

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98 982

REQUERENTE: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica,
com sede em Unicorn House, 160 Euston Road,
London NW1 2BP, Inglaterra.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE FENOXATIINA"

INVENTORES: Daniel Peter Claude McGee, Helen Lying White,
Thomas Eugene Johnson, Jane Croft Harrelson,
Morton Harfenist, Mark David Reeves e Pisal
Chandrasurin, residentes nos E.U.A.).

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

Inglaterra, em 17 de Setembro de 1990, sob o nº de série
583,916 e do pedido britânico apresentado em 5 de Setembro
de 1991, sob o Nº 9118955.5.

~~CONFIDENTIAL~~

Descrição referente à patente de invenção de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, britânica, industrial e comercial, com sede em Unicorn House, 160 Euston Road, London NW1 2BP, Inglaterra, (inventores: Daniel Peter Claude McGee, Helen Lying White, Thomas Eugene Johnson, Jane Croft Harrelson, Morton Harfenist, Mark David Reeves e Pisal Chandrasurin, residentes nos E.U.A.), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES CONTENDO DERIVADOS DE FENOXATIINA"

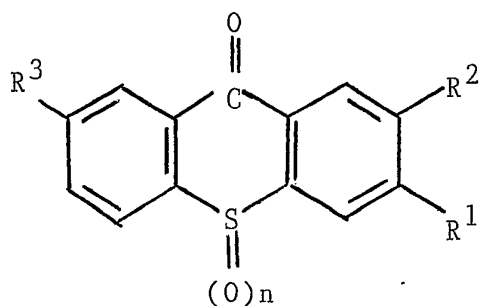
D E S C R I Ç Ã O

A mono-amina oxidase (MAO) é a enzima do cérebro, principal responsável pela oxidação intraneuronal de neurotransmissores biogênicos de amina originando formas inactivas. É de notar que ocorre como duas formas independentes, normalmente designadas MAO-A e MAO-B (White and Glassman, J. Neurochem., 29, 989-99, (1977) and Tipton et al., "Monoamine Oxidase and its Selective Inhibitors", Beckmann and Riederer, Eds., Mod. Probl. Pharmacopsychiat., 19, 15-30, Karger, Basel (1973)). Verificou-se a inibição de MAO para concentrações elevadas de neurotransmissores no cérebro.

Os inibidores de MAO são utilizados terapêuticamente no tratamento de uma vasta variedade de estados, especialmente, depressão, particularmente quando caracterizada por ansiedade, neuroses obsessivas ou perturbações do apetite. Contudo, alguns destes compostos, por exemplo, isocaboxazido, fenelzina e tranilcipromina são inibidores não selectivos irreversíveis da enzima e são caracterizados

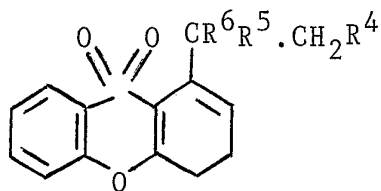
por um efeito secundário indesejável associado com a ingestão de alimentos ou bebidas contendo um nível elevado de tiramina, por exemplo, determinados queijos. Quando um paciente recebe um tal fármaco e ingere este produto, então a sua tensão arterial pode aumentar, algumas vezes até um nível perigoso. A tais pacientes é assim indicado que evitem alimentos e bebidas desta natureza.

A publicação de patente, Pedido de Patente Europeu 0-150 891 descreve as tioxaten-9-onas representadas pela fórmula



em que n representa 0, 1 ou 2, e os seus sais fisiologicamente aceitáveis, e percebeu-os como inibidores de MAO-A e adequados na profilaxia e tratamento de perturbações mentais tais como depressões.

Verificou-se que os compostos de fórmula I



(I)

em que R_4 representa hidrogênio e R_5 representa hidrogênio e R_6 representa hidroxilo ou R_5 , R_6 e o átomo de carbono a que estão ligados formam em conjunto um grupo carbonilo, ou

R₆ representa hidrogênio e R₄ e R₅ em conjunto formam uma ligação; ou R₄ representa hidroxilo, R₅ representa hidrogênio e R₆ representa hidrogênio ou hidroxilo, são adequados no tratamento de perturbações, tais como depressões, no ser humano e são distintos do isocarboxazido e análogos pelo facto de serem inibidores selectivos, reversíveis de MAO-A

Os compostos estão reversivelmente ligados a MAO-A como verificado pela sua remoção por diálise a partir dos seus complexos com MAO-A.


Não se observou qualquer aumento farmacologicamente significativo na resposta (elevação da tensão arterial) em ensaios em mamíferos a quem tinham sido administradas doses anti-depressivas orais dos compostos de fórmula (I) antes da ingestão oral de tiramina.

Nos compostos em que R₆ representa hidroxilo, o átomo de carbono a que o referido grupo está ligado forma um centro quiral e a fórmula (I) deve ser considerada como estendendo-se e abrangendo as duas formas enantioméricas dos referidos compostos em conjunto com misturas, incluindo as suas misturas racêmicas.

Em particular, a fórmula (I) inclui os seguintes compostos:

- 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina
- 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina
- 10,10-dióxido de (-)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina
- 10,10-dióxido de 1-acetil-fenoxatiina
- 10,10-dióxido de 1-vinil-fenoxatiina
- 10,10-dióxido de 1-(2-hidroxi-etil)fenoxatiina
- 10,10-dióxido de (+)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina
- 10,10-dióxido de (+)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina, e
- 10,10-dióxido de (-)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina.

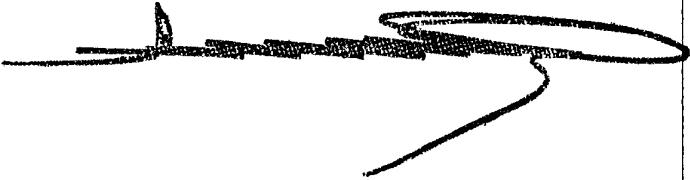
Os estados depressivos para os quais os compostos são particularmente adequados são os definidos em Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3ª edição, (DMS III),



American Psychiatric Association, Washington, D.C. (1980), (DMS III, 296, 2X a 296.6X e 301,13), incluindo os caracterizados por ansiedade ou neuroses obsessivas (DSM III, 300,40) ou depressão atípica (DSM III, 296,70 e 296,82), por exemplo, acompanhada por uma perturbação da personalidade.

Outras utilizações terapêuticas para os compostos incluem tratamento de perturbações de "stress" pos-traumático (DSM III, 308,30 e 309,81), estados de comportamento compulsivo obsessivo (DSM III, 300,30), estados de ansiedade (DSM III, 300,00, 300,01, 300,21, 300,22, 300,23 e 300,29), por exemplo os que são acompanhados numa fase aguda por ataques de pânico com ou sem fobia (DSM III 300,23), fobia, (DSM III 300,23 e 300,29), perturbações do apetite, por exemplo, bulímia (DSM III, 300,51) e anorexia (DSM III, 307,10), e perturbações periféricas da personalidade (DSM III, 301,83). Ainda outras utilizações terapêuticas para os compostos incluem tratamento de dores de cabeça, por exemplo, enxaquecas, contracções musculares e dores de cabeça mistas (isto é, combinação de enxaqueca e contracção muscular).

Os compostos podem administrar-se, por exemplo, por via oral, rectal ou parentérica. Em geral, os compostos podem ser administrados para o tratamento de cada uma das perturbações anteriormente apresentadas, incluindo a depressão, em dosagens que variam aproximadamente entre 0,1 mg e 50 mg por quilo de peso de corpo humano por dia, de preferência, aproximadamente entre 1 mg e 40 mg por quilo de peso do corpo humano por dia e óptimamente 10 mg por quilo de peso do corpo humano por dia, embora a posologia exacta varie naturalmente com vários factores clínicos, por exemplo, a idade do recipiente, a via de administração, o estado sob tratamento e a sua gravidade e a identidade do composto utilizado: para administração por via oral, pode utilizar-se um regime de dosagem de 0,3 a 30 mg por quilo por dia, de preferência, 2 a 20 mg por quilo por dia e óptimamente 10 mg por quilo por dia. A dose diária desejada é, de preferência, dada como duas, três ou várias sub-doses adminis-



tradas em intervalos apropriados durante o dia. Estas sub-doses podem apresentar-se na forma de dosagem unitária contendo cada uma, por exemplo, entre 100 e 500 mg, de preferência 200 mg de composto.


Embora seja possível administrar os compostos como produtos químicos é altamente desejável administrá-los na forma de uma formulação farmacêutica.

A presente invenção proporciona, assim, formulações farmacêuticas que incluem um composto de fórmula (I) em conjunto com o um veículo aceitável. O veículo deve ser aceitável no sentido de ser compatível com os outros ingredientes e não prejudicial para o seu recipiente. As formulações podem ser adaptadas para administrar oral, parentérica ou rectal inter alia.

As formulações podem, convenientemente, ser apresentadas em formas unitárias de dosagem e podem preparar-se por qualquer um dos processos bem conhecidos na especialidade farmacêutica. Tais processos incluem o passo de colocar em contacto o composto de fórmula (I) (o ingrediente activo), com o veículo que pode ser constituído por um ou vários ingredientes acessórios. Em geral as formulações preparam-se colocando em associação íntima e uniforme o ingrediente activo com os veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou os dois e depois, se necessário, moldagem ou encapsulação do produto.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem apresentar-se como unidades discretas tais como cápsulas, comprimidos ou pastilhas contendo cada uma, uma quantidade pré-determinada do ingrediente activo; como um pó ou grânulos; como uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou num líquido não aquoso; ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou uma emulsão líquida de água-em-óleo.

Uma pastilha pode ser feita por compressão ou moldagem, facultativamente, com um ou vários



ingredientes acessórios. As pastilhas comprimidas podem preparar-se por compressão, uma máquina adequada, do ingrediente activo numa forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, facultativamente, misturado com um ligante, lubrificante, diluente inerte, agente tenso-activo ou agente dispersante. As pastilhas moldadas podem ser feitas por moldagem, numa máquina adequada, de uma mistura do composto em pó humedecido com um diluente líquido inerte. As pastilhas podem, facultativamente, ser revestidas ou entalhadas e podem ser formuladas de tal forma que proporcionam a libertação lenta ou controlada do ingrediente activo.

As formulações adequadas para administração rectal podem apresentar-se como um supositório com os veículos habituais tais como manteiga de cacau.

As formulações adequadas para administração parentérica incluem soluções de injeção aquosas estéreis que podem conter anti-oxidantes, agentes tampão, bacteriostatos e solutos que tornam a formulação isotónica com o sangue do recipiente pretendido; e suspensões estéreis aquosas podem incluir agentes de suspensão e agentes espessantes. As formulações podem apresentar-se em doses unitárias ou recipientes de multi-dose, por exemplo, âmpolas e frascos vedados, e podem armazenar-se num estado seco por congelamento (liofilizado) necessitando apenas da adição de um veículo líquido estéril, por exemplo, misturas de PEG 400: etanol, imediatamente antes da utilização. As soluções e suspensões de injeção extemporâneas podem preparar-se a partir de pós, grânulos e pastilhas estéreis do tipo anteriormente descrito.

As formulações de dosagem unitárias preferidas são as que contêm uma dose diária ou sub-doses unitárias diárias, com anteriormente referido, ou uma sua fracção apropriada de ingrediente activo.

É de notar que, em adição aos ingredientes particularmente referidos anteriormente, as formulações desta invenção podem incluir outros agentes convencio-

nais na especialidade tendo em atenção o tipo de formulação em causa, por exemplo, os adequados para administração oral podem incluir agentes aromatizantes.

Os compostos de fórmula (I) podem preparar-se pelos processos conhecidos na especialidade para a síntese de compostos de estrutura análoga e a este respeito é feita referência, a título de exemplo apenas, aos seguintes textos normalizados:

(i) "Protective Groups in Organic Chemistry" ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press (1973), ISBN 0-306-30717-0;

ii) "Compendium of Organic Synthetic Methods" ed. I.T.Harrison and S. Harrison, Wiley-Interscience, Vol. I (1979) ISBN 0-471-35550-X, Vol II (1974) ISBN 0-471-35551-8 e Vol. III (ed. L.S:Hegedus e L. Wade) (1977) ISBN 0-471-36754-2: e

iii) Rodd's "Chemistry of Carbon Compounds" segunda edição, Elsevier Publishing Company.

Todas as referências identificadas anteriormente ou a seguir são aqui incorporadas como referência.

Os enantiómeros individuais dos compostos que possuem um centro quiral (vide supra) podem em particular ser preparados por, por exemplo,

i) isolamento da mistura racêmica, utilizando uma coluna de cromatografia quiral ou preparando e separando os produtos de adição diastereo-isoméricos adequados, ou

ii) síntese estereo-específica dos precursores apropriados.

Os exemplos preparativos proporcionados são ilustrativos de tais procedimentos.

Os exemplos seguintes ilustram a presente invenção.

Exemplo 1. 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-
-etil)-fenoxatiina

A. 10,10-dióxido de fenoxatiina


A uma pausa fluída de fenoxatiina (81 g, Parish Chemical Co., Orem, Utah) em ácido acético glacial (250 ml) adicionou-se peróxido de hidrogênio a 30% (150 ml). Aqueceu-se a mistura com agitação ao refluxo durante 2,5 horas e depois permitiu-se que arrefecesse durante a noite. Aqueceu-se ao refluxo durante mais 2 horas e arrefeceu-se à temperatura ambiente. Recolheu-se o sólido branco produzido por filtração e lavou-se com água (até ficar isento de ácido e negativo relativamente ao peróxido), e depois secou-se in vacuo a 55°C para proporcionar 10,10-dióxido de fenoxatiina (87 g), p.f. 145-146°C.

B. 10,10-dióxido de 1-lítio-fenoxatiina

Arrefeceu-se uma mistura de 10,10-dióxido de fenoxatiina (50,5g) em tetra-hidrofurano seco (500ml) sob atmosfera de azoto, num banho de acetona/gelo seco. A esta pasta fluída adicionou-se uma solução 1,6M de n-butil-lítio em hexano (144ml) e uma taxa tal que se manteve a temperatura de reacção a - 40°C, originando, depois de 30 a 45 minutos, uma solução de côr de laranja de 10,10-dióxido de 1-lítio-fenoxatiina.

C. 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil-)fenoxatiina

A uma lote de 10,10-dióxido de 1-lítio-fenoxatiina, preparado de acordo com o procedimento do passo B a partir de 44g de 10,10-dióxido de fenoxatiina arrefecidas a $\leq -55^{\circ}\text{C}$ num banho de gelo seco/acetona, adicionou-se, lentamente, acetaldeído frio (20,37g). Manteve-se a mistura de reacção a -50°C durante a adição que durou 45 minutos. Permitiu-se depois que aquecesse até à temperatura ambiente e removeu-se o solvente sob pressão reduzida. Agitou-se o resíduo de côr amarela alaranjada durante a noite com ácido clorídrico 0,5N (259ml), filtrou-se e lavou-se com água (500ml). Lavou-se depois com etanol (1,5l), filtrou-se e secou-se para proporcionar 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)



fenoxatiina (41g). Recristalizou-se uma amostra a partir de acetato de etilo/hexanos para proporcionar uma amostra analiticamente de 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina como cristais brancos, p.f. 177-179°C.

Análise calculado: $C_{14}H_{12}O_4S$: C, 60.83; H, 4.38; S, 11.60. Encontrado: C, 60.78; H, 4.40; S, 11.51.

1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8.06 (dd, 1H, H9 ou H2, J = 8.0, 1.5), 7.83 (ddd, 1H, H7, J = 7.7, 7.7, 1.7), 7.80 (dd, 1H, H3, J = 7.9, 7.9), 7.76 (dd, 1H, H2 ou H9, J = 7.8, 1.2), 7.57 (d 1g, 1H, H6, J = 8.5), 7.75 (ddd, 1H, H8, J = 7.2, 7.2, 1.0), 7.46 (dd, 1H, H4, J = 8.0, 7.9), 5.74 (q, 1H, $-CH(OH)CH_3$, J = 6.1), 5.66 (1g, 1H, -OH), 1.45 (d, 3H, metilo, J = 6.0).

Exemplo 2: 10,10-dióxido de 1-acetil-fenoxatiina

Agitou-se, durante 21 horas, uma mistura de 29,83g (0,14 moles) de cloro-cromato de piridínio (Aldrich Chemical Co.), 25,2 g de malha molecular 4A, 13,92g (0,05 moles) de 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina e 580ml de cloreto de metileno e, depois filtrou-se através de uma camada de 4cm de espessura de Kieselguhr que removeu a cõr. Lavou-se o kieselguhr com um total de 1 litro de volumes iguais de acetato de etilo e hexanos e lavou-se o resíduo do frasco de reacção com acetato de etilo o qual se passou depois através do mesmo kieselguhr. Cortes arbitrários de cromatografia com os solventes misturados proporcionou, depois da remoção dos solventes por concentração por vácuo, fracções com um ponto de fusão entre 124,5°C. Combinaram-se estas pelos pontos de fusão em dois lotes e recristalizaram-se, separadamente, a partir de acetato de etilo por adição de hexanos às soluções quentes até turbidez incipiente. As fracções de ponto de fusão mais elevado proporcionaram 9,70g, p.f. 144,0°C. As fracções de ponto de fusão mais baixo proporcionaram mais 1,16g p.f. 142,4°C. Combinaram-se as fracções e recristalizaram-se a partir de acetato de etilo por adição de pentano à solução quente para proporcionar 10,10-dióxido de 1-acetil-fenoxatiina, p.f. 142-144°C, que apresentavam


uma mancha em TLC com 1:1 de acetato de etilo-pentano ($R_f=0,8$).

Análise calculado: $C_{14}H_{10}O_4S$: C, 61.30; H, 3.67; S, 11.69.
Encontrado: C, 61.23; H, 3.70; S, 11.74.

1H -RMN (DMSO- d_6) δ

7.61 (d, 1H, H2, J = 7.5), 7.86 (dd, 1H, H3, J = 8.4, 7.5),
7.71 (dd, 1H, H4, J = 8.4, 0.9), 7.61 (d, 1H, H6, J = 7.5),
7.82 (ddd, 1H, H7, J = 8.5, 7.3, 1.5), 7.50 (ddd, 1H, H8,
J = 8.0, 7.2, 1.1), 8.00 (dd, 1H, H9, J = 7.9, 1.6), 2.63
(s, 3H, metilo).

Exemplo 3: 10,10-dióxido de vinil-fenoxatiina

Aqueceu-se sob refluxo durante 3,5 horas uma pasta fluída de 1,06g (0,00384 moles) de 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatina em 60ml de cloreto de metileno e 0,730 ml de cloreto de tionilo protegidos da humidade atmosférica. Depois de se terem removido os materiais voláteis (aspirador de água, banho maria), adicionaram-se 10ml de etanol e removeram-se da mesma forma e recristalizou-se o resíduo a partir de etanol para proporcionar 290mg de um sólido branco. Obteve-se uma quantidade adicional igual dos licores-mãe por destilação, de novo e recristalização do resíduo a partir de acetato de etilo/pentano. recristalizaram-se os sólidos combinados a partir de acetato de etilo/pentano para proporcionar 10,10-dióxido de 1-vinil-fenoxatiina (0,310g), p.f. 143-145°C.

Análise calculado: $C_{14}H_{10}O_3S$: C, 65.10; H, 3.90; S, 12.41.
Encontrado: C, 65.00; H, 3.97; S, 12.33.

1H -RMN (DMSO- d_6) δ

7.72 (dd, 1H, H2, J = 8.0, 1.6). 7.76 (dd, 1H, H3, J = 8.0, 8.0), 7.50 (dd, 1H, H4, J = 8.4, 1.2), 7.56 (dd, 1H, H6, J = 8.3, 1.2), 7.81 (ddd, 1H, H7, J = 8.5, 7.2, 1.4), 7.52 (ddd, 1H, H8, J = 8.6, 7.3, 1.5), 8.05 (dd, 1H, H9, J = 8.1, 1.6), 7.55 (dd, 1H H1', J = 17.2, 10.8), 8.05 (dd, 1H, H9, J = 8.1, 1.6), 7.55 (dd, 1H, H1', J = 17.2, 10.8), 6.02 (dd, 1H, H2't, J = 17.3, 1.0), 5.61 (dd, 1H, H2'c, J = 11.0, 1.0).

5.61 (ddd, 1H, - CH(OH)CH₂(OH), J = 7,2, 4.3, 2.6), 4.87 (t, 1H, -CH(OH)CH₂(OH), J = 6.1), 3.71 (ddd, 2H, -CH(OH)CH₂(OH), J = 11.2, 6.4, 2.9).

Exemplo 5: 10,10-dióxido de 1-(2-hidroxi-etil)-
-fenoxatiina


Desidroxilou-se uma pasta fluída de 10,2 g de 10,10-dióxido de (+)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina em 100 ml de etanol e 100 ml de ácido acético e 5 ml de ácido perclórico a 70%, utilizando 0,52 g de catalisador Pearlman (Aldrich Chemical Co.) num hidrogenador Parr com hidrogênio absorvido. Evaporou-se a solução a partir da qual o catalisador tinha sido removido por filtração, a aproximadamente 1/5 do seu volume anterior e distribuiu-se entre cloreto de metileno e água, lavou-se a camada orgânica com hidróxido de sódio aquoso 1N, secou-se sobre sulfato de magnésio e destilou-se o solvente in vacui. Fez-se a cromatografia do resíduo em gel de sílica com acetato de etilo:hexano (1:3) para proporcionar as primeiras frações que proporcionaram 0,240 g de 10,10-dióxido de 1-(2-hidroxi-etil)fenoxatiina como um sólido branco, p.f. 85-87°C.

Análise calculado: C₁₄H₁₂O₄S: C, 60.86; H, 4.38; S, 11.60.
Encontrado: C, 60,79; H, 4.42; S, 11.57.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7.36 (dd, 1H, H2, J = 7.5, 1.0), 7.69 (dd, 1H, H3, J = 8.4, 7.5), 7.42 (dd, 1H, H4, J = 8.4, 1.0), 7.55 (dd, 1H, J = 8.3, 0.8), 7.81 (ddd, 1H, H7, J = 8.7, 7.3, 1.7), 7.51 (ddd, 1H, H8, J = 8.1, 7.4, 1.0), 8.04 (dd, 1H, H9, J = 8.0, 1.4), 3.76 (t, 2H, H1', J = 6.7), 3.30 (t, 2H, H2', J = 7.1).

Exemplo 6: 10,10-dióxido de (+)-1-(1-hidroxi-
-etil)fenoxatiina

A uma solução agitada de 21 ml de S-alpina-borano (0,5M em tetra-hidrofurano (THF), (Aldrich Chemical Co), adicionou-se 10,10-dióxido de 1-acetil-fenoxatiina (1,06 g). Manteve-se a solução sob atmosfera de azoto. Depois de 5 dias secou-se o frasco e adicionaram-se depois


cromatografia de coluna (procedimento semelhante à purificação do enantiômero (+) q.v.). Isto proporcionou 0.18 g de sólido branco, p.f. 114-116°C, com uma RMN de próton apropriada.

$[\alpha]_D^{20} = -10,4^\circ$ (c. 1,50, clorofórmio)

Análise calculado: C₁₄H₁₂O₄S: C,60.86; H,4.38; S,11.60

Encontrado: C, 60.91; H,4.36; S,11.53.

Exemplo 8: 10,10-dióxido de (-)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina

A. Formas quirais de 2,3-di-fenil-N,N'-bis(2,4,6-ti-metil-benzil)-1,4-butanodiamina

Preparou-se 1,2-di-fenil-1,2-di-amino-etano racêmico pelo método de Corey, J. Amer. Chem. Soc., 1989, 111, pág. 5493-suplemento. Obteve-se o material quiral por mistura da diamina com 2 equivalentes molares de ácido (R)-(-)-mandélico (Aldrich Chemical Co.) em etanol quente (5,6 ml por grama de diamina) e arrefeceu-se num banho de gelo seco/acetona, e depois aqueceu-se à temperatura ambiente. Recristalizou-se depois o sal resultante, 3 vezes, a partir de etanol (11 ml por grama de diamina) para proporcionar um sólido, p.f. 163-164°C.

$[\alpha]_D^{16} = -130,8^\circ$ (c. 1,51, metanol)


Alcalinizou-se este sal com hidróxido de sódio 2,5M para proporcionar a (S,S) diamina livre (95,5% de excesso enantiomérico)

$[\alpha]_D^{22} = -102,1^\circ$ (c. 1,07, metanol)

Alcalinizaram-se os licores-mãe a partir do ácido (-)-mandélico e trataram-se com ácido (S)-(+)-mandélico (Aldrich Co.) como anteriormente e alcalinizou-se o sal resultante para proporcionar a (R,R) diamina livre.

$[\alpha]_D^{22} = -100,2^\circ$ (c. 1,07. metanol)

Fez-se o refluxo, sob atmosfera de azoto durante 1 hora, de uma solução da (R,R) diamina (2,50 g), isoclorodureno (4,17 g, Aldrich Chemical Co.), trietilamina (2,50 g) e 50 ml de aceto-



Exemplo 9. Formulações farmacêuticas

Nos exemplos de formulações seguintes, "Ingrediente Activo" significa um composto de fórmula (I).

A - Pastilha Revestido por Compressão de 100 mg

	<u>Ingredientes</u>	Quantidade Por <u>Pastilha</u>
Núcleo	Ingrediente Activo	100 mg
	Amido de Milho	25 mg
	Estearato de Magnésio	2 mg
Revestimento	Lactose de revestimento	320 mg
	Amido de Milho	50 mg
	Gelatina	6 mg
	Estearato de Magnésio	4 mg

Fez-se a granulação do Ingrediente Activo e amido de água e secou-se. Adicionou-se estearato de magnésio aos grânulos secos. Granulou-se a lactose e o amido com uma solução aquosa a 10% p/v de gelatina e secou-se. Adicionou-se estearato de magnésio aos grânulos secos. Comprimiu-se o núcleo granulado com o revestimento granulado numa máquina de moldagem por compressão convencional.

B - Cápsulas de 200 mg

	<u>Ingredientes</u>	Quantidade Por <u>Cápsula</u>
	Ingrediente Activo	200 mg
	Lactose	200 mg
	Talco	40 mg



Colocaram-se o Ingrediente Activo, a lactose e o talco em mistura íntima e introduziram-se 440 mg da mistura resultante em cápsulas de gelatina dura de tamanho 0.

C- Cápsula de 100 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Cápsula</u>
Ingrediente Activo	100 mg
Lactose	100 mg
Amido de Milho	100 mg
Estearato de magnésio	10 mg

Misturaram-se os ingredientes até ficarem homogêneos encheram-se cápsulas de gelatina dura cada uma com 310 mg da mistura resultante.

D - Cápsula de 100 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Cápsula</u>
Ingrediente Activo	100 mg
Gelucire 37/02	400 mg
PEG 3350	50 mg

Fundiu-se a Gelucire 37/02 por aquecimento a 90°C. Adicionou-se PEG 3350 e agitou-se a mistura para proporcionar uma massa fundida uniforme. Ao mesmo tempo que se controlava a temperatura a 90°C, adicionou-se o Ingrediente Activo e agitou-se a mistura para proporcionar uma mistura homogênea. Adicionou-se a mistura a cápsulas de gelatina dura de tamanho 0, arrefeceu-se e revestiu-se. Gelucire

37/02 é uma marca registada de Gattefossé Corporation of Elmsford, NY, para os glicéridos poliglicolizados hidrogenados preparados de ácidos gordos hidrogenados (C₁₀-C₁₈), glicerol e PEG 300. PEG 300 é poli(etileno-glicol) de peso molecular aproximado 300; PEG 3350 é poli(etileno-glicol) de peso molecular aproximado 3350.

E- 100 Cápsula de 100 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Cápsula</u>
Ingrediente Activo	100 mg
Labrafil M 1944 CS	400 mg

Aqueceu-se o Labrafil a aproximadamente 70°C e, depois, adicionou-se o Ingrediente Activo com agitação para proporcionar uma mistura homogénea. Adicionou-se a mistura a cápsulas de gelatina dura de tamanho 0, arrefeceu-se e fechou-se. Labrafik M 1944 CS é uma marca registada de Gattefossé Corporation of Elmsford, NY para os glicéridos poliglicolizados insaturados preparados de óleo de caroço de damasco e PEG 300.

F- Pastilha de 500 mg

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente Activo	500 mg
Amido de milho	100 mg
Celulose Microcristalina	75 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Polivinilpirrolidona granulada	10 mg
(10% p/v em etanol aquoso a 50% p/v)	

Misturou-se o Ingrediente Activo, amido de milho e celulose microcristalina e granulou-se com polivinil-pirrolidina alcoólica. Secaram-se os grânulos resultantes e comprimiram-se para produzir pastilhas, possuindo cada pastilha um peso aproximado de 650 mg.


G - Supositório

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Supositório</u>
Ingrediente Activo	200 mg
Base de Supositório q.s. até	2 g

Fez-se uma dispersão do Ingrediente Activo na forma de pó numa pequena quantidade de Base para Supositório fundida a 50°C. Incorporou-se a dispersão na massa da base à mesma temperatura, permitiu-se que arrefecesse a uma temperatura entre 42°C e 45°C, verteu-se em moldes de supositório de 2 g adequados e permitiu-se que solidificasse a uma temperatura entre 15°C e 20°C. As bases de supositório adequadas eram Massa Esterinum C (Henkel International, Dusseldorf, Alemanha) e Witten H, Composto de supositório.

H - Pastilha dispersível

<u>Ingredientes</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente Activo	200 mg
Amido de Milho	40 mg
Primogel (Marca registado: amido-glicolato de sódio (pó 125#m))	50 mg
Fosfato de dicálcio di-hidratado	50 mg
Carboximetil-Celulose de sódio	2 mg
Sacarina de sódio	5 mg
Celulose microcristalina	50 mg
Estearato de Magnésio	3 mg



Misturou-se o Ingrediente Activo, metade do amido de milho, o Primojel e fosfato de dicálcio di-hidratado e depois granulou-se com uma solução de carboxi-metil celulose de sódio e sacarina de sódio num volume adequado de álcool etílico a 50%. Secaram-se os grânulos, misturou-se o amido de milho remanescente, a celulose micro-cristalina e o estearato de magnésio e comprimiu-se a mistura resultante em pastilhas.

Exemplo 10. Actividade biológica

I. Inibição de Monoamina Oxidase

A. Inibição in vitro


Ensaiou-se a MAO com [³H]serotina (0,2 mM, 5 Ci/moles e [¹⁴C] β -fenetil-amina (10 μ M, 3 Ci/mole) com substratos num ensaio de dupla marcação (White and Glassman, J. Neurochem. 29:987-97 (1977)). Sob estas condições, a serotonina é selectivamente metabolizada por MAO-A e β -fenetil-amina por MAO-B.

Para os estudos de mecanismo cinético de inibição, utilizou-se o método anterior com excepção que se utilizou um substrato único, serotina ou tiramina num intervalo de concentrações ao vezes superior à incluída na concentração K_m . Quando se utilizou tiramina como substrato, prétratou-se o extracto com deprenil (1 μ m) para inibir toda a actividade MAO-B. Determinou-se a actividade MAO-A na ausência e presença do composto sob ensaio para cada uma das concentrações de substrato em ensaios em duplicado ou triplicado.

Os compostos de fórmula (I) produziram uma potente inibição selectiva de MAO-A em extractos mitocondriais de cérebros de ratazana, sendo as CI_{50} (concentração que produzem uma inibição de 50%) apresentadas no quadro. Esta inibição era competitiva em função dos substratos serotonina ou tiramina.

B. Inibição in vivo

Para determinar a inibição de


Inibição de MAO - (cérebro de ratazana)

Composto	<u>in vitro</u> CI ₅₀ (μM)	<u>in vivo</u> DE ₈₀ (mg/kg, p.o.)
Ex.1	0,4	30
Ex.2	2,0	70% @ 30*
Ex.3	0,04	20
Ex.4.	1,2	20
Ex.5.	0,02	55% @ 20*

* % de inibição à dose indicada

II. Efeitos na resposta da tensão arterial à tiramina oral

Ensaíram-se os compostos de fórmula (I) para os efeitos da resposta vaso-constrictora induzida por administração oral de tiramina num modelo de ratazana consciente, não contraído. O método envolve a medição directa da tensão arterial a partir de uma cânula implantada na artéria carótida e exteriorizada através de uma pequena incisão na parte detrás do pescoço. Compararam-se as variações máximas na resposta vaso-constrictora a seguir à tiramina (p.o.) em animais prétratados com o composto de ensaio (p.o.) com as variações verificadas nos animais prétratados com o inibidor de MAO conhecido, fenelzina, (p.o.), ou veículo (água) sózinho.

Para comparar os efeitos a doses equipotentes que forem relevantes para a actividade anti depressiva, o composto de ensaio ou fenelzina foi administrado numa dose oral única que produziu aproximadamente 80% de inibição de MAO-A no cérebro até à administração de tiramina, 3 horas mais tarde. Sob estas condições a MAO-A do fígado foi inibida em 90% ou mais pela fenelzina.

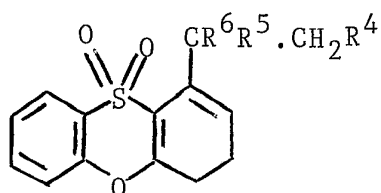
As ratazanas prétratadas apenas com veículo apresentavam subidas da tensão arterial para doses

de tiramina relativamente elevadas, isto é aproximadamente 27mg/kg. Os compósitos de fórmula (I) não originaram um aumento estatisticamente significativo na resposta vaso-constrictora à tiramina a doses de tiramina limite (15 mg por quilo), enquanto a fenelzina (50 mg/kg, p.o) originou um aumento de 57,5 (\pm 3,6) % na tensão arterial média em resposta à mesma dose de tiramina.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica para a inibição da monoamina oxidase-A no cérebro de um mamífero, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo um composto de fórmula geral I

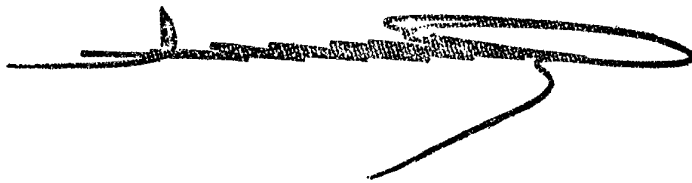


(I)

em que R^4 representa hidrogênio e alternativamente R^5 representa hidrogênio e R^6 representa hidroxilo ou R^5 , R^6 e o átomo de carbono ao qual estão ligados conjuntamente formam um grupo carbonilo; ou R^6 representa hidrogênio e R^4 e R^5 conjuntamente formam uma ligação; ou R^4 representa hidroxilo, R^5 representa hidrogênio e R^6 representa hidrogênio ou hidroxilo, em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa proporção que permita obter uma administração de 0,1 mg a 50 mg por quilo de peso de corpo do mamífero.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação



cação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de (\pm)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de (\pm)-1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de (-)-1-(1-(1-hidroxi-etil)fenoxatiina

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de 1-acetil-fenoxatiina.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de 1-vinil-fenoxatiina.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de 1-(2-hidroxi-etil)fenoxatiina.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de (\pm)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina.

- 9ª -

- 24 -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo o composto 10,10-dióxido de (-)-1-(1,2-di-hidroxi-etil)fenoxatiina.

A requerente reivindica as prioridades do pedido norte-americano apresentado em 17 de Setembro de 1990, sob o número de série 583,916 e do pedido britânico apresentado em 5 de Setembro de 1991, sob o Nº. 9118955.5.

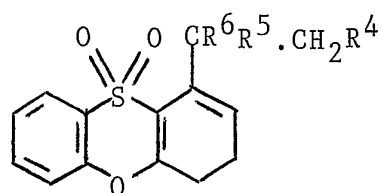
Lisboa, 16 de Setembro de 1991

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes followed by a large, sweeping loop that extends downwards and to the right.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO DERIVADOS DE FENOXATIINA"

A invenção refere-se a um processo para preparação de uma composição farmacêutica para a inibição da monoamina oxidase-A no cérebro de um mamífero, que compreende incorporar-se como ingrediente activo um composto de fórmula geral I



(I)

em conjunto com um veículo farmacêuticamente aceitável, numa proporção que permita obter uma administração de 0,1 mg a 50 mg por quilo de peso do corpo do mamífero.