

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 94.534

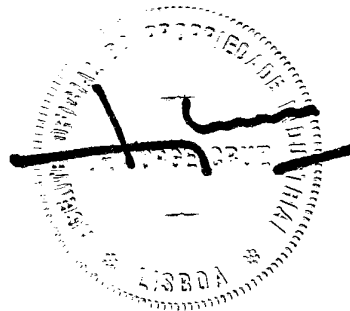
REQUERENTE: ELI LILLY AND COMPANY, norte-americana,
industrial, com sede em Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana 46285,
Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDINOCAR-
BOXAMIDAS"

INVENTORES: DAVID WAYNE ROBERTSON

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

Estados Unidos da América do Norte, em 30 de Junho de
1989 sob o No.07/374,680



MEMORIA DESCRITIVA

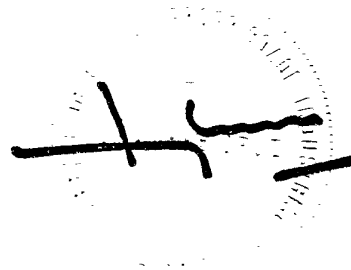
Resumo

Este invento diz respeito a um processo para a preparação de certos derivados piridino-carboxamida e de suas formulações farmacêuticas úteis como agentes anticonvulsivos.

=====

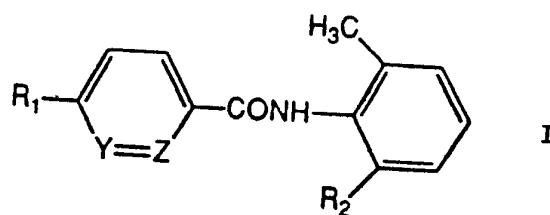
ELI LILLY AND COMPANY

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE PIRIDINOCARBOXAMIDAS".



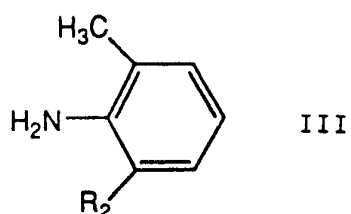
Estes compostos apresentam a fórmula

(I):

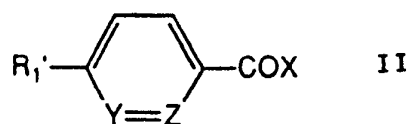


e seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em que R^1 é metilo, etilo, cloro, metoxi, metiltio ou metilamino; R^2 é metilo ou cloro; e um de Y e Z é N e o outro é CH.

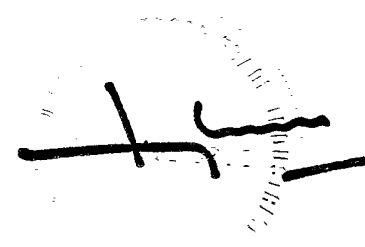
O referido processo de preparação consiste em se acilar um composto de fórmula (III):



com um composto de fórmula (II):



em que X é bromo, cloro ou -OH, e R¹ é metilo, etilo, cloro, metoxi, ou metiltio e, facultativamente, a conversão de R¹ em metilamino, e a salificação do composto obtido.

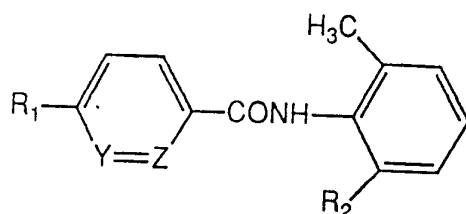


As várias drogas anticonvulsivantes postas à venda nos Estados Unidos proporcionam um acesso significativo para aliviar apenas 50-75% dos doentes epiléticos. Os efeitos terapêuticos são por vezes acompanhados por efeitos paralelos sérios tais como a sedação, ataxia, psicoses, depressão suicida, perturbações gastrointestinais, hiperplasia das gengivas, linfadenopatias, anemias megaloblásticas, hepatotoxicidade, nefropatias, hirsutismo, e mal-formações fetais.

Estes efeitos paralelos, cujos efeitos na gravidade desde a sedação suave até à morte por anemia aplástica, são particularmente perturbações pois a maioria dos anticonvulsivantes à venda têm níveis terapêuticos muito baixos. Por exemplo, a fenitoina, um dos anticonvulsivantes mais largamente usado, controla ataques no homem apenas quando os níveis no plasma atingem 10 mcg/ml.

Os efeitos tóxicos tais como o nistagmo observam-se à volta de 20 mcg/ml, a ataxia é óbvia a 30 mcg/ml, e a letargia é aparente a cerca de 40 mcg/ml. Ver "The Pharmacological Basis of Therapeutics" (Gilman, Goodman e Gilman, ed., 6^a ed., MacMillan Publishing Co., Inc., New York, New York (1980)), p. 455. Perante estes factos, a maioria dos epileptologistas indicam que há uma necessidade definitiva de drogas anticonvulsivantes mais selectivas e menos tóxicas.

Este invento fornece piridinocarboxamidas de Fórmula I



I

e seus sais farmacêuticamente aceitáveis em que

R_1 é metilo, etilo, cloro, metoxi, metiltio, ou metilamino;

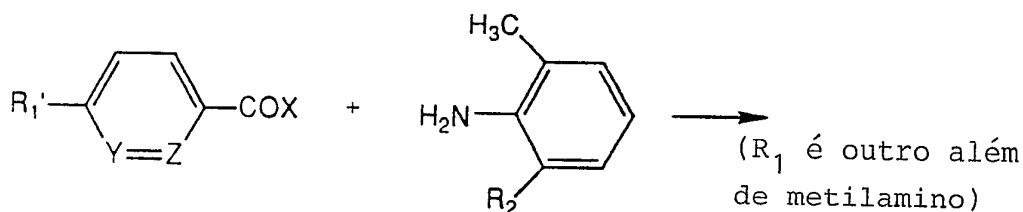
R_2 é metilo ou cloro; e um de Y e Z é N e o outro Y e Z é CH.

Os compostos preferidos deste invento são aqueles em que Y é N, Z é CH, e R_2 é metilo. Os compostos mais preferidos são aqueles em que R_1 é metilamino ou especialmente metilo.

Os sais de adição de ácido farmacêuticamente aceitáveis deste invento podem ser preparados por métodos padrão conhecidos na ciência empregando aqueles ácidos com acidez suficiente para formar sais de adição de ácidos dos compostos de nicotinamida de Fórmula I. Estes sais incluem derivados dos ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromídrico, ácido iódico, ácido fosfórico e semelhantes, assim como sais derivados de ácidos orgânicos tais como ácidos mono-alifáticos e ácidos di-carboxílicos, ácidos alcanóicos fenil-substituídos, ácidos hidroxí-alcanoicos e -alcanodióicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos e sul-

fônico aromáticos, etc. Tais sais farmaceuticamente aceitáveis ainda incluem sulfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, fluoreto, oxalato, maleato, benzeno-sulfonato, toluenossulfonato, clorobenzenossulfonato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftalento-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato e o semelhante. Os sais preferidos são aqueles derivados dos ácidos inorgânicos, especialmente ácido clorídrico.

Este invento também fornece processos para a preparação de compostos de fórmula I. Alguns dos compostos de fórmula I podem ser preparados por processos padrão de acilação bem conhecidos na ciência como sumarizadas no seguinte esquema:



em que X é bromo, cloro, ou -OH e R₁ é metilo, etilo, cloro, metoxi, ou metiltio.

Qualquer uma das várias técnicas gerais de acilação podem ser empregues. Um dos métodos é a reacção de um haleto ácido (II, X é bromo ou cloro) e a anilina (III) num solvente não reactivo, tal como o tetrahydrofurano ou dimetilformamida, de preferência na presença de um eliminador de ácido tal como o carbonato; especialmente o carbonato de potássio, ou uma base orgânica, tal como a trietilamina ou piridina.

Embora se prefira que os reagentes sejam adicionados na proporção molar aproximada de cerca de 1,25:1 (II:III), outras proporções são operativas. A reacção é levada a cabo cerca de temperatura ambiente até à temperatura de refluxo da mistura da reacção. Sob as condições preferidas de aproximadamente 25°C., a reacção está geralmente completa em 1-2 horas.

As técnicas de ligação padrão empregando ácidos carboxílicos (III, X = -OH) também podem ser empregues usando reagentes de acoplamento tais como DCC, EEDQ, CDI, etc.

O método preferido para preparar compostos de Fórmula I de acordo com o esquema anteriormente referido, envolve a reacção de um ácido piridinocarboxílico (II, X=OH) com um haloformato de alquilo, tal como cloroformato de etilo, na presença de um eliminador não reactivo, de preferência uma base orgânica tal como a trietilamina, um solvente não-reactivo, tal como a acetona.

Esta conversão para o anidrido misturado é melhor levada a cabo a temperaturas de cerca de -20°C a cerca de 20°C. A solução resultante do anidrido misturado é então tratada com anilina III.

A transformação para o produto desejado é usualmente completada dentro de 12-18 horas quando a mistura é mantida a uma temperatura de cerca de 20-30°C.

Os compostos metilamino amino substituídos deste invento podem ser preparados do correspondente composto de cloro (i.e., um composto de Fórmula I em que R₁ é cloro) por reacção com metilamina. Em geral, esta reacção é levada a cabo por reacção de um grande excesso de amina com o composto cloro, de preferência na presença de um solvente não-reactivo tal como o etanol ou o semelhante.

A reacção é geralmente levada a cabo às temperaturas de cerca de 50-250°C num vaso de reacção selado. A temperatura da reacção de 250°C, a reacção está geralmente completa dentro de aproximadamente 72 horas.

Os intermediários de Fórmula II e III e outros reagentes necessários para preparar os compostos empregues neste invento são fornecidos comercialmente, são conhecidos na ciência, ou podem ser preparados por métodos ensinados na literatura.

De acordo com um outro aspecto do presente invento, são fornecidas formulações farmacêuticas que compreendem como ingrediente activo a piridino-carboxamida de Fórmula I em associação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, excipientes, ou diluentes para esse fim.

As piridinocarboxamidas de Fórmula I são agentes anticonvulsivantes e podem ser administrados por várias vias incluindo vias oral, rectal, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou intranasal, sendo

usualmente empregue na forma de uma composição farmacêutica. E uma característica especial destes compostos eles serem eficazes seguindo a administração oral.

O invento inclui uma composição farmacêutica compreendendo de cerca de 1% a cerca de 95% por peso de um composto de fórmula I, ou um seu sal de adição de ácido farmacêuticamente aceitável, associado com um veículo farmacêuticamente aceitável.

Ao executar as composições do presente invento, o ingrediente será usualmente misturado com um veículo ou diluído por um veículo, ou encerrado dentro de um veículo o qual pode estar na forma de uma cápsula, sequinho, recipiente de papel ou semelhante. Quando o veículo serve como diluente, pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido o qual actua como um veículo, excipiente ou meio para o ingrediente activo.

Assim, a composição pode estar na forma de comprimidos, pilulas, pós, pastilhas, saquinhos, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, (como um sólido ou num meio líquido), unguentos contendo por exemplo até 10% por peso de um composto activo, cápsulas moles e duras de gelatina, supositórios, soluções injectáveis estéreis e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de veículos e diluentes apropriados incluem lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, manitol, amido, goma de acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de cálcio, celulose micro-cristalina, polivinilpirrolidona, celulose, água, xarope, metil celulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio e óleo mineral.



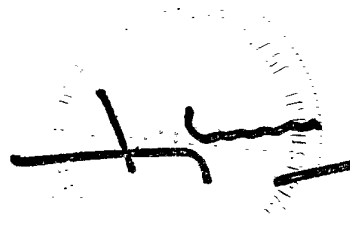
As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes molhantes, agentes emulsificantes e de suspensão, agentes preservantes, agentes adoçantes ou agentes aromatizantes. As composições do invento podem ser formuladas para fornecer libertação rápida, constante ou lenta do ingrediente activo após administração ao doente.

As composições são de preferência formuladas na forma de dosagem única, contendo cada dosagem de cerca de 5 a 500 mg, mais usualmente de 25 a 300 mg, do ingrediente activo. O termo "forma de dosagem única" refere-se a unidades apropriadas fisicamente discretas como doses unitárias para individuos humanos e outros mamiferos, contendo cada unidade uma quantidade predeterminada do material activo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o veiculo farmacêutico requerido.

Os compostos activos são eficazes numa larga gama de dosagem. Por exemplo, dosagens por dia cairão normalmente dentro da gama de cerca de 5 a 300 mg/kg de peso corporal. No tratamento dos adultos humanos, prefere-se a gama de cerca de 1 a 50 mg/kg, numa dose única ou dividida.

Contudo, compreender-se-á que a quantidade do composto actualmente administrado será determinado pelo médico, com vista a circunstâncias relevantes incluindo a condição a ser tratada, a escolha do composto a ser administrado, a via de administração a ser escolhida, a idade, o peso, e a resposta do doente individual, e a severidade dos sintomas do doente.

Além disso, os seguintes exemplos ilustram a preparação de compostos e formulações empregues neste invento.



Os exemplos são apenas ilustrativos e não têm como fim limitar de qualquer modo o âmbito do invento.

EXEMPLO 1

6-Cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-3-piridina- -carboxamida

Uma lama de 25 g de ácido 6-cloronicotínico em aproximadamente 300 ml de acetona foi tratada com 22,6 ml de trietilamina. A mistura da reacção foi arrefecida a aproximadamente -10°C por meio de um banho externo de gelo/metanol.

Uma solução de 15,5 ml de cloroformato de etilo em acetona adicionou-se à mistura uma proporção para manter a temperatura abaixo de 0°C . Após agitação com o banho de gelo por 2 horas, adicionou-se a solução de 38,5 g de 2,6-dimetil-anilina em aproximadamente 150 ml de acetona enquanto se manteve a temperatura abaixo de 0°C .

Após a adição estar completa, a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi decantada em água e extraída em acetato de etilo. A camada orgânica foi lavada com água, ácido clorídrico diluído, água, uma solução de bicarbonato de sódio diluída, água (duas vezes), e uma solução saturada de cloreto de sódio.

A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada in vacuo para fornecer 30,5 g de um sólido. Cristalização de metanol/água forneceram 14,6 g de produto desejado do título, p.f. 165-166°C.

Análise para $C_{14}H_{13}ClN_2O$:

Calculado: C, 64,50; H, 5,03; N, 10,74;

Encontrado: C, 64,34; H, 5,27; N, 10,55.

EXEMPLOS 2-3

Os seguintes compostos foram preparados dos derivados apropriados do ácido nicotínico e a correspondente anilina de acordo com a técnica do Exemplo 1.

2. N-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-piridinocarboxamida, 30% de rendimento, p.f. 164-165°C.

Análise para $C_{15}H_{16}N_2O$:

Calculado : C, 74,97; H, 6,71; N, 11,66;

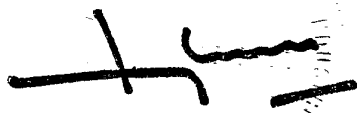
Encontrado : C, 74,75; H, 6,43; N, 11,44.

3. N-(cloro-6-metilfenil)-6-metil-3-piridinocarboxamida, 7% de rendimento, p.f. 111-112°C.

Análise para $C_{14}H_{13}ClN_2O$:

Calculado : C, 64,50; H, 5,03; N, 10,74;

Encontrado : C, 64,74; H, 5,30; N, 10,80.



EXEMPLO 4

6-(Metilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-3-piridinocarboxamida

Uma solução de 5 g de 6-cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-3-piridinocarboxamida e 6 g de metilamina (de uma solução aquosa a 40%) em 100 ml de etanol foram aquecidas a 250°C num vaso de reacção fechado por 72 horas.

A mistura da reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, os solventes foram removidos sob pressão reduzida, e o produto foi recristalizado do etanol, fornecendo 2,8 g do produto do titulo desejado, p.f. 207-209°C.

Análise para $C_{15}H_{17}N_3O$:

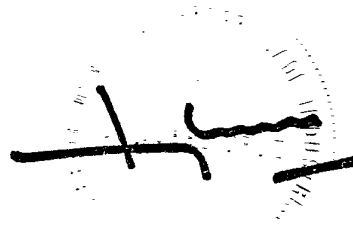
Calculado :: C, 70,56; H, 6,71; N, 16,46;

Encontrado : C, 70,43; H, 6,85; N, 16,36.

As formulações dos exemplos a seguir podem empregar como compostos activos qualquer dos compostos farmacêuticos de Fórmula I ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

EXEMPLO 5

Preparam-se cápsulas de gelatina dura usando os seguintes ingredientes:



Quantidade (mg/cápsula)

5-Cloro-N-(2,6-dimetilfenil)-2-	
-piridinocarboxamida	250
Amido seco	200
Estearato de magnésio	10

Os ingredientes em cima são misturados e enchem cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.

EXEMPLO 6

Prepara-se uma fórmula de comprimidos usando os ingredientes em baixo:

Quantidade (mg/comprimido)

N-(2,6-Dimetilfenil)-5-metoxi-	
-piridinocarboxamida	250
Celulose, microcristalina	400
Dióxido de silicone, fumegante	10
Acido esteárico	5

Os componentes são misturados e comprimidos para formar comprimidos pesando cada um 665 mg.

EXEMPLO 7

Prepara-se uma solução aerosol conten
do os seguintes ingredientes:

	<u>Peso %</u>
N-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-amino-2-piridino- carboxamida	0,25
Etanol	29,75
Propulsor 22 (Clorodifluormetano)	70,00

O composto activo é misturado com eta
nol e a mistura adicionada a uma porção de propelante 22,
arrefecida a -30°C e transferida para um instrumento de en-
chimento. A quantidade requerida é então fornecida para um
recipiente de aço inoxidável e diluído com o propelante re-
manescente. As unidades das válvulas são então ajustadas
ao recipiente.

EXEMPLO 8

Comprimidos contendo cada um 60 mg de
ingrediente activo são feitos como se segue:

N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-metil-amino-2- -piridinocarboxamida	60 mg
Amido	45 mg
Celulose microcristalina	35 mg
Polivinilpirrolidona (como solução a 10% em água)	4 mg

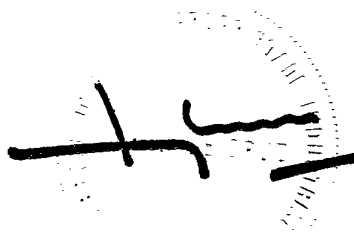
Amido de sódio carboximetílico	4,5 mg
Estearato de magnésio	0,5 mg
Talco	<u>1 mg</u>
Total	150 mg

O ingrediente activo, amido e celulose são passados por uma peneira de malha nº 45 U.S. e misturados cuidadosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes os quais são então passados por uma peneira de malha nº 14 U.S. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e passados por uma peneira de malha nº 18 U.S.

O amido de sódio carboximetil, estearato de magnésio e talco, previamente passados através de uma peneira de malha nº 60 U.S. são então adicionados aos grânulos os quais, após mistura, são comprimidos numa máquina de comprimidos para fornecer comprimidos pesando cada um 150 mg.

EXEMPLO 9

Cápsulas contendo cada uma 80 mg de medicamento são feitas como se segue:



N-(2-Cloro-6-metilfenil)-6-metil-amino-3- -piridinocarboxamida	80 mg
Amido	59 mg
Celulose microcristalina	59 mg
Estearato de magnésio	<u>2 mg</u>
Total	200 mg

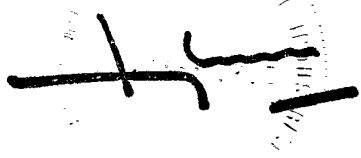
O ingrediente activo, celulose, amido e o estearato de magnésio são misturados, passados por uma peneira de malha nº 45 U.S., e enchem cápsulas de gelatina dura em quantidades de 200 mg.

EXEMPLO 10

Supositórios contendo cada um 225 mg do ingrediente activo são feitos como se segue:

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-5-metil-tio-2- -piridinocarboxamida	225 mg
Glicéridos de ácidos gordos saturados para	2.000 mg

O ingrediente activo é passado através de uma peneira de malha nº 60 U.S. e suspenso em glicéridos de ácidos gordos saturados previamente fundidos usando o mínimo calor necessário. A mistura é então decantada em moldes de supositórios de capacidade nominal de 2 g e deixada arrefecer.



EXEMPLO 11

Suspensões contendo cada uma 50 mg de medicamento por 5 ml de dose são feitos como se segue:

N-(2,6-Dimetilfenil)-6-metiltio-3-piridinocarboxamida	50 mg
Carboximetil celulose de sódio	50 mg
Xarope	1,25 ml
Solução de ácido benzoico	0,10 ml
Aroma	q.v.
Cor	q.v.
Água purificada para	5 ml

O medicamento é passado por uma peneira de malha nº 45 U.S. e misturado com carboximetil celulose de sódio e xarope para formar uma pasta macia. A solução de ácido benzoico, aroma e a cor são diluídos com alguma água e adicionados, com agitação. Adiciona-se então a água suficiente para produzir o volume requerido.

Este invento também fornece um método para tratar e prevenir convulsões nos mamíferos em necessidade de tal tratamento o qual compreende a administração ao referido mamífero de uma quantidade eficaz de piridinocarboxamida de Fórmula I.

Os compostos de Fórmula I são agentes anticonvulsivantes com um largo limite terapêutico e uma longa semi-vida e são assim úteis no tratamento e prevenção de convulsões nos mamíferos. Além disso, os compostos têm uma propensão diminuída para interagir com drogas metabólicas de enzimas comparadas com algumas amidas anticonvulsivantes.



Os compostos são eficazes contra os ataques tónicos do musculo extensor descobertos por electrochoque máximo e daí deveria ser usado para o tratamento generalizado tónico-clónico ("grande mal"), focal cortical, complexo parcial (epilepsia do lobo temporal), simples parcial (motor focal), e ataques post-traumáticos nos humanos. Esta actividade está demonstrada no ensaio da inibição da convulsão induzida por electrochoque que se segue.

No ensaio de inibição de convulsão induzida por electrochoque (E.C.), o composto a ser testado é suspenso em acácia e administrado por entubação a cada um dos dez ratos albinos machos de estirpe padrão Cox (18 - 24 g) ao nível de dose a ser investigado. Após trinta a 180 minutos da administração do composto, os ratos foram sujeitos a um electrochoque de 50 miliamperes por 0,2 segundos através de eléctrodos córneos.

Os animais foram imediatamente examinados e avaliados após o electrochoque para a ocorrência das convulsões do clónico, do tónico flexor, ou do tónico extensor, ou morte e DE_{50} foi determinada para cada composto como a dose que inibiu a ocorrência das convulsões do tónico extensor em metade dos animais imediatamente após o electrochoque.

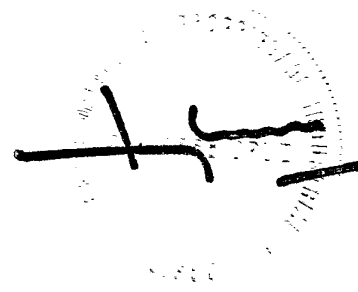
Por comparação, 18 miliamperes é usualmente suficiente para produzir convulsões do tónico extensor em cerca de metade dos animais de controlo; com 50 miliamperes, a maioria dos animais controlo (recebendo apenas o veículo) morreram.

1

—

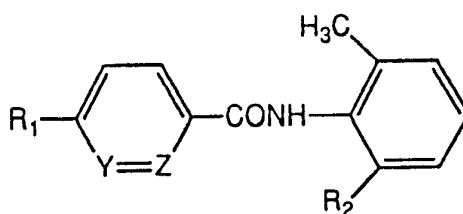
—

****** Tempo (entre a dosagem e administração do electrochoque)
fornecendo uma resposta aproximadamente óptima.



REIVINDICAÇÕES

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula



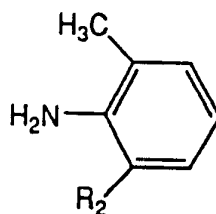
I

e dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que R_1 é metilo, etilo, cloro, metoxi, metiltio, ou metilamino;

R_2 é metilo ou cloro; e

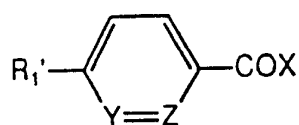
um de Y e Z é N e outro de Y e Z é CH, caracterizado por compreender:

a) a acilação de uma anilina de fórmula:



III

em que R_2 é o mesmo que anteriormente definido com um composto acilo de fórmula:



II

em que X é bromo, cloro, ou -OH, R_1 é metilo, etilo, cloro, metoxi ou metiltio, e Y e Z são como anteriormente definidos para fornecer compostos de fórmula I, em que R_1 é R_1' ;

b) a reacção de um composto de fórmula I, em que R_1 é cloro com metilamina para fornecer um composto de Fórmula I em que R_1 é metilamino; e

c) a conversão facultativa do produto resultante num seu sal farmaceuticamente aceitável.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que R_2 é metilo.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto em que Y é N e Z é CH.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar N-(2,6-dimetilfenil)-6-metil-3-piridinocarboxamida ou um seu sal de adição de ácidos farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 28 de Junho de 1990



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA