(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 612314 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
C07D213/38 A C07D213/40 B
C07D409/06 B C07D405/06 B
C07D401/06 B C07D233/54 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1992.10.28

(30) *Prioridade:* 1991.10.30 US 785590

(43) *Data de publicação do pedido:* 1993.05.05

(45) *Data e BPI da concessão:* 1999.12.29

(73) *Titular(es):*
ASTRA AKTIEBOLAG
EM MALAREHAMNEN 9, S - 151 85 SODERTALJE, SUÉCIA SE

(72) *Inventor(es):*
RONALD CONRAD GRIFFITH US
ROBERT JOHN MURRAY US
RICHARD JOHN SCHMIESING US

(74) *Mandatário(s):*
AMÉRICO DA SILVA CARVALHO
RUA CASTILHO 201 3º AND. ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* DERIVADOS DE ETILAMINA 2-HETEROCÍCLICOS E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS

(57) *Resumo:*

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

INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.
[X]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
		N.º Objectos [ ]	N.º Desenhos [ ]	

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)

N.º 612314 (11) DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)

REQUERENTE (71)
(NOME E MORADA)
ASTRA AKTIEBOLAG, sueca, industrial e comercial, com sede em S-151 85 Södertälje, Suécia

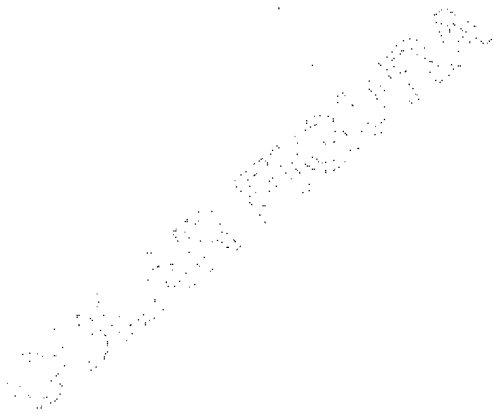
CÓDIGO POSTAL

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)
CONRAD RONALD GRIFFITH, JOHN ROBERT MURRAY, JOHN RICHARD SCHMIESING

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO
30-10-91	E.U.A.	785590

FIGURA (para interpretação do resumo)



EPÍGRAFE (54)
"DERIVADOS DE ETILAMINA 2-HETEROCÍCLICOS E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ETILAMINA 2-HETEROCÍCLICOS E SEU USO COMO PRODUTOS FARMACÊUTICOS"

A presente invenção refere-se a derivados de etilamina 2-heterocíclicos, a processos para a sua preparação, a formulações farmacêuticas que compreendem os mesmos e ao seu uso como produtos farmacêuticas, em particular no tratamento de distúrbios neurológicos.

Os compostos que possuem propriedades anticonvulsivas ou de bloqueio do N-metil--(d)-aspartato (NMDA) são úteis no tratamento e/ ou prevenção de distúrbios neurológicos, tais como a apoplexia, a isquemia cerebral, a paralisia cerebral, a hipoglicemia, , a epilepsia, a doença de Alzheimer, a coreia de Huntington, a atrofia Olivo-ponto-cerebral, a asfixia perinatal, a doença de Parkinson, a anoxia e danos neurológicos associados com o abuso de substâncias, por exemplo os narcóticos ou a cocaína. Os efeitos colaterais indesejáveis estão associados com alguns agentes neuroprotectores sendo desejáveis compostos com efeitos psicotomiméticos mínimos.

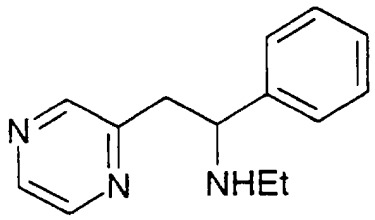
Foram descritas certas 2-heteroariletilaminas e seus derivados como produtos farmacêuticos. Por exemplo, o Pedido de Patente Europeia N° 346791 descreve 1,2--diariletilaminas nas quais o grupo amino é uma amina cíclica como sendo úteis no controlo de processos neuropatológicos e suas consequências neurodegenerativas em mamíferos. A patente US N° 4769466 descreve derivados de N-(2-aminoacetilo) de 1,2-diariletilaminas, nas quais um dos grupos arilo é piridina e o outro é fenilo, como anticonvulsivos. O pedido de patente Europeia N° 356035 descreve α-fenil-2--piridino-etanaminas como sendo úteis no tratamento de distúrbios neurológicos.

Têm sido descritas outras 2-heteroariletilaminas e seus derivados sem referência à utilidade farmacêutica. Por exemplo, a patente US N° 4769466 descreve 1,2-

-diariletilaminas nas quais um dos grupos arilo é piridina e o outro é fenilo, como intermediários. As Patentes Alemãs Nºs 2447258 e 2415063 descrevem a 4-metil, a 5-etil e a 6-metil-α-fenil-2-piridino-etanamina, a α-(2-furanil)- e a α-(2-tienil)-2--piridino-etanamina como intermediários para as amidinas correspondentes. Cliffe *et al*, Synthesis (12), 1138-1140 (1985) descreve a N-(1,1-dimetiletil)-α-fenil-2--piridino-etanamina como um exemplo de uma sec-alquil-terc-alquilamina altamente estorvada.

Shuman *et al.*, J. Org. Chem. 27, 1970-1972 (1962) descreve a N-[α-(2--piridinilmetil)benzil]acetamida com um intermediário.

De acordo com a invenção, proporciona-se N-etil-1-fenil-1-2-(2-pirazino)etanamina de fórmula I,



e seus sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis.

Os sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula I incluem sais de ácidos minerais, por exemplo, hidrácidos de halogéneo (tais como ácido clorídrico ou bromídrico); ou ácidos orgânicos, por exemplo, ácidos fórmico, acético ou láctico.

Incluem-se dentro do âmbito da invenção todos os isómeres ópticos.

De acordo com um segundo aspecto da invenção, proporciona-se um processo para a preparação de um composto de fórmula I, tal como se aqui exemplifica.

Podem ser formados ácidos farmaceuticamente aceitáveis fazendo reagir a base livre, ou um seu sal ou um seu derivado com um ou mais equivalentes do ácido apropriado. A reacção pode ser levada a cabo no seio de um dissolvente no qual o sal é insolúvel ou no qual o dissolvente é solúvel em misturas dos dissolventes. Os sais de adição de ácidos podem ser convertidos na base correspondente, por exemplo, fazendo reagir o sal com hidróxido de sódio em água, à temperatura ambiente.

Podem ser preparados sais quaternários a partir das correspondentes aminas secundárias ou terciárias, por meio de métodos convencionais, por exemplo, tal com se descreve em J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª Ed., Wiley-Interscience, 1985.

A resolução dos compostos com centros assimétricos pode ser realizada por métodos bem conhecidos na técnica, por exemplo, por separação dos seus sais diastereosiméricos, cromatografia numa coluna quiral ou síntese assimétrica. Os métodos de resolução são descritos em J. March, Advanced Organic Chemistry, 3ª Edição, Wiley-Interscience, 1985.

Os compostos de fórmula I e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, são úteis por possuírem actividade farmacológica nos animais. Em particular, os compostos têm propriedades neuroprotectoras úteis. Sem estarmos limitados pela exposição a seguir, assume-se que os compostos possuem propriedades de bloqueio do NMDA. Sabe-se que a neurodegeneração é causada ou acelerada por certos amino ácidos excitantes que se encontram naturalmente no sistema nervoso central (CNS). O glutamato é um amino ácido endógeno que tem sido caracterizado como um transmissor excitante rápido no cérebro dos mamíferos. O glutamato é também conhecido como uma potente neurotoxina capaz de matar os neurões do CNS em certos estados patológicos que acompanham a apoplexia e a paragem cardíaca. Foi mostrado que a sensibilidade dos neurões centrais à hipoxia e à isquemia pode ser reduzida pelo antagonismo específico dos receptores de glutamato pós sinápticos. O glumatato é caracterizado como um agonista de largo espectro tendo actividade em quatro sítios sensoriais do receptor de amino ácido excitante. Estes sítios do receptor

são designados depois dos amino ácidos que excitam selectivamente: o cainato (KA), o N-metil-D-aspartato (NMDA), o quisqualato (QUIS) e o 2-amino-4-fosfono-butirato (APB). Crê-se que o glutamato é um agonista misto capaz de se ligar e excitar todos os quatro tipos de receptores. Deste modo, os agentes que bloqueiam ou antagonizam selectivamente a acção do glutamato nestes receptores podem evitar os danos neurotóxicos associados com a anoxia, a hipoxia ou a isquemia. Em particular, os compostos que se ligam ao sítio do receptor de NMDA e bloqueiam selectivamente a acção do glutamato são úteis na prevenção e tratamento de doenças neurodegenerativas.

Além disso, os compostos de fórmula I, e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, demonstram actividade anticonvulsiva através da sua capacidade em inibir os ataques provocados pelos choques eléctricos máximos (MES) no ratinho, certos compostos inibem o início das convulsões e morte induzida pela administração de NMDA no ratinho e certos compostos demonstram actividade de anti-hipoxia pela sua capacidade em aumentar o tempo de sobrevivência do ratinho num meio esvaziado de oxigénio.

Pode-se medir a actividade anti-epiléptica determinando a capacidade que um composto tem de evitar a componente de extensão tónica do membro posterior de ataques em grupos de ratinhos induzidos pelo choque eléctrico máximo (MES) depois da administração oral ou intraperitoneal, de acordo com os procedimentos da Epilepsy Branch, NINCDS, tal como publicado por R. J. Porter *et al.*, Cleve Clin Quarterly 1984, 51, 293, e em comparação com os agentes de dilantina e fenobarbital padrão.

Certos compostos da presente invenção podem possuir actividade de anti-hipoxia útil. Esta actividade pode ser convenientemente medida nos ratinhos. Testam-se grupos de ratinhos em diversos momentos depois da administração intraperitoneal de doses graduadas do composto em ensaio. Regista-se o tempo de sobrevivência dos animais num meio ambiente hipóxico de temperatura controlada (96 % de azoto e 4 % de oxigénio). Faz-se uma comparação estatística entre os animais tratados com o

veículo coincidente e o grupo experimental. Obtém-se a dose-resposta e a dose activa mínima (MAD) para os compostos. Podem também ser usados outros modelos de administração.

A actividade NMDA pode ser medida de várias formas:

a) Mede-se a actividade de bloqueio do NMDA calculando a capacidade que um composto tem de proteger os ratinhos de convulsões provocadas pela administração intravenosa de 150 mg/kg de NMDA, de acordo com os procedimentos de Czuczwar *et al.*, (Neurotransmitters, Seizures and Epilepsy III, editado por G. Nistico *et al.*, Raven Press, Nova Iorque 1986, páginas 235-246). Tratam-se previamente grupos de ratinhos durante 30 minutos com o composto do teste através das vias oral ou intraperitoneal e depois administra-se-lhes NMDA. Observam-se os animais relativamente às convulsões, tal como definido pelo "reflexo de endireitar-se" e pelo aparecimento de ataques tócino/clónicos. Mantiveram-se os animais durante 60 minutos depois da dosagem com NMDA e registou-se a mortalidade.

b) Mede-se a actividade antagonista do receptor de NMDA *in vitro* testando a capacidade dos compostos para inibir a ligação ao receptor da 10,11-di-hidro-5--metil-5H-dibenzo[a,d]-ciclo-hepten-5,10-imina (MK801) do antagonista receptor. O método é descrito por Foster e Wong, Br. J. Pharmacol. 91, 403-409 (1987).

c) Pode-se também testar a afinidade do receptor de glicina e de NMDA nos testes de ligação do [^{3}H]L-glutamato e da [^{3}H]-glicina, seguindo o método de Monaghan & Cotman, PNAS, 83, 7532, (1986) e Watson *et al.*, Neurosci Res Comm, 2, 169, (1988).

Um factor importante na ponderação da utilidade dos compostos no tratamento de distúrbios neurológicos é a avaliação da sua tendência para produzir efeitos neurotóxicos. Os compostos podem ser avaliados em ensaios de diminuição

neurológica aguda essencialmente de acordo com os procedimentos de Coughenour *et al.*, Pharmac Biochem Behav, 1977, 6, 351. O índice terapêutico de um composto pode então ser calculado de forma a proporcionar uma indicação da segurança relativa de um composto. Os efeitos colaterais assinalados podem ser avaliados pela sua capacidade em causar diferenças significativas no simpatomatologia de acordo os critérios estabelecidos adiante por Irwin, Comprehensive Obervational Assessment, Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse ("Procedimento Quantitativo, Sistemático, para Determinar o Estado Comportamental e Fisiológico do Ratinho"), Psychopharmacologia, 13, 222-257, (1968).

Certos compostos podem actuar como neuromoduladores interferindo com a absorção neurotransmissora. Podem estar associados efeitos psicotomiméticos indesejáveis com a capacidade do composto em inibir a absorção de dopamina. Pode-se medir a inibição de absorção da dopamina de acordo com o método de Holtz *et al.*, Molecular Pharmacol, 10, 746 (1974).

Deste modo, de acordo com um outro aspecto da invenção, proporciona-se um método de tratamento de um distúrbio neurológico, que compreende a administração a um paciente com necessidade desse tratamento de uma quantidade terapeuticamente efectiva de um composto de fórmula I, tal como se definiu acima, mas sem a condição (3), ou de um seu derivado farmaceuticamente aceitável, como ingrediente activo no fabrico de um medicamento para uso na prevenção ou tratamento de um distúrbio neurológico.

Os distúrbios neurológicos específicos que podem ser referidos incluem a apoplexia, a isquemia cerebral, a paralisia cerebral, a hipoglicemia, a epilepsia, a doença de Alzheimer, a coreia de Huntington, a atrofia Olivo-ponto-cerebral, a asfixia perinatal, a doença de Parkinson, a anoxia e os danos neuronais associados com o abuso de substâncias, por exemplo, de narcóticos ou cocaína. A apoplexia é de particular interesse.

Para os usos acima referidos, a dosagem administrada variará, naturalmente, com o composto empregue, com o modo de administração e com o tratamento desejado. Contudo, em geral, obtêm-se resultados satisfatórios quando os compostos são administrados numa dosagem diária de cerca de 0,1 mg a cerca de 20 mg por kg de peso do corpo do animal, de preferência dado em doses divididas 1 a 4 vezes ao dia ou numa forma de libertação retardada. Para o homem, a dose diária total encontra-se na gama entre 5 mg e 1.400 mg, mais preferencialmente entre 10 mg e 100 mg, e as formas de dosagem unitária apropriadas para a administração oral compreendem de 2 mg a 1.400 mg do composto misturado com um agente veicular ou diluente sólido ou líquido.

Os compostos de fórmula I e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, podem ser usados na forma de formulações farmaceuticamente apropriadas. Deste modo, de acordo com um outro aspecto da invenção, proporciona-se uma formulação farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, tal como se definiu acima, mas sem a condição (3), ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável, em associação com um adjuvante, diluente ou agente veicular farmaceuticamente aceitável.

Exemplos desses adjuvantes, diluentes e agentes veiculares são:
para comprimidos e drageias: lactose, amido, talco ou ácido esteárico;
para cápsulas: ácido tartárico ou lactose;
para soluções injectáveis: água, álcoois, glicerina ou óleos vegetais;
para supositórios: óleos ou ceras naturais ou endurecidas.

As formulações numa forma apropriada para administração oral, isto é, administração esofágica incluem comprimidos, cápsulas e drageias.

As composições de libertação retardada incluem aquelas em que o ingrediente activo se encontra ligado a uma resina permutadora de iões opcionalmente revestido com uma barreira de difusão para modificar as propriedades de libertação da resina.

Preferimos que essas formulações contenham até 50 % e mais preferencialmente, até 25 % em peso de um composto de fórmula I, ou um seu derivado farmaceuticamente aceitável.

Os compostos de fórmula I e os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis, têm a vantagem de produzirem menos efeitos colaterais do que os compostos da técnica anterior, nos campos terapêuticos acima mencionados.

A invenção é ilustrada pelo exemplo seguinte.

Intermediário 1'

Maleato de α-fenil-2-(2-pirazino)etanamina

a) N-(trimetilsilil)carboxaldimina

A uma solução gelada de benzaldeído (4,2 g, 0,039 moles) em THF (150 ml) adicionaram-se, gota a gota, 40 ml de uma solução 1 M bis(trimetilsilil)amida de lítio em THF. Agitou-se a mistura resultante a 0° C durante 15 minutos e depois durante 1 hora à temperatura ambiente, para formar o composto do sub-título em solução.

b) Maleato de α-fenil-2-(2-pirazino)etanamina

À solução de imina obtida acima a 0° C, adicionou-se numa única porção 2--metilpirazina (3,7 g, 0,039 moles) seguido pela adição, gota a gota, de uma solução 1 M bis(trimetilsilil)amida de lítio em THF, até a mistura escurecer (aproximadamente 3 ml). Agitou-se a mistura reaccional durante a noite à temperatura ambiente, arrefeceu-se para 0° C, diluiu-se com 100 ml de éter e tratou-se com a adição gota a gota de HCl 1 N até se manter um pH 1-2. Separou-se a camada aquosa, baseificou-se com uma solução de NaOH a 20 % e

extraiu-se com clorofórmio (3x). Lavaram-se os extractos de clorofórmio com água e salmoura, secaram-se e concentraram-se para darem um óleo (6,1 g). Purificou-se o óleo por cromatografia em gel de sílica, eluindo com $CH_3OH/CHCl_3$ amoniado [1:19], recolheu-se em etanol e tratou-se com ácido maleico (1,1 equivalentes). Recolheu-se o sólido branco resultante por filtração e secou-se para dar o composto do título (2,5 g), p.f. 155-157° C.

Exemplo 1

Cloridrato de N-etil-1-fenil-2-(2-pirazino)etanamina

Adicionou-se a uma garrafa de Parr, carregada com óxido de platina (120 mg), uma solução de α-fenil-2-(2-pirazino)etanamina (tal como preparada no Intermediário 1, 4,1 g, 0,02 moles) em 120 ml de etanol, seguido de 1,73 ml (0,031 moles) de acetaldeído sob azoto. Submeteu-se a mistura a hidrogenação a 2,7 atm (40 psi) de hidrogénio durante 15 minutos, filtrou-se através de celite e concentrou-se o filtrado, para dar um óleo escuro (5,2 g). Purificou-se o óleo por cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com $CH_3OH/CHCL_3$ amoniado, gradiente [1:19], dissolveu-se em etanol absoluto (20 ml) e acidificou-se adionando etanol HCl. Obteve-se o composto do título sob a forma de um sólido branco (1,2 g), p.f. 2-5-206° C

Exemplo 2

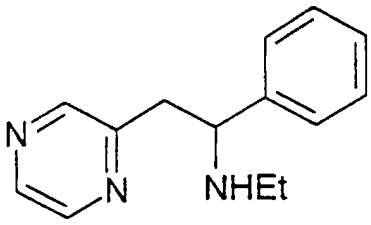
Ensaiou-se o composto do título do Exemplo 1 relativamente à actividade anticonvulsiva em relação às convulsões induzidas pelo MES e descobriu-se que têm uma ED_{50} (po) de 13,4 mg/kg.

Lisboa, 10 MAR. 2000

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201 - 3.º E LISBOA
Telefs. 385 13 39 - [illegible]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de N-etil-1-fenil-2-(2-pirazino)etanamina de fórmula I:



e seus sais de adição de ácidos farmaceuticamente aceitáveis.

2. Composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, para uso como fármaco.

3. Formulação farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, em associação com um adjuvante, diluente ou agente veicular farmaceuticamente aceitável.

4. Uso de um composto de fórmula I, tal como se definiu na reivindicação 1, ou um seu sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável, como ingrediente activo no fabrico de um medicamento para uso na prevenção ou tratamento de um distúrbio neurológico.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, em que o distúrbio neurológico é seleccionado do grupo que consiste na apoplexia, isquemia cerebral, paralisia cerebral, hipoglicemia, epilepsia, doença de Alzheimer, coreia de Huntington, atrofia Olivo-ponto-cerebral, asfixia perinatal, doença de Parkinson, anoxia e danos neuronais associados com o abuso de substâncias.

Lisboa, 10 MAR. 2000

Américo da Silva Carvalho
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201 - 3 ...70 LISBOA
Telefs. 385 13 39 - ... 46 13