 35 cpm ($n = 3$). A radioactividade total ligada aos filtros representava 166 ± 10 cpm ($n=3$).

A CI_{50} é a concentração de um composto que é necessário para inibir competitivamente a ligação específica de $2\text{-}[^{125}\text{I}]\text{iodomelatonina}$ em 50%. Os resultados representados no Quadro 2 demonstram que diversos compostos, em particular AH 001, AH 002, AH 013, AH 017, AH 023, AH 024, AH 025, AH 026, AH 027 e AH 029 mostraram grande actividade (CI_{50} baixa), para inibirem competitivamente a ligação de $2\text{-}[^{125}\text{I}]\text{iodomelatonina}$ aos sítios de ligação da melatonina. Esta capacidade para inibir competitivamente a $2\text{-}[^{125}\text{I}]\text{iodomelatonina}$ demonstra que estes compostos interferem com os sítios de ligação da melatonina.

QUADRO 2

Inibição da ligação de $2\text{-}[^{125}\text{I}]\text{iodomelatonina}$ nas membranas da retina do frango

<u>Composto</u>	<u>CI_{50} (nM)</u>
2-Iodomelatonina	2,5
6-Cloromelatonina	4,0
Melatonina	6,3
AH 001	860
AH 002	61
AH 005	20 000
AH 006	13 000
AH 007	>10 000

QUADRO 2 (continuação)

Inibição da ligação de 2-[¹²⁵I]iodomelatonina

nas membranas da retina do frango

<u>Composto</u>	<u>CI₅₀ (nM)</u>
AH 008	>10 000
AH 010	>100 000
AH 011	20 000
AH 013	257
AH 014	4 620
AH 015	2 943
AH 016	>100 000
AH 017	682
AH 018	16 000
AH 019	>10 000
AH 020	2 908
AH 023	630
AH 024	250
AH 025	400
AH 026	250
AH 027	790
AH 028	25 000
AH 029	300

EXEMPLO 24

Ensaio para determinação dos compostos testados que simulam a inibição da libertação de $[^3\text{H}]$ -dopamina das membranas da retina de coelho induzida pela melatonina:

A melatonina e os indoles relacionados são capazes de inibirem a libertação dependente do cálcio da $[^3\text{H}]$ dopamina na retina do frango e na retina do coelho. Dubocovich, J. Pharm. Exp. Ther., 234 (1985) 395-401. O grau de inibição, por um composto ensaiado, da libertação dependente do cálcio da $[^3\text{H}]$ dopamina, constitui, portanto, uma medida útil se um composto é um agonista da melatonina. Por outras palavras, um composto ensaiado é caracterizado como um agonista se da sua presença resulta uma inibição na libertação da $[^3\text{H}]$ dopamina.

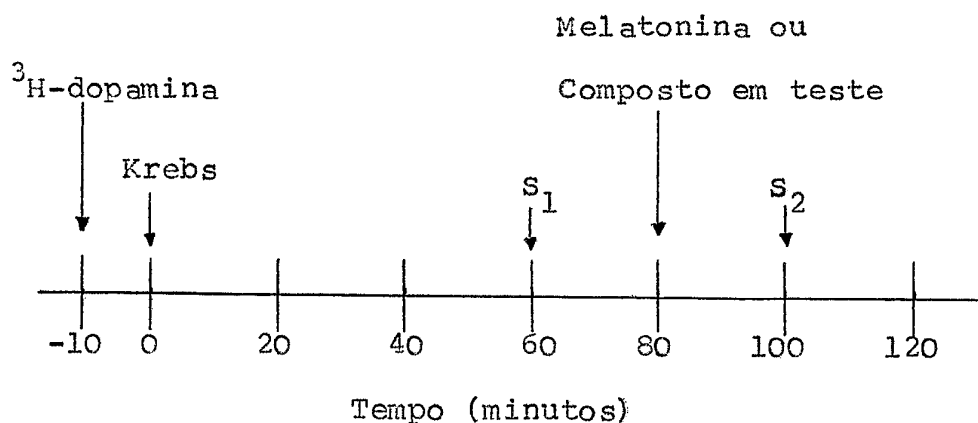
Os compostos que inibem a libertação da dopamina podem exercer esse efeito mais pela activação dos autoreceptores D-2 da dopamina do que dos receptores da melatonina. Deste modo, realizaram-se todas as experiências na presença de S-sulfiride ($0,1 \mu\text{M}$) para bloquear os autó-receptores D-2 da dopamina presentes na dopamina-amacrina das células da retina.

Os valores da CI_{50} representam a concentração do composto ensaiado que é necessária para inibir em 50% a libertação dependente do cálcio de $[^3\text{H}]$ dopamina. Assim, quanto menor for a CI_{50} maior será a actividade agonista.

Realizaram-se os ensaios de acordo com o método descrito por Dubocovich, J. Pharm. Exp. Ther., 234 (1985) 395-401.

Incubaram-se os tecidos de retina durante 10 minutos à temperatura de 37°C na presença de $[^3\text{H}]\text{dopamina}$ 0,1 μM . Em seguida, lavaram-se os tecidos em solução de Krebs à temperatura de 37°C e transferiram-se para tubos de plástico cilíndricos individuais contendo no fundo uma rede fina de nylon. Estes tubos de plástico transferiram-se em seguida para câmaras de sobrefusão de vidro individuais contendo eléctrodos de platina com um afastamento de 30 mm. As amostras de tecido foram sobrefundidas com solução de Krebs, iniciando-se no tempo zero até a uniformização da libertação espontânea de radioactividade ocorrida após cerca de 60 minutos. Num período igual de 60 minutos aplicou-se S_1 . Vinte minutos após S_1 adicionou-se melatonina ou o composto para teste e mantiveram-se durante o restante tempo da experiência. A segunda estimulação (S_2) aplicou-se vinte minutos após a adição da melatonina ou do composto para teste. Provocou-se a libertação de trício, isto é, a libertação de $[^3\text{H}]\text{dopamina}$ pela estimulação do campo a 3Hz, 20 mA com a duração de 2 msegundos. As estimulações do campo aplicaram-se em cada experiência, quer durante 60 (S_1) quer 100 (S_2) minutos após o fim da incubação com $[^3\text{H}]\text{dopamina}$. As amostras provenientes da sobreperfusão foram recolhidas antes, durante e após o período de estimulação. No fim de cada experiência os tecidos da retina contidos em cada câmara foram solubilizados e determinado

o teor de trício que permanecia no tecido da retina, por meio de uma contagem de cintilação de líquido.



Nos controles, em que os dois períodos de estimulação do campo foram aplicados, 60 (S₁) e 100 (S₂) minutos, a relação entre a quantidade de trício libertado após S₂ e a quantidade libertada após S₁, isto é, S₂/S₁, é aproximadamente 1. Isto é, após cada estimulação liberta-se igual quantidade de radioactividade.

Contudo, se se adicionar um fármaco, tal como a melatonina, após a primeira estimulação (mas antes da segunda estimulação), então a quantidade de radioactividade libertada após a segunda estimulação será significativamente reduzida e a relação S₂/S₁ será inferior a 1. Habitualmente, a inibição da libertação de [³H]dopamina utilizando melatonina 0,1 nM é superior a metade. Se se representar graficamente S₂/S₁ em função da concentração molar da quantidade de melatonina adicionada, verifica-se que 40 pM de melatonina inibem em cerca de 50% a libertação de [³H]dopamina. Dubocovich, M.L.,

J. Pharmacol. Exp. Ther., 246 (1988) 902-904. Representou-se graficamente a inibição do excesso de $[^3\text{H}]$ dopamina (a percentagem de radioactividade dos tecidos totais libertada pela estimulação do campo acima dos níveis de libertação espontânea expressa como a relação S_2/S_1) em função das concentrações molares do composto em teste (à escala logarítmica). Determinaram-se os valores da CI_{50} graficamente a partir destas curvas do efeito da concentração (não representada) e apresentam-se no Quadro 3. Estes resultados demonstram que os compostos AH 001, AH 002, AH 011, AH 013, AH 015, AH 017, AH 025 e AH 027 são agonistas da melatonina. Os compostos em ensaio não mostraram inibição da libertação dependente do cálcio da $[^3\text{H}]$ dopamina, quando adicionados isoladamente antes de S_2 , foram analisados como antagonistas dos receptores da melatonina (ver Exemplo 25).

QUADRO 3

Inibição da libertação de $[^3\text{H}]$ dopamina na retina do coelho.

<u>Composto</u>	<u>$\text{CI}_{50}(\text{nM})$ (a)</u>	<u>% de inibição máxima (b)</u>
Melatonina	0 040	80
AH 001	1 4	80
AH 002	0 482	80
AH 005	52 2	50
AH 006	8 13	70
AH 007	10	40
AH 008	ND	ND

QUADRO 3 (continuação)

Inibição da libertação de $[^3H]$ dopamina na retina

<u>do coelho</u>		
<u>Composto</u>	<u>CI₅₀ (nM) (a)</u>	<u>% de inibição máxima (b)</u>
AH 009	ND	ND
AH 010	ND	ND
AH 011	1 3	80
AH 013	1 18	80
AH 014	7 94	80
AH 015	2 51	80
AH 016	>1 000	0
AH 017	0 063	75
AH 018	ND	ND
AH 019	ND	ND
AH 020	ND	ND
AH 023	NE	ND
AH 024	NE	ND
AH 025	4	70
AH 026	NE	ND
AH 027	13	65
AH 028	16	60
AH 029	10	70

a) Os valores de CI₅₀ representam a concentração do composto em teste necessária para inibir a libertação de $[^3H]$ dopamina em 50%.

b) Percentagem de inibição máxima de $[^3H]$ dopamina libertada que foi alcançada com a concentração de 1 μ M do composto testado.

ND = não determinado

NE = sem efeito

EXEMPLO 25

Ensaio para determinar quais os compostos testados que antagonizam a inibição induzida pela melatonina da libertação de $\text{[}^3\text{H]dopamina}$ nas membranas da retina do coelho

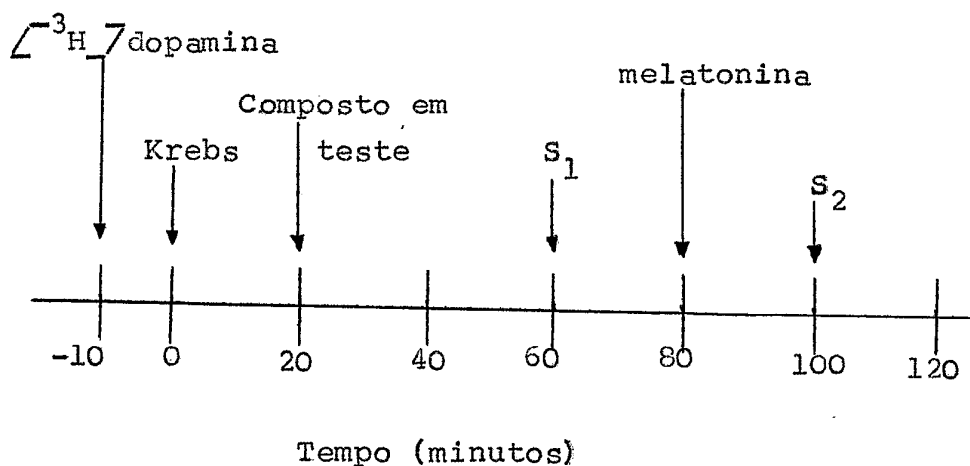
Espera-se que os antagonistas dos receptores da melatonina impeçam a inibição da libertação dependente do cálcio de $\text{[}^3\text{H]dopamina}$ provocada pela melatonina, na retina do coelho. Dubocovich, M.L. , J. Pharmacol. Exp. Ther., 246 (1988) 902.

Os compostos que mostraram competição para a ligação de $2\text{-[}^{125}\text{I]iodomelatonina}$ nas membranas da retina do frango (Quadro 2) e que não evidenciaram inibição da libertação dependente do cálcio de $\text{[}^3\text{H]dopamina}$, quando sózinhos ou antes de S_2 , foram testados para determinação da actividade como inibidores dos receptores da melatonina (ver Exemplo 24).

Para se determinar se um composto constitui um antagonista da inibição induzida pela melatonina da libertação de $\text{[}^3\text{H]dopamina}$, o composto testado é adicionado antes de S_1 e permanece presente até ao fim da experiência. A melatonina (0,01, 0,1, 1,0, 10 ou 100 nM) é em seguida adicionada após S_1 , mas antes de S_2 .

Habitualmente, os tecidos da retina do coelho são previamente incubados com $\text{[}^3\text{H]dopamina}$ 10 minutos seguidos de sobrefusão com solução de Krebs no

momento zero. Aos 20 minutos é adicionado o composto que interessa testar. Aos 60 minutos é aplicado S_1 . A melatonina é aplicada 20 minutos depois de S_1 . S_2 é aplicada 20 minutos após a adição da melatonina. Esta sequência de tempos relativos é a seguinte:



Para o controlo, não se adicionou o composto testado e a melatonina é adicionada antes de S_2 . Isto reduz a libertação dependente de cálcio de $[^3H]$ dopamina resultante duma relação S_2/S_1 menor do que 1. Por exemplo, nesta experiência particular, utilizando 0,1nM de melatonina obteve-se uma relação S_2/S_1 de 0,52; enquanto utilizando 1 nM de melatonina se obteve uma relação S_2/S_1 de 0,31.

Como se referiu anteriormente, para se determinar se um composto a testar possui actividade antagonista da melatonina, o composto é adicionado 40 minutos antes de S_1 e permanece presente através de S_1 e S_2 . Aproximadamente 20 minutos após S_1 , adiciona-se melatonina que permanece presente através de S_2 . Se um composto

for um antagonista da actividade da melatonina, são neces-
sárias concentrações mais altas de melatonina para se
atingirem relações S_2/S_1 iguais às que se obtêm com a
melatonina na ausência de um antagonista. Os compostos
ensaiados com os quais se obtiveram relações S_2/S_1 mais
próximas da unidade foram os compostos AH 023, AH 024 e
AH 026 (Quadro 4). Estes resultados demonstraram que estes
compostos antagonizam a inibição induzida pela melatoni-
na da libertação de $[^3H]$ dopamina na retina do coelho.

Podem-se representar graficamente as rela-
ções S_2/S_1 em função das concentrações molares do compos-
to testado (escala logarítmica). A concentração das cur-
vas do efeito obtidas na presença de 0,1 μM e 1 μM de
AH 023 ou de AH 024 (dados não apresentados) mostraram
um desvio para a direita quando comparadas com a curva
obtida com a melatonina sózinha. Por outras palavras, o
valor da CI_{50} obtido apenas para a melatonina é uma con-
centração molar menor do que o obtido na presença do com-
posto testado, isto é, é necessária maior quantidade de
melatonina para inibir a libertação de $[^3H]$ dopamina
na presença destes compostos antagonistas.

QUADRO 4

Antagonismo da inibição induzida pela melatonina da
libertação de [³H]dopamina da retina do coelho

S_2/S_1			
Concentração da melatonina:	0,1 nM	1 nM	10 nM
Melatonina ^f	0,52±0,09 ^a (4)	0,31±0,06 ^a (6)	0,30±0,03 (3)
AH 023 ^e			
0,01 µM	0,69±0,11 (6)	0,30±0,04 (6)	ND
0,1 µM	ND	0,73±0,04 ^c (6)	0,37±0,06 (6)
1 µM	1,02±0,03 ^b (2)	0,92±0,07 ^c (2)	0,69±0,03 ^d (3)
AH 024 ^e			
0,1 µM	1,01±0,07 ^b (3)	0,76±0,01 ^c (6)	0,25±0,01 (3)
1 µM	ND	0,91±0,06 ^c (3)	0,61±0,01 ^d (3)
AH 026 ^e			
0,1 µM	1,06±0,06 ^b (3)	0,91±0,05 ^c (3)	0,53±0,08 ^d (2)
1 µM	ND	1,08±0,03 ^c (3)	0,94±0,03 ^d (3)

- a) $p < 0,05$ quando comparado com controlo.
(relação $S_2/S_1 = 0,98 \pm 0,05$, $N = 14$).
- b) $p < 0,05$ quando comparado com melatonina $0,1 \text{ nM}$.
- c) $p < 0,05$ quando comparado com melatonina 1 nM .
- d) $p < 0,05$ quando comparado com melatonina 10 nM .
- e) os compostos testados, nas concentrações indicadas foram adicionados 40 minutos antes de S_1 e permaneceram presentes durante as experiências. A melatonina foi adicionada 20 minutos após S_1 , nas concentrações de $0,1 \text{ nM}$, 1 nM ou de 10 nM , como indicado.
- f) Controlo de melatonina sem adição de composto em teste.

EXEMPLO 26

Os compostos da presente invenção exibem actividade agonista/antagonista da melatonina e espera-se que sejam utilizáveis no tratamento de doenças associadas aos ritmos circadianos ou sazonais e/ou associadas a níveis anormais de melatonina no organismo e/ou associadas a processos regulados pela melatonina.

A melatonina tem sido relacionada com o controlo de vários processos endócrinos e neurológicos que são induzidos pela mudança diária no período de luz. Isto inclui o controlo dos efeitos sazonais sobre a reprodução, peso do corpo, metabolismo e cor do revestimento nos animais com fotoperíodos, tais como o carneiro e o hamster.

(Darrow, J.M., et al., J. Biol. Rhythms., 1 (1985) 39-54;

Tamarkin, L., et al., Science, 227 (1985) 714-720; o controlo dos ritmos circadianos nas aves e nos répteis (Menaker, M., Vertebrate Circadian Systems, (Berlin: Springer-Verlag) (1982) 1-11; Underwood, H., et al., Physiol. Behav., 35 (1985) 267-270), e a modelação da fisiologia da retina (Iuvone, P.M., The retina: A Model for Cell Biology Studies, (London: Academic) 2 (1986) 1-72; Besharse, J.C., Progress in Retinal Research, (Oxford: Pergamon) 1 (1982) 81-124).

Existe ainda prova de fotoperiodicidade e controlo mediado pela melatonina de desenvolvimento de células malignas.

Stanberry, et al., Endocrinol., 113 (1983) 469-475.

Além disso, demonstrou-se que a melatonina aumenta a resposta imunológica.

Maestrori, et al., Clin. Exp. Immunol., 68 (1987) 384-391.

A melatonina também tem sido responsabilizada por diversas alterações de funções cerebrais e neuro-endócrinas com um sítio principal de acção ao nível do eixo hipotalâmico-pituitário (Cardinali, Endocrinol. Rev., 2 (1981) 327-346; e Minneman, et al., Life Sci., 17 (1975) 1189-1200).

Níveis plasmáticos anormais de melatonina nos seres humanos têm sido associados a doenças psiquiátricas (Jimerson, et al., Life Sci., 20 (1977) 1501-1508; Smith, et al., J. Pharm. Pharmacol., 31 (1979) 246-248; e Ferrier, et al., Clin. Endocrinol., 17 (1982) 181-187, doentes com pinealoma (Wetterberg, J. Neural Transm., 13

(1978) 289-310) e com o cancro da mama (Tamarkin, et al., Science, 216 (1982) 1003-1005).

A melatonina pode ser eficaz na sincroniza-
ção dos ritmos circadianos alterados em mamíferos, incluín-
do seres humanos (Redman, J., et al., Science, 219 (1983)
1089-1091; Cassone, V.M., et al., J. Biol. Rhythms, 1
(1986) 219-229; Arendt, J., et al., Br. Med. J. 292 (1986)
1170). Por exemplo, as alterações do ciclo sono/vigília,
provocadas por desregulamento biológico, cansaço retarda-
do (que resulta duma travessia aérea rápida através de
várias zonas horárias) ou causadas por trabalhos de turnos
nocturnos e subsequente dessincronização dos ritmos circa-
dianos podem ser tratados pela administração de melatoni-
na em momentos determinados (Arendt, J., et al., Br. Med.
J., 292 (1986) 1170).

As alterações nos níveis de melatonina
também ficaram demonstradas através de diferentes estados
do ciclo menstrual com estações diferentes (Birau, N.,
Melatonin-current Status and perspectives, Oxford, Pergamon,
1981, pp. 297-326; e Kauppila, A., et al., J. Clin. Endo-
crinol. & Metab. 65 (1987) 823-828) e ainda com a idade
(Iguchi, H., et al., J. Clin. Endocrinol. & Metab., 55
(1982) 27-29). As alterações nos níveis de melatonina têm
sido associadas a vários estados patológicos e formas de
acção de agentes terapêuticos diversos (Birau, N.,
Melatonin-current status and perspectives, Oxford: Pergamon,
1981, pp. 297-326). Certos efeitos neuroendócrinos da
melatonina nos mamíferos, que incluem as modificações na
função das gonadas e na secreção da hormona pituitária,
parecem ser mediados, pelo menos em certa medida, pela

acção da melatonina no cérebro.

A exposição de animais à luz, que inibe a síntese da melatonina ou a remoção da glândula pineal são métodos classicamente utilizados para antagonizar os efeitos fisiológicos da melatonina endógena (Darrow, et al., J. Biol. Rhythms, 1 (1985) 39-54; e Tamarkin, et al., Science, 227 (1985) 714-720).

Recentemente, grupos diversos de investigadores têm aplicado luz intensa para tratar doenças cronobiológicas, por exemplo, doenças afectivas sazonais (SAD) alterações do sono e sintomas, tais como a sonolência e a fadiga associadas às alterações dos ciclos sono/vigília nos seres humanos (Lewy, et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 183 (1986) 11-18; Lewy, et al., Science, 235 (1987) 352-354; e Rosenthal, et al., Arch. Gen. Psychiatric, 41 (1984) 72-80). Se os efeitos terapêuticos da luz estiverem relacionados com a supressão da secreção da melatonina, é de esperar que os antagonistas dos receptores da melatonina da presente invenção, sejam utilizáveis no tratamento de doenças cronobiológicas que envolvem alterações no esquema da secreção da melatonina.

A administração de melatonina em tempos determinados é eficaz para promover e sincronizar os ritmos circadianos regulados principalmente pelos núcleos supraquiasmáticos hipotalâmicos (Underwood, H., et al., Physiol. Behav., 35 (1985) 267-270; Redman, J., et al., Science, 219 (1983) 1089-1091; e Cassone, V.M., et al., J. Biol. Rhythms, 1 (1986) 219-229).

Além disso, a melatonina pineal parece

regular várias funções neuroendócrinas, tais como o sono (Birkland, A.J., Neuroendocrinology, 34 (1982) 126-131), a secreção da hormona tiróide (Vriend, J., Med. Hypotheses, 4 (1978) 376-387), a libertação da hormona do crescimento (Smythe, G.A., et al., Nature (London), 244 (1973) 230-231) e a pressão intraocular (Krauss, G., et al., Inv. Ophthalm. Vis. Sci., Vol. 26 (1988) Abst. 49) nos seres humanos. Um antagonista dos receptores da melatonina, pelo bloqueio do receptor da melatonina nos tecidos alvo, espera-se que imite os efeitos da luz e que seja mais eficaz do que a pinealectomia para antagonizar os efeitos da melatonina endógena, visto que esta hormona também é segregada pelos tecidos extrapineais (Cardinali, D. P., Endocrinol. Rev., 2 (1981) 327-346).

Também se previu que os compostos da presente invenção serão úteis no tratamento de diversas doenças do foro psiquiátrico relacionadas com a função alterada da melatonina ou influenciadas pela melatonina e pelos ritmos circadianos, por exemplo, doenças da afectividade (mania e depressão), alcoolismo, stress, epilepsia, convulsões, ansiedade, tremores induzidos por parkinsonismo idiopático e movimentos fortuítos provocados pela deslocação da L-dopa; e no tratamento de várias doenças neuroendócrinas relacionadas com a função alterada da melatonina ou influenciadas pela melatonina e pelos ritmos biológicos (por exemplo, a úlcera péptica, a psoríase, o crescimento piloso e o peso do corpo particularmente relacionados com o controlo da função e maturação reprodutiva, por exemplo, puberdade retardada idiopática, morte

infantil súbita (SID), parto prematuro, infertilidade, antifertilidade, síndrome premenstrual e disfunção sexual (isto é, impotência e diminuição da actividade orgásica). Também se espera que os compostos da presente invenção se possam utilizar para controlar os ciclos respiratórios, o peso do corpo, a cor do revestimento e a postura dos ovos nos animais.

Além disso, previu-se que os compostos desta invenção também encontrem aplicação na localização dos receptores da melatonina. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser marcados de uma forma apropriada (por exemplo, com grupos fluorescentes ou isótopos radioactivos ou não radioactivos) para servirem como marcadores para análise in vitro e in vivo de, por exemplo, distribuição nos tecidos dos receptores da melatonina.

Os exemplos ilustrativos anteriores referem-se a novos compostos contendo actividade agonista/antagonista dos receptores da melatonina, em particular a derivados substituídos de 2-amido-tetralina, assim como a composições farmacêuticas que contêm estes compostos e métodos para a sua aplicação como reagentes terapêuticos ou para diagnóstico. Embora a presente invenção tenha sido descrita em termos de compostos específicos, composições e métodos, compreende-se que ocorram aos técnicos variações e modificações após reflexão sobre a presente invenção.

Por exemplo, previu-se que vários outros derivados de 2-amido-tetralina substituídos possam apresentar actividade, de acordo com a presente invenção.

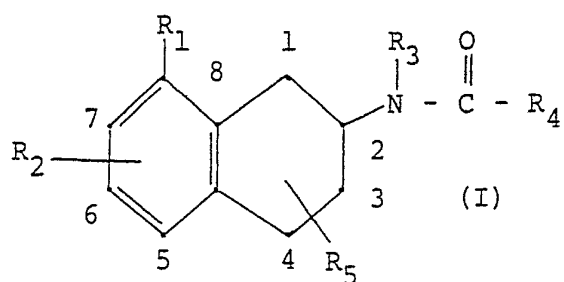
Embora os compostos preferidos sejam: 8-metoxi-2-acetamido-tetralina, 8-metoxi-2-propionamido-tetralina, 2-cloroacetamido-tetralina, 8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina, 8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina, 8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina, 4-fenil-2-acetamido-tetralina, 4-fenil-2-propionamido-tetralina, 4-benzil-2-acetamido-tetralina e 4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina e 4-benzil-2-propionamido-tetralina não se pretende excluir do âmbito da presente invenção outros, tais como: a) 8-metoxi-4-fenil-2-acetamido-tetralina, b) 8-metoxi-4-fenil-2-propionamido-tetralina, c) 8-metoxi-4-benzil-2-acetamido-tetralina e d) 8-metoxi-4-benzil-2-propionamido-tetralina, que com base na estrutura relacionada com a actividade se previu possuírem grande actividade como antagonistas dos receptores da melatonina (a,b) ou como agonistas dos receptores da melatonina (c,d) ou quaisquer outros derivados amídicos de 2-amido-tetralina substituídos.

De acordo com os exemplos ilustrativos descritos anteriormente, numerosas modificações e variações podem ocorrer aos técnicos nesta matéria, devendo apenas ser consideradas as limitações indicadas nas reivindicações apenas.

Deste modo, entende-se que as reivindicações abrangem todas as variações equivalentes que se incluem no âmbito da presente invenção.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula
geral



na qual

R_1 representa um átomo de hidrogênio ou de halogéneo

ou um grupo amino, amido, alquilo C_{1-4} , alcoxilo ou alcoxiarilo;

R_2 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo hidroxil, amino, amido, arilo, mono- ou di-alquil(C_{1-4})-amino, alquil(C_{1-4})-arilo, alcoxiarilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo, alcinilo ou alcoxilo;

R_3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo arilo, alquil(C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo ou alcinilo;

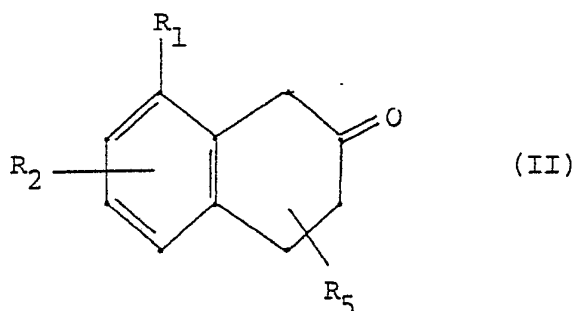
R_4 representa um grupo arilo, alquil(C_{1-4})-arilo, alquilo C_{1-4} , halogeno-alquilo ou cicloalquilo; e

R_5 representa um átomo de hidrogênio ou de halogênio ou um grupo hidroxil, oxo, arilo, alquil(C_{1-4})-arilo ou alquilo C_{1-4} ; ou R_5 , representa, eventualmente, um átomo de halogênio ou um grupo hidroxil, amino, mono- ou di-alquil(C_{1-4})-amino ou alquilo C_{1-4} ou alcoxilo substituído com a condição de R_4 não representar um grupo metilo quando R_1 representa um grupo metoxil e R_2 , R_3 e R_5 representam, cada um, um átomo de hidrogênio,

caracterizado pelo facto

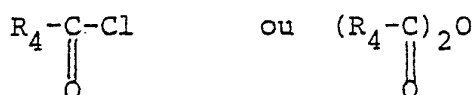
A - para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_3 representa um átomo de hidrogênio

(1) de se condensar um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 e R_5 têm os significados definidos antes, com benzilamina, de se reduzir cataliticamente o composto resultante sobre platina, de se proceder depois à desbenzilação sobre paládio/carvão para se obter uma amina primária e de se fazer reagir esta amina com um cloreto de acilo ou um anidrido de um ácido de fórmula geral

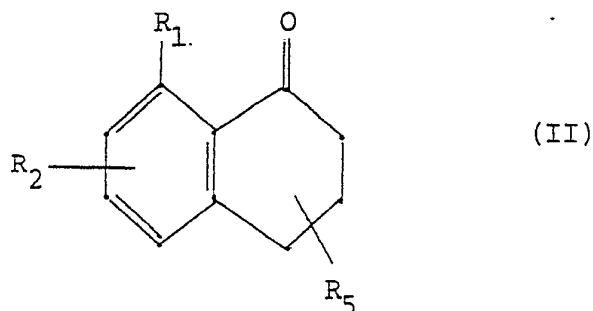


em que

R_4 tem os significados definidos antes;

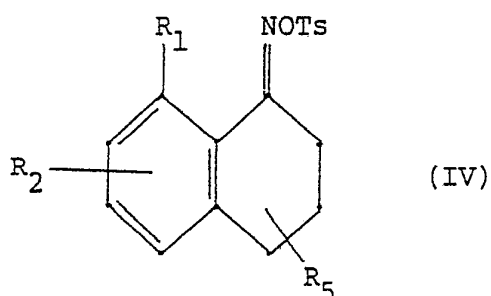
ou

(2) de se fazer reagir um composto de fórmula geral



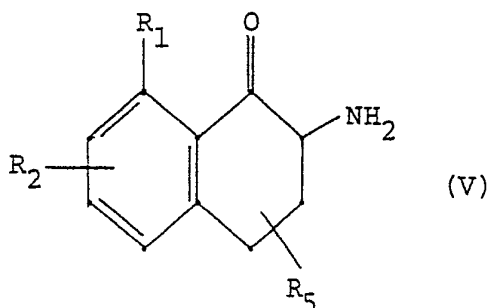
na qual

R_1 , R_2 e R_5 têm os significados definidos antes, com cloreto de p-toluenosulfonilo para se obter um composto de fórmula geral



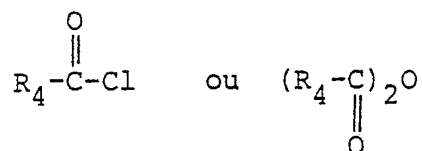
na qual

R_1 , R_2 e R_5 têm os significados definidos antes, de se tratar esta O-(p-tolilsulfonil)óxima com etóxido de sódio no seio de benzeno para se obter um composto de fórmula geral



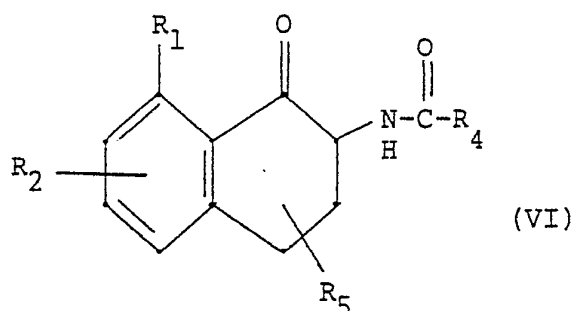
na qual

R_1 , R_2 e R_5 têm os significados definidos antes, de se acilar esta ceto-amina com um halogeneto de acilo ou um anidrido de ácido de fórmula geral



em que

R_4 tem os significados definidos antes,
para se obter um composto de fórmula geral

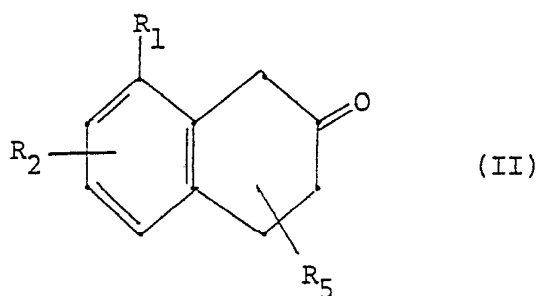


na qual

R_1 , R_2 , R_4 e R_5 têm os significados definidos antes,
e de se reduzir cataliticamente este composto sobre paládio/carvão,

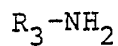
ou

(B) de se tratar um composto de fórmula geral



na qual

R_1 , R_2 e R_5 têm os significados definidos antes,
com uma amina de fórmula geral



na qual

R_3 tem os significados definidos antes, de se reduzir o composto intermédio resultante e de se acilar com um cloreto ou anidrido de ácido apropriado.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual os grupos alcoxilo são grupos metoxilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_1 representa um grupo alcóxido e R_2 não representa um grupo alcóxido, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_4 representa um grupo metilo, clorometilo, etilo, propilo, ciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, fenilo ou benzilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_5 representa um grupo fenilo ou benzilo, caracterizado pelo facto de se utiliza-

rem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de

8-metoxi-2-propionamido-tetralina;
2-cloroacetamido-tetralina;
8-metoxi-2-n-butiramido-tetralina;
8-metoxi-2-ciclopropanocarbonilamido-tetralina;
8-metoxi-2-cloroacetamido-tetralina;
4-fenil-2-acetamido-tetralina;
4-fenil-2-propionamido-tetralina;
4-benzil-2-acetamido-tetralina;
4-fenil-2-cloroacetamido-tetralina; e
4-benzil-2-propionamido-tetralina,

caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_5 apenas se encontra na posição 4, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_5 representa um átomo de hidrogénio, caracterizado pelo facto de se utilizarem

compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual R_5 representa um grupo fenilo, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

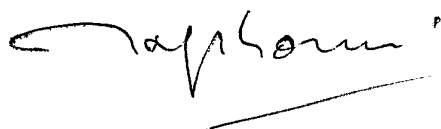
10.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas apropriadas para o tratamento de perturbações associadas com acção anormal da melatonina em organismos, caracterizado pelo facto de se misturar, como ingrediente activo, uma quantidade eficaz de um composto de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1 e que apresenta acção similar ou antagonista da melatonina, com um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

11.- Método para o tratamento de perturbações associadas com acção anormal da melatonina em organismos, caracterizado pelo facto de se administrar uma quantidade compreendida entre, aproximadamente, 0,001 mg e 100 mg por Kg de peso do corpo de um composto de fórmula geral I com acção similar ou antagonista da melatonina.

12.- Método para localizar receptores da melatonina em uma amostra, caracterizado pelo facto de se incubar essa amostra

com um composto marcado de fórmula geral I preparado pelo processo de acordo com a reivindicação 1, de se detectar o marcador utilizado na marcação do composto e de se localizarem os receptores da melatonina na amostra.

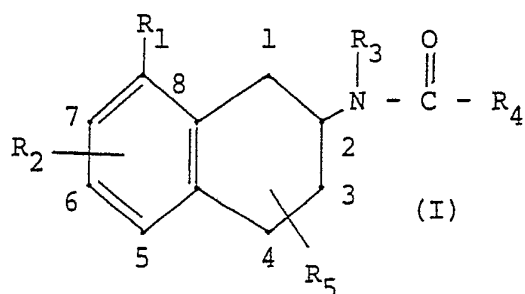
Lisboa, 25 de Setembro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'A. P. Horn', is written over a horizontal line.

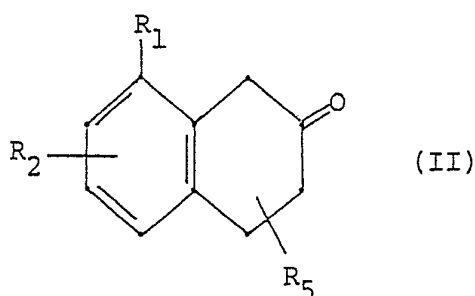
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE 2-AMIDOTETRALINAS SUBSTITUÍDAS COM ACÇÃO AGONISTA E ANTAGONISTA DA MELATONINA E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

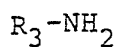
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



que consiste, por exemplo, em tratar um composto de fórmula geral



com uma amina de fórmula geral

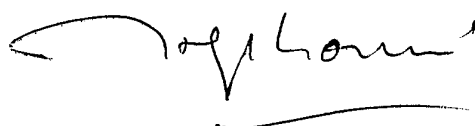


em reduzir o composto intermédio resultante e em acilar com um cloreto ou anidrido de ácido apropriado.

Estes compostos actuam como agonistas e antagonistas da melatonina.

Lisboa, 25 de Setembro de 1990

O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'J. L. L.', with a long horizontal flourish underneath.